

“Prescripción de antipsicóticos a adolescentes esquizofrénicas embarazadas por psiquiatras que trabajan en el sistema público de salud de la ciudad de Buenos Aires”

Maestranda: Silvina Noemí Guerra

**Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Fundación H. A
Barceló**

Maestría en Neuropsicofarmacología

Director: Dr. Rubén Barenbaum

Contacto: silvinaguerracorreo@yahoo.com.ar

RESUMEN

La adolescencia, es el período de la vida que va desde la infancia a la adultez y según la OMS se extiende entre los 10 y los 19 años. (OMS, 2024) Durante la misma se produce la maduración del sistema reproductor y como consecuencia, en las mujeres, la aparición de la capacidad de concebir.

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica grave que la padece el 1% de la población mundial. La forma hebefrénica tiene inicio en la adolescencia y su evolución y pronóstico empeoran en forma inversamente proporcional a la edad de inicio de los síntomas.

El embarazo en las pacientes con esquizofrenia debe considerarse de alto riesgo. Lo mismo ocurre con el embarazo adolescente.

En el presente trabajo se estudiaron los criterios de los psiquiatras de hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires para prescribir antipsicóticos en adolescentes embarazadas que padecen esquizofrenia.

Al presentarse una paciente con estas características, es frecuente que se susciten cuestionamientos dentro del equipo de trabajo que dificultan la implementación del tratamiento psiquiátrico, en especial el psicofarmacológico.

La indicación de los antipsicóticos en estas pacientes debe ser acorde con las pautas propias de la prescripción de psicofármacos en las pacientes en desarrollo, especialmente en las pacientes más jóvenes

Sin embargo, en los criterios empleados para la prescripción de antipsicóticos en el grupo de interés no apareció ninguna especificación relacionada con aspectos psicofarmacológicos propios de individuos en desarrollo.

La mayoría de los participantes refiere continuar con la indicación del tratamiento ya instaurado teniendo en cuenta tratamientos y descompensaciones anteriores. Los psiquiatras encuestados eligieron con mayor frecuencia el haloperidol, seguido de la risperidona tanto para la esquizofrenia compensada como para las descompensaciones de la enfermedad de base.

Resulta imperativo insistir en que los seguimientos de los embarazos en las adolescentes deben ser de los más cuidadosamente controlados debido a los factores de riesgo que acarrea esta etapa de la vida más aún si está acompañada por una enfermedad como la esquizofrenia. El sostén de la familia y los cuidadores es fundamental para mejorar una adherencia al tratamiento que suele ser pobre y para monitorear la correcta administración de la medicación.

Palabras clave:

ANTIPSIKÓTICOS – ADOLESCENTES - ESQUIZOFRENIA – EMBARAZO

ABSTRACT

Adolescence is the period of life that goes from childhood to adulthood and according to the WHO it extends between 10 and 19 years. (WHO, 2024) During this period, the maturation of the reproductive system occurs and, as a consequence, in women, the appearance of the ability to conceive.

Schizophrenia is a serious psychiatric illness that affects 1% of the world's population. The hebephrenic form begins in adolescence and its evolution and prognosis worsen in inverse proportion to the age at which symptoms begin.

Pregnancy in patients with schizophrenia should be considered high risk. The same goes for teenage pregnancy.

In the present work, the criteria of psychiatrists from public hospitals in the city of Buenos Aires for prescribing antipsychotics in pregnant adolescents suffering from schizophrenia were studied.

When a patient presents with these characteristics, it is common for questions to arise within the work team that make it difficult to implement psychiatric treatment, especially psychopharmacological treatment.

The indication of antipsychotics in these patients should be in accordance with the guidelines for prescribing psychotropic drugs in developing patients, especially in younger patients.

However, in the criteria used for the prescription of antipsychotics in the group of interest, no specification related to psychopharmacological aspects specific to developing individuals appeared.

The majority of participants reported continuing with the indication of the treatment already established, taking into account previous treatments and decompensations. The psychiatrists surveyed most frequently chose haloperidol, followed by risperidone for both compensated schizophrenia and decompensations of the underlying disease.

It is imperative to insist that monitoring of pregnancies in adolescents must be the most carefully controlled due to the risk factors that this stage of life entails, even more so if it is accompanied by an illness such as schizophrenia. The support of family and caregivers is essential to improve adherence to treatment, which is usually poor, and to monitor the correct administration of medication.

Key words

ANTIPSYCHOTICS – ADOLESCENTS – SCHIZOPHRENIA – PREGNANCY

RESUMO

A adolescência é o período da vida que vai da infância à idade adulta e segundo a OMS se estende entre 10 e 19 anos. (OMS, 2024) Nesse período ocorre a maturação do aparelho reprodutor e, como consequência, nas mulheres, o aparecimento da capacidade de conceber.

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica grave que afeta 1% da população mundial. A forma hebefrênica inicia-se na adolescência e sua evolução e prognóstico pioram na proporção inversa à idade de início dos sintomas.

A gravidez em pacientes com esquizofrenia deve ser considerada de alto risco. O mesmo vale para a gravidez na adolescência.

No presente trabalho foram estudados os critérios dos psiquiatras de hospitais públicos da cidade de Buenos Aires para prescrever antipsicóticos em adolescentes grávidas com esquizofrenia.

Quando um paciente apresenta essas características, é comum que surjam dúvidas na equipe de trabalho que dificultam a implementação do tratamento psiquiátrico, principalmente o tratamento psicofarmacológico.

A indicação de antipsicóticos nesses pacientes deve estar de acordo com as diretrizes para prescrição de psicotrópicos em pacientes em desenvolvimento, principalmente em pacientes mais jovens.

Porém, nos critérios utilizados para prescrição de antipsicóticos no grupo de interesse, não apareceu nenhuma especificação relacionada a aspectos psicofarmacológicos específicos de indivíduos em desenvolvimento.

A maioria dos participantes relatou continuar com a indicação do tratamento já estabelecido, levando em consideração tratamentos anteriores e descompensações. Os psiquiatras pesquisados escolheram com maior frequência o haloperidol, seguido pela risperidona tanto para a esquizofrenia compensada quanto para as descompensações da doença de base.

É imprescindível insistir que o acompanhamento da gravidez em adolescentes deve ser o mais cuidadosamente controlado devido aos fatores de risco que esta fase da vida acarreta, ainda mais se for acompanhada de uma doença como a esquizofrenia. O apoio dos familiares e cuidadores é essencial para melhorar a adesão ao tratamento, que geralmente é ruim, e para monitorar a correta administração dos medicamentos.

Palavras-chave

ANTIPSICÓTICOS – ADOLESCENTES - ESQUIZOFRENIA – GRAVIDEZ

ÍNDICE

RESUMEN - ABSTRACT - RESUMO	2
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	10
Pregunta de Investigación.....	12
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
CAPÍTULO II. ESTADO DE LA CUESTIÓN	17
Antipsicóticos y efectos adversos fetales	17
Antipsicóticos y metabolismo materno	19
Conducta médica en adolescentes embarazadas con esquizofrenia.....	20
CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO	21
Esquizofrenia	22
Concepto y definición	22
Concepto	22
Definición	23
Etiología de la esquizofrenia	23
Clínica. Inicio y Sintomatología.....	23
Esquizofrenia en la mujer. Factores de riesgo. Estresores.....	27
Esquizofrenia en la adolescencia´.....	28

Esquizofrenia hebefrénica. Hebefrenia	28
Adolescencia y embarazo	30
Algunos datos numéricos	30
Esquizofrenia y embarazo	31
Psicofármacos y embarazo	33
Efecto de los fármacos en el feto	33
Efectos de los antipsicóticos en la embarazada	34
Psicofármacos, esquizofrenia y embarazo	37
Psicofármacos en psiquiatría infanto juvenil	38
CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA	40
Tipo de diseño e instrumento de investigación.....	40
Universo.....	40
Población	40
Muestra.....	40
Variables.....	41
Fuente e instrumento.....	42
Procedimientos	42
Modelo de encuesta	43
Recolección de datos	45

CAPÍTULO V. RESULTADOS	46
Descripción e interpretación de los resultados.....	46
Variables en relación con el psiquiatra	46
Criterios de tratamiento. Variables.	50
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	60
Discusión.....	60
Conclusiones	63.
BIBLIOGRAFÍA65

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La adolescencia, es el período de la vida que va desde la infancia a la adultez. Según la OMS se extiende entre los 10 y los 19 años. (OMS, 2024) Durante la misma se produce la maduración del sistema reproductor y como consecuencia, en las mujeres, la aparición de la capacidad de concebir.

Es conocida la frecuente renuencia de los pacientes a la medicación psicofarmacológica por diversas razones (miedo a aumentar de peso, miedo a volverse adicto, miedo a que le digan “loco”, etc.). Este estigma, que solo es una porción del estigma de la enfermedad mental, alcanza en alto grado también a la familia de las adolescentes esquizofrénicas y aumenta la posibilidad de adherencia inadecuada al tratamiento. (Ng, Bernardo, 2022, López Gil & col, 2024)

Dentro de la relación médico paciente es preciso trabajar tales miedos y ansiedades realizando una cuidadosa psicoeducación.

A lo antedicho debemos sumar la complejidad que conlleva la prescripción de antipsicóticos, como la de psicofármacos en general, en psiquiatría infanto-juvenil dado que esta etapa de la vida es de gran crecimiento y desarrollo de todo el organismo. El cerebro no escapa a ello y a la gran sensibilidad que tiene en este período a estímulos internos y externos sean estos positivos o negativos. Entre estos estímulos se incluye a la medicación psicofarmacológica la que interviene químicamente en las redes neuronales con el objetivo de influir favorablemente en la neuroplasticidad. De tal manera se busca la rehabilitación a nivel molecular. (Dombovy, 2011)

La prescripción de psicofármacos a una mujer embarazada debe tener en cuenta las necesidades de la madre como el eventual impacto en el crecimiento y desarrollo del feto el

que presenta enormes cambios y a gran velocidad. Además, se conoce que existen determinados momentos en los que es más vulnerable a noxas especialmente durante el primer trimestre de vida intrauterina. (Kostaras, 2005; Mazaira, 2013)

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas más representativas. Se considera uno de los principales problemas médicos a nivel mundial, a pesar de su relativamente baja incidencia (American Psychiatric Association, 2013).

Afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. (European Brain Council, 2021). Esta proporción aplicada a una población en Argentina al 01/07/2021 de 45.808.747 ciudadanos, permite estimar que el total de personas afectadas de esquizofrenia se ubicaría en alrededor de 450.000. (Gargoloff & col, 2022)

La esquizofrenia es el trastorno mental más grave porque ataca la esencia misma de la personalidad, el fundamento del ser y su libertad. Es más grave y de peor pronóstico cuanto más temprano sea su inicio. (Ricardo Ramírez, 2023)

Una de las estrategias para su tratamiento es la medicación psicofarmacológica. Los fármacos que constituyen la piedra angular para esta enfermedad son los denominados antipsicóticos los que se pueden clasificar en dos grandes grupos: antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos.

La bibliografía disponible sobre psicofármacos y embarazo es extensa. Sin embargo,

entre los trabajos no hay coincidencia en cuanto a si es preferible el uso de ciertos psicofármacos o si el riesgo para el feto y la embarazada justifica no usarlos, especialmente si se trata de patologías graves.

Altshuler & cols. (1996) advierten que cuando la paciente esquizofrénica se embaraza se impone sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con antipsicóticos. Tal situación requiere una evaluación de la eficacia clínica frente a los riesgos de toxicidad para la madre, el

feto y el recién nacido. En segundo lugar, la consideración de los riesgos que implica la psicosis no tratada tanto para la madre, el feto, el recién nacido, el lactante y el niño. (Altshuler & cols, 1996; Metha & col., 2016). En tercer lugar, la valoración de los riesgos y beneficios del uso de terapias alternativas, por ejemplo, terapia cognitivo-conductual o terapia electroconvulsiva. (Altshuler & cols., 1996) Existe un amplio consenso en que ninguna opción de tratamiento está exenta de riesgos. (Pinkofsky 2000)

El psiquiatra se encuentra con cierta frecuencia ante situaciones en las que se combinan la adolescencia, la esquizofrenia y el embarazo, combinación que no se encontró especificada en los trabajos, guías y recomendaciones nacionales e internacionales consultadas. Tres situaciones combinadas en las que es importante el trabajo en interdisciplina y en que la toma de decisiones del psiquiatra en muchos casos urge. Trabajo interdisciplinario que difiere del realizado cotidianamente por una cantidad considerable de especialistas.

Cuando el cuestionamiento proviene del propio equipo de trabajo se complica. No sólo para el psiquiatra cuyo rol corre el riesgo de quedar homologado al de “médico administrador” sino también para la paciente: una grieta en el equipo la expondría a un mayor montante de miedo y ansiedad.

Debido a las dificultades planteadas es que en esta investigación se decidió estudiar los criterios que siguen médicos especialistas en psiquiatría en su práctica cotidiana para prescribir antipsicóticos en adolescentes con esquizofrenia que estén cursando un embarazo.

Pregunta de Investigación

¿Qué criterios utilizan los psiquiatras del sistema público de salud de la ciudad de Buenos Aires para prescribir un antipsicótico a una adolescente esquizofrénica embarazada?

Justificación

Se intenta conocer cuáles son los criterios de los psiquiatras de hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires para prescribir antipsicóticos en adolescentes embarazadas que padecen esquizofrenia. Al presentarse una paciente con estas características, es frecuente que se susciten cuestionamientos dentro del equipo de trabajo que dificultan la implementación del tratamiento psiquiátrico, en especial el psicofarmacológico. Con respecto a esto, Cantilino expresa: "El riesgo asociado al uso de psicofármacos en el embarazo se sobreestima en todas las especialidades médicas excepto en psiquiatría. En lo relativo a esta situación es cardinal que en el equipo tratante de estas pacientes haya información, actualización y comunicación." (Cantilino, 2014; Ram, 2015)

Existen variados trabajos sobre embarazo y esquizofrenia e inclusive lineamientos de tratamiento de la paciente con esquizofrenia durante el embarazo y el puerperio. (Altshuler, 1996; ACOG, 2023)

La mayoría enfatiza qué no hay que hacer y no se extiende en qué sí hay que hacer. Por lo tanto, al momento de la decisión, esta queda en manos del médico y la paciente. (Ram, 2015)

En la situación aquí estudiada, la decisión queda en manos del médico, la paciente y/o sus padres o representantes legales. En Argentina, el marco legal para trabajar en tal decisión se encuentra en una serie de normas que se refieren a temas como la autonomía progresiva de las personas, el consentimiento informado, los derechos de los pacientes y de los niños. Ejemplos de ellas son el Código Civil y Comercial, la Convención de Derechos del Niño, Código de Ética Médica, Principios para la Protección de los Enfermos Mentales de la ONU, ley los Derechos del Paciente, entre otras. (Vasallo, 2017)

Por otro lado, se conoce que el tratamiento con antipsicóticos en la franja entre los 10 y los 19 años presenta características propias relacionadas con aspectos del desarrollo tanto fisiológico

(farmacodinamia, farmacocinética) como psicológico, la relación con los padres o cuidadores, la adherencia al tratamiento, los aspectos éticos y los medicolegales. (OMS, 2024; Klykylo, 2014)

El tratamiento de los pacientes con enfermedades mentales graves requiere un equipo interdisciplinario. Al equipo infantojuvenil se le suma todo lo relativo al control del crecimiento, desarrollo, la familia o cuidadores y la escolaridad.

En el caso de pacientes con la complejidad que se plantea aquí es fundamental el trabajo coordinado estrechamente con especialistas en adolescencia como obstetricia, ginecología y pediatría más la institución donde nacería el niño.

En la revisión realizada para esta investigación, no se ha encontrado algún apartado especial para aquellas pacientes que reúnan las tres características: adolescencia, esquizofrenia y embarazo.

Objetivos

Considerando lo enunciado previamente, y siguiendo el problema de investigación central se plantearon los siguientes objetivos.

1- Objetivo general

Averiguar cuáles son los criterios que siguen los médicos especialistas en psiquiatría para indicar un antipsicótico a una adolescente embarazada que padece esquizofrenia.

2- Objetivos específicos

1. Identificar los criterios de psiquiatras para, ante una adolescente embarazada con esquizofrenia descompensada:
 - a. prescribir un antipsicótico *de novo*.

- b. prescribir antipsicóticos típicos o atípicos.
 - c. dentro de cada grupo de antipsicóticos, si hay alguno en particular que sea el más elegido.
2. Identificar los criterios de psiquiatras para, ante una adolescente embarazada con esquizofrenia compensada:
- a. continuar el tratamiento con el mismo antipsicótico
 - b. continuar el tratamiento con otro antipsicótico
 - c. interrumpir el tratamiento con antipsicóticos
3. Analizar si existe coincidencia de criterios para el uso de antipsicóticos en adolescentes esquizofrénicas embarazadas entre psiquiatras del sistema de salud público de la CABA

En el periodo de la vida que nos ocupa, teniendo en cuenta que la esquizofrenia *per se* puede exponer a situaciones graves, que cada cuadro clínico es variable, que existe variedad de antipsicóticos a disposición y que hay dos vidas que cuidar, pretender establecer un algoritmo de tratamiento sería inadecuado. Sí consideramos pertinente conocer el estado actual de los criterios teórico prácticos empleados por los colegas para la prescripción de antipsicóticos en adolescentes esquizofrénicas embarazadas y la disponibilidad de estos para su uso en un ámbito público como es el hospitalario aquí estudiado.

Tales datos podrían aportar material para

- comparar las respuestas con las guías existentes de uso de psicofármacos en pacientes esquizofrénicas adultas embarazadas
- tomar decisiones con mayor celeridad teniendo en cuenta las medicaciones disponibles en el ámbito de trabajo.
- contribuir en instancias de actualización y perfeccionamiento en el tema para especialistas.
- promover un mayor consenso entre los profesionales del hospital

CAPÍTULO II. ESTADO DE LA CUESTIÓN

Kulkarni & col coinciden en que la mayor preocupación con respecto al uso de medicación durante el embarazo es el riesgo de malformaciones para el feto especialmente cuando la exposición ocurre en el primer trimestre. Aunque se sabe que todos los medicamentos psicotrópicos atraviesan la placenta, existe incertidumbre con respecto a los efectos teratogénicos de los antipsicóticos en el embarazo. Una de las razones de esto es la falta previa de evidencia de alta calidad. La realización de ensayos controlados aleatorios en mujeres embarazadas no es aceptable debido a cuestiones éticas. Como resultado, los mejores datos disponibles en esta área provienen de estudios observacionales prospectivos. (Kularni & col, 2015)

Antipsicóticos y efectos adversos fetales

Altshuler y col distinguen tres efectos primarios asociados con el uso de medicación durante el embarazo: teratogenia, síndromes perinatales y secuelas del comportamiento luego del nacimiento. Admite que para muchos fármacos hay datos de suficiente peso con respecto a la teratogenia como la exposición en el primer trimestre a antipsicóticos típicos de baja potencia (especialmente clorpromazina), litio, algunos anticonvulsivantes y benzodiazepinas.

En 1996 elaboraron guías para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas específicas durante el embarazo (incluyendo a la esquizofrenia). Concluyeron que el riesgo absoluto de malformaciones congénitas es bajo para la mayoría de los psicofármacos utilizados durante los meses de gestación. (Altshuler, 1996)

Recientemente se dieron a conocer una serie de principios generales para el uso psicofármacos en esquizofrenia durante el embarazo y el puerperio (ACOG American College

of Obstetricians and Gynecologists, 2023). En las psicosis graves recomienda la continuación de la psicofarmacoterapia tanto en el embarazo como durante la lactancia.

El estudio llevado a cabo en 2016 por Huybrechts & cols sugirió que los antipsicóticos atípicos utilizados en etapas tempranas del embarazo no aumentan significativamente el riesgo de malformaciones congénitas en general o malformaciones cardíacas en especial.

Sin embargo, el estudio de Ellfolk & cols sobre antipsicóticos atípicos y malformaciones congénitas publicado en 2021 encontró que el uso de olanzapina en las etapas tempranas del embarazo se asoció con el aumento del riesgo de malformaciones congénitas en especial del aparato musculo esquelético.

El haloperidol, considerado seguro, en algunos estudios apareció asociado con un riesgo levemente incrementado de malformaciones en extremidades fetales al ser utilizado en forma prolongada. (Aftab & Shah, 2017; Mc Cullar & Heggeness, 1975; Iqbal, 2005; Diav-Citrin, 2005)

Debido a que no encontraron malformaciones congénitas vinculadas a su uso, algunos autores opinan que la risperidona debería ser el fármaco de primera elección para las pacientes embarazadas. (Mackay, 1998; Ratnayake & Libretto, 2002)

Algo diferente se evidenció a través de un estudio publicado en 2020: los antipsicóticos no se han asociado con un aumento de los defectos congénitos con excepción de la risperidona y, potencialmente de la paripelidona. (Betcher & cols)

Según Appiani no existen en la actualidad reportes de malformaciones mayores asociados al uso de quetiapina, risperidona y ziprazidona mientras que con clozapina existe un reporte de 2 casos de convulsiones neonatales. (Appiani, 2016)

En un estudio sobre clozapina de 1994, Barns & cols. encontraron que este antipsicótico atípico se acumula en el suero fetal, lo que puede deberse a la alta concentración de albúmina en el

suero del feto o al atrapamiento de iones en el compartimento del fetal, produciendo un gradiente de pH en el feto. Esto puede contribuir al aumento de las tasas de síndrome del niño flácido, la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y las convulsiones en los fetos. Además, el uso de clozapina durante el embarazo o la lactancia puede estar asociado con un mayor riesgo de agranulocitosis y otras complicaciones en la descendencia. (Metha & col., 2016)

Antipsicóticos y metabolismo materno

En cuanto al efecto sobre la madre, los medicamentos antipsicóticos, como la olanzapina o la quetiapina (Betcher; Gottlieb & Koyfman, 2017), pueden causar efectos secundarios metabólicos que incluyen aumento de peso, resistencia a la insulina y diabetes mellitus. (Kucukgoncu & col 2020).

Los antipsicóticos atípicos se utilizan con mayor frecuencia por los efectos extrapiramidales de los típicos. En un estudio que analizó los datos del National Birth Defects Prevention Study entre 1997 y 2011 se observaron asociaciones elevadas entre el uso de antipsicóticos atípicos en las primeras etapas del embarazo y defectos cardíacos (especialmente tetralogía de Fallot), paladar hendido, atresia/estenosis anorrectal y gastrosquisis. Resulta de interés destacar que el uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo fue más común entre mujeres con obesidad previa al embarazo y mujeres que informaron haber consumido drogas ilícitas antes y durante el embarazo, haber fumado, consumido o haber usado otros medicamentos psiquiátricos durante el embarazo. (Anderson & col, 2019)

Conducta médica en adolescentes embarazadas con esquizofrenia

Los riesgos conocidos del uso de medicamentos antipsicóticos deben sopesarse frente a las consecuencias de la enfermedad psiquiátrica no tratada en la madre, que se sabe relacionada con parto prematuro, bajo peso al nacer, perímetro cefálico reducido y deterioro de las evaluaciones funcionales (Viguera & Cohen 1998, Craig & Abel 2001), así como la desnutrición materna y la negativa o la incapacidad de la embarazada de participar en la atención prenatal (Gjere 2001). Los malos resultados clínicos para las madres también pueden conducir a una peor interacción entre la madre y el bebé (Howard y Abel 2004). Las mujeres con enfermedades psiquiátricas graves que quedan embarazadas también tienen más probabilidades de quedarse sin el apoyo de su pareja y tener actitudes negativas hacia el embarazo (Rudolph & col. 1990). Se sabe que los síntomas empeoran durante el embarazo (Craig & Abel 2001) y que pueden ocurrir intentos de suicidio y/o infanticidio por parte de la madre en el puerperio. (Gjere 2001; Gentile 2004; Saha, 2015).

Tanto los cambios en la dosificación de medicamentos como el cese completo de la medicación o el embarazo mismo pueden empeorar trastornos psiquiátricos previamente bien manejados. (Altshuler, 1998; Craig & Abel 2001; Appiani, 2016; Aftab & Shah, 2017)

Si bien se conocen algunos efectos de ciertos psicofármacos sobre el feto y malformaciones congénitas los estudios disponibles aún no son suficientes para conocer el impacto de la exposición prenatal a cualquier psicofármaco sobre el posterior desarrollo del niño. (Gentile, 2010)

Cabe señalar que, en 2023, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ha manifestado su desacuerdo con mantener o suspender tratamientos psicofarmacológicos sólo por causa del embarazo o la lactancia.

CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO

Definiciones de interés para el presente estudio:

Descompensación

En la acepción como término médico, el diccionario de la Real Academia Española define descompensación del siguiente modo:

“Estado funcional de un órgano enfermo, especialmente del corazón, que no es capaz de subvenir a las exigencias habituales del organismo a que pertenece.”

Primer episodio psicótico

Es una entidad clínica en la que el paciente experimenta por primera vez síntomas psicóticos como delirios, alucinaciones y/o pensamiento desorganizado. (Chart Pascual & col. 2023)

Recaída

No existe una definición definitiva de lo que se considera recaída en la esquizofrenia, como se evidencia en una revisión sistemática que encontró 54 definiciones diferentes en los 81 estudios incluidos (Moncrieff & col., 2020). La recurrencia de síntomas psicóticos, particularmente los positivos, y los cambios significativos en el funcionamiento o la conducta, son los criterios que cuentan con mayor consenso a la hora de definir recaída en esquizofrenia.

Denominaremos “descompensación” al primer episodio psicótico y a las recaídas.

Esquizofrenia Resistente al Tratamiento (ERT)

John Kane (1988), introdujo esta denominación para referirse a una población de pacientes en los que habían fallado tres tratamientos previos y en los que se estudió la respuesta de la clozapina, siendo considerado el primer estudio que evaluó específicamente esta población. Sin embargo, aún coexisten varias definiciones de ERT que dificultan la evaluación situacional de este problema. (Corrales & cols., 2021)

ESQUIZOFRENIA

Concepto y definición

Concepto

El término esquizofrenia agrupa un conjunto de trastornos de etiología heterogénea y manifestaciones clínicas, respuesta terapéutica, curso evolutivo y pronóstico que pueden diferir de un paciente a otro, e incluso en un mismo paciente a lo largo de la evolución del trastorno. Aunque se habla de esquizofrenia como una entidad única, sería más correcto hablar de esquizofrenias, ya que el plural es más acorde con la heterogeneidad de síntomas clínicos que pueden aparecer.

Las esquizofrenias rompen con la continuidad histórico-espiritual de una persona, ya que la alienan transitoria o definitivamente. El paciente frecuentemente no puede comprender la realidad, la juzga mal, no tiene conciencia (conocimiento) clara de lo que sucede consigo mismo ni con el mundo como tampoco la necesidad de un tratamiento (OMS, 2021; CIE-11 2021; Gargoloff y col, 2022; Owen, 2016).

Definición

Según Minkowski la esquizofrenia constituye “una pérdida del contacto vital con la realidad”.

También puede decirse que es una “demencia pragmática”, ya que el esquizofrénico no puede valorar y adaptarse a las diferentes situaciones cotidianas. (Monchablon)

Etiología de la esquizofrenia

Si bien la esquizofrenia tiene un fuerte componente genético, con una heredabilidad de alrededor del 80%, también existe una gama muy significativa de exposiciones ambientales y de factores estresantes que se implican en el primer episodio psicótico. (Khavari 2020)

Esta hipótesis dirige la atención hacia factores de riesgo que afectan el desarrollo del sistema nervioso durante el embarazo y el parto (estrés, infecciones, problemas inmunológicos y deficiencias nutricionales maternas, complicaciones del embarazo y del parto), como en la vida de estas personas ya vulnerables al nacer por factores socioeconómicos, traumatismos, situaciones adversas y privaciones en la infancia, situaciones de estrés, consumo de cannabis en la adolescencia.(Khavari 2020, Rybakowski 2020)

Clínica de la esquizofrenia

Inicio

El típico inicio de la esquizofrenia es entre el final de la adolescencia y el principio de la edad adulta, algo más tardíamente en las mujeres (Charlson 2018). En la evolución a largo plazo, entre 1% y 20% de las personas experimentan un solo episodio de psicosis (Remington 2017), más de

la mitad tuvieron recaídas (Moges 2021) y con frecuencia los síntomas fluctúan con el tiempo, aunque menos con la continuidad del tratamiento (Ceraso, 2020). Los estudios revelan que cuanto más joven se inicia, suele evolucionar en forma más compleja y desfavorable (Immonen 2017). Dado que los primeros episodios psicóticos suelen ocurrir en el período inicial de la esquizofrenia, razón por lo cual pueden verse afectada su educación, el desarrollo de sus vocaciones y la generación de los vínculos interpersonales con consecuencias negativas a futuro, resultados que serán más serios cuanto más se demore el comienzo del tratamiento durante las recaídas o no se sostenga para evitarlas (Immonen 2017)

Sintomatología

Los síntomas de la esquizofrenia pueden ser diferentes entre una persona y otra, pero generalmente se dividen en tres categorías principales: positivos, negativos y cognitivos.

- Síntomas positivos: una persona con síntomas positivos suele presentar percepciones y pensamientos alterados, y puede tener dificultades para reconocer lo que es real y lo que no lo es. Para algunas personas, estos síntomas aparecen y desaparecen. Para otras, los síntomas se estabilizan con el tiempo. Los síntomas psicóticos incluyen alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento
- Síntomas negativos: Los síntomas negativos incluyen la pérdida de motivación, de interés o del disfrute de las actividades diarias, así como alejamiento de la vida social, dificultad para mostrar emociones y problemas para funcionar normalmente. Entre los síntomas negativos se encuentran: tener problemas para planificar y ceñirse a las actividades rutinarias, como ir de compras; tener dificultad para prever cosas y sentirse motivado por

el placer en la vida cotidiana, hablar con voz apagada y mostrar una expresión facial limitada.

Resulta clínicamente conveniente hablar de síntomas negativos primarios y secundarios.

Los primarios son aquellos síntomas que son una expresión directa de la fisiopatología de la esquizofrenia. No son transitorios y tienden a persistir en el tiempo.

Los síntomas negativos secundarios corresponden al resultado de otros síntomas causados por otros factores, tal como: el caso de la anhedonia o la abulia. En este grupo de síntomas estarían englobados los efectos secundarios de los efectos derivados del tratamiento psicofarmacológico.

- Síntomas cognitivos Los síntomas cognitivos incluyen problemas de atención, concentración y memoria. Estos síntomas pueden dificultar el seguimiento de una conversación, aprender cosas nuevas o recordar citas. El nivel de funcionamiento cognitivo de una persona es uno de los mejores predictores de su funcionamiento diario. Los síntomas cognitivos incluyen: problemas para procesar la información para la toma de decisiones, problemas para usar la información inmediatamente después de aprenderla, dificultad para concentrarse o prestar atención. (Departamento de Salud y Servicios humanos de los Estados Unidos, 2024)

Epidemiología

Incidencia: El riesgo relativo de padecer esquizofrenia es relativamente bajo, con una incidencia media de 15.2 cada 100.000 personas por año (McGrath & col, 2004).

Prevalencia

- General: La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. (European Brain council . Schizofrenia Fact Sheet). Si bien no hay a la fecha un estudio sobre el número de personas con esquizofrenia en Argentina, numerosas investigaciones internacionales y fuentes de información (Moreno-Küstner, 2018) permiten deducir que en el país se replicaría el mismo porcentaje (Gargoloff & col, 2022)
- Por sexo: Es más frecuente en hombres que en mujeres (Ministerio de Sanidad, 2021)
- Por edad: La frecuencia se duplica para los varones entre los 20 y los 49 años y se iguala a partir de los 65. En este momento se verifica un leve incremento de la prevalencia en la mujer con respecto a los varones. (Ministerio de Sanidad.2021)
- Otros datos: son evidentes grandes diferencias regionales en las tasas de prevalencia debido a las disparidades en la urbanidad y los patrones de inmigración. (Kahn 2015)
- En cuanto a los porcentajes de pacientes que presentan ETR, estos son muy variables. De acuerdo con Lieberman solo una pequeña proporción de pacientes (10% a 15%) son resistentes al tratamiento al inicio de la enfermedad; sin embargo, entre el 30% y el 60% de los pacientes pueden eventualmente, volverse resistentes al tratamiento o sólo responder en forma parcial.(Lieberman & col., 1993).

Esquizofrenia en la mujer. Factores de riesgo. Estresores.

Einarson & Boskovik explican que los embarazos en mujeres con esquizofrenia deben considerarse de alto riesgo debido a que se constata peor nutrición, menor atención prenatal y mayor consumo de alcohol, tabaco y otras drogas ilícitas. (Einarson & Boskovik, 2009)

Jablensky & cols. estudiaron 3 grupos de mujeres embarazadas 1 con diagnósticos de esquizofrenia, 2 con trastorno afectivo mayor y 3 sin diagnóstico psiquiátrico. Encontraron que las mujeres con esquizofrenia eran solteras con mayor frecuencia que en los otros dos grupos estudiados. Además, hallaron más probable que las parejas de estas mujeres estuvieran desempleadas o discapacitadas (con certificado de discapacidad) a veces por un trastorno mental.

Se han identificado factores de riesgo materno filiales predisponentes para la esquizofrenia: desnutrición materna durante el embarazo, los procesos infecciosos durante la gestación o el parto, las complicaciones obstétricas, así como otras enfermedades. Las experiencias de vida temprana traumáticas, la negligencia, el acoso y otros tipos de privación durante la infancia se han postulado como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia.

Según la OMS, la esquizofrenia se ha descrito con mayor frecuencia entre las personas solteras y en aquellas que pertenecen a estratos socioculturales más bajos. Aunque quizás, estos datos deban interpretarse con precaución, ya que podrían ser consecuencia del trastorno, en lugar de factores de riesgo. De igual modo, ha señalado un aumento en la incidencia de la esquizofrenia asociado a la migración, aunque este hecho podría estar relacionado con otros factores estresantes derivados de la adaptación cultural a los que hacen frente estos colectivos. (OMS, 2019)

Esquizofrenia en la adolescencia

Habiendo ya caracterizado algunos conceptos sobre “la” esquizofrenia resulta pertinente describir la forma clínica por excelencia que se presenta en la adolescencia.

Mientras estuvieron vigentes las clasificaciones internacionales DSM IV y CIE 10 tal vez hubiera sido más breve la definición y descripción: “la forma de esquizofrenia que característicamente se presenta en la adolescencia es la esquizofrenia hebefrénica”.

El diagnóstico de la esquizofrenia implica una serie de manifestaciones muy variadas a nivel del pensamiento (cognición), afectividad y comportamiento entre otros y a pesar de que existen muchos enfoques diagnósticos, sólo los manuales como el DSM-5 e ICD-11 lograron aceptación mundial. (Corrales & cols., 2021) Sus descripciones se emplean como un lenguaje en común. Desde el advenimiento del DSM 5 y la CIE 11 ya no se tienen en cuenta los tipos de esquizofrenia, por lo que la esquizofrenia hebefrénica “desapareció”.

Esquizofrenia hebefrénica

Si bien el término no se utiliza más en las clasificaciones internacionales actuales, clínicamente se sigue constatando la sintomatología clásica de la misma. Sintomatología a la que en la publicación homónima de 1871, Ewald Hecker denominó hebefrenia. De *hebe*, diosa griega de la juventud y *frenia*, mente. Varios autores incluyeron en sus clasificaciones el concepto de hebefrenia tanto en la clínica como en la denominación: Kraepelin (demencia precoz hebefrénica), Bleuler (esquizofrenia hebefrénica), Kleist (formas de hebefrenia: necia, depresiva, amanerada y apática improductiva), Leonhard (formas de hebefrenia: pueril, excéntrica, plana y

autística). La CIE 9 habló de psicosis esquizofrenia tipo hebefrénica y el DSM IV y la CIE 10 de trastorno esquizofrénico tipo hebefrénico.

Hebefrenia

Clínica de la hebefrenia

En la hebefrenia pueden presentarse ideas delirantes, elementos rudimentarios de delirio persecutorio o de influencia. Estos aparecen con frecuencia en forma de caprichos bizarros, artificiales y que a menudo parecen intencionales. En cuanto a la esfera afectiva, se describe una distimia triste y una notable superficialidad de sensaciones que contribuyen a la impresión de que los enfermos juegan o coquetean, más bien intencionalmente, con sus sensaciones melancólicas. Un humor más alegre contrasta precozmente con el humor triste. Junto con las quejas monótona de sus desgracias, consecuencias de sus pecados o persecuciones de las que es objeto, aparecen risas inmotivadas y bromas fuera de contexto.

La conducta es pueril. En algunos casos la actividad es exagerada y frecuentemente extraña y puede llegar al furor expansivo pronunciado. Esto puede expresarse como conductas sin ton ni son, callejeo o vagabundeo. En la escritura, aunque el hilo conductor se mantiene, se evidencia que el curso del pensamiento se embrolla durante un tiempo sin una articulación específica y sin puntuación.

Las alucinaciones (auditivas) son síntomas frecuentes en las enfermedades mentales y también en la hebefrenia en la que no tienen significación patognomónica. (Hecker, 1871)

Adolescencia y embarazo

Se ha definido el embarazo adolescente como la gestación en mujeres, cuyo rango de edad se considera adolescente independientemente de su edad ginecológica (León & col, 2008)

Una adolescente aún no ha completado su desarrollo, por lo que no estaría fuera de lo esperable que se viera superada por las exigencias de su hijo.

Algunos datos numéricos

En Argentina los adolescentes representan el 16,74% de los habitantes.

En 2013 la UNICEF y la SAP aportaron cifras que describían que la población infantojuvenil está disminuyendo. En el mismo estudio aportaron cifras que indicaban que por otro lado la maternidad adolescente se incrementa. (Garrote, 2018)

La situación se agrava con la persistencia creciente de embarazos a edades cada vez más tempranas dando origen a términos como las “niñas mamás” o embarazo infantil incluidas dentro del concepto de embarazo precoz (en menores de 16 años). (Hamel, 2000)

Factores de riesgo de embarazo en adolescentes con esquizofrenia

Dentro de los factores de riesgo para embarazo adolescente enumeramos aquellos que, según nuestra experiencia, se presentan con mayor frecuencia en las adolescentes con esquizofrenia: (Hamel, 2000)

- síndrome familiar específico: con marcada disfuncionalidad generalmente en familias monoparentales con uno de los padres alcohólicos historia de abuso sexual (a veces asociado con drogas),
- historia de inasistencias y deserción escolar, la que suele asociarse a los síntomas insidiosos o negativos de la esquizofrenia.
- más de 3 parejas sexuales previas y embarazos previos, en la esquizofrenia se acentúan por la incapacidad para el auto cuidado
- uso de tabaco, alcohol, cocaína, marihuana, (ídem anterior)
- impulsividad

En la misma línea, la OMS (2024), especifica que las madres adolescentes tienen mayor riesgo de eclampsia y los bebés de madres adolescentes tienen un mayor riesgo de padecer bajo peso al nacer, nacimiento prematuro y afección neonatal grave.

Esquizofrenia y embarazo

El embarazo puede acarrear complicaciones importantes en pacientes con esquizofrenia. Pacientes psiquiátricamente estables pueden empeorar debido a cambios en la dosificación de la medicación, interrupción de esta o al embarazo en sí. (Altshuler, 1998; Aftab, Sánchez-Waisen Hernandez & col, 2023)

Malformaciones congénitas

Todos los embarazos tienen un riesgo mínimo de malformaciones congénitas mayores entre 1-3 % y los embarazos de las mujeres con psicosis han demostrado presentar un riesgo mayor, independientemente del uso de antipsicóticos. Se ha estipulado la existencia de una asociación genética o ambiental de la esquizofrenia y las malformaciones congénitas. Esta hipótesis se sustenta en que en personas con esquizofrenia y sus parientes, hay un riesgo aumentado de malformaciones congénitas menores. (Kulkarni, 2015)

El estudio sobre el uso de antipsicóticos en embarazadas y riesgo de malformaciones congénitas (Huybrechts & col, 2016) sugiere que el uso de AP al inicio del embarazo generalmente no aumenta significativamente el riesgo de malformaciones congénitas en general o malformaciones cardíacas en particular.

A continuación, se reproduce la tabla que elaboraron los autores para ilustrar lo antedicho.

Riesgo absoluto de malformaciones congénitas en mujeres con y sin exposición a AP

Grupo expuesto	Cualquier Malformación			Malformación Cardíaca	
	No. Total	No. de Eventos	Riesgo por 1000 Población (95% CI)	No. de Eventos	Riesgo por 1000 Population (95% CI)
No expuesto	1 331 910	43 494	32.7 (32.4-33.0)	15 405	11.6 (11.4-11.7)
AP Típicos	733	28	38.2 (26.6-54.7)	a	13.6 (7.4-24.9)
AP Atípicos	9 258	412	44.5 (40.5-48.9)	150	16.2 (13.8-19.0)
Aripiprazol	1 756	75	42.7 (34.2-53.2)	27	15.4 (10.6-22.3)
Olanzapina	1 394	59	42.3 (33.0-54.2)	20	14.3 (9.3-22.1)
Quetiapina	4 221	182	43.1 (37.4-49.7)	70	16.6 (13.1-20.9)
Risperidona	1 566	80	51.1 (41.2-63.1)	29	18.5 (12.9-26.5)
Ziprasidona	697	26	37.3 (25.6-54.1)	a	12.9 (6.8-24.4)

AP: antipsicótico.

a Se han suprimido los tamaños de celda de 10 o menos de acuerdo con la política de supresión del tamaño de celda de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid.

El pequeño aumento en el riesgo de malformaciones observado con risperidona requiere estudios adicionales.

Por su parte Mehta & col. en su estudio sobre clozapina observan malformaciones congénitas en fetos expuestos a clozapina, aunque el riesgo no parece exceder el de la población general. (Mehta & col., 2017)

Complicaciones obstétricas

El embarazo en mujeres con esquizofrenia debería considerarse de alto riesgo debido a mal nutrición durante el embarazo, menores cuidados prenatales, mayor consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias de abuso. (Miller & col, 1998)

La esquizofrenia se ha asociado con una serie de complicaciones obstétricas y de evolución del embarazo como riesgo aumentado para retardo en el crecimiento intrauterino y partos prematuros. También complicaciones al nacer como mortinatos, bajo peso, hipotonía, letargia, temblor, síntomas extrapiramidales. (Sacker & col, 1996; Howard & col, 2003)

En un estudio llevado a cabo en 2003 se observó que las mujeres con esquizofrenia, en comparación con otras enfermedades psicóticas, tenían los mayores riesgos de complicaciones. Estos resultados adversos se encontraron a pesar de controlar otras variables, incluido el tabaquismo, la paridad, la edad, la educación y la hipertensión inducida por el embarazo. (Howard & col, 2003)

Psicofármacos y embarazo

Efectos de los fármacos en el feto

Los fármacos pueden provocar diferentes efectos en el organismo del feto según el momento de exposición ya que atraviesan la placenta.

Durante las dos primeras semanas de gestación: en este periodo se produce el efecto de todo o nada. O sea, el fármaco no tiene consecuencias sobre el embrión, o la madre no se entera que ha estado embarazada y se confunde con una menstruación.

Durante las semanas 3ª a 12ª: Es el período de la organogénesis y el del riesgo de que se produzcan malformaciones morfológicas macroscópicas. Cabe aclarar que existe un riesgo en la población general de padecer malformaciones congénitas que no se asocia con el uso de medicamentos durante el embarazo.

Durante el 2º y 3: Es el período de crecimiento y diferenciación. Pueden darse alteraciones funcionales, bioquímicas o histológicas que no se acompañan de alteraciones macroscópicas pero que pueden ocasionar alteraciones conductuales en el futuro (teratogenia conductual).

Durante el período prenatal (especialmente el último mes): Puede tener lugar la llamada toxicidad prenatal. Son los efectos directos o indirectos que puede presentar el neonato por medicaciones empleadas en el último trimestre del embarazo como síndrome de abstinencia y efectos adversos. (Mazaira, 2013; Appiani, 2016)

Efecto de los antipsicóticos en la embarazada

Los principales problemas no psiquiátricos de la salud materna relacionados con el uso de antipsicóticos durante el embarazo son el desarrollo de diabetes y el aumento de peso. Se informa que la exposición a antipsicóticos durante el embarazo aumenta el riesgo de desarrollo gestacional de diabetes mellitus (DMG) entre 1,78 y 2,44 veces. (Greenhalgh & col, 2016; Reis

& Källén, 2008) Por el contrario, algunos estudios no informaron ningún aumento en el riesgo de desarrollo de DMG con la exposición a antipsicóticos.

Según indican estudios recientes las pacientes con trastornos mentales graves (TMG) pueden tener una vulnerabilidad innata a la resistencia a la insulina y al desequilibrio de la glucosa. (Pillinger & col, 2017)

Algunas investigaciones de pacientes con un primer episodio de TMG que no habían recibido tratamiento previo han demostrado una mayor resistencia a la insulina, insulinemia en ayunas y glucemia más altos como también mayores tasas de diabetes mellitus en comparación con controles sanos. (Guha & col, 2014; Pillinger & col, 2017)

La evidencia ha indicado que el embarazo en sí reduce la sensibilidad a la insulina, muy probablemente relacionada con las hormonas placentarias provocando aumento de los niveles en forma compensatoria. (Buchanan, 2007)

Además, los medicamentos antipsicóticos pueden causar efectos secundarios metabólicos que incluyen aumento de peso, resistencia a la insulina y diabetes mellitus.

Un estudio sobre la base del registro médico de los nacimientos en Suecia que examinó los efectos de los antipsicóticos típicos y atípicos en el embarazo, encontró un aumento de casi el doble en el riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG) en las mujeres (Reis & Källén, 2008). Los medicamentos se dividieron en dos categorías, los de mayor potencial obesógeno y diabetogénico (olanzapina y clozapina) y el resto. Después de ajustar por posibles factores de confusión, se encontró un aumento del riesgo estadísticamente significativo (OR ajustado: 1,77 [IC del 95 %: 1,04 - 3,03]) para el último grupo, pero no para el primero (OR ajustado: 1,94 [IC del 95 %: 0,97 -- 3,91]). Sin embargo, después de la inclusión en el modelo del índice de masa corporal del embarazo temprano, ambos resultados se atenuaron y dejaron de ser estadísticamente significativos (Reis & Källén, 2008)

Psicofármacos antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos son los medicamentos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Los antipsicóticos también se han mostrado eficaces en la prevención de recaídas y de nuevas internaciones. De hecho, el tratamiento antipsicótico de mantenimiento, en ocasiones prescrito durante de por vida, es necesario para prevenir recaídas y preservar la calidad de vida de los pacientes.

Antipsicóticos típicos y atípicos

Los antipsicóticos se pueden clasificar en dos grandes grupos: antipsicóticos típicos y antipsicóticos atípicos.

- Antipsicóticos típicos o de primera generación

También conocidos como neurolepticos o tranquilizantes mayores. El primer fármaco utilizado como antipsicótico fue la clorpromazina de ahí que se suele referirse a ellos como de primera generación. Los antipsicóticos típicos se han mostrado eficaces en el manejo de los síntomas positivos. Su eficacia es menor para los síntomas negativos y cognitivos. A su vez los antipsicóticos típicos se dividen en los de baja potencia o sedativos, con acción predominantemente sedante y escasos efectos de tipo extrapiramidal (como la clorpromazina); los de alta potencia o incisivos, que producen una menor sedación y mayores síntomas extrapiramidales (como el haloperidol) y los de transición, de acción intermedia cuya acción está representada en su denominación (como la tioridazina).

- Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

El término antipsicótico atípico se ha utilizado para describir aquellos que presentan mayor eficacia para aliviar los síntomas negativos primarios de la esquizofrenia y que tienen menor capacidad para producir efectos adversos de tipo extrapiramidal. La clozapina se ha considerado el antipsicótico atípico por excelencia. En general se asocian con menos síntomas secundarios extrapiramidales y más efectos adversos de tipo metabólico (aumento de niveles de colesterol, glucemia, etc.).

Psicofármacos, esquizofrenia y embarazo

Efectos del embarazo sobre los medicamentos antipsicóticos

Los cambios en la fisiología de una mujer provocan que la farmacocinética de muchos medicamentos, incluidos los antipsicóticos, se vea afectada por factores como la dilución y hormonales, hepáticos y renales durante los períodos perinatal y posnatal. En consecuencia, es probable que cambien las dosis necesarias para que una mujer logre un control óptimo de la enfermedad psiquiátrica durante el embarazo. Según algunos autores durante el embarazo se requiere una dosis mayor de medicación antipsicótica para lograr las mismas concentraciones séricas del fármaco. (Seeman, 2004)

El sistema enzimático citocromo P450 es responsable del metabolismo de los antipsicóticos, predominantemente los sistemas de isoenzimas CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C19. (Lieberman & col, 2006) Se ha demostrado que durante el embarazo se produce un aumento del metabolismo de los fármacos por estas isoenzimas. (Anderson & col, 2005) Además, hay un aumento de alrededor de 5 a 8 litros en el agua corporal total, además de un aumento del volumen plasmático del 30 al 50%, lo que lleva a una expansión del volumen de distribución del fármaco. (Little, 1999)

Los fármacos antipsicóticos y sus metabolitos finalmente en el hígado se metabolizan por glucuronización antes de ser excretados por el riñón. (Anderson & col, 2005)

Debido al aumento del flujo sanguíneo renal y al consiguiente aumento de la tasa de filtración glomerular durante el embarazo, la eliminación renal de estos fármacos se produce a un ritmo más rápido. (Seeman, 2004)

Para complicar aún más estos factores, también se ha determinado que el aumento de los esteroides sexuales en el período perinatal puede actuar directamente sobre los receptores de neurotransmisores, equilibrando así la reducción en la concentración plasmática del fármaco, de modo que algunas mujeres pueden no necesitar concentraciones más altas del fármaco para controlar los síntomas. (Lieberman & col, 2006)

Psicofármacos en psiquiatría infantojuvenil

En la población pediátrica hay diferencias significativas con los adultos. Por ejemplo, la forma de administrar el medicamento difiere a la del adulto (posibilidad de ingerir comprimidos, palatabilidad, evitar procedimientos dolorosos y necesidad de colaboración o ayuda de cuidadores). A su vez, las implicancias propias con respecto a la maduración y crecimiento a medida que aumenta la edad, sumado a la influencia del desarrollo en los parámetros farmacocinéticos afecta directamente la magnitud de la respuesta al medicamento dando un perfil de efectos adversos único. (Barker y col, 2019)

En comparación con los algoritmos y guías para la prescripción en adultos, la información disponible acerca de cuándo y de qué forma se prescribe un psicofármaco es mucho más limitada

en la población que nos ocupa. Los psicofármacos aprobados por la FDA para niños y adolescentes son escasos y la mayoría de las veces se recurre a indicaciones “*off label*” basadas en estudios controlados en adultos, literatura al respecto y experiencia clínica. (Stahl, 2019)

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA

Tipo de diseño e instrumento de investigación

Argentina cuenta con alrededor de 5000 médicos psiquiatras según referencia de 2005 de la OMS. (Stagnaro & col) Esta investigación se dirigió a realizar un estudio de los criterios que siguen los psiquiatras en cuanto a la indicación de psicofármacos antipsicóticos en adolescentes esquizofrénicas embarazadas, tanto si están compensadas como si no lo están. Es exploratoria descriptiva, observacional, transversal y cualitativa.

La muestra se obtuvo a través de encuestas administradas a psiquiatras pertenecientes a distintos servicios de hospitales del sistema público de salud de la ciudad de Buenos Aires distribuidas por el método “bola de nieve”.

Universo

Médicos especialistas en psiquiatría general, infantil o infantojuvenil.

Población

El número total de médicos especialistas en psiquiatría general, infantil o infantojuvenil de la planta de los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires.

Muestra

La muestra analizada se obtuvo implementando la estrategia de muestreo en cadena (“bola de nieve”). Se eligió dicha técnica debido a que la población objetivo es difícil de alcanzar De tal

manera que se analizó una muestra no probabilística accidental. (Hernández Sampieri & col, 2003)

Criterios de inclusión

1. Psiquiatras generales, infantojuveniles o infantiles,
2. Pertenecientes a la planta de alguno de los 33 hospitales del GCBA entre el 1 de septiembre de 2023 al 30 de septiembre de 2024.

Variable central

Criterios utilizados por el psiquiatra para uso de antipsicóticos en adolescentes embarazadas con esquizofrenia

Variabales secundarias

A. Relacionadas con el psiquiatra

1. Especialidad
 - a. Psiquiatría
 - b. Psiquiatría Infantil/Infantojuvenil.
2. Años de antigüedad en la especialidad
3. Lugar de trabajo. Tipo de hospital
4. Lugar de trabajo. Servicio

B. Relacionadas con los criterios para la prescripción de antipsicóticos en adolescentes esquizofrénicas embarazadas

Se exploró qué antipsicóticos utilizan los psiquiatras para el tratamiento de adolescentes embarazadas con esquizofrenia tanto compensada y como descompensada. Se indagó acerca de la utilización de otros métodos de tratamiento en los casos de descompensaciones del cuadro.

Fuente e instrumento

En esta investigación se utilizaron encuestas administradas por el investigador a médicos especialistas en psiquiatría. Se recopilaron las respuestas de los entrevistados y se agruparon por similitud de respuesta, por criterios de elección, por criterios según años de experiencia en la especialidad.

Procedimientos

Confección de la encuesta

Al inicio de la encuesta se incluyeron las variables secundarias relativas a las características de los psiquiatras que fueron enumeradas, divididas en subcategorías y expresadas en respuestas de opción múltiple. Para pesquisar criterios de tratamiento, se formularon preguntas con dos modalidades de respuesta según la pregunta. a) respuestas de opción múltiple (incluyendo la opción "otro/cuál") y b) respuestas cortas. Como soporte se utilizó la aplicación Google Forms.

Modelo de encuesta

Encuesta dirigida a psiquiatras de planta de hospitales del GCBA

Especialidad:

- Psiquiatría general
- Psiquiatría Infantil/Infantojuvenil.

Años de graduación en Psiquiatría:

- 1) 1-5
- 2) 6-10
- 3) 11-15
- 4) 16-20
- 5) 21-25
- 6) 26 o más

Su trabajo como psiquiatra de planta en un hospital del GCBA ¿es anterior al 30/9/2024?

Lugar de trabajo

- Hospital general
- Hospital monovalente

Servicio

- Consultorios Externos

- Hospital de Día
- Interconsulta
- Guardia
- Internación
- Salud Mental/Psicopatología
- Otro

1. ¿Qué criterio/s utiliza/ría para indicar un antipsicótico a una adolescente* con esquizofrenia compensada y un embarazo en curso? (adolescencia según OMS, de 10 a 19 años)

- a. prescribir un antipsicótico *de novo*.
- b. interrumpir el tratamiento
- c. continuar con el mismo tratamiento
- d. otro ¿cuál/es?

2. En caso de elegir la prescripción de antipsicóticos ¿cuál/es indicaría?

3. ¿Influye en su elección la existencia o no de descompensaciones y/o tratamientos anteriores?

- a. Si
- b. No
- c. A veces

4. ¿Utiliza/ría los mismos criterios para indicar un antipsicótico a una adolescente con esquizofrenia descompensada y un embarazo en curso?
5. Si respondió “No” ¿Cuál/es utiliza?
6. ¿Cuáles son los que utiliza/ría en su hospital?

Recolección de datos

Las encuestas fueron difundidas por la aplicación WhatsApp o por correo electrónico a través de mensajes a médicos psiquiatras en forma personalizada o grupal. En todos los casos junto con la invitación a participar, se dejó en claro la condición de anonimato de las respuestas y se solicitó que a la vez se colaborara en la difusión de la encuesta. El relevamiento de los datos se realizó a través de la aplicación Google Forms.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

Descripción e interpretación de los resultados

Luego de haber transcripto los datos obtenidos de las encuestas, se organizaron los resultados y se priorizaron los datos de mayor relevancia para describir la esencia del análisis, que por medio de la elaboración de tablas y gráficos representan dicha situación y se presentan a continuación.

En primer lugar, se plasmaron las variables relacionadas con los psiquiatras: especialidad, años de antigüedad en la especialidad y lugar de trabajo.

Variables relacionadas con el psiquiatra. Gráficos.

En el estudio participaron 22 profesionales de los cuales 11 se identificaron como psiquiatras y 11 como psiquiatras infantiles o infantojuveniles:

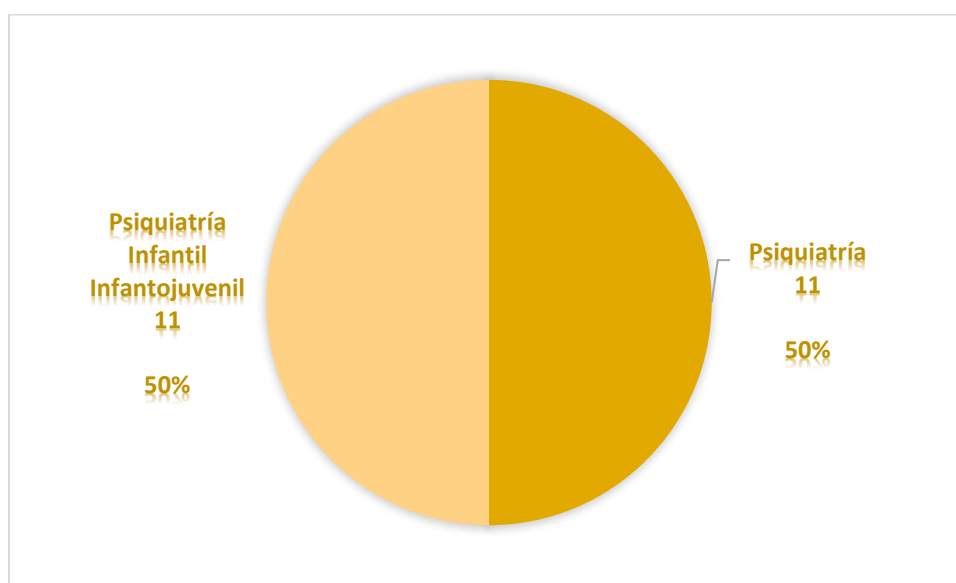


Gráfico 1: Especialidad de los 22 médicos participantes.

Nota: La autora trabaja en un Servicio de Internación de un hospital monovalente. Por lo cual podría suponerse algún sesgo en la población de psiquiatras estudiada.

La distribución de los participantes según la cantidad de años de antigüedad en la especialidad se aprecia en el gráfico 2. Doce de los 22 participantes del estudio pertenecen a las categorías de menor y mayor antigüedad (0 a 5 y 26 o más años respectivamente), constituyendo el 54,5% del total.

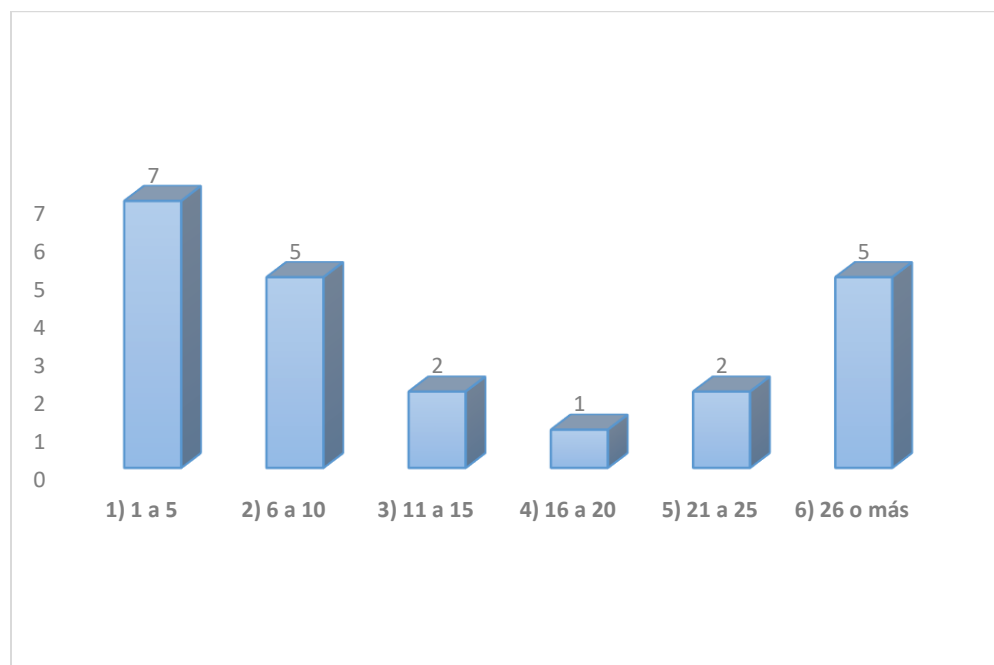


Gráfico 2: Años desde la graduación en Psiquiatría

En el gráfico 3 se muestra que la población estudiada se desempeña en hospitales monovalentes o generales, inclinándose levemente hacia una participación mayor de los trabajadores de los primeros.

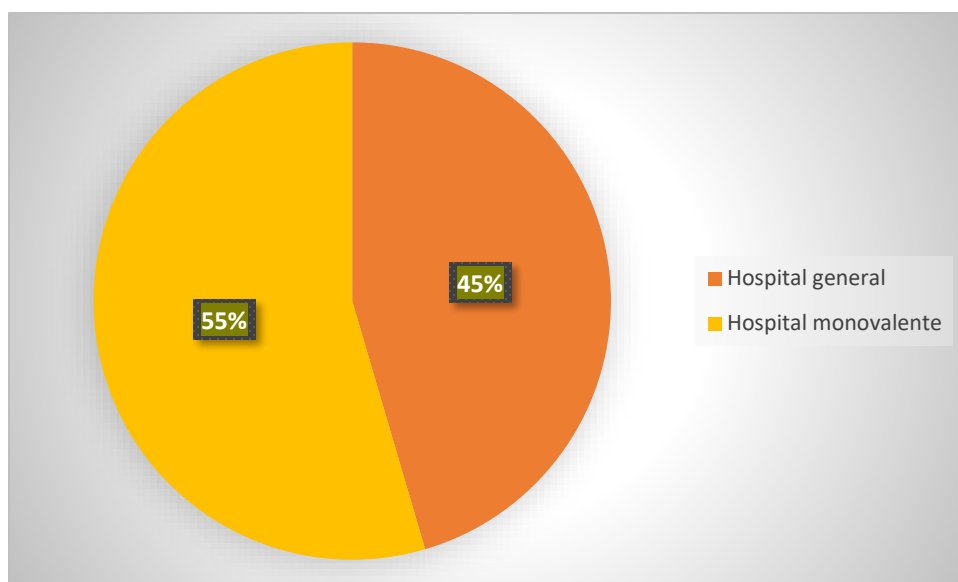


Gráfico 3: Lugar de trabajo. Tipo de hospital

En el gráfico 4 figuran los servicios o sectores de trabajo de los participantes del estudio dentro del dispositivo institucional. Puede observarse que el 50% de los participantes pertenece a servicios de urgencia o emergencia.

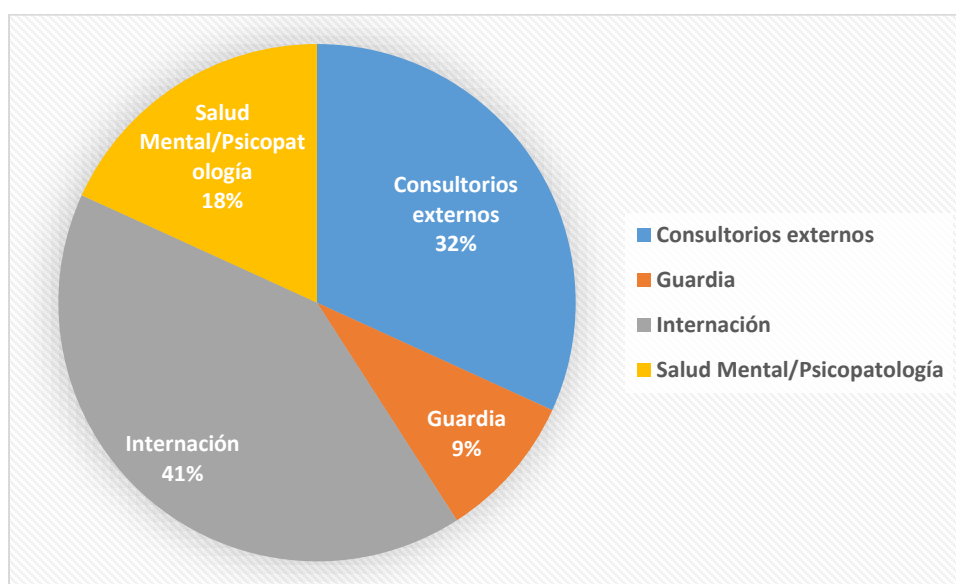


Gráfico 4: Lugar de trabajo. Servicio o sector.

Criterios de tratamiento. Variables. Gráficos

En segundo lugar, se elaboraron gráficos y tablas con las respuestas referentes a las variables de criterios de tratamiento.

Se observó que es más frecuente la indicación de continuar con un tratamiento antipsicótico previamente instaurado (Gráfico 7) y que un tratamiento o descompensaciones anteriores tiene gran influencia sobre las decisiones en el tratamiento actual (Gráfico 8).

Se determinó que los antipsicóticos utilizados en adolescentes embarazadas con esquizofrenia compensada son haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol. (Gráfico 9). En tanto que, para las descompensaciones se emplean: haloperidol, risperidona y olanzapina (Gráfico 12) y se utilizan o toman en consideración otras alternativas como: benzodiacepinas, contención física o terapia electroconvulsiva. (Gráfico 13)

Los fármacos utilizados se distribuyeron según los años de experiencia en la especialidad (Tablas 1 y 2, Gráficos 10 y 14).

Por último, se graficaron los antipsicóticos que indican o indicarían en el hospital donde ejercen (Gráfico 15).

Se aprecia en el siguiente gráfico que es más frecuente la indicación de continuar con un tratamiento antipsicótico previamente instaurado

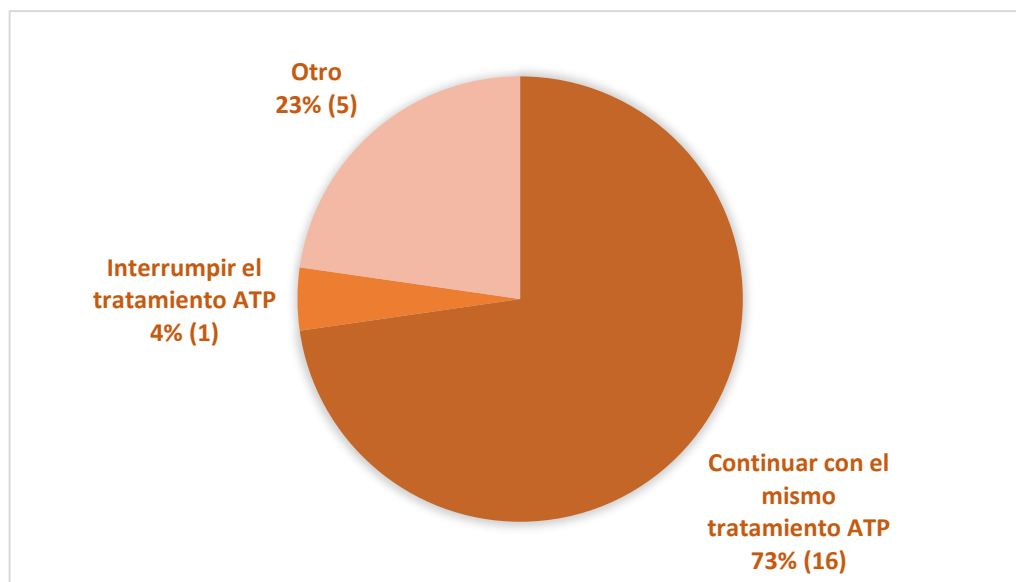


Gráfico 7: Tratamiento de adolescentes embarazadas con esquizofrenia compensada.

ATP: Antipsicótico

La existencia de un tratamiento o descompensaciones anteriores influye en la mayoría de las decisiones en el tratamiento actual(Gráfico 8)

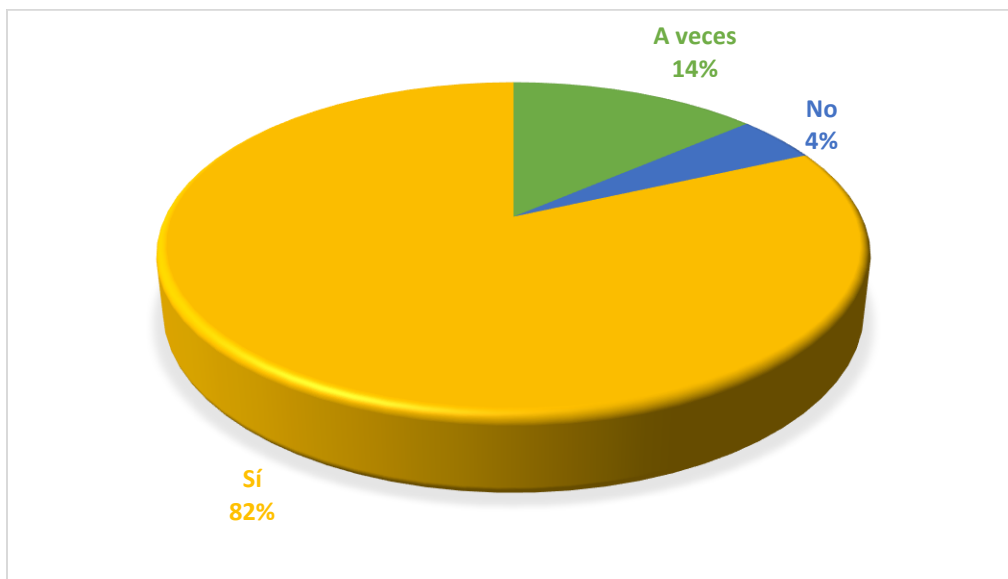


Gráfico 8: Influencia de las descompensaciones y/o tratamientos anteriores en la elección del tratamiento actual.

Variables relacionadas con los criterios de tratamiento. Gráficos.

Esquizofrenia compensada

El antipsicótico más elegido fue el haloperidol. Dentro de los atípicos el más elegido fue la risperidona.

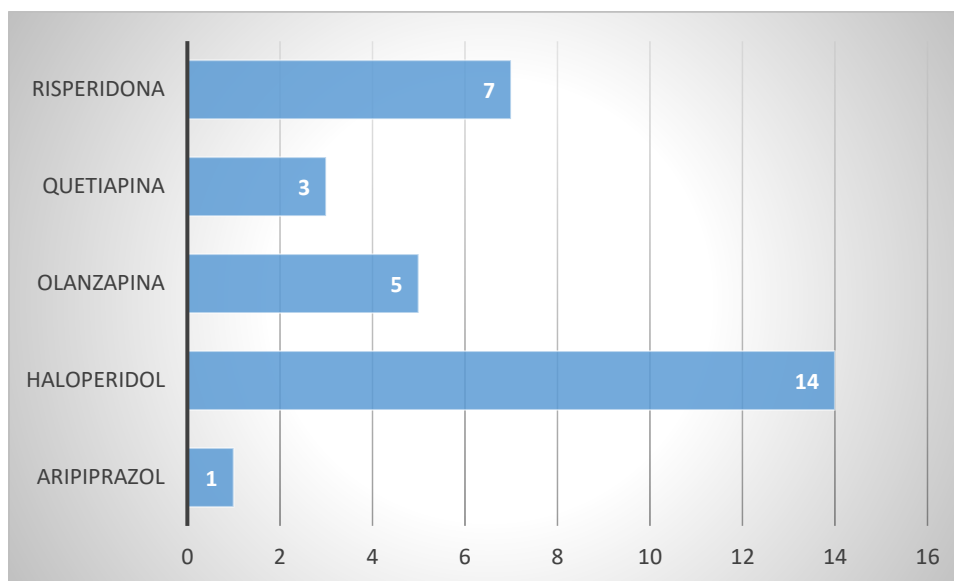


Gráfico 9: Elección de antipsicóticos para adolescentes embarazadas con esquizofrenia compensada.

	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	21 a 25	26 o más
ARIPIPAZOL						1
HALOPERIDOL	7	4				3
OLANZAPINA	2		2			1
QUETIAPINA				1	2	
RISPERIDONA	2		1		2	2

Tabla 1: Elección de antipsicóticos en adolescentes embarazadas con esquizofrenia compensada según años de experiencia en la especialidad.

Nota: No se incluyó en esta tabla la respuesta: "Acorde al perfil de la paciente y sus antecedentes" correspondiente al grupo 2) (6 a 10)

El haloperidol se encuentra entre las opciones de tratamiento de los grupos de 1 a 10 y de 26 o más años de antigüedad en la especialidad.

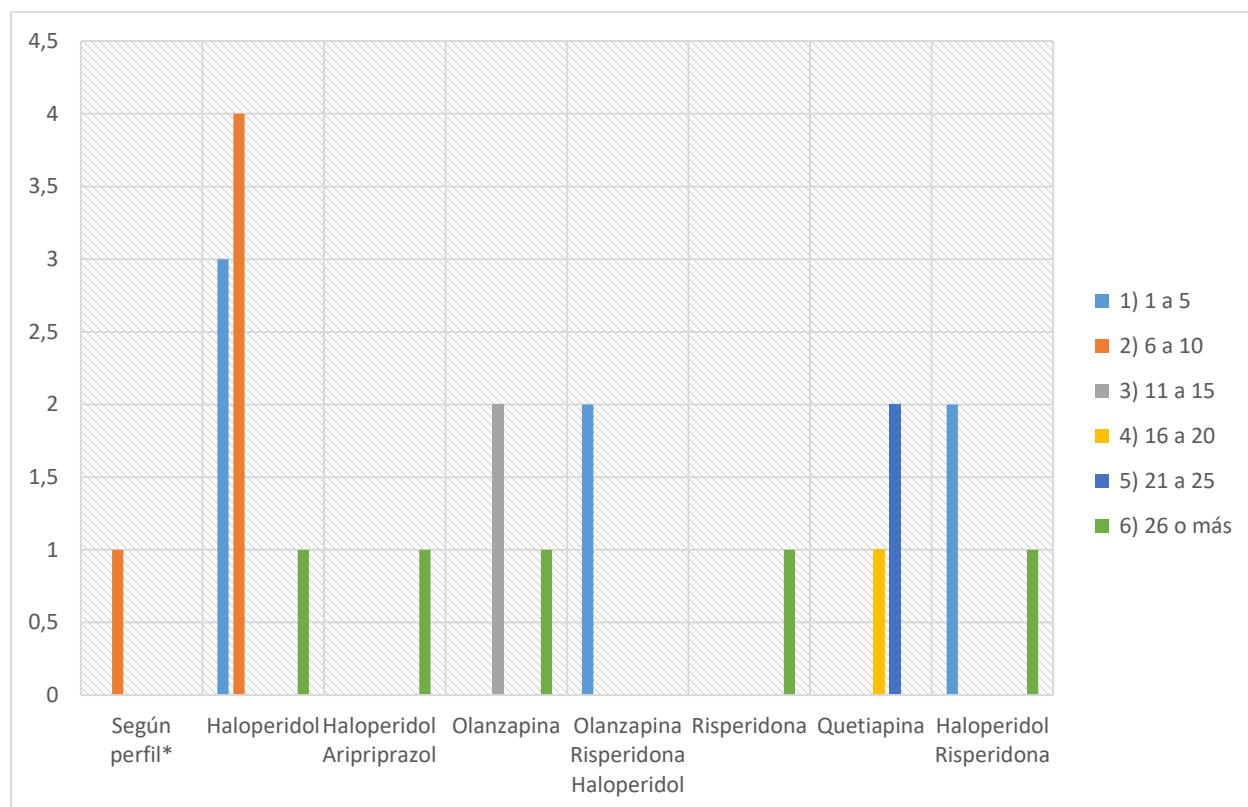


Gráfico 10: Respuestas para “antipsicóticos en adolescentes embarazadas con esquizofrenia compensada” según años de experiencia en la especialidad.

Esquizofrenia descompensada

La mayoría de los psiquiatras mantendrían el mismo criterio para el tratamiento de la esquizofrenia esté compensada o no.

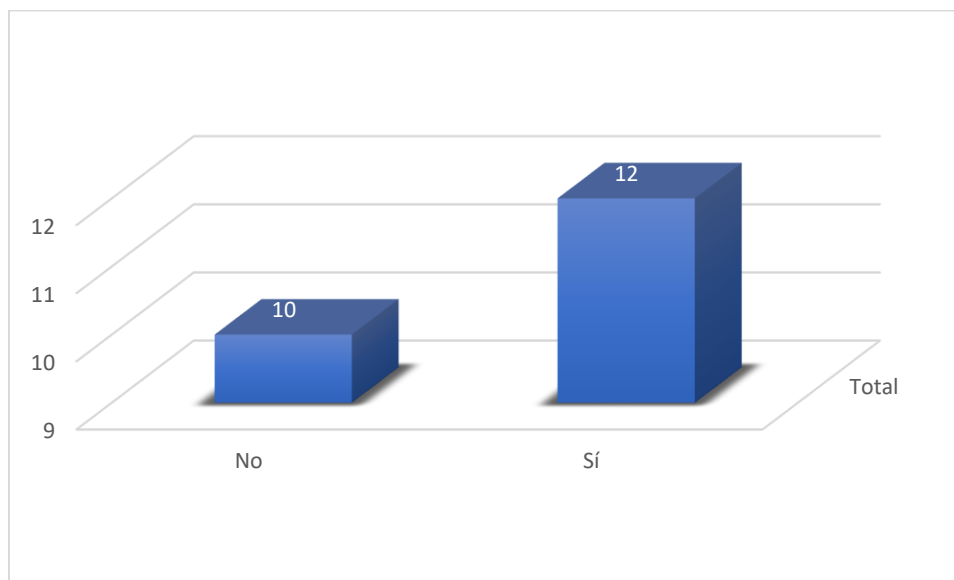


Gráfico 11: Comparación de criterios de tratamiento.

En caso de esquizofrenia descompensada ¿Utiliza/ría los mismos criterios para indicar un antipsicótico a una adolescente embarazada?

En el Grafico 12 puede verse la preferencia por el haloperidol. Los resultados igualan la preferencia del haloperidol (AP típico) con la suma de las preferencias por los AP atípicos

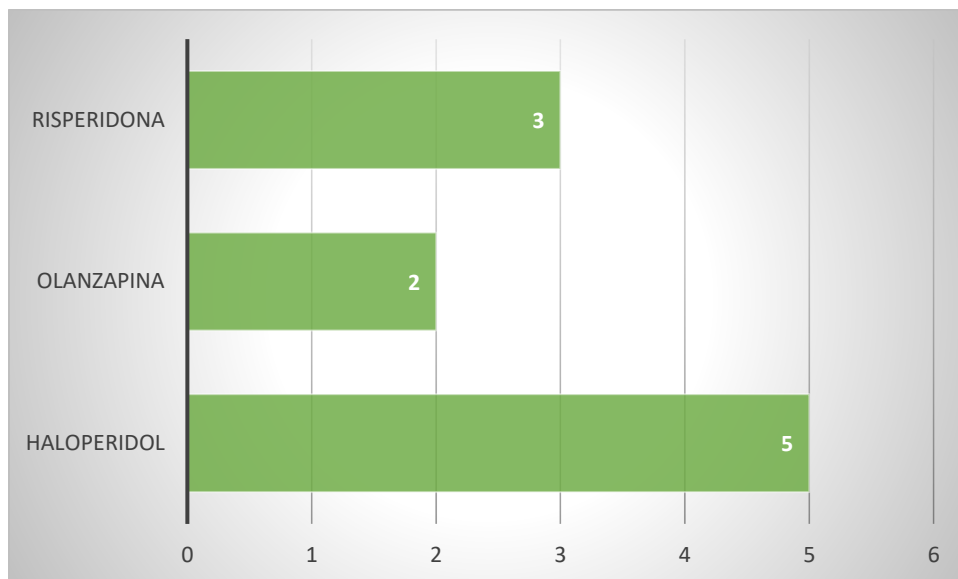


Gráfico 12: Elección de antipsicóticos para adolescentes embarazadas con esquizofrenia descompensada.

En caso de que la elección del tratamiento de la descompensación de la esquizofrenia sea diferente a aquel prescrito para la esquizofrenia compensada, los profesionales sumaron otros recursos a los AP. (Gráfico 13)

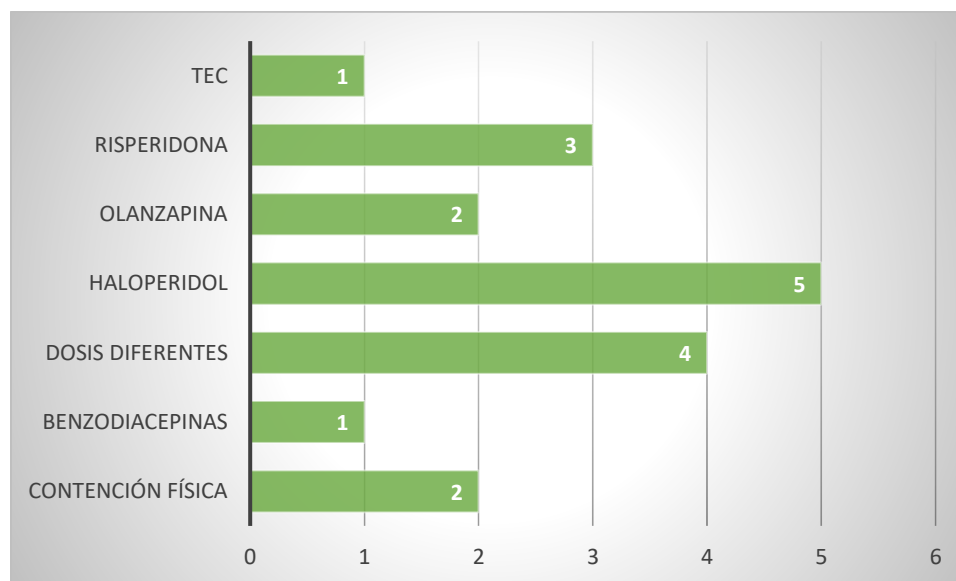


Gráfico 13: Tratamientos en adolescentes embarazadas con esquizofrenia descompensada.

TEC: (terapia electroconvulsiva). Respuesta completa: “consideraría el TEC”

Benzodiazepinas: Respuesta completa: “retirándolas en el último mes de gestación.”

Contención física: una de las respuestas especificaba “en caso de heteroagresividad e inquietud motora”

	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	21 a 25	26 o más
Risperidona	1		1			1
Olanzapina	2					
Haloperidol	1		2			2
Dosis diferentes	2					2
Benzodiazepinas						1
C F	1					1
TEC						1

Tabla 2: Elección de tratamiento en adolescentes embarazadas con esquizofrenia descompensada según años de experiencia en la especialidad.

C F: Contención física

El haloperidol fue elegido por los profesionales de entre 6 y 10 y 26 o más años de especialidad. Se suma aquí la franja de entre 10 a 16 años de experiencia. Con menos volumen de prescripción estos mismos grupos emplean risperidona en menor cantidad.

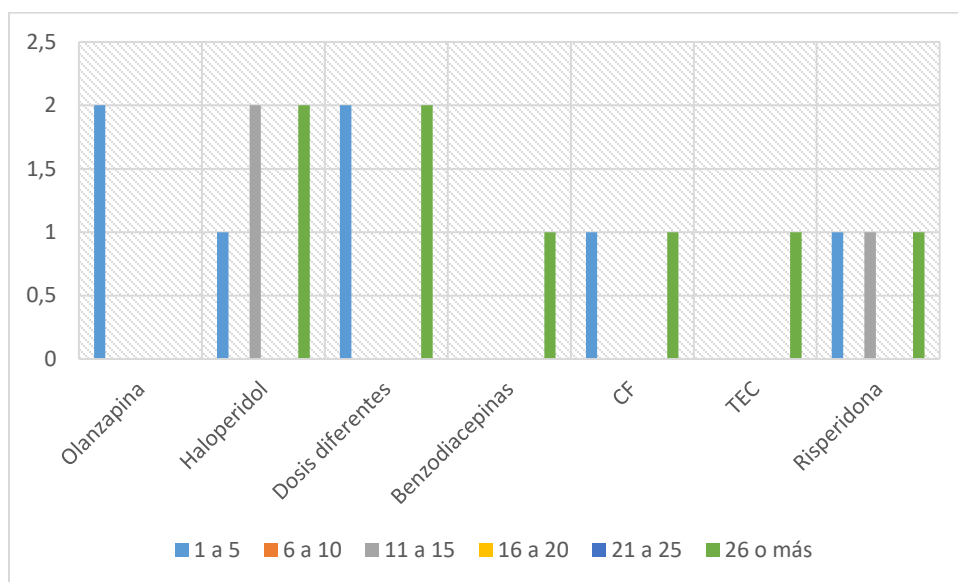


Gráfico 14: Elección de tratamiento en adolescentes embarazadas con esquizofrenia descompensada según años de experiencia en la especialidad.

Los hospitales públicos porteños contarían con la mayoría de los antipsicóticos elegidos. En esta lista figuran haloperidol, olanzapina, risperidona, quetiapina. El único AP que no había sido mencionado en la encuesta con anterioridad es la trifluoperacina. Esto podría indicar que en el hospital donde se desempeña quien dijo utilizarlo, este fármaco típico está más disponible que el resto o que alguna del resto de las opciones.

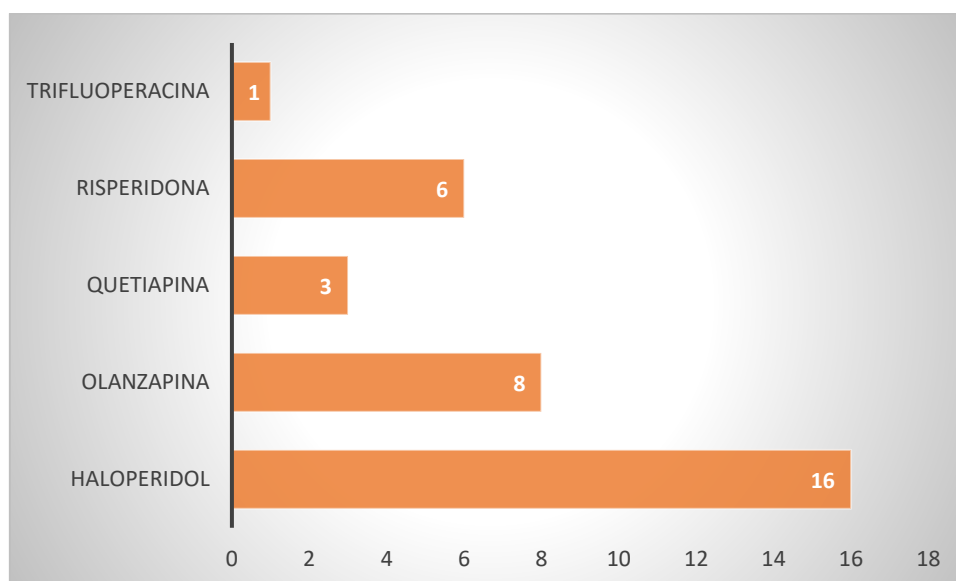


Gráfico 15: Uso de antipsicóticos en el hospital

Haloperidol. Una de las respuestas fue: “Depende. Si hace un año que está estabilizada, nada. Si no, haloperidol”

CAPITULO VI. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, se ha podido caracterizar a la población involucrada y criterios para la prescripción de antipsicóticos en adolescentes embarazadas con esquizofrenia tanto compensada como descompensada.

En primer lugar, conviene referirse a las características de la población para luego adentrarse en las elecciones de tratamiento.

La mitad de los psiquiatras se identificaron como especialistas en Psiquiatría general o en Psiquiatría Infantil/Infantojuvenil y algo más de la mitad como pertenecientes a las categorías de menor y de mayor experiencia.

La mayor participación fue de profesionales los de la franja de 1 a 5 años de experiencia con un 31, 8%, por lo cual sus opiniones están mejor representadas. Le siguen los grupos de 6 a 10 y de 26 o más años de experiencia representados ambos en igual proporción (22,7%).

La mayoría de los profesionales encuestados se desempeña en Servicios de Internación (41%). Los restantes se distribuyen entre Consultorios Externos, Guardia y Psicopatología y Salud Mental siendo Consultorios Externos la primera minoría (32%). El 50 por ciento de los profesionales encuestados se desempeña en servicios de urgencia o emergencia.

Se observó que es más frecuente la indicación de continuar con un tratamiento antipsicótico previamente instaurado que la interrupción o el cambio de tratamiento. Tal hallazgo es congruente que un tratamiento o descompensaciones anteriores tiene gran influencia sobre las decisiones de los psiquiatras en el tratamiento actual.

Se determinó que los antipsicóticos utilizados en adolescentes embarazadas con esquizofrenia compensada son haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol. En tanto que, para las descompensaciones se emplean: haloperidol, risperidona y olanzapina y además se utilizan o toman en consideración otras alternativas como: benzodiazepinas, contención física o terapia electroconvulsiva.

El haloperidol, antipsicótico típico, fue el más elegido individualmente para los cuadros compensados. En tanto que los antipsicóticos atípicos, sólo tomados en conjunto lo superaban. Entre estos últimos la risperidona fue seleccionada en la mitad de las respuestas. En orden decreciente, completaron la lista olanzapina, quetiapina y aripiprazol.

Se observó que en los casos de descompensación fue más frecuente la indicación de un tratamiento antipsicótico previamente instaurado. Resultado congruente con que un tratamiento o descompensaciones anteriores tiene influencia sobre las decisiones en el tratamiento actual se eligió en la mayor cantidad de respuestas.

Sin embargo, se señalaron varias alternativas complementarias como uso de diferentes dosis, benzodiazepinas, contención física y consideración de la indicación de TEC.

Al considerar la práctica hospitalaria, la proporción de antipsicóticos típicos y atípicos se mostró sin diferencia en la frecuencia de prescripción.

A partir de los mismos datos podría inferirse que en el sector público de la ciudad de Buenos Aires estarían disponibles los siguientes antipsicóticos: haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona y trifluoperacina.

Teniendo en cuenta lo anterior, se enumeran las implicancias prácticas que podría tener la utilización de este trabajo de investigación:

- Los antipsicóticos actualmente utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes embarazadas no difieren de los considerados de menor riesgo para el feto por una vasta cantidad de respaldo científico
- Los antipsicóticos actualmente utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes embarazadas coinciden con los estudiados como menos riesgosos en el tratamiento de la esquizofrenia en embarazadas adultas.
- Los antipsicóticos actualmente utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes embarazadas se encuentran disponibles en los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires.
- Los criterios de utilización de antipsicóticos coinciden dentro de la comunidad psiquiátrica hospitalaria.
- Los hospitales públicos del GCBA cuentan con los antipsicóticos más utilizados en estos casos.

El embarazo en las pacientes con esquizofrenia debe considerarse un embarazo de alto riesgo. Lo mismo ocurre con el embarazo adolescente. La prescripción de psicofármacos en esta población agrega las complejidades derivadas de la especificidad infanto juvenil. No obstante, los criterios empleados para la prescripción de antipsicóticos en el grupo de interés no se vieron afectados por tal especificidad. De todos modos, resulta imperativo insistir en que los seguimientos deben ser más controlados en las adolescentes debido a los factores de riesgo que acarrea esta etapa de la vida y que se tengan en cuenta la psicofarmacología infantojuvenil especialmente en las pacientes más jóvenes.

Conclusiones

Con respecto al objetivo general, se concluye que se ha logrado caracterizar el perfil de uso de psicofármacos en adolescentes embarazadas con esquizofrenia. Se evidencia que

- Los antipsicóticos utilizados en adolescentes embarazadas con esquizofrenia esté compensada no, están entre los más seguros.
- Tal elección coincide con los empleados en pacientes adultas.
- En la esquizofrenia compensada la preferencia general es la indicación de antipsicóticos atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina y aripiprazol) aunque individualmente, es la de un antipsicótico típico: el haloperidol.
- En la esquizofrenia descompensada se eligen en igual proporción los antipsicóticos atípicos como grupo (risperidona y olanzapina) que el haloperidol, fármaco que por sí solo alcanza el número de indicaciones de los antipsicóticos atípicos en conjunto.
- En las descompensaciones al tratamiento antipsicótico algunos le suman: empleo de dosis diferentes, benzodiacepinas, contención física o TEC.

En resumen, podemos afirmar que la mayoría de los psiquiatras de los hospitales públicos de la ciudad de Buenos Aires

- 1) Continúa con el mismo tratamiento instaurado teniendo en cuenta tratamientos y descompensaciones anteriores.
- 2) Elige con mayor frecuencia el haloperidol en todos los casos.
- 3) El antipsicótico atípico más elegido es la risperidona.
- 4) En sus hospitales base cuentan con los antipsicóticos que desean indicar

Finalmente, se concluye que, los resultados de esta investigación constituirían un antecedente y un aporte para agilizar la elección del tratamiento de pacientes esquizofrénicas adolescentes embarazadas en el ámbito hospitalario público de la ciudad de Buenos Aires.

Se considera que podrían ser de utilidad dentro de los equipos interdisciplinarios institucionales para una mejor comunicación entre sus miembros redundando así en un marco de mayor confianza en las pacientes.

Se presume que podrían extrapolarse al ámbito extrahospitalario.

Sería de utilidad un estudio con una muestra mayor para contar con una visión más amplia y detallada.

Bibliografía

Aftab A, Shah AA. Behavioral emergencies: special considerations in the pregnant patient.

Psychiatr Clin North Am no 40 2017

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996 May;153(5):592-606. doi: 10.1176/ajp.153.5.592. PMID: 8615404.

Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 2:29-33. PMID: 9559757.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment and Management of Mental Health Conditions During Pregnancy and Postpartum ACOG Clinical Practice Guideline No. 5 *Obstetrics & Gynecology* 141(6) June 2023.

Anderson G. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:989-1008

Anderson KN, Ailes EC, Lind JN, Broussard CS, Bitsko RH, Friedman JM, Bobo WV, Reefhuis J, Tinker SC; National Birth Defects Prevention Study. Atypical antipsychotic use during pregnancy and birth defect risk: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Schizophrenia Research*. 2020 Jan;215:81-88. doi: 10.1016/j.schres.2019.11.019. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31761471; PMCID: PMC7036025.

Appiani, F *Psicofármacos embarazo y lactancia. Uso y seguridad*. Akadia Editorial 2016 pag 71-80

Barker C, Turner M and Sharland M. *Prescribing Medicines for Children: From Drug Development to Practical Administration*. Pharmaceutical Press, 2019

Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment During Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020 Mar;29(3):310-318. doi: 10.1089/jwh.2019.7781. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31800350; PMCID: PMC7207058.

Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care*. 2007;30(suppl 2):S105–S111.

Cantilino, Amaury, Laura Lorenzo , Juliane Dos A de Paula , Adrienne Einarson Use of psychotropic medications during pregnancy: perception of teratogenic risk among physicians in two Latin American countries *Braz J Psychiatry* . 2014 Apr-Jun;36(2)

Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Siafis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 11;8:CD008016.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008016.pub3/full/es#CD008016-abs-0017>

Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192504/>

Chart Pascual JP, Gutiérrez Talavera G, Goena Vives J. Primer episodio psicótico. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Volume 13, Issue 86, 2023, pag 5057-5068, <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.08.019>

CIE 11 Versión mayo/2021, Organización Mundial de la Salud, Clasificación Internacional de Enfermedades 11a revisión. <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http%3a%2f%2fid.who.int%2ficd%2fentity%2f405565289>

Corrales, A., Vilapriño Duprat, M., Benavente Pinto, C., Garay, C., Corral, R., Gargoloff, P. R., Goldchluk, A., Hönig, G., Jufe, G., Lamaison, F. ., Leiderman, E. A. ., Morra, C., Rebok, F., & Gargoloff, P. D. (2021). Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Vertex Revista Argentina De Psiquiatría*, 32(154, oct.-dic.).
<https://doi.org/10.53680/vertex.v32i154.119>

Craig M. & Abel K. (2001) Prescribing for psychiatric disorders in pregnancy and lactation. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 15, 1013–1030

Departamento de Salud y Servicios humanos de los Estados Unidos. Esquizofrenia. Institutos Nacionales de la Salud Publicación de NIH Núm. 24-MH-8082S Revisada en 2024

Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:317–22.

Dombovy ML. Introduction: the evolving field of neurorehabilitation. *Continuum lifelong learning. Neurol* 2011; 17 (3):443-448

Einarson, Adrienne, Boskovic, Rada. Use and Safety of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *Journal of Psychiatric Practice* Vol. 15, No. 3 May 2009

Ellfolk, M., Leinonen, M.K., Gissler, M. *et al.* Second-generation antipsychotic use during pregnancy and risk of congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 77, 1737–1745 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s00228-021-03169-y>

European Brain council. Schizophrenia Fact Sheet. 2021

Gargoloff P, Michat MD, Gargoloff D, Muscellini R, Corral R, Vilapriño M, Pechon C. Vivir sin recaídas. Recomendaciones para los familiares de personas con esquizofrenia. 2022

Garrote, Norberto. Los riesgos del embarazo adolescente. En Maltrato infantil. Aportes para su detección, abordaje y prevención. Journal, 2018 pp 151-172

Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. (2004) *Annals of Pharmacotherapy* 38, 1265–1271

Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety*. 2010 Jul;27(7):675-86. doi: 10.1002/da.20706. PMID: 20583298.

Gjere N.A. Psychopharmacology in pregnancy. (2001) *Journal of Perinatal and Neonatal Nursing* 14, 12–25

Gottlieb M, Long B, Koyfman A Approach to the agitated emergency department patient. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 54, No. 4, pp. 447–457, 2018
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.12.049>

Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B, Arroyo MB, Kirkpatrick B. Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in

antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2017 Jan;179:57-63.
doi: 10.1016/j.schres.2016.09.026. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27743650; PMCID: PMC5564201.

Guha P, Bhowmick K, Mazumder P, Ghosal M, Chakraborty I, Burman P. Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(1):51–56.

Hamel, Patricia Embarazo en adolescentes y Salud Mental. En Montenegro, H- Guajardo
Psiquiatría del niño y del Adolescente. Pag 397-405 Mediterráneo 2000

Hecker, E. La hebefrenia. Una contribución a la psiquiatría clínica. 1871. Disponible en *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, Vol. 15, N.º. 53, 1995

Hernández Sampieri, R; Baptista Lucio P, Fernández Collado, C. Metodología de la investigación. 2003 pag 382-391

Howard LM, Goss C, Leese M, et al. Medical outcome of pregnancy in women with psychotic disorders and their infants in the first year after birth. *Br J Psychiatry* 2003; 182:63–7.

Huybrechts KF; Hernández-Díaz S; Paterno E; Desai RJ; Mogun H; Dejene SZ; Cohen JM; Panchaud A; Cohen L; Bateman BT. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry.* doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.1520

Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry*. 2017;11(6):453-460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724698/>

Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, et al. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry (Edgmont)* 2005;2:36–44.

Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015).

Schizophrenia. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15067.

<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>

Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells*. 2020 Aug 5;9(8):1837.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463953/>

Klykylo, W. *Green's Child and adolescent clinical psychopharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins. 2014 PA USA p 8-19

Kostaras X, Sivertz K. The use of psychotropic medications in pregnancy and lactation. *B C Med J* 2005;47(3):135-8

Kucukgoncu S, Guloksuz S, Celik K, Bahtiyar MO, Luykx JJ, Rutten BPF, Tek C. Antipsychotic Exposure in Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2020 Feb 26;46(2):311-318. doi: 10.1093/schbul/sbz058. PMID: 31167033; PMCID: PMC7442324.

Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavriliadis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Jun;16(9):1335-45. doi: 10.1517/14656566.2015.1041501. PMID: 26001182.

Jablensky A.V., Morgan V., Zubrick S.R., Bower C., Li-Anne Yellachich L.A., Ph.D. Pregnancy, Delivery, and Neonatal Complications in a Cohort of Women With Schizophrenia and Major Affective Disorders *American Journal of Psychiatry* Volume 162, Number 1

León Paula, Minassian Matías, Borgoño Rafael, Bustamante Francisco Embarazo adolescente *Rev. Ped. Elec. [en línea]* 2008, Vol 5, N° 1. ISSN 0718-0918 42

Lieberman, J.A.; Jody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., Woerner, M., & Borenstein, M. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 50(5), 369–376.

<https://doi.org/10.1001/ar-chpsyc.1993.01820170047006>

Lieberman J, Tasman A. *Handbook of psychiatric drugs.* John Wiley and Sons Chichester, UK; 2006. p-3

Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstet Gynecol.* 1999 May;93(5 Pt 2):858-68. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00444-x. PMID: 10912434.

López Gil AM, Blecua Piñeiro MD, Yanguas Romero MT, Mayor Gómez C, Cavero Uruñuela S, García López ME La importancia de los medicamentos en los trastornos mentales. *Revista Sanitaria de Investigación.* 2024

Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL. The safety of risperidone: a post-marketing study on 7684 patients. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13:413–8.

McCullar FW, Heggeness L. Limb malformations following maternal use of haloperidol. *JAMA* 1975;231:62–4.

Mazaira, S Tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y lactancia. En Wikinski, S Jufe, G El tratamiento farmacológico en psiquiatría. Panamericana 2013 pag 452 – 478.

Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health.* 2017 Feb;20(1):1-9. doi: 10.1007/s00737-016-0670-0. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27704220.

Miller LJ, Finnerty M. Family planning knowledge, attitudes and practices in women with schizophrenic spectrum disorders. *J Psychosom Obstet Gynaecol* vol 19, 1998

Ministerio de Sanidad. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. Centro de publicaciones. Paseo del Prado. 2021

Minkowski, E. La esquizofrenia Psicopatología de los esquizoides y los esquizofrénicos Fondo de Cultura Económica 2000

Moges S, Belete T, Mekonen T, Menberu M. Lifetime relapse and its associated factors among people with schizophrenia spectrum disorders who are on follow up at Comprehensive Specialized Hospitals in Amhara region, Ethiopia: a cross-sectional study. *Int J Ment Health Syst.* 2021 May 6;15(1):42.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101248/pdf/13033_2021_Article_464.pdf

Monchablon, A Actualización en esquizofrenias 1. *Alcmeon* 32

Moreno-Küstner B, Martín C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One.* 2018 Apr 12;13(4): e0195687.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896987/pdf/pone.0195687.pdf> 3

Ng, Bernardo, APA Grupo de Trabajo de Comunicación en Español, 2022

Organización Mundial de la Salud (OMS) Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), 2019/2021, <https://icd.who.int/browse11>.

Organización Mundial de la Salud (OMS), Esquizofrenia. 2021. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> 38.

Organización Mundial de la Salud (OMS), Embarazo en la adolescencia. 2024 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>

Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):86-97. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26777917; PMCID: PMC4940219

Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired glucose homeostasis in first-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(3):261–269

Pinkofsky, H Effects of antipsychotics on the unborn child. What is known and how should this influence prescribing? *Paediatric Drugs* 2000, 2 (2): 83-90

Ram Dushad, Gowdappa Basavanna, Ashoka H G Psychopharmacoteratophobia: Excessive fear of malformation associated with prescribing psychotropic drugs during pregnancy: An Indian perspective. *Indian J Pharmacol.* 2015 Sep-Oct;47(5)

Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002;63:76–7.

Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.7 en línea]. <<https://dle.rae.es>> [11/11/2023].

Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Jun;28(3):279-88. doi: 10.1097/JCP.0b013e318172b8d5. PMID: 18480684.

Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry.* 2017 Sep;62(9):604-616. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593252/pdf/10.1177_0706743717720448.pdf

Ricardo Ramírez, Carmenza. Esquizofrenia en niños y adolescentes. En González Romero MC y otros. Abordaje del paciente con enfermedad mental agudamente descompensada. Medellín 2023 p 63 y ss

Rybakowski J. A half-century of participant observation in psychiatry. Part I. Schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2020 Jun 30;54(3):405-419.
http://psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_3_2020/ENGver405Rybakowski_PsychiatrPol2020v54i3.pdf

Saha R, Singh SM, Nischal A. Infanticide by a mother with untreated schizophrenia. Shanghai *Arch Psychiatry.* 2015 Oct;27(5):311-4. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215058. PMID: 26977129; PMCID: PMC4764006

Sacker A, Done DJ, Crow TJ. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: A metaanalysis of case-control studies. *Psychol Med* 1996;26: 279–87.

Sánchez-Wisen Hernández MR, Ibáñez Allera C, Santiago Molina E. Trastornos psiquiátricos en obstetricia y ginecología. En López Galán, S “Manual de Urgencias psiquiátrica. Panamericana 2023 pag163- 164

Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry.* 2004 Aug;161(8):1324-33. doi: 10.1176/appi.ajp.161.8.1324. PMID: 15285956.

Stagnaro, J.C.; Cía, A.; Vázquez, N.; Vommaro, H.; Nemirovsky, M.; Serfaty, E.; Sustas, S.E.; Medina Mora, M.E.; Benjet, C.; Aguilar-Gaxiola, S.; Kessler, R. Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *VERTEX Rev. Arg. de Psiquiat.* 2018, Vol. XXIX: 275-299

Stahl,S Stahl's Child and adolescent prescriber's guide. Cambridge University Press. 2019

Vasallo, G. Aspectos médico legales en Salud Mental Infanto Juvenil. Lajouane. Bs. As. 2017.

14-15-35

Viguera A.C. & Cohen L.S. (1998) The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacology Bulletin* 34, 339–353.

Yazıcı E, Şahin S. Psychiatric Disorders During Pregnancy and Postpartum Period: A Guide For Perinatal Interview. *Eurasian J Med.* 2023 Dec;55(1):S61-S69. doi:

10.5152/eurasianjmed.2023.23329. PMID: 39128029; PMCID: PMC11075033.
