

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Análisis del uso de la Clozapina como tratamiento de la psicosis durante el periodo perinatal: una revisión sistemática de la última década.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Psiquiatría para optar al grado académico y título de Especialista en Psiquiatría

Dra. Laura Cristina Villalobos Sánchez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

Agradecimientos.

El finalizar este trabajo de graduación refleja el gran esfuerzo invertido durante mi formación como especialista en psiquiatría, así como todas las dificultades por las que atravesé durante la residencia, entre ellas vivir una pandemia y las secuelas que esto ha traído al sistema de salud de nuestro país.

Debo agradecer de manera sincera a la Dra. Gabriela Zúñiga Tortós por aceptar desarrollar este tema bajo su dirección, agradezco su paciencia y su confianza.

De manera especial quiero agradecer al Dr. Francisco Alvarado Madrid, por ser mi maestro desde antes de iniciar esta travesía hacia la formación como especialista, realmente valoro su apoyo y sus enseñanzas.

Agradezco también a la Dra. María Jesús Vargas Baldares por su apoyo y guía durante la culminación de mis estudios de posgrado.

Finalmente deseo expresar mi más sentido agradecimiento a Dios, a mi familia y a la Dra. Daniela Blanco Morera, quien también forma parte de mi familia, su apoyo fue indispensable para la culminación de este trabajo de graduación.

Hoja de aprobación.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría



Dr. Antonio Sanabria Quirós

Psiquiatra

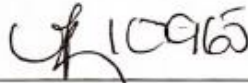
Coordinador de la especialidad de Psiquiatría



Dra. Gabriela Zúñiga Tortós

Psiquiatra

Tutora de la investigación



Dra. María Jesús Vargas Baldares

Lectora de la investigación



Dr. Francisco Alvarado Madrid

Lector de la investigación



Laura Cristina Villalobos Sánchez

Sustentante a la especialidad de Psiquiatría

Tabla de Contenidos

Agradecimientos	II
Hoja de aprobación	III
Resumen	V
Abreviaturas y siglas utilizadas	VI
Listado de cuadros	VI
Información de la investigadora	VII
Introducción	8
Antecedentes de la investigación:.....	8
Justificación:	9
Pregunta de investigación:	15
Objetivos	16
General:	16
Específicos:.....	16
Limitaciones de la investigación	17
Viabilidad de la investigación	18
Metodología	19
Marco teórico	25
Generalidades sobre la psicosis en el periodo perinatal.....	25
Farmacocinética en el embarazo y lactancia:	27
Embarazo. Unidad materno-placenta-fetal:.....	30
Factores placentarios:	32
Factores fetales:.....	34
Lactancia. La unidad madre-leche-lactante:.....	35
Psicofármacos en el embarazo:	37
Uso de la Clozapina en el embarazo:.....	40
Alternativas al uso de la clozapina como tratamiento de la psicosis durante el embarazo y posparto:.....	43
Costos del protocolo de Clozapina en nuestra institución, la Caja Costarricense del Seguro Social:	46
Conclusión	49
Anexos	51
Referencias bibliográficas	56

Resumen.

Existen muchos antipsicóticos típicos y atípicos, así como reguladores del estado del ánimo que podrían indicarse como terapia farmacológica durante la etapa perinatal de la mujer con trastorno psicótico, en muchas ocasiones sin necesidad de hacer cambios en el esquema terapéutico (1-3). La Clozapina es aún ampliamente utilizada en la población de mujeres embarazadas con un trastorno psicótico de fondo y generalmente se inicia para este periodo gestacional en específico (1,4), lo que conlleva a posibles descompensaciones o efectos adversos relacionadas al cambio de la medicación (5,6). Por otro lado, esfuerzo económico y en algunos casos el distanciamiento a centros de salud que cuentan con especialistas en psiquiatría, pueden limitar la adecuada adherencia al tratamiento, debido a que según los protocolos que se utilizan en Costa Rica y basados en protocolos internacionales sobre el inicio del tratamiento con Clozapina (7-11), se requiere que la paciente asista semanalmente durante las 18 primeras semanas de tratamiento a las citas, tanto para valorar aumento de dosis, como para llevar el control de conteo de neutrófilos y linfocitos mediante hemogramas.

Con esta revisión bibliográfica se pretende analizar las diferentes terapias psicofarmacológicas de tipo antipsicótico que se puedan utilizar, según la evidencia científica actual, en la población de mujeres con un trastorno psicótico en estado de embarazo y lactancia. Tomando además en cuenta el costo de los protocolos de Clozapina en la Caja Costarricense del Seguro Social, de manera que se pueda plantear la mejor alternativa de tratamiento primeramente procurando la salud de las pacientes y además haciendo un buen uso de los recursos económicos de la institución.

Es necesario realizar una revisión bibliográfica extensa y actualizada sobre las diferentes alternativas que existen en el mercado con el fin de optimizar los manejos de estas pacientes. Para dicha revisión se buscarán artículos médicos

científicos en las diferentes bases de datos disponibles en la biblioteca del Hospital Nacional Psiquiátrico y de la Universidad de Costa Rica.

Abreviaturas y siglas utilizadas.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

RANZCP: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

VA/DD: Clinical Practice Guideline, Department of Veterans Affairs (VA) and U.S. Department of Defense

WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

APA: American Psychiatry Association

BAP: British Association for Psychopharmacology

AUGE: Plan de Acceso Universal a garantías explícitas de Chile

FDA: Food and Drug Administration

Listado de cuadros.

Cuadro 1. Clasificación de seguridad de fármacos de la FDA

Cuadro 2. Categorías farmacológicas de riesgo en la lactancia según el Dr. Hale.

Cuadro 3. Operacionalización de variables.

Cuadro 4. Cronograma de actividades.

Cuadro 5. Antipsicóticos típicos. Clasificación del riesgo en el embarazo y lactancia. Parámetros farmacocinéticos básicos.

Cuadro 6. Antipsicóticos atípicos. Clasificación del riesgo en el embarazo y lactancia. Parámetros farmacocinéticos básicos.

Título de la revisión bibliográfica.

Análisis del uso de la Clozapina como tratamiento de la psicosis durante el periodo perinatal: una revisión sistemática de la última década.

Información de la investigadora.

Nombre: Laura Cristina Villalobos Sánchez

Número de cédula: 111580586

Dirección de domicilio: del Fresh Market 150 metros al este, San Pablo, Heredia.

Teléfono celular: 87011136

Correo electrónico: lauvillalobossanchez@gmail.com

Título profesional: Residente de psiquiatría

Grado académico: Licenciatura en medicina y cirugía

Código profesional: 10719

Institución donde labora: Hospital Nacional Psiquiátrico

Nombre del centro asistencial donde labora: Hospital Nacional Psiquiátrico

Código de autorización como investigador CONIS: n/a

Fecha de realización del último curso de BPC: Marzo 2022

Institución que extiende el certificado del curso BPC: CENDEISSS

Número de investigaciones activas: 0

Introducción.

Antecedentes de la investigación:

La mujer en periodo perinatal y con patología mental mayor implica un reto para el psiquiatra ya que hay cambios fisiopatológicos a considerar con respecto a la mujer fuera de esta etapa de vida. (5,6).

Existen bibliografías principalmente internacionales sobre el uso de psicofármacos durante el periodo perinatal. Dentro de estas podemos mencionar libros de texto en medicina como “The Massachusetts General Hospital Handbook of General Psychiatry” en el cual se mencionan diferentes patologías psiquiátricas que se pueden presentar durante el embarazo (2). También hay artículos científicos que hablan del uso de psicofármacos durante el embarazo como: Anderson KN y colegas en su texto sobre uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo (6), que se enfoca en este grupo específico de psicofármacos como son los antipsicóticos atípicos. El de Uriarte, Prieto, Medrano y Zardoya sobre el uso de la medicación antipsicótica durante el embarazo (10) y Galbally con su texto sobre psicofarmacología y embarazo (17).

Como antecedente local existe una tesis llamada: uso de antidepresivos y antipsicóticos durante el embarazo: “Psiquiatría basada en la evidencia” de la Dra. Xitlaly Paniagua, en su tesis para optar por el título de especialista en psiquiatría en el 2013 (7).

En este estudio de revisión bibliográfica se indagará la mejor alternativa psicofarmacológica en mujeres embarazadas, tomando en cuenta concomitantemente el embarazo, la enfermedad mental mayor y efectos adversos tanto para el feto como para la madre y el costo-beneficio del uso de Clozapina en esta población.

Justificación:

Las mujeres con patología mental mayor también se embarazan y esto genera un conflicto en el tratamiento farmacológico de las mismas ya que la mayoría de los psicofármacos son riesgo C o D durante la gestación (1), por lo que se abren los cuestionamientos sobre el riesgo/beneficio de los diferentes medicamentos y sobre el uso de la Clozapina como alternativa a los tratamientos de base que ya tenían estas pacientes. La escala de riesgos usada en esta revisión es la de la FDA en donde se clasifican los fármacos según la evidencia que existe en estudios en humanos y en animales sobre la seguridad del medicamento (13). Se establecen 5 categorías: A, B, C, D y X. (1,2), las mismas se describen a continuación en el cuadro 1.

Cuadro 1. Clasificación de riesgo fetal de la FDA. (Tomado de García-Esteve L, Valdés MM de PP. Editorial médica panamericana. 2017).

Categoría	Descripción
A	Fármacos de uso seguro en el embarazo. Estudios controlados en mujeres no demuestran riesgo para el feto en el primer trimestre y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores.
B	Estudios de reproducción realizados en animales no indican riesgo para el feto, pero no existen estudios controlados sobre mujeres embarazadas; además, estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos no confirmados en gestando en el primer trimestre, así como que no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores.
C	Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratógeno, en el embrión u otros). No existen estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales.
D	Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, pero se acepta el empleo en mujeres embarazadas a pesar del riesgo.
X	Fármacos contraindicados durante el embarazo por su comprobada teratogenicidad. Estudios en animales o humanos han demostrado alteraciones fetales o evidencia de riesgo fetal basándose en la experiencia humana o ambas. El riesgo de su uso en embarazadas sobrepasa cualquier posible beneficio.

Sin embargo, no se debe incurrir en el error de creer que el riesgo aumenta conforme aumenta la letra de la clasificación de la FDA, ya que a un medicamento se le puede clasificar como B solo porque no hay suficientes estudios en humanos (13), provocando inconsistencias en los grados de riesgo fetal. Es ante esto, que en el 2014 la FDA inició un proceso de actualización gradual sobre las etiquetas de los medicamentos, eliminando el sistema de clasificación de letras (23). Planteando de esta manera que en lugar de utilizar un sistema de categorías es mejor identificar y transmitir los riesgos potenciales de la exposición a medicamentos basados en datos humanos, de animales o ambos.

Lo que la FDA modifica este formato de etiquetas a “Embarazo”, “Lactancia” y “Potencial pre-productivo de hombres y mujeres” (23).

También se debe tomar en cuenta los factores de seguridad de los fármacos durante el periodo de lactancia, por ejemplo, la excreción de los fármacos en la leche materna va a depender de las características de éste, las cuales se amplían más adelante.

Una de las publicaciones internacionales más completas es la realizada por Hale en el 2012, donde categoriza los fármacos según nivel de riesgo potencial de daño al lactante en cinco categorías, desde “L1” (seguro en dosis habituales, sin riesgo para el lactante), hasta “L5” (contraindicado, no debe usarse durante la lactancia. Como se explica en el cuadro 2.

Cuadro 2. Categorías farmacológicas de riesgo en la lactancia según el Dr. Hale. (Tomado de García-Esteve L, Valdés MM de PP. Editorial médica panamericana. 2017).

Categoría L1	Seguridad máxima. Medicamento que ha sido tomado por un gran número de madres que amamantan sin que se observen efectos adversos en el lactante. Los estudios controlados no demuestran un riesgo para el lactante, y la posibilidad de daño al lactante es remota o el fármaco no tiene biodisponibilidad oral en el lactante.
Categoría L2	Bastante seguro. Medicamento se ha estudiado en una cantidad limitada de mujeres que amamantan sin que se observe un aumento de los efectos adversos en el lactante; o la evidencia científica de un riesgo demostrado (que es probable que se presente como consecuencia del uso de este medicamento) es remota.
Categoría L3	Moderadamente seguro. No hay estudios controlados en mujeres que amamantan; sin embargo, es posible que haya un riesgo de efectos no deseados para el lactante, o bien los estudios controlados sólo muestran efectos adversos no amenazantes y mínimos. Sólo se deberá dar si el beneficio justifica el riesgo potencial para el lactante. Los medicamentos nuevos, para los cuales no hay absolutamente ningún dato publicado, automáticamente son clasificados en esta categoría, independientemente de cuán seguros puedan ser.
Categoría L4	Posiblemente peligroso. Hay evidencia científica positiva de riesgo para el lactante, o para la producción de leche materna, pero los beneficios del uso mujeres que amamantan pueden ser aceptables a pesar del riesgo para el lactante.
Categoría L5	Contraindicado. Estudios en madres que amamantan han demostrado que existe un riesgo significativo y documentado para el lactante, basado en la experiencia en seres humanos; o bien se trata de un medicamento que tiene un alto riesgo de causar un daño significativo al lactante. El riesgo de usar el medicamento en mujeres que amamantan claramente supera cualquier posible beneficio de la lactancia materna. El fármaco está contraindicado en mujeres que amamantan.

Un cambio o suspensión de la medicación puede favorecer a descompensaciones en el estado mental de la usuaria lo que afecta directamente la salud del niño o niña por nacer. Según Stern (2), dentro de los riesgos que podría sufrir un recién nacido producto de una madre con una patología mental mayor no tratada durante el embarazo se encuentran: nacimientos pretérmino, bajo peso al nacer, desnutrición, ganancia de peso inadecuada, mal desarrollo infantil y trastornos del vínculo.

Como un riesgo de un desenlace aún más violento se encuentra el infanticidio (3). Debido a que en la fenomenología psicótica, la madre puede perder la capacidad de evaluar la realidad de manera adecuada, afectar su capacidad de cuidado y los delirios que puede presentar en torno al recién nacido lo pongan en riesgo.

Cuando se elige un tratamiento farmacológico se busca que el mismo sea eficaz, que genere la menor cantidad de efectos secundarios y que el traspaso a través de la unidad materno-placento-fetal sea el mínimo (1). Existen guías basadas en estudios que proporcionan información sobre el riesgo que proporcionan los diferentes medicamentos durante el embarazo, como la clasificación de la FDA.

Sin embargo no existe un medicamento inocuo. Como se mencionó previamente en esta justificación, los psicofármacos son medicamentos de alto riesgo durante el embarazo y las decisiones farmacológicas se deben tomar en aras de favorecer estabilidad mental a la madre embarazada para a su vez disminuir cualquier complicación en el no nato.

Es una práctica frecuente aprendida durante la residencia de psiquiatría que ante la situación de embarazo en una mujer con una patología mental mayor de tipo psicosis, se cambie la medicación antipsicótica de base por Clozapina.

La Clozapina es un antipsicótico atípico, indicado principalmente para esquizofrenia refractaria o resistente. Es riesgo B en el embarazo, según la

clasificación de la FDA, es decir, en animales no se ha revelado daño fetal sin embargo no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Dentro de los principales factores adversos a considerar se encuentran la agranulocitosis tanto materna como fetal así como el síndrome de discontinuación de antipsicóticos en el neonato (1,4).

Por otro lado, al iniciar el tratamiento con Clozapina es necesario un seguimiento semanal estricto que podría propiciar cansancio y mal apego a la medicación, o requerir un manejo intrahospitalario en caso de que no se cuente con las posibilidades para garantizar una adecuada adherencia al tratamiento. Considerando esto, una revisión bibliográfica actualizada sobre antipsicóticos en el embarazo podría orientar a los profesionales en psiquiatría a optar por terapias que favorezcan la adherencia al tratamiento, así como la disminución de costos por citas médicas y hemogramas a nivel institucional (7,13)

El estudio sirve para determinar las diferentes opciones terapéuticas que existen para el manejo de las mujeres embarazadas y en posparto con trastornos psicóticos a parte de la Clozapina. Es conveniente realizarlo para ofrecerle a las pacientes otras terapias basadas en la evidencia.

Los resultados podrían ayudar a resolver el sobreuso de la Clozapina en las mujeres en periodo perinatal con trastornos psicóticos y los resultados podrían contribuir en el mejoramiento de los tratamientos psicofarmacológicos en esta población, disminuyendo los efectos secundarios de la Clozapina y mejorando el apego a los tratamientos.

La población meta son las mujeres en su etapa perinatal que padecen de trastornos psicóticos. El beneficio principal para dicha población es tener diferentes opciones terapéuticas, igual o más seguras que la Clozapina que no impliquen desplazarse semanalmente al centro hospitalario para la realización de hemogramas y que disminuya el riesgo de daño fetal.

Los psiquiatras se beneficiarían de tener datos actualizados a la mano para el manejo psicofarmacológico de la población mencionada. El estudio podría contribuir con el impacto económico al disminuir la frecuencia de las citas de los usuarios y disminuir la cantidad de estudios por laboratorio que se generan con el uso de la Clozapina. Impacto social ya que los usuarios podrían tener mejor apego a su tratamiento lo que se traduciría en mayor estabilidad mental y por lo tanto mejor funcionamiento. Así como el impacto en la salud del niño por nacer o en lactancia.

Por estas razones, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación:

¿Es la Clozapina el tratamiento farmacológico más seguro y eficaz para tratar la psicosis durante el periodo perinatal según la medicina basada en la evidencia y mediante la revisión de artículos científicos de los últimos 10 años?, a partir de una revisión sistemática de opinión experta.

Objetivos.

General:

Analizar la mejor evidencia científica disponible acerca de la Clozapina para tratar la psicosis durante el periodo perinatal, mediante revisión bibliográfica de artículos científicos de los últimos 10 años.

Específicos:

Describir los cambios fisiológicos durante el periodo perinatal y cómo éstos afectan la farmacocinética de los antipsicóticos.

Establecer las recomendaciones científicas, según artículos científicos, sobre el uso de la Clozapina para el manejo de la mujer en periodo perinatal con un trastorno psicótico.

Revisar las alternativas farmacológicas a la Clozapina para el manejo de la psicosis durante el periodo perinatal, de acuerdo a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos durante el embarazo.

Limitaciones de la investigación.

Una de las principales limitaciones de este estudio de revisión bibliográfica sistemática de opinión de experto se relaciona con la evidencia científica sobre los diferentes psicofármacos de uso en el periodo perinatal ya que los estudios en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia son limitados por cuestiones de ética y seguridad (5, 18). Lo anterior lleva a que existan diferentes recomendaciones en los distintos textos científicos sobre el tema (5). Sobre los efectos adversos existe la misma limitante que sobre los psicofármacos en el embarazo en general, lo que nos lleva a ampliar las búsquedas bibliográficas.

A nivel nacional se cuenta con poca información sobre el tema de antipsicóticos en el periodo perinatal (7), tampoco existen registros sobre el porcentaje de mujeres con trastorno psicótico en estado de embarazo que estén en tratamiento con Clozapina y mucho menos sobre el impacto económico a nivel nacional que implica el uso de este medicamento (7), temas que podrían ser objeto de estudio en investigaciones posteriores.

Viabilidad de la investigación.

Es posible llevar a cabo una investigación que busque establecer cuál es la mejor alternativa de tratamiento psicofarmacológico para la psicosis durante el periodo perinatal, mi propuesta es realizar una amplia revisión de las observaciones científicas y experiencias clínicas a nivel internacional y nacional, tomando en cuenta los parámetros de seguridad de los medicamentos y las recomendaciones de expertos en el tema.

Históricamente la investigación sobre el uso de psicofármacos en el periodo perinatal ha sido compleja, ya que por el riesgo de teratogenicidad que pueda ocasionar algún medicamento es que la mujer embarazada no puede ser prueba de algún estudio de medicamento, con lo que se cuenta es con estudios de evaluaciones retrospectivas, generalmente los estudios reportados han sido de mujeres que ya de base se encontraban en tratamiento crónico con psicofármacos (6), para tratar una enfermedad mental de base, y posteriormente quedan embarazadas.

A nivel nacional se cuenta con pocas revisiones sobre el uso de psicofármacos en el embarazo, y se vuelve una necesidad abordar el tema ya que a nivel clínico se ha preferido el uso de Clozapina como la alternativa más segura, aunque investigaciones más recientes a nivel internacional hablan sobre opciones más amplias para tratar la psicosis durante el embarazo, por lo que este estudio va dirigido a tomar la mejor decisión terapéutica con la información más actualizada.
(7)

El estudio es viable económicamente, ya que no es necesario invertir recursos para ingreso a bases de datos y fuentes de información, ya que la investigadora, al ser estudiante del sistema de posgrado de la Universidad de Costa Rica, cuenta con acceso a las bases de datos universitarias y del Hospital Nacional Psiquiátrico.

Metodología.

Diseño de la investigación

Revisión sistemática.

Población de la investigación

Grupos etarios participantes: Mujeres adultas en edad fértil.

Poblaciones vulnerables: mujeres en periodo perinatal con enfermedad mental (de tipo psicosis).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

Artículos científicos publicados entre el 2012 y el 2022 que aborden el uso de antipsicóticos en mujeres en periodo perinatal. Entre ellos estudios experimentales analizando las experiencias de expertos, efectividad y seguridad de los antipsicóticos en el embarazo y lactancia.

Referencias bibliográficas en inglés y español.

Criterios de exclusión:

Artículos preprint.

Revisiones bibliográficas desactualizadas o incompletos.

Medicamentos no aprobados por la FDA.

Muestra/ población

La muestra es sobre artículos científicos sobre mujeres en periodo perinatal en tratamiento con antipsicóticos, entre ellos Clozapina y con diagnóstico de patología psicótica, según los artículos científicos de revisión en bases de datos

como PubMed, bases de datos de la biblioteca del Hospital Nacional Psiquiátricos, bases de datos de la UCR.

Tamaño de la muestra/ población

Consta de 28 artículos científicos y una tesis científica sobre el tema de mujeres embarazadas en tratamiento con antipsicóticos. Además, dos libros especializado en la psiquiatría perinatal. Los mismos con fecha de publicación en los últimos 10 años.

Cuadro 3. Operacionalización de las variables:

El diseño de la muestra es no probabilístico de tipo muestreo por criterios. Mediante selección de artículos científicos que cumplan los criterios de inclusión de temporalidad (últimos 10 años) y población (mujeres en periodo perinatal en tratamiento con antipsicóticos).

Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de medición	Tipo de variable	Escala de medición
Revisar los efectos adversos de los antipsicóticos durante el periodo perinatal.	Efectos adversos: Son aquellos síntomas o manifestaciones clínicas negativas secundarias a la administración de un medicamento.	Síntomas o manifestaciones	Maternos Fetales	Leves Moderados Severos	Categórica	Ordinal
Establecer cuales antipsicóticos tienen mayores recomendaciones científicas para el manejo de la mujer embarazada y posparto con un trastorno psicótico.	Trastorno psicótico perinatal: Son aquellas psicosis que inician en el embarazo o posparto.	Psicosis perinatal	De aparición en el embarazo. De inicio previo al embarazo. De inicio en posparto.	Si No	Categórica	Nominal
Describir los diferentes antipsicóticos disponibles para el manejo de la psicosis perinatal.	Antipsicóticos: Fármacos que se orientan al manejo de la psicosis, existen los típicos y los atípicos.	Tipo de antipsicótico	Típicos Atípicos	Típicos Atípicos	Categórica	Nominal

Variables

- Antipsicóticos
- Clozapina
- Trastorno psicótico durante el periodo perinatal
- Efectos adversos

Centro asistencial:

Biblioteca médica Dr. Gonzalo González Murillo del Hospital Nacional Psiquiátrico.

Descripción de los procedimientos a realizar en la investigación:

La investigadora inicialmente recolecta datos de artículos científicos de los últimos diez años sobre la psicosis durante el periodo perinatal y su tratamiento farmacológico; en bases de datos como Pubmed, Medline, Ebsco y bases de datos de la biblioteca médica Dr. Gonzalo González Murillo del Hospital Nacional Psiquiátrico. Luego se procede a realizar la revisión sistemática.

Utilización de muestras biológicas:

No se utilizarán muestras biológicas.

Procesamiento y análisis de los datos:

Se realizará una revisión sistemática de artículos científicos de los últimos diez años sobre la psicosis durante el periodo perinatal y su tratamiento farmacológico; en bases de datos como Pubmed, Medline, Ebsco y bases de datos de la biblioteca médica Dr. Gonzalo González Murillo del Hospital Nacional Psiquiátrico y de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS).

Cuadro 4. Cronograma de actividades:

Fases del mes	1	2	3	4	5	6
Inicio de la investigación	Mayo 2022					
Reuniones de coordinación	16 de mayo 2022	16 de junio 2022	16 de julio 2022	No se programa reunión	16 de septiembre 2022	8 de octubre 2022
Recolección de datos	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	X	X	X
Ingreso en las bases de datos	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	X	X	X
Análisis de datos	X	X	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Informe trimestral			Julio 2022			Octubre 2022
Informe final						Octubre 2022
Publicación						Octubre/No viembre 2022

Marco teórico.

Generalidades sobre la psicosis en el periodo perinatal

El estado de embarazo representa desde un inicio un cambio emocional en la vida de la mujer, desde las condiciones en las que se da la concepción, como si fue un embarazo deseado, planeado o no, si la mujer cuenta con una adecuada red de apoyo, cuenta con las condiciones socioeconómicas necesarias para llevar el embarazo, incluido el acceso a servicios médicos.

Durante la gestación la mujer experimenta cambios neurohormonales, que esto junto con condiciones adversas o estresores durante el embarazo pueden provocar cambios emocionales en la mujer. Esto podría tener repercusiones importantes en el apego que este construyendo la madre con su hijo. (3)

Entre estos cambios que experimenta la mujer hacia la transición como madre está el fenómeno de matrescencia, que se refiere a cambios en la plasticidad cerebral y en la psique, con la finalidad de preparar a la madre para el cuidado de su hijo.

En esta plasticidad cerebral subyace la fisiología de la mujer, su comportamiento y su salud, implica con frecuencia una disminución en el volumen cerebral, en la neurogénesis y en la densidad de las células gliales, las cuales tienen que ver con los comportamientos en el postparto. (28)

Estos cambios en la neuroplasticidad tienen un rol en la cognición, en la regulación del estrés y en el comportamiento.

Según estudios recientes, las mujeres embarazadas presentan alteraciones electrofisiológicas en comparación con mujeres no embarazadas mientras se procesan estímulos emocionales, además ocurre una asociación entre la activación prefrontal, aumento de los niveles de cortisol y testosterona cuando se exponen a expresiones faciales de miedo. Estos cambios parecen implicar un mayor estado de alerta hacia una variedad de potenciales amenazas

asociadas a caras enojadas o temerosas, de ahí que la madre puede reconocer las necesidades de su hijo y promover un adecuado apego. (28)

¿Pero qué ocurre si ya de base la mujer presenta un estado mental en el que no puede apreciar la realidad de manera normal? La psicosis puede estar presente desde antes del embarazo, por ejemplo en la esquizofrenia, pero podría también presentarse en la etapa perinatal, siendo la psicosis postparto más frecuente.

La psicosis suele presentarse entre la primera y cuarta semana postparto, una mujer que ya ha tenido un episodio psicótico previo tiene un riesgo de aproximadamente 33% de presentar otro episodio en el parto siguiente (4).

Uno de los mecanismos que se han sugerido como factor causal de la psicosis puerperal es la disminución súbita de estrógenos que ocurre después del parto (4). De ahí que uno de los enfoques en el tratamiento es la administración de estrógenos. Sin embargo también hay que tomar en cuenta factores predisponentes como la susceptibilidad genética.

En cuanto a la presentación clínica, suele iniciar entre el tercer y cuarto día postparto, y hasta unas dos terceras partes de los episodios psicóticos inician de manera abrupta durante las primeras dos semanas postparto (4).

Clínicamente primero hay inestabilidad en el estado de ánimo, luego puede presentar ideas paranoides, delirios religiosos y delirios acerca del bebé. El ánimo puede fluctuar desde la depresión hasta la euforia, hostilidad o alteración del pensamiento. (3). En episodios de franca psicosis puede llegar a tener una conducta desorganizada, por lo que requerirá una observación cercana las 24 horas del día, y la recomendación sería el manejo hospitalario.

Farmacocinética en el embarazo y lactancia:

La utilización de los psicofármacos durante el embarazo y la lactancia ha sido siempre controversial e insuficientemente documentado, debido a las dificultades éticas de llevar a cabo ensayos clínicos controlados para la evaluación de la seguridad y la eficacia de los psicofármacos en embarazadas.

(1) La información con la que se cuenta procede fundamentalmente de estudios de cohortes, estudios de casos y controles, datos de registros poblacionales, entre otros. Los cambios fisiológicos durante el embarazo modifican la farmacocinética y la farmacodinámica de los psicofármacos, lo cual interfiere en los niveles plasmáticos y la transferencia placentaria.

Se sabe que todos los psicofármacos atraviesan la barrera placentaria y se transfieren a través de la leche materna, unos más que otros, y esto puede ocasionar efectos sobre el embrión y el neonato.

Las modificaciones farmacocinéticas alteran la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los fármacos administrados. Estos cambios empiezan gradualmente en el primer trimestre del embarazo, y son más notorios en el tercer trimestre, prolongándose hasta los primeros 15 días del puerperio, y pueden provocar una reducción o aumento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados. (1)

Hay que tomar en cuenta que los psicofármacos son ácidos o bases débiles, altamente liposolubles y tienen un peso molecular menor a 600 daltons, por ejemplo, los antipsicóticos que más utilizamos y se mencionan más adelante, todos tienen un peso molecular menor a 413, por lo que tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria y excretarse por la leche materna, unos en mayor medida que otros. Cuadro 5 y 6.

Cuanto menor sea el peso molecular de un fármaco, mejor se difundirá y atravesará la barrera placentaria. A mayor liposolubilidad de un fármaco, mayor difusión a través de las membranas y mayor distribución hacia los tejidos con

alto contenido lipídico. Las embarazadas tienen un aumento del tejido adiposo, por consiguiente, la distribución de los fármacos liposolubles es mayor.

A continuación se detalla la clasificación del riesgo en el embarazo con antipsicóticos típicos y atípicos, así como sus parámetros farmacocinéticos básicos:

Cuadro 5. Antipsicóticos típicos. Clasificación del riesgo en el embarazo y lactancia. Parámetros farmacocinéticos básicos. (Tomado de García-Esteve L, Valdés MM de PP. Editorial médica panamericana. 2017)

	Clasificación del riesgo en el embarazo y lactancia		Parámetros farmacocinéticos						
	FDA	Hale	Peso molecular (Daltons)	Biodisponibilidad	Unión proteínas	Pico plasmático Tiempo máximo en horas	CYP450 Enzimas metabolizadoras	CYP450 Inhibidor	Semivida Eliminación, tiempo medio en horas
Clorpromazina	C	L2	319	25-65%	95-99%	0.5-1	1A2(d), 2D6 (p), 3A4, UGT	1A2, 2D6, 3A4(d), 2C9(d), 2C19, 2E1	16-30
Haloperidol	C	L2	376	40-80%	92%	0.5-3	1A2(d), 2D6(d), 3A4(p)	2D6(p), 3A4, P-gp(d)	12-36
Perfenazina	C	L3	403	25%	91-92%	1-4	1A2, 2D6(p), 3A4, 2C9, 2C19	1A2(d), 2D6(p), 3A4, 2C9, 2C19, P-gp	9-21

d: actividad débil, p: actividad potente, Pgp: P-glucoproteína, UGT: uridina difosfato glucuronosil transferasa implicada en las reacciones de fase II (conjugación)

Cuadro 6. Antipsicóticos atípicos. Clasificación del riesgo en el embarazo y lactancia. Parámetros farmacocinéticos básicos. (Tomado de García-Esteve L, Valdés MM de PP. Editorial médica panamericana. 2017)

	Clasificación del riesgo en el embarazo y lactancia		Parámetros farmacocinéticos						
	FDA	Hale	Peso molecular (Daltons)	Biodisponibilidad	Unión proteínas	Pico plasmático Tiempo máximo en horas	CYP450 Enzimas metabolizadoras	CYP450 Inhibidor	Semivida Eliminación, tiempo medio en horas
Clozapina	B	L3	327	40-60%	95-97%	1.5-4.5	1A2(p), 2D6(d), 3A4(p), 2C9(d), 2C19(d), 2E1(d), FMO, UGT P-gp(d)	1A2(d), 2D6(d), 3A4(d), 2C9, 2C19	6-33 11-105 metabolito
Olanzapina	C	L3	312	57-80%	93%	4-6	1A2(p), 2D6, FMO, UGT	1A2, 2D6(d), 3A4(d), 2C9(d), 2C19(d)	20-70
Quetiapina	C	L3	384	Desconocida	83%	0.5-3	3A4(p), 2D6	-	6-7
Risperidona	C	L3	411	60-80%	88-90%	1-1.5	2D6(p), 3A4, P-gp	2D6, 3A4(d)	3-15 20-24 metabolito
Ziprasidona	C	L3	413	60%	99%	3-6	3A4(p)	2D6(d), 3A4(d)	4-10

d: actividad débil, p: actividad potente, Pgp: P-glucoproteína, FMO: enzima flavina monooxigenasa implicada en las reacciones de N oxidación, UGT: uridina difosfato glucuronosil transferasa implicada en las reacciones de fase II (conjugación)

Embarazo. Unidad materno-placenta-fetal:

La farmacocinética y farmacodinámica de los psicofármacos durante el embarazo están sujetos a la dinámica de la unidad funcional materno-placento-fetal. (1) El funcionamiento de esta unidad requiere analizar las funciones de la placenta, las características de los psicofármacos, los cambios fisiológicos en la madre y la fisiología fetal.

Los factores maternos y modificaciones fisiológicas a tomar en cuenta son con respecto a la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación, lo cual tiene un efecto farmacocinético y se describen a continuación: (1)

Absorción: La mujer embarazada presenta una disminución en el pH saliva, lo cual repercute en la disminución de la absorción sublingual de fármacos ácidos. Presenta además una disminución de la acidez gástrica (elevación del pH), lo cual disminuye la absorción gastrointestinal de los fármacos ácidos.

La madre puede presentar enlentecimiento gástrico, por lo que puede haber un retraso en la absorción gastrointestinal del fármaco, además puede tener una disminución de la motilidad gastrointestinal, resultando en un aumento de la absorción gastrointestinal del fármaco. También puede presentar un aumento en el flujo sanguíneo local, lo cual resultaría en un aumento de la absorción gastrointestinal del fármaco.

Distribución: Ocurre un aumento del agua corporal total en la embarazada, y un aumento del volumen plasmático de un 50% al final del embarazo, resultando en un aumento del volumen de distribución, sobre todo a partir de la semana 30 de gestación.

En la madre también hay un aumento de la grasa corporal de aproximadamente 25% en tejido subcutáneo, por lo que aquellos fármacos lipofílicos se acumularán más en tejido adiposo.

Metabolismo: En la segunda mitad del embarazo aumenta la actividad del CYP3A4, CYP2C9 y UGT, y disminuye la actividad del CYP1A2 y CYP2C19, lo cual influye en la disminución o incremento de la concentración plasmática de los fármacos metabolizados por estas enzimas. Además, la madre presenta un aumento en la producción de progesterona, lo cual repercute en el incremento de la inducción hepática.

Eliminación: Aumenta el filtrado glomerular en un 50% al final del primer trimestre, y aumenta el flujo sanguíneo renal entre un 60-80%, esto influye en un aumento de la excreción de fármaco libre.

Factores placentarios:

La placenta es un órgano que funge como unión e intercambio entre la circulación materna y la fetal. Realiza múltiples funciones como promover el desarrollo y crecimiento del feto, transferir sustancias, funciones de respiración, metabolización y de barrera.

Investigaciones recientes han evidenciado que la placenta posee receptores para el transportador de la serotonina y de la norepinefrina. (1)

La membrana placentaria comienza a formarse en la segunda semana de gestación y a partir de la semana 16 de gestación se va haciendo más propensa al intercambio. (1)

La transferencia placentaria de sustancias está regulada por factores anatómicos, fisiológicos y bioquímicos, por ejemplo, el espesor y la superficie de la placenta, porque en cuanto mayor sea la superficie placentaria menor será en grosor, la membrana placentaria va perdiendo grosor a lo largo del embarazo, por lo tanto tendrá mejor difusión de los fármacos a través de ella, entonces, una placenta es menos permeable antes del primer trimestre.

Otros factores placentarios a tomar en cuenta: (1)

- Los fármacos pasan del lado más concentrado al menos concentrado por difusión pasiva, por lo tanto, el fármaco pasa de la madre al feto.
- La diferencia de la presión hidrostática y osmótica a cada lado de la barrera placentaria hace que el tránsito de sustancias se produzca del lado de mayor presión (materno) al lado de menor presión (fetal).
- El flujo sanguíneo uterino es mayor al final del embarazo, esto favorece la transferencia de nutrientes y fármacos a través de la placenta.
- El pH del cordón umbilical es algo más ácido que el de la sangre materna, los fármacos básicos accederán más fácilmente a la circulación fetal.
- La placenta tiene la capacidad de metabolización y limita así la exposición fetal a los fármacos que están en la circulación materna, ya a partir de la

octava semana de gestación se han identificado en la placenta un número variado de citocromos P450, estos intervienen en el metabolismo de diferentes psicofármacos.

Factores fetales:

En cuanto a las modificaciones fisiológicas del feto, se sabe que cuenta con bajas proteínas al principio de la gestación, y altos niveles de proteínas al final de la gestación, eso explica que los niveles del fármaco en el feto disminuyen a lo largo de la gestación. (1)

La maduración del sistema CYP450 ocurre entre las semanas 11 y 18, sumado a que hay deglución del líquido amniótico y producto de la eliminación renal, promueve la acumulación de fármacos en el feto.

No se dispone de suficiente evidencia científica, ni de suficiente calidad para establecer afirmaciones confluyentes respecto al riesgo de malformaciones congénitas tras el uso de antipsicóticos. En un estudio de cohortes, multicéntrico y con grupo de control no expuesto de Diav-Citrin, Shechtman, Ornoy et al, el haloperidol no mostró incremento de malformaciones congénitas. (1)

En una revisión sistemática del 2015 de Ennis y Dankier, se incluye 13 estudios con 1090 mujeres expuestas a olanzapina con 3.5% de malformaciones congénitas, 432 expuestas a risperidona con 5.1% de malformaciones congénitas, 443 a quetiapina con 3.6% de malformaciones y 100 a aripiprazol con un 5% de malformaciones congénitas en el primer trimestre. Con estos datos la olanzapina sería el antipsicótico de elección, sin embargo, aún no se cuenta con suficientes investigaciones al respecto. (1)

Un estudio prospectivo con 561 mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos comparadas con 284 mujeres expuestas a antipsicóticos típicos, halló un riesgo incrementado de defectos cardiacos septales en mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos, en comparación al grupo no expuesto a antipsicóticos, según Habermann, Fritzsche, Fuhlbruck et al en el 2013, dichos autores afirman que estos hallazgos son el resultado de un sesgo de detección (mayor porcentaje de ecocardiogramas fetales en la población expuesta a antipsicóticos), por lo que concluyen que no existe evidencia científica de mayor teratogeneidad de los antipsicóticos atípicos. (1)

Lactancia. La unidad madre-leche-lactante:

Los factores que determinan la excreción de los fármacos en la leche materna van a depender de las características del fármaco, así como los factores maternos o cambios fisiológicos ya mencionados.

La leche es una suspensión grasa en una solución de proteínas, carbohidratos y de sales minerales. Es isosmótica y más ácida que el plasma (pH de 6.8 a 7).

(1)

La composición de la leche materna varía según se trate de calostro, leche de transición y leche completa. Por ejemplo, el calostro aparece en los primeros 3-4 días tras el parto, es alcalino, rico en vitamina K, proteínas, sodio, potasio y minerales, es pobre en azúcar y grasa. La leche de transición se segrega aproximadamente hasta la tercera semana y su contenido aumenta en azúcar y grasa. La leche completa es más ácida que el plasma (pH 7 a 7.1) y es de mayor contenido graso. (1)

El cociente leche/plasma es la relación que existe entre los niveles plasmáticos del fármaco en la madre y la concentración que este fármaco alcanza en la leche materna. Las características del psicofármaco a tomar en cuenta para determinar la excreción a través de la leche materna serán: a) el peso molecular (los fármacos con mayor peso molecular tienen mayor dificultad de paso a leche materna; b) la unión a proteínas plasmáticas, a mayor unión a proteínas plasmáticas de la madre, mayor dificultad de paso a la leche: c) la liposolubilidad, (los fármacos liposolubles pasan mejor a la leche materna): y d) la ionización (al ser la leche más ácida que el plasma, los fármacos ligeramente básicos se excretan mejor en la leche materna respecto a los que son ligeramente ácidos).

(1)

En resumen, los fármacos de bajo peso molecular, baja unión a proteínas, liposolubles y ligeramente básicos son los que se excretan más fácilmente en la leche materna.

La Clozapina se excreta por leche materna en cantidades significativas, puede causar sedación, inquietud, irritabilidad, convulsiones e incluso inestabilidad cardiovascular en el lactante, por lo que debe evitarse durante la lactancia. (24)

Por tanto, la instauración y mantenimiento de cualquier tratamiento psicofarmacológico durante el embarazo y la lactancia debe realizarse utilizando la información científica más actualizada, siguiendo un modelo de toma de decisiones compartida, entre la paciente y los profesionales implicados.

Psicofármacos en el embarazo:

La influencia sobre el feto, tanto de antipsicóticos típicos como atípicos todavía no está suficientemente estudiada. Entre los antipsicóticos atípicos mayormente estudiados están la olanzapina, risperidona, quetiapina y clozapina.

Es necesario evaluar el riesgo - beneficio antes de escoger el tratamiento psicofarmacológico durante el embarazo, el riesgo de malformaciones congénitas y los efectos adversos entre esos extrapiramidalismo y efectos metabólicos colaterales.

Las mujeres que toman antipsicóticos durante el embarazo tienen un riesgo incrementado de padecer diabetes gestacional, según el estudio de Bodén et al en el 2012, la olanzapina y la clozapina son los dos antipsicóticos con mayor poder obesogénico y diabetógeno. (25)

Las mujeres esquizofrénicas tratadas con antipsicóticos típicos presentaron mayor riesgo de parto pretérmino que las mujeres con esquizofrenia que no fueron tratadas, en el estudio de Habermann et al en el 2013, se encontró una mayor tasa de parto pretérmino en las mujeres expuestas a antipsicóticos típicos en comparación con mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos. (26)

Se ha medido niveles transplacentarios de quetiapina, risperidona, olanzapina y haloperidol en un estudio de Newport et al, mostrando niveles más bajos de sangre en el cordón umbilical después de la exposición a quetiapina. (27)

Según las guías clínicas AUGGE, la olanzapina, la risperidona y la quetiapina no presentan un aumento de riesgo de desarrollar malformaciones durante el embarazo, sin embargo si generan efectos metabólicos en la madre, que tienen un potencial para dañar al feto, por lo que su uso dependerá de la evaluación individual de cada paciente y el perfil de efectos metabólicos. (30)

Y en relación a la lactancia, los antipsicóticos que menos pasan a la leche materna son olanzapina, quetiapina y aripiprazol, y no se recomienda el uso de risperidona y clozapina durante la lactancia. (30)

Las guías BAP describen que hay alguna evidencia de malformaciones en neonatos después de la exposición a antipsicóticos típicos, las guías APA indican que no hay riesgo teratogénico asociado a antipsicóticos típicos como haloperidol, perfenazina, tiotixeno y trifluoperazina, y en ambas guías indican que el riesgo de teratogenicidad de los antipsicóticos atípicos no se conoce.

Las guías WFSB señalan que el haloperidol sería la opción más segura. Mientras que las guías RANZCP sugieren que los antipsicóticos atípicos son relativamente seguros. Las guías CANMAT alertan sobre ambos tipos de antipsicóticos, las guías NICE no hacen distinción entre los antipsicóticos típicos y atípicos (5).

Con respecto al uso de estabilizadores del ánimo, la mayoría de guías de manejo señala el riesgo potencial que éstos podrían presentar durante el embarazo, como efectos teratogénicos, y en especial defectos cardiacos en el feto, particularmente asociados al uso de litio, valproato de sodio y carbamazepina. Las guías de la Organización Mundial de la Salud mencionan que el riesgo en cuanto al litio no está claro aún, y recomienda evitar el uso de carbamazepina y valproato de sodio en el primer trimestre de gestación (5).

Otras guías como NICE, RANZCP; VA/DD, WFSBP señalan la severidad de los riesgos asociados al valproato de sodio, por ejemplo las guías RANZCP mencionan que hay buena evidencia de que el valproato de sodio causa un daño significativo en el feto, las guías VA/DD anotan la presencia de un síndrome valproato fetal, caracterizado por características faciales específicas, anormalidades de los miembros y a nivel cardiovascular. Y las guías WFSBP establecen que el valproato de sodio tiene la tasa más alta de malformaciones congénitas mayores.

Con respecto al uso de lamotrigina, las guías APA señalan que se sabe poco sobre el efecto teratogénico de la lamotrigina durante el embarazo.

Otras guías como VA/DD, CANMAT y WFSBP mencionan potenciales efectos teratogénicos durante el primer trimestre del embarazo asociados al uso de lamotrigina, incluyendo labio y paladar hendido, y recomiendan su uso bien justificado ante un riesgo potencial. Las guías CANMAT clasifican a la lamotrigina como moderadamente segura, aunque sugiere que podría haber un nexo con la exposición a lamotrigina en el primer trimestre y la incidencia de labio y paladar hendido (5).

A pesar de los riesgos la mayoría de las guías indican que la continuación el uso de estabilizadores del ánimo durante el embarazo debe ser acorde a un cuidadoso análisis riesgo-beneficio.

Uso de la Clozapina en el embarazo:

La eficacia y seguridad de los antipsicóticos ha sido estudiada principalmente en pacientes con esquizofrenia. Los antipsicóticos típicos han sido históricamente utilizados para el tratamiento de las náuseas durante el embarazo y la hiperémesis gravídica. Su mecanismo es a través del bloqueo de receptores dopaminérgicos D2 del sistema mesolímbico y mesocortical, este grupo incluye la prometazina, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, trifluoperazina, flufenazina, entre otros. (24)

Los antipsicóticos atípicos son fármacos de posterior aparición, que incluyen un bloqueo más selectivo de los receptores D2 en el núcleo accumbens y un bloqueo de los receptores 5HT2, en este grupo se incluye por ejemplo a la risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol y clozapina.

La Clozapina es un antipsicótico atípico, es un derivado dibenzodiazepínico, tras una metabolización de primer paso, en condiciones normales, su biodisponibilidad absoluta alcanza el 50-60%. La Clozapina se une a proteínas plasmáticas 95%, con una semivida de unas 12 horas, y es metabolizada por las isoenzimas P450 CYP1A2 y CYP3A4. (24)

Tiene afinidad relativamente baja por los receptores D2 en el estriado, y diez veces mayor por los receptores D4, también se une a receptores D1, D3 y D5, además tiene una actividad significativa en receptores serotoninérgicos, muscarínicos, GABA y glutamato. (24)

La Clozapina es un antipsicótico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. Sin embargo, se conoce poco sobre el uso de Clozapina durante el embarazo y la lactancia, o su impacto en la madre, el feto y el bebé (19).

En una revisión de 21 casos en el 2016, se examinó el uso de la Clozapina durante el embarazo y la lactancia. Los datos disponibles son limitados, y no apoyan que haya un mayor riesgo de malformaciones congénitas en fetos expuestos a Clozapina específicamente durante el embarazo, aunque se ha observado que las tasas de diabetes gestacional son dos veces más altas en mujeres embarazadas que usan Clozapina, así mismo se reportó hipertensión arterial y aumento excesivo de peso (19).

Entre las malformaciones congénitas que se han reportado, asociadas al uso de Clozapina en el embarazo, Novartis reportó sólo 22 casos con malformaciones congénitas de 523 casos, (McKenna et al. 2005), Dev y Krupp (1995) describieron 5 casos de malformaciones en 61 bebés expuestos a Clozapina, Bodén et al (2012) reportó que niños nacidos de madres que se encontraban en tratamiento con Clozapina u olanzapina tenían un riesgo aumentado de macrocefalia.

No se ha observado un patrón particular en las malformaciones observadas, pero se ha incluido la presencia de hiperpigmentación en pliegues, hoyuelo coccígeo, retrognatia, gastroquisis, ausencia de testículo izquierdo, hipospadias, craneosinostosis y riñón en herradura.

La acumulación de Clozapina en el suero fetal posiblemente contribuye al aumento de las tasas de síndrome del lactante flácido en el parto, la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y las convulsiones (19).

Se sabe que la Clozapina atraviesa la barrera placentaria y también se acumula en la leche materna, lo cual puede aumentar el riesgo de agranulocitosis en los bebés y puede requerir un seguimiento de pruebas hematológicas.

Sin embargo, la mayoría de estos datos provienen de informes de casos, y no está claro si los riesgos publicados están directamente relacionados con Clozapina o se deben propiamente a la enfermedad mental, los estilos de vida, consumo de drogas o si están relacionados al uso concomitante con otros psicofármacos.

La Clozapina puede ser más eficaz que otros antipsicóticos, particularmente en pacientes con refractariedad al tratamiento, además se ha demostrado que reduce el riesgo de suicidio en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, a pesar de su perfil clínico prometedor, la Clozapina está asociada con un mayor riesgo de efectos secundarios graves en pacientes que incluyen agranulocitosis, miocarditis y convulsiones, además de aumento de peso, sialorrea, constipación y exceso de somnolencia. Por lo que hay que poner en la balanza tanto los beneficios del uso de Clozapina como los posibles efectos adversos que se puedan presentar durante el embarazo y la lactancia.

En la práctica clínica psiquiátrica aprendida durante la residencia de psiquiatría en Costa Rica, es común observar el traslape a Clozapina de los tratamientos antipsicóticos en mujeres con patología mental que entran en estado de gestación.

Según Uriarte, la Clozapina es de elección solamente si la paciente ya estaba siendo estabilizada con Clozapina previo al embarazo (9), otros autores también establecen que incrementa el riesgo de diabetes gestacional y macrocefalia, y es sólo de elección en pacientes ya estabilizadas con Clozapina. (29)

Alternativas al uso de la clozapina como tratamiento de la psicosis durante el embarazo y posparto:

Los antipsicóticos más ampliamente estudiados para el manejo de la psicosis durante el embarazo son la olanzapina, quetiapina, clozapina y risperidona (9). A pesar de esto, las investigaciones sobre antipsicóticos suelen ser limitadas (1).

Entre los antipsicóticos típicos y atípicos las diferencias sobre los efectos en el feto entre ambos grupos de medicamentos son poco significativas (10). Los antipsicóticos, particularmente los de segunda generación, pueden aumentar el riesgo de diabetes gestacional, sobrepeso e hipertensión gestacional, condiciones que en sí mismas pueden asociarse con resultados neonatales y maternos adversos, incluyendo anomalías en el crecimiento fetal, parto pretérmino y malformaciones congénitas (10).

Las revisiones sistemáticas estiman un riesgo de malformaciones congénitas entre un 60% y el doble entre bebés expuestos, con un incremento del riesgo absoluto de 13/1000 desde un índice de referencia de 20-40/1000, sin diferencias entre los antipsicóticos de primera y segunda generación (10). Las malformaciones cardíacas son las más referidas, sin embargo, estudios recientes no encuentran un mayor riesgo de malformaciones fetales en mujeres expuestas a antipsicóticos comparadas con mujeres no expuestas.

En el caso del haloperidol, posiblemente sea el antipsicótico al que las mujeres gestantes se han expuesto, los datos disponibles no apoyan que exista un riesgo superior de muerte neonatal, bajo peso al nacer o prematuridad, se han descrito casos aislados de alteraciones en el desarrollo de las extremidades, pero la relación causal es dudosa.

En el caso de antipsicótico atípicos, hay un metaanálisis que concluye que la exposición a estos fármacos podría estar asociada a un riesgo mayor de malformaciones y de parto pretérmino, además de un incremento significativo de malformaciones cardiovasculares (20).

Según una revisión sobre la seguridad y el uso de antipsicóticos en el embarazo en el 2017, se incluyeron un total de 22 estudios, con 14317 embarazos expuestos a antipsicóticos, entre estos 16 estudios contribuyeron con 13297 exposiciones y reportaron indicios de malformaciones en el primer trimestre del embarazo. Y 4 estudios fueron excluidos debido a duplicidad de información. De donde se extrae que la exposición a quetiapina, olanzapina y aripiprazol durante etapas tempranas del embarazo no confiere un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas.

La exposición a risperidona y paliperidona en etapas tempranas del embarazo puede estar relacionada con un leve aumento en el riesgo de malformaciones congénitas. (21)

En otras investigaciones se concluye que la quetiapina tiene menor paso placentario que la risperidona y la olanzapina, la información disponible no muestra un incremento en el riesgo de malformaciones fetales, los datos disponibles sugieren a la quetiapina como fármaco razonable de primera elección para pacientes sin tratamiento previo o historia de buena respuesta a otros antipsicóticos (10).

En un estudio observacional prospectivo de 54 mujeres tratadas con antipsicóticos atípicos y haloperidol durante el embarazo, se tomaron muestras maternas y de plasma del cordón umbilical a la hora del nacimiento, y se analizaron las concentraciones de los medicamentos para establecer cuales atravesaron la barrera placentaria en mayor o menor medida. En dicho estudio se le brindó a las participantes una dosis estable de antipsicóticos al menos dos semanas antes de la concepción. (27)

Para aquellas que recibieron Olanzapina, se reportó un pasaje placentario del 72.1%, las que recibieron Haloperidol un 65.5%, 49.2 para las que recibieron Risperidona, y 24.1% para quienes recibieron Quetiapina. Lo cual concluye en diferencias significativas entre cada uno de estos antipsicóticos, y plantea que la Quetiapina es el que traspasa en menor medida la placenta y por tanto sería la alternativa más segura. (27)

Complicando este tema se sobreagrega la respuesta individual clínica que cada paciente presenta, las comorbilidades, efectos metabólicos y sedativos entre los efectos adversos, y muy importante las preferencias de la paciente, ya que esto asegurará la adherencia al tratamiento.

Costos del protocolo de Clozapina en nuestra institución, la Caja Costarricense del Seguro Social:

Según el protocolo institucional para el uso de Clozapina, ésta está indicada para el tratamiento de esquizofrenia refractaria y en casos de intolerancia a los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos, no indica que sea de elección en caso de embarazo.

El tratamiento con Clozapina sólo debe iniciarse en pacientes en los que se haya comprobado la normalidad en pruebas hematológicas, particularmente en el recuento leucocitario. Se deben realizar hemogramas seriados, una vez a la semana por 18 semanas, y luego continuar de manera mensual. De ahí que se requiere de una alta colaboración por parte de la paciente y familiares, y se debe garantizar la disponibilidad de los medios para la realización de los controles hematológicos pertinentes.

Además sumado a los controles semanales de hemograma, se deben incluir estudios cardiológicos y metabólicos, tomando en cuenta el aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo II, obesidad, macrosomía. Entonces en el abordaje integral de la embarazada en tratamiento con Clozapina, además de las atenciones en Psiquiatría, debe incluirse seguimiento por especialistas en Psicología, Nutrición, Medicina general, Ginecobstetricia, Trabajo social, pruebas metabólicas como perfil lipídico, glicemia, función renal, función hepática, función tiroidea, estudios de gabinete como Electrocardiograma, tomando en cuenta los cambios en la repolarización que se pueden experimentar durante el uso de la Clozapina.

Esto conlleva a un alto gasto para la paciente y para la institución.

Según los costos brindados por el Servicio de Validación y Facturación de Servicios Médicos del Hospital Nacional Psiquiátrico, extraídos de la nota de Gerencia Médica de la Caja Costarricense del Seguro Social, GM-AUD-15865-16, GM-MD-7726-16, que rige a partir del 1 de abril del 2022, ver anexo 1, el

costo de una consulta en consulta externa es de ¢73,889.00, un hemograma cuesta ¢2,542.00, el promedio de los estudios metabólicos sería de ¢103,807.00, un electrocardiograma cuesta ¢57,187.00, la receta por cupón cuesta ¢6,427.00, sin contar el 25% de gastos administrativos, si tomamos en cuenta que de entrada se le realizan estos estudios, y la paciente es atendida por estas 6 disciplinas: Psiquiatría, Psicología, Nutrición, Medicina general, Ginecobstetricia y Trabajo social, estaríamos contemplando que el inicio de un protocolo de Clozapina costaría ¢443,334.00 sólo en costos de atenciones de inicio, más los estudios de rutina y receta, un total de ¢613,297.00, más el 25% de gastos administrativos sería ¢735,956.40 sólo para el primer abordaje por las diferentes especialidades, y esto sin contar que este inicio del protocolo tenga que ser desde un internamiento.

A estos ¢735,956.40 deben sumarse los costos de las citas semanales de Psiquiatría: (¢73,889.00), con hemograma (¢2,542.00) y la receta que se emita, la cual se factura por cupón a ¢6,427.00, más los costos administrativos, cada semana el valor de la atención sería de ¢99,429.60.

Por lo tanto, un protocolo completo de 18 semanas costaría en total ¢2,426,259.60, (¢735,956.40 abordaje inicial + ¢99,429.60 por 17 semanas, a completar las 18 semanas) y de ahí ¢99,429.60 cada mes que se continúe en tratamiento con Clozapina.

Por lo tanto, ya por se el costo de un protocolo de Clozapina es elevado, sabemos que no es un tratamiento inocuo durante la gestación, si tomamos en cuenta el riesgo-beneficio en el uso de Clozapina durante el embarazo, y además los costos institucionales para un protocolo de Clozapina que luego posiblemente se suspenderá durante la lactancia, se plantea que sean considerados otros tratamientos, como la Quetiapina, que aunque no se encuentre en la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, se pueda individualizar cada caso, y elegir la mejor terapéutica para la paciente, dado que si se compara el costo de un protocolo de Clozapina con el costo mensual de antipsicóticos que se encuentran fuera de la lista

oficial de medicamentos se reflejaría que sería menos costoso adquirir cualquier antipsicótico que utilizar Clozapina.

Conclusión.

El uso de psicofármacos en el embarazo sigue siendo un reto para los investigadores y los clínicos, es motivo de controversia, debido a las diferencias reportadas por diferentes estudios y guías expuestas en esta revisión.

En los últimos 10 años los antipsicóticos atípicos han ido reemplazando a los antipsicóticos típicos, para llegar a ser de primera línea de tratamiento en trastornos psicóticos, sin embargo, los datos reportados sobre la seguridad del uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo todavía se queda corta.

La categorización de la FDA para el uso de fármacos durante el embarazo sigue siendo controversial, ya que esta categorización se cambió radicalmente en el 2015.

La elección del tratamiento debe tomar en cuenta los riesgos potenciales que se le puedan provocar tanto a la madre como al neonato, se debe individualizar cada caso, y tomar en cuenta las condiciones clínicas de cada paciente, la respuesta al tratamiento, comorbilidades, su perfil metabólico, las preferencias de la paciente de manera que se pueda escoger el tratamiento más adecuado según el riesgo-beneficio.

Toda elección de tratamiento durante el embarazo debe ser tomada en conjunto y considerando la opinión de la paciente y/o su familia.

Se debe buscar optimizar el tratamiento preferiblemente con monoterapia, y utilizar medicamentos que tengan una menor posibilidad de efectos adversos.

La evidencia sugiere que Clozapina no debe ser prescrita de rutina en mujeres embarazadas, sin embargo, para quienes ya se encuentran tomando Clozapina y se embarazan, pueden continuar el tratamiento, ya que la interrupción de este tratamiento o cambio a otro antipsicótico pueden representar una descompensación de su patología mental de base. Se ha referido un riesgo incrementado de diabetes gestacional y macrocefalia asociada al uso de

Clozapina, además que se encuentra contraindicada durante la lactancia. Por lo tanto, considero que no es la alternativa de tratamiento antipsicótico más segura y efectiva durante el periodo perinatal.

Dado que la Quetiapina tiene un paso placentario menor que la risperidona y la olanzapina, no se reporta un incremento en el riesgo de malformaciones fetales, se coloca a la Quetiapina como un fármaco razonable de primera elección como antipsicótico en el periodo perinatal.

Anexos.

Anexo 1



GERENCIA DE DIVISION FINANCIERA
CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
HOSPITAL NACIONAL PSIQUIATRICO
UP 2304

Departamento de contabilidad
Sección de Costos Hospitalarios

COSTO DEL MES

Rige apartir de : 01/04/2022

abril-22

COSTOS VARIOS

COSTO POR ESTANCIA	¢ 323,874.00	COSTO POR RACION ALIMENTICIA	¢ 6,757.00
COSTO CONSULTA EXTERNA	¢ 73,889.00	COSTO / KM (TRASLADO PACIENTES)	¢ 1,395.00
COSTO RECETA/MEDICAMENTO X CUPON	¢ 6,427.00	COSTO CONSULTA ODONTOLOGICA	¢ 60,887.00
PROTESIS ACRILICA *	¢ 38,469.00	PROTESIS DE CROMO COBALTO	¢ 77,978.00
ODONTOLOGIA REPARACION SIMPLE	¢ 16,327.00	ODONTOLOGIA REPARACION COMPLEJA	¢ 20,437.00
INYECTABLES INTRAVENOSAS.	¢ 9,138.00	INYECABLES INTRAMUSCULARES .	¢ 3,279.00
<u>OTRAS TARIFAS II SEMESTRE</u>			
TEST PSICOLOGICO (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 88,610.00
COSTO EXAMEN DE ELECTROCARDIOGRAMA E.K.G (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 57,187.00
COSTO EXAMEN ELECTROENCEFALOGRAMA (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 38,275.00
COSTO EXAMEN ELECTROCONVULSIVO T.E.C. (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 245,603.00
PRUEBA DE ESFUERZO (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 12,898.00
*VALORACION SOLICITUD ESTUDIO PENSION INVALIDEZ (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 61,054.00
*COSTO ATENCION CLINICA DE CESACION DE TABACO (De julio 2022 a diciembre 2022)			¢ 38,823.00

Las tarifas NO INCLUYEN el 25% de gasto administrativo que se deben cobrar

** Nota GM-AUD-15865-16 Gerencia Medica CCSS / GM-MD-7726-16 (Oficio S.O. 0184-17)

Licda. Yancy Quirós Meza
Jefa, a.i. Subárea de Validación y Facturación de Servicios Médicos
Hospital Nacional Psiquiátrico

Anexo 2



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA

TEL:222-18-78 INTERNAS 2267 ó 2219
10.105 SAN JOSE COSTA RICA

06 de mayo del 2003

CCF 523-04-03

Doctora
Oliva Brenes Antonini
Directora General,
HOSPITAL NACIONAL PSIQUIÁTRICO

Estimada doctora:

Asunto: Acuerdo Comité Central de Farmacoterapia
Artículo XXXIX: Envío de Protocolo de Clozapina. Hospital Nacional Psiquiátrico.

El Comité Central de Farmacoterapia en la sesión 2003-14 celebrada el 09 de abril del 2003 conoció nota D.G. 592-2003, del 2 de abril del 2003, de la Dra. Oliva Brenes Antonini, Directora General del Hospital Nacional Psiquiátrico, donde envía el protocolo de Clozapina, elaborado por el Comité Local de Farmacoterapia, con el objetivo de que el Comité Central de Farmacoterapia lo revise, analice, modifiquen y emitan criterio. El protocolo fue analizado por la Asesoría Terapéutica del Departamento de Farmacoterapia, brindando su recomendación para uso en todas las Unidades que cuenten con un Psiquiatra y sea usado.

Este Comité acordó:

En firme los miembros presentes en la sesión del Comité Central de Farmacoterapia acuerdan por unanimidad, avalar el Protocolo de Clozapina, enviarlo a los diferentes servicios de psiquiatría y agradecer a la Dirección General y al Comité Local de Farmacoterapia del Hospital Nacional Psiquiátrico por el apoyo brindado, que redundará en el uso racional de los medicamentos. Se hará circular adjunta para darlo a conocer y ofrecer las líneas a seguir.

Le saluda atentamente,

COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA


Dr. Zahira Tinoco Mora
COORDINADORA a.i.



📎 Archivo/vbp.-



PROTOCOLO DE CLOZAPINA

La Clozapina es el prototipo de los agentes antipsicóticos atípicos, su efecto a nivel de los síntomas positivos así como de los negativos y su débil efecto antagonista a nivel de los receptores dopaminérgicos D2, la hace ser parte de la nueva tendencia en la terapia medicamentosa para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria.

La terapia con Clozapina requiere un monitoreo especial por los efectos adversos que pueda presentar.

Indicaciones de tratamiento:

1. Esquizofrenia Refractaria:

"Esquizofrenia diagnosticada de acuerdo a los criterios del C.I.E. 10, que es refractaria o ha presentado intolerancia a tres neurolepticos de por lo menos dos clases químicas distintas (incluyendo uno de depósito), a dosis equivalentes a 1000 mg de Clorpromazina al día, por un período mayor o igual a seis semanas".

- a- Persistencia de síntomas psicóticos en por lo menos dos de cuatro sub-escalas positivas de la escala psiquiátrica abreviada (BPRS), con un puntaje de por lo menos cuatro (en una escala de severidad de 1 a 7) para cada punto.
- b- Un puntaje de por lo menos 45 en la escala abreviada (versión estándar de 18 puntos) y de por lo menos 4 en la escala de impresión global (C.G.I)
- c- Persistencia del desorden sin ningún período de mejor funcionamiento social o laboral durante los cinco últimos años.
- d- Por lo menos tres fallas terapéuticas después de seis semanas de tratamiento con agentes antipsicóticos típicos durante los últimos cinco años. Los antipsicóticos deben incluir dos grupos químicos diferentes (incluyendo uno de depósito), a dosis equivalentes a los 1.000 mg de Clorpromazina.

Por lo menos una prueba hecha con Haloperidol (60 mg/día) durante seis semanas. Llevar a dosis máxima efectiva o hasta aparición de efectos adversos que contraindiquen la continuación del tratamiento. (En caso de falla terapéutica o reacciones adversas debe llenarse la boleta correspondiente)

El éxito en un tratamiento debe medirse por una reducción de al menos un 20% en el puntaje de la escala psiquiátrica abreviada (BPRS)



Caja Costarricense de Seguro Social
Hospital Nacional Psiquiátrico

2. Intolerancia del paciente a efectos secundarios de antipsicóticos típicos.

Requisitos previos al inicio del tratamiento:

- 1- Firmar consentimiento informado
- 2- Electrocardiograma (EKG)
- 3- Hemograma completo
- 4- Descartar uso patológico de alcohol o drogas
- 5- Compromiso del usuario y la familia para garantizar el cumplimiento del tratamiento, las citas periódicas y los controles de laboratorio.
- 6- Valoración inicial previa al inicio del tratamiento con la escala psiquiátrica abreviada (BPRS) o la escala de impresión global (CGI)
- 7- Copia de los reportes de falla terapéutica (tarjeta blanca) o reacciones adversas (tarjeta amarilla) con los tratamientos previos.

Controles del Laboratorio:

- 1- Hemograma completo cada semana durante las primeras dieciocho semanas de tratamiento.
- 2- Continuar valoración hemograma completo cada mes hasta la conclusión del tratamiento.

Controles cardiológicos

- 1- EKG previo al inicio del tratamiento. Según criterio del médico tratante puede realizarse control a las cuatro a seis semanas de iniciado el mismo.
- 2- Vigilancia por el Médico tratante en cada cita de control por signos sugestivos de miocarditis (latidos anormales o palpitaciones, disnea de esfuerzo o de reposo, dolor torácico, fiebre) especialmente en las primeras fases del tratamiento.

Protocolo de Tratamiento:

Se recomienda dar la Clozapina en dos dosis al día, iniciando con 50 mg/día y haciendo incrementos de 50 mg/ día cada tercer día hasta alcanzar uno de los siguientes niveles:

1. 200 mg/ día
2. 400 mg/ día
3. 600 mg/ día
4. 900 mg/ día (dosis máxima recomendada)

Cada uno de estos niveles debe mantenerse durante seis semanas, al cabo de las cuales se valorará con la escala breve de evaluación psiquiátrica (B.P.R.S.).

Si dicha valoración indica que el paciente ha tenido mejoría significativa, se le deja con esa dosis. En caso contrario, se reinician los incrementos como se indicó arriba, hasta el siguiente nivel. De igual manera se continuará hasta alcanzar la dosis adecuada para el paciente, o la dosis máxima recomendada.



Llegado a este punto se aplica la escala de valoración y si no hay mejoría significativa deberá considerarse la suspensión de la Clozapina y llenar una fórmula de falla terapéutica.

Otras Consideraciones:

- 1- La aparición de efectos adversos que pongan en riesgo la vida del paciente son indicación para la suspensión inmediata del tratamiento, por ejemplo: leucopenia, agranulocitosis u otras discrasias sanguíneas, arritmias cardiacas.
- 2- La pérdida de dos o más citas de control o de los exámenes de laboratorio obligados significa la exclusión temporal del paciente del protocolo, cuya continuidad debe ser revalorada por los médicos tratantes.
- 3- En caso de no disponibilidad de las escalas de valoración psiquiátrica abreviada (BPRS) o de la escala de impresión global (EGI) se pueden sustituir con el uso de la escala de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS).

Manejo de la Leucopenia

Cuenta Leucocitaria >3,500/ mm ³ Neutrófilos Absolutos > 2,000/mm ³	aprobación	(PRESCRIPCIÓN CLOZAPINA Recuento Leucocitario PERIÓDICO
Cuenta Leucocitaria >3,500/mm ³ Neutrófilos Absolutos de 1,500/mm ³ a 2,000/mm ³	repetición	(Recuento Leucocitario DOS VECES POR SEMANA
Cuenta Leucocitaria <3,000/mm ³ Neutrófilos Absolutos <1,500/mm ³	suspensión	(RETIRO INMEDIATO DEL TRATAMIENTO Recuento Leucocitario DIARIO
Cuenta Leucocitaria <2,000/mm ³ Neutrófilos Absolutos <1,000/mm ³		(CONSULTA HEMATOLÓGICA AISLAMIENTO PROTECTOR

Referencias bibliográficas.

1. García Esteve VM. Manual de Psiquiatría Perinatal. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. 85-127
2. Stern TA, Freudenreich O, Smith FA, Fricchione GL, Rosenbaum JF. Massachusetts general hospital handbook of general hospital psychiatry. 7a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2021.
3. Maldonado-Durán JB, I. La Salud Mental y sus Dificultades en la Etapa Perinatal. Organización Panamericana de la Salud. 2011. 203-214
4. Flores-Ramos M, Ortega H. Trastorno depresivo mayor en el postparto en adultos. En p. 207–221.
5. Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? J Affect Disord. 2018; 228:216–21.
6. Anderson KN, Ailes EC, Lind JN, Broussard CS, Bitsko RH, Friedman JM, et al. Atypical antipsychotic use during pregnancy and birth defect risk: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. Schizophr Res. 2020; 215:81–8.
7. Pérez DXP. Uso de antidepresivos y antipsicóticos durante el embarazo: Psiquiatría basada en la evidencia. [San José Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2013.

8. Rodríguez H. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en el embarazo: Pharmacological treatment of bipolar disorder during pregnancy. *Med Clín Soc.* 2017;1(1):42–8.
9. Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. *J Affect Disord.* 2018; 228:229–37.
10. Uriarte JJ, Prieto M, Oraá R, Medrano J, Zardoya MJ, Malo P, et al. Uso de medicación antipsicótica durante el embarazo. *Psiquiatr Biol.* 2018;25(3):103–7.
11. Reutfors J, Cesta CE, Cohen JM, Bateman BT, Brauer R, Einarsdóttir K, et al. Antipsychotic drug use in pregnancy: A multinational study from ten countries. *Schizophr Res.* 2020; 220:106–15.
12. Talib HJ, Alderman EM. Gynecologic and reproductive health concerns of adolescents using selected psychotropic medications. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013;26(1):7–15.
13. Payne JL. Psychiatric medication use in pregnancy and breastfeeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(1):131–49.
14. Petersen I, Sammon CJ, McCrea RL, Osborn DPJ, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records. *Schizophr Res.* 2016;176(2–3):349–56.
15. Paulzen M, Goecke TW, Stickeler E, Gründer G, Schoretsanitis G. Sertraline in pregnancy – Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *J Affect Disord.* 2017; 212:1–6.

16. Raffi ER, Nonacs R, Cohen LS. Safety of psychotropic medications during pregnancy. *Clin Perinatol*. 2019; 46(2):215–34.
17. Galbally M, Snellen M, Lewis A, editors. *Psychopharmacology and pregnancy: Treatment efficacy, risks, and guidelines*. Berlin, Germany: Springer; 2016.
18. Oraá R, Prieto M, Zardoya MJ, Uriarte JJ, Malo P, Medrano J, et al. Manejo de psicofármacos en los trastornos por uso de sustancias durante el embarazo y la lactancia. *Psiquiatr Biol*. 2017; 24(3):113–7.
19. Mehta TM, van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Mental Health*. 2017; 20:1-9.
20. Terrana N, Koren G, Pivovarov J, Etwel F, Nulman I. Pregnancy outcomes following in útero exposure to second generation antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35:559-65.
21. Damkier P, Videbech P. The safety of second generation antipsychotics during pregnancy: A clinically focused review. *CNS Drugs*. 2018; 32:351-66.
22. Levenson, J. Ferrando, S. *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*. second edition. American Psychiatric Association Publishing. 2017. Cap. 11.
23. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [citado el 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>.
24. Salazar P-P. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y Aplicación Clínica*. Editorial Médica Panamericana; Segunda edición. 2010; 474-479.

25. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilizers for bipolar disorder: population based cohort study. 2012; 345 (v07 6):e7085.
26. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):453–62.
27. Newport, D. J., Calamaras, M. R., DeVane, C. L., Donovan, J., Beach, A. J., Winn, S., Knight, B. T., Gibson, B. B., Viguera, A. C., Owens, M. J., Nemeroff, C. B., & Stowe, Z. N. 2017. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *The American Journal of Psychiatry*, 164(8), 1214–1220.
28. Pawluski, J. L., Hoekzema, E., Leuner, B., & Lonstein, J. S. 2022. Less can be more: Fine tuning the maternal brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 133.
29. María José Zardoya Mateo, Juan Medrano Albéniz, Luis Pacheco Yáñez. 2016. Uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia. *Osakidetza*. 148-150.
30. Guías Clínicas AUGE. Tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia, (2017). Ministerio de Salud, Chile.



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Laura Cristina Villalobos Sánchez, con cédula de identidad 111580586, en mi condición de autor del TFG titulado Análisis del uso de la Clozapina como tratamiento de la psicosis durante el periodo perinatal: una revisión sistemática de la última década.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.