

Embarazo, Perinatalidad y Drogas en Psiquiatría

Dr. EDUARDO A. MATA •

La ingesta de psicofármacos es un fenómeno generalizado y creciente, y el uso de los mismos por parte de las mujeres embarazadas no constituye una excepción: antes bien, a la medicación indicada por profesionales hay que agregar una frecuente y peligrosa automedicación.

Se ha especulado mucho sobre si el embarazo podía empeorar o mejorar cuadros psiquiátricos previos, haciendo entonces, probablemente, necesaria la indicación de psicofármacos, pero no hay datos concluyentes al respecto. En el período que sigue inmediatamente al parto, entre un 20% a un 40% de las mujeres normales presentan algún tipo de trastorno emocional, pero sólo un 10% llegará a desarrollar una verdadera depresión neurótica postpartum; a una psicosis puerperal, finalmente, arribará sólo el 1 por 1.000 (54% de la primíparas y 46% de las multiparas). Las mujeres que han padecido previamente una enfermedad afectiva bipolar están dos a tres veces más expuestas a tener un episodio durante su embarazo que en otros períodos. Las que tienen antecedentes esquizofrénicos tienen entre un 15% y un 20% de posibilidades de repetición de la enfermedad.

Como se puede observar, la información disponible no sugiere aconsejar a estas mujeres la evitación de su embarazo.

Siguiendo a Robinson, Stewart y Flack (1), analizaremos lo que se sabe referente a cada droga o grupo de drogas en lo concerniente a:

- a) Posibilidades de malformación fetal (teratogénia).
- b) Posibilidad de complicaciones durante el trabajo de parto y durante el mismo parto.
- c) Efectos sobre el recién nacido (1).
- d) Efectos a largo plazo (secuelas) en la infancia; y
- e) Efectos sobre el lactante.

Teratogénia

El desastre mundial de la talidomida, que todos conocemos, fue lo que provocó la preocupación mundial respecto de las malformaciones congénitas inducidas por fármacos. Lo más alarmante fue que un psicofármaco de relativamente baja potencia y muy poca capacidad tóxica para la madre, pudiera tener un grado de dañiosidad tan grande para el feto; esto, además de plantear puntos que aún permanecen oscuros en su mayor parte, inquietó a médicos, legisladores y público en general.

Fue Lenz (2) quien primero alertó -en 1961- sobre la aparición, prácticamente epidémica, de alteraciones características, fundamentalmente en los miembros (focomiela), pero que tomaban también orejas y cara. En las extremidades superiores el índice de afectación era del 80%. Las alteraciones podían abarcar desde la ausencia completa de todos los huesos de la extremidad hasta la hipoplasia de la eminencia tenar. Existía preferencia por las deformaciones del radio y del pulgar. Menos frecuentemente resultaban afectados los miembros inferiores, con hipoplasia o ausencia de tibia y fémur.

Había también anomalías del oído, desde hipoplasia hasta anotia, que aparecían con una frecuencia del 20%. Se presentaba también un hemangioma capilar que se extendía desde el labio superior hasta la glabella. Podían presentarse diversas malformaciones en órganos internos, tales como atresia intestinal, imperforación del ano y aplasia de la vesícula biliar o del apéndice; todo esto podía estar asociado a defectos esqueléticos o bien presentarse como única anomalía.

En relación con este fármaco, algunos autores sitúan el período crítico entre los días 34 y 50 del embarazo (2) y otros lo ubican entre los días 28 y 42 (3). Las anomalías del oído aparecerían por ingestión efectuada entre los días 34 y 38, las de los entre los 40 y 44; las de las piernas se sitúan entre los días 44 y 48. Como se advierte en el caso de la talidomida, ya aparece la importancia -para la imposibilidad de

(*) Servicio de Psiquiatría. Centro de Salud "Dr. Leónidas Lucero" - Estomba 968 - Bahía Blanca - (8000) - República Argentina

aparición de las anomalías- del momento del embarazo en que se produce la ingesta: este factor continuará siendo decisivo para otros psicofármacos. Al parecer, la talidomida no era tan peligrosa administrada fuera de los períodos mencionados (3).

Las drogas tomadas por la madre inmediatamente antes de la concepción, o entre ésta y la implantación del huevo, pueden producir anomalías cromosómicas en el embrión. Estas, especialmente hendiduras o roturas cromosómicas y células haploides, están relacionadas con la duración del tratamiento, la dosificación y el número de fármacos ingeridos simultáneamente. Estos efectos han sido señalados para la perfenacina y el carbonato de litio (1, 3). En general, si una droga teratogénica ejerce su acción antes de la implantación, las cosas ocurren de tal manera que el nivel de destrucción es pequeño y el embrión sobrevive sin defectos apreciables, o bien el nivel de deterioro es considerable y al afectarse el embrión en forma decisiva, se produce el aborto espontáneo (4). En los seres humanos el riesgo más alto de disgenesias groseras resulta del uso de ciertas psicodrogas durante los dos primeros meses de embarazo. El desarrollo del sistema nervioso es más afectado desde el día 10 al día 25 de la gestación; el desarrollo cardíaco desde el 20 al 40 y el de los miembros desde el 24 al 26 (1).

Pero para casi todo el tiempo del embarazo, la cuestión es si el fármaco atraviesa o no la barrera placentaria y llega a la sangre fetal. Esta posibilidad guarda una relación directa con la proporción de moléculas no disociadas de la sustancia en cuestión y su capacidad de difusión en la sangre materna. Los mecanismos que resultan trascendentes son tres:

a) Los factores que regulan la penetración placentaria de una droga y que tienen que ver con su peso molecular, el grado de ionización en el plasma, su liposibilidad, interferencias con la actividad enzimática placentaria, la interacción de la molécula de la droga con las membranas celulares (lo que modifica la permeabilidad de la barrera) y, el factor más importante, la concentración que la droga ha alcanzado y mantenido en la sangre materna.

b) El segundo conjunto de mecanismos fundamentales es el que determina la distribución de la droga en el feto; muchos de estos mecanismos interaccionan entre sí. Deben tenerse en cuenta las propiedades fisicoquímicas de la droga, su afinidad por determinados tejidos (la que puede variar según el grado de maduración de cada órgano, sus diferencias de maduración funcional, el coeficiente lípido-agua de las sustancias de que se trate, sus propiedades de fijación a los tejidos, etc.).

c) Los mecanismos fetales específicos para desintoxicación o inactivación de la droga (oxidación, reducción, hidrólisis o conjugación del compuesto con sustancias como el ácido glucurónico) no están todavía suficientemente desarrollados.

Analizaremos cada grupo de drogas por separado.

Neurolépticos. Hay resultados contrastantes en-

tre los informes originados en series cortas o en casos individuales, en relación con series más numerosas. Los primeros tienden a afirmar la existencia de malformaciones cuando los neurolépticos se administran en los tres primeros meses de embarazo, los segundos a negarlas. No obstante, en grandes series, como la revisión efectuada en California en 19.000 nacimientos (entre 1959 y 1966), se encontró una tendencia al incremento de las anomalías cuando las drogas fueron dadas antes del cuarto mes, siendo el período más peligroso entre la sexta y la décima semana (1).

Muchos de estos estudios, tanto los más pequeños como los más numerosos, han adolecido de numerosas fallas. Por ejemplo, no se tuvieron en cuenta datos tales como la edad de la madre, el uso de alcohol, embarazos previos perdidos, el uso simultáneo de múltiples drogas y el tiempo y dosis de dicha utilización. Muchos de estos trabajos han sido hechos sobre poblaciones que usaron dosis bajas de drogas, o por corto tiempo. Se ha sospechado, no obstante, que la incidencia de malformaciones fetales era mayor para las fenotiacinas alifáticas (clorpromacina, levomepromacina), que para las piperidínicas (tioridacina), las piperacinas (trifluoperacina), o las butirofenonas (haloperidol) (1). No obstante, numerosos estudios de control efectuados tanto sobre la clorpromacina, como sobre el haloperidol (al que en algún momento se lo sospechó de producir acortamiento de miembros) no confirmaron estas sospechas (3,5), incluyendo tratamientos con drogas combinadas a lo largo de todo el embarazo (5). Tampoco se pudo demostrar la relación de ingesta de neurolépticos con muerte fetal, aunque existe una correlación estadísticamente significativa entre la esquizofrenia de la madre y su gravedad, con las muertes fetales (3). Parecidas apreciaciones hace Block (5) para las madres psicóticas o con otros trastornos psíquicos, al analizar el problema del riesgo/beneficio, al reflexionar si no es más riesgoso para el feto el estado mental perturbado de la madre que la administración de psicofármacos. Se ha establecido que las madres psicóticas tienen más alto riesgo de daño fetal, independientemente de que ingieran o no las drogas neurolépticas, que las madres que no lo son (3). Y por último, está el hecho de que a pesar del uso cada vez más extendido de los neurolépticos, se han producido relativamente pocas comunicaciones sobre malformaciones.

Antidepresivos. Lo mismo que con los neurolépticos, informes ocasionales de deformidades fetales ocurridas con el uso de tricíclicos (especialmente tres casos descriptos por McBride en Australia, en 1972) condujeron a grandes estudios. Uno de ellos sobre 10.000 embarazadas en Inglaterra y Gales, efectuado por Grombie, otro, en Escocia, sobre 15.000, por Kuenssberg, y un análisis finlandés sobre 2.784 casos de malformaciones y un número igual de controles comparables, por Idapann-Heikkilä. Todos estos estudios han sido citados por Goldberg y Dimascio en el libro de Lipton (3). Estos es-

tudios dan una idea de la magnitud de las investigaciones realizadas. Solamente cinco casos relacionaron con tricíclicos (tres con imipramina y dos con amitriptilina), no existiendo ningún caso en que el antidepresivo fuera la única droga administrada. Estas anomalías incluían labios leporinos, fisuras palatinas, meningocele, hidrocefalia y micrognatia. En el grupo control, había una paciente que tomaba amitriptilina y cuyo hijo no presentó anomalías. En la misma Australia, donde había surgido la preocupación inicial, la conclusión final fue que "la información disponible no apoya la hipótesis de que los antidepresivos tricíclicos son causa de deformidades con acortamiento de las extremidades" (Australian Drug Evaluation Committee) (3).

La fenelzina, un antidepresivo inhibidor de la monoaminooxidasa que no se utiliza en nuestro país, demostró tener propiedades teratogénicas en animales, posiblemente relacionadas con su capacidad para desactivar el ácido desoxirribonucleico. Cabe agregar aquí que las experiencias en animales no resultan un test confiable de la teratogenicidad en humanos.

Carbonato de litio. Se produjeron datos conflictivos respecto al litio que, como es sabido, ha tenido amplio uso para el tratamiento y la prevención de la fase maníaca en la enfermedad bipolar. Experimentos en animales, tanto vertebrados como invertebrados, realizados hace dieciséis años, mostraron en general la capacidad teratogénica del litio. Esta substancia atraviesa la placenta y está presente en concentraciones iguales en suero materno y fetal. La vida media del litio en el feto se prolonga, presumiblemente a causa de la depuración renal disminuida (4).

Debido a estas experiencias en animales se inició un Registro Internacional de "bebés de litio". El propósito era determinar si el riesgo teratogénico era tan elevado como parecía serlo en las experiencias animales. Se consideró "bebé de litio" al hijo de una madre que había ingerido litio al menos durante los tres primeros meses del embarazo. Como probablemente se interrogó más a las madres que habían tenido hijos con malformaciones, puede ser factible que haya habido una sobreestimación inducida. No obstante el hecho de que numerosos trabajos mostraron que la incidencia de malformaciones en los seres humanos no era tan alta como en las experiencias animales, las estadísticas de este Registro resultaron preocupantes: en 1976, sobre 166 casos de uso del litio en el embarazo, se encontraron 18 malformaciones. Trece de éstas afectaban al sistema cardiovascular: doce tenían importantes alteraciones en el corazón y los grandes vasos y el otro tenía una única arteria umbilical. Hubo entre ellos cuatro casos de enfermedad de Epstein (válvula tricúspide distorsionada y desplazada, con anomalías secundarias de ventrículo y aurícula derechos y posible presencia de defectos del séptum interauricular o presencia del foramen oval). En 1978, sobre 217 "bebés de litio" registrados, 25 eran malformados, 7 habían nacido muertos, 2 tenían síndrome de

Down, 18 tenían anomalías cardiovasculares, entre los que había 6 enfermedades de Epstein. La proporción de la enfermedad de Epstein en los "bebés de litio" es notoriamente más alta que en la población general, donde la proporción de esta enfermedad con todas las demás malformaciones cardiovasculares es de 1:80 (3, 4). Esta anomalía es citada frecuentemente como la "mayor contribución del litio a las malformaciones congénitas". Se supone que aquélla tiene una herencia multifactorial, pero el litio parece ser el disparador específico.

Por estas razones, de todos los psicofármacos es el litio el que parece requerir mayor preocupación en su uso durante el embarazo. Se aconseja interrumpir su administración varios meses antes de intentar la concepción. Si durante estos meses no hay indicios de brote maníaco, se le sugiere a la paciente que puede concebir. Si, por el contrario, en este lapso se advirtieran indicios de recaída, deberá reindicarse el litio antes que se produzca la concepción, adelantar ésta y continuar con la medicación. Si una madre concibe mientras es tratada con litio, la droga debería ser gradualmente suspendida, y los padres informados de su potencial teratogénico, así como de que muchas madres que tomaban litio han tenido niños normales. Si el litio se usa después del tercer trimestre, debe realizarse un estrecho control para mantenerlo en el extremo inferior de los límites terapéuticos, evitar la restricción de sal, no usar diuréticos y administrar pequeñas dosis regulares de litio.

La creciente indicación de la carbamazepina como agente terapéutico preventivo de las crisis maníacas hace que todo este planteo deba ser revisado, habida cuenta de que no está establecida la peligrosidad de esta última droga (ver más adelante).

Ansiolíticos. Hay informes contradictorios respecto de las consecuencias del uso de las benzodiazepinas y meprobamato, atribuyéndoseles a algunos de ellos malformaciones faciales, especialmente labio hendido (leporino), o sin hendidura (fisura) palatina.

Se investigaron 19.044 nacidos vivos y se encontró que, cuando se usaron estas drogas en el primer trimestre, los niños cuyas madres usaron meprobamato tenían un 12,1% de severas anomalías congénitas, y los de clordiazepóxido 11,4%, en contraposición con el 2,6% del grupo control; los hallazgos sobre el meprobamato fueron estadísticamente significativos. No obstante, dos grandes estudios se hicieron ulteriormente sobre clordiazepóxido: uno del Proyecto Prenatal Colaborativo, con 50.282 embarazadas, y otro con 21.911. Ninguno de estos estudios pudo demostrar la acción teratogénica de la droga (4). También se encontró, respecto del diazepam, al estudiar a 30 madres de hijos con hendidura palatina, que el 6% de ellos había usado la droga en el primer trimestre, contra el 1,1% de los controles. Otros autores encontraron que las madres de niños con labio hendido y fisura palatina habían usado diazepam cuatro veces más que los controles; pero este dato concuerda con la incidencia de labio

hendido: uno por cada mil nacidos vivos. Otros estudios no encuentran confirmación de la incidencia señalada más arriba. Hay que decir de estos informes (tanto de los que apoyan la posibilidad de las malformaciones como los que la niegan) casi lo mismo que respecto de los neurolépticos: hay muchas críticas que hacer respecto de la metodología empleada.

Es un hecho significativo que, a pesar del extraordinario incremento del uso del diazepam en los últimos años, no se registraran aumentos estadísticos apreciables de labio hendido o de fisura palatina (el diazepam, hacia 1982, había aumentado cuatro veces su consumo en sólo siete años). Otros artículos que aceptaban la mayor frecuencia estadística de estas malformaciones en quienes habían ingerido diazepam, insinuaron que quizá no era la droga, si no las condiciones subyacentes que obligaban a su ingesta, la causa de las hendiduras orales.

Safra y Oackley hacen la siguiente afirmación, que es válido reproducir textualmente: "Algunas mujeres embarazadas que toman diazepam durante el primer trimestre pueden buscar consejo para abortar. Se les debe decir que no se ha establecido todavía una relación causal y, aún en el caso de que existiera, un aumento de cuatro veces el riesgo relativo implica solamente un riesgo real del 0,4% de tener un niño con labio leporino y fisura palatina, y de un 0,2% con fisura palatina sola. Para poner este riesgo en el lugar que corresponde, es importante señalar que el riesgo global de dar a luz un niño con un defecto importante que sea evidente en el momento del nacimiento es de cerca del 2% y que las fisuras bucales aisladas se pueden arreglar mediante cirugía plástica". Esta cita ha sido traída por Golberg y Dimascio en el libro de Lipton, ya referido (3). Lo importante de todo esto es, indudablemente, que los ansiolíticos rara vez son una indicación de urgencia. Por lo tanto, su indicación durante el primer trimestre del embarazo debe evitarse casi siempre.

También han sido estudiados otros sedantes hipnóticos. Cuando se usan en el primer trimestre del embarazo, se ha sospechado que los barbitúricos pueden provocar retardo en el crecimiento, dismorfismo facial, hendidura oral, y anomalías esqueléticas. Todos estos trastornos parecen guardar relación con las dosis empleadas que deprimen el centro respiratorio fetal. La hidroxicina (Atarax) ha demostrado ser contundentemente teratogénica en animales. Causa micromelia, defectos mandibulares y paladar hendido. No se ha podido demostrar que esto ocurra también en humanos.

La carbamazepina está situada en una franja intermedia entre los psicofármacos y los anticonvulsivos. En el terreno de las indicaciones exclusivamente psiquiátricas, su indicación más reciente (ya mencionada más arriba) ha sido el tratamiento y la prevención de las alteraciones afectivas bipolares. Teniendo en cuenta su potencial utilidad como alternativa del litio en esta cuestión, tiene importancia que no se haya podido establecer claramente actividad teratogénica en series grandes de casos estudiados. Hay, no

obstante, un caso comunicado por Dietel en donde se observó embriopatía HB (hidantonia-barbitúricos) en una madre epiléptica tratada con carbamazepina y diazepam. Para Sullivan y McElhatton, la potencia teratogénica de la carbamazepina debe ser colocada por debajo de la hidantoína y de los barbitúricos, pero ligeramente por encima que la de las benzodiazepinas (6).

Los agentes antiparkinsonianos no son estrictamente agentes psicoterapéuticos; se usan frecuentemente asociados a los neurolépticos. Hay una escasez de información al respecto y muy pocos estudios efectuados. Se han encontrado malformaciones cardiovasculares en un niño expuesto a la amantadina, un agente antiparkinsoniano que ha sido usado también en la fase estuporosa de la esquizofrenia catatónica. Por otra parte, la amantadina es comprobadamente embriotóxica y teratogénica en experimentos animales y, al menos teóricamente, podría serlo en humanos.

Posibilidad de complicaciones durante el trabajo de parto y durante el mismo

Hasta ahora, todo indica que hay poco peligro para la madre en el uso de psicofármacos durante el parto. Han sido usados tanto tranquilizantes menores como mayores, para reducir la ansiedad, y potenciar la analgesia. El uso breve de la clorpromazina no incrementa la duración del trabajo de parto, ni el número de maniobras del mismo. Tampoco se encontraron complicaciones con el uso del diazepam. El único problema puede plantearse con el litio; su uso puede ocasionarle al feto un bocio que complique el parto por vía vaginal y hacer necesaria una cesárea. Por otra parte, mientras en la embarazada el litio se excreta rápidamente por vía renal, en la parturienta la filtración glomerular decrece rápidamente, sufriendo por lo tanto el litio a niveles tóxicos, hasta que se recuperan los niveles normales de filtración. Esto significa que si no se cambian las dosis los niveles sanguíneos pueden llegar a ser tóxicos (1, 3).

Efectos sobre el recién nacido

En el recién nacido, tanto los antipsicóticos, los anti-drepressivos tricíclicos como las benzodiazepinas son liposolubles y están unidas a las proteínas; por lo tanto, son eliminadas lentamente. Varios factores influyen para volver al neonato más sensible a las drogas. Estos son: a) las enzimas hepáticas no están totalmente desarrolladas, lo que puede conducir a un metabolismo disminuido y a un consiguiente aumento de los niveles de la droga; b) las concentraciones de proteínas plasmáticas son más bajas, aumentando el nivel de la droga libre disponible para actuar; c) la barrera hematoencefálica está aún incompleta; d) el sistema nervioso inmaduro puede ser más sensible a las drogas. Las drogas que la madre ingiere poco antes del parto pueden provocar en el recién nacido efectos colaterales, síntomas de

deprivación o efectos tóxicos en el neonato.

Neurólépticos en el último trimestre del embarazo pueden acarrear síntomas extrapiramidales en el recién nacido; estos síntomas han llegado a durar hasta diez meses después del parto, y en algún caso han obligado al uso de antiparkinsonianos en el niño. Se han descrito recién nacidos en los que el uso de fenotiazinas por la madre les hizo padecer hipermotilidad, hiperreflexia e inestabilidad vasomotoras. Otros autores encontraron repercusión en el aumento de peso corporal, en la respuesta de amamantamiento, y a los esfuerzos tempranos de aprendizaje; esto no ha sido totalmente comprobado por otros autores. También hubo polémica respecto a si la administración de estas drogas podía producir ictericia neonatal e hiperbilirrubinemia. Se han encontrado estos trastornos en niños cuyas madres habían ingerido clorpromacina sin que haya incompatibilidad Rh o ABO, incluso en casos en que no existían datos de ictericia materna. Todos estos niños icterícos fueron prematuros. Tres hipótesis se han ofrecido para explicar estos trastornos: a) Las fenotiazinas pueden competir con la bilirrubina por la albúmina disponible; b) no serían las bajas dosis obstétricas empleadas las responsables, sino más bien la prematuridad facilitaría que las fenotiazinas desencadenen una depresión postparto en el recién nacido; esta depresión respiratoria, así como la hipoxia, podrían limitar las enzimas inmaduras y llevar a un funcionamiento poco eficaz; c) por último, se ha supuesto que la clorpromazina tiene capacidad para estimular las enzimas hepáticas responsables de la gluconeogénesis, pero no resulta fácil explicar cómo se libran muchos niños prematuros.

En general, en este aspecto, son más los estudios negativos que los positivos. Se aconseja, no obstante, interrumpir la administración de neurólépticos 5 a 10 días antes de la fecha estimada de parto (vida media promedio de los antipsicóticos) salvo que exista severo riesgo de psicosis puerperal.

Antidepresivos tricíclicos. No se ha inculcado demasiado a estos medicamentos por causar problemas a los recién nacidos. Se han descrito síntomas de deprivación en niños cuyas madres habían tomado desipramina, imipramina y nortriptilina. Se han citado casos aislado de niños que nacieron con fallas cardíacas, taquicardia, mioclonus, distress respiratorio y retención urinaria. Se consideró que estos trastornos se debían tanto a los efectos adrenérgicos como anticolinérgicos de las drogas empleadas. Cuando las madres han usado dosis grandes de estos medicamentos, se ha descrito también cianosis, taquipnea, irritabilidad y dificultades en la respiración, e incluso la muerte del neonato. Todo esto ocurriría cuando la droga se ingiere antes del parto; por esto se sugiere, por razones parecidas a los neurólépticos, suspender la medicación 5 a 10 días antes del mismo.

Carbonato de litio. Se presentaron síntomas de intoxicación en bebés cuyas madres ingirieron litio en el último trimestre del embarazo, en particular cuando las mismas parturientas exhibieron síntomas

de intoxicación, probablemente por los mecanismos que ya han sido descritos. Estos bebés presentaban hipotonía, letargo, cianosis, pobre reflejo de succión, respiración superficial, arritmias y en algún caso, muerte. Se ha descrito, también, la generación de un bocio que, como se ha señalado, puede obstaculizar el trabajo de parto y al que se ha supuesto relacionado con los síntomas mencionados.

Ansiolíticos. Todos los tranquilizantes pueden producir un empobrecimiento del reflejo de succión en el lactante. El consumo permanente de diazepam por la madre a lo largo de todo el embarazo conduce a síntomas de deprivación en el niño (primero aparece el temblor y después la hipertonia y la hiperreflexia). Estos trastornos pueden comenzar algunas horas después del parto o tardar unos tres días en hacer su aparición, pudiendo permanecer hasta dos meses después. El clordiazepóxido da un síndrome similar, pero de aparición algo más tardía. Cuando el diazepam se administra a bajas dosis poco antes del parto no prolonga su duración ni aumenta el número de cesáreas, al igual que las fenotiazinas. Pero cuando se indican dosis altas puede ocurrir (para algunos autores a partir de los 30 mg.; para otros a partir de los 100 mg.) alteraciones tan serias como asfixia y cianosis del recién nacido. En casos más leves se observa hipotomía (que ha originado el gráfico nombre de "síndrome de niño fofo"), hipotermia, respuesta disminuida al frío y depresión neurológica y respiratoria. Hay bajo puntaje de Apgar (índice que se toma al minuto de haber nacido y que está basado en cinco parámetros: latidos, coloración de la piel, tono muscular, llanto y reflejos neuromusculares).

Se debe tener presente que el diazepam puede producir la pérdida de la variación entre latidos y del latido típico fetal. La pérdida brusca de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se considera habitualmente como una señal de que el feto está bien. Algunos autores han afirmado que el diazepam es la droga de elección en el parto de niños asfixiados "in utero"; por esto se debe tener en cuenta esta propiedad del diazepam de alterar los parámetros cardíacos, especialmente en situaciones de "alto riesgo".

El uso del diazepam inyectable durante el parto, especialmente en presencia de niveles altos de bilirrubina en la madre, debe hacerse con especial precaución, ya que el benzoato sódico utilizado como protector desplaza a la bilirrubina de la molécula de albúmina, compitiendo con ella, y puede conducir a un kernicterus. Si se piensa que el medio intrauterino es el lugar más seguro para que el niño sufra el síndrome de deprivación, y se advierten los problemas que pueden ocurrir ante una dosis excesiva administrada en las proximidades del parto, pareciera que lo más aconsejable sería la disminución gradual de esta medicación hasta supresión total durante el último mes, y uso razonable, si fuera imprescindible, en el mismo parto. Los barbitúricos pueden alcanzar en el feto concentraciones hasta de 3/4 partes de los de la sangre materna. Además de deprimir el centro

respiratorio del neonato, pueden conducir a síndromes ulteriores de privación, que pueden aparecer hasta 10 ó 14 días después del nacimiento. Pueden aquí presentarse temblores, llanto, irritabilidad, hiperfagia y tono muscular aumentado.

Se ha informado que la hidroxicina usada por la madre en dosis de 600 mg. por día puede ocasionar nerviosidad, convulsiones mioclónicas e hipotonía en el niño. Ni esta droga, ni los barbitúricos usados en dosis moderadas, ocasionan daños apreciables.

Secuelas a largo plazo sobre el niño

Se han efectuado, sorprendentemente, pocos estudios sobre el tema, y los que informaron no revelaron datos significativos. Hay datos que confirmarían la ausencia de diferencias apreciables en el C.I. de niños cuyas madres ingirieron diversos psicofármacos durante el embarazo, con relación al grupo control.

Efectos sobre el lactante

Puede presentarse el problema si la madre que está lactando requiere el uso de psicofármacos. La cantidad de droga excretada por la leche materna varía para cada tipo de droga, de su unión con las proteínas, y del Ph de la droga comparado con el del plasma. El Ph de la leche materna es de 6 y el del plasma 7.4, por lo que las drogas ácidas se encuentran menos en la leche materna. Una regla general es que la concentración de la droga en la leche materna es aproximadamente del 10% de los niveles plasmáticos maternos, pero existen amplias variaciones: a) No se encuentran en la leche materna: algunos autores opinan que la nortriptilina, la desipramina y probablemente la imipramina no se encuentran en la leche materna, pero todos otros los han encontrado en pequeñas cantidades. Si los hay, no se conoce qué efectos puedan tener sobre el desarrollo de los neurotransmisores cerebrales del niño; b) indicios o cantidades inapreciables que no afectarían al niño: para algunos, entran en esta categoría la clorpromazina, la floridazina, la mesoridazina, la proclorpromazina, la trifluorperazina, y la tranilcipromina; c) en pequeñas cantidades con un posible efecto sobre el niño: la piperactina (no se disponen de datos apropiados, pero el fabricante sugiere que puede excretarse en grandes cantidades por la leche materna), el haloperidol con el que en experimentos en animales se han encontrado alteraciones severas en la conducta de los descendientes, pero que no han sido confirmados en humanos, el clordiazapóxido, el oxacepto y el clorazepato. La posibilidad de efectos adversos de estos ansiolíticos es discutida, y por lo tanto, aunque no hay pruebas contundentes de toxicidad para el bebé, es preferible no usarlos. Una mención especial en este grupo merece el diazepam: su incorporación al niño a través de la leche materna parece producir modificaciones en el EEG, letargo y pérdida de peso. Como el diazepam es metabolizado por glucuronconjugación y esta capa-

cidad es adquirida por el niño después del 4° día, hay peligro de ictericia neonatal e inclusive kernicterus; d) en cantidades apreciables: fundamentalmente, el meprobamato y el litio y especialmente este último, ya que se excretan importantes cantidades por la leche materna. Schou informó que la concentración de litio en la leche es la mitad de la del plasma materno e igual a la del plasma del recién nacido. Cuando esta concentración alcanza en el neonato niveles de 1,0 mEq/l, se producen trastornos tóxicos, manifestados por hipotermia, cianosis, hipotonía muscular y cambios en la onda T del ECG. También puede aparecer diabetes insípida nefrogénica, y esto puede inclusive ocurrir con niveles de litio tan bajos como 0,6 mEq/l en el suero del lactante. Todos estos trastornos pueden ocurrir, además, dentro de los rasgos terapéuticos de la droga para la madre.

Algunas drogas, aunque no sean específicamente psicodrogas (como el ya citado caso de los antiparkinsonianos) pueden ser usadas en psiquiatría. Es la situación de los beta-bloqueantes (como el propranolol), el que ha sido descrito (6) como utilizable en las neurosis cardíacas, solo o asociado a tranquilizantes clásicos. Se ha informado su posible acción teratogénica (7), con aparición de fístula traqueo-esofágica, retardo del crecimiento, depresión respiratoria fetal, bradicardia e hipoglucemia. Otro medicamento que no debe ser usado durante el embarazo es el disulfiram, particularmente a través del llamado "shock de disulfiram", debido a la posibilidad de un síndrome tóxico por cetaldehído (10). El cetaldehído está enlistado como fuertemente implicado en riesgo teratogénico (11) (junto con la hidantoína, el carbonato de litio, el alcohol, la marihuana, el tabaco y el diazepam), por el Consejo Americano de Asuntos Científicos. A pesar de esto, como ya se dijo, en algunos de estos casos, los autores discrepan (12).

La breve actualización que sobre este delicado tema hemos intentado hacer, nos lleva a considerar prudentemente el uso de psicofármacos en el primer trimestre del embarazo, al menos que esto sea perentorio, y con las recomendaciones establecidas más arriba. No obstante, debe subrayarse en este aspecto que no deben presentarse las sospechas como hechos consumados, y creando una nueva serie de "supersticiones científicas". Factores como las predisposiciones genéticas y la vulnerabilidad hereditaria deben ser cuidadosamente considerados antes de prescribir una droga de este tipo (8, 9, 13), agregándolas a las precauciones ya mencionadas.

Bibliografía

- 1) Robinson G. E., Stewart Donna E., Flack E.: The rational use of psychotropic drugs in pregnancy and postpartum. Can J. Psychiat, 3: 183, 1986.

- 2) Cohan S. Q.: La teratogenicidad de los fármacos en el hombre. En: Laporte Salas J., Farmacología para médicos, Salvat, Barcelona, 1969.
- 3) Godberg H. L., Dimascio A: Medicamentos psicotrópicos en el embarazo. En: Lipton M et al, Psicofarmacología, 1º Edición, Espaxl, Barcelona, 1982.
- 4) Calabrese J R, Dalegullledge A: Psychotropics during pregnancy and lactation: a review. Psychosomatics 26: 413, 1985.
- 5) Block D, Plastino E, Bernardino JO: Psicodrogas en el Embarazo Sem Méd 50: 648, 1977.-
- 6) Moizeszowicz J: Psicofarmacología dinámica, Paidós, Buenos Aires, 1982.
- 7) Campbell J W: A possible teratogenic effect of propanolol. N Eng J. Med 313: 518, 1985.
- 8) King Ch R: Genetic counseling for teratogen exposure. Obst Gynec 67: 843, 1986.
- 9) Spector R G: Inheritable variation in the response to drugs and other environmental chemicals, En: Pediatric research: a genetic approach, 1º Edición, Lavenham Press, England, 1982.
- 10) Detre Th P, Jarecki H G: Terapéutica Psiquiátrica, 1º Edición, Salvat, Barcelona, 1974.
- 11) COUNCIL REPORT (Council of Scientific Affairs): Effect of toxic chemicals on the reproductive system. JAMA 253: 3431, 1985.
- 12) Rosenberg L et al: Lack of relation of oral clefts to diazepam during pregnancy. N Eng J Med 309: 21, 1983.
- 13) HORWITZ, R. I et al. The role of susceptibility bias in epidemiologic Research. Arch Int Med 145: 909, 1985.