

B. Rodríguez Salgado

Seguridad de risperidona en el embarazo. A propósito de un caso

Servicio de Psiquiatría
Centro de Salud Mental del Distrito de San Blas
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

El uso de la risperidona y de otros antipsicóticos durante la gestación se hace, en ocasiones, imprescindible a pesar de la imposibilidad de diseñar ensayos clínicos que refrenden la seguridad de los mismos. El informe de casos clínicos es un modo de constatar la ausencia de hallazgos clínicos al nacimiento, pero puede ser insuficiente. Se presenta el caso de una mujer que padece un trastorno esquizofreniforme y se mantiene en tratamiento con risperidona durante todo el embarazo, que culmina con el nacimiento de un niño sano. Se repasa la evidencia científica respecto a la seguridad de la risperidona en la gestación y se apunta la necesidad de realizar estudios de seguimiento a largo plazo para valorar correctamente el riesgo que se corre a la hora de prescribir antipsicóticos en el embarazo.

Palabras clave:
Risperidona. Antipsicóticos. Embarazo. Psicosis.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(6):366-368

Risperidone safety in pregnancy. A case report

The use of risperidone and other antipsychotic drugs during pregnancy is sometimes essential, although it is impossible to design clinical trials to demonstrate the safety of these kinds of drugs. The common method to communicate the absence of drug-related events is through case reports, even though they might be insufficient. This is a case report of a woman with a schizophreniform disorder who continued treatment with risperidone during all her pregnancy, and who gave birth to a healthy baby. The scientific evidence regarding risperidone safety during pregnancy is reviewed and the need to conduct follow-up studies evaluating the consequences of using antipsychotic drugs in pregnant women is stated.

Key words:
Risperidone. Antipsychotic drugs. Pregnancy. Psychosis.

Correspondencia:
Beatriz Rodríguez Salgado
Servicio de Psiquiatría
Hospital Ramón y Cajal
Centro de Salud Mental del distrito de San Blas
Julia García Boután, 8
28022 Madrid
Correo electrónico: beatriz.rs@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso clínico de una paciente, enferma de un trastorno esquizofreniforme con episodios breves y *restitutio ad integrum*, y a la que, tras quedarse embarazada, se le mantiene la medicación antipsicótica con risperidona. El presente artículo pretende añadir un caso a la literatura médica de mujeres embarazadas que toman antipsicóticos, dados los problemas éticos para llevar a cabo ensayos clínicos controlados que proporcionen datos fehacientes acerca de la seguridad en el uso de estos medicamentos. La evidencia al respecto no arroja datos de incremento en la aparición de malformaciones, pero es dudoso el daño neuropsicológico a medio y largo plazo, pues no existen apenas estudios de seguimiento.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de mediana edad sin antecedentes médico-quirúrgicos de relevancia. No consume tóxicos de ningún tipo y pertenece a una familia de dinámica armónica. La enfermedad se remonta a 7 años atrás, en sus primeras manifestaciones clínicas. Se describe entonces una ideación autorreferencial y de perjuicio, con actitud vigilante y perpleja, angustia, insomnio, fenómenos de despersonalización y desrealización, con conductas consecuentes. No se encuentran en la exploración psicopatológica alteraciones en la esfera sensorio-perceptiva ni en el nivel de conciencia. Este primer episodio aparece de forma brusca y sin desencadenantes aparentes. Cede con prontitud tras la instauración de risperidona a dosis de 3-4,5 mg/día. Desde entonces sufre cuatro episodios más, todos ellos tras la retirada de la medicación, por cuenta médica o propia. La descripción de los síntomas es similar. En ningún momento ha mostrado embotamiento o aplanamiento afectivo o elemento deficitario alguno, de forma que en todos los episodios la recuperación ha sido completa y ha permitido el acceso de la paciente a su vida normal. Tras al menos 1 año asintomática, la paciente muestra interés en quedarse embarazada. Tras una deliberación con la paciente, se decide suspender progresivamente el tratamiento antipsicótico, pero en pocas semanas vuelve de manera urgente, con una recaída en las manifestaciones psicóticas. Se opta por reiniciar el tratamiento an-

tipicótico (3 mg/día de risperidona) y aplazar la decisión del embarazo. En cuestión de pocas semanas el cuadro vuelve a estabilizarse, si bien expresa sentimientos de culpa y preocupación por acontecimientos fuera de su responsabilidad, lo que hace sospechar un trastorno afectivo. Un mes después acude a la consulta asegurando estar embarazada. Su tono afectivo es hipertímico, se muestra verborreica y atropellada, sus necesidades de sueño se han visto reducidas sin perjuicio de su actividad diaria, que incluso ha aumentado. Se decide mantener el tratamiento con risperidona, reduciéndolo a 2 mg/día y prescindiendo de la medicación asociada (biperideno). Se le explica a la paciente la falta de seguridad avalada del tratamiento, a la vez que la importancia de mantenerlo, por el alto riesgo de recaída y los síntomas actuales. El embarazo transcurre sin incidencias, pues ya en la siguiente cita la paciente se muestra eutímica. Tras 6 meses de estabilidad sintomática se reduce la dosis a 1 mg de risperidona y unos días antes del parto se opta por descender a 0,5 mg hasta el alumbramiento. El pediatra no contraindica la lactancia, a pesar de que se subraya la oportunidad de mantener el tratamiento farmacológico. Nace un niño sano y no se observa alteración alguna tras los primeros 3 meses de vida.

DISCUSIÓN

La utilización de antipsicóticos, casi como de cualquier fármaco, durante el embarazo es controvertida, dada la imposibilidad de realizar estudios clínicos controlados que avalen su seguridad. Es fundamental tener en cuenta tanto la necesidad de tratar como la perturbación que dicho tratamiento puede ejercer en el feto. Si bien el embarazo suele ser un período de relativa estabilidad para las pacientes con esquizofrenia, las recaídas son mucho más frecuentes en el puerperio¹. El riesgo de no tratar se deriva de la impredecibilidad a la que puede estar sometida la conducta gobernada por fenómenos psicóticos. Por otro lado está constatado que las mujeres que padecen un trastorno esquizofrénico presentan una mayor tasa de abortos, muertes fetales, partos prematuros y bajo peso al nacer². De modo que de un lado y de otro es mandatario sopesar cuidadosamente la indicación de tratamiento, y en este sentido se han publicado algunas orientaciones³, resumidas en la tabla 1, que parecen aplicables a todo tipo de fármacos durante la gestación.

La utilización de antipsicóticos clásicos durante el embarazo está avalada por la seguridad demostrada a lo largo de 40 años de uso clínico⁴. Los compuestos más estudiados han sido clorpromazina, haloperidol y perfenazina, sin que se hayan encontrado datos a favor de una mayor teratogenia o consecuencias neuroconductuales en el desarrollo. Por otro lado, las fenotiazinas se han usado en la práctica clásica con asiduidad para tratar los vómitos asociados al embarazo y no han sido asociadas a malformaciones congénitas graves⁴. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, algunos artículos publicados de series de casos concluyen hacia la seguridad de fármacos como olanzapina, risperidona, quetiapina y clozapina⁵, en tanto no parecen

Tabla 1

Consejos clínicos para el manejo farmacológico de la esquizofrenia en el embarazo³

Considérese la opción de no utilizar medicación
Si es posible, evítese el tratamiento durante el primer trimestre
Utilícense antipsicóticos más seguros, a las mínimas dosis y con las menores combinaciones posibles
Redúzcase la dosis antes del parto, para reestablecerla inmediatamente tras el mismo

asociarse a una mayor teratogenia. Publicaciones menos orientadas a los aspectos clínicos han mostrado un paso incompleto de haloperidol, risperidona, olanzapina y quetiapina a través de la barrera placentaria, si bien con diferencias significativas entre ellos, con una máxima difusión de olanzapina y mínima de quetiapina⁶. Se ha mostrado una tendencia a la hiperglucemia en madres tratadas con antipsicóticos atípicos que asocia riesgos específicos conocidos, tales como la macrosomía⁷. Una serie de casos de mujeres en tratamiento con risperidona que cuenta con un importante número de pacientes, la mayor parte de ellas captadas de forma prospectiva, concluyó que el fármaco no parecía asociarse a un mayor riesgo de aborto o malformaciones que en la población general, si bien encontraron síntomas extrapiramidales autolimitados en el neonato⁸. Casos clínicos han sido aportados en el mismo sentido, señalando la seguridad de la risperidona durante el embarazo, incluso constatando normalidad absoluta 1 año⁹ o más de 2 años después del nacimiento^{10,11}. No obstante, algunos estudios en ratas nacidas de madres expuestas a risperidona hacen alusión a alteraciones en el crecimiento, la psicomotricidad y la memoria¹² que relacionan con su antagonismo D2/5-HT2. Tanto los antipsicóticos clásicos como la risperidona, a través del bloqueo dopaminérgico central, provocan con cierta frecuencia hiperprolactinemia; dicha alteración endocrina es la causa de las disfunciones menstruales y de fertilidad que tienen las mujeres sometidas a estos tratamientos¹³. Está por ver qué implicaciones puede tener el exceso de prolactina en el desarrollo neurofuncional del neonato expuesto a estos tratamientos durante el período de gestación.

Respecto a la lactancia, se encuentra contraindicada en principio, dado que no se considera estrictamente necesaria para el correcto desarrollo del bebé. No obstante, ya se pueden encontrar estudios que miden la *ratio* entre la risperidona y su metabolito activo en leche materna y la encuentran por debajo de lo recomendado para la lactancia segura, que en términos de dosis infantil relativa es del 10%¹⁴; atendiendo a estas mediciones y a un estudio de tan sólo tres casos clínicos en el que no se hallaron reacciones adversas en niños amamantados con leche de madres en tratamiento con risperidona¹⁵, la contraindicación de la lactancia mientras se administra dicho fármaco puede ser relativa.

En conclusión, la necesidad de tratar episodios psicóticos es una cuestión a ponderar cuidadosamente. La tendencia a la recaída en los trastornos esquizofreniformes y lo impredecible de las conductas cuando median síntomas de esta categoría hablan a favor de la conveniencia de un seguimiento farmacológico mínimo, pero eficaz. En el caso que nos ocupa, las recaídas ante la suspensión del tratamiento y el embarazo durante los últimos estadios de un episodio pesaron para el mantenimiento del antipsicótico (el mismo que ya estaba demostrando eficacia). No obstante, es necesario valorar la seguridad de cada uno de los antipsicóticos y avanzar en el estudio de las funciones neurocognitivas de los niños expuestos. Aunque la práctica clínica (y las publicaciones directamente asociadas a la misma) no arroje datos que indiquen un mayor riesgo de aparición de malformaciones, la cuestión es lo suficientemente importante como para que se trabaje en la definición de consecuencias derivadas del uso de antipsicóticos durante la gestación más allá del nacimiento. La risperidona parece no presentar una mayor asociación con malformaciones en su administración a la madre gestante; sin embargo, sí parece tener relación con hiperglucemia e hiperprolactinemia, cuyas consecuencias pueden ser dispares. La ausencia de malformaciones al nacimiento o de anomalías neurocognitivas tras 3 meses de vida nos aportan datos esperanzadores, pero de un valor predictivo relativo. De igual manera, la indicación de la lactancia materna ha de verse avalada por estudios a medio-largo plazo, dado que una vez nacido el niño existen otras formas de alimentarlo sin necesidad de verse expuesto al fármaco. La valoración de la relación riesgo-beneficio, siempre presente a la hora de prescribir, y no sólo en situaciones excepcionales, parece requerir estudios que delimiten con precisión cuáles pueden ser los riesgos reales a asumir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grigoriadis S, Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia: implications for schizophrenia practice guidelines for women. *Can J Psychiatry* 2002;47:437-42.
2. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res* 2002;58:221-9.
3. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 2004;161:1324-33.
4. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Stowe ZN. Psicofarmacología durante el embarazo y la lactancia. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB. Tratado de psicofarmacología. Barcelona: Masson, 2006; p. 1261-2.
5. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444-9.
6. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164:1214-20.
7. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1265-71.
8. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007;30:247-64.
9. Ratnayake T, Libretto SE. No complications with risperidone treatment before and throughout pregnancy and during the nursing period. *J Clin Psychiatry* 2002;63:76-7.
10. Kim SW, Kim KM, Kim JM, Shin IS, Shin HY, Yang SJ, et al. Use of long-acting injectable risperidone before and throughout pregnancy in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:543-5.
11. Dabbert D, Heinze M. Follow-up of a pregnancy with risperidone microspheres. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:235.
12. Zuo J, Liu Z, Ouyang X, Liu H, Hao Y, Xu L, Lu XH. Distinct neurobehavioral consequences of prenatal exposure to sulpiride (SUL) and risperidone (RIS) in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;Sep 15 (Epub ahead of print).
13. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006; 29:587-98.
14. Hill RC, Mclvor RJ, Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Ilett KF. Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:285-6.
15. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH, Vaddadi KS, Gardiner SJ, Begg EJ. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacother* 2004;38:273-6.