



Revisión

## Uso de ansiolíticos e hipnóticos durante el embarazo y la lactancia

Maidier Prieto<sup>a,b</sup>, Rodrigo Oraá<sup>b,c</sup>, M. José Zardoya<sup>d</sup>, José J. Uriarte<sup>b,e</sup>, Pablo Malo<sup>c</sup>, Juan Medrano<sup>b,f</sup> y Luis Pacheco<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Zamudio, Red de Salud Mental de Bizkaia, Zamudio, España

<sup>b</sup> BioCruces, Instituto de Investigación Sanitaria, Baracaldo, España

<sup>c</sup> Servicio de Psiquiatría, Comarca Bilbao, Red de Salud Mental de Bizkaia, Bilbao, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Cruces-Barakaldo, Osi Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces, Baracaldo, España

<sup>e</sup> Unidad de Gestión Clínica, Red de Salud Mental de Bizkaia, Bilbao, España

<sup>f</sup> Servicio de Psiquiatría, Comarca Ezkerraldea, Red de Salud Mental de Bizkaia, Bilbao, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 24 de septiembre de 2017

Aceptado el 23 de enero de 2018

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Benzodiazepinas

Hipnóticos

Embarazo

Lactancia

### R E S U M E N

Se revisa el uso de ansiolíticos e hipnóticos durante el embarazo y la lactancia, analizando su efecto teratogénico, así como los síndromes perinatales descritos y los posibles efectos en el desarrollo del neonato, concluyéndose que la evidencia de los estudios es insuficiente para garantizar que no existirán problemas relevantes, pero estos parecen ser infrecuentes, en términos absolutos. En líneas generales, sería deseable evitar el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre, especialmente las semanas 3.<sup>a</sup> a 11.<sup>a</sup>, por el mayor riesgo de teratogenicidad, pero siempre que se disponga de otra opción alternativa que vaya a cumplirse y que la misma resulte eficaz. Sin embargo, pueden usarse si, estando indicadas, no existe la posibilidad de utilizar otras alternativas mejores, sean estas farmacológicas o no farmacológicas.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Todos los derechos reservados.

### Management of anxiolytics and hypnotics during pregnancy and breastfeeding

#### A B S T R A C T

A review is presented on the use of anxiolytics and hypnotics during pregnancy and lactation. An analysis is made on their teratogenic effect, as well as the associated perinatal syndromes and the possible effects on the development of the newborn child. It is concluded that the evidence from the studies is insufficient to ensure that their use is safe, although it seems that there are few complications. In general, efforts should be made to avoid the use of benzodiazepines during the first trimester, especially in weeks 3 to 11, due to the increased risk of teratogenicity, and provided that another alternative is available and considered effective. They can be used if there is no feasible and better pharmacological or non-pharmacological alternative, and there is a clinical indication.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. All rights reserved.

*Keywords:*

Benzodiazepines

Hypnotics

Pregnancy

Breastfeeding

### Introducción

La prevalencia global de los trastornos de ansiedad perinatales se calcula en torno al 13-18%<sup>1,2</sup> y, en concreto, la de los trastornos

de angustia se cifra en el 2,5%, de los cuales la mitad es de nueva aparición<sup>1</sup>. Sin embargo, suele recomendarse evitar los ansiolíticos e hipnóticos durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, por el potencial riesgo de malformaciones congénitas, aunque no se ha llegado aún a un consenso adecuado, existiendo –como en casi todo estudio sobre fármacos y embarazo– variables distorsionantes, como la heterogeneidad en la metodología y los datos disponibles y la dificultad ética de realizar estudios con diseños adecuados, farmacológicos y no farmacológicos, en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [LUIS.PACHECOYANEZ@osakidetza.eus](mailto:LUIS.PACHECOYANEZ@osakidetza.eus) (L. Pacheco).

embarazadas. Todo ello sin olvidar un importante artefacto, como es que, habitualmente, cuando la paciente conoce su embarazo han pasado varias semanas durante las cuales el feto ha podido estar expuesto a diversas sustancias potencialmente teratógenas.

Por otro lado, las patologías ansiosas son habitualmente consideradas como «menores», aunque algunas de ellas, como la agorafobia con crisis de pánico severas, pueden provocar gran sufrimiento y una psicopatología comórbida (trastornos depresivos, insomnio, etc.), altamente incapacitante para la vida cotidiana, que muchas veces aconsejará el uso de medicación, además de ser, per se, un factor de riesgo independiente para desarrollar depresión posparto<sup>1</sup>.

En esta revisión pretendemos actualizar los conocimientos del uso de ansiolíticos e hipnóticos durante el embarazo a través de la revisión de la principal bibliografía publicada sobre el tema, tanto respecto a los aspectos teratogénicos como a los síndromes perinatales y las secuelas perinatales

Asimismo, realizamos una exhaustiva revisión del conocimiento actual sobre el uso de estos fármacos en la lactancia.

## Teratogenicidad

El riesgo teratogénico de las benzodiazepinas (BZD) es menor de lo que se creía<sup>3-5</sup>, como indican especialmente los metaanálisis del grupo de Altshuler<sup>6</sup>, que revisó 14 trabajos específicos sobre embarazo y BZD, concluyendo que la exposición prenatal a BZD se acompaña de un cierto riesgo de hendidura palatina en el recién nacido (RN). Sin embargo, el uso de alprazolam en el primer trimestre aumenta este riesgo hasta el 0,7% (7/1.000) en comparación con el 0,06% (6/10.000) si la madre no recibió BZD.

Igualmente, una revisión de más de 1.300 embarazos tampoco encontró un aumento significativo de hendiduras orales, ni otras malformaciones neonatales<sup>7</sup> tras la exposición a alprazolam durante el primer trimestre. Actualizaciones más recientes<sup>8</sup> cifran la presencia de hendidura palatina en 1/1.000 fetos expuestos a BZD en el primer trimestre. Otro estudio de casos/controles<sup>9</sup>, entre más de 38.000 lactantes con malformaciones congénitas y más de 23.000 controles sin ellas, no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la tasa de exposición prenatal a diversas BZD. Asimismo, un amplio metaanálisis<sup>10</sup> realizado en 2011 sobre la seguridad de las BZD en más de un millón de embarazos concluyó que, en general, no aumenta el riesgo fetal de malformaciones mayores, aunque los estudios caso/control sí muestran un incremento del riesgo de fisuras orales en el RN. Igualmente, un metaanálisis sobre trabajos publicados durante 10 años concluyó que la exposición a BZD durante el primer trimestre no incrementa el riesgo de malformaciones mayores<sup>11</sup>.

No obstante, Källén et al.<sup>12</sup> recomiendan evitar el alprazolam ya que, analizando el registro médico sueco de nacimientos entre 1996 y 2011, encuentran que con su uso se duplica el riesgo de malformaciones, especialmente defectos septales cardíacos, en comparación con otras BZD. Sin embargo, el análisis de una base de datos del Reino Unido entre 1990 y 2010<sup>13</sup>, con niños cuyas madres habían tomado diversas BZD (1.159, durante el primer trimestre), no apreció un incremento del riesgo de anomalías congénitas mayores, tras compararlos con madres afectas de ansiedad y/o depresión no medicadas en el primer trimestre, y con madres sin ninguna de estas patologías.

Por otro lado, las BZD atraviesan la placenta y algunas de ellas pueden acumularse en el feto tras la administración prolongada a la madre, aunque existen diferencias al respecto<sup>7</sup>. El cociente materno-fetal de las concentraciones plasmáticas de diazepam en el momento del parto suele ser superior a 1, mientras que el del lorazepam es inferior a 1. También se sabe que la transferencia placentaria de lorazepam es menor a la del resto de las BZD. Todo ello,

unido a que el metabolismo del lorazepam apenas tiene paso hepático, refuerza a este fármaco como uno de los de primera elección en la gestación, durante la que se altera el metabolismo hepático. Sin embargo, la eliminación neonatal de lorazepam parece especialmente lenta, encontrándose concentraciones hasta varios días después del parto. Por este motivo quizás debería suspenderse el tratamiento continuado con lorazepam en los días previos al parto. Pero, en un estudio en 53 lactantes cuyas madres habían recibido lorazepam oral antes del parto, no se encontraron signos de malformaciones ni alteraciones perinatales, salvo un mínimo retraso en el inicio de la lactancia, aunque sí se apreciaron más problemas cuando las madres recibieron lorazepam intravenoso a dosis mayores<sup>14</sup>, como se describirá posteriormente en los síndromes perinatales. No obstante, el uso de lorazepam se ha asociado a un mayor riesgo de atresia anal<sup>15</sup>, que se multiplicaría por 6. Aunque parece que el riesgo absoluto se sitúa en el 0,2% de los RN expuestos<sup>11,16</sup>, sería deseable realizar estudios más amplios y específicos al respecto.

Otras referencias<sup>4,7,17</sup> proponen al clonazepam como BZD de elección en la gestación, ya que su riesgo teratogénico parece mínimo. Incluso algunos autores<sup>18</sup> señalan que no se detecta clonazepam en la sangre del cordón umbilical a dosis diarias entre 0,5-1 mg/día, y que no hay toxicidad neonatal a dosis de 0,5-3 mg/día (solo aparece a partir de 5 mg/día). Sin embargo, otros trabajos<sup>19</sup> –aunque realizados en embarazadas epilépticas, lo que dificulta trasladar sus resultados a pacientes psiquiátricas– relacionan este producto con ciertas malformaciones fetales, como cardiopatías congénitas. En la mayor parte de los casos, el clonazepam se utilizó junto con otros antiepilépticos y además, sobre un total de más de 10.000 casos de malformaciones congénitas, su uso carecía de relevancia significativa. Asimismo, otro trabajo sobre exposición específica a clonazepam en 53 mujeres (43 de ellas en monoterapia, y de estas, en 33 tratadas durante el primer trimestre), no encuentra un incremento de malformaciones mayores<sup>20</sup>.

Sin embargo, debe recordarse que el uso psiquiátrico en España de clonazepam, es «off-label», al no estar autorizado –incomprensiblemente– para los síndromes ansiosos. Esto obligaría, en buena praxis, a seguir la normativa al respecto, como ya hemos señalado en otro contexto<sup>21</sup>.

Finalmente, debe señalarse que algunas BZD no serían aconsejables en la gestación, debido a que su uso supone riesgos que pueden superar claramente el beneficio, lo que motivó que recibieran la categoría «X» en la antigua clasificación de la FDA. Se trata del estazolam y el temazepam (no comercializados en España), junto al flurazepam, quazepam y triazolam, comercializados a día de hoy y autorizados como hipnóticos<sup>22</sup>. Asimismo, tampoco parece seguro el nitrazepam<sup>11</sup>, desaparecido de nuestro mercado.

En todo caso, aunque el incremento de riesgo «relativo» de malformaciones puede resultar estadísticamente significativo, creemos que hay que priorizar el riesgo en términos «absolutos». Este riesgo no parece muy alto y en ocasiones podría ser asumible por la paciente, frente a los derivados de no tratar la enfermedad. De hecho, un estudio epidemiológico con unas 15.000 embarazadas de 22 países muestra que hasta el 3% de las mismas tenía prescrita una BZD<sup>16</sup>.

Respecto a ansiolíticos no benzodiazepínicos, resulta difícil extraer conclusiones en pacientes psiquiátricas para pregabalin, ya que la mayoría de las publicaciones sobre su uso en el embarazo se refieren a pacientes epilépticas o con dolor neuropático. Sin embargo, los estudios preclínicos en animales han demostrado diversas alteraciones<sup>23</sup>, por lo que su uso parece desaconsejable, aun a falta de hallazgos similares en humanos.

La buspirona –ansiolítico no comercializado ya en España– recibió la categoría «B» de la FDA y no se han descrito alteraciones

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8816111>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8816111>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)