

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



TÍTULO DE LA TESIS

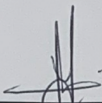
**“TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO A LARGO PLAZO ANTE
EXPOSICIÓN PRENATAL DE ANTIPSICÓTICOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA”**

POR
DRA. TAMAHARA GONZÁLEZ CAMPOS

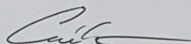
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA**

3 DE OCTUBRE DE 2022, MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

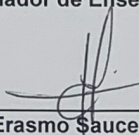
Aprobación de la tesis:



Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe
Director de tesis



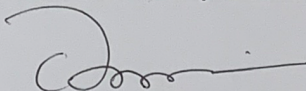
Dr. Alfredo Bernardo Cuéllar Barboza
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe
Coordinador de Investigación



Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermano gracias por su apoyo y cariño, los amo.

A el Dr. med. Erasmo Saucedo Uribe gracias por su guía y apoyo, así como la libertad para poder explorar mis proyectos de investigación.

A mis maestros, tutores y supervisores gracias por ser parte de mi formación y ser un gran ejemplo de lo que es y debe de ser un psiquiatra.

A la Institución, mi segunda casa, siempre agradecida.

A mis pacientes son mis grandes maestros, gracias por la confianza.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1.- RESUMEN	10
Capítulo II	
2.- INTRODUCCIÓN.....	13
Capítulo III	
3.- ANTECEDENTES.....	17
Capítulo IV	
4.- JUSTIFICACIÓN.....	22
Capítulo V	
5.- OBJETIVOS.....	26
Capítulo VI	
6.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	27
Capítulo VII	
7.-. RESULTADOS.....	39
Capítulo VIII	
8.-. CONCLUSIONES.....	51
Capítulo IX	
9.-.ANEXOS.....	53
9.1 ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA	
9.2 LISTA VERIFICACIÓN JBI REPORTES DE CASO	
9.3 LISTA VERIFICACIÓN JBI REPORTES DE SERIE DE CASOS	
9.4 PROTOCOLO EN EXTENSO DE REVISIONES SISTEMÁTICAS	
9.5 FORMATO DE REGISTRO DE REVISIONES SISTEMÁTICAS PLATAFORMA INVEST	
9.6 REGISTRO PROSPERO	
Capítulo X	
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	95
Capítulo XI	
13.- RESUMEN BIOGRÁFICO.....	100

INDICE DE TABLAS & FIGURAS

Tabla	Página
1. Escalas de Evaluación de Neurodesarrollo	53
2. Resultados del Neurodesarrollo a Largo Plazo Posterior a la Exposición Prenatal a Antipsicóticos: Reportes de Caso y Series de Caso	55
3. Resultados del Neurodesarrollo a Largo Plazo Posterior a la Exposición Prenatal a Antipsicóticos: Cohortes	56
4. Resultados del Neurodesarrollo a Largo Plazo Posterior a la Exposición Prenatal a Antipsicóticos: Escala de desarrollo de Infantes Bayley (BSID-III)	57
5. Escala de Evaluación de la Calidad de Newcastle-Ottawa: Cohorte	59
6. Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para reportes de caso.	60
7. Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para series de reportes de caso.	61
 Figura	
1. PRISMA.....	54
2. Años de Publicación.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª Edición.

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición

DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, texto revisado.

MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

SCID: Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5

ICD-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

CI: Coeficiente intelectual.

BAP: *British Association for Psychopharmacology*. Asociación Británica de Psicofarmacología.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Asistencial.

RM: razón de monomios, razón de probabilidades, razón de oportunidades.

EFEMERIS: *Evaluation chez la Femme Enceinte des Medicaments et de leurs Risques*. Evaluación de medicamentos y sus riesgos en mujeres embarazadas.

BSID-III: *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. Escalas de Desarrollo de bebés y niños pequeños de Bayley.

INFANIB: *Infant Neurological International Battery*. Batería Internacional de Neurología Infantil.

WPPSI-IV: *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*. Escala de inteligencia de preescolar y primaria de Weschsler.

SB-5: *Stanford-Binet Intelligence Scales*. Escalas de Inteligencia Standford-Binet.

DAS-II: *Differential Abilities Scales*. Escalas de Habilidades Diferenciales.

WNV-II: *Wechsler Non-Verbal Scale of Ability-II*. Escala No-Verbal de Habilidades de Wechsler-II.

WNV: *Wechsler Non-Verbal Scale of Ability*. Escala No-Verbal de Habilidades de Wechsler.

WISC-V ANZ: *Wechsler Intelligence Scales for Children*. Escalas de Inteligencia Wechsler para niños.

NNAT-2: *Naglieri Nonverbal Ability Test – Second Edition*. Prueba de habilidades no verbales de Naglieri- Segunda edición.

CELF-4: *Clinical Evaluation of Language Fundamentals*. Evaluación clínica de los fundamentos del lenguaje.

PLS-5: *Pre-School Language Scales, 5th Ed*. Escalas de lenguaje preescolar, 5ª edición.

WIAT II: *Wechsler Individual Achievement Test*. Prueba de rendimiento individual de Wechsler.

WJAT-III: *Woodcock–Johnson Achievement Test*. Prueba de rendimiento de Woodcock-Johnson.

NEPSY-II: *Developmental Neuropsychological Assessment*. Evaluación neuropsicológica del Desarrollo.

WRAML-II: *Wide Range Assessment of Memory and Learning, 2nd Edition*. Amplia gama de evaluación de la memoria y el aprendizaje, 2ª edición.

CMS: *Children’s Memory Scale*. Escala de Memoria para Niños.

Tea-CH: *Test of Everyday Attention for Children*. Test de Atención Diaria para Niños.

BRIEF-II: *Behavior Rating Inventory of Executive Function*. Inventario de Calificación de Comportamiento de la Función Ejecutiva.

CEFI: *Comprehensive Executive Function Inventory*. Inventario Integral de Funciones Ejecutivas.

SCAS: *Spence Children's Anxiety Scales*. Escalas de Ansiedad para Niños de Spence.

BYI-II: *Beck Youth Inventories, 2nd Edition*. Inventarios Beck para Jóvenes, 2ª edición.

CDI-2: *Children's Depression Inventory 2*. Inventario de depression infantil 2.

MASC 2: *Multidimensional Anxiety Scale for Children 2nd Edition*. Escala de Ansiedad Multidimensional para Niños 2ª edición.

SLDT-E: *The Social Language Development Test – Elementary*. La Prueba de Desarrollo de Lenguaje Social-Primaria.

VABS-II: *Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd Edition*. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland, 2ª edición.

ABAS-III: *Adaptive Behavior Assessment System*. Sistema de Evaluación del Comportamiento Adaptativo.

BASC-3: *Behavior Assessment System for Children–3*. Sistema de Evaluación del Comportamiento para Niños-3.

NOS: *Newcastle-Ottawas Quality Assessment Scale*. Escala de Evaluación de la Calidad de Newcastle-Ottawa

PROSPERO: *International prospective register of systemic reviews*. Registro Prospectivo Internacional para Revisiones Sistemáticas.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses.*

Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis.

SGA: *Second Generation Antipsychotics.* Antipsicóticos de Segunda Generación.

FGA: *First Generation Antipsychotics.* Antipsicóticos de Primera Generación.

AP: Antipsicóticos

PP: Palmitato de Paliperidona

AD: Antidepresivos

JB: *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews.* Herramientas de Evaluación Crítica del Instituto Joanna Briggs para usar en revisiones sistemáticas de JBI.

IMC: Índice de masa corporal.

CAPÍTULO I

RESUMEN

Título: Trastornos del Neurodesarrollo a Largo Plazo ante Exposición Prenatal a Antipsicóticos: Revisión Sistemática.

Objetivo principal : Describir los efectos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños que fueron expuestos a antipsicóticos durante la etapa prenatal.

Introducción: Para las mujeres el pico de incidencia de muchos trastorno psiquiátricos ocurre en los años reproductivos (Park et al., 2018; Petersen et al., 2016). Es muy importante tener un correcto manejo de las enfermedades psiquiátricas durante el embarazo, aunque se cuenta con poca información al respecto.(Petersen et al., 2016), por lo que el manejo psicofarmacológico de estos casos llega a ser compleja no solo para el médico sino también para la paciente. (Nice & November, 2015; Platt et al., 1989) A pesar de que muchas mujeres son tratadas con psicotrópicos durante el embarazo, ninguno de estos ha sido aprobado para su uso (Platt et al., 1989), sin embargo, estos medicamentos son importantes y necesarios en el manejo de estas pacientes. (Nice & November, 2015; Petersen et al., 2015, 2016); considerando el potencial impacto que tendrían en el feto, recién nacido y en su neurodesarrollo infantil.(Nice & November, 2015; Park et al., 2018) Existe poca evidencia sobre el resultado del neurodesarrollo a largo plazo de los bebés que fueron expuestos a antipsicóticos durante el embarazo. (Gentile & Fusco, 2017).

Métodos: Se realizó la estrategia búsqueda, sin restricción de lenguaje, hasta noviembre 2019, de estudios identificados con términos *MeSH*, en PubMed, Ovid, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO; obteniendo n= 3932 artículos. Tras la revisión y exclusión se obtuvo un total de n=24 artículos para su revisión cualitativa. **(Figura 1).**

Resultados: 14 de estos fueron reportes de caso, 6 series de reportes de caso y 4 estudios de cohorte; con año de publicación desde el 2000 hasta el 2019. **(Figura 2.)** Los resultados cualitativos de los reportes de caso y las series de reporte de caso se encuentran en la **Tabla 2**; mientras que los resultados de las cohortes en la **Tabla 3** y **Tabla 4**. Se reportó el uso de 13 antipsicóticos; 3 de primera generación (Clozapina, Haloperidol y Fluphenazina) y 10 de segunda generación (olanzapina, pamoato de olanzapina, paliperidona, zuclopentixol, risperdal, risperidona, aripiprazol, quetiapina, ziprasidona, y sulpirida), 4 de ellos de aplicación intramuscular. Se reportó el uso de tratamiento combinado en 10 estudios, en 7 de ellos se especifica el agente, siendo los antidepresivos los mayormente utilizados (sertralina, fluoxetina, citalopram). Dentro de los reportes de caso y serie de reportes de caso encontramos más ambivalencia ante el uso de clozapina y risperidona, mostrando datos normales y anormales en el neurodesarrollo. Un estudio de cohorte (Shao et al., 2015) mostró anormalidad en escalas adaptativas a los 6 meses, pero normal a los 12 meses comparando clozapina con otros antipsicóticos; mientras que (Peng et al., 2013) usando la escala Bayley III para evaluar los efectos de SAG en el desarrollo neurológico de los bebés, encontramos que los bebés nacidos de madres con esquizofrenia tratadas con SAG durante el embarazo tenían

un cierto retraso en el desarrollo neuroconductual a los 6 meses pero no a los 12 meses.

Conclusiones: En comparación a la evidencia disponible acerca del manejo psicofarmacológico en población general poco se conoce acerca del manejo de la mujer embarazada, y mucho menos de los efectos a largo plazo en esos niños. Poco se conoce de los riesgos potenciales que existen en el neurodesarrollo a largo plazo a los pacientes expuestos a antipsicóticos en la etapa prenatal, por lo que un abordaje clínico cuidadoso debe ser realizada, considerando los riesgos y beneficios. La intención de esta revisión sistemática no es concluir que la exposición prenatal a antipsicóticos no tiene efectos a largo plazo en el neurodesarrollo y son “seguros” para su prescripción. Sino el documentar la evidencia disponible del tema para contribuir a la decisión clínica informada y a una elección de antipsicótico utilizar basado en la evidencia disponible.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Para las mujeres el pico de incidencia de muchos trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia ocurre en los años reproductivos (Park et al., 2018; Petersen et al., 2016). Es muy importante tener un correcto manejo de las enfermedades psiquiátricas durante el embarazo, aunque se cuenta con poca información al respecto. (Petersen et al., 2016), por lo que el manejo psicofarmacológico de estos casos llega a ser compleja tanto no solo para el médico sino también para la paciente. (Nice & November, 2015; Platt et al., 1989)

La literatura nos indica que más de 50% de las mujeres con trastornos psicóticos son madres (Kulkarni et al., 2014) y aproximadamente dos tercios de estas mujeres con antecedentes de enfermedades mentales tienen partos. (Nicholson et al., 2002)

Para algunas mujeres, el continuar con el tratamiento farmacológico durante el embarazo es necesario para prevenir secuelas o complicaciones de la enfermedad (Nice & November, 2015; Park et al., 2018). Se sabe que existe un porcentaje mayor al 50% de recaída en pacientes con trastorno bipolar o trastornos psicóticos (esquizofrenia) (Damkier & Videbech, 2018) durante el embarazo y postparto; haciendo hincapié en la importancia de su manejo farmacológico sin suspenderlos. (Kulkarni et al., 2014, 2015)

A pesar de que muchas mujeres son tratadas con psicotrópicos durante el embarazo, ninguno de estos ha sido aprobado para su uso (Platt et al., 1989), sin embargo, estos medicamentos son importantes y necesarios en el manejo de estas pacientes. (Nice & November, 2015; Petersen et al., 2015, 2016); considerando el potencial impacto que tendrían en el feto, recién nacido y en su neurodesarrollo infantil.(Nice & November, 2015; Park et al., 2018)

Los antipsicóticos se pueden dividir en dos clases; los de primera generación, también llamados antipsicóticos típicos (FGA) y los de segunda generación, o atípicos (SGA). A pesar de tener información limitada acerca de su seguridad durante el embarazo, un gran número de mujeres en edad reproductiva utilizan estos agentes, se ha demostrado un incremento de un 170% del uso de antipsicóticos durante el embarazo en la última década. (Kulkarni et al., 2014; Usselman, 2017a, 2017b)

Durante los últimos diez a quince años los antipsicóticos de segunda generación han reemplazado en gran medida a los de primera generación como tratamiento de primera línea para los trastornos psicóticos, esto principalmente por el perfil de reacciones adversas. (Damkier & Videbech, 2018)

Las mujeres con trastornos psiquiátricos graves tienen una tasa mayor de complicaciones durante el embarazo si las comparamos con mujeres sanas; así que al no tratarlas pueden crear un riesgo significativo tanto para ellas como para el feto.

(Park et al., 2018; Petersen et al., 2016) Esto significa que todos los embarazos en los que la mujer requiera un medicamento antipsicótico deben de considerarse embarazos de alto riesgo, teniendo una monitorización obstétrica y psiquiátrica más estrecha. (Wichman, 2009).

Dado el daño potencial de no tratar enfermedades psiquiátricas graves durante el embarazo, se recomienda la administración cuidados de antipsicóticos. (Petersen et al., 2016) Al elegir un antipsicótico debemos de tener en cuenta que existen datos limitados sobre su seguridad durante el embarazo y en la etapa posnatal. (Park et al., 2018) Los antipsicóticos entran en la clasificación de medicamentos “fuera de etiqueta” para el tratamiento de trastornos como la depresión, ansiedad, trastorno límite de la personalidad, entre otros.

El impacto que tiene estos medicamentos al desarrollo del feto del embarazo se desconoce. (Kulkarni et al., 2014, 2015; Park et al., 2018). Y no existen pautas regulatorias sobre otros aspectos importantes, como los estudios de exposición intrauterina a fármacos para el neurodesarrollo infantil. (Damkier & Videbech, 2018; Gentile, 2010).

Estudios han demostrado que se requieren altas concentraciones de antipsicótico para lograr concentraciones séricas en la paciente embarazada (Kulkarni et al., 2014), también difunden fácilmente a través de la placenta debido a su tamaño molecular y sus propiedades lipofílicas. (Kulkarni et al., 2015; Nice & November 2015; Petersen et al., 2015, 2016; Usselman, 2017b) .

Todos los embarazos tienen un riesgo inicial del 1 al 3% de malformaciones congénitas mayores y se ha demostrado que los embarazos de pacientes con síntomas psicóticos tienen un mayor riesgo independientemente de la variable de uso de antipsicóticos (Kulkarni et al., 2014), faltando cifras sobre la incidencia de mala adaptación neonatal después de su exposición (Kieviet et al., 2013).

También pueden presentarse síntomas extrapiramidales como aumento del tono muscular, temblores, hiperactividad, agitación, distonía, disminución del reflejo de succión, inquietud motora, movimientos anormales; la mayoría de estos síntomas se desarrollan dentro de las 48 horas posteriores al parto y pueden estar presentes hasta una semana posterior.

Como hemos descrito se conoce poco acerca de los efectos en el neurodesarrollo de los niños que estuvieron expuestos a antipsicóticos durante el embarazo, pero el uso de este fármaco puede ser esencial para evitar recaídas o futuras complicaciones en las pacientes. Ya que mujeres que se mantienen estables durante su embarazo su riesgo de recaída disminuye. (Park et al., 2018).

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES

Existen estudios que han evaluado los efectos de la pobre respuesta neonatal en el neurodesarrollo ante el uso de psicotrópicos, antidepresivos y benzodiacepinas, pero no ante la exposición a antipsicóticos. Uno estudio evaluó el efecto de la exposición in útero ante ISRS en niños a los 2 y 6 años, mostrando no diferencia significativa en el CI, medido por la prueba de desarrollo de Denver. (Kieviet et al., 2013).

Existen estudios que demuestran que la exposición intrauterina a antipsicóticos puede influir negativamente en el rendimiento neuromotor de los infantes (Kulkarni et al., 2015), mientras que otros informaron que la medicación con antipsicóticos durante la gestación no presentaba un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo y del comportamiento (Petersen et al., 2015). Se cuentan con cuatro estudios cuyo objetivo fue evaluar el neurodesarrollo en estos niños. Uno estudio agentes psicotrópicos en general (Petersen et al., 2016), mientras que los otros se enfocaron en el uso de antipsicóticos (Peng et al., 2013; Usselman, 2017a; Wichman, 2009). Dos de ellos con agentes atípicos (Peng et al., 2013; Wichman, 2009) y uno con todas las clases de antipsicóticos (Usselman, 2017b).

Demostrando que se necesitan más trabajos con períodos de seguimiento más prolongados y una evaluación más completa del desarrollo infantil para llegar a una conclusión definitiva.

Podemos hipotetizar que algunas de las dificultades al momento de sacar conclusiones de los estudios, es la heterogeneidad de la población. Muchas de las mujeres que toman antipsicóticos durante el embarazo, son obesas, fumadoras, toman alcohol o hacen uso de drogas, tienen antecedentes de usar otros medicamentos o tener comorbilidades como la diabetes e hipertensión arterial, en comparación con la población general.(Mcallister-Williams et al., 2017; Nice & November, 2015; Petersen et al., 2016; Wibroe et al., 2017); presentan mayores tasas de desempleo y edad materna avanzada (Hurault-Delarue et al., 2016; Wibroe et al., 2017); lo que dificulta el análisis de los datos.

La BAP recomienda monitorizar a los infantes para detectar signos de sedación, problemas en la alimentación, anomalías motoras y del neurodesarrollo.(Mcallister-Williams et al., 2017)

Los antipsicóticos atípicos más comúnmente usados durante el embarazo son la olanzapina, la risperidona y la quetiapina.(Kulkarni et al., 2014, 2015; Platt et al., 1989; Wichman, 2009), Y de los típicos la clorpromazina, trifluoperazina y el flupentixol (Platt et al., 1989). El embarazo puede ser un factor determinante para que la paciente suspenda cualquier manejo farmacológico; se ha demostrado que alrededor de la 6 semana de embarazo, semana que comúnmente las mujeres se

percatan del mismo, solo 54% de las pacientes continuaron tomando antipsicóticos. (Mcallister-Williams et al., 2017)

Se han reportado varios factores predictores de la continuación de los psicotrópicos, como la dosis, edad y medicación adyuvante. Es más común que mujeres con antecedente de epilepsia con uso de anticonvulsivos continuaran su tratamiento a comparación de las que presentan depresión o síntomas psicóticos (Platt et al., 1989)

Las guías NICE y BAP, muestran que pueden existir diferentes motivos para su discontinuación, ya sea el miedo a que los fármacos tengan repercusiones negativas en el bebé que sobrepasan la incertidumbre del potencial riesgo de recaída (Mcallister-Williams et al., 2017; Nice & November, 2015). Revelando una disparidad sustancial entre el riesgo percibido por las mujeres y el riesgo real de la medicación prescrita durante esta etapa. (Petersen et al., 2015).

Definimos desarrollo infantil como un proceso dinámico dependiente de la temporalidad donde se observan cambios cualitativos y cuantitativos desde el nacimiento hasta la consolidación adulta.

Para evaluar dicho desarrollo es recomendado realizar un seguimiento a largo plazo de manera periódica y en los puntos calve de transición; esto asegurará que se monitoree hasta que se cumpla el funcionamiento adaptativo en las habilidades de desarrollo temprano, como la regulación emocional y conductual, brindándonos la oportunidad de evaluar de manera confiable habilidades más complejas que no parecen hasta la edad escolar. (Lianne et al., 2018)

Los Trastornos del Neurodesarrollo son discapacidades en el funcionamiento del cerebro que afectan el comportamiento, la memoria, la capacidad de aprendizaje o lenguaje de un niño. En el DMS-5, se dividen en Trastornos del Desarrollo Intelectual, Trastorno de la comunicación, Trastorno del Espectro Autista, Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad, Trastorno Específicos del Aprendizaje y Trastornos Motores.

La capacidad para evaluar las funciones del SNC están limitadas por las habilidades específicas que se muestran en cada período del desarrollo. Por ejemplo, en el feto o bebés pequeños se limitan a habilidades motoras, respuestas sensoriales, llantos, movimientos espontáneos o comportamiento; en bebés mayores y niños pequeño habilidades motoras gruesas y finas, pero con mayor control sobre movimiento, postura, respuestas sensoriales y vocalización que permiten una evaluación más rica de la cognición, procesamiento sensorial, comportamiento y el desarrollo del lenguaje; en edades preescolares y escolar temprana los pacientes son capaces de realizar actividades adaptativas del entorno.

Es posible evaluar las disfunciones motoras sutiles, defectos del procesamiento sensorial, una amplia gama de habilidades cognitivas superiores como: razonamiento abstracto, comprensión, uso de lenguaje, control de la atención, comportamiento, funciones ejecutivas y adaptativas e interacciones sociales. (Allen, 2005)

La batería de pruebas nos brinda información para diagnosticar alteraciones en el neurodesarrollo. Algunas pruebas aprovechan el desarrollo continuo del niño al

proporcionar la capacidad de seguir las habilidades a través del tiempo. (Allen, 2005)

Exposiciones adversas perinatales, como las sustancias o el uso de psicofármacos, pueden conllevar riesgos al neurodesarrollo y su evolución, alterando al cerebro aún en desarrollo y a los sistemas reguladores asociados, dando vulnerabilidad neurológica a la salud mental. (Morris et al., 2020). Estas exposiciones tempranas y sus secuelas son perjudiciales en las vías de adaptación de los pacientes.

CAPÍTULO IV

JUSTIFICACIÓN

Los antipsicóticos típicos y atípicos son utilizados para diferentes patologías, entre ellas el trastorno bipolar, los trastornos con síntomas psicóticos, como la esquizofrenia, y “fuera de etiqueta” para otros trastornos (Grigoriadis & Peer, 2017). Existe poca evidencia sobre el resultado del neurodesarrollo a largo plazo de los bebés que fueron expuestos a antipsicóticos durante el embarazo. (Gentile & Fusco, 2017)

Los datos preclínicos sugieren que la ontogénesis de los sistemas dopaminérgicos puede ocurrir temprano en el desarrollo fetal. (Voorn et al., 1988) Datos recientes de neuroimagen indican que la dopamina se libera durante el aprendizaje motor, sirviendo para reforzar los patrones motores recién aprendidos (Mortensen et al., 2003), el impacto potencial de la exposición fetal a dichos agentes que pueden afectar este sistema justifica el cuidado de su uso.

Un estudio observacional que se llevó a cabo en China reportó resultados entre 63 mujeres embarazadas con diagnóstico de esquizofrenia comparándolo con mujeres sanas. En este no se informaron diferencias significativas en los resultados, excepto en las puntuaciones compuestas en la escala de Bayley III, que inicialmente parecían más bajas entre los niños expuestos a antipsicóticos, pero estos se normalizaron a los 12 meses de edad (Peng et al., 2013).

Mientras que otro estudio observacional informó una puntuación reducida en la Batería Internacional Neurológica Infantil (examen de postura, tono, reflejos y habilidades motoras), entre 22 niños expuestos a un antipsicótico de primera o segunda generación a los 6 meses de edad, comparándolo con los niños que no tuvieron ninguna exposición (Usselman, 2017a).

La evaluación de los bebés a los 6 meses puede que no refleje un resultado de los efectos del neurodesarrollo a largo plazo, que es el objetivo de nuestra investigación.

Hay estudios que reportan que a las mujeres que se les prescribió antipsicóticos durante el embarazo, tenían mayor riesgo de que sus hijos(as) tuvieran un pobre neurodesarrollo al igual que trastornos del comportamiento, sin embargo esta asociación se puede ver influenciada por factores como el estilo de vida de las pacientes y el uso de medicamentos concomitantes, ya que posterior a ajustar dichas variables estos resultados no muestran resultados estadísticamente significativos (Petersen et al., 2016). Un estudio de seguimiento basado en un registro en Dinamarca de 435 mujeres, que habían surtido su prescripción psicotrópicos, entre ellos antipsicóticos, examino si estos estaban relacionados con el desarrollo psicomotor en niños a los 7 y 10 meses de edad, esto medido por la prueba de Boel (escucha, visión y atención motora). De estos niños con posible exposición materna se encontraron anormales con un RM de 3.9 específicamente para los neurolépticos. (Štika et al., 1990)

La base de datos EFEMERIS registró los medicamentos que se prescribieron y que se entregaron a mujeres durante el embarazo, esto para registrar los resultados del neurodesarrollo de estos niños expuestos a la edad de 9 y 24 meses, durante el segundo y el tercer trimestre (Hurault-Delarue et al., 2016). Esta mostró una asociación con el incremento del riesgo de desarrollo motor anormal a los 9 meses y desarrollo motor anormal y mental a los 24 meses. Un pequeño estudio de 63 niños expuestos a neurolépticos durante la segunda mitad del embarazo reportó que no hubo diferencia entre el desempeño académico entre el grupo control a las edades de 9 y 10 años. (Lo et al., 2014)

Un estudio demostró que existen asociaciones entre la exposición de antipsicóticas in útero y el retraso en el desarrollo cognitivo a corto plazo y el bajo rendimiento neuromotor, concluyendo que la exposición prenatal a antipsicóticos tiene un riesgo significativo mayor de deterioro cognitivo más adelante en la vida si los comparamos con el grupo sin exposición. (Wibroet et al., 2017).

Hasta el momento la información acerca del impacto que pueden tener los antipsicóticos al neurodesarrollo de los infantes, se basa en estudios observacionales y reportes de caso, en lugar de estudios prospectivos y revisiones sistemáticas. Ya que los trastornos psiquiátricos que se tratan con antipsicóticos a menudo se reconocen durante la edad reproductiva (Park et al., 2018) el potencial daño de no tratarlas y el hecho que ninguno ha sido aprobado para su uso durante esta etapa, hacen que el prescribirlas sean una decisión compleja.

El poder conocer los efectos del neurodesarrollo a largo plazo que tendrán estos niños que fueron expuestos prenatalmente a antipsicóticos, hará que la decisión de su prescripción sea una más segura, consistente y adecuada.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

General

- Describir los efectos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños que fueron expuestos a antipsicóticos durante la etapa prenatal.

Específicos.

- a) Diferenciar los efectos del neurodesarrollo a largo plazo en niños expuestos a antipsicóticos por trimestre de gestación. Primero, segundo y tercer trimestre.
- b) Comparar los efectos del neurodesarrollo a largo plazo en niños expuestos a antipsicóticos típicos versus atípicos durante la etapa prenatal.

CAPÍTULO VI

DISEÑO DEL ESTUDIO

Revisión sistemática de los resultados del neurodesarrollo a largo plazo en niños expuestos prenatalmente a antipsicóticos (típicos y atípicos); ya sea de madres con diagnósticos psicóticos u otros trastornos psiquiátricos con indicación del uso de estos agentes. Publicaciones de estudios en humanos, sin restricción de lenguaje; estos incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales, reportes de casos, reportes de series de casos, estudios prospectivos y retrospectivos, que evalúen el neurodesarrollo mediante clinimetría (Ver sección instrumentos de evaluación para su descripción y **Tabla 1**. Para detalles de estas) o informe de clínico de evaluación por parte de personal de la salud. Se incluirán pacientes que estuvieron expuestos prenatalmente a dicho agente, sin importar el trimestre de su administración, al igual sin contar con un tiempo específico de su exposición o el tiempo de administración o suspensión.

Población

La población que será incluida en los estudios serán pacientes de 6 meses o más (hasta los 18 años) que estuvieron expuestos a antipsicóticos durante la etapa prenatal; de madres que iniciaron medicación a) al menos un año antes de la concepción, b) primer trimestre, c) segundo trimestre, d) tercer trimestre. Independientemente de a) la duración del consumo, b) si el tratamiento antipsicótico fue tomado previamente o no.

Las madres deben de ser mayores de edad (18 años); y tener un diagnóstico psiquiátrico, a) psicosis primaria, esquizofrenia, esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastornos delirantes, trastorno depresivo mayor, episodio psicótico breve o esquizofreniforme, b) síntomas psicóticos debido a enfermedad o condición médica. Cualquiera de estos diagnósticos según lo definido por cualquier criterio de diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico según lo confirmado por la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID), la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (ICD-10), o el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, 4ª edición con texto revisado o 5ª edición (DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-V); independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

Métodos

Criterios de elección

Largo plazo: Como parte de nuestros criterios de inclusión y selección de artículos, se tomará como largo plazo un periodo mayor o igual a 6 meses de edad.

- Ensayos clínicos, serie de casos, casos y controles, cohortes, reportes de casos con:
 - Pacientes mayores de 6 meses hasta los 18 años, que fueron expuestos prenatalmente a antipsicóticos. De madres que empezaron el uso farmacológico a) al menos un año previo a la concepción, b) primer trimestre, c) segundo trimestre, d) tercer trimestre.

Independientemente de a) la duración del consumo, b) si el tratamiento antipsicótico fue tomado previamente o no.

- Madres mayores de 18 años con diagnóstico de sintomatología psicótica a) psicosis primaria, esquizofrenia, esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastornos delirantes, trastorno depresivo mayor, episodio psicótico breve o esquizofreniforme, b) síntomas psicóticos debido a enfermedad o condición médica.
- Cualquiera de estos diagnósticos según lo definido por cualquier criterio de diagnóstico reconocido, como el diagnóstico clínico según lo confirmado por la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID), la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª edición (ICD-10), o el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición, 4ª edición con texto revisado o 5ª edición (DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-V); independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Cualquier otro tipo de agente farmacológico fuera de los antipsicóticos.
- Niños menores a 6 meses.
- Madres menores de 18 años.

Instrumentos de Evaluación (Petersen et al., 2015)

Para la evaluación del neurodesarrollo en niños mayores a 6 meses expuestos a antipsicóticos de manera prenatal se utilizaron diferentes y múltiples baterías de pruebas; estas divididas en 10 secciones, a) estructura cerebral, b) habilidades motoras, c) cognición, d) lenguaje, e) desempeño académico, f) memoria, g) atención, h) funciones ejecutivas incluyendo control de impulsos e hiperactividad, i) regulación de afecto y j) comportamiento adaptativo, habilidades sociales, comunicación social.

Se busco que los artículos encontrados en nuestra revisión pudieran al menos tener una batería de pruebas para poder catalogar y codificar. En caso de no contar con ellas, como parte de nuestros criterios de inclusión, se tenía que contar con al menos un reporte clínico del médico que evaluara el neurodesarrollo del infante.

Estos criterios también se utilizarán para poder definir el termino de “neurodesarrollo”.

BSID-III es una escala estandarizada para evaluar el desarrollo de los infantes entre el mes y los 42 meses de edad. Consiste en una serie de tareas de juego de desarrollo y toma alrededor de 45 a 60 minutos su aplicación.³⁸ Contiene tres subpruebas: A) Cognitiva: que tiene variables como atención a objetos familiares y desconocidos, buscar un objeto caído y juegos de simulación. B) Lenguaje: comprensión y expresión de lenguaje, como nombrar imágenes. C) Motora: habilidades motoras finas y gruesas, como sentarse o subir escaleras. (Gentile, 2010)

Tiene una media estándar de puntaje de 100 con una desviación estándar de 15, puntajes mejores a 85 indican deterioro leve y menores a 70 indican deterioro moderado a severo. (del Rosario et al., 2021)

Es una escala para predecir el rendimiento en pruebas mentales preescolares y para la detección de necesidades de intervención.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se realizó en idioma inglés, por dicho motivo se expondrán en dicho idioma.

Se realizó una búsqueda exhaustiva para encontrar artículos elegibles en varias bases de datos hasta noviembre del 2019. Estas bases de datos incluirán PubMed, Ovid, MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, Cochrane y PsycINFO. Se utilizará vocabulario controlado de Web of Science y Scopus complementando con palabras clave para buscar estudios que evalúen los resultados del desarrollo neurológico de niños expuestos in útero a cualquier tipo de agente antipsicótico.

Para realizar la búsqueda se usaron los siguientes términos:

Población: ‘Antipsychotics’; ‘neurodevelopment’; ‘neuroleptics agents’, ‘neuroleptic drugs’, ‘neuroleptics’, ‘pregnancy’, ‘intrauterine exposure’, ‘exchange, maternal-fetal’, ‘maternal fetal exchange’, ‘transplacental exposure’, ‘prenatal’, ‘child’, ‘children,’ ‘infant,’ ‘pediatric,’ ‘early childhood,’ ‘preschool’, ‘long-term effect’, ‘longterm’, ‘psychotic’, ‘schizoaffective disorder’, ‘schizophreniform disorder’, ‘bipolar disorder’.

Exclusión: ‘congenital abnormalities’, ‘birth defects’, ‘birth abnormalities’, ‘deformity’, ‘deformities’, ‘lithium’, ‘mood stabilizers’, ‘antidepressant agents’, ‘antidepressant drugs’, ‘adults’

Intervención y comparador: ‘development,’ ‘cognitive,’ ‘IQ,’ ‘intelligence,’ ‘neurocognitive,’ ‘neuropsychological,’ ‘neurodevelopment,’ ‘attention,’ “executive functioning,” “memory,” “behavior” and “adaptive functioning,’ ‘child development,’ ‘cognition’ ‘neurocognitive tests’, ‘reliability’, ‘validity’, ‘psychometrics’, ‘neuropsychological’, ‘developmental measure’, ‘motor’, ‘language’, ‘assessment’, ‘outcome’.

Estrategia para la identificación y selección de los estudios.

Los revisores de este estudio trabajaron de forma independiente y por duplicado se revisaron todos los resúmenes para posteriormente seleccionar los manuscritos para revisión en texto completo. Previo a que seleccionamos los resúmenes llevamos a cabo una prueba piloto, esto con la intención de aclarar cualquier malentendido y de esta manera garantizar que se comprendió la información.

Esta es la fase en que fuimos más sensibles, por lo que cuando nos encontramos en desacuerdo ante la inclusión de un artículo, lo incluíamos para revisarlo de nuevo en la fase de texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por medio de consenso documentando las razones de porque se incluían o no en el estudio.

Estos acuerdos entre todos los revisores se hicieron calculando la estadística Kappa. Antes y después de estas fases de cribado documentamos el total de artículos que incluimos y excluimos (documentando el porqué de la decisión).

La definición de una serie de casos varía en la literatura médica, lo que ha resultado en un uso inconsistente de este término. (Abu-Zidan et al., 2012; Esene et al., 2014; Olaf M. Dekkers, MD, PhD, MA et al., 2012)

En ocasiones algunos artículos que se catalogan como series de casos, solo brindan cierta información de “varios casos”; lo que añade a la dificultad para asignarlos como “reportes de series de casos” en la jerarquía de evidencia e identificar una herramienta de evolución crítica. (Esene et al., 2014; Olaf M. Dekkers, MD, PhD, MA et al., 2012)

Decidimos utilizar la definición de Dekkers et al.; de una serie de casos como un estudio en el que solo se muestrean pacientes con el resultado (ya sea aquellos que tienen una exposición o aquellos que se seleccionan sin tener en cuenta la exposición), lo que no permite el cálculo de un riesgo absoluto; el resultado podría ser una enfermedad o un resultado relacionado a esta. (Olaf M. Dekkers, MD, PhD, MA et al., 2012) Esto es diferente a los estudios de cohortes donde la muestra se basa en la exposición y de los casos y controles donde hay un grupo sin la exposición para compararlos.

Desenlaces de interés

El resultado principal que buscamos en el estudio fue evaluar los resultados del neurodesarrollo a largo plazo (edad mayor a 6 meses), en niños que estuvieron expuestos prenatalmente a antipsicóticos de cualquier tipo. A partir de este resultado pudimos sacar conclusiones relevantes tanto para nosotros como psiquiatras como para los pacientes, para poder decidir el manejo adecuado. Con objetivo de aclarar estas dudas y poder crear mayor adherencia al tratamiento

reduciendo las preocupaciones de la madre y poder aclarar la duda científica acerca de este tema poco estudiando y de gran relevancia.

Manejo de la información recolectada

Se trabajo con 4 revisores de manera independiente para poder recopilar todos los artículos elegibles. Para poder estandarizar la extracción de los datos, se diseñó un formulario de extracción basado en la web, usando Excel, de Microsoft Office 365® que incluía información del tipo de estudios, las características de los pacientes, el fármaco utilizado, y los informes de resultados del neurodesarrollo, esto a través de las escalas o del juicio clínico del evaluador del caso.

Previo a dar inicio a las fases del estudio, a) revisión de título b) revisión de texto completo, se realizó una prueba piloto, utilizando la medición Kappa, esto para evaluar y en el futuro evitar cualquier desacuerdo entre revisores. Los desacuerdos fueron discutidos en el equipo y se resolvieron por medio de consenso; si algún desacuerdo no se hubiera podido resolver por consenso, un tercer revisor era incluido. Esta última situación no se presentó en nuestra revisión.

Se contaba con la posibilidad de realizar modificaciones al formulario durante la extracción de datos, en función de los comentarios de los revisores y del equipo de estadística en la unidad KER-INVEST, para obtener una calibración óptima.

Evaluación de la Calidad de la Evidencia de los Estudios Individuales y del Conjunto de Evidencia.

Con dos revisores de manera independiente y luego por duplicado, evaluamos la calidad de la evidencia de los estudios de cohorte con la herramienta Newcastle-Ottawa (NOS) (Lo et al., 2014) para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios en metaanálisis. En esta herramienta se incluyen estudios de casos y controles y de cohortes; la NOS es una colaboración entre la Universidad de Newcastle, Australia y Ottawa; siendo desarrollada para poder evaluar la calidad de estudios no aleatorizados con el diseño, contenido y la facilidad de uso dirigido a la tarea, para integrar revisiones de calidad y poder interpretar de manera fidedigna los resultados. Esto se realiza a través de un sistema de “estrellas”, donde el revisor analiza el artículo en tres perspectivas: a) selección de grupo de estudio, b) comparabilidad de grupos, c) determinación de la exposición o el resultado de interés. (En el punto C, debido al diseño de nuestro estudio, nos basamos en el resultado de interés). (**Anexos 9.1**).

Esta es una herramienta conveniente y sencilla para realizar una evaluación de calidad de los estudios no aleatorios que se utilizan en una revisión sistemática.

El dominio de a) selección de grupo de estudio, contiene cuatro puntos; 1. Representatividad de la cohorte expuesta; 2. Selección de la cohorte no expuesta; 3. Determinación de la exposición; 4. Resultado de interés no estaba presenta al inicio del estudio. El dominio de b) comparabilidad de grupos, un punto; 1. Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis. El dominio de c) determinación de la exposición o el resultado de interés, tres puntos: 1. Evaluación

del resultado; 2. ¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados?; 3. Adecuación del seguimiento de las cohortes.

Buena calidad se definirá como 3 o 4 estrellas en el dominio de selección Y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad, Y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados. Calidad aceptable se definirá como 2 estrellas en el dominio de selección, Y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados. Mala calidad: cero o 1 estrella en el dominio de selección, O cero estrellas en el dominio de comparabilidad, O cero o 1 estrellas en el dominio de resultado.

Para nuestros reportes de caso y los reportes de serie de casos utilizamos la herramienta *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews* (Joanna Briggs Institute (JBI), 2016). La lista de verificación de evaluación crítica de JBI para reportes de casos (Maoola et al., 2020) y la lista de verificación de valuación crítica de JBI para reportes de serie de casos (Munn et al., 2020) (**Anexos9.2- 9.3**). Clasificamos con reportes de casos los artículos que evaluaban y describían múltiples casos (más de dos) independientemente si dichos niños eran producto de embarazos de la misma madre.

El instituto Joanna Briggs (JBI) es una organización internacional de investigación y desarrollo basada en membresía dentro de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Adelaide. (Joanna Briggs Institute (JBI), 2016) Las revisiones sistemáticas incorporan un proceso de crítica o evaluación de la evidencia que se está investigando. El objetivo es poder evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos dentro de la revisión, para evitar el sesgo, ya sea en su diseño,

realización o dentro del análisis. Todos los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión dentro del protocolo deben de someterse a una evaluación final por parte de los investigadores, para poder valorar su calidad. Las herramientas de evaluación crítica de JBI han sido desarrolladas por el Comité Científico JBI, luego de una extensa revisión por pares. (Joanna Briggs Institute (JBI), 2016), para poder ser utilizadas con el propósito previamente descrito.

La lista de verificación de evaluación crítica de JBI para reportes de casos, consta de 8 preguntas: P1 ¿Se describieron claramente las características demográficas?; P2 ¿Se describieron claramente la historia del paciente y se presentó como una línea del tiempo?; P3 ¿Se describió claramente la condición clínica actual del paciente al momento de la presentación?; P4 ¿Se describieron claramente las pruebas de diagnóstico o los métodos de evaluación y los resultados?; P5 ¿Se describieron claramente las intervenciones o los procedimientos de tratamiento?; P6 ¿Se describió claramente la condición clínica posterior a la intervención?; P7 ¿Se identificaron y describieron los eventos adversos (daños) o imprevistos?; P8 ¿El informe del caso proporciona lecciones para llevar?

La lista de verificación de valuación crítica de JBI para reportes de serie de casos, consta de 10 preguntas: P1 ¿Había criterios claros para la inclusión en la serie de casos?; P2 ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?; P3 ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?; P4 ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?; P5 ¿La

serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?; P6 ¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?; P7 ¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?; P8 ¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?; P9 ¿Hubo informes claros de la información demográfica de los sitios/clínicas de presentación?; P10 ¿Fue apropiado el análisis estadístico?

En ambas Se pueden obtener 4 respuestas: “Sí” con valor de 1 punto; “No” con valor de 0 puntos, “U” no claro (*unclear*); y “NA” no aplicable.

Para obtener el riesgo de sesgo se calcula el porcentaje de puntos de los 8 o 10 puntos disponibles respectivamente; interpretando un <49% como alto riesgo de sesgo, 50% a 60% como moderado riesgo de sesgo y >70% como bajo riesgo de sesgo. (Joanna Briggs Institute (JBI), 2016)

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se realizó la estrategia búsqueda, sin restricción de lenguaje, hasta noviembre 2019, de estudios identificados con palabra clave, términos *MeSH*, como “antipsicóticos”, “neurodesarrollo” “neurolépticos” “embarazo”, “exposición prenatal”, “efecto a largo plazo”, “infancia temprana”, “niños”, “síntomas psicóticos”, “esquizofrenia”, “esquizoafectivo”, “esquizofreniforme”, “bipolar”, “depresiones psicóticas”; en PubMed, Ovid, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO; obteniendo n= 3932 artículos. Estos se revisaron en etapa de título y resumen para obtener n=79 artículos. N=55 fueron excluidos (n= 3 por duplicado; n=4 por falta de información; n=48 al no cumplir con criterios de inclusión para nuestro estudio), teniendo un total de n=24 artículos para su revisión cualitativa. **(Figura 1).**

14 de estos fueron reportes de caso, 6 series de reportes de caso y 4 estudios de cohorte; con año de publicación desde el 2000 hasta el 2019. **(Figura 2.)**

Los resultados cualitativos de los reportes de caso y las series de reporte de caso se encuentran en la **Tabla 2**; mientras que los resultados de las cohortes en la **Tabla 3** y **Tabla 4**.

Se reportó el uso de 13 antipsicóticos; 3 de primera generación (Clozapina, Haloperidol y Fluphenazina) y 10 de segunda generación (olanzapina, pamoato de olanzapina, paliperidona, zuclopentixol, risperdal, risperidona, aripiprazol, quetiapina, ziprasidona, y sulpirida), 4 de ellos de aplicación intramuscular. Se

reportó el uso de tratamiento combinado en 10 estudios, en 7 de ellos se especifica el agente, siendo los antidepresivos los mayormente utilizados (sertralina, fluoxetina, citalopram).

Reportes de caso y serie de reportes de caso.

La mayoría de los casos no utilizaron algún instrumento de evaluación (**Tabla 2**), sino fueron reportes observacionales proporcionados ya sea por el médico, psicólogo, neuropediatra o no especificado. Solo dos estudios utilizaron pruebas estandarizadas, Erdogan 2017 con el BSID-III y Rodríguez 2016 con la prueba de Desarrollo Infantil Haizea-Llevant.

Olanzapina

Tres estudios reportaron el uso de olanzapina (Burt et al., 2010; Kirchheiner et al., 2000; Teodorescu et al., 2017). Únicamente el primero se reportó una evaluación del neurodesarrollo normal.

El primer estudio (Teodorescu et al., 2017) evaluó una paciente, primigesta de 31 años con diagnóstico de esquizofrenia (DMS-4) en tratamiento previo a concepción, 48 meses, con olanzapina 10 mg cada 24 horas y fármaco adyuvante no especificado, que continuó por todo su embarazo. Se evaluó bebé a los 24 meses donde no se reportan anormalidades en su neurodesarrollo.

(Burt et al., 2010), evaluó una femenina de 29 años primigesta (G2C1A1) con diagnóstico de trastorno bipolar, con toma de olanzapina 20 mg cada 24 horas desde 7 meses previos a concepción y por todo su embarazo, en tratamiento adyuvante con lamotrigina 200 mg y fluoxetina 60 mg, cada 24 horas. El infante fue

evaluado por un neuropediatra a los 12, 18, 22 y 29 meses de edad. A los 18 meses paciente no caminaba, reportando habilidades motoras respectivas a un desarrollo de 9.6 meses, sin embargo, las habilidades motoras finas, adaptativas y cognitivas se encontraban dentro de los parámetros de normalidad para su edad. A los 22 meses el paciente ya podía correr y siete meses después este podía también saltar. (Kirchheiner et al., 2000) evaluó a una mujer de 31 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, iniciando toma de olanzapina 10 mg, 24 meses previos a concepción, suspendiéndolo (sin especificar motivo) solo durante el primer trimestre para reiniciarlo a la semana 18 de gestación. El producto fue evaluado por clínico a los 7 y 11 meses de edad, donde observaron anormalidades motoras en la primera evaluación; ya que no podía girar de espalda hacia la posición ventral, sin embargo, a los 11 meses ya no se reportaron anormalidades.

Palmitato de Paliperidona

Solo se encontró un estudio con Palmitato de Paliperidona (PP), (Journal et al., 2017). Reportaron dos casos de mujeres con esquizofrenia (DSM-4) con uso de palmitato de paliperidona durante su embarazo, con evaluaciones a los 2, 6, 12, 18 y 24 meses de edad. Estas evaluaciones fueron pediátricas y psiquiátricas, tanto para el desarrollo físico como el neurodesarrollo de los infantes, utilizando el BSD-III. En estos casos no se logró identificar riesgos específicos para las madres o el niño atribuidas al uso del PP durante el periodo de observación.

El caso 1. Nos muestra a una mujer de 25 años, casada, sin antecedente de consumo de sustancias, sin otras comorbilidades médicas, que inicia con sintomatología psicótica a la edad de 18 años bajo esquema del PP. Tras 12 meses

de tratamiento farmacológico tiene embarazo no planeado. A las 29 sdg es internada por exacerbación de sintomatología y se aplican 7 sesiones de terapia electroconvulsiva; tiene parto vaginal espontáneo a las 40 sdg. A la evaluación a los 12, 18 y 24 meses en la escala de BSID-III en sección cognitiva, lenguaje y motora, obtuvo un puntaje promedio de 90,100,106 / 90,95,102 / y 95,91,96, respectivamente, obteniendo resultados normales.

Caso 2. Es una mujer de 32 años, divorciada, ama de casa, sin antecedente de consumo de sustancias, ni antecedentes psiquiátricos en la familia; fue diagnosticada con esquizofrenia (DSM-4) y tras tratamiento antipsicótico oral (no especificado), inicia con PP 150 mg al mes y tras dos años de tratamiento tiene embarazo no planeado. La PP se continuó durante todo su embarazo; teniendo parto vaginal espontáneo a las 41sdg. A la evaluación a los 12, 18 y 24 meses en la escala de BSID-III en sección cognitiva, lenguaje y motora, obtuvo un puntaje promedio de 95,88,- / 94,96,- / y 97,102, -, respectivamente, obteniendo resultados normales.

Zuclopentixol

Se reporta caso de uso de Zuclopentixol (Janjic et al., 2013) en dos embarazos consecutivos de una mujer con diagnóstico de esquizofrenia (DMS-5) a los 35 y 37 años respectivamente. En tratamiento con zuclopentixol 200mg al mes por 4.5 meses previo a concepción de primer producto y 36 meses previos a concepción del segundo embarazo; sin tratamiento farmacológico adyuvante y continuando esquema los 3 trimestres. Se realizó valoración del neurodesarrollo a los 42 meses de edad, con resultados observacionales reportados por el médico como normales.

Clozapina

Se incluyeron cuatro estudios con uso de clozapina ("Acquisition With Clozapine Therapy During Pregnancy Is There a Role for Valproic," 2007; Bending, 2004; Luisa Imaz et al., 2018; Uygur & Uygur, 2019) . En estos se muestran resultados variables; con datos de normalidad en el neurodesarrollo Uygur 2019, Imaz 2018 y Gupta 2004, con evaluaciones desde los 6 hasta los 32 meses; mientras que otras muestras datos anormales Imaz 2018 y Mendekar 2007, a los 18 y 72 meses, y 5 años.

Dentro de los reportes sin patología encontramos el reporte Uygur 2019, donde se evaluó una mujer de 35 años con diagnóstico de esquizofrenia (DSM-5 y SCID-5) de 9 años de evolución, en tratamiento con clozapina 300 mg al día, previo a su tercer embarazo. Al desarrollar diabetes a la 18 sdg se reduce dosis a 100 mg. Parto por cesárea a la semana 38. El producto tuvo seguimiento regular con su pediatra quien no reporta datos anormales del neurodesarrollo a los 12 meses de edad. El reporte de series de casos Imaz 2018, mostró resultados del neurodesarrollo dentro de los parámetros normales de dos madres de 34 años con trastornos esquizoafectivos, evaluando productos a los 32 y 6 meses respectivamente. El primero de una primigesta con tratamiento 6 meses previos a concepción y con 200 mg de clozapina hasta la semana 20 de gestación que se disminuye a 100 mg; y el otro de la segunda gesta de una madre en tratamiento con 200 mg de clozapina junto con sertralina 100 mg. El último reporte de normalidad se presenta en Gupta 2004 reporto dos embarazos de una mujer con trastorno psicótico no especificado

a la edad de 25 y 26 años, quien tomo clozapina 200mg 2.8 años previos a primera gesta y durante todo su embarazo, evaluado el neurodesarrollo de producto a los 20 meses, mientras que el segundo embarazo se disminuyó dosis a 100 mg, evaluando el neurodesarrollo a los 6 meses.

Tenemos 3 pacientes con datos del neurodesarrollo anormales, el primero de una paciente primigesta de 37 años con esquizofrenia paranoide con toma de risperdal y clozapina 13 años previo a su embarazo; a los 72 meses se reportó anormalidades en memoria, atención ejecutiva e hiperactividad.(Luisa Imaz et al., 2018) El segundo un infante evaluado a los 18 meses con exposición prenatal a clozapina 300 mg hasta la 26 sdg que se disminuyó a 200 mg. (Luisa Imaz et al., 2018) y el último Mendekar 2007, de una paciente primigesta de 30 años con esquizofrenia (DSM-5) con más de 10 años tomando clozapina 100 mg su bebé reportó datos anormales en el área de lenguaje, con retraso en su fluidez esto a los 5 años.

Aripiprazol

Se reportan dos casos (Derganc & Savs, 2013) y (D. N. Mendhekar et al., 2006) de mujeres primigestas con diagnóstico de esquizofrenia, donde tuvieron exposición a aripiprazol en dosis de 15 y 10 mg respectivamente, sin tratamiento adyuvante, con exposición durante los tres trimestres. En ellos se evalúa a los infantes por observación clínica a los 6 meses sin resultados de anormalidades en su neurodesarrollo.

Risperdal

Se encontraron 3 casos (Clinebell et al., 2017; Kim et al., 2007; Rodríguez et al., 2017) de evaluaciones del neurodesarrollo ante uso de risperdal perinatal, todos reportando normalidades en neurodesarrollo posterior a los 6 meses.

Dentro de estos 3 casos solo uno (Rodríguez et al., 2017) evaluó el neurodesarrollo a través de una escala estandarizada, Desarrollo Infantil Haizea-Llevant, esto a los 12 meses, reportando resultados dentro de los parámetros normales. Este caso presentó a una mujer de 34 años con diagnóstico de esquizofrenia quien estaba con esquema de fluoxetina 20 mg/día, lorazepam 2mg/día, y risperdal 100 mg/mes hasta la 5 sdg que disminuye dosis a 50mg/mes.

(Clinebell et al., 2017; Kim et al., 2007) mostraron casos de mujeres arriba de los 30 años con diagnósticos de esquizofrenia y otra con trastorno bipolar, con esquema de risperdal de larga evolución (7 y 11 años) previo a concepción y durante todo su embarazo. Mostrando observación clínica de datos de normalidad en neurodesarrollo en sus hijos a los 8 y 16 meses.

Quetiapina

Solo contamos con un reporte (Tényi et al., 2002) de uso exposición prenatal a quetiapina, de una mujer de 38 años primigesta con diagnóstico de esquizofrenia paranoide. El tratamiento se mantuvo por toda la gestación obteniendo una evaluación clínica del neurodesarrollo dentro de la normalidad a los 6 meses de edad.

Risperidona

Se tiene un caso (Dabbert & Heinze, 2006), de una mujer de 30 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, con toma de risperidona microesferas 25 mg día al menos 12 meses previo a concepción de su quinto embarazo y durante los primeros 7 meses; tiene parto espontáneo a las 39.6 sdg, donde no se reportaron mayores complicaciones; siendo evaluada por pediatra a los dos años donde reportaron ligero retraso en el desarrollo motor pero aún dentro de los parámetros normales, no siendo observados a los dos años y medio. Tenemos también un reporte de caso (D. Mendhekar & Lohia, 2008) de una mujer con esquizofrenia con dos embarazos consecutivos en lo que utilizó risperidona en su primer embarazo 3 mg/día y 2 mg/día en el segundo. Tuvo evaluación de neurodesarrollo a los 18 y 36 meses, siendo esas observaciones clínicas sin anormalidades.

Haloperidol

Se cuenta con un reporte de serie de casos (D. N. Mendhekar & Andrade, 2011) de una mujer con esquizofrenia paranoide (DMS-4) que durante toda la gestación de sus tres embarazos (de manera consecutiva), estuvo bajo tratamiento con haloperidol 7.5 mg a 10 mg y trihexyphenidyl 4 mg/día, únicamente durante su tercer embarazo por un corto período debido a exacerbación de sintomatología psicótica se aumentó dosis de haloperidol a 15 mg y se agregó risperidona 2 mg, para posteriormente regresar a dosis previas. No se encontraron efectos del neurodesarrollo al momento de la valoración de sus hijos de 8 años, 5 años y 16 meses.

Fluphenazina y Ziprasidona

(Ružić et al., 2009) Reporta a una mujer de 39 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide (ICD-10 y DSM-4), con antecedentes heredofamiliares psiquiátricos; con 5 internamientos previos por exacerbación de sintomatología psicótica. Tras siete años de remisión en esquema de aripiprazol 30 mg/día sin efectos adversos, paciente se embaraza y se realiza ajuste farmacológico con ziprasidona 160 mg y fluphenazina 2.5 mg, manteniendo dichas dosis toda la gestación. Al año su hija por observación clínica se encontraba dentro de los parámetros normales.

Reportes de Cohortes.

Se encontraron 4 estudios originales de cohortes; (Peng et al., 2013; Johnson et al., 2016; Petersen et al., 2016; Shao et al., 2015) Los resultados a largo plazo en el neurodesarrollo ante la exposición de antipsicóticos in útero se encuentran en la **Tabla 3.** (Peng et al., 2013; Shao et al., 2015), tuvieron una N de muestra muy similar en 63 y 76 respectivamente; evaluando madres con diagnósticos de Esquizofrenia que tomaron antipsicóticos durante todo el embarazo; el efecto del neurodesarrollo fue a través de la escala de BSID-III. Shao 2015, evaluó 33 niños que fueron expuestos con clozapina comparado con 30 niños que fueron expuestos a risperidona, olanzapina y quetiapina; evaluando el neurodesarrollo a los 2, 6 y 12 meses con la escala de BSID-III; mientras que Peng 2013 evaluó a 76 niños expuestas a antipsicóticos atípicos con 76 controles (que no fueron expuestos a manejo farmacológico), esto a los 6 y 12 meses con la escala de BSID-III. El comparativo de dichos estudios lo podemos encontrar en la **Tabla 4.**

En el primer estudio (Shao et al., 2015) de los 63 bebés, 58 (92.1%) completaron el periodo de observación de 12 meses, estipulado en el estudio. A los 6 meses la media de las puntuaciones de comportamiento adaptativo en la escala de BSID-III, fueron significativamente más bajas en los niños que fueron expuestos a clozapina que en los que fueron expuestos a otros antipsicóticos; los niños expuestos a clozapina tuvieron un desarrollo retrasado para el comportamiento adaptativo a los 6 meses de edad. Sin embargo, no hubo una diferencia entre los dos grupos en los aspectos cognitivo, lingüísticos, motores, sociales y emocionales a los 6 y 12 meses. Concluyendo que estos resultados sugieren que la clozapina tiene más efectos de comportamiento adaptativo en los bebés que estuvieron expuestos como fetos que otros antipsicóticos a los 6 meses de edad. En el estudio de (Peng et al., 2013), concluyó que, a los 2 meses de edad, las puntuaciones compuestas medias de comportamiento cognitivo, motor, socioemocional y adaptativo de BSID-III fueron significativamente más bajas en los lactantes expuestos a antipsicóticos atípicos que en los controles. Los lactantes más expuestos a estos fármacos tenían un desarrollo retrasado en los dominios cognitivos, motores, socioemocionales y de comportamiento adaptativo definido por la escala de BSID-III. A los 12 meses de edad, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en todas las puntuaciones de dicha escala. La exposición fetal a los antipsicóticos atípicos puede causar un retraso a corto plazo en el desarrollo cognitivo, motor, socioemocional y del comportamiento adaptativo, pero no en el lenguaje.

El estudio, (Johnson et al., 2012) fue examinar si la exposición de antipsicóticos intrauterinos se asociaba con diferencias en el rendimiento neuromotor de los bebés a los 6 meses. Este estudio prospectivo controlado en el laboratorio de Desarrollo

Infantil del Centro Psicológico de Emory examinó díadas materno-infantiles en 309 a los 6 meses posparto con exposición a antidepresivos, controles y a antipsicóticos (n=22); ellos utilizaron la batería internacional neurológica infantil, INFANIB, que evalúa la postura, el tono, los reflejos y las habilidades motoras y un paradigma de habituación visual utilizando un rostro femenino neutral. Los bebés expuestos prenatalmente a antipsicóticos mostraron puntuaciones INFANIB significativamente más bajas que aquellos con exposición a antidepresivos o el grupo control. Las puntuaciones de INFANIB también se asociaron significativamente con los antecedentes psiquiátricos maternos, incluida la depresión, la psicosis y la gravedad / cronicidad general ($p < 0.05$) y la depresión materna durante el embarazo se asoció con una habituación menos eficiente. No hubo diferencias significativas con respecto a la habituación entre los grupos de exposición a medicamentos. Concluyendo que un historial de exposición a antipsicóticos en comparación con la no exposición se asoció con puntajes significativamente más bajos en la prueba de rendimiento neuromotor a los 6 meses. Mientras que (Petersen et al., 2016), son cohortes basados en el registro médico electrónico de atención primaria en el Reino Unido, donde evaluaron los riesgos y beneficios de medicación psicotrópica durante el embarazo; reporta en una de sus cohortes que las mujeres a las que se les prescribió antipsicóticos en el embarazo mostraron trastorno del neurodesarrollo y del comportamiento más altos que las mujeres a las que no se les prescribieron antipsicóticos. Una de las ventajas de este estudio, fue que se realizaron ajustes estadísticos para variables como la edad, obesidad y antecedente de consumo de sustancias.

Para verificar la evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios individuales y del conjunto de evidencia; como hemos mencionado, se utilizó la lista de verificación para reportes de caso y series de reportes de caso utilizando la herramienta JBI **Tabla 6 y 7.** y para los estudios de cohorte la Newcastle Ottawa **Tabla 5.** La mayoría se encuentra en buena calidad y bajo nivel de sesgo.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

El tratamiento psicofarmacológico de las mujeres embarazadas requiere un interés particular, y debe evaluarse cuidadosamente que los trastornos mentales no tratados pueden conducir a condiciones perjudiciales tanto para la madre como para el bebé. En comparación a la evidencia disponible acerca del manejo psicofarmacológico en población general poco se conoce acerca del manejo de la mujer embarazada, y mucho menos de los efectos a largo plazo en esos niños.

Los beneficios del tratamiento antipsicótico en mujeres embarazadas, como la mejora del estado psiquiátrico y el funcionamiento social, deben ser cuidadosamente evaluados; contra el riesgo potencial de efectos farmacológicos adversos en el feto a corto, mediano y como fue el objetivo de nuestra revisión a largo plazo.

Poco se conoce de los riesgos potenciales que existen en el neurodesarrollo a largo plazo a los pacientes expuestos a antipsicóticos en la etapa prenatal, por lo que un abordaje clínico cuidadoso debe ser realizada, considerando los riesgos y beneficios. Dado que no existen estudios adecuados sobre la seguridad, estos medicamentos deben usarse en el embarazo solo si el beneficio justifica claramente un riesgo potencial para el feto. Si una mujer requiere un antipsicótico durante el

embarazo, se debe considerar que corre un alto riesgo y se debe controlar cuidadosamente a la madre y al feto.

Esta revisión cuenta con limitaciones, el mayor de ellos siendo que la mayoría de los estudios incluidos son reportes de caso y series de reportes de caso. Ya que por cuestiones éticas no podemos realizar ensayos clínicos controlados, randomizados o doble ciegos, que cuenten con la rigurosidad estadística, en el uso de psicofármacos en el período perinatal. Debido a esto, cada reporte o serie de casos decidió incluirse, contribuyendo a la acumulación de evidencia en este tema.

La intención de esta revisión sistemática no es concluir que la exposición prenatal a antipsicóticos no tiene efectos a largo plazo en el neurodesarrollo y son “seguros” para su prescripción. Sino el documentar la evidencia disponible del tema para contribuir a la decisión clínica informada y a una elección de antipsicótico utilizar basado en la evidencia disponible.

Existe la necesidad de más estudios prospectivos de seguimiento longitudinal que evalúe las características de desarrollo de niños que fueron expuestos prenatalmente a antipsicóticos.

CAPÍTULO IX

Anexos

TABLA 1.

CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN	ESCALA	DESCRIPCIÓN- EDAD
Estructura Cerebral	Circunferencia occipitofrontal anormal y anomalías cerebrales.		
Habilidades Motoras	Incluye habilidades motoras finas (destreza manual, precisión), habilidades motoras gruesas (equilibrio, fuerza, coordinación, habilidades con el balón y agilidad), habilidades grafomotoras (escritura a mano) e integración visomotora.	BSID-III	Incluye dominios cognitivos, del lenguaje, motor, social, emocional y de comportamiento adaptativo. Esta escala tiene el potencial de proporcionar información sobre el neurodesarrollo neuroconductual temprano causado por la exposición a antipsicóticos.
Cognitivo	Incluye CI, habilidades de razonamiento verbal y no verbal, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.	INFANIB WPPSI-IV	Evalúa el funcionamiento neuromotor. 4 a 18 meses 2 años con 6 meses hasta los 7 años con 7 meses
		SB-5 DAS-II WNV-II WISC-V ANZ SB-5 DAS-II Test de inteligencia universal no verbal WNV NNAT-2 CELF-4 PLS-5 WIAT II	2 a 85 años 2 años con 6 meses hasta 17 años 11 meses. Hasta los 21 años 6 años a 16 años con 11 meses Hasta los 85 años Hasta los 17 años 5 años hasta los 21 años con 11 meses 4 a 21 años 4 a 18 años Nacimiento a 7 años con 11 meses 4 años a adultez
Lenguaje	Habilidades de lenguaje receptivas y expresivas.		
Desempeño Académico	Habilidades de lectura, matemáticas y literatura, incluyendo expresión escrita y ortografía	WIAT-III	4 años a adultez
Memoria	Memoria general, verbal y visual	NEPSY-II WEAHL-II	Memoria y aprendizaje. 3 a 16 años. 5 a 90 años
Atención	Selectiva (centrarse en un estímulo particular), dividida (atender a dos o más estímulos al mismo tiempo), alterna (cambiar el foco de un estímulo a otro), sostenida (durante un largo periodo de tiempo y resistencia a distracciones).	CMS Prueba de rastros de color en niños Tea-CH	5 a 16 años 8 a 16 años 6 a 16 años
Funciones ejecutivas	Resolución de problemas, habilidades de nivel superior involucradas en la organización y el control de los pensamientos y comportamientos de uno para cumplir una meta con máxima eficiencia. Esta incluye control de impulsos y respuesta de inhibición, hiperactividad, memoria de trabajo, planificación y resolución de problemas, cambio y flexibilidad cognitiva. Control de impulsos: los déficits se caracterizan por acciones sin previsión. Hiperactividad: niveles excesivos de actividad motora o del habla.		
Regulación afectiva	Trastornos afectivos y ansiosos	BRIEF-II CEFI SCAS Sistema de evaluación del comportamiento para niños-III BY-II CDI-2 MASC 2	5 a 18 años 5 a 18 años 8 a 15 años 2 a 21 años 7 a 18 años 7 a 17 años
Comportamiento adaptativo	Habilidades para la vida que permiten a una persona vivir independiente de manera segura y socialmente responsable.		Habilidades conceptuales: lenguaje, escritura, matemáticas, razonamiento, conocimiento y memoria. Habilidades sociales: empatía, juicio, habilidades de comunicación interpersonal. Habilidades prácticas: manejo de dinero, recreación, organización de tareas.
Comunicación social		SLDT-E VABS-II ABAS-III BASC-3 Perfil pragmático de habilidades comunicativas cotidianas en los niños Lista de verificación de comunicación infantil	6 años a 11 años con 11 meses Nacimiento a 90 años Nacimiento a 90 años 2 a 21 años 0 a 10 años

FIGURA 1.

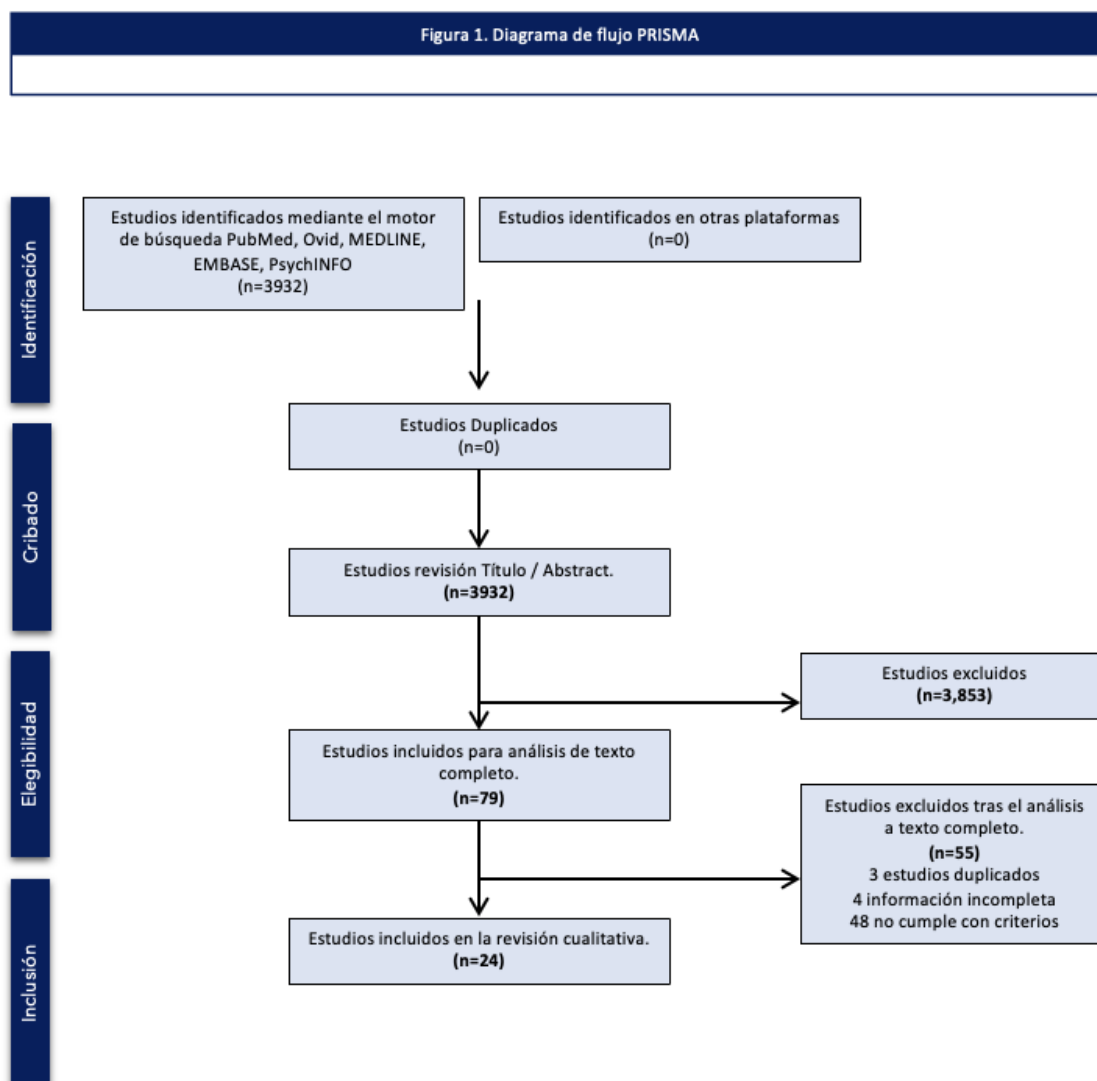


TABLA 2.

TABLA 2											
Resultados del Neurodesarrollo a Largo Plazo Posterior a la Exposición Prenatal a Antipsycoticos:											
Reportes de Caso y Serie de Casos											
Estudio	DX	N	Inicio tratamien to previo	Trim estre	Farmaco adyuvante	AP	Dosis y frecuencia	Edad de evaluac ión	Instrume nto utilizado	Conclusión	
Teodorescu 2017	Esquizofrenia	1	48 meses	1,2,3	Si- NR	Olanzapina	10 mg QD	24 meses	Clínico	Normal	
Erdogan 2017	Esquizofrenia	1	12 meses	1,2	ECT (7sesiones)	Palmitato Paliperidona	150 mg Mes	12,18,24 meses	BSID-III	Normal	
		1	24 meses	1,2,3	No						
Janjic 2017	Esquizofrenia	2	4.5 meses 36 meses	1,2,3	No	Zuclopentixol	200 mg Mes	42 meses	Clínico Med.	Normal	
Uygur 2019	Esquizofrenia	1	NR	1,2,3	No	Clozapina	DP 300 mg QD a 100 mg 3 trimestre	12 meses	Clínico Ped.	Normal	
Imaz 2018	Esquizofrenia paranoide	1	13 años	1,2,3	Si - NR	Risperdal	50 mg Mes	72 meses	Clínico Med.	Anormal- memoria, atención / executivo, hiperactividad	
	Esquizoafectivo	1	6 meses		No	Clozapina	DP: 200 mg a 100 mg QD en 20 sdg.	32 meses		Normal	
		Esquizoafectivo	2		NR		Clozapina	DP: 300 mg a 200 mg QD en 26 sdg.		18 meses	Anormal- NR
								Si – sertralina 100mg QD		200 mg QD	6 meses
Derganc 2013	Esquizofrenia	1	12 meses	1,2,3	No	Aripiprazol	15 mg QD	6 meses	Clínico Med.	Normal	
Burt 2010	Trastorno Bipolar	1	7 meses	1,2,3	Si – lamotrigina 200mg QD, fluoxetina 60mg QD	Olanzapina	20 mg QD	12,18,22, 29 meses	Clínico NP.	18 meses-Anormal: sin caminar, con habilidades motoras de 9.6 meses. Normal: motor fino y habilidades adaptativas y cognitivas. 22 meses-corriendo 29 meses-corriendo y saltando	
Heinze 2006	Esquizofrenia paranoide	1	12 meses	1,2	No	Risperidona	25 mg QD	30 meses	Clínico Ped.	Retraso menor del desarrollo motor, pero dentro del rango.	
Tenyi 2002	Esquizofrenia paranoide	1	NR	1,2,3	Si- NR	Quetiapina	DP: 300 mg QD a 200 mg BID en 20 sdg a 150 mg BID 22sdg.	6 meses	Clínico Med.	Normal	
Rodríguez 2016	Esquizoafectivo	1	3 meses	1,2,3	Si- lorazepam 2 mg QD y fluoxetina 20 mg QD	Risperdal	DP: 100 mg mes a 50mg mes en 5 sdg.	12 meses	Desarrollo Infantil Haizea- Lievant	Normal	
Mendhekar 2011	Esquizofrenia paranoide	3	NR	1,2,3	Si- trihexypheni dyl 4 mg QD	Haloperidol	7.5 mg-10mg QD	8 años	Clínico	Normal	
						Haloperidol	7.5 mg-10mg QD	5 años			
						Haloperidol / Risperidona	15mg QD / 2 mg QD (14 a 18 sdg.) >19sdg- 7.5 mg-10mg QD	16 meses			
Mendhekar 2008	Esquizofrenia	2	6 meses	1,2,3	No	Risperidona	3 mg QD 2 mg QD	18,36 meses	Clínico	Normal	
Kim 2006	Esquizofrenia	1	7 años	1,2,3	No	Risperdal	DP: 37.5 mg a 25 mg mes	8 meses	Clínico.	Normal	
Manouilenko 2018	Esquizofrenia	1	No	2,3	No	Pamoato de Olanzapina	DP: 405 mg mes a, 300mg mes en 29 sdg y 210 mg mes en la 38sdg	7, 36 meses	Clínico.	Normal	
Clinebell 2017	Trastorno Bipolar	1	11 años	1,2,3	Si- Citalopram 20 mg QD	Risperdal + Risperidona	50 mg mes / 2 mg QD	16 meses	Clínico	Normal	
Ruzic 2009	Esquizofrenia	1	No	1,2,3	No	Fluphenazina + Ziprazidona	2.5 mg QD / 160 mg QD	12 meses	Clínico	Normal	
Kirchheiner 2000	Esquizofrenia paranoide	1	2 años	2,3	No	Olanzapina	10 mg QD	7,11 meses	Clínico	7 meses -Anormal: motor, no podía girar de espalda hacia la posición ventral. 11 meses -Normal.	
Gupta 2004	Trastorno psicótico no especificado	2	2.8 años	1,2,3	No	Clozapina	200 mg QD	20 meses	Clínico	Normal	
			3.6 años		100 mg QD		6 meses				
Mendhekar 2006	Esquizoafectivo	1	No	1,2,3	No	Aripiprazol	10 mg QD	6 meses	Clínico	Normal	
Mendhekar 2007	Esquizofrenia	1	10.5 años	1,2,3	No	Clozapina	100 mg QD	>6 meses	Clínico	>5 años -Anormal: lenguaje, retraso en el lenguaje fluido	

AP: Antipsicótico; QD: cada 24 horas; BID: cada 12 horas; NR: no reportado; DP: disminución progresiva; SDG: semana de gestación; Med: médico; Ped: Pediatra; NP: Neuropediatra

TABLA 3.

TABLA 3										
Resultados del Neurodesarrollo a Largo Plazo Posterior a la Exposición Prenatal a Antipsicóticos: Cohortes										
Estudio	DX	N	Inicio tratamiento previo	Trimestre	Farmacoadyuvante	AP		Edad de evaluación	Instrumento utilizado	Conclusión
Shao 2015	Esquizofrenia	63	NR	1,2,3	No	Clozapina	m: 178.03 SD 70.37 mg	6 meses (n=60)	BSID-III Cognitivo Lenguaje Motor Social-Emocional Adaptativa	Escala de conducta adaptativa media 94.8(9.9) p 0.011 a los 6 meses con Clozapina versus 100.5 (6.8) a los 6 meses con Risperidona, Olanzapina y Quetiapina
						Risperidona Olanzapina Quetiapina	m:2.06 SD 0.85 m:7.81 SD 2.48 mg m:550 SD 83.67 mg	12 meses (n=58)		
Johnson 2012	Trastorno depresivo, ansioso, bipolar, psicótico	22	NR	1,2,3	Si n=32 AD 17 Anxiolíticos 9 BDZ 6 No n=2	Haloperidol (n=9) SGA*		6 meses	INFANIB	Puntajes más bajos para los bebés expuestos a SGA en comparación con los que estuvieron expuestos a FGA
Peng 2013	Esquizofrenia	76	m: 2.3 años	1,2,3		Clozapina Risperidona Sulpirida Olanzapina Quetiapina	m:178.03 SD 70.37 mg m:2.06 SD 0.85 mg m:461.54 SD 76.79 mg m:7.81 mg SD 2.48 mg m: 550 mg SD 83.67mg	6,12 meses	BSID-III Lenguaje Motor Social-Emocional Adaptativa	Puntuaciones compuestas medias socio-emocional y comportamiento adaptativo del grupo expuesto fueron más bajas que el control pero no estadísticamente significativas.
Petersen 2016		290	31 a 105 sdg	1,2,3	Si- AD 57%	FGA+SGA**		>6 meses	Clínica	Cohorte con prescripción de AP datos más altos de trastorno del neurodesarrollo que las que no tomaron AP.

M: media; SD: desviación estandar; AD: antidepresivos; BDZ: benzodiacepinas; SGA: Antipsicóticos de segunda generación (por sus siglas en inglés); FGA: Antipsicóticos de primera generación (por sus siglas en inglés). SDG: semanas de gestación.

*Se estudiaron diferentes antipsicóticos de segunda generación: Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona **No se especifica el tipo de antipsicótico en este estudio de cohorte.

TABLA 4.

Resultados del Neurodesarrollo a Largo Plazo Posterior a la Exposición Prenatal a Antipsicóticos: Escala del desarrollo de infantes Bayley (BSID-III)					
BSID-III		Estudio			
		Shao 2015		Peng 2013	
		6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
COGNITIVO	Clozapina	n= 4 (12.1) p=0.789	n= 4 (12.1) p=0.461		
	SGA	n=3 (10) p= 0.789	n=2(6.7) p=0.461	n=99.03(8.26) p=0.0055	n= 100.99 (8.17) p=0.105
LENGUAJE	Clozapina	n=4(12.1) p=0.885	n=4(12.1) p=0.885		
	SGA	n=4(13.3) p=0.885	n=4(13.3) p=0.885	n=95.72(7.28) p=0.278	n=97.26(6.79) p=0.416
MOTOR	Clozapina	n=4(12.1) p=0.789	n=3(9.1) p=0.902		
	SGA	n=3(10) p=0.789	n=3(10) p=0.789	n=100.45(9.29) p=0.078	n=101.59(8.53) p=0.104
SOCIAL-EMOCIONAL	Clozapina	n=6(18.2) p=0.854	n=4(12.1) p=0.607		
	SGA	n=6(20) p=0.854	n=5(16.7) p=0.607	n=99.41(9.97) p=0.007	n=102.54(9.72) p=0.191
ESCALA ADAPTATIVA	Clozapina	n=10(30.3) p=0.002	n=7(21.2) p=0.099		
	SGA	n=3(10) p=0.047	n=2(6.7) p=0.099	n=97.67(8.44) p=0.01	n=99.80(8.56) p=0.229

SGA: Antipsicóticos de segunda generación (por sus siglas en inglés)

FIGURA 2.

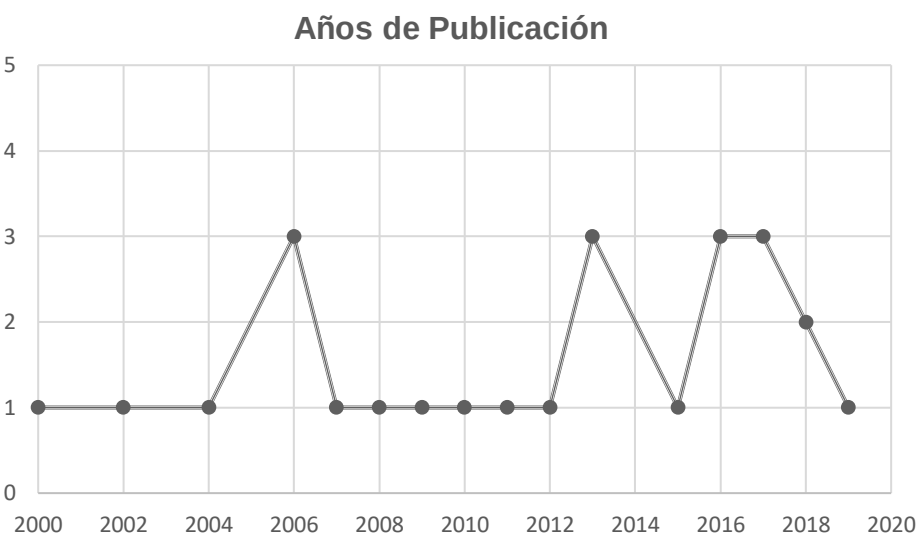


TABLA 5.

Escala de Evaluación de la Calidad de Newcastle-Ottawa: Cohorte

		Selección		Comparabilidad			Exposición		Total
		Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Resultado de interés no estaba presenta al inicio del estudio	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados?	
Estudio									
Shao 2015	★	★	★	★	★	★★	★	★	Buena Calidad Buena Calidad Buena Calidad Buena Calidad
Johnson 2012	★	★	★	★	★	★	★	★	
Peng 2013	★	★	★	★	★	★	★	★	
Petersen 2016	★	★	★	★	★	★★	★	★	

TABLA 6.

Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para reportes de caso

Estudio	Preguntas								Total	%	Riesgo
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8			
Teodorescu 2017	1	1	1	0	1	U	U	1	5	62.50%	Moderado
Uygur 2019	0	1	1	1	1	1	1	1	7	87.50%	Bajo
Derganc 2013	0	1	0	0	1	U	U	1	3	37.50%	Alto
Burt 2010	1	1	1	1	1	1	1	1	8	100%	Bajo
Heinze 2006	1	1	1	0	1	U	U	1	5	62.50%	Moderado
Tenyi 2002	0	1	0	0	1	U	0	1	3	37.50%	Alto
Rodríguez 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	8	100%	Bajo
Kim 2006	1	1	1	1	1	U	1	1	7	87.50%	Bajo
Manoilenko 2018	1	1	1	1	1	U	1	1	7	87.50%	Bajo
Clinebell 2017	1	1	1	1	1	1	U	1	7	87.50%	Bajo
Ruzic 2009	1	1	1	1	1	1	U	1	7	87.50%	Bajo
Kirchheiner 2000	0	1	1	0	1	1	1	1	6	75.00%	Bajo
Mendhekar 2006	0	1	1	0	1	U	1	1	5	62.50%	Moderado
Mendhekar 2007	0	1	0	0	1	1	1	1	5	62.50%	Moderado

TABLA 7.

Lista de verificación de evaluación crítica de JBI para serie de reportes de caso

Estudio	Preguntas										Total	%	Riesgo
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10			
Erdogan 2017	1	1	1	0	1	1	1	1	U	NA	7	70%	Bajo
Janjic 2017	1	1	1	1	1	0	1	0	U	NA	6	60%	Moderado
Imaz 2018	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	9	90%	Bajo
Mendhekar 2011	1	1	U	1	1	0	0	0	0	NA	4	40%	Alto
Mendhekar 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	U	NA	8	80%	Bajo
Gupta 2004	1	1	U	1	1	0	1	0	0	NA	5	50.00%	Moderado

9.1 ESCALA NEWCASTLE- OTTAWA

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

9.2 LISTA DE VERIFICACIÓN JBI REPORTE DE CASO

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	☐	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☐	☐	☐	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	☐	☐	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	☐	☐	☐	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	☐	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	☐	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	☐	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

9.3

9.3 LISTA DE VERIFICACIÓN JBI REPORTE DE SERIE DE CASOS

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	☐	☐	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	☐	☐	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	☐	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	☐	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	☐	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	☐	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	☐	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

9.4

9.4 PROTOCOLO EN EXTENSO DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

EXTENSIVE PROTOCOL OF SYSTEMATIC REVIEWS

I. GENERALITIES

1. Title:

Long –term Neurodevelopment outcomes to Prenatal Antipsychotic Medication Exposure: Systemic Review and Meta-analysis.

2. Identification of the project:

It is a systematic review and meta-analysis of the long-term neurodevelopment outcomes in children (>6 months) that were prenatally exposed to any type of antipsychotics.

Randomized, double-blind studies, systematic-reviews, and meta-analysis with no temporal restriction, as well as studies that have the inclusion criteria as described in this project and that also have the variables that have been determined as primary to assess the long-term neurodevelopment outcome of children that were exposed to antipsychotics in utero.

Neurodevelopment will be measure through clinimetry using the “neurodevelopmental areas of assessment criteria for severe impairment” and/or the clinical judgment of the physician.

3. Principal researcher: Erasmo Saucedo Uribe PhD.

4. Department/Service: Psychiatry

5. Contact person: Erasmo Saucedo Uribe

6. Address: Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario “Doctor José Eleuterio Go
Universidad Autónoma de Nuevo León

7. Telephone: 81239532

8. E-mail: drerasmosaucedouribe@gmail.com

II. INFORMATION OF THE RESEARCH TEAM

NAME	POSITION IN THE STUDY	E-MAIL	POSITION IN THE INSTITUTION	DEPARTMENT /SERVICE	FUNCTIONS	SIGNATURE
Erasm Saucedo Uribe	Principal investigator	drerasmosaucedouribe@gmail.com	Educational	Psychiatry	1, 2, 4, 5, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21	
Neri Álvarez Villalobos	Statistician	neri_alex@hotmail.com	Non-teaching Professional Staff	Non-teaching Professional Staff	10, 11	
Tamahara González Campos	Co-investigator	dra.tamaharagzz@gmail.com	Psychiatry student	Psychiatry	2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 21	
Andrea Fernanda Guerrero Medrano	Co-investigator	andie.fgm@gmail.com	Administrative Professional Staff	Psychiatry	2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 21	
Farid Carranza Navarro	Co-investigator	farid.carranza@gmail.com	Medical Student	Psychiatry	2, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 16, 17, 21	

FUNCTION CODES					
ADMINISTRATIVE		9	Training to the research team	17	Records and logs
1	Resource management	PROJECT EXECUTION		CLOSURE OF THE PROJECT	
2	Project strategies planning	10	Bibliographic search strategy	18	Analysis and interpretation of information
3	Revision and negotiation of agreement	11	Data extraction	19	Protection of the Documentation
4	Methodological design	12	Evaluation of the quality of the studies	20	Closing report
5	Development of the written Protocol	13	Presentation of the results	21	Publications

6	Preparation of initial package of documents	14	Project supervision	22	Other
7	Submission to Review and Authorization to Research Subdirection	15	Communication with Suppliers		
8	PROSPERO registration	16	Database management		

III. TYPE OF SYSTEMATIC REVIEW

Diagnosis

Treatment

****Medical prognosis***

Other

IV. RESEARCH QUESTION

What are the long-term neurodevelopment outcomes of who were prenatally exposed to antipsychotics?

V. RESEARCH QUESTION (PICO)

P: Children's (>6 months) of women over 18 years of age, who were prescribed antipsychotics (typical or atypical), minimum 12 months before conception or during any trimester of their pregnancy. Regardless of whether they suspended or continued this medication throughout pregnancy. With diagnosis of some psychotic or affective disorder (schizophrenia, bipolarity, overlapping syndrome, depression) that requires the use either in monotherapy or in conjunction with an antipsychotic agent.

I: Neurodevelopment outcomes measured by scales or clinical judgment, of infants who were exposed to antipsychotics agents in utero, regardless of trimester of exposure.

C: Infants who were not exposed to antipsychotics agents in utero form healthy mothers.

O: Long-term neurodevelopment outcomes of infants (>6 months) that had prenatal exposure to typical or atypical antipsychotics agents.

Neurodevelopment:

Neurodevelopment begins in the early prenatal stage with a complex neurological, development that begins with proliferation of radial glia and neurons. These continue to develop in the postnatal years. This process is not complete until almost 3 years of age.

Development occurs very quickly as the neurological system matures in the first months and years of life.

Neurodevelopment Disorders:

Disabilities in the functioning of the brain that affect a child's behavior, memory or ability to learn; like mental retardation, dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning deficits and autism. ¹

Child development is recognized to be dynamic over time and child age, with both quantitative and qualitative changes in functioning observed from birth to old age.

Longer-term follow-up is also recommended when possible because this will ensure that children are monitored until adaptive functioning in early developing skills, such as emotional and behavioral regulation, is achieved. It also allows for the opportunity to reliably and validly assess more complex abilities that do not come online developmentally until school age and later but are nonetheless very important for learning and daily life functioning. (Lianne J. Woodward, Petra S. Huppi, in Volpe's Neurology of the Newborn (6 edition), 2018)

The evaluation of the outcomes of children with neurologic disorders requires periodic assessment at key transition points because their development, functioning and health are continuously changing and evolving, even if their health condition is static.

Long Term: we will establish long term above 6 months of age.

VI. INTRODUCTION

1. Background

For women, the peak incidence of many psychiatric illnesses such as schizophrenia occurs during their reproductive years. ^{1 2} The management of psychiatric illness during pregnancy is an increasingly important, yet little understood area ². Making prescription of medication during pregnancy a difficult decision for clinicians and patients. ^{3,4}

For some women, treatment continuation during pregnancy is necessary to prevent the sequel of untreated mental illness ^{4,5}, and the potential impact on the pregnancy, fetus and the newborn child, as well as on child development, all need to be considered. ^{4,5}

Clinicians must weigh the risks and benefits of continuing treatment and may consider either discontinuation or switching to an alternative treatment.⁶ >50% risk of relapse of bipolar and psychotic disorders during pregnancy and postpartum mean that these medications are often required.^{7,8}

The literature indicates that >50% of women with psychotic illness are mothers.⁸ and approximately two-thirds of women with histories of mental illness give birth.⁹

Although many women treated with psychotropic medication become pregnant, no psychotropic medication has been licensed for use in pregnancy³, still psychotropic medication is an important and necessary part of the management of their condition.^{4,6,10}

Antipsychotics are defined as first generation antipsychotics, also called typical antipsychotics and second-generation antipsychotics.¹¹ Despite limited safety information regarding the use of antipsychotic drug treatment during pregnancy, an increasing number of women of reproductive age are treated with these agents, showing a 170% increase over the past decade in antipsychotic use during pregnancy.^{12 8 13} During the last 10-15 years SGA have largely replace FGA as first-line treatment for psychotic disorders, mainly due to a more benign adverse reaction profile.¹⁴

It is known that women with severe mental illness have a higher risk of complications in pregnancy compared to women without mental illness. Not treating severe mental illness also carries significant risk for the woman and fetus.^{5,6}, meaning that all pregnancies in which a woman requires an antipsychotic medication should be considered high-risk and both mother and fetus should be monitored appropriately.¹⁵

Given the potential harm of not treating severe psychiatric illnesses during pregnancy, careful administration of antipsychotics is recommended.⁶

When choosing an antipsychotic, take into account that there are limited data on the safety of these drugs in pregnancy and the postnatal period.⁵

However antipsychotic medications are increasingly prescribed for women with a range of psychiatric illnesses, including “off-label” indications such as depression, anxiety and borderline personality disorder.⁷ The impact of taking this type of medication during pregnancy on the developing fetus is not well known.^{5,7,8} They are no regulatory guidelines on other important aspects, like studies of in utero exposure to drugs to childhood neurodevelopment.^{14 16}

Studies have found that an increased dose of antipsychotic medication is required to achieve the same serum concentration of the drug during pregnancy⁸, also they diffuse readily across the placenta to the fetus, due to their small molecular size and lipophilic or lipophobic properties.^{4,6,7,10 13}

All pregnancies have a baseline risk of 1-3% of major congenital malformations and pregnancies of women with psychosis have been shown to have an increased risk regardless of antipsychotic use.⁸ Numbers on the incidence of poor neonatal adaptation after exposure to antipsychotics are lacking.¹¹ Extrapyramidal symptoms, such as increased muscle tone, tremors, hyperactivity, agitation, dystonia, decreased sucking reflex, motor restlessness, abnormal movements and primitive reflexes, can also occur. Most symptoms develop within 48 hours of birth and last for 2–6 days.

The effect of poor neonatal adaptation on the neurological development in children of 2-6 years who were exposed to SSRI was studied; showing no significant difference in IQ (measure by the Denver development test).¹¹ Other studies that show long-term outcome of children that were prenatally exposed to antidepressants and benzodiazepines but not antipsychotics.

Some studies have shown that intrauterine exposure to antipsychotic may negatively influence neuromotor performance of infants.⁷, and other reported that antipsychotic medication in pregnancy was not a higher risk for neurodevelopmental and behavioral disorders than women who were not prescribed with antipsychotic.¹⁰ There are four studies whose objective was to study childhood neurodevelopment.^{17 12 18 2}. One of them studied psychotropic agents in general², while the others focused on antipsychotics. Two in atypical agents^{18 17} and the last one in both types of antipsychotics.¹².

Further studies with lengthier follow-up periods and more comprehensive assessment of child development have long been needed to draw a definitive conclusion.

These may be due because women who take antipsychotics in pregnancy are more likely to be obese, smoke, drink alcohol, drugs, use other medications and have pre-existing diabetes and hypertension than pregnant women in the general population,^{4,6,19 20} making it difficult to analyze data without those factors. Also, women exposed to psychotropic drugs were older and were more unemployed.^{21 20}

Still the BAP¹⁹ recommends monitoring infants for signs of sedation, feeding problems, motor abnormalities and neurodevelopment.

Little is known about adverse developmental effects of antipsychotic exposure in pregnancy.

After adjustments for concomitant medication, health and lifestyle factors we found that the association between antipsychotic prescribing in pregnancy and neurodevelopmental disorders attenuated and was not statistically significant.³

As we have stated, sometimes antipsychotic medication is necessary to avoid relapses or future complications. Women who are stable and likely to relapse without medication, are advised to continue with the antipsychotic.

Some studies shows that the most frequently used atypical antipsychotic in pregnancy are olanzapine, risperidone and quetiapine, ^{3,7} while other study states the quetiapine was the most frequently prescribed.^{15 8} Chlorpromazine, trifluoperazine and flupentixol the most common typical antipsychotics. ³

Pregnancy is a strong determinant for discontinuation of psychotropic medication and overall patterns of discontinuation were remarkably similar. By the week 6 of pregnancy only 54% of women continued to receive further atypical antipsychotics. ¹⁹

There were reported few factors that predicted continuation of psychotropic treatment in pregnancy, like dose, age, and co-medication. Women with a record of epilepsy who were prescribed anticonvulsants were much more likely to continue medication in pregnancy than women with a record of psychosis or depression. ³

NICE and BAP ^{4,19} Guidelines show that they may be different reasons to discontinue psychotropic medication in pregnancy; either they fear the medication will harm the unborn child and deem that uncertainty of risk to be higher than the potential risk of relapse.

Revealing a substantial disparity between women's perceived risk and the actual risk of prescribed medication in pregnancy ¹⁰

1. ORIGINALITY

A comprehensive search was done to find eligible articles in several databases, until November 2019. These databases include PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, and PsycINFO. Web Science and Scopus Controlled vocabulary supplemented with keywords were used to search for studies evaluating neurodevelopment outcomes in children prenatally exposed to antipsychotics.

There are suggestions that antipsychotic exposure in utero may be associated with neuro-motor developmental delays but the limited nature of the data makes drawing conclusions in this regard difficult and long-term data are lacking. ¹⁹

This lack of evidence has left clinicians without a clear guide in the process of evaluating the risk when prescribing an antipsychotic to a pregnant woman.

Considering, pregnancy by itself is a strong determinant for discontinuation of psychotropic medication, as well as the fear that medication will harm the unborn child and his or her development. It's important to have clear evidence of these issues, so that evidence-based decision could be made, evaluating not only short-term but also long-term outcomes.

Because there are no systematic reviews or clinical trials that address the idea of this protocol and given that a systematic review and meta-analysis can be developed based on randomized clinical trials that deal individually with the aspects that this protocol is contemplating, this research idea is original, achievable, and useful.

VII. JUSTIFICATION

Atypical and typical antipsychotics (APs) are used to treat bipolar and psychotic disorders, and atypical antipsychotics, are increasingly used off-label to treat other disorders.²²

There is very little evidence on the long-term neurodevelopmental outcome of infants exposed to antipsychotics in pregnancy.²³

Preclinical data

suggests that the ontogenesis of dopaminergic systems may occur early in human fetal development.²⁴ Recent neuroimaging data indicates that dopamine is physically released during motor learning, presumably serving to focus the learner and reinforce newly learned motor patterns,²⁶ the potential impact of fetal exposure to agents affecting dopaminergic systems on later neuromotor performance warrants careful scrutiny.

A Chinese observational study reported various pregnancy outcomes among 63 pregnant women with a schizophrenia diagnosis from a Chinese Hospital, compared with healthy women. No differences in pregnancy outcomes were reported, except for composite *Bayley* III scores, which appeared lower among exposed children initially but normalized at 12 months of age.¹⁷ In an observational design, was reported a reduce *Infant Neurological International Battery* (examined posture, tone, reflexes and motor skills) score among 22 children exposed to an SGA or FGA at 6 months of age compared with no exposure.¹² Differentiation of effect with respect to SGAs versus FGAs was not performed. The assessment of 6-month-old infants may not reflect a long-term outcome, which is an objective of our investigation.

Some studies report that women who were prescribed antipsychotics in pregnancy were at a higher risks of poor neurodevelopmental and behavioral disorders than women not prescribed antipsychotics. However, these associations were confounded by health, lifestyle and concomitant medication and after adjustment the effects attenuated and none of the associations was statistically significant.⁶

A follow-up study based upon a regional prescription register in Denmark of 435 women, who had redeemed a prescription for CNS drugs, such as antipsychotics, during pregnancy. Examined whether these drugs during pregnancy was associated with psychomotor development in children aged 7-10 months as measured by the *Boel* test.²⁷ (hearing, sight, and motor attention). Among the children with possible maternal exposure to psychotropic drugs were abnormal, with an OR of 3.9 specifically for neuroleptics drugs.²⁷

EFEMERIS database records drugs prescribed and delivered during pregnancy and the resulting outcomes of children neurodevelopment at 9 and 24 months of children born to women exposed to psychotropic drugs (such as antipsychotics) during the second and third trimester.²¹ Showing that exposure to psychotropic drugs during pregnancy was associated with an increased risk of abnormal motor development at 9 months and abnormal motor and mental development at 24 months. Children born to women exposed to neuroleptics were also more likely to present a motor deficit at 9 months.²¹

One small study of 63 children exposed in utero to neuroleptics during the second half of pregnancy, reported no difference in academic performance between exposed and control children at age 9 to 10.²⁸

Cognitive impairment, described as; children requiring social needs education, attending special needs schools, diagnosis of neurological/mental disorders, missed final examinations and low school grade average; were used to evaluate long-term impaired cognitive abilities.²⁰ Demonstrating that associations exist between antipsychotics and short-term delayed development in cognition (2 months of age) and poor neuromotor performance.²⁰ Children prenatally exposed to antipsychotics have significantly higher risk of cognitive impairment later in life compared with unexposed individuals. These authors also concluded that, time of exposure of the drug during pregnancy, does not seem to be an important factor.²⁰

Until now, information regarding the impact of prenatal exposure to AP on child's neurodevelopment is based on incidental observations, case reports rather than prospective or systemic evaluations.

The development of children up to 1 year of age has been considered normal, in all the major milestones of children's neurodevelopment. Longer-term developmental issues like intellectual, social and emotional had not been studied.

The psychiatric disorders that are treated with AP medications are often recognized during reproductive age range⁵, and given the potential harm of not treating psychiatric illnesses during pregnancy.⁸ Makes prescribing in pregnancy a difficult decision for clinicians and patients.

During pregnancy, antipsychotic medications should be kept as steady as possible in women for whom it is truly needed, with close monitoring and the potential need for dosage adjustment kept in mind.^{8 14} More than 50% of patients with schizophrenia relapse if they stop taking their medication¹⁴; these high rates of relapse suggest that for many patients, treatment is needed during pregnancy to prevent recurrence.

To some extent reassuring, the underlying quantity and quality of available data does not allow for a meaningful conclusion on the issue of childhood neurodevelopment.¹⁴

Knowing the long-term neurodevelopment outcomes of children who are exposed prenatally to antipsychotics, can make patients more consistent with their medication, avoiding discontinuation and consequently mother-fetal complications.

VIII. OBJECTIVES

1. PRIMARY OBJECTIVE

Compare the long-term neurodevelopment in children prenatally exposed to antipsychotics with children who were not exposed to antipsychotics prenatally from healthy mothers without antipsychotics medication.

2. SECONDARY OBJECTIVES

- A) Difference in long-term neurodevelopment in children prenatally exposed to antipsychotics within the first, second or third trimester.
- B) Compare long-term neurodevelopment in children prenatally exposed to FGA versus SGA.

D) IX. GENERAL STUDY DESIGN

1. STUDY DESIGN

It is a systematic study and meta-analysis of the long-term neurodevelopment outcomes of children who were exposed prenatally to antipsychotics (typical or atypical); either from mothers with a psychotic diagnosis or other psychiatric disorder with indication of the use of this agent; or of mothers with such diagnoses but who did not use antipsychotics during their pregnancy. Human studies publish in English and Spanish; randomized clinical trials; Meta-analysis, systemic reviews, case-series; case-control; cohorts; retrospective and cross-sectional studies, assessing neurodevelopment through clinimetry (Neurodevelopmental areas of assessment criteria) or clinical report of neurodevelopment evaluation by a physician.

We will include patients that were exposure prenatally, regardless in which trimester; medication was started, not taking into account a specific time of exposure. As well as if it was suspended voluntarily or by physician.

2. POPULATION OF SUBJECTS

The population that will be included in the studies are patients 6 months or older (till 18 years), who were exposed prenatally to any type of antipsychotic. From mothers, which started medication: a) at least one year before conception; b) first trimester; c) second trimester; d) third trimester. Regardless of: a) duration of consumption; b) whether the antipsychotic treatment was previously taken or not.

Mothers should have at least 18 years and a diagnosis of a psychotic disorder either; a) idiopathic primary psychoses: schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, delusional disorder, major depressive disorder, schizophreniform disorder, brief psychotic disorder. b) Toxic psychoses; c) Psychoses due to medical conditions.

Any of these diagnosis as defined by any recognized diagnostic criteria such as clinical diagnosis, as confirmed by Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID), International Classification of Diseases 10th edition (ICD-10), or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 4th – text-revised edition, or 5th edition (DSM-IV, -TR-5) regardless of time since diagnosis, with minimum one year prior to conception.

X. METHODS

1. ELIGIBLE CRITERIA:

- **Meta-analysis, randomized clinical trials, controlled clinical trials** (case-series; case-control; cohorts; retrospective and cross sectional studies) with:
 - Patient 6 months and older (till 18 years) who were prenatally exposed to any type of antipsychotic. From mothers, which started medication: a) at least one year before conception; b) first trimester; c) second trimester; d) third trimester. Regardless of: a) duration of consumption; b) whether the antipsychotic treatment was previously taken or not.
 - Mothers should have at least 18 years and a diagnosis of a psychotic disorder either;
 - a) idiopathic primary psychoses: schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar

disorder, delusional disorder, major depressive disorder, schizophreniform disorder, brief psychotic disorder. b) Toxic psychoses; c) Psychoses due to medical conditions.

- Any of these diagnosis as defined by any recognized diagnostic criteria such as clinical diagnosis, as confirmed by Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID), International Classification of Diseases 10th edition (ICD-10), or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 4th – text-revised edition, or 5th edition (DSM-IV, -TR-5) regardless of time since diagnosis, with minimum one year prior to conception.

EXCLUSION CRITERIA

- Any other type of pharmacological agents beside antipsychotics.
- Children <6 months.
- Mothers < 18 years old.

EVALUATION INSTRUMENTS

Neurodevelopment

Neurodevelopmental areas of assessment criteria for severe impairment: ¹⁰

A) Brain structure and neurology includes: Abnormal occipitofrontal head circumference; structural brain abnormalities; seizure disorder not due to known postnatal causes; significant neurological diagnoses otherwise unexplained.

B) Motor skills include fine motor skills (manual dexterity, precision), gross motor skills (balance, strength, co-ordination, ball skills and agility), graphomotor skills (handwriting) and visuo-motor integration.

1. **Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III):** A widely used measure to determine infant developmental delays, chart a child's progress and teach parents about the child's development.

Includes cognitive, language, motor, social, emotional and adaptive behavior domains. The cognitive scale evaluates sensorimotor development, exploration and manipulation, object relatedness, concept formation, memory and simple problem solving. The language scale is a composite of receptive communication (verbal comprehension, vocabulary) and expressive communication (babbling, gesturing and utterances), and the motor scales evaluate both gross and fine motor functioning. This scale has the potential to provide clinically relevant information on early neurobehavioral development caused by antipsychotic exposure.

2. **Infant Neurological International Battery (INFANIB):** assesses neuromotor functioning for infants aged 4 to 18 months.

C) Cognition includes IQ, verbal and non-verbal reasoning skills, processing speed, and working memory.

<6 years

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI-IV); 2 years 6 months–7 years 7 months
- Stanford-Binet Intelligence Scales (SB-5); 2–85 years
- Differential Abilities Scales (DAS-II); 2 years 6 months–17 years 11 months
- Wechsler Non-Verbal Scale of Ability-II (WNV-II); up to 21 years.

>6 years

- Wechsler Intelligence Scales for Children (WISC-V ANZ); 6 years–16 years 11 months
- Stanford-Binet Intelligence Scales (SB-5); up to 85 years
- Differential Abilities Scales (DAS-II); up to 17 years
- Universal Nonverbal Intelligence Test (non-verbal test); 5 years–21 years 11 months
- Wechsler Non-Verbal Scale of Ability (WNV); 4–21 years
- Naglieri Nonverbal Ability Test – Second Edition (NNAT-2); 4–18 years.

D) Language includes expressive and receptive language skills.

- Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF-4); 5 years–21 years 11 months
- Pre-School Language Scales, 5th Ed (PLS-5); birth–7 years 11 months.

E) Academic achievement: includes skills in reading, mathematics, and/or literacy (including written expression and spelling).

- Wechsler Individual Achievement Test (WIAT II); 4 years–adult
- Woodcock–Johnson Achievement Test (WJAT-III); 4 years–adult.

F) Memory: includes overall memory, visual memory and verbal memory.

- Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY-II), Memory and Learning sub-tests; 3–16 years
- Wide Range Assessment of Memory and Learning, 2nd Edition (WRAML-II); 5–90 years
- Children’s Memory Scale (CMS); 5–16 years.

G) Attention: several components: i) selective attention (focusing on a particular stimulus); ii) divided attention (attending to 2 or more stimuli at the same time) ; iii) alternating attention (switching focus from one stimulus to another) iv) sustained attention (attending for a long period of time and resistance to distractions).

- Children's Colour Trails Test; 8–16 years
- Test of Everyday Attention for Children (Tea-CH); 6–16 years

H) Executive function, including impulse control and hyperactivity:

*** Executive function:** refers to a set of higher-level skills involved in organizing and controlling one's thoughts and behaviors in order to fulfil a goal with maximum efficiency. The executive function area of assessment includes impulse control and inhibition response, hyperactivity, working memory, planning and problem solving, shifting and cognitive flexibility.

***Impulse control:** deficits are characterized by actions without forethought, which often have potential for harm to self and others.

***Hyperactivity:** is characterized by inappropriate and excessive levels of motor activity or speech.

- Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF-II); 5–18 years
- Comprehensive Executive Function Inventory (CEFI); 5–18 years

I) Affect Regulation includes mood and anxiety disorders.

- Spence Children's Anxiety Scales (SCAS); 8–15 years
- Behavior Assessment System for Children-III; 2–21 years
- Beck Youth Inventories, 2nd Edition (BYI-II); 7–18 years
- Children's Depression Inventory 2 (CDI-2); 7–17 years
- Multidimensional Anxiety Scale for Children 2nd Edition (MASC 2).

J) Adaptive Behavior, Social Skills or Social Communication:

***Adaptive behavior:** is defined as the life skills which enable an individual to live independently in a safe and socially responsible manner, and how well they cope with everyday tasks. These include:

- conceptual skills: language, reading, writing, maths, reasoning, knowledge, and memory.
- social skills: empathy, social judgment, interpersonal communication skills, the ability to make and retain friendships
- practical skills: self-management in areas such as personal care and daily living skills, job responsibilities, money management, recreation and organising school and work tasks.

***Social communication:** is critical component of adaptive function but can be assessed separately.

- The Social Language Development Test – Elementary (SLDT-E); 6 years–11 years 11 months.
- Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd Edition (VABS-II); birth–90 years
- Adaptive Behavior Assessment System (ABAS-III); birth–89 years

- Behaviour Assessment System for Children-3 (BASC-3); 2–21 years
- The Pragmatics Profile of Everyday Communication Skills in Children; 0–10 years
- Children's Communication Checklist, 2nd Edition; child and adult versions available.

B. SEARCH STRATEGY

A comprehensive search will be conducted to find eligible articles in several databases till November 2019. These databases will include PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, Google Scholar, Cochrane and PsycINFO. Web of Science and Scopus Controlled vocabulary supplemented with keywords will be used to search for studies evaluating the neurodevelopment outcomes of children exposed in utero to any type of antipsychotic agent.

The search was made using the following terms:

Population: 'Antipsychotics'; 'neurodevelopment'; 'neuroleptics agents', 'neuroleptic drugs', 'neuroleptics', 'pregnancy', 'intrauterine exposure', 'exchange, maternal-fetal', 'maternal fetal exchange', 'transplacental exposure', 'prenatal', 'child', 'children', 'infant', 'pediatric', 'early childhood', 'preschool', 'long-term effect', 'longterm', 'psychotic', 'schizoaffective disorder', 'schizophreniform disorder', 'bipolar disorder'.

Not to include: 'congenital abnormalities', 'birth defects', 'birth abnormalities', 'deformity', 'deformities', 'lithium', 'mood stabilizers', 'antidepressant agents', 'antidepressant drugs', 'adults'.

Intervention + Comparators: 'development', 'cognitive', 'IQ', 'intelligence', 'neurocognitive', 'neuropsychological', 'neurodevelopment', 'attention', 'executive functioning', 'memory', 'behavior' and 'adaptive functioning', 'child development', 'cognition' 'neurocognitive tests', 'reliability', 'validity', 'psychometrics', 'neuropsychological', 'developmental measure', 'motor', 'language', 'assessment', 'outcome'.

C. STRATEGY FOR IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES

Reviewers working independently and in duplicate will review all abstracts and select full-text manuscripts for eligibility. Prior to formal abstract screening, a pilot, between reviewers, will be carried out to clarify any misunderstandings and ensure adequate comprehension. Six reviewers working independently and in duplicate will screen all titles and abstracts of the selected articles to assess eligibility. In this phase we will be highly sensitive and therefore whenever reviewers disagree, the article will be included in the full-text phase. Disagreements at full-text screening will be resolved by consensus. The reviewers will document reasons for non-eligibility. Chance-adjusted inter-rater agreement for the title/abstract screening and the full-text will be calculated using the Kappa statistic. Before and after both screening phases the total number of included and excluded articles will be documented, including reasons for exclusion.

D. OUTCOMES OF INTEREST

The primary outcome of this study is to assess the long-term neurodevelopment outcomes of children who were exposed prenatally to a typical or atypical antipsychotic.

From this primary outcome, several patient-relevant outcomes are derived, including both information for their clinicians to decide which drug is better suited for each case, as well as for them to decide which drug suits their individual need the best.

This will, in turn, may have better adherence to treatment by reducing mother concerns about long-term outcomes of their child.

E. COLLECTION AND HANDLING OF INTERESTING INFORMATION

Six reviewers working independently will collect data from all the eligible articles. To standardized data extraction a web-based data extraction form will be designed that includes information about type of study, baseline patient characteristics, drug being studied, and the neurodevelopment outcome reports. Two or more reviewers working independently and in duplicate will conduct a pilot phase to assess any disagreement; disagreements will be discussed and resolved by consensus. If any disagreement cannot be resolved by consensus, a third reviewer will arbitrate the final decision. If necessary, modifications on the form will be effectuated based on the feedback of the reviewers to get optimal calibration.

F. EVALUATION OF THE EVIDENCE QUALITY OF INDIVIDUAL STUDIES AND THE BODY OF EVIDENCE

Two authors working independently and in duplicate will use the Cochrane risk of bias tool to assess the quality of RCTs based on the following domains: random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding (performance bias and detection bias), incomplete outcome data (attrition bias), and selective reporting (reporting bias). For any follow-up, sub-analysis, or post-hoc analysis we will assess the bias of the original study. We will also evaluate the overall quality of evidence for each outcome using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Disagreement will again be resolved by consensus or if not possible, by arbitration of a third reviewer.

G. STRATEGY FOR DATA SYNTHESIS (STATISTICAL ANALYSIS)

A narrative synthesis of the findings from the included studies will be provided, considering the type of int

ervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content. We will provide summaries of intervention effects for each study by calculating risk ratios (for dichotomous outcomes) or standardized mean

differences (for continuous outcomes). When more than one study provide data on the same outcome measure, using the same type of intervention and comparator, a cumulative meta-analysis will be performed. Statistical analyses will be performed using Review Manager v 5.3. and results will be pooled following random-effects models in order to best address the heterogeneity in population characteristics across studies. The Chi-squared test and the I-squared statistic will be used to assess heterogeneity between studies. A Chi-square cutoff value of $P < 0.10$ and an I-squared value $> 50\%$ will be considered as indicative of considerable heterogeneity not explained by chance. To explore causes of inconsistency and subgroup-treatment interactions, we developed protocol pre-specified subgroup analyses (mentioned earlier).

H. SENSITIVITY ANALYSIS, SUBGROUPS, META-REGRESSION

To explain inconsistencies between studies we will conduct the following subgroup analysis:

- By age: 6 months old to 9 months old, 10-12 months. 1 to 3 years, 4 to 6 years, 7 to 12 years; > 13 years old.
- By clinical presentation: motor, cognition, language, academic achievement, memory, attention, executive function (including impulse control and hyperactivity), affect regulation, adaptive behavior, social skills or social communication.
- By medical comorbidities either in mother or infant.
- By psychiatric comorbidities: substance abuse (alcohol, tobacco, cocaine, marijuana), overlap syndromes.
- By combined treatment with any additional therapy.
- By pharmacological treatment: antipsychotic agents as primary treatment and other psychotropic agent.

XI. FUENTE DE FINANCIAMIENTO

1. ¿Cuál es la fuente de financiamiento de su estudio?	Recursos propios del departamento.
---	------------------------------------

De acuerdo con el Capítulo III del Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

XII. DURACIÓN

1. ¿Cuál es la duración estimada del estudio?	1 año
2. ¿Cuál es la fecha estimada de inicio del estudio?	08/06/2020
3. ¿Cuál es la fecha estimada de terminación del estudio?	01/06/2021

XIII. DECLARACIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Certifico que la información contenida en esta solicitud es verídica. Reitero mi compromiso de apegarme al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, así como a las demás regulaciones locales, nacionales e internacionales.

Asimismo, declaro que me he asegurado de que las personas de mi equipo de investigación tienen la preparación apropiada y el entrenamiento de acuerdo a las regulaciones locales, nacionales e internacionales. Me comprometo a que todas las actividades serán realizadas bajo mi supervisión directa. Además, declaro que el protocolo será sometido en PROSPERO antes de empezar el estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

SÍ	N O	DECLARACIÓN
☐	☒	¿Existe algún interés financiero significativo? Esto es, que exista una retribución del financiador, en los 12 meses previos a esta declaración o a partir de esta fecha, que exceda los 5,000.00 dólares o su equivalente en moneda nacional (ésta puede incluir el salario, honorarios de consultoría, honorarios, pagos de autoría; así como cualquier equivalente en acciones o interés de propiedad, determinado por referencia a los precios del público), incluyendo cónyuge e hijos.
☐	☒	¿Cuenta con títulos de propiedad intelectual o intereses, como patentes o derechos, que generen ingresos?
☐	☒	¿Existe algún reembolso o viaje patrocinado? Es decir, que el financiador pague todo en nombre del investigador, para que esto no sea pagado por reembolso al investigador y así evitar que el monto exacto no esté disponible, incluye cónyuge, hijos o miembros del equipo de trabajo.
☐	☒	¿Algún miembro del equipo posee algún tipo de conflicto de interés?

Declaro que la información proporcionada en este formulario es verdadera, correcta y completa a mi saber y entender. Además, si cambian mis intereses y arreglos financieros, así como los de mi cónyuge e hijos a mi cargo, se los notificaré de inmediato con los detalles pertinentes.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dr.med Erasmo Saucedo Uribe		17 junio 2020

XIV. DECLARACIÓN DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO/SERVICIO/INSTITUCIÓN

Autorizo que el estudio antes mencionado se efectúe dentro de las instalaciones en las cuales yo tengo jurisdicción.

Reitero mi compromiso de apegarme al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, así como a las demás regulaciones locales, nacionales e internacionales.

Acepto mi responsabilidad como Jefe de Departamento/Servicio/Institución

JEFE DEL DEPARTAMENTO/SERVICIO/TITULAR DE INSTITUCIÓN		
NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano		17 junio 2020

XIII. REFERENCIAS.

1. Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, et al. Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes. *Am J Psychiatry*. 2018;175(6):564-574. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17040393
2. Petersen I, McCrear RL, Sammon CJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: Cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(23):1-208. doi:10.3310/hta20230
3. Platt JE, Friedhoff AJ, Broman SH, Bond R, Laska E, Lin SP. Effects of prenatal neuroleptic drug exposure on

- motor performance in children. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1989;4(3):205-213. doi:10.1002/hup.470040306
4. Nice T, November E. Using antipsychotics in pregnancy. 2015;(November):1-3.
5. Park Y, Hernandez-Diaz S, Bateman BT, et al. Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes. *Am J Psychiatry*. 2018;175(6):564-574. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17040393
6. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: Cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(23):1-208. doi:10.3310/hta20230
7. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavrilidis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(9):1335-1345. doi:10.1517/14656566.2015.1041501
8. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, et al. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: The first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One*. 2014;9(5). doi:10.1371/journal.pone.0094788
9. Nicholson J, Biebel K, Katz-Leavy J, Williams V. The prevalence of parenthood in adults with mental illness: Implications for state and federal policymakers, programs and providers. *Psychiatry Publ Present*. 2002;(January):120-137. http://escholarship.umassmed.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1148&context=psych_pp.
10. Petersen I, McCrea RL, Lupattelli A, Nordeng H. Women's perception of risks of adverse fetal pregnancy outcomes: A large-scale multinational survey. *BMJ Open*. 2015;5(6):1-9. doi:10.1136/bmjopen-2014-007390
11. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: How about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1257-1266. doi:10.2147/NDT.S36394
12. Usselman CWNSSJRB. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
13. Usselman CWNSSJRB. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
14. Damkier P, Videbech P. The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. *CNS Drugs*. 2018;32(4):351-366. doi:10.1007/s40263-018-0517-5
15. Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: A retrospective review. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(1):53-57. doi:10.1007/s00737-008-0044-3
16. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. a systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36(3):518-544. doi:10.1093/schbul/sbn107
17. Peng M, Gao K, Ding Y, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: A case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(4):577-584. doi:10.1007/s00213-013-3060-6
18. Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: A retrospective review. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(1):53-57. doi:10.1007/s00737-008-0044-3
19. Mcallister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017;31(5):519-552. doi:10.1177/0269881117699361
20. Wibroe MA, Mathiasen R, Pagsberg AK, Uldall P. Risk of impaired cognition after prenatal exposure to psychotropic drugs. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(2):177-187. doi:10.1111/acps.12754
21. Hurault-Delarue C, Damase-Michel C, Finotto L, et al. Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(5):476-482. doi:10.1111/fcp.12209
22. Grigoriadis S, Peer M. Largest study to date shows overall use of antipsychotics in pregnancy does not appear to significantly increase the risk of congenital malformations. *Evid Based Ment Health*. 2017;20(2):2016-2017. doi:10.1136/eb-2016-102578
23. Gentile S, Fusco ML. Neurodevelopmental outcomes in infants exposed in utero to antipsychotics: A systematic review of published data. *CNS Spectr*. 2017;22(3):273-281. doi:10.1017/S1092852916000699
24. Voorn P, Kalsbeek A, Jorritsma-Byham B, Groenewegen HJ. The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience*. 1988;25(3):857-887. doi:10.1016/0306-4522(88)90041-3
25. Sci-Hub | Functional imaging studies on dopamine and motor control. *Journal of Neural Transmission*, 108(11), 1283-1298 | 10.1007/s007020100005. <https://sci-hub.se/https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs007020100005>. Accessed November 14, 2019.
26. Mortensen JT, Olsen J, Larsen H, Bendtsen J, Obel C, Sørensen HT. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(8):769-771. doi:10.1023/A:1025306304635
27. Štika L, Elisová K, Honzáková L, et al. Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour. *Pharm Weekbl Sci Ed*. 1990;12(6):252-255. doi:10.1007/BF01967827

9.5 FORMATO DE REGISTRO DE REVISIONES SISTEMÁTICAS PLATAFORMA INVEST

FORMATO DE REGISTRO DE REVISIONES SISTEMÁTICAS PLATAFORMA INVEST

I. GENERALIDADES

1. **Título del Protocolo:** Long –term Neurodevelopment outcomes to Prenatal Antipsychotic Medication Exposure: Systemic Review and Meta-analysis.
2. **Nombre del Investigador Principal:** Erasmo Saucedo Uribe
3. **Departamento/Servicio:** Psiquiatría
4. **Nombre de la Persona de Contacto:** Erasmo Saucedo Uribe
5. **Dirección del Sitio:** Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León
6. **Teléfono:** 81239532
7. **Correo Electrónico:** drerasmosaucedouribe@gmail.com

II. INFORMACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE	CARGO EN EL ESTUDIO	CORREO ELECTRÓNICO	PUESTO EN LA INSTITUCIÓN	DEPARTAMENT O/SERVICIO	FUNCIONES	FIRMA
Erasmo Saucedo Uribe	Investigador Principal	drerasmosaucedouribe@gmail.com	Personal Docente	Psiquiatría	1, 2, 4, 5, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21	
Neri Alvarez Villalobos	Estadista	neri_alex@hotmail.com	Personal Profesional No Docente	Personal Profesional No Docente	10, 11	
Tamahara González Campos	Co-Investigador	dra.tamaharagzz@gmail.com	Estudiante de posgrado	Psiquiatría	2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 21	
Andrea Fernanda Guerrero Medrano	Co-Investigador	andie.fgm@gmail.com	Personal administrativo	Psiquiatría	2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 21	

Farid Carranza Navarro	Co-Investigador	farid.carranza@gmail.com	Personal administrativo	Psiquiatría	2, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 16, 17, 21	
------------------------	-----------------	--	-------------------------	-------------	------------------------------------	--

CÓDIGOS DE FUNCIONES					
ADMINISTRATIVAS		9	Entrenamiento al equipo de investigación	17	Registros y Bitácoras
1	Gestión de Recursos	EJECUCIÓN DEL PROYECTO		CIERRE DEL PROYECTO	
2	Estrategias de Planeación del Proyecto	10	Estrategia de búsqueda bibliográfica	18	Análisis e interpretación de la información
3	Revisión y Negociación de Convenio	11	Extracción de los datos	19	Resguardo de la Documentación
4	Diseño Metodológico	12	Evaluación de la calidad de los estudios	20	Informe de Cierre
5	Desarrollo del Protocolo escrito	13	Presentación de los resultados	21	Publicaciones
6	Preparación de paquete inicial de documentos	14	Supervisión del Proyecto	22	Otros
7	Sometimiento a Revisión y Autorización a Subdirección de Investigación	15	Comunicación con Proveedores		
8	Registro PROSPERO	16	Manejo de Bases de Datos		

III. TIPO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

- ☐ Diagnóstico
☐ Tratamiento
☒ Pronóstico
☐ Otro

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN (Esquema PICO)

P: Children's (>6 months) of women over 18 years of age, who were prescribed antipsychotics (typical or atypical), minimum 12 months before conception or during any trimester of their pregnancy. Regardless of whether they suspended or continued this medication throughout pregnancy. With diagnosis of some psychotic or affective disorder (schizophrenia, bipolarity, overlapping syndrome, depression) that requires the use either in monotherapy or in conjunction with an antipsychotic agent.

I: Meta-analysis, Randomized clinical trials, and controlled clinical trials, Neurodevelopment outcomes measured by scales or clinical judgment, of infants who were exposed to antipsychotics agents in utero, regardless of trimester of exposure.

C: Meta-analysis, Randomized clinical trials, and controlled clinical trials of Infants who were not exposed to antipsychotics agents in utero from healthy mothers.

O: The primary outcome of this study is to evaluate long-term neurodevelopment outcomes of infants (>6 months) that had prenatal exposure to typical or atypical antipsychotics agents.

Neurodevelopment Disorders:

Disabilities in the functioning of the brain that affect a child's behavior, memory or ability to learn; like: mental retardation, dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning deficits and autism. ¹

Child development by definition is recognized to be dynamic over time and child age, with both quantitative and qualitative changes in functioning observed from birth to old age.

Longer-term follow-up is also recommended when possible because this will ensure that children are monitored until adaptive functioning in early developing skills, such as emotional and behavioral regulation, is achieved. It also allows for the opportunity to reliably and validly assess more complex abilities that do not come online developmentally until school age and later, but are nonetheless very important for learning and daily life functioning. (Lianne J. Woodward, Petra S. Huppi, in Volpe's Neurology of the Newborn (6 edition), 2018)

The evaluation of the outcomes of children with neurologic disorders requires periodic assessment at key transition points because their development, functioning and health are continuously changing and evolving, even if their health condition is static.

Long Term: we will establish long term above 6 months of age.

V. OBJETIVOS

1. Objetivo Primario

Compare the long-term neurodevelopment in children prenatally exposed to antipsychotics with children who were not exposed to antipsychotics prenatally from healthy mothers without antipsychotics medication.

2. Objetivos Secundarios

- A) Difference in long- term neurodevelopment in children prenatally exposed to antipsychotics within the first, second or third trimester.
- B) Compare long-term neurodevelopment in children prenatally exposed to FGA versus SGA.

VI. MARCO TEÓRICO (Máximo 500 palabras)

For women, the peak incidence of many psychiatric illnesses such as schizophrenia occurs during their reproductive years. The management of psychiatric illness during pregnancy is an increasingly important, yet little understood area. Making prescription of medication during pregnancy a difficult decision for clinicians and patients.

For some women, treatment continuation during pregnancy is necessary to prevent the sequel of untreated mental illness, and the potential impact on the pregnancy, fetus and the newborn child, as well as on child development, all need to be considered.

Clinicians must weight the risks and benefits of continuing treatment and may consider either discontinuation or switching to an alternative treatment. >50% risk of relapse of bipolar and psychotic disorders during pregnancy and postpartum mean that these medications are often required.

The literature indicates that >50% of women with psychotic illness are mothers, and approximately two-thirds of women with histories of mental illness give birth. Although many women treated with psychotropic medication become pregnant, no psychotropic medication has been licensed for use in pregnancy, still psychotropic medication is an important and necessary part of the management of their condition.

Antipsychotics are defined as first generation antipsychotics, also called typical antipsychotics. Despite limited safety information regarding the use of antipsychotic drug treatment during pregnancy, an increasing number of women of reproductive age are treated with these agents, showing a 170% increase over the past decade in antipsychotic use during pregnancy. During the last 10-15 years SGA have largely replaced FGA as first-line treatment for psychotic disorders, mainly due to a more benign adverse reaction profile.

It is known that women with severe mental illness have a higher risk of complications in pregnancy compared to women without mental illness. Not treating severe mental illness also carries significant risk for the woman and fetus, meaning that all pregnancies in which a woman requires an antipsychotic medication should be considered high-risk and both mother and fetus should be monitored appropriately.

When choosing an antipsychotic, take into account that there are limited data on the safety of these drugs in pregnancy and the postnatal period. However antipsychotic medications are increasingly prescribed for women with a range of psychiatric illnesses, including “off-label” indications such as depression, anxiety and borderline personality disorder. The impact of taking this type of medication during pregnancy on the developing fetus is not well known. There are no regulatory guidelines on other important aspects, like studies of in utero exposure to drugs to childhood neurodevelopment.

Some studies have shown that intrauterine exposure to antipsychotic may negatively influence neuromotor performance of infants, and other reported that antipsychotic medication in pregnancy was not a higher risk for neurodevelopmental and behavioral disorders than women who were not prescribed with antipsychotic.

Little is known about adverse developmental effects of antipsychotic exposure in pregnancy. As we have stated, sometimes antipsychotic medication is necessary to avoid relapses or future complications.

VII. JUSTIFICACIÓN (Máximo 250 palabras)

Atypical and typical antipsychotics (APs) are used to treat bipolar and psychotic disorders, and atypical antipsychotics, are increasingly used off-label to treat other disorders. There is very little evidence on the long-term neurodevelopmental outcome of infants exposed to antipsychotics in pregnancy.

Preclinical data suggests that the ontogenesis of dopaminergic systems may occur early in human fetal development. Recent neuroimaging data indicates that dopamine is physically released during motor learning, presumably serving to focus the learner and reinforce newly learned motor patterns, the potential impact of fetal exposure to agents affecting dopaminergic systems on later neuromotor performance warrants careful scrutiny.

Until now, information regarding the impact of prenatal exposure to AP on child’s neurodevelopment is based on incidental observations, case reports rather than prospective or systemic evaluations. The development of children up to 1 year of age has been considered normal, in all the major milestones of children’s neurodevelopment. Longer-term developmental issues like intellectual, social and emotional had not been studied.

The psychiatric disorders that are treated with AP medications are often recognized during reproductive age range and given the potential harm of not treating psychiatric illnesses during pregnancy. To some extent reassuring, the underlying quantity and quality of available data does not allow for a meaningful conclusion on the issue of childhood neurodevelopment. Knowing the long-term neurodevelopment outcomes of

children who are exposed prenatally to antipsychotics, can make patients more consistent with their medication, avoiding discontinuation and consequently mother-fetal complications.

VIII. MÉTODOS

a. Criterios de Elegibilidad de los estudios (Especificar los criterios de inclusión y exclusión del estudio, tipo de estudios, tipo de pacientes, edades.)

Elegible Criteria:

- **Meta-analysis, randomized clinical trials, controlled clinical trials** (case-series; case-control; cohorts; retrospective and cross sectional studies) with:
 - Patient 6 months and older (till 18 years) who were prenatally exposed to any type of antipsychotic. From mothers, which started medication: a) at least one year before conception; b) first trimester; c) second trimester; d) third trimester. Regardless of: a) duration of consumption; b) whether the antipsychotic treatment was a previously taken or not.
 - Mothers should have at least 18 years and a diagnosis of a psychotic disorder either; a) idiopathic primary psychoses: schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, delusional disorder, major depressive disorder, schizophreniform disorder, brief psychotic disorder. b) Toxic psychoses; c) Psychoses due to medical conditions.
 - Any of these diagnosis as defined by any recognized diagnostic criteria such as clinical diagnosis, as confirmed by Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID), International Classification of Diseases 10th edition (ICD-10), or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, 4th – text-revised edition, or 5th edition (DSM-IV, -TR-5) regardless of time since diagnosis, with minimum one year prior to conception.

Exclusion Criteria

- Any other type of pharmacological agents beside antipsychotics.
- Children <6 months.
- Mothers < 18 years old.

b. Estrategia de Búsqueda (Especificar la estrategia de búsqueda en línea y manual con fechas, bases de datos en donde se desea realizar la búsqueda, lenguaje(s) de los estudios que se incluirán, limitaciones y estrategia de revisores.)

A comprehensive search will be conducted to find eligible articles in several databases till November 2019. These databases will include PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO. Web of Science and Scopus Controlled

vocabulary supplemented with keywords will be used to search for studies evaluating the efficacy and safety of mood stabilizers treating aggressiveness and impulsivity.

c. Estrategia para identificación y selección de los estudios (Especificar de qué manera en cada una de las fases trabajara el equipo para la identificación de los estudios de interés.)

Reviewers working independently and in duplicate will review all abstracts and select full-text manuscripts for eligibility. Prior to formal abstract screening, a pilot, between reviewers, will be carried out to clarify any misunderstandings and ensure adequate comprehension. Five reviewers working independently and in duplicate will screen all titles and abstracts of the selected articles to assess eligibility. In this phase we will be highly sensitive and therefore whenever reviewers disagree, the article will be included in the full-text phase. Disagreements at full-text screening will be resolved by consensus. Reasons for non-eligibility will be documented by the reviewers. Chance-adjusted inter-rater agreement for the title/abstract screening and the full-text will be calculated using the Kappa statistic. Before and after both screening phases the total number of included and excluded articles will be documented, including reasons for exclusion.

d. Desenlaces de Interés (Describir a detalle cuáles serán los desenlaces del estudio.)

The primary outcome of this study is to assess the long-term neurodevelopment outcomes of children who were exposed prenatally to a typical or atypical antipsychotic.

From this primary outcome, several patient-relevant outcomes are derived, including both information for their clinicians to decide which drug is better suited for each case, as well as for them to decide which drug suits their individual need the best.

This will, in turn, may have better adherence to treatment by reducing mother concerns about long-term outcomes of their child.

e. Recolección y manejo de la información de interés (Especificar a detalle el proceso mediante el cual el equipo extraerá y almacenara los datos de interés de los estudios primarios.)

Six reviewers working independently will collect data from all the eligible articles. To standardized data extraction a web-based data extraction form will be designed that includes information about type of study, baseline patient characteristics, drug being studied, and the neurodevelopment outcome reports. Two or more reviewers working independently and in duplicate will conduct a pilot phase to assess any disagreement; disagreements will be discussed and resolved by consensus. If any disagreement cannot be resolved by consensus, a third reviewer will arbitrate the final decision. If necessary, modifications on the form will be effectuated based on the feedback of the reviewers to get optimal calibration.

f. Evaluación de la Calidad de Evidencia de Estudios Individuales y del cuerpo de la evidencia (Especificar que herramienta utilizarán para evaluar la calidad de la evidencia presentada por los diferentes tipos de estudios y que estrategia implementarán los revisores.)

Two authors working independently and in duplicate will use the Cochrane risk of bias tool to assess the quality of RCTs based on the following domains: random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding (performance bias and detection bias), incomplete outcome data (attrition bias), and selective reporting (reporting bias). For any follow-up, sub-analysis, or post-hoc analysis we will assess the bias of the original study. We will also evaluate the overall quality of evidence for each outcome using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Disagreement will again be resolved by consensus or if not possible, by arbitration of a third reviewer.

g. Estrategia para Síntesis de Datos (Análisis Estadístico) (Especificar qué estrategia para síntesis de datos se utilizará en caso de revisiones cualitativas y/o cuantitativas.)

A narrative synthesis of the findings from the included studies will be provided, considering the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content. We will provide summaries of intervention effects for each study by calculating risk ratios (for dichotomous outcomes) or standardized mean differences (for continuous outcomes). When more than one study provide data on the same outcome measure, using the same type of intervention and comparator, a cumulative meta-analysis will be performed. Statistical analyses will be performed using Review Manager v 5.3. and results will be pooled following random-effects models in order to best address the heterogeneity in population characteristics across studies. The Chi-squared test and the I-squared statistic will be used to assess heterogeneity between studies. A Chi-square cutoff value of $P < 0.10$ and an I-squared value $> 50\%$ will be considered as indicative of considerable heterogeneity not explained by chance. To explore causes of inconsistency and subgroup-treatment interactions, we developed protocol pre-specified subgroup analyses (mentioned earlier).

h. Análisis de Sensibilidad, Subgrupos, Meta-Regresión (En caso de un posible análisis de subgrupos especificar los subgrupos que se pretenden analizar en caso de encontrar heterogeneidad en la evidencia.)

To explain inconsistencies between studies we will conduct the following subgroup analysis:

- By age: 6 months old to 9 months old, 10-12 months. 1 to 3 years, 4 to 6 years, 7 to 12 years; > 13 years old.
- By clinical presentation: motor, cognition, language, academic achievement, memory, attention, executive function (including impulse control and hyperactivity), affect regulation, adaptive behavior, social skills or social communication.
- By medical comorbidities either in mother or infant.
- By psychiatric comorbidities: substance abuse (alcohol, tobacco, cocaine, marijuana), overlap syndromes.
- By combined treatment with any additional therapy.
- By pharmacological treatment: antipsychotic agents as primary treatment and other psychotropic agent.

IX. FUENTE DE FINANCIAMIENTO

1. ¿Cuál es la fuente de financiamiento de su estudio?	Recursos económicos propios del Departamento o Servicio
---	---

De acuerdo al Capítulo III del Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

X. DURACIÓN

1. ¿Cuál es la duración estimada del estudio?	1 año
2. ¿Cuál es la fecha estimada de inicio del estudio?	08/06/2020
3. ¿Cuál es la fecha estimada de terminación del estudio?	01/11/2020

XI. DECLARACIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Certifico que la información contenida en esta solicitud es verídica. Reitero mi compromiso de apegarme al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, así como a las demás regulaciones locales, nacionales e internacionales.

Asimismo, declaro que me he asegurado que las personas de mi equipo de investigación tienen la preparación apropiada y el entrenamiento de acuerdo a las regulaciones locales, nacionales e internacionales. Me comprometo a que todas las actividades serán realizadas bajo mi supervisión directa. Además, declaro que el protocolo será sometido en PROSPERO antes de empezar el estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

SÍ	NO	DECLARACIÓN
☐	☒	¿Existe algún interés financiero significativo? Esto es, que exista una retribución del financiador, en los 12 meses previos a esta declaración o a partir de esta fecha, que exceda los 5,000.00 dólares o su equivalente en moneda nacional (ésta puede incluir el salario, honorarios de consultoría, honorarios, pagos de autoría; así como cualquier equivalente en acciones o interés de propiedad, determinado por referencia a los precios del público), incluyendo cónyuge e hijos.
☐	☒	¿Cuenta con títulos de propiedad intelectual o intereses, como patentes o derechos, que generen ingresos?
☐	☒	¿Existe algún reembolso o viaje patrocinado? Es decir, que el financiador pague todo en nombre del investigador, para que esto no sea pagado por reembolso al investigador y así evitar que el monto exacto no esté disponible, incluye cónyuge, hijos o miembros del equipo de trabajo.
☐	☒	¿Algún miembro del equipo posee algún tipo de conflicto de interés?

Declaro que la información proporcionada en este formulario es verdadera, correcta y completa a mi saber y entender. Además, si cambian mis intereses y arreglos financieros, así como los de mi cónyuge e hijos a mi cargo, se los notificaré de inmediato con los detalles pertinentes.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dr. Med. Erasmo Saucedo Uribe		17 junio 2020

XII. DECLARACIÓN DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO/SERVICIO/INSTITUCIÓN

Autorizo que el estudio antes mencionado se efectúe dentro de las instalaciones en las cuales yo tengo jurisdicción.

Reitero mi compromiso de apegarme al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, así como a las demás regulaciones locales, nacionales e internacionales.

Acepto mi responsabilidad como Jefe de Departamento/Servicio/Institución

JEFE DEL DEPARTAMENTO/SERVICIO/TITULAR DE INSTITUCIÓN		
NOMBRE	FIRMA	FECHA

Dr. Stefan Mauricio Fernández Zambrano		17 junio 2020
--	--	---------------

9.6 REGISTRO PROSPERO

Long –term Neurodevelopment outcomes to Prenatal Antipsychotic Medication Exposure: Systemic Review and Meta-analysis.

From	To	Date	Subject
CRD-REGISTER	"drerasmosaucedouribe@gmail.com"	Thu, 20 Feb 2020 16:42:33 +0000	PROSPERO acknowledgement of receipt [170314]

CRD42020170314 Long –term Neurodevelopment outcomes to Prenatal Antipsychotic Medication Exposure: Systemic Review and Meta-analysis. Registered 28/04/2020 

CAPÍTULO X

Bibliografía.

- Abu-Zidan, F. M., Abbas, A. K., & Hefny, A. F. (2012). Clinical “case series”: A concept analysis. *African Health Sciences*, 12(4), 557–562. <https://doi.org/10.4314/ahs.v12i4.25>
- Acquisition With Clozapine Therapy During Pregnancy Is There a Role for Valproic. (2007). *Schizophrenia Research*, 196–197.
- Allen, M. C. (2005). Neurodevelopmental assessment of the young child: The state of the art. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(3), 274–275. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20080>
- Bending, M. (2004). Letters to the editor. *Bereavement Care*, 23(2), 28. <https://doi.org/10.1080/02682620408657606>
- Burt, V. K., Caryn, B., Rosenstein, W. S., & Altshuler, L. L. (2010). Bipolar disorder and pregnancy: Maintaining psychiatric stability in the real world of obstetric and psychiatric complications. *American Journal of Psychiatry*, 167(8), 892–897. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09081248>
- Clinebell, K., Gannon, J., Debrunner, S., & Roy Chengappa, K. N. (2017). Long-acting risperidone injections in a pregnant patient with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 19(7), 606–607. <https://doi.org/10.1111/bdi.12572>
- Dabbert, D., & Heinze, M. (2006). Follow-up of a pregnancy with risperidone microspheres. *Pharmacopsychiatry*, 39(6), 235. <https://doi.org/10.1055/s-2006-951387>
- Damkier, P., & Videbech, P. (2018). The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review. *CNS Drugs*, 32(4), 351–366. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0517-5>
- del Rosario, C., Slevin, M., Molloy, E. J., Quigley, J., & Nixon, E. (2021). How to use the Bayley Scales of Infant and Toddler Development. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, 106(2), 108–112. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319063>
- Derganc, M., & Savs, A. P. (2013). 1707 – The use of aripiprazole during pregnancy: a case report. *European Psychiatry*, 28(June 2011), 1. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(13\)76693-8](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(13)76693-8)
- Esene, I. N., Ngu, J., el Zoghby, M., Solaroglu, I., Sikod, A. M., Kotb, A., Dechambenoit, G., & el Hussein, H. (2014). Case series and descriptive cohort studies in neurosurgery: The confusion and solution. *Child's Nervous System*, 30(8), 1321–1332. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2460-1>
- Gentile, S. (2010). Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. a systematic review. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 36, Issue 3, pp. 518–544). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn107>
- Gentile, S., & Fusco, M. L. (2017). Neurodevelopmental outcomes in infants exposed in utero to antipsychotics: A systematic review of published data. *CNS Spectrums*, 22(3), 273–281. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000699>
- Grigoriadis, S., & Peer, M. (2017). Largest study to date shows overall use of antipsychotics in pregnancy does not appear to significantly increase the risk of

- congenital malformations. *Evidence-Based Mental Health*, 20(2), 2016–2017.
<https://doi.org/10.1136/eb-2016-102578>
- Hurault-Delarue, C., Damase-Michel, C., Finotto, L., Guitard, C., Vayssi re, C., Montastruc, J. L., Montastruc, F., & Lacroix, I. (2016). Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 30(5), 476–482.
<https://doi.org/10.1111/fcp.12209>
- Janjic, V., Milovanovic, D. R., Ru ic Zecevic, D., Loncar, D., Laban, O., Stepanovic, M., Varjagic, M., Obradovic, S., Dejanovic, S. D., & Jankovic, S. (2013). Zuklopentiksol dekanolat u trudnoci: Uspe an ishod dve uzastopne trudnoce iste majke. *Vojnosanitetski Pregled*, 70(5), 526–529.
<https://doi.org/10.2298/VSP120208005J>
- Joanna Briggs Institute (JBI). (2016). Checklist for Case Reports. *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools*, 5. http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports2017.pdf
- Journal, C. M., Erdo, E., & Sciences, H. (2017).   izofreni tan ı s ı olan iki kad ı nda gebelik ve lohusal ı k d nemi boyunca paliperidon palmitat kullan ı m ı n ı n anne ve yeni do   an  zerine etkileri *Maternal and newborn outcomes following paliperidone palmitate use during pregnancy and puerperal p.* December.
<https://doi.org/10.17826/cu>
- Kieviet, N., Dolman, K. M., & Honig, A. (2013). The use of psychotropic medication during pregnancy: How about the newborn? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1257–1266. <https://doi.org/10.2147/NDT.S36394>
- Kim, S. W., Kim, K. M., Kim, J. M., Shin, I. S., Shin, H. Y., Yang, S. J., & Yoon, J. S. (2007). Use of long-acting injectable risperidone before and throughout pregnancy in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(2), 543–545.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.09.017>
- Kirchheiner, J., Bergh fer, A., & Bolk-Weischedel, D. (2000). Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry*, 33(2), 78–80.
<https://doi.org/10.1055/s-2000-7974>
- Kulkarni, J., Storch, A., Baraniuk, A., Gilbert, H., Gavrilidis, E., & Worsley, R. (2015). Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(9), 1335–1345. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1041501>
- Kulkarni, J., Worsley, R., Gilbert, H., Gavrilidis, E., van Rheenen, T. E., Wang, W., McCauley, K., & Fitzgerald, P. (2014). A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: The first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS ONE*, 9(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094788>
- Lo, C. K. L., Mertz, D., & Loeb, M. (2014). Newcastle-Ottawa Scale: Comparing reviewers to authors' assessments. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-45>
- Luisa Imaz, M., Oriolo, G., Torra, M., Soy, D., Garc a-Esteve, L., & Martin-Santos, R. (2018). Clozapine use during pregnancy and lactation: A case-series report. *Frontiers in Pharmacology*, 9(MAR), 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00264>
- Mcallister-Williams, R. H., Baldwin, D. S., Cantwell, R., Easter, A., Gilvarry, E., Glover, V., Green, L., Gregoire, A., Howard, L. M., Jones, I., Khalifeh, H., Lingford-Hughes, A., McDonald, E., Micali, N., Pariente, C. M., Peters, L.,

- Roberts, A., Smith, N. C., Taylor, D., ... Young, A. H. (2017). British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *Journal of Psychopharmacology*, 31(5), 519–552. <https://doi.org/10.1177/0269881117699361>
- Mendhekar, D., & Lohia, D. (2008). Risperidone therapy in two successive pregnancies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20(4), 485–486. <https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.4.485>
- Mendhekar, D. N., & Andrade, C. (2011). Uneventful use of haloperidol and trihexyphenidyl during three consecutive pregnancies. *Archives of Women's Mental Health*, 14(1), 83–84. <https://doi.org/10.1007/s00737-010-0192-0>
- Mendhekar, D. N., Sunder, K. R., & Andrade, C. (2006). Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disorders*, 8(3), 299–300. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00316.x>
- Morris, A. S., Wakschlag, L., Krogh-Jespersen, S., Fox, N., Planalp, B., Perlman, S. B., Shuffrey, L. C., Smith, B., Lorenzo, N. E., Amso, D., Coles, C. D., & Johnson, S. P. (2020). Principles for Guiding the Selection of Early Childhood Neurodevelopmental Risk and Resilience Measures: Healthy Brain and Child Development Study as an Exemplar. *Adversity and Resilience Science*, 1(4), 247–267. <https://doi.org/10.1007/s42844-020-00025-3>
- Mortensen, J. T., Olsen, J., Larsen, H., Bendsen, J., Obel, C., & Sørensen, H. T. (2003). Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *European Journal of Epidemiology*, 18(8), 769–771. <https://doi.org/10.1023/A:1025306304635>
- Nice, T., & November, E. (2015). *Using antipsychotics in pregnancy*. November 1–3.
- Nicholson, J., Biebel, K., Katz-Leavy, J., & Williams, V. (2002). The prevalence of parenthood in adults with mental illness: Implications for state and federal policymakers, programs, and providers. *Psychiatry Publications and Presentations*, January, 120–137. http://escholarship.umassmed.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1148&context=psych_pp
- Olaf M. Dekkers, MD, PhD, MA, Ms., Matthias Egger, MD, Ms., Douglas G. Altman, Ds., & Jan P. Vandenbroucke, MD, P. (2012). Distinguishing Case Series from Cohort Studies. *Annals of Internal Medicine*, 154(4), 253–259.
- Park, Y., Hernandez-Diaz, S., Bateman, B. T., Cohen, J. M., Desai, R. J., Paterno, E., Glynn, R. J., Cohen, L. S., Mogun, H., & Huybrechts, K. F. (2018). Continuation of atypical antipsychotic medication during early pregnancy and the risk of gestational diabetes. *American Journal of Psychiatry*, 175(6), 564–574. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17040393>
- Peng, M., Gao, K., Ding, Y., Ou, J., Calabrese, J. R., Wu, R., & Zhao, J. (2013). Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: A case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology*, 228(4), 577–584. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3060-6>
- Petersen, I., McCrea, R. L., Lupattelli, A., & Nordeng, H. (2015). Women's perception of risks of adverse fetal pregnancy outcomes: A large-scale

- multinational survey. *BMJ Open*, 5(6), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007390>
- Petersen, I., McCrea, R. L., Sammon, C. J., Osborn, D. P. J., Evans, S. J., Cowen, P. J., Freemantle, N., & Nazareth, I. (2016). Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: Cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technology Assessment*, 20(23), 1–208. <https://doi.org/10.3310/hta20230>
- Platt, J. E., Friedhoff, A. J., Broman, S. H., Bond, R., Laska, E., & Lin, S. P. (1989). Effects of prenatal neuroleptic drug exposure on motor performance in children. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 4(3), 205–213. <https://doi.org/10.1002/hup.470040306>
- Rodríguez, F. J. Z., Vega, B., Hernández, M. R. S. W., Macias, J. A. G., & Leal, F. J. V. (2017). Use of paliperidone palmitate throughout a schizoaffective disorder patient's gestation period. *Pharmacopsychiatry*, 50(1), 38–40. <https://doi.org/10.1055/s-0042-110492>
- Ružić, K., Dadić-Hero, E., Knez, R., Medved, P., & Petrić, D. (2009). Pregnancy and atypical antipsychotics. *Psychiatria Danubina*, 21(3), 368–370. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(01\)80280-7](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(01)80280-7)
- Shao, P., Ou, J., Peng, M., Zhao, J., Chen, J., & Wu, R. (2015). Effects of clozapine and other atypical antipsychotics on infants' development who were exposed to as fetus: A post-hoc analysis. *PLoS ONE*, 10(4), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123373>
- Štika, L., Elisová, K., Honzáková, L., Hrochová, H., Plechatová, H., Strnadová, J., Škop, B., Švihovec, J., Váchova, M., & Vinař, O. (1990). Effects of drug administration in pregnancy on children's school behaviour. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 12(6), 252–255. <https://doi.org/10.1007/BF01967827>
- Tényi, T., Trixler, M., & Keresztes, Z. (2002). Quetiapine and pregnancy [4]. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 674. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.674>
- Teodorescu, A., Ifteni, P., Moga, M. A., Burtea, V., & Bigiu, N. (2017). Dilemma of treating schizophrenia during pregnancy: A Case series and a review of literature. *BMC Psychiatry*, 17(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1475-z>
- Usselman, C. W. N. S. S. J. R. B. (2017a). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Usselman, C. W. N. S. S. J. R. B. (2017b). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Uygur, Ö. F., & Uygur, H. (2019). Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 744–747. <https://doi.org/10.1080/24750573.2019.1627695>
- Voorn, P., Kalsbeek, A., Jorritsma-Byham, B., & Groenewegen, H. J. (1988). The pre- and postnatal development of the dopaminergic cell groups in the ventral mesencephalon and the dopaminergic innervation of the striatum of the rat. *Neuroscience*, 25(3), 857–887. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90041-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90041-3)

- Wibroe, M. A., Mathiasen, R., Pagsberg, A. K., & Uldall, P. (2017). Risk of impaired cognition after prenatal exposure to psychotropic drugs. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(2), 177–187. <https://doi.org/10.1111/acps.12754>
- Wichman, C. L. (2009). Atypical antipsychotic use in pregnancy: A retrospective review. *Archives of Women's Mental Health*, 12(1), 53–57. <https://doi.org/10.1007/s00737-008-0044-3>

CAPÍTULO XI

Resumen autográfico.

La Dra. Tamahara González Campos es originaria de Monterrey, Nuevo León. Estudió la carrera de medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León 2017. Durante sus años clínicos ha colaborado y participado en múltiples proyectos de investigación entre ellos el “Caper-Acute Pancreatitis Register” un estudio internacional multicéntrico de la Universidad de Pittsburg. En su quinto año de posgrado, fue seleccionada para participar en un programa clínico con una tasa de admisión general del 1%

En 2019 inicia sus estudios de posgrado en el Departamento de Psiquiatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, siendo ganadora del 3er lugar, Mejor Presentación de Póster, XXVI Congreso Nacional de Psiquiatría (Monterrey, México 2019). Durante su tercer año como residente coordinó el “Journal Club” semanal, así como las sesiones clínicas de “Gran Round”. Fue elegida para participar en el Colloquim para Psiquiatras Investigadores Jóvenes de la Asociación Psiquiátrica Americana (2022) y actualmente es la jefa de Residentes.

La Dra. González está interesada en la Salud Mental de la Mujer, perinatal y reproductiva, motivada a continuar sus estudios de alta especialidad en dicha área.

