



Manejo del trastorno bipolar en el embarazo

Gómez-Elias, Claudia Lizbeth^a

Resumen

El trastorno bipolar es un desorden crónico del estado de ánimo, caracterizado por episodios de hipomanía o manía y un episodio de depresión mayor. Es considerado una enfermedad prevalente, ocasionalmente con disfunción interepisódica, asociada con altos costos económicos debido a que la duración del tratamiento es indefinida dado a que su suspensión se asocia a un alto riesgo de recaída y recurrencia, por ello se considera una enfermedad de difícil control. Los obstáculos para su manejo se incrementan al encontrarnos ante una paciente embarazada, debido a las lagunas existentes en el conocimiento del curso de la enfermedad en este período. Anteriormente el embarazo se consideraba un factor protector ante las enfermedades psiquiátricas, sin embargo, estudios recientes demuestran lo contrario. Cuando se discuten estrategias para el tratamiento de mujeres que planean un embarazo es necesario considerar el riesgo teratogénico contra el riesgo de suspender el tratamiento efectivo. Los medicamentos aprobados por la *US Food and Drug Administration* (FDA) para el manejo del trastorno bipolar incluyen: litio, valproato y carbamazepina, que poseen efectos teratogénicos, destacando entre éstos: malformaciones cardíacas, defectos del tubo neural como espina bífida, anomalías craneofaciales, microcefalia y restricción del crecimiento.

Palabras clave: Embarazo, malformaciones congénitas, trastorno bipolar.

Management of bipolar disorder in pregnancy

Abstract

The bipolar disorder is a chronic mood disorder, characterized by episodes of hypomania or mania and an episode of major depression. Considered a prevalent disease, occasionally with interepisodic dysfunction and associated to high economical cost since the extent of the treatment is indefinite. The suspension of the treatment is connected to a high risk of relapse and reoccurrence, reason why is considered difficult to control. The obstacles for its control increase as finding a pregnant patient due to the gaps that exist in the knowledge during this period. Previously, pregnancy was considered a protective factor in the face of psychiatric diseases; however, recent studies show the opposite. When discussing strategies on the treatment of women planning on pregnancy it is necessary to consider the teratogenic risk against the risk of suspending the effective treatment. The approved medications by the *US Food and Drug Administration* (FDA) for the treatment of bipolar disorder include lithium, valproate and carbamazepine possess teratogenic side-effects, highlighting among these: Heart malformations, neural tube defects such as spina bifid, craniofacial anomalies, microcephaly and growth restriction.

Key words: Bipolar disorder, congenital malformations, pregnancy.

a. Médico Pasante en Servicio Social asignada al servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278. Colonia El Retiro. CP 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Gómez-Elias C. L. Manejo del trastorno bipolar en el embarazo. *Rev Med MD* 2011;3(3):154-162.

Introducción

El trastorno bipolar es un desorden del estado de ánimo serio y recurrente, ocasionalmente con disfunción interepisódica que afecta entre 0.5 y 1.5% de los individuos en los Estados Unidos, con una alta prevalencia durante toda la vida, y un alto riesgo a largo plazo de morbilidad, comorbilidad y discapacidad, sin mencionar las altas tasas de mortalidad prematura debido al suicidio, accidentes, abuso de sustancias y trastornos médicos generales. Se caracteriza por fases recurrentes y alternadas de exaltación o inhibición de las funciones mentales, pudiendo ser total o parcial, considerando las variaciones del estado de ánimo, las del pensamiento y de la actividad psicomotora. Se asocia con altos costos económicos ya que la mayoría de las guías basadas en evidencia sugieren tratamiento de forma indefinida, su suspensión (de forma abrupta) se asocia con un riesgo significativo de recaída y recurrencia.^{1,6}

El espectro del trastorno bipolar incluye trastorno bipolar tipo I, tipo II y no especificado. El trastorno bipolar tipo I se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión mientras que en el tipo II predomina la depresión con episodios ocasionales de hipomanía. El curso de la enfermedad en el trastorno bipolar no especificado es puntuado con síntomas maníacos y depresivos pero que no cumple los criterios del DSM-IV para trastorno bipolar tipo I o tipo II. El *U.S. National Comorbidity Survey Replication* reportó en el 2007 una prevalencia estimada de 1.0% para trastorno bipolar tipo I (siendo igual en hombres y mujeres), 1.1% para trastorno bipolar tipo II y 2.4% para trastorno bipolar no especificado (siendo estos dos más frecuentes en mujeres).^{2,6}

Inicia típicamente en la adolescencia o en la adultez temprana y tiende a ser permanente, con un curso tórpido, fásico recurrente, con una evolución natural imprevisible y caracterizada por altas tasas de recaída, por lo que su prevención y tratamiento son de suma importancia.^{1,7} Los obstáculos para su manejo se incrementan al encontrarnos ante una paciente embarazada, ya que existen grandes lagunas en el conocimiento del curso de la enfermedad en este periodo. Actualmente una práctica común es interrumpir el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo durante el embarazo para evitar los potenciales efectos adversos en el desarrollo fetal; sin embargo, existen algunos avances en la aplicación de la limitada información disponible para desarrollar guías de tratamiento para el manejo de las mujeres con trastorno bipolar durante el embarazo, teniendo como objetivo central que la paciente tome la decisión de un embarazo con el menor riesgo de recidiva.^{4,7}

Debido a la baja tasa de hospitalizaciones durante este periodo algunas observaciones clínicas han postulado que el embarazo podría reducir el riesgo de enfermedades psiquiátricas mayores, apareciendo como un factor protector, sin embargo, estudios recientes demuestran lo contrario.^{1,6,8} Grof et al., sugieren que el embarazo puede ejercer un efecto favorable en el curso del trastorno bipolar, al menos entre un grupo altamente selecto con monoterapia a base de litio, aunque la mayoría de estudios recientes que incluyen muestras heterogéneas de mujeres con trastorno bipolar

mencionan que el embarazo realmente es un periodo de riesgo sustancial para recurrencias, con estimados tan altos en ausencia de farmacoterapia de hasta 50%, siendo las tasas de recaídas más altas tras la suspensión abrupta del litio. Por otra parte, el embarazo parece no mejorar o empeorar la enfermedad en pacientes con trastorno bipolar y puede particularmente incrementar el riesgo de morbilidad depresiva con efectos poco claros en el desarrollo fetal.^{1,4,7,9}

Viguera et al., reportan un riesgo de recurrencia 2.3 veces mayor tras suspender el tratamiento con el estabilizador del estado de ánimo que con la continuación del tratamiento, con una tasa de recaída respectiva de 85.5% y 37.0%. En su estudio también mostró que quienes suspendieron la medicación por mayor tiempo sufrieron más cambios del estado de ánimo comparado con aquellos que continuaron los medicamentos (43.3% contra 8.8% de semanas de embarazo respectivamente) y recaída temprana (tiempo medio de recaída de 9 semanas contra > 41 semanas de la concepción). Con respecto al tiempo de recurrencias, la mayoría de los nuevos episodios surgieron en etapas tempranas del embarazo: 47.2% en el primer trimestre, 31.9% en el segundo y 18.8% en el tercero. Las mujeres que suspendieron la terapéutica abrupta y rápidamente (1-14 días) experimentaron un riesgo de recurrencia del 50% dentro de dos semanas, y aquellas que lo hicieron de forma gradual (> 15 días) requirieron 22 semanas para alcanzar el mismo nivel de recurrencia. Por lo que es notable y quizá no sorprendente que un embarazo no planeado implique una alta probabilidad de suspensión rápida del estabilizador del estado de ánimo contra los embarazos planeados. La recaídas más frecuentes: el estado depresivo (41.3%) y el estado mixto (38.1%) que la manía (9.5%) y la hipomanía (11.1%).^{4,10}

Viguera et al., reportan que los factores asociados con la recurrencia de la enfermedad durante el embarazo son: 1) Más de cinco años de diagnóstico de la enfermedad, 2) inicio a una edad más joven, 3) diagnóstico de trastorno bipolar tipo II, 4) antecedente de episodios de ciclados rápidos, 5) estabilidad clínica desde el último episodio por un periodo corto antes del embarazo, 6) más de un episodio anterior al año, 7) antecedente de tentativa suicida y 8) comorbilidad psiquiátrica. El embarazo sólo se considera un factor de riesgo asociado si no es planeado. En cuanto a los factores de riesgo relacionados con el tratamiento, además de la 9) suspensión del estabilizador del estado de ánimo, se incluyen 10) politerapia con más de dos psicotrópicos, 11) uso de antidepresivos, 12) estabilizador del estado de ánimo primario diferente al litio, 13) viraje de depresión a manía-hipomanía durante el tratamiento con un antidepresivo y 14) la suspensión abrupta del estabilizador del estado de ánimo. Los factores no asociados fueron raza, edad, escolaridad, estado civil, embarazos previos, antecedente de enfermedad durante el embarazo o puerperio, historia familiar de trastornos en el estado de ánimo.⁴

El trastorno bipolar en el embarazo representa un gran reto tanto para la familia como para el médico, debido a la baja tasa de fertilidad, la alta carga genética y los potenciales efectos teratogénicos del tratamiento, así como el alto riesgo de recurrencia de la enfermedad si el tratamiento se

descontinúa abruptamente, por lo que la extensa experiencia clínica sugiere aconsejar prohibir o interrumpir el embarazo. Por otra parte, aunque no hay guías de tratamiento para el manejo empírico de la enfermedad durante el embarazo, ha mejorado la información existente sobre la seguridad reproductiva de los psicotrópicos para tratar el trastorno bipolar y se entiende mejor el curso del trastorno y los riesgos de recurrencia durante el embarazo y el postparto. Es importante considerar que el dilema clínico del trastorno bipolar en el embarazo está en el balance de lograr un adecuado control de la enfermedad contra el potencial riesgo de teratogenicidad (morfológica y posiblemente neurocomportamental), toxicidad neonatal y síndromes de abstinencia. Por lo que las mujeres con trastorno bipolar que deseen concebir deben buscar ayuda preconcepcional para entender los riesgos y beneficios del tratamiento.^{10,11}

Farmacocinética y farmacodinamia

Durante el embarazo ocurren una serie de cambios fisiológicos que deben ser considerados al momento de prescribir el tratamiento, con el fin de minimizar los posibles efectos contralaterales causados por los fármacos; algunos de los cambios en la gestación son: retardo en el vaciamiento gástrico, disminución de la motilidad intestinal, incremento en el volumen de distribución, disminución de la unión de fármacos a las proteínas, disminución de los niveles de albúmina y aumento del metabolismo hepático con inducción de vías metabólicas en el hígado, mayor aclaramiento renal, la tasa de filtración glomerular se incrementa 50% y el volumen plasmático aumenta un 5%. El feto tiene menor cantidad relativa de proteínas plasmáticas de unión, menor funcionamiento hepático, una frecuencia cardíaca relativamente incrementada y mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.^{1,12,13}

Es importante considerar que los médicos que atienden mujeres embarazadas con trastorno bipolar enfrentan un complejo desafío: minimizar el riesgo para el feto mientras limitan el impacto de la morbilidad sobre la madre. Tanto el médico como el paciente enfrentan la difícil decisión entre usar o no medicación psicotrópica que puede asociarse con complicaciones. En el tratamiento de la mujer embarazada, el consenso actual es que no hay decisión libre de riesgo, pero las complicaciones de la enfermedad mental justifican el uso de farmacoterapia.¹

Teratogenicidad

Un teratógeno es definido como cualquier agente utilizado durante el primer trimestre del embarazo, asociado con un riesgo aumentado de malformaciones fetales. La teratogenicidad se manifiesta en el neonato como malformaciones congénitas mayores así como toxicidad neuroconductual. Un estudio prospectivo reportado por la *UK Epilepsy and Pregnancy Registry* indica que la tasa base de malformaciones congénitas mayores en la población general es aproximadamente de 2 a 4%, mientras otras investigaciones han reportado tasas de 1 a 2%. Estudios actuales han reportado una tasa hasta de 20% en malformaciones congénitas mayores en fetos expuestos a

psicotrópicos; razón por la cual ninguna droga psicotrópica ha sido aprobada por la *US Food and Drug Administration* (FDA) para su uso durante el embarazo.^{1,2}

El riesgo de malformaciones fetales asociadas con el uso de drogas maternas depende de las propiedades del fármaco y el periodo de exposición fetal. La exposición hasta los 32 días después de la concepción puede afectar el desarrollo y cierre del tubo neural; la exposición entre el día 21 y 56 después de la concepción puede causar malformaciones cardíacas, y la exposición del día 42 a 63 puede influir el desarrollo del labio y el paladar. El segundo trimestre no está exento de riesgos, en el cual se expresan malformaciones craneofaciales y la génesis de lo que luego se presentará como teratogenia conductual (alteraciones cognitivas y del comportamiento).^{3,7}

La exposición a litio en el primer trimestre se asocia con malformaciones cardíacas, principalmente el síndrome de Ebstein con un riesgo de 0.05% a 0.1%. Comparado con el litio los anticonvulsivos como el valproato y la carbamazepina se asocian con mayores riesgos, incluyendo altas tasas (1 a 5%) de defectos del tubo neural como espina bífida así como anomalías craneofaciales, anomalías cardíacas, microcefalia y restricción del crecimiento.¹¹

La información reproductiva segura sobre otros fármacos es muy limitada, dejando al litio como fármaco de primera elección a finales y mediados del embarazo. La preocupación sobre el riesgo teratogénico asociado con los estabilizadores del estado de ánimo convencionales puede llevar a una consideración incompleta de los riesgos mayores asociados con recurrencias del trastorno bipolar durante el embarazo, esto no sólo incluye el riesgo de recaída temprana tras la suspensión del tratamiento sino también el riesgo de recurrencia tras el parto así como el impacto de las enfermedades psiquiátricas no tratadas en el desarrollo del feto. El objetivo del tratamiento es manejar adecuadamente la enfermedad bipolar mientras se minimizan los riesgos para el feto.^{11,13}

Tratamiento

El manejo del trastorno bipolar durante el embarazo continúa siendo uno de los retos desalentadores de la práctica psiquiátrica, debido a que cuando se discuten estrategias de tratamiento para mujeres que planean un embarazo se debe considerar el riesgo teratogénico contra el riesgo de suspender el tratamiento efectivo. Los psicotrópicos utilizados deben minimizar el riesgo de daño; además, tratamientos parciales pueden llevar a peores resultados debido a la exposición del feto a la enfermedad materna así como a la teratogenicidad del fármaco. En muchas circunstancias, suspender el tratamiento no es una opción viable por lo que se necesita entender los riesgos atribuibles a cada terapéutica.^{2,8,9}

La inviabilidad de estudios controlados aleatorizados en este grupo de pacientes y nuestra dependencia en estudios científicos menos rigurosos (reportes de casos, series de casos y estudios retrospectivos) han sido barreras para la caracterización más precisa de los medicamentos con perfiles más seguros para el feto y el lactante.^{1,10}

La paciente y el médico deben estar conscientes de los riesgos relativos de varias opciones de tratamiento durante el

embarazo con el objetivo de minimizar el riesgo de recurrencia de la enfermedad durante este periodo. El tratamiento farmacológico puede ser continuado cuando el riesgo de recaída supera el riesgo teratogénico de la farmacoterapia; esta decisión es específica de cada individuo y es hecho con base en cada caso. Evitar la exposición fetal a los medicamentos psiquiátricos no es necesariamente el objetivo, mejor dicho, los médicos deben brindar tanto como sea posible, datos de seguridad reproductiva sobre los diferentes tratamientos así como los riesgos de recaída durante el embarazo para asistir a las pacientes al tomar su decisión. El médico puede ayudar a cada paciente haciendo un informe de decisiones basados en sus antecedentes de enfermedades, disponibilidad de datos de reproducción seguros para el tratamiento farmacológico utilizado para mantener la eutimia, y los deseos del paciente.⁸

Las mujeres que opten por discontinuar el medicamento durante el embarazo deberían considerar tratamiento no farmacológico como terapia cognitivo-conductual o terapia electroconvulsiva (TEC).²

Fármacos psicotrópicos utilizados en el embarazo

Aunque los médicos utilizan pocos medicamentos para manejar el trastorno bipolar, muchas pacientes son tratadas con múltiples fármacos que incluyen antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, incluyendo anticonvulsivos. Algunos pacientes pueden también explorar el uso potencial de tratamientos alternativos o complementarios, sin embargo, hay muy pocos datos que soporten la eficacia de estos agentes para tratar el trastorno bipolar. Se debe tomar en cuenta que ningún psicotrópico está aprobado para su uso en el embarazo.^{8,11}

Estabilizadores del estado de ánimo

No hay reportes en el tratamiento agudo del trastorno bipolar durante el embarazo o puerperio. Los datos que existen en cuanto a la efectividad de los estabilizadores del estado de ánimo como terapia de mantenimiento del trastorno bipolar provienen de estudios en mujeres que continuaron contra las que suspendieron la farmacoterapia.⁶

Debido al uso concomitante de medicamentos como son antidepresivos, neurolépticos y benzodiacepinas es difícil discernir el rol exacto de los estabilizadores del estado de ánimo.⁶

El uso de litio, valproato y carbamazepina durante el embarazo están asociados con riesgos significativos que han sido bien documentados. Muchas mujeres han sido expuestas a estos agentes durante el embarazo y alguna de estas exposiciones resultaron en consecuencias teratogénicas.¹³

Litio

Es la piedra angular del tratamiento en el trastorno bipolar, sin embargo, sólo es efectivo para un subgrupo de pacientes. Su supresión origina una alta tasa de recurrencia de los síntomas, siendo cinco veces más temprana la de una fase maníaca. Es de suma importancia clínica la suspensión de forma gradual del litio antes del embarazo, pudiendo

reiniciarse sin riesgo de teratogenicidad a partir del cuarto mes de gestación.^{3,5,8}

El litio tiene una vida media corta (8-10 h) y produce pico en el suero sanguíneo, por lo que se recomienda dosificar tres a cuatro veces al día para mantener niveles séricos mínimos efectivos: 0.8 a 1 mEq/l, aunque no está claro si esto beneficia al feto. A medida que progresa el embarazo, la excreción renal del litio se incrementa, requiriendo ajustar la dosis, por lo que se sugiere realizar mensualmente niveles séricos de litio, además de reducir la dosis de litio en un 50% pocos días después del parto.^{1,13}

Se recomienda suspender el litio 24 a 48 h antes de la cesárea programada o al momento de iniciar con actividad de trabajo de parto, restituyendo la terapia de litio tan pronto la paciente sea estabilizada después del parto, o en su defecto disminuir la dosis 25% con el objeto de aminorar el riesgo de toxicidad materna y del recién nacido.^{7,9}

Un clásico y antiguo estudio conocido como *Register of Lithium Babies*, postula que las malformaciones cardiovasculares son 400 veces más frecuentes en niños con exposición intrauterina de litio, comparado con la población general, siendo la malformación cardíaca más frecuente la enfermedad de Ebstein (Desplazamiento de la válvula tricúspide hacia ventrículo derecho y diferentes grados de hipoplasia ventricular derecha). Esta idea fue mantenida por poco más de dos décadas hasta que Cohen et al., luego de un metaanálisis concluyen que el litio parece seguir siendo la opción más segura durante el embarazo, pese al riesgo de enfermedad de Ebstein que se presenta en el 0.05% de las mujeres que reciben este fármaco desde la cuarta a la octava semana.^{1,3,7,8,9,13}

Hay reportes de casos de complicaciones neonatales asociadas con exposición a litio, que incluye hipotonía, disminución del reflejo de succión, cianosis, bradicardia, arritmias, bocio hipotiroideo, diabetes insípida nefrogénica y macrosomía. La mayoría de estos fueron transitorios y resolvieron con la excreción de litio dentro de dos semanas. Entre otros riesgos teratogénicos descritos con el uso de litio encontramos polihidramnios, parto prematuro, anomalía tiroidea, depresión neurológica, disfunción cardíaca, dificultad respiratoria, letargia y anomalías hepáticas. Algunas revisiones afirman que la ocurrencia de estos efectos es independiente de la concentración de litio; sin embargo, Newport et al., reportan una mayor tasa de complicaciones neuromusculares y del sistema nervioso central (SNC), una estancia intrahospitalaria más prolongada, puntuación de Apgar al primer minuto más baja, tasas más altas de parto pretérmino, bajo peso al nacer y de dificultad respiratoria en las pacientes con dosis altas de litio, y aunque este estudio no está exento de defectos dado la población pequeña que incluyeron, es el primer estudio en revisar sistemáticamente la relevancia clínica del paso placentario de litio al momento del parto.^{1,2,9,10,12}

En caso de exposición en el primer trimestre, las anomalías pueden ser identificadas en el control prenatal mediante examinación con ultrasonido de alta definición y ecocardiografía fetal entre las semanas 16 y 18. Esto ayuda a los padres a decidir con respecto al término del embarazo y a

la intervención perinatal tras el parto. Otra recomendación incluye electrocardiograma y monitoreo neonatal durante los primeros diez días de vida para signos de toxicidad.^{3,12}

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos son comunes en el tratamiento agudo del trastorno bipolar. Sin embargo, representan mayor riesgo teratogénico que el litio, debido a que la exposición se asocia con incremento dos veces mayor en la tasa de malformaciones mayores, defectos menores del nacimiento, morbilidades neonatales como son bajo peso al nacer, hemorragia intracraneal, síndromes de abstinencia y déficits neuroconductuales y cognitivos.^{1,8,14}

La exposición es mayor con la politerapia que con la monoterapia, por lo que muchos expertos recomiendan prohibir la combinación de valproato y carbamazepina, particularmente si existe historia familiar de defectos del tubo neural. Por lo que se debe dar la mínima dosis y dividirla en varias tomas al día.^{1,3}

Numerosos reportes de casos desde 1958 reportan hemorragia neonatal relacionada con anticonvulsivos tomados durante el embarazo. El mecanismo de este fenómeno es la depresión de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X). Los anticonvulsivos que inducen enzimas como el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina cruzan la placenta, y teóricamente aumenta la tasa de degradación oxidativa de vitamina K en el feto. Mountain and Hirsh reportan exámenes de coagulación anormales en ocho de 16 niños expuestos a anticonvulsivos en útero, aunque utilizando exámenes más específicos de deficiencia de vitamina K, Cornelissen et al., compara niños nacidos de madres tratadas con anticonvulsivos con niños de madres sin anticonvulsivos sin encontrar diferencia significativa en el nivel de vitamina K. Sin embargo, con base en reportes de casos y hallazgos laboratoriales, muchos autores recomiendan además de la profilaxis estándar en el recién nacido, suplementar a la madre con vitamina K (20 mg al día vía oral) durante el último mes de embarazo.^{1,8,14}

Solo se recomienda utilizar valproato y carbamazepina en mujeres en edad fértil con trastorno afectivo si los beneficios superan las desventajas y si se prescribe un anticonceptivo.¹⁵

Valproato

Es considerado un teratógeno humano, su uso durante el primer trimestre (especialmente entre el día 17 y 30 postconcepción) se asocia con riesgo de malformaciones del tubo neural de 5 a 9%. El defecto más probable de encontrar es a nivel de la columna lumbosacra, sugiriendo un defecto en el cierre de la cresta neural.^{1,3,6}

Es importante considerar que los niveles del valproato son afectados por la presencia de otros anticonvulsivos que aumentan la actividad de las enzimas metabólicas. En el embarazo, la glucuronidación es inducida, provocando disminución de los niveles séricos de valproato y requiriendo incrementar la dosis, esto es particularmente preocupante desde que se ha documentado concentraciones de valproato fetal al momento del parto 145 a 219% más alto que los niveles maternos, por lo que los pacientes deben ser monitorizados estrictamente para asegurar la eficacia terapéutica. Por ello, algunos expertos recomiendan cambiar el valproato por otro

estabilizador del estado de ánimo antes de la concepción.^{1,3,12}

El riesgo relativo estimado por Wyszynski et al., para malformaciones en fetos expuestos a valproato comparado con la población no expuesta se incrementa 7.3 veces, y 4 veces cuando se compara con otros anticonvulsivos. Información aportada por el *North American Pregnancy Registry* otorga un riesgo de malformaciones mayores que alcanza el 10.7% de los productos de mujeres que recibieron este fármaco durante el embarazo. Además, diferentes estudios reportan una tasa de malformaciones hasta de 16.1%, señalando una influencia con dosis altas, hecho justificado al observar que el riesgo de malformaciones se incrementa de 5.5% a 34.5% cuando se incrementa la dosis de < 1400 mg/día a > 1400 mg/día.^{2,7,10} El riesgo de defectos en extremidades debido a la exposición al valproato fue calculado de 0.42% utilizando los datos del *Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations*.¹³

Las malformaciones más reportadas incluyen defectos del tubo neural (espina bífida 1 a 5%), hidrocefalia, microcefalia y mielomeningocele, defectos cardíacos, defectos urogenitales, anomalías esqueléticas, displasia del septo óptico y el “síndrome de valproato fetal”, el cual es definido por DiLiberti et al., como una constelación de rasgos físicos constantemente observados en fetos expuestos a valproato, como son depresión del puente nasal, hipertelorismo con pliegue epicántico, labio superior fino, comisuras nasales que apuntan hacia abajo y microstomía.^{2,11,13}

Además se ha asociado con secuelas neuroconductuales de discapacidad cognitiva y comportamiento de espectro autista en la descendencia, teniendo tres veces mayor probabilidad de requerir educación especial.^{2,10}

Gaily et al., reporta un efecto dosis dependiente observado en el coeficiente intelectual verbal; con reducción de 2.2 puntos cuando la dosis era <800 mg/día, 15 puntos para dosis >1500 mg/día y reducción de 9.9 puntos para dosis intermedias.

En cuanto a las complicaciones asociadas cerca de la fecha del parto, se incluyen desaceleraciones cardíacas y síntomas de supresión como irritabilidad, quejido, dificultades en la alimentación e hipotonía. Reportes de casos de intoxicación fetal por valproato incluyen afibrinogenemia, hipoglucemia y dos casos fatales de atrofia hepática y colestasis, así como hemorragia intrauterina.^{1,3,13} Las madres que recibieron valproato durante el primer trimestre deberían practicarse un análisis de alfa feto proteína y un ultrasonido antes de la semana 20 de gestación para conocer las condiciones del feto.¹

La suplementación con folato durante el embarazo reduce el riesgo de defectos de tubo neural. Algunas investigaciones recomiendan una dosis de 5 mg/día de ácido fólico antes y durante el embarazo, o al menos considerarlo durante el primer trimestre para todas las mujeres que toman antiepilépticos, aunque no está claro si esto protege al feto expuesto a anticonvulsivos.^{3,15}

Carbamazepina

También es considerada un teratógeno humano. Las tasas de malformaciones mayores con carbamazepina tienen un rango de 2.2 a 6.2% y defectos del tubo neural con un estimado de 0.5 a 1% de los embarazos expuestos. En un

estudio prospectivo se encontraron defectos craneofaciales (11%), hipoplasia ungueal (26%), retardo en el desarrollo (20%), malformaciones cardiovasculares (1.5-2%) e hipospadias. Su potencial teratogénico se intensifica cuando se combina con otro agente, en particular el valproato, quizá porque la concentración de metabolitos epóxido se incrementa.^{1,2,3,10} En teoría la oxcarbamazepina, que no produce el metabolito epóxido puede ser menos teratogénico, pero no ha sido aprobada para el tratamiento del trastorno bipolar.^{1,8}

Otras malformaciones asociadas incluyen coagulopatía, microcefalia y restricción del crecimiento intrauterino; también se ha descrito un síndrome de carbamazepina fetal, caracterizado por hipertelorismo con pliegue epicántico, inclinación mongoloide de las aberturas palpebrales, nariz corta, filtrum largo e hipoplasia de las uñas de las manos.^{2,12}

Además se han reportado dos casos, en los cuales la carbamazepina se ha asociado con toxicidad hepática transitoria (hepatitis colestásica) y con hiperbilirrubinemia directa, la disfunción se resuelve con la suspensión de la medicación durante la lactancia.¹

La mayoría de los expertos piensan que la carbamazepina debería ser usada en el embarazo sólo si otros medicamentos han sido descartados; debido a que los niveles séricos fetales de carbamazepina son 50% a 80% de los niveles maternos.^{1,3}

Lamotrigina y otros anticonvulsivos

La lamotrigina es un agente relativamente nuevo aprobado por la FDA como tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Estudios prospectivos han reportado tasas de malformaciones mayores de 1%, 2.9% y 3.2% asociadas con lamotrigina, con muestras de 98, 414 y 647 pacientes respectivamente; este último también encontró relación con la dosis.^{1,2,10}

Autores han especulado que su uso durante el embarazo es preferible debido a la menor probabilidad de metabolizarse a compuestos teratogénicos y a que no posee propiedades antifolínicas. Sin embargo, la información del uso de este compuesto durante el embarazo es extremadamente limitada. El *International Lamotrigine Pregnancy Registry* reporta riesgo de malformaciones mayores tras la exposición a lamotrigina como monoterapia durante el primer trimestre de 2.5% similar a la de la población general. Sin embargo, la población estudiada es pequeña (n=83) comparada con el UK registry (n=422). A pesar de las limitaciones, la lamotrigina parece ser el mejor candidato durante el embarazo hasta la presentación más reciente de Holmes et al., que reportan aumento en la frecuencia de paladar hendido en fetos expuestos a lamotrigina comparado con fetos no expuestos. Siendo este el primer reporte de aumento de malformaciones congénitas mayores para este fármaco.^{1,8,14}

En datos publicados recientemente procedentes de un registro de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (*NAAED National American Antiepileptic Drug Registry*) sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre podría aumentar el riesgo de fisuras orales (palatina y labial no asociada a fisura palatina). El *North American Registry* reporta en 0.89% de los embarazos expuestos labio y paladar hendido, comparado con 0.25% en otros cinco

registros y 0.037% en el grupo control.^{1,10}

El conocimiento acerca de la seguridad reproductiva de los nuevos anticonvulsivos usados algunas veces para tratar el trastorno bipolar, incluyendo la lamotrigina, gabapentina, oxcarbamazepina y topiramato permanece siendo escasa, y la poca información existente proviene de mujeres tratadas para epilepsia. Actualmente, debido a la escasa información existente sobre la seguridad para el feto de los nuevos anticonvulsivos para su uso en el trastorno bipolar es difícil sustentar su uso como agentes de primera línea durante la fase inicial del embarazo.¹

Antipsicóticos

Los antipsicóticos están aprobados para distintas fases del trastorno bipolar, demostrando ser eficaz en el tratamiento de manía aguda, fases depresivas (quetiapina, olanzapina) y de mantenimiento (olanzapina, aripiprazol), pero no como tratamiento de primera línea debido a los efectos adversos a largo plazo. Frecuentemente se utilizan con otros agentes como el carbonato de litio y anticonvulsivos (valproato, lamotrigina). Aunque existen datos que sustentan la seguridad relativa de la exposición fetal a antipsicóticos típicos, la información es limitada en cuanto a su uso durante el embarazo.^{2,6,8,13}

En cuanto a los antipsicóticos atípicos, pueden ser utilizados solos o en combinación con otros estabilizadores del estado de ánimo siendo más eficaces para algunos pacientes que los antipsicóticos típicos.⁸

No se han encontrado riesgos teratogénicos adicionales en un estudio de McKenna et al., sin embargo, pocos casos han sido reportados con la exposición a algunos antipsicóticos; por ejemplo, se han reportado ocho casos de malformaciones mayores asociados con risperidona, incluyendo un caso de agenesia de cuerpo calloso, también documentaron casos de labio paladar hendido, encefalocele y estenosis acueductal asociados con el uso de olanzapina. En otro reporte, Goldstein et al., reportó una incidencia de 1% de malformaciones mayores con olanzapina.²

Las mujeres con trastorno bipolar expuestas a antipsicóticos durante el embarazo requieren la monitorización cuidadosa de peso, índice de masa corporal, glucosa en ayuno y perfil lipídico. Es desconocido si el uso de antipsicóticos durante el embarazo exacerba el riesgo de diabetes gestacional u otras complicaciones asociadas con el embarazo como la preeclampsia.²

La combinación de olanzapina y fluoxetina está indicada para el tratamiento agudo del trastorno bipolar, debido a que no hay reportes de efectos teratogénicos con esta combinación.²

Antipsicóticos típicos (primera generación)

Los antipsicóticos de primera generación continúan teniendo un rol en el tratamiento agudo de manía durante el embarazo. El médico debe considerar el cambio electivo de litio o estabilizador del estado de ánimo a un antipsicótico de primera generación ya sea durante todo el embarazo o sólo por el primer trimestre. Esta estrategia es útil en pacientes que se han beneficiado del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos en el pasado. Pueden ser una opción para las mujeres con trastorno bipolar que decidieron

suspender su tratamiento durante el embarazo pero que experimentan síntomas de recurrencia durante éste.³

Se ha reportado un síndrome de abstinencia (irritabilidad, la interposición lingual que dificulta la alimentación, postura anormal de las manos y temblor de todas las extremidades) perdurable por 6 meses en niños expuestos a haloperidol durante el embarazo. Síntomas extrapiramidales que incluyen hipertonicidad, temblor, inquietud motora, espasticidad y dificultad para la alimentación se han encontrado en niños expuestos a clorpromazina. Dichos síntomas se han reportado con una duración de 10 meses, pero se pueden resolver dentro de días.³

Antipsicóticos atípicos (segunda generación)

Existe poca evidencia publicada con respecto al perfil de seguridad de los nuevos agentes como son aripiprazol y ziprasidona, estudios realizados en animales muestran efectos teratogénicos, como son retraso en la osificación esquelética, reducción del peso fetal y aumento de la mortalidad.¹²

La quetiapina y risperidona aún no han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de trastorno bipolar en fase aguda o de mantenimiento. Sin embargo, la olanzapina ha recibido recientemente aprobación de la FDA para el tratamiento de manía aguda, pero su experiencia en el embarazo es limitada. Su uso durante el embarazo se ha asociado con ganancia ponderal, resistencia a la insulina, diabetes gestacional y preeclampsia.³

Antidepresivos

Los antidepresivos son utilizados en el tratamiento de episodios agudos de depresión. Se asocian con riesgo de viraje a manía o hipomanía, ciclados rápidos, síntomas mixtos como son agitación, irritabilidad, aceleración en el pensamiento y distractibilidad, así como eficacia poco clara en el mantenimiento, razón por la cual las mujeres manejadas con antidepresivos deben ser vigiladas cuidadosamente. La seguridad relativa durante el embarazo se ha establecido a través de miles de exposiciones que no se han asociado con riesgo de malformaciones. No obstante, la información en cuanto a la efectividad y seguridad de los antidepresivos es carente desde que las pacientes con trastorno bipolar fueron excluidas de los estudios de antidepresivos durante el embarazo o puerperio.^{6,13}

El uso de antidepresivos durante el embarazo, especialmente tras la suspensión del estabilizador del estado de ánimo ha sido relacionado con un alto riesgo de recaída depresiva. Alternativamente, los antidepresivos utilizados durante el embarazo pueden reflejar la presencia de trastorno bipolar tipo II, que generalmente son tratados con antidepresivos, o simplemente ser un indicador de severidad. Además su uso puede ser alentador debido al menor riesgo de efectos teratogénicos u otros efectos adversos sobre el desarrollo que algunos estabilizadores del estado de ánimo.^{4,6}

Múltiples revisiones describen la ausencia de aumento de riesgo de malformaciones congénitas asociadas con la exposición en el primer trimestre de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No obstante, reportes preliminares sugieren que la exposición a paroxetina durante el primer trimestre puede estar asociada con un incremento en

el riesgo de defectos cardíacos comparado con otros antidepresivos, datos epidemiológicos de Estados Unidos y Suecia indican un aumento en el riesgo de 1.5 y 2 respectivamente, de comunicación interventricular y comunicación interauricular; por otro lado, otras publicaciones no han demostrado incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con la exposición en el primer trimestre a esta clase de compuestos y han fallado en demostrar una asociación entre ISRS y malformaciones cardíacas específicas. Datos del *Swedish Medical Birth Registry* sugieren que el riesgo de malformaciones cardíacas se incrementa dos veces en bebés de madres que tomaron paroxetina durante el primer trimestre, mientras que otros ISRS no parecen estar asociadas con dicho riesgo.^{8,12}

Múltiples estudios de exposición fetal a antidepresivos han reportado resultados adversos perinatales que incluyen prematuridad, bajo peso al nacer, puntuación baja de Apgar y mala adaptación neonatal, aunque otros estudios no sustentan esta asociación. El reporte más consistente reporta síntomas perinatales que incluyen nerviosismo, inquietud, temblor e hipertonia, pero no está claro si estos síntomas representan toxicidad o síntomas de retiro.^{8,1}

Benzodiacepinas y otros hipnóticos sedantes

Las benzodiacepinas son utilizadas frecuentemente en asociación con estabilizadores del estado de ánimo para la ansiedad, agitación y problemas del sueño, así como en la profilaxis contra la recurrencia de episodios de manía durante el postparto, debido a que la falta de sueño puede ser un potente disparador de enfermedad recurrente bipolar es importante dar tratamiento.^{1,3,13}

No existen reportes sobre malformaciones asociadas a éstos, sin embargo, la seguridad del diazepam es controversial. Reportes iniciales describieron un riesgo mayor de hendiduras orales después de la exposición durante el primer trimestre a drogas como el diazepam, pero estudios posteriores no han sustentado dicha asociación. Los resultados de los estudios de casos y controles de la relación entre la exposición a benzodiacepinas y paladar hendido y labio leporino han sugerido un aumento en el riesgo de 11:10000 nacidos vivos en relación a la población general que es de 6:10000. Sin embargo, aún con estas cifras sigue siendo un evento raro. A pesar de ello, es preferible evitarlos hasta la semana diez de gestación, cuando se produce el cierre de la membrana oropalatina.¹

Cuando se utilizan las benzodiacepinas en los días anteriores al parto, el neonato puede nacer bajo sus efectos, provocando síntomas tales como falta de regulación de la temperatura, apneas, disminución de los puntajes de Apgar, hipotonía muscular y rechazo a la alimentación. Mientras que los niños nacidos de madres quienes usan crónicamente benzodiacepinas pueden presentar síntomas de abstinencia, incluyendo temblor, irritabilidad, diarrea, vómito e hipertonia, y se han reportado hasta tres meses después del parto.^{1,12,13}

Terapia electroconvulsiva: TEC

La TEC es una opción segura durante el embarazo, existen revisiones recientes que confirman su eficacia y seguridad. Su uso en el embarazo es inclusive menos riesgoso que la

indicación de un fármaco potencialmente teratogénico.¹

No hay evidencia de alteraciones en la organogénesis, problemas en el crecimiento uterino, alteraciones neonatales ni de teratogenicidad comportamental en niños cuyas madres fueron tratadas con TEC. Un estudio examinó los efectos de la TEC y pareció ser relativamente segura, sin embargo también reportó una tasa de 9% de complicaciones uterinas.^{1,2}

Intervenciones alternativas

Debido al riesgo del uso de psicotrópicos en el tratamiento del trastorno bipolar, es normal que el médico y el paciente estén interesados en encontrar tratamientos alternativos seguros. Algunos incluyen bloqueadores de calcio y ácidos grasos omega 3, sin embargo, pocos datos soportan la eficacia de estos agentes. El cambio de un paciente eutímico de un tratamiento psicotrópico efectivo a un tratamiento alternativo con escasa eficacia y seguridad reproductiva es una estrategia sin apoyo de evidencia y puede ser perjudicial tanto para la salud de la madre como la del feto.⁸

Intervención psicosocial

La psicoterapia para la fase de manía se enfoca en aumentar la adherencia al tratamiento médico, mejorando la funcionalidad social y laboral, minimizando las alteraciones del sueño y previniendo las recaídas, aunque poco se sabe sobre el efecto directo o indirecto de la intervención no farmacológica en la manía, y no se han evaluado por ensayos clínicos controlados durante el embarazo.³

Plan de manejo para las pacientes embarazadas con trastorno bipolar

Cuando se trata a una mujer embarazada con trastorno bipolar, el médico debe recordar que las decisiones clínicas no están libres de riesgo y la paciente debe recibir la información sobre riesgos y beneficios.⁸

Un embarazo planeado representa el ideal para las mujeres con trastorno bipolar, pero sólo el 50% de éstos, lo son. En muchos casos, el reconocimiento del embarazo ocurrirá durante o después del periodo de mayor riesgo para algunos agentes por lo que suspender el tratamiento en ese momento puede conferir mínimos beneficios. Por ello, el tratamiento óptimo para la mujer con trastorno bipolar se enfatiza en la promoción preconcepcional y la salud prenatal. Los médicos no sólo se deben enfocar en el tratamiento psicotrópico, ignorando otros factores de riesgo como la obesidad, tabaquismo y el uso de alcohol o de otras sustancias de abuso. El comportamiento saludable incluye adherencia al régimen vitamínico prenatal, programar sus citas prenatales, mantener una dieta saludable y acudir a clases de preparación para el parto.³

La planificación del tratamiento es fundamental para minimizar el riesgo a la madre y el feto mientras se limita la morbilidad de la enfermedad psiquiátricamente activa. Idealmente, se debe discutir el tratamiento antes del embarazo y mientras la paciente se encuentra eutímica, esto reduce el riesgo de cambios repentinos en la terapéutica por un embarazo no planeado. La elección debe realizarse por la pareja seguido por un psiquiatra y coordinado con el obstetra. Los factores clínicos más importantes que influyen el plan terapéutico durante el embarazo son la historia de la

enfermedad, el riesgo reproductivo de los medicamentos, identificar la respuesta de la paciente a diferentes tratamientos, la duración de la eutimia con y sin medicamentos, tiempo de recaída después de la suspensión del fármaco y tiempo de recuperación tras la reintroducción a la farmacoterapia.³

El médico y la paciente necesitan decidir la necesidad de medicación durante el periodo preconcepcional y el primer trimestre; en pacientes estables se puede discontinuar el tratamiento tomando un estabilizador del estado de ánimo antes del parto; no obstante, la suspensión del tratamiento de mantenimiento se asocia con altas tasas de recaída, especialmente si la suspensión ocurre de forma abrupta, por lo tanto la medicación debe ser suprimida de forma gradual, esto debe ser ensayado tiempo antes que la paciente planifique un embarazo, estrategia que precisa la eutimia de la paciente, otorgando información en relación con la evolución de la enfermedad en ausencia de fármacos. De ser exitosa, brinda mayor confianza al experimentar una ausencia de descompensación, similar a la que se esperaría ante la suspensión del tratamiento durante la organogénesis. De apreciarse síntoma de descompensación durante el ensayo, la terapia antirrecurrencial debe reiniciarse inmediatamente.^{1,3,7}

Para las mujeres con historia de múltiples y frecuentes recurrencias de manía o depresión bipolar, deben considerarse varias opciones en su abordaje. Algunas pacientes pueden elegir discontinuar el estabilizador del estado de ánimo previo a la concepción, o continuar el tratamiento hasta que el embarazo sea verificado, una vez confirmado, suspender gradualmente el estabilizador del estado de ánimo, ya que la circulación útero placentaria no se establece hasta aproximadamente dos semanas postconcepción, siendo mínimo el riesgo de exposición fetal. Si la historia de la paciente incluye autoagresión, tiempo prolongado para su recuperación, deterioro en su insight o pobre sistema de soporte, el tratamiento farmacológico puede reducir el riesgo tanto para la madre como para el feto.^{1,13}

Se debe tomar en cuenta que las mujeres con enfermedad grave tienen mayor probabilidad de continuar el tratamiento durante todo el embarazo, así que si nos encontramos con una paciente con recurrencias frecuentes, mantener el tratamiento con un estabilizador del estado de ánimo durante el embarazo podría ser la estrategia más prudente.^{3,4}

Cabe resaltar que cuando se considera tratamiento farmacológico durante el embarazo, los regímenes simples como la monoterapia son deseables aunque en ocasiones inalcanzables. Una variedad de opciones farmacológicas están disponibles para el manejo de trastorno bipolar. Alguno de estos tienen riesgos claramente documentados, mientras otros tienen un perfil de riesgo bajo durante el embarazo.^{2,13}

Además las mujeres embarazadas con trastorno bipolar deben ser informadas sobre el riesgo de recurrencia durante el puerperio. Las altas tasas de recurrencia reportadas sobrealta la necesidad de requerir tratamiento profiláctico. Datos sustentan el tratamiento con litio, el cual reduce las tasas de recurrencia de 50% a 10%.³

Es de suma importancia considerar que el periodo postparto es un estadio de alto riesgo para exacerbación de los

síntomas, existe un riesgo siete veces mayor de admisión por un primer episodio y dos veces para un episodio recurrente en las mujeres puérperas. Es así como un tercio de las mujeres sin síntomas previos, suelen debutar a la enfermedad en el puerperio. El evento más temido es la psicosis postparto, la cual es una emergencia médica psiquiátrica, se ha demostrado un incremento de cien veces sobre la tasa base de 0.05%. Esta vulnerabilidad lleva a riesgos adversos para el desarrollo fetal resaltando la necesidad de manejo clínico eficiente durante la gestación. La instilación de los síntomas ocurre rápidamente durante las primeras dos semanas postparto. El cuadro puede presentarse con delirium, pudiendo ser indistinguible de un episodio maníaco o mixto. Dado el riesgo suicida o infanticida, su manejo debe ser en hospitalización cerrada, precisando de estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos o TEC.^{1,7,9}

Conclusiones

El trastorno bipolar es un desorden del estado de ánimo de difícil control, cuya importancia en el embarazo radica en las altas tasas de recaída y recurrencia debido al incorrecto establecimiento de tratamiento antes de la concepción, por ello resulta trascendental señalar tanto a la paciente como a su familia las complicaciones de un embarazo en un caso mal controlado, ya que la mayor tasa de recurrencia se reporta en el primer trimestre y de que existe mayor posibilidad de recaída en ausencia de tratamiento.

Actualmente existen guías de tratamiento para el manejo de este trastorno, sin embargo, al intentar ponerlas en práctica nos enfrentamos a ciertas limitaciones, debido a que los psicotrópicos poseen efectos teratogénicos que van desde malformaciones mayores a trastornos conductuales, los cuales se pueden incrementar si se utiliza politerapia o nos encontramos ante un caso de un embarazo no planificado, por lo cual el tratamiento se debe individualizar en cada caso.

Aunque la mayoría de la información existente en torno a este tema proviene de estudios observacionales, éstos nos brindan una amplia visión de: la situación en la que nos encontramos en torno al trastorno bipolar, del riesgo de los efectos adversos de los fármacos empleados en su manejo y de las acciones a seguir en las pacientes en edad fértil que desean un embarazo.

La importancia del tratamiento del trastorno bipolar en el embarazo radica en las altas tasas de presentación de psicosis postparto y los efectos que esta produce en la vida de la madre y el producto.

Referencias bibliográficas

1. Gaviria Silvia Lucía. Tratamiento del trastorno afectivo bipolar en el embarazo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008;46 (1): 43-54
2. Nguyen Ha T. T., Sharma Verinder, McIntyre Roger. Teratogenesis Associated with Antibipolar Agents. *Adv Ther* (2009) 26 (3):281-294
3. Yonkers Kimberly A., Wisner Katherine L., Stowe Zachary, et al. Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J Psychiatry* 2004; 161:608-620
4. Viguera Adele C., Whitfield Theodore, Baldessarini Ross J., et al. Risk of Recurrence in Women with Bipolar Disorder During Pregnancy: Prospective Study of Mood Stabilizer Discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1817-1824
5. Correa Eduardo, Holmgren Dagnar. Trastorno bipolar en el periodo reproductivo. *Avances en Psiquiatría Biológica* 2005; 6: 32-48

6. Sharma Verinder. Management of Bipolar II Disorder during Pregnancy and Postpartum Period. *Can J Clin Pharmacol* Vol 16 (1) Winter 2009:e33-e41
7. Correa E1, Martínez JC2, Ivanovic-Zuric F3, Uribe D4. Enfermedad bipolar en la mujer en edad fértil. *Rev CESMed* 2006; 20 (2): 35-52
8. Cohen Lee S. Treatment of Bipolar Disorder During Pregnancy *J Clin Psychiatry* 2007;68 (suppl 9)
9. Newport Jeffrey, Viguera Adele C., beach Aquila J., Ritchie James C., Cohen Lee S., Stowe Zachary N., Lithium Placental Passage and Obstetrical Outcome: Implications for Clinical Management During Late Pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2162-2170
10. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord* 2009; 11: 559-595
11. Viguera Adele C., Cohen Lee S., Bouffard Suzanne, Whitfield T. Hatch, Baldessarini Ross J., Reproductive Decisions by Women With Bipolar Disorder After Prepregnancy Psychiatric Consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2102-2104
12. Menon Sharmila J. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet* (2008) 277:1-13
13. Dodd Seetal, Berck Michael. The Safety of Medications for the Treatment of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Puerperium. *Current Drug Safety*, 2006, 1, 25-33
14. Lateef Tarannum Musvee, Nelson Karin B., In Utero Exposure to Antiepileptic Drugs: Teratogenicity and neonatal Morbidity. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007, 7:133-138
15. Wieck A., Rao S., Sein K., Haddad P. M. A survey of antiepileptic prescribing to women of childbearing potential in psychiatry. *Arch Womens Health* (2007) 10: 83-85