

Enfermedad bipolar en la mujer en edad fértil

Bipolar disease in women during fertile age

EDUARDO CORREA DONOSO¹, JUAN CARLOS MARTÍNEZ², FERNANDO IVANOVIC-ZUVIC³, DANIELA URIBE⁴

Forma de citar: Correa E1, Martínez JC2, Ivanovic-Zuvic F3, Uribe D4. Enfermedad bipolar en la mujer en edad fértil. Rev CES Med 2006; 20 (2):35-52

RESUMEN

Durante la adolescencia, la mujer se hace particularmente vulnerable a los trastornos del ánimo, estimándose que un 20 % de las mujeres entre 15 y 24 años desarrollan un episodio depresivo mayor, el doble de lo observado en el sexo masculino. Las enfermedades del ánimo de inicio temprano en la vida, se asocian con un curso más severo y ominoso; estando las mujeres más expuestas a presentar enfermedades médicas como trastornos tiroideos y obesidad, abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y de la alimentación, entre las patologías psiquiátricas. Particularmente la enfermedad bipolar por su curso tórpido, fásico, recurrente e imprevisible, precisa de una intervención precoz y sostenida a lo largo del tiempo, que tenga como objetivo próximo alcanzar y mantener la eutimia y lograr que cuando la joven tome la decisión de embarazarse pueda hacerlo con el menor riesgo posible de recidiva.

Se presenta una revisión de los fármacos más utilizados como parte del arsenal terapéutico de la enfermedad bipolar, con diversas consideraciones relacionadas al embarazo, parto y lactancia.

¹ Psiquiatra. Profesor Asistente de Psiquiatría, Unidad de trastornos bipolares Clínica Psiquiátrica Universidad de Chile y Jefe Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Clínica Reñaca, Viña del mar. E-mail: ecorrea@redclinicauchile.cl

² Psiquiatra, Unidad de adolescencia del Hospital Naval "A.Nef" Viña del Mar Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Clínica Reñaca, Viña del mar

³ Psiquiatra, Jefe Unidad de Trastornos Bipolares, Profesor Asociado de Psiquiatría Clínica Psiquiátrica Universitaria Universidad de Chile.

⁴ Estudiante de medicina de la Universidad Andrés Bello de Santiago de Chile.

Recibido: 24 agosto / 2006. Revisado: 15 septiembre / 2006. Aceptado: 30 octubre / 2006.

PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar

Género

Embarazo

Lactancia

SUMMARY

During teenage years, women are particularly vulnerable to mood disorders, with 20% of major depressive episodes developed between ages 15 and 24 years old, which doubles the incidence observed in men. Early onset mood disorders are associated with a more severe and less favourable outcome, being women more exposed to medical diseases such as obesity and thyroid gland disorders, substance abuse, anxiety disorders and eating disorders. Bipolar disorder, with its torpid, phase-like, recurrent and unpredictable course, demands an early and sustained intervention along time, with the aim to fulfill and maintain euthymia and to have a pregnancy whenever the young woman wants it, without the risk of relapse.

It is presented a review of the most used medications for bipolar disorder, and the observations that have to be considered related to pregnancy, birth and nursery.

KEY WORDS

Bipolar disorder

Gender issues

Pregnancy

Nursery

INTRODUCCIÓN

Durante la adolescencia, la mujer se hace particularmente vulnerable a los trastornos del ánimo, y entre ellos, a la depresión mayor. (1) Hasta ese momento de la vida, su prevalencia es similar para

ambos sexos, constituyendo la menarquia -inicio de la pubertad- el hito que define el incremento de los trastornos depresivos, manteniéndose elevada durante toda la vida fértil de la mujer. Si bien la prevalencia de los trastornos del ánimo en la adolescencia no está bien definida, Kessler y cols. señalan que un 20 % de las mujeres entre 15 y 24 años desarrollan un episodio depresivo mayor, el doble de lo observado en el sexo masculino. (2)

Es sabido que la prevalencia de una enfermedad depende de los criterios de su definición así como de los métodos de evaluación utilizados. La sensibilidad y especificidad de los instrumentos utilizados para diagnosticar trastorno bipolar en la población general nos parecen cuestionables, por lo que nos parece altamente probable que las tasas de depresión estén elevadas en desmedro de los trastornos bipolares. Lo anterior es extensivo a la clínica, particularmente en la enfermedad bipolar del niño y adolescente, donde a menudo es mal diagnosticada, (1) como trastorno depresivo mayor, trastornos adaptativos, de personalidad, ansiosos y/o alteraciones conductuales. (2) Lo anterior, fundamentado en el predominio de fases mixtas y ciclos ultradiana por sobre las expresiones clásicas de la enfermedad bipolar. A esto se agrega la sobreposición de síntomas característicos del déficit atencional hiperactivo (DAH) y del trastorno conductual (TC), que además se asocian en comorbilidad al Trastorno Bipolar (TB). (3)

Autores como Lewinshon y cols estudian la prevalencia de vida de TB en 1 700 adolescentes entre 14 y 18 años, encontrando que 0,9 % y 1,4 % cumplen los principales criterios DSM IV para TB II y ciclotimia respectivamente; y 5,7 % los criterios de expresión fenotípica leve, que denominaron "the core-positive group", que incluía adolescentes con períodos caracterizados por humor expansivo, irritable y elevado, siendo ubicados en el grupo de los TB no especificados (NOS). (4) Por su parte, Kessler y cols. comunican prevalencias de 25 % para TDM y de 2 % para TB I a fines de la adolescencia. (5)

No sólo las características clínicas influyen en el error diagnóstico, sino además el desconocimiento y la incredulidad de la existencia de TB a edades más tempranas. Por ejemplo, en Alemania, Meyer y cols realizaron una encuesta a 251 psiquiatras, con una experiencia laboral aproximada de 17 años y un promedio de 620 pacientes evaluados por año, encontrando que un 63,6 % de los psiquiatras había realizado alguna vez el diagnóstico de TB en adolescentes, prevaleciendo una relación inversamente proporcional entre el planteamiento diagnóstico de bipolaridad y la edad del psiquiatra que realiza el diagnóstico. (6)

Datos obtenidos del estudio ECA, hace más de dos décadas, han sido reanalizados recientemente por Judd y Akiskal, sugiriendo que el TB tipo II es más frecuente en mujeres que en hombres. (7) Considerando que las fases depresivas son más prolongadas en este subgrupo que en el tipo I, no es extraño que las mujeres tengan una mayor probabilidad de ser diagnosticadas como unipolares, recibiendo antidepresivos (8,9) con los riesgos de inestabilidad y viraje que esto implica.

El inicio temprano en la vida se asocia con un curso más severo y ominoso, caracterizado por frecuentes síntomas psicóticos, estados mixtos (EM), mayor riesgo suicida, elevada comorbilidad con cuadros del eje I y tendencia al curso tórpido y crónico, representado tanto por más fases a lo largo de la vida, como por mayor número de días con síntomas depresivos. (10,11)

Además, las mujeres bipolares están más expuestas a presentar enfermedades médicas como trastornos tiroideos y obesidad, además de abuso de sustancias, trastornos de ansiedad y de la alimentación entre las patologías psiquiátricas. (12)

LA ADOLESCENTE BIPOLAR

Dos estudios diferentes (13,14) han reportado que la edad promedio para la primera fase se presenta

a los 19,8 y 28,1 años respectivamente. Observando con especial detalle el periodo de la adolescencia, más mujeres que hombres señalan haber presentado el primer episodio antes de los 20 años, debutando principalmente con episodios depresivos. (14) Perlis y cols. analizan la edad de comienzo de los primeros 1 000 pacientes que participan del *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), encontrando que la edad promedio de los primeros síntomas es de 17,3 años, iniciando la enfermedad una de cada cuatro personas antes de los 13 años, mientras que un tercio lo hace entre los 13 y 18 años, por lo que el inicio precoz de la enfermedad se observa en el 65 % de los pacientes. (15) Otro grupo, usando criterios diagnósticos más acotados para definir la primera fase, comunica que uno de cada cuatro bipolares presenta la enfermedad antes de los 20 años. (14)

En relación con la edad de inicio, la enfermedad bipolar suele eclosionar más precozmente que lo observado en la esquizofrenia, por lo que hoy en día, frente a la psicosis en una adolescente, siempre se debe investigar un trastorno anímico. (16)

Ante un primer episodio psicótico, resulta difícil distinguir entre manía aguda y esquizofrenia; obstáculo que se fundamenta con presencia de ideas bizarras y autoreferentes, con alucinaciones incongruentes con el estado de ánimo, abandono de sí misma, del entorno social y marcada pérdida del nivel premórbido, lo cual puede corresponder tanto a un estado mixto psicótico como a una esquizofrenia, provocando frecuentes, prolongados y muchas veces graves errores diagnósticos. Respecto a ésto, en otro texto, (17) hemos postulado una *máxima* que busca disminuir el riesgo de error, la que reza así: "Todo adolescente con un cuadro psicótico agudo es bipolar mientras no se demuestre lo contrario". En una adolescente psicótica alcanzar un certero diagnóstico diferencial es indispensable, por lo que se debe evitar inicialmente el uso de agentes antipsicóticos que enmascaren el cuadro clínico, entrevistar repetidamente a la enferma, observar el curso circadiano de los síntomas, proscribir el uso de antipsicóticos clásicos

evitando así la impregnación neuroléptica y el consiguiente aplanamiento, obtener de los familiares la máxima información posible y, si resulta necesario, examinar a la paciente junto con otros especialistas.

Tratamiento de la adolescente

• *Intervención psicosocial*

Quizás lo fundamental durante la adolescencia es enfrentar la negación y la resistencia tanto de la paciente como de su familia al diagnóstico y al tratamiento. La prevención de recaídas –uno de los objetivos más importantes en el manejo de la bipolaridad- descansa en la adherencia al tratamiento integral y en el cumplimiento de las pautas de autocuidado, indispensables para sostener la estabilidad. Lo anterior sólo se alcanza cuando se integran las intervenciones psicosociales. (18)

Trabajar con grupos de pares resulta un impacto positivo para las jóvenes; hemos observado así una mayor aceptación de la enfermedad. Esta modalidad genera un círculo virtuoso donde las alertas y recomendaciones de autocuidado surgen del diálogo con los pares.

Las intervenciones psicosociales deben extenderse a la familia, pues la adherencia al tratamiento dependerá en gran medida de una estrecha alianza de ésta con las metas terapéuticas. (19)

La sexualidad y los aspectos reproductivos de la adolescente ocupan un lugar de particular importancia. Episodios hipomaniacos, maniacos o mixtos se asocian con una exaltación de la impulsividad sexual en ellas, pudiéndose observar un inusual interés por esta temática, la que se puede expresar en conductas imprudentes y hasta promiscuas. Este tema debe ser precozmente abordado por el psiquiatra y por la familia, procurando mostrar cómo cambios importantes o bruscos en esta esfera suele ser una expresión de enfermedad, debiendo reforzar tanto la educación de los valores culturales como el conocimiento de las formas médicas de evitar un embarazo.

• *Tratamiento farmacológico*

Por tratarse de una enfermedad con un curso tórpido, fásico, recurrente, con una evolución natural imprevisible y donde la ausencia de un tratamiento eficaz aumenta el peligro de llegar al momento del primer embarazo con un alto número de fases, es preciso postular una intervención precoz, multifocal y sostenida a lo largo del tiempo, que tenga como objetivo próximo alcanzar y mantener la eutimia, evitando los síntomas subsindrómicos y como objetivo central lograr que cuando la joven tome la decisión de embarazarse, pueda hacerlo con el menor riesgo posible de recidiva.

Del arsenal farmacológico disponible, escasos fármacos parecen brindar cierta seguridad en el manejo de la bipolar adolescente. Si bien los niveles plasmáticos deseables y las dosis a utilizar deben ser similares a las indicadas en hombres y mujeres adultas, no es menos cierto que provocan síntomas y efectos colaterales indeseables con alguna mayor frecuencia que en adultos, tema que se revisará más adelante. Algunas características particulares tales como el alto riesgo de embarazo, sobrepeso, acné juvenil, ovario poliquístico y otros, deben influir en la elección farmacológica del clínico.

Carbonato de Litio

Pese a un irracional e inexplicable descenso en su uso, evaluando beneficios y perjuicios, nos parece que el carbonato de litio es un fármaco seguro y eficaz como estrategia de inicio en la mujer adolescente. A su perfil de estabilizador de amplio espectro (estabilizando desde la exaltación e inhibición de las funciones mentales comprometidas en el TB), se agrega su efecto antisuicida, (20-22) baja teratogenia, buena tolerancia y escasos a moderados efectos colaterales.

Dentro de sus limitantes está el aumento de peso en pacientes que no son advertidas de un control nutricional efectivo, lo que puede generar abando-

no de tratamiento. El acné se puede agravar con el litio, efecto perturbador para lo cual no parece haber estrategias plenamente efectivas, debiendo muchas veces suspender el estabilizador. (23)

Ácido valproico

Se ha asociado a potencial riesgo de compromiso ovárico, pero en adolescentes con vida sexual activa, lo más importante es el efecto teratógeno, siendo considerado en categoría D por la *Food and Drug Administration* (FDA). Su efecto deletéreo es tan precoz en el desarrollo del embrión que casi no otorga tiempo de reacción para evitar daños neurológicos irreparables,(24) como espina bífida. (25)

Por otra parte, en los últimos años se ha generado una creciente preocupación por la posible inducción de un síndrome metabólico por ácido valproico (VA); cuadro caracterizado por obesidad, hiperinsulinemia, dislipidemia, ovario policístico e hiperandrogenismo, el que se presentaría particularmente en mujeres jóvenes,(26) asociándose a un mayor riesgo cardiovascular. Isojarvi *y cols.* encuentran que este cuadro sería parcialmente reversible con la suspensión del ácido valproico y su sustitución por otro estabilizador. (27)

Frente a la prescripción de VA a una mujer en edad fértil, indicación, muchas veces indispensable, debería ir precedida de un estudio ginecológico y metabólico específico. (tabla 1)

Tabla No. 1
ÁCIDO VALPROICO: MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Evaluar la estricta necesidad de su uso

Informar respecto del alto riesgo de teratogenia

Indicar medidas a seguir frente a un eventual "atraso"

Realizar ecografía ginecológica previa (idealmente transvaginal)

Medir regularidad y duración de los ciclos menstruales

Evaluar antecedentes de oligomenorrea

Determinar Índice de Masa Corporal (IMC)

Medir niveles plasmáticos de LH, FSH, testosterona libre, insulinemia basal

Asociar siempre ácido fólico (5 mg/día)

Las alteraciones de los parámetros anteriores, el aumento de peso superior al 20 %, aumento del perímetro de cintura, la prolongación del ciclo menstrual sostenido o la aparición de hipertriosis, constituyen signos de alarma que el clínico debe evaluar.

Recientemente, nuestro grupo ha publicado una revisión en relación con la hiperamonemia secundaria a VA, (28) seguida con varios estudios en curso donde hemos observado que cerca de la mitad de quienes lo reciben en dosis útiles, la presentan, resul-

tando reversible con el uso mantenido de L-carnitina (reporte personal Drs Herrera y Correa), desconociéndose hasta ahora el impacto que pueda tener su elevación sostenida en la función encefálica y eventualmente en la de la criatura en gestación.

Por todo lo señalado, el ácido valproico, pese a ser un excelente estabilizador, no debería ser un fármaco de primera línea en la mujer en edad fértil, debiendo restringirse a pacientes refractarias a otros esquemas más seguros.

Carbamazepina

La carbamazepina merece tres reparos principales que le impide formar parte de los fármacos de primera línea. Tiene una alta y precoz actividad teratogénica, es un potente antifólico e induce el metabolismo de otros fármacos (incluyendo entre otros a los anticonceptivos orales).

Lamotrigina

El medicamento lamotrigina, agente que estabiliza desde abajo hasta la eutimia, ha demostrado su eficacia en la ciclación rápida, en la depresión bipolar y en la terapia de sostenimiento. (29-31) Es bien tolerada, con escasos efectos colaterales, nula acción sobre el peso y el ciclo reproductivo y sobretodo sin efectos sobre la esfera cognitiva, elemento considerado cada vez más importante en la elección de un estabilizador. Hasta hace poco tiempo, había duda respecto de teratogenia del fármaco, sin embargo, información emergente del Registro Norteamericano de Drogas Antiepilépticas durante el Embarazo (NAAED) sugiere una asociación entre lamotrigina y un riesgo aumentado de hendidura oral cuando las madres han sido expuestas al fármaco durante el primer trimestre, por lo que resulta prudente evitar su uso durante ese período mientras no se disponga de más estudios. (32) Pese a lo anterior, se ha posicionado como un excelente fármaco para ser utilizado en mujeres con TB II. Dentro de sus limitantes estaría el carecer de propiedades antimaníacas y precisar de lenta titulación para evitar el riesgo de *rush* cutáneo, a veces tan grave como el síndrome de Stevens-Johnson.

Antipsicóticos atípicos

Varios antipsicóticos atípicos se han sumado recientemente a los fármacos que han evidenciado eficacia en algunos estadios clínicos de los trastornos bipolares, demostrando además seguridad en su uso. (33) La olanzapina, el más estudiado de los atípicos en bipolaridad de acuerdo a lo observado en 96 embarazadas estudiadas prospectivamente, parece no ser teratogénico. (34) Su mayor limitante

es el aumento de peso y el riesgo de síndrome metabólico, requiriendo de monitorización.

BIPOLARIDAD EN EL EMBARAZO

Los trastornos del ánimo durante el embarazo son un importante problema de salud, cuya prevalencia no ha sido claramente establecida y –por ende– muchas veces subtratada. Sus consecuencias se asocian con una mayor morbi-mortalidad de las afectadas, así como un aumento en la morbilidad de sus hijos. (35)

Es frecuente que las bipolares sean aconsejadas por sus médicos a evitar, posponer y en algunos países interrumpir un embarazo con el fin de evitar la recurrencia de la enfermedad y/o la exposición fetal a fármacos teratógenos. En un estudio reciente, Viguera y cols. (36) comunican que el 45 % de las pacientes recibió, de parte de algún especialista en salud mental, la recomendación de evitar el embarazo. Luego de consultar psiquiatras especialistas en TB, dos de cada tres de este grupo decide llevar a cabo el embarazo y sólo el 37 % restante mantiene la recomendación original de no embarazarse, la cual se asienta en los temores de la teratogénesis infantil y la potencial recurrencia. Nos parece que es preciso informar clara y adecuadamente respecto de los riesgos reales asociados a un eventual embarazo, así como considerar la autonomía de la paciente para tomar la decisión final.

La idealización romántica y algunas observaciones clínicas han sugerido que el embarazo reduciría el riesgo de recurrencia de enfermedades mentales, apareciendo por consiguiente como un factor protector, lo que carece de evidencia y resulta cuanto menos, controversial. (33) Un estudio realizado por el *National Institute of Mental Health* (NMIH) evaluó a 139 bipolares embarazadas, un tercio de las cuales reportaron un episodio anímico durante el embarazo y un 45 % haber presentado problemas emocionales severos durante su curso o en el primer

mes del puerperio. (37) Del mismo modo, Freeman y cols. (38) comunican que una de cada dos mujeres bipolares se tornan sintomáticas durante el embarazo.

Buscando un equilibrio entre beneficios y riesgos, factores a considerar para mejor decidir en relación con el tratamiento durante del embarazo serían los antecedentes anímicos previos de la paciente y el riesgo de mantener los medicamentos en uso. (39) Aquellas pacientes que requieran continuar su tratamiento farmacológico durante el primer trimestre deben evitar la exposición a múltiples fármacos, con el fin de minimizar el riesgo.

Las características de la enfermedad desaconsejan el brusco cambio de estabilizador, sugeriencia que cobra mayor peso en mujeres durante el curso de un embarazo, tanto por el riesgo de recaída como por la eventual exposición a una terapia asociada en un período que ésta se debe evitar.

El intento de suspensión gradual del tratamiento antes del embarazo (33) debe ser ensayado tiempo antes que la paciente planifique un embarazo, estrategia que precisa la eutimia de la paciente, otorgando valiosa 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 síntomas de descompensación durante el ensayo, la terapia antirrecurrencial debe reiniciarse. Es importante que estos ensayos se realicen sólo en pacientes que hayan mantenido por un largo tiempo la eutimia y que estén en control con el especialista. No existe consenso en lo que respecta al momento exacto en el que resulta conveniente reiniciar el tratamiento, pudiendo hacerse luego del primer trimestre del embarazo o bien observar de cerca la sintomatología de la paciente y reiniciarlo frente a la presencia de los primeros síntomas de inestabilidad anímica. (38,40) El seguimiento con cartas de ánimo que ayuden a graficar sus variaciones per-

mite elegir el período del año cuando el riesgo de inestabilidad sea menor.

Teratogenia

Ningún psicofármaco ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana para ser usado durante el embarazo. Los estabilizadores del ánimo y otros agentes usados en el tratamiento de una paciente bipolar embarazada son considerados mayoritariamente como fármacos de riesgo intermedio, (33) lo cual no permite excluir el riesgo de teratogenicidad, por lo cual se recomienda explicar detalladamente a la paciente y a su familia. La información debe ser consensuada con el obstetra y el neonatólogo debido a que facilita el trabajo en equipo frente al embarazo de una enferma bipolar, toda vez que constituye un embarazo de alto riesgo.

Durante periodos críticos, como el embarazo, resulta importante extremar medidas como la psicoeducación y los ritmos sociales. Técnicas de resolución de dificultades, basadas en la terapia cognitivo conductual logran atenuar los problemas e identificar soluciones específicas, revisando pasos a seguir y evaluando resultados. Lo anterior consiste en analizar aspectos del embarazo y de la enfermedad, en cada una de sus fases, reconociendo tanto síntomas y signos precoces como situaciones proclives a generarlos, enseñando estrategias para enfrentarlas. Resultan útiles estrategias para un mejor manejo del embarazo como un evento vital generador de estrés. (41)

El riesgo de malformaciones fetales relacionado con el uso materno de fármacos depende de las propiedades farmacológicas y del tiempo de exposición fetal. Durante los 32 días que siguen a la concepción se puede afectar el desarrollo y el cierre del tubo neural. La formación cardiaca se puede comprometer entre los días 21 y 56, mientras que el desarrollo de labios y paladar se puede comprometer entre los días 42 a 63. El segundo trimestre no está exento de riesgos, expresadas con malformaciones craneofaciales y la génesis de lo que lue-

go se presentará como teratogenia conductual (alteraciones cognitivas y del comportamiento). (39)

Teratogenia y litio

Es importante recordar que el litio está asociado al menor de los riesgos globales si se le compara con el ácido valproico y la carbamazepina, en tanto aún no hay suficiente evidencia de que el uso de nuevos estabilizadores resulte más eficaz para este propósito. Pese a lo anterior, la exposición a litio de igual forma debe ser motivo de cuidado.

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 población general, siendo la malformación cardiaca más frecuente la enfermedad de Ebstein. (42) Esa idea es mantenida por poco más de dos décadas hasta que Cohen y cols., luego de un interesante metaanálisis concluyen que el litio parece seguir siendo la opción más segura a usar durante el embarazo, pese al riesgo de enfermedad de Ebstein, la que se presenta sólo en el 0,05 % de las mujeres que reciben este fármaco desde la cuarta hasta la octava semana. (43)

Schou, al estudiar a 60 niños expuestos a litio durante el primer trimestre o todo el embarazo, no arrojó diferencias en el seguimiento de su comportamiento al compararlos con sus hermanos no expuestos, lo que sugiere ausencia de teratogenia conductual. (44)

Teratogenia y anticonvulsivantes

La exposición a los anticonvulsivantes se relaciona con un riesgo dos veces superior de malformaciones, (45) siendo las más frecuentes las del tubo neural (espina bífida, anencefalia), las craneofaciales, el retraso del crecimiento, la microcefalia y anomalías cardiacas. Incluso el rostro del paciente que ha recibido anticonvulsivantes recibe un particular nombre "cara anticonvulsivante", que se caracteriza por hipoplasia de la línea media, nariz corta con

anteroversión de las ventanas nasales y labio inferior largo. (46)

Valproato

El ácido valproico es un teratógeno humano. Información aportada por el *North American Pregnancy Registry*, otorga al uso de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo, un riesgo de malformaciones mayores (espina bífida, defectos cardíacos, anomalías múltiples) que alcanza al 10,7 % de los productos de mujeres que lo reciben en monoterapia, (47) coincidente con otros autores. (48)

Las anomalías del tubo neural fluctúan entre el 5 y el 9 %, particularmente defectos en el cierre lumbosacro, lo que implica un efecto farmacológico sobre la cresta neural. El riesgo mayor se alcanza entre los días 17 a 30 luego de la concepción, existiendo una relación dependiente de la dosis. (39)

Los efectos cognitivos de la exposición a ácido valproico *in útero* han mostrado que, si se compara con otros anticonvulsivantes en monoterapia, más niños expuestos a este fármaco precisarán de educación especial (49) y tendrán una reducción significativa del Coeficiente Intelectual verbal. (50)

Entre las complicaciones neonatales se incluyen desaceleraciones de la frecuencia cardiaca, hepatotoxicidad, hipoglicemia, disminución de los niveles de fibrinógeno, y un síndrome de abstinencia a valproato caracterizado por irritabilidad, nerviosismo, problemas en la alimentación y el tono muscular. (39,51)

No nos parece recomendable el uso de valproato en la mujer que desea embarazarse, ya que los efectos deletéreos de este estabilizador ya se habrán hecho presentes al momento en que la madre y el médico intenten reaccionar.

Carbamazepina

Al igual que el valproato, es considerado un teratógeno humano. Un estudio con un número

reducido de pacientes (n=35) evidenció una prevalencia de 11 % para alteraciones craneofaciales, 26 % para hipoplasia de las uñas y 20 % para retraso en el desarrollo. Entre el 0,5 y 1 % presenta anomalías del tubo neural. (39,46)

La teratogenicidad de la carbamazepina estaría dada por los metabolitos epóxidos (tóxicos), los cuales no se producen con el uso de la oxcarbazepina.

En cuanto al peso de nacimiento, se estima que éste sería unos 250 gramos menor a controles normales, siendo menor también el perímetro cefálico. (39,52) Pese a lo anterior, no habría evidencia clara respecto a déficit cognitivo secundario a la medicación. (53)

Para el uso de cualquier anticonvulsivante se recomienda el uso de 5 mg. diarios de ácido fólico, y para el caso particular de la carbamazepina se recomiendan suplementos de vitamina K para disminuir los riesgos de malformaciones de la línea media facial y también evitar hemorragias intrauterinas, facilitando el correcto funcionamiento de los factores de coagulación. Para éste último caso, se sugieren dosis de 20 mg/día durante el último mes de embarazo; debiendo administrarse al recién nacido 1 mg intramuscular de vitamina K. (54,55)

Lamotrigina

En relación a seguridad, una reciente estimación, extraída del registro de 414 embarazos con lamotrigina en monoterapia, constata que en mujeres expuestas al fármaco durante el primer trimestre, las malformaciones congénitas no sobrepasan el 2,9 %. Si bien la casuística es insuficiente, sugiere que la lamotrigina no sería teratogénica. (56-58) Un reciente reporte postula un riesgo aumentado de hendidura oral cuando las madres han sido expuestas al fármaco durante el primer trimestre. (32) Además, este fármaco puede provocar algunos problemas pues, al momento del parto, sus niveles en el plasma materno son similares a los del cordón umbilical, lo que revela una plena transferencia placentaria. Ohman y cols. han reportado

una lenta disminución plasmática de lamotrigina en el recién nacido alcanzando, a las 72 horas, el 75 % de la concentración original del cordón. Controlados dos o tres semanas posparto, los recién nacidos mantienen un 30 % de los niveles séricos originales. Como es de esperar, por los cambios ocurridos durante el parto y por la disminución de la inducción metabólica del fármaco, la concentración de lamotrigina alcanza en la madre, a las dos semanas posparto, un 170 % de la observada al momento del parto. Este fármaco se excreta en forma importante a la leche materna y pese al escaso reporte y baja pesquisa de efectos colaterales en el neonato, su uso durante la lactancia debería estar contraindicado. (59)

Antipsicóticos atípicos y teratogenia

Algunos antipsicóticos atípicos, que se han asociado a un significativo aumento de peso en las pacientes, pueden predisponer a las madres a obesidad e hiperglicemia, las cuales pueden aumentar el riesgo perinatal del niño. (60,61)

Mc Kenna y cols. comunican que de 151 mujeres expuestas a distintos atípicos en monoterapia, se presentó teratogenia sólo en un caso, lo que, pese a lo pequeño de la muestra, sugiere que se trataría de fármacos seguros. (62)

CONSIDERACIONES RESPECTO DEL LITIO EN EL EMBARAZO

Si bien el litio parece constituir la alternativa más segura, esto no sería suficiente para sugerir el cambio a este tratamiento en una mujer embarazada compensada con otro medicamento, lo que obliga al clínico a elegir bien la estrategia farmacológica cuando está frente a pacientes con planes o riesgo de embarazo. Los fármacos deben ser administrados fraccionadamente con el objeto de impedir pi-

cos plasmáticos, a pesar de no estar demostrado el beneficio que lo anterior significa para el feto.

Al revisar lo que ha ocurrido con la recurrencia luego de la discontinuación de litio en 257 pacientes con TB I en 14 estudios Suppes y cols. (63) encuentran que más del 50 % de los nuevos episodios ocurren dentro de las 10 primeras semanas de la suspensión del litio, siendo cinco veces más temprana la recurrencia de una fase maníaca que la de una depresiva. Los autores comunican que el riesgo de recidiva es mayor entre aquellos que suspenden el litio que en los pacientes que no estaban en tratamiento.

Uno de los aportes más interesantes en el estudio de la bipolaridad en la mujer es el que lleva a cabo Viguera y cols.,(64) quienes estudian el curso del TB I y II en mujeres embarazadas y no embarazadas que descontinúan el tratamiento con litio, observando que el riesgo de recaída es alto y muy similar en embarazadas (52 %) y no embarazadas (58 %). Observan un mayor riesgo de recidiva en bipolares con historia de cuatro o más episodios previos. Destacan como la forma de discontinuar el litio es determinante en la tasa y tiempo de recaída. Así, la interrupción del tratamiento de litio llevada a cabo en menos de 14 días, genera un porcentaje de recidiva del TB de un 63 % en estas mujeres, mientras que la suspensión gradual llevada a cabo entre dos y cuatro semanas sólo provoca recaída en un 37 %, describen además una recaída más precoz entre quienes hacen una retirada rápida. Estos hallazgos tienen gran importancia clínica en tanto evidencian que una suspensión gradual del litio, frente al embarazo de una paciente eutímica en tratamiento con este fármaco, ayuda a no exponer al feto a una malformación cardiaca. Además, la mujer puede volver a ser medicada con este fármaco de modo efectivo luego del tercer mes de embarazo corriendo, durante el período sin tratamiento, un escasísimo riesgo de recurrencia.

La litemia disminuye al progresar el embarazo por el aumento del *clearance* renal y de la filtración glomerular en la madre, lo que hace necesario realizar un control mensual del nivel plasmático como un ajuste de dosis para mantener los niveles terapéuticos. Las litemias deben ser más frecuentes en

el período perinatal, ya que se produce rápidamente una disminución en el volumen plasmático durante el parto y un consecuente aumento en la litemia, por lo que se aconseja disminuir la dosis de litio en un 50 % pocos días antes del parto, con el objeto de aminorar el riesgo de toxicidad materna y del recién nacido. Se sugiere mantener un monitoreo frecuente y estricto tanto de los niveles de litio, de la hidratación como de los síntomas de intoxicación durante el período de tiempo que comprende el trabajo de parto y posparto.

Terapia electroconvulsiva en el embarazo

Durante el embarazo, tanto frente a recaídas como recidivas, la terapia electroconvulsiva (TEC) es una opción segura. Revisiones recientes, (33,39,65) que suman más de 300 pacientes, confirman su eficacia y seguridad. Su uso en mujeres embarazadas es incluso menos riesgoso que la indicación de un fármaco potencialmente teratogénico. En este estado, la mujer tiene niveles muy altos de progesterona circulante, lo que eleva el umbral convulsivante, por lo que la primera descarga se debe hacer según los procedimientos habituales, para luego ajustar las siguientes descargas. Durante el procedimiento en esta particular condición, se debe controlar la eventual presencia de contracciones uterinas, evitar el uso de atropina y de barbitúricos con el objeto de impedir alteraciones cardíacas en el feto, asegurar una adecuada oxigenación, evitar la hiperventilación y facilitar una perfusión placentaria al mantener la gestante una posición de cubito lateral izquierdo. No hay evidencia de alteraciones en la organogénesis, problemas en el crecimiento intrauterino, alteraciones neonatales ni de teratogenicidad conductual.

BIPOLARIDAD EN EL POSPARTO

El puerperio es el período en que la mujer presenta el mayor riesgo de sufrir una descompensación psíquica grave o de ser hospitalizada por patología

mental (86), asociándose a un alto riesgo de inicio y recaída de fases anímicas. Es así como un tercio de las mujeres sin síntomas previos, suelen debutar a la enfermedad en el puerperio. (66)

La patología psiquiátrica constituye la principal variable relacionada con la mortalidad materna en el período perinatal; en particular, el suicidio resulta ser la causa de muerte en el 28 % de los casos. (67) En este período además, el impacto de la enfermedad trasciende y afecta tanto la calidad de la relación madre-hijo como el normal desarrollo psicoemocional del menor. (68)

En un estudio retrospectivo se comunica que dos de cada tres mujeres bipolares experimentan fases en el posparto, siendo la depresión la más frecuente. (69) Se enfatiza respecto de la importancia en el seguimiento de los síntomas durante el embarazo, ya que se observa que la presencia de síntomas afectivos durante éste tiene una alta correlación con episodios anímicos en el posparto.

El riesgo de descompensación puerperal de un TB es siete veces mayor que el de la esquizofrenia, y el evento más temido es la psicosis posparto, la que está estrechamente relacionada con el TB, toda vez que la mayoría de los episodios psicóticos puerperales se vinculan con trastornos del ánimo. (70) La psicosis puerperal, trastorno precipitado por un parto, ocurre aproximadamente en uno de cada 1000 partos en la población general, mientras que entre mujeres bipolares la frecuencia puede alcanzar a más de 200 de cada 1000 mujeres. En la expresión de este cuadro, a diferencia de lo observado en otras patologías psiquiátricas puerperales, los factores psicosociales del embarazo y posparto no juegan un rol de importancia. (71)

Al observar lo que ocurre en bipolares pertenecientes a familias con alta prevalencia de TB, se ha observado que el 57 % de aquellas que tienen una historia familiar de psicosis puerperal en un familiar de primer grado debutan con un episodio psicótico luego del primer parto, incidencia muy superior a la reportada entre bipolares que no tienen este

antecedente en sus familias; postulándose la presencia de un factor de vulnerabilidad familiar. (72) En relación a la recurrencia, se estima que entre el 25 % y el 90 % presentará nuevos episodios psicóticos en futuros puerperios. (34,66)

La psicosis posparto es una emergencia médico psiquiátrica. La instalación de los síntomas ocurre rápidamente durante las primeras dos semanas después del parto. El cuadro puede presentarse con *delirium* y, además, puede ser indistinguible de un episodio maníaco o mixto, pesquisándose frecuentemente síntomas de primer rango de Schneider, lo que explica su confusión con esquizofrenia. Dado el riesgo suicida o infanticida, su manejo debe llevarse a cabo en hospitalización cerrada, precisando un tratamiento inmediato con estabilizadores del ánimo, antipsicóticos o terapia electroconvulsiva. (73-75)

En un estudio de Viguera y cols. (64) observan durante 24 semanas lo que ocurre en un grupo de mujeres que se han mantenido estables durante 40 semanas de seguimiento luego de haber discontinuado el litio, constatando una gran diferencia entre bipolares embarazadas y no embarazadas. Estas últimas, mostraron una tasa de recidiva del 24 % en seis meses, mientras que la recurrencia posparto triplicó el riesgo de recidiva en relación a grupo control (70 %). En cuanto al tipo de fases, también se aprecia una diferencia en los dos grupos, con una prevalencia de 63 % para episodios depresivos o mixtos disfóricos en el grupo posparto versus 38 % en el grupo de las no embarazadas. Resulta interesante señalar que estos investigadores no encuentran diferencias en el riesgo de recurrencia comparando mujeres con TB tipo I y tipo II.

La profilaxis en el posparto está dirigida a prevenir la recurrencia de nuevas fases. (76) Si se considera el grupo de pacientes que no experimenta episodios de descompensación anímica durante su embarazo pero que tiene el antecedente de recurrencia en embarazos previos o antecedentes familiares positivos, la prevención de la recurrencia en el puer-

perio debe instar al clínico a proponerla después del primer trimestre de gestación. Por su parte, el riesgo de recurrencia en el posparto se puede reducir a través de la profilaxis con litio desde distintos momentos del embarazo e incluso indicándolo inmediatamente después del parto. (64) Pese a los antecedentes relacionados con la eficacia del litio en prevenir recaídas tras iniciar la profilaxis dentro de las primeras 48 horas luego del parto, Viguera y cols. consideran que ésta podría ser en muchos casos una opción tardía, por lo que aconsejan reintroducir el estabilizador desde el segundo trimestre o en las últimas dos o cuatro semanas de gestación. (33)

En términos generales, la profilaxis con litio reduce la tasa de recaída en el 50 % a menos del 10 % de los pacientes. (76,77)

Nos parece que la profilaxis con litio debe ser recomendada tanto si la paciente se ha mantenido sin medicación durante el embarazo como si lo ha recibido durante la gestación. Si ha recibido durante el embarazo otro fármaco, debe mantener el mismo esquema terapéutico.

Frente al antecedente de mala tolerancia o insuficiente respuesta previa al litio, tanto el uso de ácido valproico, carbamazepina como de un antipsicótico atípico serían alternativas correctas.

Dentro de los factores que parecen influir en la elección de un estabilizador del ánimo para profilaxis en posparto, la seguridad durante la lactancia parece ser central. Sin embargo, en la actualidad, no hay fármacos que permitan asegurar que el recién nacido pueda estar libre de eventos mientras es amamantado por una madre que recibe algún estabilizador, razón por la cual se sugiere no exponer al recién nacido a la lactancia materna.

BIPOLARIDAD Y LACTANCIA

El uso de fármacos durante este período es controversial. No hay estudios controlados donde

se evalúe el riesgo del recién nacido respecto del uso de estabilizadores del ánimo por parte de su madre. La lactancia se suele asociar con alteraciones del ritmo vigilia-sueño, por lo que es necesario evaluar el impacto que puede significar la parcial pero sostenida privación de sueño en una mujer bipolar. Por ello, se sugiere que la madre sea acompañada y relevada de responsabilidades de amamantar o alimentar a su hijo durante las noches de las primeras semanas de vida.

A diferencia del litio, la carbamazepina y el ácido valproico han sido considerados, en estudios preliminares, fármacos compatibles con la lactancia según el *Work Group on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics*. (78) Pese a estos hallazgos, la información científica conocida no permite brindar, tanto a las mujeres bipolares como a otras pacientes psiquiátricas vulnerables durante el puerperio, una razonable tranquilidad respecto de la seguridad de amamantar a su hijo. En muchos casos se seguirá enfrentando el dilema de decidir entre amamantar al hijo o usar fármacos para evitar la recurrencia.

Litio

La concentración en la leche materna fluctúa entre el 24 a 72 % de lo encontrado en el plasma materno. (79) Existen reportes de intoxicación por litio en lactantes con episodios de deshidratación, lo cual cede al suspender la lactancia. (79) Al respecto, cabe señalar que los niños hasta los cinco meses de vida extrauterina tienen una capacidad de depuración renal disminuida, por lo que, si un proceso patológico lleva a deshidratación podrían alcanzarse niveles tóxicos del fármaco. Por lo anterior, la American Academy of Pediatrics contraindica el uso del carbonato de litio durante la lactancia. (80) Si el litio es mantenido, todos los niños deben ser monitorizados en su concentración sérica y en su función tiroidea. (39,81)

Recientemente Viguera y cols, (82) presentan resultados de un estudio donde miden niveles de litio en madre, leche y lactantes (4 a 12 semanas de vida). No se observan efectos adversos en nueve

de 10 niños expuestos a lactancia natural, considerando que los niveles plasmáticos de litio en sus madres estaban en rangos terapéuticos. La concentración en los niños alcanza en promedio un 25 % de lo observado en sus madres, sin apreciarse alteraciones de función renal ni tiroidea durante el tiempo de observación.

A diferencia del litio, la *American Academy of Pediatrics* aprueba el uso de ácido valproico durante la lactancia. (80)

Dicha compatibilidad se basa en la baja concentración encontrada en la leche materna, con cifras que oscilan entre el 1 a 10 % respecto a los niveles plasmáticos de la madre; (79) mientras que los niveles séricos encontrados en los recién nacidos cuyas madres reciben ácido valproico alcanzan cifras que fluctúan ampliamente, entre el 4 % y 40 % de los niveles maternos, aunque se ha señalado que en la mayoría de los casos las cifras alcanzan entre un 1 a 12 %. (79) Si las madres reciben el fármaco sólo desde el posparto, los niños presentan niveles séricos sustancialmente menores. (39) La *American Academy of Neurology* apoya la lactancia con este psicofármaco, en pacientes epilépticas. (83)

Al igual que para el ácido valproico, la carbamazepina ha sido aprobada por la *American Academy of Pediatrics* durante la lactancia; (80) siendo excretada en la leche en rangos que fluctúan van desde el 25 a 65 % . (79) Por su parte, en el plasma del lactante las cifras resultan bastante amplias, oscilando entre el 7 al 65 %. (79) El uso de carbamazepina se ha asociado, en algunos casos, a disfunción hepática transitoria que cede al suspender la lactancia.

Considerando los efectos secundarios de los anticonvulsivantes anteriores, es aconsejable determinar enzimas hepáticas, bilirrubinemia y niveles plasmáticos de carbamazepina en los niños expuestos a ella, así como enzimas hepáticas y hemograma en los menores expuestos a ácido valproico.

Respecto a la lamotrigina la evidencia durante la lactancia es muy pequeña y hasta ahora no se reportan efectos adversos en estos niños. (81)

En cuanto a los antipsicóticos atípicos, un estudio reciente muestra un escaso paso de olanzapina a la leche materna, cercano al 1 % del nivel plasmático encontrado en la madre, no detectándose el fármaco en el plasma de los recién nacidos ni sintomatología clínica alguna. (84) Aunque el tamaño muestral es pequeño, la concentración, en la leche materna y en el plasma de los recién nacidos estudiados, orienta a que la olanzapina sería un fármaco seguro de usar en pacientes que se nieguen a suspender la lactancia natural.

Finalmente, nos parece fundamental proporcionar información y abordar los temores existentes en relación con el TB y el embarazo, educación y diálogo que se debe iniciar desde el momento en que existe una precisión diagnóstica, eligiendo periodos eutímicos, no esperando un embarazo para enfrentar el tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP, Austin NB. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord.* 2004; 6(4): 305–313.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey, I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord.* 1993; 29(2-3):85–96.
3. Kim EY, Miklowitz DJ. Childhood mania, attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: a critical review of diagnostic dilemmas. *Bipolar Disord.* 2002; 4(4): 215–225.
4. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar Disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology,

- comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995; 34(4): 454 – 463.
5. Kessler RC, Avenevoli S, Ries Merikangas K. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry* 2001; 49(12): 1002–1014.
 6. Meyer TD, Kosmann-Bohm S, Schlottke PF. Do child psychiatrists in Germany diagnose bipolar disorders in children and adolescents? Results from a survey. *Bipolar Disord*. 2004; 6(5): 426–431.
 7. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):123-131.
 8. Liebenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry*. 1996; 153(2):163-173.
 9. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2003; 26(3): 595–620.
 10. Geller B, Craney J, Bolhofner K, Nickelsburg MJ, Williams M, Zimerman B. Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):927-933.
 11. Tohen M, Hennen J, Zarate C Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL *et al*. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2):220-228.
 12. Frye MA, Altshuler LL, McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff K *et al*. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(5):883-889.
 13. Goodwin F, Jamison K. *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press; 1990.
 14. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a Bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(2):120-125.
 15. Perlis R, Miyahara S, Marangell L, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP *et al*. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the dystematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BP). *Biol Psychiatry*. 2004; 55(9): 875-881.
 16. Geller B, Zimmerman B, Williams M, Bolhofner K, Craney JL, Delbello MP *et al*. Six months stability and outcome of a prepuberal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10(3): 165-173.
 17. Correa E, Holmgren D. Trastorno bipolar en la mujer. En: Correa E, Jadresic E, Editores. *Psicopatología de la mujer*. Santiago: Editorial Mediterraneo; 2005.
 18. Callahan A, Bauer M. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3): 675-688.
 19. MacFarlane WR. *Multifamily groups in the treatment of severe psychiatric disorders*. New York: Guilford Press; 2002.
 20. Tondo L, Jamison K, Baldessarini RJ. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 836:339-351.
 21. Goodwin F, Ghaemi N. The impact of mood stabilizers on suicide in bipolar disorder: a comparative analysis. *CNS Spectr*. 2000; 5(2):12-18.

22. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003; 290 (11):1467-1473.
23. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Kreveld C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57(1-3):107-113.
24. FDA. gov [homepage on the Internet]. Maryland: Food and Drug Administration [cited 2005 May 22]. Available from: <http://www.fda.gov> Department of Health and Human Services.
25. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord*. 2004; 6(1):2-13.
26. Weller EB, Danielyan AK, Weller RA. Somatic treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27(1):155-178, x-xi.
27. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla V, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, *et al*. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 1998; 43(4):446-451.
28. Martínez JC, Correa E. Hiperamonemia secundaria a ácido valproico. *Trast Ánimo*. 2006;2: 34-43.
29. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, *et al*. A double-blind placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(11):841-850.
30. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2):79-88.
31. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, *et al*. A Placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9):1013-1024.
32. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Haebecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clin Mol Teratol*. 2006; 76(5)318.
33. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* .2002; 47(5):426-436.
34. Ernst C, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 4):42-55.
35. Stuart S, O'hara MW, Blehar MC. Mental disorders associated with childbearing: report of the Biennial Meeting of the Marce Society. *Psychopharmacol Bull*. 1998; 34(3): 333-338.
36. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield TH, Baldessarini RJ. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pre-pregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12): 2102-2104.
37. Blehar MC, DePaulo JR Jr, Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull*. 1998; 34(3): 239-243.
38. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, Keck PE JR. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(4):284-287.

39. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, *et al.* Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(4): 608-620.
40. Nonacs R, Viguera A, Cohen L. Risks of postpartum relapse in pregnant women with bipolar disorder. In: Syllabus and proceedings summary of the 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22, 1997; Toronto.
41. Bauer M, Mc Bride L. Structured Group psychotherapy for bipolar disorder. The life goals program. 2nd ed. New York: Springer Publishing; 2003.
42. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy I report from the Register of Lithium Babies. *Br J Med.* 1973; 2(58-59): 135-136.
43. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A re-evaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994; 271(2):146-150.
44. Schou M. What happened later to the lithium babies?. A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand.* 1976; 54(3): 193-197.
45. Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie M, Monow J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The women with epilepsy guidelines development group. *Seizure* 1999; 8(4):201-217.
46. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1989; 320(25): 1661-1666.
47. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB; Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology.* 2005; 64(6):961-965.
48. Alsdorf RM, Wyszynski DF, Holmes LB *et al.* Evidence of increased birth defects in the offspring of women exposed to valproate during pregnancy: findings from the AED pregnancy registry. *Birth Defects Res: Clin Mol Ther* 2004; 70:245.
49. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):15-21.
50. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, *et al.* The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(11):1575-1583.
51. Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neurosci* 1998; 23(4): 223-228.
52. Diav-Citrin O, Schechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic?. A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology.* 2001; 57(2): 321-324.
53. Scolnick D, Nulman I, Rovet J, Gladstone D, Czuchta D, Gardner HA, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA.* 1994; 271(10): 767-770.
54. Delgado-Escueta AU, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of pregnant women with epilepsy. *Neurology.* 1992; 42(4 Suppl 5):149-160.

55. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1998; 51(4): 944-948.
56. Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim report, September 1992 through March 2001. Research Triangle (NC): GlaxoSmith Kline Corporation; 2002.
57. Tennis P, Eldridge RR; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43(10):1161-1167.
58. Cunnington M, Tennis P, International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005; 64(6):955-960.
59. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000;41(6):709-713.
60. Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, Zipurski RD. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(1):136-137.
61. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325(73-75):1275-1276.
62. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (4):444-449; quiz 546.
63. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48(12): 1082-1088.
64. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(2): 179- 184.
65. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*. 1994; 45(5):444-450.
66. Hunt N, Silverstone T. Does puerperal illness distinguish a subgroup of bipolar patients? *J Affect Disord*. 1995; 34(2):101-107.
67. Oates M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. *Br Med Bull*. 2003; 67: 219-229.
68. Austin MP. Perinatal mental health: opportunities and challenges for psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 11(4): 399 – 407.
69. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, Keck PE JR. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(4):284-287.
70. Videbech P, Gouliaev G. First admission with puerperal psychosis: 7–14 years of follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(3):167-173.
71. Kumar R, Marks M, Wieck A, Hirst D, Campbell I, Checkley S. Neuroendocrine and psychosocial mechanisms in post partum psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993;17(4):571-579.

72. Jones I, Craddock N. Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(6):913-917.
73. Sutter A. Trastornos bipolares, embarazo y postparto En: Bourgeois M, Verdoux H (Eds.) *Trastornos bipolares del estado de ánimo*. Barcelona: Masson; 1997.
74. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE, van Hulst AM. Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. *Br J Psychiatry* 1991; 158:393-397.
75. Austin MP. Puerperal affective psychosis: is there a case for lithium prophylaxis? *Br J Psychiatry*. 1992; 161: 692-694.
76. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1995; 152(11):1641-1645.
77. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE, van Hulst AM. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centers. *Br J Psychiatry*. 1991; 158:393-397.
78. Breastfeeding and the use of human milk. American Academic of Pediatrics. Work group on Breastfeeding. 1997;100(6):1035-1039.
79. Chaudron L Ch. When and how to use mood stabilizers during breastfeeding. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000; 7:113-117.
80. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93:137-150.
81. Burt VK, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick VC, Muntean E. The Use of Psychotropic Medication During Breast-Feeding *Am J Psychiatry*, 2001; 158(7): 1001 – 9.
82. Viguera, Newport J, Ritchie J. Poster presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 21-26, Atlanta, 2005.
83. Holmes L, Harvey E, Coull B, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM *et al*. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-8.
84. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, Hackett LP, Wilson DA, Ilett KF *et al*. Transfer of Olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160(8): 1428-31.

