

Artículo de Revisión

# Trastorno bipolar en embarazo y lactancia: Análisis de las pautas de tratamiento según las Guías de Práctica Clínica

Belén Rodado León <sup>1,\*</sup>, Guillermo Lahera Forteza <sup>2</sup> y Jerónimo Sáiz Ruiz <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduada en Medicina, Universidad de Alcalá; email: belen.rodado@gmail.com

<sup>2</sup> Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Área de Psiquiatría, Universidad de Alcalá; Centro de Investigación en Salud Mental (CIBERSAM). email: guillermo.lahera@uah.es

<sup>3</sup> Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Área de Psiquiatría, Universidad de Alcalá; Hospital Ramón y Cajal. CIBERSAM. IRyCis

\* **Autora correspondencia:** belen.rodado@gmail.com

Recibido: 13-10-2017; Aceptado: 06-11-2017; Publicado: 30/11/2018

**Resumen:** El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad psiquiátrica crónica, caracterizada por fluctuaciones del humor, desde la manía hasta la depresión bipolar. Dado que suele debutar en adultos jóvenes, afecta a mujeres en edad fértil y embarazadas. El TB se asocia con mayor riesgo de efectos adversos en el embarazo, incluyendo aquellos relacionados con la medicación y posibles recaídas de la enfermedad. El objetivo de esta revisión sistemática es analizar la bibliografía reciente y de calidad sobre el tratamiento farmacológico del TB. Para ello se realizó una búsqueda sistemática en PubMed de artículos publicados entre 2012 y 2017, seleccionando aquellos de mayor calidad siguiendo los criterios de la guía PRISMA. Los psicotrópicos empleados en el TB, que incluyen principalmente litio, algunos antiepilépticos, antipsicóticos, antidepresivos y benzodiazepinas, se han asociado con efectos adversos tales como malformaciones congénitas, anomalías cardíacas, afectación del neurodesarrollo, síndrome de adaptación neonatal, abortos espontáneos y parto pretérmino, entre otros. Las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica (GPC) deben interpretarse con cautela, ya que tienen grados variables de evidencia y gran parte de los datos disponibles necesitan mayor investigación en futuros estudios. En conclusión, para manejar el TB durante el embarazo y lactancia, se debe utilizar el fármaco con mejor perfil de seguridad, con la mínima dosis eficaz, y en monoterapia si es posible, y es obligado monitorizar estrechamente la evolución de la mujer y de su hijo. Las GPC proporcionan un apoyo apropiado y necesario, pero siempre se debe individualizar el tratamiento.

**Palabras Clave:** Trastorno Bipolar; Embarazo; Lactancia; Psicotrópico; Litio; Antiepilépticos; Antipsicóticos; Antidepresivos; Teratogenicidad.

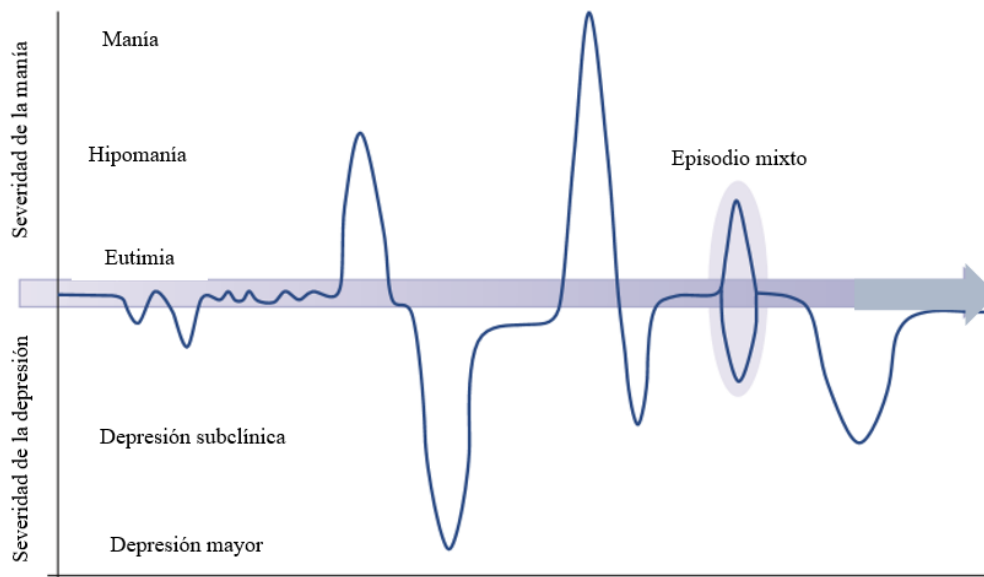
**Abstract:** Bipolar disorder (BD) is a psychiatric chronic disease, characterized by mood fluctuations, from mania to bipolar depression. Given that it usually debuts in young adults, it affects women in childbearing age and pregnant women. BD is associated with a higher risk of adverse outcomes during pregnancy, including those related to medication and possible relapses. The objective of this systematic review is to analyse recent and high-quality bibliography about the pharmacologic treatment of BD, by the means of a systematic research in PubMed, collecting articles published between 2012 and 2017, and selecting those with the highest quality according to the standards of the PRISMA guideline. Psychotropic medication used in BD, which is mainly lithium, some antiepileptic drugs, antipsychotics, antidepressants and benzodiazepines, has been associated with adverse outcomes such as congenital malformations, cardiac anomalies, neurodevelopmental problems, neonatal adaptation syndrome, spontaneous abortion and preterm delivery, among others. Recommendations provided by Clinical Practices Guidelines (CPG) must be interpreted with caution, given that they are based on variable levels of evidence, and most part of the available data needs to be further investigated in future studies. In conclusion, regarding the

management of BD during pregnancy and breastfeeding, we must choose the drug with the best security profile, using the minimum effective dose, in monotherapy if possible, and it is mandatory to monitor closely the evolution of the woman and her child. CPG provide an adequate and necessary support, but treatment must be individualized.

**Key words:** Bipolar Disorder; Pregnancy; Breastfeeding; Psychotropic; Lithium; Antiepileptic drugs; Antipsychotics; Antidepressants; Teratogenicity.

## 1. Introducción

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad psiquiátrica crónica y recurrente caracterizada por fluctuaciones del humor. Afecta a más del 1% de la población mundial, sin diferencias geográficas, étnicas o de estatus socioeconómico. El TB suele debutar en adultos jóvenes, y su tratamiento supone un desafío para las mujeres afectadas en edad fértil [1,2].



**Figura 1** Ejemplo gráfico de progresión del trastorno bipolar a lo largo del tiempo [2]

El TB se asocia con eventos adversos en el embarazo de las mujeres con y sin tratamiento, pero ese riesgo es significativamente mayor en las segundas. Dichos eventos incluyen prematuridad, cesárea, parto instrumental e inducción del parto, microcefalia, hipoglucemia neonatal, etc. [3]. Aunque estos sucesos se relacionan al menos parcialmente con factores de riesgo como tabaquismo y abuso de sustancias, déficits nutricionales, obesidad y violencia doméstica, es innegable el efecto de la propia enfermedad mental [4].

Las mujeres con TB tipo I tienen hasta un 50% de riesgo de presentar un episodio afectivo mayor perinatal por cada embarazo y postparto, siendo este riesgo algo menor para el tipo II y la depresión (alrededor del 40%) [5]. Se han observado tasas de recaída de hasta el 66% y 65% en el embarazo y el postparto respectivamente, en mujeres no medicadas, en comparación con el 23% y el 29% en las que sí habían mantenido la profilaxis [6,7]. Aunque los porcentajes entre diversos estudios pueden variar, la amplia diferencia se mantiene, lo que apoya el carácter esencial de la profilaxis [8].

La importancia de prevenir una descompensación psiquiátrica en el embarazo radica en que esta puede afectar tanto a la madre como al neonato y conducir a complicaciones tales como insomnio, abuso de sustancias, peor vínculo madre-hijo, incapacidad para cuidar del bebé, delirios, alucinaciones, suicidio e infanticidio [9].

Entre las mujeres con TB se da mayor frecuencia de prácticas sexuales de riesgo y menor uso de medidas anticonceptivas, lo que redundaría en una mayor prevalencia de embarazos no planificados/no deseados [10]. Esto es un dato fundamental, dado que el mayor potencial teratógeno de los fármacos empleados en el tratamiento del TB se da durante el primer trimestre, incluyendo aquellas semanas en las que las mujeres aún no son conscientes de su embarazo y en las que tiene lugar la organogénesis. De ahí la importancia de estudiar la teratogenia y otros efectos asociados a estos fármacos [2].

Actualmente hay mucha información disponible para las pacientes con enfermedades psiquiátricas, por lo que muchas conocen los riesgos asociados a la medicación, y la interrumpen por miedo a la teratogenia. Esto es especialmente frecuente en las mujeres con trastornos afectivos, en comparación con las esquizofrénicas (39% frente al 25% de abandonos del tratamiento, respectivamente) [4,11,12]. Es decir, el embarazo es un fuerte determinante de interrupción del tratamiento, y si esa interrupción es brusca aumenta mucho el riesgo de recaída, especialmente en el postparto y en primíparas [6]. Por tanto, cuando esté indicado suspender la medicación, debe hacerse gradualmente de acuerdo con el consejo médico [2].

El tratamiento del TB incluye una amalgama de fármacos como el litio, antiepilépticos estabilizadores del humor, antipsicóticos y antidepresivos. Sin embargo, hay poca información relativa a los riesgos y beneficios de los psicotrópicos durante el embarazo y lactancia, y las recomendaciones de las principales guías a veces son vagas o difíciles de aplicar en la práctica clínica [13].

El objetivo de esta revisión es recopilar la información de mayor calidad en la literatura reciente acerca del tratamiento farmacológico del TB en el embarazo y la lactancia. En base a eso, y partiendo de las recomendaciones de la última Guía de Práctica Clínica (GPC) para Trastorno Bipolar del Ministerio de Sanidad, publicada en 2012 y elaborada por la Universidad de Alcalá de Henares y la Asociación Española de Neuropsiquiatría (UAH/AEN) [14], se pretende redactar unos principios generales sobre el manejo de esta enfermedad en esta etapa tan crucial para las mujeres afectadas.

## 2. Material y Métodos

En esta revisión se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PubMed de artículos originales de los últimos cinco años (de mayo de 2012 a marzo de 2017), restringiéndola a artículos en inglés y español, y relativos a humanos. Los términos clave empleados fueron los siguientes: "bipolar disorder", "antiepileptics", "valproic acid", "valproate", "carbamazepine", "lamotrigine", "antipsychotics", "olanzapine", "clozapine", "haloperidol", "risperidone", "quetiapine", "benzodiazepines", "lorazepam", "clonazepam", "antidepressants", "paroxetine", "venlafaxine", "mood stabilizers", "lithium". Cada una de estas palabras se combinó paralelamente en la búsqueda con "pregnancy OR pregnant OR postpartum OR lactation OR breastfeeding OR newborn OR neonatal OR postnatal". Otras búsquedas realizadas, más específicas en relación con ítems concretos de algunos fármacos, fueron: "antiepileptics AND folic acid", "lamotrigine AND cleft palate", "antidepressant AND abortion", "paroxetine AND malformation", "paroxetine AND cardiovascular", "withdrawal syndrome OR postnatal adaptation syndrome AND antidepressants", "serotonin syndrome AND pregnancy OR neonatal". Se seleccionaron 214 artículos relacionados, y se incluyeron finalmente 67 en base a una lectura crítica siguiendo los criterios de la guía PRISMA y parámetros de calidad, con preferencia por estudios de cohortes y de casos y controles, metaanálisis que incluyeran estudios de calidad, y revisiones sistemáticas.

La inclusión y exclusión de artículos se realizó en función de la relación con el tema a tratar, la consistencia de las conclusiones, y las limitaciones metodológicas, además de emplear marcadores de calidad consultados en Web of Science y Scopus. Los parámetros consultados fueron: Factor de Impacto, el percentil del Factor de Impacto medio (Average Journal Impact Factor percentil), y cuartil del artículo en su categoría según Journal Citation Reports (JCR). Se excluyeron aquellos artículos por debajo del Average JIF percentil 50, o por debajo del cuartil 2 (Q2) en la categoría de la revista.

Para seleccionar artículos relevantes, también se tuvo en cuenta el parámetro bibliométrico Field Weighed Citation Impact (FWCI), consultado en Scopus, y se excluyeron aquellos artículos con  $FWCI < 1$ .

Por último, se realizó una búsqueda de las Comunicaciones sobre Seguridad de Medicamentos de la Food and Drug Administration (FDA) publicadas entre 2012 y 2017, para tener en cuenta aquellas de interés en el TB.

Como ya se ha introducido, se ha revisado el capítulo de Embarazo y Lactancia de la GPC de 2012 sobre Trastorno Bipolar, y se empleó como base a seguir la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) de 2014, que recoge las recomendaciones más completas acerca de los fármacos empleados en mujeres con TB en edad fértil, embarazadas y lactancia [15].

### 3. Resultados

#### 3.1. Litio

Los estudios sugieren que el litio es un teratógeno débil en humanos [16]. Si bien no se ha encontrado asociación significativa con malformaciones congénitas graves, sí se ha observado relación con anomalías cardiovasculares por la exposición a litio, en particular en el primer trimestre [17]. Concretamente, se ha relacionado con la anomalía de Ebstein, aunque el riesgo absoluto es pequeño y los estudios recientes no han podido hallar una asociación estadísticamente significativa, por lo que se piensa que anteriormente se había sobreestimado el riesgo. Aun con todo, todavía hay una considerable incertidumbre en cuanto a su potencial teratogenicidad [9]. Dado el nivel de evidencia actual, la recomendación habitual para embarazadas tratadas con litio es realizar un ecocardiograma fetal en torno a las semanas 18-22 de gestación, y ultrasonidos de II nivel [16,17].

Se han comunicado otras complicaciones del embarazo relacionadas con el litio, como diabetes gestacional, polihidramnios, oligohidramnios, hipertensión, toxemia y poliuria/polidipsia, así como complicaciones neonatales incluyendo problemas respiratorios, ictericia, taquicardia, temblor, somnolencia e hipoglucemia. Además, se ha observado un aumento del riesgo de abortos espontáneos y de parto pretérmino [17,18].

En cuanto al crecimiento y el desarrollo cognitivo y conductual de niños expuestos a litio intraútero, no se ha encontrado evidencia de efectos a largo plazo [19].

En general se recomienda evitar el fármaco durante el embarazo y la lactancia, aunque últimamente ha habido una tendencia a considerarlo como opción en la lactancia debido a su efectividad en la profilaxis de psicosis postparto [21]. Los datos sobre otros posibles profilácticos (lamotrigina, olanzapina, quetiapina y risperidona) son muy escasos ya que solo se han investigado en pequeños estudios, aunque algunas guías los proponen como alternativa [6,7].

##### 3.1.1. Recomendaciones generales

- No ofrecer litio a embarazadas o mujeres que planeen un embarazo, salvo que los antipsicóticos no hayan sido efectivos.
- Si una mujer en tratamiento con litio se queda embarazada, considerar la interrupción gradual a lo largo de 4 semanas si ella está estable. Si no lo está, o tiene alto riesgo de recaída, considerar:
  - Cambiar gradualmente a un antipsicótico, o
  - Interrumpir el litio y reiniciarlo en el segundo trimestre, o
  - Continuar con litio si hay un alto riesgo de recaída y es improbable que el antipsicótico sea efectivo
- Si la mujer continúa con litio durante el embarazo:
  - Informar del riesgo de malformaciones cardíacas, y del riesgo de toxicidad para el bebé en la lactancia materna

- Comprobar los niveles plasmáticos mensualmente, y semanalmente desde la semana 36, dado que estos suelen descender durante el embarazo y deberemos modificar la dosis en consecuencia.
- Monitorizar el balance hídrico durante el parto
- Interrumpir el litio durante el parto y comprobar los niveles plasmáticos 12 horas tras la última dosis. [15,20]

### 3.2. Antiepilépticos

Las malformaciones más comunes asociadas a antiepilépticos son los defectos cardíacos, fisuras orofaciales, esqueléticas, urológicas y defectos del tubo neural. La teratogenia de los antiepilépticos se ha estudiado principalmente en mujeres con epilepsia, y los datos del United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register revelan un 9.3% (6.4-13.0) de malformaciones congénitas graves para valproato, 3% (2.1-4.2) para carbamazepina, 2% (1.4-2.8) para lamotrigina, y 2.2% (0.6-5.5) para oxcarbazepina. Además, la Academia Americana de Neurología concluye que la politerapia probablemente incrementa el riesgo de malformaciones en comparación con la monoterapia, y los regímenes que incluyen valproato representan el mayor riesgo [22], especialmente con concentraciones sanguíneas mayores a 70 µg/mL [12].

El valproato puede asociar hepatotoxicidad, toxicidad mitocondrial, encefalopatía hiperamoniémica, síndrome Reye-like en niños, reacciones de hipersensibilidad, y teratogenicidad [23]. En los últimos años existía creciente preocupación por una posible disminución del rendimiento cognitivo en niños expuestos a valproato en el embarazo, que no se había podido confirmar con estudios prospectivos y muestras amplias [14]. Esto se consiguió en el 2013, con el estudio de Efectos de Medicamentos Antiepilépticos en el Desarrollo Neurológico, que observó puntuaciones menores en escalas de conductas adaptativas, y mayor frecuencia de comportamientos atípicos, inatención y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños de 6 años expuestos a valproato en el embarazo, y en menor medida en los expuestos a carbamazepina [24]. En estudios posteriores no se ha encontrado la misma asociación para los antiepilépticos durante la lactancia materna [25].

La FDA, en consecuencia, desaconseja desde 2013 el valproato en embarazadas con epilepsia o TB, salvo que el fármaco sea indispensable, y recomienda que las pacientes que toman valproato consuman suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo, pues hay evidencia de que esto reduce el riesgo de defectos del tubo neural (ver tabla I) [26]. También se ha descrito la asociación entre exposición prenatal a valproato y trastornos del espectro autista (riesgo absoluto 4.42% [2.59-7.46]), que no se halló para carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina [27].

**Tabla I** Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos (5/6/2013): relación del valproato en embarazadas con disminución en puntajes de cociente intelectual (CI) en niños expuestos [26]

MEDICAMENTO	Valproato	Carbamazepina	Lamotrigina	Fenitoína
Número de niños	62	94	100	55
CI promedio (95% IC <sup>1</sup> )	97 (94-101)	105 (102-108)	108 (105-110)	108 (104-112)

<sup>1</sup> IC: intervalo de confianza.

Otro aspecto a confirmar era la asociación entre lamotrigina y fisuras orofaciales/paladar hendido. A pesar de que se ha encontrado asociación significativa entre los antiepilépticos y dicha malformación (odds ratio (OR) ajustado 1.34 [1.11-1.62]), no se ha podido confirmar la asociación con lamotrigina en monoterapia, lo cual concuerda con los datos del registro norteamericano de antiepilépticos [28].

Es recomendable monitorizar los niveles séricos de lamotrigina cada 4 semanas durante el embarazo, dado que probablemente sea necesario incrementar la dosis en un 20-25%. Tras el parto

deberá reducirse y monitorizar los niveles cada 1-2 semanas, con atención a posibles síntomas de toxicidad (ataxia, visión doble o borrosa, náusea, mareos) [29].

El perfil de seguridad de los antiepilépticos durante la lactancia es algo diferente con respecto al embarazo, como se resume en la tabla II.

**Tabla II** Antiepilépticos en la lactancia materna y sus efectos en el neonato [30]

	<b>Valproato</b>	<b>Carbamazepina</b>	<b>Oxcarbazepina</b>	<b>Lamotrigina</b>
EMPLEO	Seguro	Seguro	Moderadamente seguro	Moderadamente seguro
EFFECTOS ADVERSOS	Trombopenia, púrpura, anemia	Colestasis	No conocidos (datos limitados)	Apnea + crisis cianótica (1 caso), trombocitosis
MONITORIZACIÓN NIVELES PLASMÁTICOS	Si ictericia tardía (+ función hepatoiliar)	Si sedación e ictericia	X	Regularmente (+ recuentos plaquetarios)

### 3.2.1. Recomendaciones generales

No ofrecer valproato ni carbamazepina a mujeres que planeen un embarazo, estén embarazadas o considerando la lactancia materna. Si ya están en tratamiento, aconsejar interrupción gradual [15].

### 3.3. Antipsicóticos

Las mujeres en tratamiento antipsicótico durante el embarazo tienen mayor riesgo de eventos adversos, aunque los estudios hasta la fecha no han podido descartar un efecto sinérgico de los fármacos con la propia enfermedad de base [31]. Por ejemplo, se ha encontrado mayor riesgo de abortos espontáneos (riesgo relativo (RR) 1.34, [1.22-1.46]), pero probablemente se haya incurrido en sesgos por indicación o por gravedad. También se ha visto cierto riesgo de parto de niño muerto (RR 2.27 [1.45-3.55]), que es una tendencia a tener en cuenta en futuros estudios con corrección de errores sistemáticos [32].

Se ha relacionado la exposición a antipsicóticos con cierto riesgo de malformaciones congénitas, defectos cardiacos, recién nacidos pequeños para la edad gestacional y bajo peso al nacer, sin diferencias significativas entre antipsicóticos de primera y de segunda generación [31,33]. Los efectos de los antipsicóticos en el feto, sobre todo en su cerebro, no se conocen bien, pero es un tema a estudiar dados los efectos adversos de otros psicotrpicos [34]. Aunque se ha sugerido que la exposición prenatal a antipsicóticos podría influir en el desarrollo neuromotor en los primeros 6 meses de edad, se desconoce si es un déficit transitorio o uno de los primeros signos de una alteración persistente [35].

Los antipsicóticos de primera generación inducen hiperprolactinemia y afectan a la fertilidad. La literatura hasta ahora no ha mostrado evidencia de riesgo significativo de malformaciones. Muchos de ellos (incluyendo haloperidol, clorpromazina, flumazenilo) se han asociado con complicaciones perinatales como síntomas de retirada, inestabilidad de temperatura corporal, extrapiramidalismo, distrés respiratorio, convulsiones y retraso transitorio del neurodesarrollo [33].

Los antipsicóticos atípicos también están relacionados con complicaciones metabólicas maternas como la diabetes gestacional; en concreto, hay bastante evidencia de asociación con la clozapina, que además se ha asociado con el síndrome de niño hipotónico, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal y convulsiones, y es uno de los fármacos desaconsejados en la lactancia [33,36].

En cuanto al llamado "síndrome de adaptación neonatal", la FDA en 2011 publicó un aviso del riesgo de síntomas extrapiramidales o de retirada en el neonato; no obstante, se basaba en un estudio

con poco control de factores de confusión importantes, como el uso de concomitante de medicación, abuso de sustancias o alcoholismo, por lo que se precisan más estudios para conocer el riesgo real [37].

Al igual que con los antiepilépticos, se ha observado que la politerapia de antipsicóticos atípicos, en comparación con la monoterapia, supone un riesgo hasta dos veces mayor de hipertensión y diabetes gestacional, sufrimiento fetal e ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos neonatal [33].

Hay muy pocos datos sobre la seguridad de los antipsicóticos en la lactancia y sobre sus posibles efectos a largo plazo, pero quetiapina, olanzapina y risperidona parecen ser los más seguros hasta el momento y por tanto los más recomendados, siempre monitorizando al bebé ante sedación y otros síntomas, y teniendo en cuenta que los niveles de antipsicótico en la leche materna dependen del fármaco [15,21,38].

### 3.3.1. Recomendaciones generales

- Medir la prolactina en mujeres que tomen antipsicóticos que elevan la hormona y planeen un embarazo. Si está elevada, considerar cambiar a otro tipo de antipsicótico.
- Aconsejar a las embarazadas en tratamiento antipsicótico sobre dieta y control del peso, monitorizar la diabetes gestacional y ofrecer un test de sobrecarga oral de glucosa.
- Si una embarazada está estable con un antipsicótico y tiene riesgo de recaída si este se interrumpe, debe continuar con el fármaco.
- No ofrecer antipsicóticos depot a mujeres que planeen un embarazo, estén embarazadas o consideren la lactancia, a menos que responda bien al depot y tenga antecedentes de mala adherencia a medicación oral [15].

### 3.4. Benzodiazepinas (BZD)

Los estudios sobre ansiolíticos/hipnóticos en el embarazo son controvertidos, ya que algunos han encontrado asociación con fisuras orofaciales y anomalías cardíacas congénitas, pero todos ellos tenían importantes limitaciones en cuanto a factores de confusión que no habían podido excluirse de los análisis, principalmente el uso concomitante de antidepresivos [39]. Los escasos estudios de base poblacional sobre la teratogenia de las BZD se contradicen, ya que algunos no encuentran evidencia de un aumento de malformaciones congénitas graves, mientras que otros sí sugieren un mayor riesgo de malformaciones por la exposición en el primer trimestre, en particular a lorazepam y clonazepam, si bien el riesgo absoluto sería menor al 1%, por lo que en general se consideran moderadamente seguros. El diazepam se considera el más seguro pero su vida media es más prolongada, por lo que no es tan conveniente. Con la evidencia actual, se debe individualizar evaluando el balance riesgo/beneficio, intentado evitar las BZD en el primer trimestre cuando sea posible, y si no lo es, utilizar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para evitar riesgo potencial de malformaciones [40].

Algunos estudios antiguos informaron de un posible retraso mental a los 18 meses asociado a los ansiolíticos en el embarazo; sin embargo, un estudio relativamente reciente no encontró asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo del lenguaje a los 3 años, lo que va en contra de esta afirmación [41]. Otro estudio de cohortes aún más reciente encontró que niños de 6 años expuestos a BZD durante el embarazo presentaban con más frecuencia trastorno oposicionista desafiante y comportamientos agresivos, pero que dicha asociación no era independiente, sino relacionada con el efecto de la propia ansiedad en el embarazo [42].

La guía NICE recomienda no ofrecer benzodiazepinas en embarazo y lactancia, excepto para el tratamiento puntual de ansiedad o agitación severa, y se debe considerar interrumpir gradualmente las BZD en mujeres que planeen un embarazo, ya estén embarazadas o en la lactancia [15], evitando su uso especialmente al final del tercer trimestre, por la posible relación con el “síndrome del lactante hipotónico” [14].

### 3.5. Antidepresivos

Cada vez hay más consenso en que el uso de antidepresivos durante el embarazo, especialmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y posiblemente inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), se relaciona con abortos espontáneos, parto pretérmino y parto de niño muerto, si bien el riesgo no es unánime en todos los estudios [43 – 46] ya que algunos no encuentran asociación significativa, pero esto puede deberse a sesgos por la severidad de la propia depresión en los sujetos incluidos [47,48]. Aquellos autores que sí han hallado dicho riesgo coinciden en que este es mayor con la politerapia [43,45].

Los antidepresivos durante el embarazo no se han asociado claramente a malformaciones congénitas graves [49 – 52]; aunque existen estudios aislados que encuentran relación con algunas malformaciones específicas: ISRS con craneosinostosis, defectos musculoesqueléticos y pie deforme; tricíclicos con defectos de ojos, oídos, cara, cuello y digestivos; y venlafaxina con defectos respiratorios [53 – 56].

La mayor preocupación respecto a los antidepresivos es la asociación entre ISRS, especialmente paroxetina, y malformaciones cardiovasculares, incluyendo defectos septales cardiacos, especialmente con la exposición en el primer trimestre [49,51,55,57,58]. Sin embargo, algunos estudios con análisis fiables y con comparación en grupos de gemelos no han encontrado asociación significativa, lo que plantea la necesidad de más estudios al respecto para determinar si se ha sobreestimado el riesgo [59,60].

El uso de ISRS, venlafaxina y tricíclicos hacia la mitad de la gestación se ha relacionado con preeclampsia y hemorragia postparto [61,62]. Otro efecto más relacionado con los ISRS y con el tercer trimestre es la hipertensión pulmonar persistente del neonato, para la que algunos estudios hallan una débil asociación; sin embargo, aún no hay evidencia concluyente, tal y como ya afirmó la FDA en 2011 [63,64].

El uso de ISRS al final de la gestación también se ha relacionado con convulsiones infantiles [45] y con el síndrome de adaptación postnatal (sobre todo citalopram, fluoxetina y paroxetina); algunos estudios sugieren que la combinación con BZD podría incrementar el riesgo de este síndrome [65]. La abstinencia severa es muy poco frecuente (en torno al 3%), pero hasta el 22% de neonatos pueden presentar abstinencia moderada, con síntomas fundamentalmente neurológicos [66]. Por otra parte, los niños expuestos intraútero a venlafaxina pueden presentar un síndrome de retirada a modo de encefalopatía al nacimiento o en los primeros días de vida, que curse con taquipnea, alimentación pobre y convulsiones similares a mioclonías [67].

Aunque hay pocos datos al respecto, no se ha encontrado asociación entre los antidepresivos y alteraciones del comportamiento e intelecto de los niños expuestos, y con la evidencia actual no se puede afirmar que los ISRS se asocien a problemas futuros del desarrollo [44,68].

Por último, hasta la fecha los antidepresivos de primera elección en la lactancia materna son paroxetina y sertralina [69].

#### 3.5.1. Recomendaciones generales

- Para elegir un antidepresivo, tener en cuenta la respuesta previa a estos fármacos, el estado de la gestación, la incertidumbre sobre si los riesgos para el feto y la mujer se pueden atribuir a los fármacos o a otros factores, y el riesgo de síntomas de abstinencia en la mujer y el neonato.
- Discutir la lactancia materna considerando los beneficios de esta, la incertidumbre sobre los efectos de algunos fármacos en el lactante, y los riesgos asociados a cambiar o interrumpir una medicación previamente efectiva [15].



#### 4. Discusión

El desarrollo de tratamientos efectivos para el TB se ve obstaculizado por el escaso conocimiento sobre los mecanismos básicos de la enfermedad. La mayoría de los tratamientos introducidos en el manejo del TB se han basado en la extensión de su uso a partir de otras enfermedades, como los antiepilépticos, los antipsicóticos, los antidepresivos y la terapia cognitivo-conductual [1]. Esto condiciona que la mayoría de los estudios se hayan llevado a cabo en los pacientes originariamente subsidiarios de estos tratamientos [22,45,68].

Por ello, es fundamental el adecuado análisis de la literatura para seleccionar aquella extrapolable al TB, prestando atención a las limitaciones de los estudios según los diferentes grupos farmacológicos. Por ejemplo, en cuanto a los antiepilépticos, la literatura con respecto a los efectos cognitivos en los niños con exposición prenatal presenta múltiples limitaciones, como estudios no randomizados, muestras pequeñas, ausencia de grupos control adecuados incluyendo comparación directa con otros antiepilépticos, y duración inadecuada para establecer efectos acumulativos a largo plazo. La mayoría de estudios informan de efectos de los antiepilépticos con medidas globales, como el cociente intelectual, obviando más la atención, la memoria y la rapidez de procesamiento, parámetros mucho más sensibles para dichos efectos [22].

Todo lo anteriormente expuesto no invalida las recomendaciones actuales, sobre todo en lo referente a los hallazgos más recientes, como la asociación del valproato con autismo y con disminución del cociente intelectual de los niños expuestos intraútero [24], ya que hasta un pequeño riesgo relativo de estas patologías debe ser tenido en cuenta [27]. Simplemente, es un motivo para ser cautos al interpretar la información y aconsejar a las pacientes, y plantea la necesidad de futuros estudios que apoyen los hallazgos observados hasta la fecha.

Algo parecido sucede con los antipsicóticos, para las cuales se requieren estudios que examinen los efectos de estos fármacos individualmente, y controlen los factores de confusión. Esto permitiría aclarar si el riesgo de efectos adversos obstétricos y neonatales en relación con los antipsicóticos, es resultado de una verdadera relación causal o no [31]. Asimismo, es importante acotar la definición de ciertas entidades como el síndrome de adaptación neonatal, que también se ha relacionado con antipsicóticos, pero cuyos criterios clínicos no están claros y difieren de unos estudios a otros; de esa forma habría más evidencia que apoyara el aviso de la FDA de 2011 con respecto a este síndrome [37].

De igual manera, en cuanto a los antidepresivos, a pesar de que se hayan encontrado asociaciones con malformaciones en algunos estudios, la mayoría de dichos estudios presentan múltiples limitaciones metodológicas, los hallazgos no son consistentes y los riesgos absolutos son ínfimos, por lo que no hay una clara evidencia de teratogenia, como ya se ha reflejado en los resultados [50]. La excepción a esto probablemente sea la asociación de paroxetina con malformaciones cardiovasculares, para la cual hay una creciente evidencia que sugiere que este fármaco durante la organogénesis podría conllevar más riesgos que beneficios [57]. Otro efecto de los ISRS bastante comentado en los últimos años, y que no se mencionaba en la última GPC del Ministerio de Sanidad, es la hipertensión pulmonar persistente del neonato. Las mujeres que consideren el uso de ISRS deberían ser informadas sobre este posible efecto, qué tratamientos están disponibles en la institución en la que tendrá lugar el parto, y el éxito con el que se suele manejar esta entidad en el contexto del uso de ISRS, teniendo en cuenta que la evidencia sobre esta asociación aún es controvertida [63].

En el caso del litio, al contrario que los anteriores fármacos, su principal uso terapéutico sí es el TB [1]. A pesar de los años de experiencia con litio, aún es difícil llegar a conclusiones firmes sobre su seguridad en el embarazo. Los primeros estudios retrospectivos encontraron un riesgo hasta 400 veces mayor de anomalía de Ebstein y fueron decisivos para la recomendación de evitar totalmente el litio en el embarazo; sin embargo, la investigación realizada desde entonces sugiere que el riesgo absoluto no es ni de lejos tan elevado como se pensaba, por lo que actualmente se considera más razonable individualizar el tratamiento, haciendo balance entre el potencial daño al bebé y la estabilidad mental de la madre [6]. No obstante, el hecho de que los datos hasta el momento tengan poca significación estadística no quiere decir que no tengan relevancia clínica; es decir, incluso un

pequeño riesgo relativo justifica las recomendaciones de ecocardiografía fetal hasta tener más información [18]. Al igual que comentábamos en los antiepilépticos, estas recomendaciones se basan en los hallazgos de estudios no randomizados, que tienen un poder limitado para detectar defectos específicos raros. Sin embargo, si se aplica el mismo procedimiento a todos los brazos del estudio y se utiliza un diseño prospectivo y criterios de selección adecuados se pueden minimizar los potenciales sesgos, y esto es lo que se propone de cara a futuras investigaciones [17].

Esta revisión se ha realizado en base a los criterios comentados en esta discusión. Hay algunas limitaciones como la no disponibilidad de ensayos clínicos en esta materia, la dificultad de muchos estudios para obtener los tamaños muestrales necesarios, y la ausencia de metaanálisis en este trabajo. Pese a esto, esta revisión recopila información de calidad de los últimos cinco años, con preferencia por metaanálisis con análisis de calidad y revisiones realizadas acorde a los criterios de la guía PRISMA, y se han valorado especialmente los estudios prospectivos (aunque son más escasos, y por tanto también se han incluido estudios retrospectivos, al aportar estos gran parte de la evidencia actual).

## 5. Conclusiones

Esta revisión aporta una idea general de la situación actual en cuanto a los fármacos más utilizados para el tratamiento del TB en el embarazo y la lactancia. Apoya en líneas generales las recomendaciones de la GPC de 2012 de la AEN, aunque se han matizado algunos puntos y se han reseñado ciertas novedades. No obstante, es necesario investigar mucho más para entender cómo se desencadenan los episodios psicóticos en el embarazo y el parto, así como predecir cuáles son las pacientes de mayor riesgo y desarrollar tratamientos efectivos para las descompensaciones en este periodo [6]. Las principales ideas a extraer son las siguientes:

1. Antes de comenzar cualquier tratamiento en el embarazo/postparto, discutir con la mujer los riesgos y beneficios de todas las opciones disponibles. Si ya está en tratamiento, individualizar la decisión de continuar el tratamiento, modificarlo y/o suspender fármacos.
2. Considerar la derivación de pacientes con trastorno bipolar que planeen un embarazo a un servicio especializado en Salud Mental donde reciban el adecuado consejo preconcepcional.
3. En cuanto a la medicación psicotrópica:
  - a. Utilizar el fármaco con mejor perfil de seguridad para la madre y el feto, teniendo en cuenta la respuesta previa a la medicación.
  - b. Utilizar la dosis mínima eficaz, monitorizando y manteniendo los niveles dentro de rango terapéutico.
  - c. Si es posible, evitar la politerapia.
4. Si una mujer embarazada ha tomado psicotrópicos con riesgo teratogénico conocido en el primer trimestre:
  - a. Confirmar el embarazo cuanto antes.
  - b. Explicar que suspender o cambiar la medicación en este punto podría no reducir totalmente el riesgo de malformaciones fetales.
  - c. Explicar la necesidad de monitorización más estrecha y los riesgos para el feto si continúa con la medicación
5. Considerar siempre como opción la combinación del tratamiento farmacológico con medidas psicoterapéuticas.
6. Discutir la lactancia materna con todas las mujeres que hayan usado psicotrópicos en el embarazo y los requieran en periodo postnatal. Explicar los beneficios de la lactancia materna y los potenciales riesgos asociados a los fármacos, así como a la suspensión de estos [15].

A nivel internacional, cada vez hay mayor conciencia colectiva de las necesidades especiales de las mujeres con enfermedades psiquiátricas en el embarazo y el periodo perinatal. Su situación conlleva mayor incertidumbre y ansiedad tanto para las pacientes como para los profesionales encargados de su tratamiento, de ahí la importancia del consejo preconcepcional, programas de planificación familiar y el apoyo entre profesionales, además de conocer la información actualizada que permita una decisión médica adecuada e individualizada [70].

**Conflictos de Intereses:** los autores no declaran conflicto de intereses.

### Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

TB: Trastorno Bipolar

GPC: Guía de Práctica Clínica

UAH/AEN: Universidad de Alcalá de Henares/Asociación Española de Neuropsiquiatría

JCR: Journal Citation Reports

Q2: cuartil 2

FWCI: Field Weighed Citation Impact

FDA: Food and Drug Administration

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

CI: Cociente Intelectual

IC: Intervalo de Confianza

OR: Odds Ratio

RR: Riesgo Relativo

BZD: Benzodicepinas

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

### Referencias Bibliográficas

1. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet* 2013 May 11;381(9878):1672-1682.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet* 2016 Apr 9;387(10027):1561-1572.
3. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 2012 Nov 8;345: e7085
4. Taylor CL, Stewart R, Ogden J, Broadbent M, Pasupathy D, Howard LM. The characteristics and health needs of pregnant women with schizophrenia compared with bipolar disorder and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 2015 Apr 17;15:88
5. Di Florio A, Forty L, Gordon-Smith K, Heron J, Jones L, Craddock N, et al. Perinatal episodes across the mood disorder spectrum. *JAMA Psychiatry* 2013 Feb;70(2):168-175.
6. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *The Lancet* 2014 Nov 15;384(9956):1789-1799.
7. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2016 Feb 1;173(2):117-127.
8. Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengel KM, Steegers EA, Kushner SA. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 2012 Jun;169(6):609-615.
9. Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Aadal M, Spigset O. Changes in drug disposition of lithium during pregnancy: a retrospective observational study of patient data from two routine therapeutic drug monitoring services in Norway. *BMJ Open* 2017 Mar 1;7(3):e015738
10. Marengo E, Martino DJ, Igoa A, Scapola M, Fassi G, Baamonde MU, et al. Unplanned pregnancies and reproductive health among women with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015 Jun 1;178:201-205.

11. Man SL, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study. *PLoS One* 2012;7(12): e52339
12. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016 Jun;30(6):495-553.
13. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, Osborn DP, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess* 2016 Mar;20(23):1-176.
14. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. 1ªed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: [http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/GPC\\_510\\_Trastorno\\_Bipolar\\_compl.pdf](http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/GPC_510_Trastorno_Bipolar_compl.pdf)
15. NICE (National Institute for Clinical Excellence). Clinical Guideline 192. Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. London: NICE; 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
16. Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol* 2014 Oct 5;740:464-473.
17. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014 Jul;171(7):785-794.
18. Bergink V, Kushner SA. Lithium during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2014 Jul;171(7):712-715.
19. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EAM, Hovens JGFM, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012 6;88(6):375-378
20. Bogen DL, Sit D, Genovese A, Wisner KL. Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding. *Arch Womens Ment Health* 2012 Feb;15(1):69-72.
21. Pacchiarotti I, Leon-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016 Oct;26(10):1562-1578
22. Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 2016 Jan 19;86(3):297-306.
23. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem* 2013 Oct;46(15):1323-1338.
24. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy & Behavior* 2013 11;29(2):308-315.
25. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014 Aug;168(8):729-736.
26. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Productos con valproato para las convulsiones están contraindicados para la prevención de migrañas en mujeres embarazadas debido a disminución en puntajes de cociente intelectual (IC) en niños expuestos. [online]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm351985.htm>
27. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24;309(16):1696-1703.
28. Dolk H, Wang H, Loane M, Morris J, Garne E, Addor MC, et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology* 2016 May 3;86(18):1716-1725.
29. Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, Wisner KL. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2013 Nov;170(11):1240-1247.
30. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013 Aug 28;39:50
31. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015 May;125(5):1224-1235.

32. Sorensen MJ, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, Vestergaard M, Christensen J, Olsen J, et al. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy. *PLoS One* 2015 Jul 10;10(7): e0132280.
33. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open* 2013 Jul 13;3(7): e003062
34. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, Van Rheenen TE, Wang W, et al. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One* 2014 May 2;9(5): e94788
35. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry* 2012 Aug;69(8):787-794.
36. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health* 2017 Feb;20(1):1-9.
37. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ* 2015 May 13;350: h2298
38. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol* 2016 Jun;36(3):244-252
39. Ban L, West J, Gibson JE, Fiaschi L, Sokal R, Doyle P, et al. First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One* 2014 Jun 25;9(6): e100996
40. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry* 2013 Jan-Feb;35(1):3-8.
41. Odsbu I, Skurtveit S, Selmer R, Roth C, Hernandez-Diaz S, Handal M. Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 Mar;71(3):283-291.
42. Radojcic MR, El Marroun H, Miljkovic B, Stricker BH, Jaddoe VW, Verhulst FC, et al. Prenatal exposure to anxiolytic and hypnotic medication in relation to behavioral problems in childhood: A population-based cohort study. *Neurotoxicol Teratol* 2017 May;61: 58-65
43. Oyebo F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations. *Pharmacol Ther* 2012 Jul;135(1):71-77.
44. El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012 Jul;69(7):706-714.
45. Hayes RM, Wu P, Shelton RC, Cooper WO, Dupont WD, Mitchel E, et al. Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Jul;207(1):49.
46. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sorensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One* 2013 Aug 28;8(8):e72095
47. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2013 Apr;70(4):436-443.
48. Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013 Jan 2;309(1):48-54.
49. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry* 2013 Apr;74(4):293-308.
50. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013 Feb;127(2):94-114.
51. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG* 2014 Nov;121(12):1471-1481.
52. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016 Jan;118(1):32-36.

53. Yazdy MM, Mitchell AA, Louik C, Werler MM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during pregnancy and the risk of clubfoot. *Epidemiology* 2014 Nov;25(6):859-865.
54. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Jun;212(6):791-795
55. Wemakor A, Casson K, Garne E, Bakker M, Addor MC, Arriola L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *Eur J Epidemiol* 2015 Nov;30(11):1187-1198.
56. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open* 2017 Jan 12;7(1): e013372
57. Berard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016 Apr;81(4):589-604.
58. Zhang TN, Gao SY, Shen ZQ, Li D, Liu CX, Lv HC, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the first trimester and risk of cardiovascular-related malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2017 Feb 21;7: 43085
59. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014 Jun 19;370(25):2397-2407
60. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ* 2015 Apr 17;350: h1798
61. Palmsten K, Huybrechts KF, Michels KB, Williams PL, Mogun H, Setoguchi S, et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology* 2013 Sep;24(5):682-691.
62. Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ* 2013 Aug 21;347: f4877
63. Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014 Jan 14;348: f6932
64. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Paterno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015 Jun 2;313(21):2142-2151.
65. Salisbury AL, O'Grady KE, Battle CL, Wisner KL, Anderson GM, Stroud LR, et al. The Roles of Maternal Depression, Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment, and Concomitant Benzodiazepine Use on Infant Neurobehavioral Functioning Over the First Postnatal Month. *Am J Psychiatry* 2016 Feb 1;173(2):147-157.
66. Forsberg L, Naver L, Gustafsson LL, Wide K. Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants--clinical monitoring using Neonatal Abstinence Score. *PLoS One* 2014 Nov 3;9(11): e111327
67. Holland J, Brown R. Neonatal venlafaxine discontinuation syndrome: A mini-review. *Eur J Paediatr Neurol* 2017 Mar;21(2):264-268.
68. Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Pulver A, Streiner D, et al. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012 Nov;169(11):1165-1174.
69. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2015 Jan;30(1):4-20.
70. Dolman C, Jones I, Howard L.M. Pre-conception to parenting: a systematic review and meta-synthesis of the qualitative literature on motherhood for women with severe mental illness. *Arch Womens Ment Health* 2013 Jun;16(3):173-196

