



Capítulo 31/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS DURANTE EL EMBARAZO Y EL PERÍODO POSPARTO

Trabajamos para su tranquilidad...

Enfermedades psiquiátricas durante el embarazo y el período posparto

Ruta M. Nonacs, MD, PhD

Betty Wang, MD

Adele C. Viguera, MD

Lee S. Cohen, MD

Puntos clave

Epidemiología

- El embarazo no protege frente a los trastornos psiquiátricos.

Hallazgos clínicos

- Existe una cantidad creciente de información sobre la evolución de la enfermedad psiquiátrica durante el embarazo y la seguridad de los psicotrópicos en pacientes en edad reproductiva.

Complicaciones

- Con excepción de un anticonvulsivo, el valproato sódico, la mayoría de los psicotrópicos NO son importantes teratógenos.
- La depresión posparto es la complicación más frecuente de la obstetricia moderna y el tratamiento definitivo es fundamental para minimizar la morbilidad materna.

Perspectiva general

La consulta médica psiquiátrica de las pacientes obstétricas implica normalmente la evaluación y el tratamiento de una serie de patologías psiquiátricas. Aunque en algún momento se pensó que el embarazo era un período de bienestar emocional para las mujeres,¹ los estudios actuales indican que el embarazo no constituye un factor protector con respecto a la aparición o persistencia de los trastornos psiquiátricos.²⁻⁷ Dada la prevalencia de trastornos del estado de ánimo y por ansiedad en las mujeres en edad fértil,^{8,9} y el elevado número de mujeres que reciben tratamiento para estos trastornos, estas frecuentemente consultan antes de la concepción sobre el uso de psicotrópicos durante el embarazo. En las poblaciones no puerperales, hay una creciente evidencia científica de altas tasas de recaídas después de la interrupción de los psicotrópicos (p. ej., antidepresivos,¹⁰ estabilizadores del estado de ánimo,¹¹ antipsicóticos¹² y benzodiazepinas¹³), por lo que no es sorprendente que muchas mujeres que intentan suspender su tratamiento antes o después de la concepción puedan desarrollar síntomas recidivantes. Además, hay mujeres que sufren una enfermedad psiquiátrica de reciente comienzo durante el embarazo.^{2,6,14}

La evaluación psiquiátrica de las mujeres en esta situación requiere una valoración cuidadosa de los síntomas (como la ansiedad o la depresión) y determinar si estos síntomas son: 1) normales o patológicos; 2) manifestaciones de trastornos psiquiátricos de reciente comienzo, o 3) una exacerbación de un trastorno psiquiátrico previamente diagnosticado o no diagnosticado. Desafortunadamente, la detección de trastornos psiquiátricos durante el embarazo y el período posparto no se realiza de forma constante, e incluso cuando se identifica a mujeres embarazadas deprimidas el tratamiento definitivo frecuentemente no se administra.¹⁵ La detección de depresión durante el embarazo, seguida de un tratamiento meditado, puede minimizar la morbilidad materna y el posible impacto del trastorno psiquiátrico no tratado en el desarrollo del niño y el funcionamiento familiar.

El embarazo es una experiencia cargada de emociones que suscita un espectro de reacciones normales, incluidas una mayor ansiedad y reactividad del estado de ánimo. Las experiencias normales deben diferenciarse de las manifestaciones de los trastornos psiquiátricos. Cuando se determina que la enfermedad psiquiátrica está presente, el tratamiento implica una meditada ponderación de los riesgos y beneficios de las intervenciones propuestas, como el tratamiento farmacológico y los riesgos documentados^{16,17} y teóricos asociados con los trastornos psiquiátricos no tratados. En comparación con otras muchas enfermedades médicas, el tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo suele reservarse para situaciones en las que el trastorno interfiere de forma significativa en el bienestar materno-fetal; el umbral para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo tiende a ser más alto que en otras enfermedades. Además, las mujeres con antecedentes patológicos similares a menudo toman decisiones, en colaboración con sus médicos, muy diferentes sobre el tratamiento durante su embarazo.

Las decisiones relativas al inicio o al mantenimiento del tratamiento durante el embarazo deben reflejar una comprensión de los riesgos asociados con la exposición fetal a un fármaco concreto, pero también deben tenerse en cuenta los riesgos asociados con las enfermedades psiquiátricas no tratadas en la madre. La enfermedad psiquiátrica en la madre no es un acontecimiento benigno y puede causar una morbilidad significativa tanto para la madre como para su hijo; por tanto, interrumpir o retirar la medicación durante el embarazo.

Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo durante el embarazo

Aunque algunos estudios describen el embarazo como un período de bienestar afectivo^{1,18-20} que confiere «protección» frente a los trastornos psiquiátricos, al menos un estudio prospectivo describe tasas iguales de depresión mayor y menor (próximas al 10%) en mujeres embarazadas y no embarazadas. Otros estudios recientes también señalan síntomas depresivos clínicamente significativos durante el embarazo (depresión prenatal).^{2,6,21,22} Además, las mujeres con antecedentes de depresión mayor parecen presentar un mayor riesgo de depresión recidivante durante el embarazo, especialmente en el marco de una interrupción del tratamiento antidepresivo.^{5,23}

El diagnóstico de depresión durante el embarazo puede ser difícil debido a que los síntomas que frecuentemente se presentan durante un embarazo normal, como los cambios en el sueño y en el apetito, el cansancio y la disminución de la libido, no necesariamente indican un trastorno afectivo en evolución. Entre las características clínicas que pueden apoyar el diagnóstico de un trastorno de depresión mayor (TDM) se encuentran la anhedonia, los

sentimientos de culpa y desesperanza, y los pensamientos de suicidio. La ideación suicida no es infrecuente;²⁴⁻²⁶ sin embargo, el riesgo de conductas claramente autolesivas o suicidas parece ser relativamente bajo en mujeres que desarrollan depresión durante el embarazo.^{25,26} El tratamiento de la depresión durante el embarazo está determinado por la gravedad del trastorno subyacente. Las mujeres con síntomas depresivos de leves a moderados pueden beneficiarse de tratamientos no farmacológicos entre los que se encuentran la psicoterapia de apoyo, la terapia cognitivo-conductual (TCC)²⁷ o la psicoterapia interpersonal (PIP),²⁸ todas las cuales pueden mejorar los síntomas depresivos. Dada la importancia de las relaciones interpersonales en las parejas que esperan un hijo y las importantes transiciones que tienen lugar durante el embarazo y el posparto, la PIP es ideal en el tratamiento de las mujeres embarazadas deprimidas; datos preliminares pero alentadores apoyan la eficacia de esta intervención.²⁹ En las mujeres que no responden a las intervenciones no farmacológicas o que tienen síntomas más graves, deben considerarse los tratamientos farmacológicos.

Uso de antidepresivos durante el embarazo

Las numerosas revisiones publicadas a lo largo de la última década^{23,30-36} han aportado datos sobre los riesgos asociados con la exposición fetal a los antidepresivos. Aunque los datos acumulados en los últimos 30 años indican que algunos antidepresivos pueden usarse con seguridad durante el embarazo, la información sobre el espectro completo y la gravedad relativa de los riesgos asociados de la exposición prenatal a los psicotrópicos sigue siendo incompleta.

Como ocurre con otros medicamentos, generalmente se aprecian cuatro tipos de riesgo con respecto al posible uso de antidepresivos durante el embarazo: 1) riesgo de pérdida del embarazo o aborto espontáneo; 2) riesgo de malformación orgánica o teratogenia; 3) riesgo de toxicidad neonatal o síndromes de abstinencia durante el período neonatal inmediato, y 4) riesgo de secuelas neurológicas conductuales a largo plazo. Para orientar a los médicos que buscan información sobre la seguridad de los medicamentos que prescriben en pacientes en edad reproductiva, la Food and Drug Administration (FDA) ha establecido un sistema que clasifica los medicamentos en cinco categorías de riesgo (A, B, C, D y X) basado en datos derivados de estudios en humanos y animales. Los medicamentos de la categoría A se consideran seguros para su uso durante el embarazo, mientras que los de la categoría X están contraindicados y se sabe que suponen un riesgo para el feto que supera cualquier beneficio para el paciente. La mayoría de los psicotrópicos se clasifican como fármacos de categoría C, de los cuales no existen estudios en humanos y para los cuales «no se puede descartar el riesgo». Ningún psicotrópico se clasifica como seguro para su uso durante el embarazo (categoría A).

Desafortunadamente, este sistema de clasificación es a menudo ambiguo y puede llevar a establecer conclusiones injustificadas. Por ejemplo, ciertos antidepresivos tricíclicos (ATC) han sido identificados como fármacos de la categoría D, lo que indica una «fehaciente evidencia de riesgo», aunque el conjunto de datos disponibles no apoyan esta afirmación y, de hecho, indican que estos fármacos son seguros durante el embarazo.³⁵ Por tanto, el médico también debe consultar otras fuentes de información al asesorar a las pacientes sobre el posible uso de los psicotrópicos durante su embarazo. Debido a que los estudios aleatorizados controlados con placebo que evalúan los efectos del uso de medicamentos en poblaciones gestantes por razones obvias no son éticos, gran parte de los datos relacionados con el perfil

de seguridad de un medicamento en pacientes en edad reproductiva se derivan de estudios retrospectivos y de casos clínicos. Más recientemente, los estudios que evaluaron la seguridad de los antidepresivos en pacientes en edad reproductiva han utilizado un diseño prospectivo más riguroso,³⁷⁻⁴³ o han contado con grandes bases de datos administrativas o programas de vigilancia de defectos congénitos de carácter multicéntrico.^{44,45}

Recientemente se han publicado varios informes que describen la seguridad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes en edad reproductiva.³⁴⁻³⁶ Se dispone de datos recogidos de forma prospectiva de todos los ISRS, excepto de la fluvoxamina. Se estima que la incidencia de referencia de malformaciones congénitas graves en recién nacidos en EE. UU. es del 2-4%. Todos los estudios publicados han demostrado que el riesgo global de malformaciones en los recién nacidos expuestos a los ISRS no excede ese nivel de referencia. Estos informes proporcionan una tranquilidad relativa sobre el hecho de que, como grupo terapéutico, los ISRS no son importantes teratógenos. Sin embargo, unos informes recientes⁴⁶⁻⁴⁹ han señalado que la exposición a la paroxetina durante el primer trimestre de gestación se asocia con un mayor riesgo de defectos cardíacos, concretamente defectos del tabique auricular y ventricular. Aunque estos hallazgos llevaron a la FDA a cambiar la identificación de la categoría de la paroxetina de C a D, estudios aún más recientes^{44,45} no confirman la asociación entre la paroxetina y un aumento del riesgo de defectos cardíacos.

Tres estudios prospectivos y más de 10 retrospectivos han evaluado el riesgo de malformaciones orgánicas en más de 400 casos de exposición a los ATC durante el primer trimestre de gestación.³⁵ Bien evaluándolos individualmente o en su conjunto, estos estudios no muestran una asociación significativa entre la exposición fetal a los ATC y un mayor riesgo de cualquier anomalía congénita grave. Entre los ATC, a menudo se prefieren la desipramina y la nortriptilina, ya que son menos anticolinérgicos y es menos probable que exacerben la hipotensión ortostática que puede ocurrir durante el embarazo.

El bupropión puede ser una elección atractiva en mujeres que no han respondido adecuadamente a los ISRS o a los ATC. Los datos hasta el momento disponibles no han demostrado un mayor riesgo de malformaciones asociadas con el uso de bupropión durante el embarazo.⁵⁰⁻⁵² La información más reciente obtenida de un registro de mujeres embarazadas en tratamiento con el bupropión llevado a cabo por su fabricante incluye datos de 517 embarazos de mujeres expuestas al bupropión durante el primer trimestre. En esta muestra, hubo 20 niños con malformaciones graves. Esto representa un riesgo del 3,9% de malformación congénita, que es congruente con lo observado en mujeres no expuestas a un teratógeno.

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de otros antidepresivos durante el embarazo, incluidos los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como la venlafaxina (150 exposiciones)⁴³ y la duloxetina (208 exposiciones),³¹ la mirtazapina (n = 104),³⁷ la nefazodona (n = 89),³² y la trazodona (n = 58).³² Estos informes no aportan diferencias en los porcentajes de malformaciones entre los lactantes expuestos a antidepresivos y los controles no expuestos. Aunque estos informes son inicialmente tranquilizadores, se requieren muestras más grandes para establecer la seguridad de estos antidepresivos en pacientes en edad reproductiva. Se calcula que deben recogerse al menos de 500 a 600 exposiciones para demostrar un aumento de dos veces el riesgo de una malformación concreta con respecto a la observada en la población general. En general, los ISRS, concretamente la fluoxetina, el citalopram y la sertralina, son los antidepresivos más frecuentemente utilizados durante el embarazo.

Hay poca información disponible sobre la seguridad de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) en pacientes en edad reproductiva, y estos fármacos generalmente no se utilizan durante el embarazo, ya que pueden producir crisis hipertensivas al combinarse con fármacos tocolíticos, como la terbutalina.

A pesar de la creciente literatura científica que apoya la relativa seguridad de la exposición fetal a los ISRS, múltiples informes^{40,53-55} han descrito efectos adversos perinatales, incluidos una disminución de la edad gestacional, un bajo peso al nacer y una inadecuada adaptación neonatal en lactantes expuestos a estos antidepresivos. Sin embargo, otros investigadores^{38,56,57} no han observado dichas asociaciones. Un metaanálisis reciente indica que mientras que in utero la exposición a los antidepresivos puede tener efectos estadísticamente significativos en ciertos resultados del embarazo, los efectos observados fueron muy pequeños: de aproximadamente 3 días de menor edad gestacional, 75 g de menor peso al nacer y de menos de medio punto en la escala de Apgar en los minutos 1 y 5.⁵³ La diferencia significativa clínica de estos hallazgos es probablemente insignificante.

Varios estudios recientes han señalado que la exposición a los ISRS en el período próximo al parto puede estar asociada con resultados perinatales deficientes. La atención se ha centrado en una serie de síndromes de sufrimiento neonatal transitorios asociados con la exposición (o la retirada) a los antidepresivos in utero.⁵⁸ Entre los síntomas más frecuentemente comunicados en los recién nacidos se encuentran temblores, taquipnea, inquietud, aumento del tono muscular y aumento del llanto. Afortunadamente, estos síntomas parecen ser relativamente benignos y de corta duración, resolviéndose de 1 a 4 días después del parto sin ninguna intervención médica concreta.³⁶

Otro problema ha sido que el uso de ISRS en la madre puede estar asociado con un número mayor de lo esperado de casos de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPPRN). En un informe inicial publicado en 2006, el uso de un antidepresivo ISRS después de la semana 20 de gestación se asoció significativamente con un riesgo seis veces mayor de HPPRN, y en ese primer estudio se estimó que la HPPRN se producía en el 1% de los lactantes con exposición tardía a un ISRS durante el embarazo.⁵⁹ Desde ese informe inicial sobre este tema, otros tres estudios no han encontrado ninguna asociación entre el uso de antidepresivos durante el embarazo y la HPPRN,⁶⁰⁻⁶² y un estudio⁶³ demostró un riesgo mucho menor del 1% observado originalmente. Estos hallazgos, considerados en su conjunto, ponen en tela de juicio la existencia de una mínima asociación e indican que, si hay un riesgo, es mucho menor que el comunicado en el informe original de 2006.

Menos estudios se han centrado en los efectos a largo plazo de la exposición a los antidepresivos en el período prenatal. Los estudios realizados hasta la fecha han indicado que no había diferencias entre los niños expuestos a la fluoxetina o los ATC durante el embarazo y los niños no expuestos durante el embarazo en cuanto a su CI, lenguaje, carácter, conducta, reactividad, estado de ánimo, distraibilidad y nivel de actividad.^{41,56} Además, no parece haber diferencias en los niveles de internalización de conductas en los niños expuestos a ISRS durante el embarazo en comparación con los hijos de madres no deprimidas que no habían tomado medicación durante su embarazo.⁶⁴ Si bien los datos disponibles son tranquilizadores, serán necesarios más estudios sobre los efectos neuroconductuales a largo plazo de la exposición prenatal a los antidepresivos.

Un estudio reciente identificó una asociación entre la exposición a antidepresivos y un mayor riesgo de autismo.⁶⁵ En un estudio de casos y controles, la exposición prenatal tanto a los ISRS como a los inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas se asoció con un aumento pequeño pero estadísticamente significativo del riesgo de trastornos del espectro

autista (TEA), especialmente formas más leves del TEA sin discapacidad intelectual. Si bien este estudio inicial planteó preocupaciones con respecto a los efectos a largo plazo de la exposición a los ISRS, debe enfatizarse que uno de los principales retos en este tipo de estudio es que los resultados pueden ser confundidos con la indicación para el uso de los ISRS. En otras palabras, si una madre con depresión u otra enfermedad psiquiátrica tratada con un ISRS tiene más probabilidades de dar a luz a un niño con un TEA, se observará una asociación errónea entre la exposición a los ISRS y el riesgo del TEA.

En un estudio poblacional posterior de 626.875 nacimientos de Dinamarca, el uso de ISRS durante el embarazo no estuvo asociado con un riesgo significativamente incrementado del TEA.⁶⁶ Además, este informe demostró que el uso materno de ISRS antes del embarazo, pero no durante este, fue asociado con un mayor riesgo del TEA en su descendencia. Este aumento del riesgo asociado con el uso de ISRS antes del embarazo sugiere que cualquier riesgo asociado con la exposición a ISRS durante el embarazo puede estar relacionado con las indicaciones para su uso en lugar de a la exposición in utero a los ISRS.

Tratamiento farmacológico de la depresión durante el embarazo: directrices clínicas

En la última década se ha suscitado una mayor atención a la cuestión de cómo tratar mejor a las mujeres que sufren de depresión durante el embarazo. La experiencia clínica indicaba previamente que las mujeres disfrutaban de un estado de ánimo positivo durante el embarazo, pero datos más recientes señalan que subpoblaciones de pacientes pueden estar en riesgo de presentar una recidiva o de la aparición de una depresión de reciente comienzo durante el embarazo. También hay un mayor reconocimiento de que la depresión puede ejercer un efecto sobre el bienestar fetal y neonatal que debe tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones riesgo-beneficio.^{23,30,35,37,67}

La mayoría de las mujeres que sufren depresión durante el embarazo no reciben un tratamiento adecuado, aunque esta enfermedad sea relativamente frecuente.¹⁵ A pesar del creciente número de revisiones sobre este tema, el tratamiento de la depresión prenatal sigue siendo dirigido por la experiencia práctica, con pocos datos definitivos y ningún estudio terapéutico controlado para orientar el tratamiento. En ausencia de unas directrices bien definidas, los médicos deben trabajar en colaboración con la paciente para llegar a la decisión más segura basada en la información disponible. Deben evaluarse atentamente la historia psiquiátrica de una paciente, sus síntomas actuales y su actitud hacia el uso de fármacos psiquiátricos durante el embarazo, así como tenerla en cuenta ante cualquier decisión.

En pacientes con depresión menos grave, puede ser adecuado considerar la interrupción del tratamiento farmacológico durante el embarazo. Aunque no se dispone de datos sobre el uso de la PIP o la TCC para facilitar la interrupción del tratamiento antidepressivo antes de la concepción, tiene sentido seguir dicho tratamiento en mujeres que están planeando quedar embarazadas. Estas modalidades terapéuticas pueden reducir el riesgo de síntomas depresivos recidivantes durante el embarazo, aunque, como se señaló anteriormente, esto no se ha estudiado sistemáticamente. Es fundamental un control exhaustivo del estado afectivo durante el embarazo, incluso si se interrumpen todos los medicamentos y no es evidente la necesidad de la reintroducción de un antidepressivo. Las mujeres con antecedentes de enfermedades psiquiátricas tienen un alto riesgo de recaídas durante el embarazo, y la

detección y el tratamiento precoz de las enfermedades recidivantes pueden reducir significativamente la morbilidad asociada con dicha recidiva durante el embarazo.

Muchas mujeres que interrumpen el tratamiento antidepresivo durante su embarazo presentarán síntomas depresivos recidivantes.⁶⁸ En un estudio reciente, las mujeres que suspendieron sus tratamientos tenían cinco veces más probabilidades de recaídas que las mujeres que mantuvieron su tratamiento antidepresivo durante el embarazo.⁵ Por consiguiente, las mujeres con enfermedad depresiva recidivante o resistente pueden decidir en colaboración con su médico que la opción más segura es mantener el tratamiento farmacológico durante el embarazo para minimizar el riesgo de enfermedad recidivante. En este contexto, el médico debe intentar seleccionar los medicamentos que se utilizarán durante el embarazo, que deberán tener un perfil de seguridad bien definido para la edad reproductiva, lo que puede requerir el cambio de un psicotrópico a otro con un perfil más seguro durante este período. Un ejemplo sería cambiar la duloxetina, un medicamento sobre el que se tienen escasos datos sobre su seguridad en la edad reproductiva, por un fármaco como la fluoxetina o el citalopram. En algunas situaciones, puede decidirse el uso de un medicamento para el que falta información sobre su seguridad en edad reproductiva. Un escenario que destaca esta decisión es una mujer con enfermedad depresiva resistente que ha respondido solo a un antidepresivo en concreto para el que los datos específicos sobre su seguridad en edad reproductiva son limitados (p. ej., la venlafaxina). Puede optar por continuar con este medicamento durante el embarazo en lugar de arriesgarse a una posible recaída asociada con su interrupción o sustitución por otro con el cual esa paciente no tiene antecedentes previos de respuesta.

Las mujeres también pueden sufrir la aparición de síntomas depresivos de reciente comienzo durante el embarazo. En mujeres que presentan síntomas depresivos menores, deben valorarse en primer lugar estrategias terapéuticas no farmacológicas. La PIP o la TCC pueden ser beneficiosas para reducir la gravedad de los síntomas depresivos y reducir o evitar la necesidad del uso de medicamentos.²⁷⁻²⁹ En general, el tratamiento farmacológico se lleva a cabo cuando las estrategias no farmacológicas han fracasado o cuando se considera que los riesgos asociados con las enfermedades psiquiátricas durante el embarazo superan los riesgos de la exposición fetal a un medicamento concreto.

En situaciones en las que el tratamiento farmacológico está más claramente indicado, el médico debe intentar seleccionar el régimen farmacológico más seguro, usando, si es posible, medicamentos con el perfil más seguro en edad reproductiva. La fluoxetina y el citalopram, con datos bastante numerosos que apoyan su seguridad en edad reproductiva, pueden considerarse las opciones de primera línea. Los ATC y el bupropión también se han estudiado relativamente bien y pueden considerarse opciones terapéuticas razonables durante el embarazo. Entre los ATC, son preferibles la desipramina y la nortriptilina porque son menos anticolinérgicos y es menos probable que exacerben la hipotensión ortostática durante el embarazo. El volumen de la literatura científica sobre la seguridad de los nuevos antidepresivos en edad reproductiva está creciendo, y estos fármacos pueden ser útiles en ciertos contextos.^{33,42,66}

Cuando se prescriben medicamentos durante el embarazo, se debe hacer todo lo posible para simplificar el régimen terapéutico. Por ejemplo, se puede seleccionar un ATC más sedante para una mujer que presenta una depresión y una alteración del sueño en lugar de usar un ISRS en combinación con la trazodona o una benzodiacepina. Además, el médico debe utilizar una dosis adecuada de medicación. Frecuentemente la dosis de un medicamento se reduce durante el embarazo en un intento de limitar el riesgo para el feto; sin embargo, este

tipo de modificación terapéutica puede suponer para la mujer un aumento del riesgo de enfermedad recidivante. Durante el embarazo, las modificaciones del volumen plasmático y los aumentos del metabolismo hepático y del aclaramiento renal pueden reducir significativamente los niveles del fármaco.^{69,70} Varios investigadores han descrito una reducción (de hasta el 65%) de los niveles séricos de ATC durante el embarazo.^{39,71} Como los niveles infraterapéuticos pueden estar asociados con la recaída depresiva,³⁹ puede ser necesario un aumento de la dosis diaria de ATC o ISRS para alcanzar la remisión clínica.⁷² Con múltiples estudios que apoyan los hallazgos de agitación transitoria, temblores y taquipnea asociados con el uso periparto de ISRS,^{58,73} algunos autores (así como el etiquetado obligatorio de la FDA de los ISRS) han indicado la interrupción de los antidepresivos justo antes del parto para minimizar el riesgo de toxicidad neonatal. Si bien la recomendación es intuitiva, no está basada en datos y esta práctica puede conllevar realmente un riesgo significativo, ya que la suspensión del tratamiento se produce en pacientes que precisamente están a punto de llegar al período posparto, en un momento de mayor riesgo de enfermedad afectiva.

Las pacientes gravemente deprimidas que presentan síntomas suicidas o psicóticos de forma aguda requieren ingreso, y frecuentemente se elige la terapia electroconvulsiva (TEC) como tratamiento de elección. Dos revisiones sobre el uso de la TEC en el embarazo demuestran la eficacia y la seguridad de este procedimiento.^{74,75} En una revisión de los 300 casos en los que se usó la TEC durante el embarazo publicados en los últimos 50 años, se observaron cuatro casos de parto prematuro y ningún caso de ruptura prematura de membranas. Dada su relativa seguridad, la TEC también puede considerarse como una alternativa a la farmacoterapia convencional en mujeres que desean evitar la exposición prolongada a psicotrópicos durante el embarazo o en mujeres que no responden a los antidepresivos habituales.

Trastorno bipolar durante el embarazo

Aunque el impacto del embarazo sobre la evolución natural del trastorno bipolar (TBP) no está adecuadamente documentado, los estudios señalan que los efectos «protectores» del embarazo sobre el riesgo de recidiva de manía o depresión en mujeres con TBP son escasos,⁷⁶ y el riesgo de recaída y cronicidad tras la interrupción de los estabilizadores del estado de ánimo es elevado.⁷⁷⁻⁸⁰ Dados estos datos, los médicos y las mujeres bipolares que están embarazadas o que desean concebir se encuentran «entre la espada y la pared».

A las mujeres con un TBP se les ha aconsejado en ocasiones aplazar el embarazo (dada una aparente necesidad de terapia farmacológica con estabilizadores del estado de ánimo) o finalizar los embarazos después de la exposición prenatal a fármacos como el litio o el ácido valproico.

Por ejemplo, las preocupaciones sobre la exposición fetal al litio se han basado normalmente en informes iniciales de tasas más elevadas de malformaciones cardiovasculares (p. ej., anomalía de Ebstein) después de la exposición prenatal a este fármaco.^{81,82} Datos más recientes indican que el riesgo de malformaciones cardiovasculares después de la exposición prenatal al litio es menor que las estimaciones previas, y se señala que se encuentra entre 1 de cada 2.000 (0,05%) y 1 de cada 1.000 (0,1%) RN.⁸³ La detección prenatal con ultrasonido de alta resolución y ecocardiografía fetal se recomienda desde la semana 16 hasta la 18 de gestación para detectar anomalías cardíacas.

La lamotrigina es otro estabilizador del estado de ánimo que supone una opción en mujeres embarazadas con un TBP que muestren una clara necesidad de profilaxis con un estabilizador del estado de ánimo. Aunque los informes anteriores no mostraron un riesgo más elevado de malformaciones asociadas con la exposición a la lamotrigina,⁸⁴⁻⁸⁶ datos del North American Anti-Epileptic Drug Registry indican un mayor riesgo de hendiduras palatinas en lactantes expuestos a la lamotrigina durante el primer trimestre, siendo la prevalencia de aproximadamente 9 casos por cada 1.000 nacimientos.⁸⁷

En comparación con el litio y la lamotrigina, la exposición prenatal a algunos anticonvulsivos se asocia con un riesgo mucho mayor de malformaciones orgánicas. La exposición prenatal a anticonvulsivos, incluido el ácido valproico y, en menor medida, la carbamacepina, se ha asociado con un mayor riesgo de defectos del tubo neural (3-8%) y de espina bífida (1%).⁸⁸⁻⁹¹ La exposición fetal a anticonvulsivos ha sido también asociada con otras anomalías, incluida la hipoplasia hemifacial, la cardiopatía congénita, el labio leporino y/o la fisura palatina, retraso del crecimiento y la microcefalia. Entre los factores que parecen aumentar el riesgo de teratogenia se encuentran las altas dosis de anticonvulsivos maternos (por encima de 1.000 mg de ácido valproico al día) y la exposición a más de un anticonvulsivo (concretamente la terapia combinada con ácido valproico).

La información sobre la seguridad de los nuevos anticonvulsivos en edad reproductiva usados a menudo en el TBP, incluidos la gabapentina, la oxcarbacepina y el topiramato, es escasa.⁹² Los datos preliminares indican que puede haber un pequeño aumento en el riesgo de hendiduras orales en niños expuestos al topiramato antes del nacimiento.⁷⁸ Se están realizando esfuerzos para acumular datos de registros prospectivos sobre los riesgos teratógenos de una amplia serie de anticonvulsivos.

Se recomienda la detección prenatal después de la exposición a un anticonvulsivo en busca de malformaciones congénitas (incluidas las anomalías cardíacas) con ecografía fetal a las 16-18 semanas de gestación. La posibilidad de defectos del tubo neural fetal debería evaluarse con la determinación de los niveles de α -fetoproteína sérica materna (AFPSM) y la ecografía. Además, con frecuencia se recomiendan 4 mg al día de ácido fólico antes de la concepción y en el primer trimestre en mujeres que reciben anticonvulsivos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el uso de suplementos de ácido fólico para reducir el riesgo de defectos del tubo neural en el contexto de la exposición a un anticonvulsivo no ha sido evaluado de forma sistemática.

Aunque, desde hace mucho tiempo, existe una cierta preocupación con respecto al aumento del riesgo de malformaciones, existe un creciente número de publicaciones que indican que la exposición in utero a anticonvulsivos, más exactamente al ácido valproico, también puede afectar negativamente al desarrollo cognitivo.^{79,93} En un estudio, los investigadores descubrieron que el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico fue aproximadamente seis veces superior en niños expuestos al tratamiento en monoterapia con el valproato (12%) que en niños sin exposición a anticonvulsivos (1,87%).⁷⁹ Este riesgo fue aún mayor en pacientes expuestas a la politerapia con el ácido valproico (15%). El TEA fue el diagnóstico más frecuente en niños expuestos al ácido valproico. No se encontró un aumento significativo en niños expuestos a la carbamacepina o la lamotrigina.

Los estabilizadores del estado de ánimo (incluidos el litio y algunos anticonvulsivos) se han convertido en el pilar del tratamiento tanto de la fase maníaca aguda como de la fase de mantenimiento del TBP; sin embargo, la mayoría de los pacientes con un TBP no son tratados con monoterapia. Más bien, el uso combinado de antipsicóticos convencionales y nuevos se ha convertido en la práctica clínica habitual en muchos pacientes bipolares. Además, con

cada vez un mayor número de datos que apoyan el uso de antipsicóticos atípicos en monoterapia en el tratamiento del TBP, los pacientes y los médicos buscarán información sobre la seguridad de estos nuevos fármacos en edad reproductiva. Hasta la fecha, existen abundantes datos que apoyan la seguridad de los antipsicóticos típicos en edad reproductiva; estos datos serán revisados en otros apartados de este capítulo. Sin embargo, a pesar de su creciente uso en psiquiatría, los datos de seguridad disponibles de los antipsicóticos atípicos en edad reproductiva son escasos, pero cada vez mayores (revisados en el siguiente apartado). Algunas pacientes que se benefician del tratamiento con antipsicóticos atípicos pueden decidir con su médico interrumpir el antipsicótico atípico o cambiar a un antipsicótico típico con un perfil de seguridad mejor definido. Los antipsicóticos atípicos deben evitarse si es posible, aunque no están absolutamente contraindicados durante el embarazo, y deben reservarse para su uso en situaciones clínicas más difíciles en las que el tratamiento con fármacos más habituales no ha sido útil.

El algoritmo de tratamiento más adecuado para el manejo de mujeres en edad reproductiva que desean concebir o que están embarazadas depende de la gravedad de la enfermedad de la paciente. Aquellas con antecedentes de un solo episodio de manía y una rápida recuperación completa, seguida de un bienestar mantenido, pueden tolerar la interrupción del estabilizador del estado de ánimo antes de intentar concebir.^{76,83} Desafortunadamente, incluso en mujeres con antecedentes de bienestar prolongado y eutimia mantenida, la interrupción de la profilaxis de la manía puede estar asociada con una recaída posterior. En mujeres con TBP y antecedentes de recidivas múltiples y frecuentes de manía o depresión bipolar, se pueden considerar varias opciones. Algunas pacientes pueden optar por interrumpir un estabilizador del estado de ánimo antes de la concepción, como se ha indicado anteriormente. Una estrategia alternativa para este grupo de alto riesgo es continuar el tratamiento hasta que se confirme el embarazo y luego disminuir la dosis del estabilizador del estado de ánimo. Debido a que la circulación uteroplacentaria no se establece hasta aproximadamente 2 semanas después de la concepción, el riesgo de exposición fetal es mínimo. Las pruebas de embarazo realizadas en casa son fiables y pueden confirmar un embarazo incluso a los 10 días después de la concepción, y con un equipo de previsión de ovulación en el hogar, una paciente puede ser capaz de programar la interrupción de su tratamiento con precisión. Esta estrategia minimiza la exposición fetal a los fármacos y extiende el tratamiento protector hasta el momento de la concepción, lo que puede ser especialmente más prudente en pacientes de mayor edad, porque el tiempo necesario para que puedan concebir puede ser más largo que en pacientes más jóvenes.

Un posible problema con esta estrategia es que puede dar lugar a una interrupción relativamente brusca del tratamiento, con lo que potencialmente se colocará a la paciente en mayor riesgo de recaída. Sin embargo, con un estrecho seguimiento médico, las pacientes pueden ser controladas para detectar signos precoces de recaída, y los medicamentos pueden reintroducirse cuando sean necesarios. Otro problema con la estrategia de interrupción de los estabilizadores del estado de ánimo cuando la paciente está siendo tratada con valproato es que el efecto teratógeno del valproato ocurre precozmente en la gestación, entre las semanas 4 y 5, a menudo antes de que las pacientes sepan que están embarazadas. En estos escenarios, cualquier posible daño teratógeno del valproato puede haber ocurrido ya en el momento en que la paciente realmente confirme su embarazo.

En mujeres que toleran la interrupción del tratamiento de mantenimiento, la decisión de cuándo reanudar el tratamiento es un problema de juicio clínico. Algunas pacientes y sus médicos pueden preferir esperar a la reaparición de los síntomas antes de reiniciar la

medicación; otros pueden preferir reducir el riesgo de una recidiva importante reiniciando el tratamiento después del primer trimestre del embarazo. Datos preliminares indican que las mujeres embarazadas con TBP que permanecen estables durante el embarazo pueden tener un menor riesgo de recaída posparto que las que enferman durante el embarazo.⁷⁶ En mujeres con formas especialmente graves de TBP, con múltiples episodios graves y especialmente aquellas con psicosis y pensamientos predominantes de suicidio, el tratamiento de mantenimiento con un estabilizador del estado de ánimo antes y durante el embarazo puede ser la opción más segura. Si una paciente decide intentar la concepción, aceptando el aumento absoluto relativamente pequeño del riesgo teratógeno de la exposición al litio o la lamotrigina durante el primer trimestre con o sin un antipsicótico, puede justificarse, por ejemplo, porque estas pacientes correrán un mayor riesgo de deterioro médico si se suspende el tratamiento farmacológico. Muchas pacientes tratadas con valproato sódico u otros anticonvulsivos más recientes, como la gabapentina, de los cuales disponen de escasos datos de seguridad en edad reproductiva, pueden no haber realizado nunca un intento terapéutico con litio antes del embarazo. En estas pacientes, intentar un tratamiento con litio antes del embarazo puede ser una opción terapéutica razonable.

Incluso si todos los psicotrópicos han sido interrumpidos con seguridad, el embarazo en mujeres con TBP debe considerarse de alto riesgo, ya que el riesgo de enfermedad psiquiátrica grave durante el embarazo se incrementa sin tratamiento con fármacos estabilizadores del estado de ánimo y es aún más elevado durante el período posparto. Se requiere una estrecha vigilancia para la detección precoz de una recidiva inminente de la enfermedad, y la intervención rápida puede reducir significativamente la morbilidad y mejorar su pronóstico en general.

Trastornos psicóticos durante el embarazo

Aunque informes anecdóticos describen la mejoría de los síntomas en algunas mujeres con enfermedades mentales crónicas durante el embarazo, en su conjunto estas pacientes corren un mayor riesgo de malos resultados de su embarazo.^{94,95} No puede asumirse que la primera aparición de una psicosis de reciente comienzo durante el embarazo sea reactiva; será necesaria una evaluación diagnóstica sistemática. La psicosis durante el embarazo puede anular la capacidad de la mujer de obtener una atención prenatal adecuada y necesaria o de cooperar con sus cuidadores durante el parto.⁹⁴⁻⁹⁶ Así, la psicosis aguda durante el embarazo es tanto una urgencia obstétrica como psiquiátrica.

El tratamiento de la psicosis durante el embarazo puede incluir el uso de medicamentos antipsicóticos típicos muy potentes, como el haloperidol o el tiotixeno, que no se han asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas cuando se usan en el primer trimestre del embarazo.^{97,98} Históricamente, los antipsicóticos menos potentes han sido normalmente evitados debido a los datos que apoyan un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con la exposición prenatal a estos compuestos.^{99,100} Sin embargo, su uso no está absolutamente contraindicado.

En comparación con los antipsicóticos convencionales, se dispone de menos datos sobre la seguridad de los nuevos medicamentos antipsicóticos «atípicos» en edad reproductiva. Hasta el momento, la mayoría de los datos sobre la seguridad de los fármacos atípicos en edad reproductiva se han limitado a series de casos acumulados por los fabricantes y algunos datos de vigilancia teratógena que reflejan un pequeño número de exposiciones totales a los

fármacos y comunicaciones espontáneas.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ En 2005, un estudio evaluó los resultados de 151 recién nacidos expuestos a los antipsicóticos atípicos, no observándose un aumento del riesgo de malformaciones congénitas.¹⁰³ Aunque estos datos preliminares son tranquilizadores, se requieren más estudios para comprender mejor la seguridad de estos nuevos fármacos antipsicóticos en edad reproductiva.

Uno de los mayores desafíos para evaluar la seguridad de los medicamentos antipsicóticos atípicos en edad reproductiva es que son tan frecuentemente utilizados en combinación con otros medicamentos que esto puede influir en los resultados del embarazo.^{101,102} Los estudios han observado que los neonatos expuestos tenían más probabilidades de nacer prematuramente, de ser ingresados más a menudo en unidades de cuidados intensivos neonatales y de presentar una inadecuada adaptación neonatal. Estos resultados neonatales adversos se encontraron principalmente en mujeres que recibían politerapia.

Las decisiones sobre el uso de unos u otros psicotrópicos deben hacerse caso por caso. Dados los limitados datos sobre la seguridad de los fármacos atípicos en edad reproductiva, los pacientes que toman un fármaco antipsicótico pueden optar por interrumpir su medicación o cambiar a un antipsicótico convencional mejor caracterizado, como la perfenacina o el haloperidol. Sin embargo, muchas mujeres no responden tan bien a los fármacos típicos o tienen una enfermedad tan grave que hacer cualquier cambio en su régimen terapéutico puede ponerlas en un riesgo significativo. Por tanto, las mujeres y sus médicos pueden optar por usar un fármaco atípico durante el embarazo para mantener su funcionalidad; sin embargo, el conocimiento de la información sobre su seguridad en edad reproductiva sigue siendo incompleto.

Trastorno de ansiedad durante el embarazo

Aunque los niveles de leves a moderados de ansiedad durante el embarazo son frecuentes, algunas mujeres padecen trastornos de ansiedad más graves e incapacitantes, incluidos trastorno de angustia y trastorno de ansiedad generalizada (TAG). La evolución de los trastornos de ansiedad en el embarazo es variable. El embarazo puede mejorar los síntomas de angustia en algunas pacientes y puede proporcionar la posibilidad para interrumpir la medicación.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Otros estudios han señalado la persistencia o el empeoramiento de los síntomas de ansiedad durante el embarazo.^{4,109,110} Es preocupante el hallazgo de que los síntomas de ansiedad durante el embarazo pueden estar asociados con una serie de malos resultados obstétricos, incluidos un aumento de los porcentajes de parto prematuro, de menor peso al nacer, menores puntuaciones en la escala de Apgar y desprendimiento de la placenta.¹¹¹⁻¹¹⁴

Son frecuentes las peticiones de consulta médica sobre el tratamiento adecuado de los síntomas de ansiedad durante el embarazo. El uso de tratamientos no farmacológicos, como la TCC y la psicoterapia de apoyo, puede ser de gran valor para reducir los síntomas de ansiedad en algunos casos.^{115,116} En pacientes con trastornos de ansiedad que desean concebir, se recomienda reducir lentamente los medicamentos frente a la ansiedad. La TCC asociada puede ser beneficiosa para ayudar a las pacientes a suspender los medicamentos y aumentar el tiempo hasta una recaída.¹¹⁶ Algunas pacientes pueden concebir de forma involuntaria mientras están recibiendo tratamiento y pueden solicitar una consulta médica de forma urgente. No se recomienda la interrupción brusca de los medicamentos de mantenimiento, en concreto las benzodiazepinas, dado el riesgo de síntomas de angustia de

rebote o un síndrome de abstinencia potencialmente grave. Sin embargo, puede llevarse a cabo la disminución progresiva de la dosis de benzodiazepinas (> 2 semanas) asociada con la TCC en un esfuerzo por minimizar la exposición fetal a la medicación.

En otras pacientes, especialmente en aquellas con un trastorno de angustia o ansiedad generalizada grave, puede ser necesaria una intervención farmacológica durante el embarazo. Entre la farmacoterapia de la ansiedad grave durante el embarazo se encuentra el tratamiento con benzodiazepinas, ATC, ISRS o IRSN. Estos tipos de fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento del TAG^{117,118} o el trastorno de angustia.¹¹⁹⁻¹²¹ Entre el tratamiento farmacológico de la ansiedad grave durante el embarazo puede encontrarse el uso de ATC o ISRS. Sin embargo, las pacientes que reciben un antidepresivo en monoterapia para el tratamiento de los síntomas de ansiedad pueden no responder adecuadamente. En estas pacientes, las benzodiazepinas representan una alternativa razonable.

Las consecuencias de la exposición prenatal a las benzodiazepinas se han debatido durante más de 20 años. En los estudios más antiguos se observó un mayor riesgo de hendiduras orales,¹²²⁻¹²⁴ aunque otros estudios no confirmaron esta asociación.^{125,126} Un metaanálisis que agrupó datos de múltiples muestras de pacientes expuestos a diferentes tipos y dosis de benzodiazepinas durante períodos de tiempo diferentes demostró un mayor riesgo de hendiduras orales después de la exposición a estos fármacos durante el primer trimestre de gestación;¹²⁷ este riesgo de hendiduras orales fue de aproximadamente el 0,6% después de la exposición en el primer trimestre.

Aunque algunas pacientes pueden optar por evitar la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre de gestación, dados los datos sobre el riesgo de labio leporino y hendidura palatina, las benzodiazepinas pueden ser utilizadas sin un riesgo significativo durante el segundo y el tercer trimestres, y pueden ofrecer alguna ventaja sobre el tratamiento antidepresivo porque pueden ser utilizadas si son necesarias.

Con respecto al uso de benzodiazepinas en el parto, los informes de hipotonía, apnea neonatal, síndromes de abstinencia neonatal y alteración de la temperatura¹²⁸⁻¹³⁴ han marcado unas recomendaciones para disminuir la dosis e interrumpir el tratamiento con benzodiazepinas en el momento del parto. La razón de esta directriz es dudosa por varias razones. En primer lugar, dados los datos que indican un riesgo de empeoramiento puerperal de los trastornos de ansiedad en mujeres con antecedentes de un trastorno de angustia y un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC),^{109,135,136} la interrupción de un fármaco en el período periparto expone a las mujeres al riesgo de un empeoramiento posparto de estos trastornos. En segundo lugar, los datos que describen el uso del clonacepam durante el parto y el alumbramiento en dosis de 0,5 a 3,5 mg al día en un grupo de mujeres con trastornos de angustia no mostraron ningún efecto adverso.¹³⁷

Terapia electroconvulsiva durante el embarazo

El uso de la TEC durante el embarazo normalmente genera una considerable ansiedad entre los médicos y sus pacientes. Su historial de seguridad ha sido bien documentado en los últimos 50 años.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Las peticiones de una consulta psiquiátrica por parte de pacientes embarazadas que requieren una TEC suelen ser urgentes y dramáticas. Por ejemplo, un tratamiento rápido es imprescindible en casos de manía o depresión psicótica durante el embarazo con ideas suicidas y pensamiento desorganizado. Estas situaciones clínicas están asociadas con un riesgo de conductas impulsivas o autolesivas. La seguridad y la eficacia de

la TEC en estos contextos están bien descritas, concretamente cuando se instituye en colaboración con un equipo de tratamiento multidisciplinario, incluidos un anestesista, un psiquiatra y un obstetra.^{75,140-142} Puede ser suficiente durante un período terapéutico limitado, seguida por la administración de tratamiento con uno o una combinación de fármacos, como antidepresivos, neurolépticos, benzodiacepinas o estabilizadores del estado de ánimo.

La TEC durante el embarazo tiende a ser infrutilizada debido a las preocupaciones de que el tratamiento pueda producir daños en el feto. A pesar de la existencia de un informe de desprendimiento de la placenta asociado con el uso de TEC durante el embarazo,¹⁴³ una experiencia considerable apoya su uso seguro en mujeres embarazadas gravemente enfermas. Por tanto, se convierte en la tarea del consultor psiquiátrico la de facilitar la intervención clínicamente más adecuada frente a las preocupaciones u objeciones parcialmente notificadas.

Trastornos del estado de ánimo y ansiedad posparto: diagnóstico y tratamiento

Durante el período posparto aproximadamente el 85% de las mujeres sufren en cierta medida una alteración del estado de ánimo. En la mayoría de las mujeres los síntomas son leves, sin embargo, entre el 10 y el 15% de las mujeres sufren síntomas clínicamente importantes. Los trastornos depresivos posparto normalmente se dividen en tres categorías: 1) tristeza posparto; 2) depresión grave no psicótica, y 3) psicosis puerperal. Debido a que estos tres subtipos de diagnósticos se superponen significativamente, no está claro si en realidad representan tres trastornos diferentes. Puede ser más útil conceptualizar estos subtipos como existentes a lo largo de un período continuo, donde la tristeza posparto es la forma más leve, y la psicosis posparto, la más grave de la enfermedad psiquiátrica puerperal.

La tristeza posparto no representa una patología psiquiátrica, pero es frecuente y ocurre en aproximadamente del 50 al 85% de las mujeres después del parto.^{144,145} Los síntomas de reactividad del estado de ánimo, tristeza e irritabilidad son, por definición, de duración limitada en el tiempo y normalmente remiten al décimo día posparto. Como la tristeza posparto no está asociada con un deterioro significativo de la funcionalidad y su duración es limitada, no está indicado un tratamiento específico. Los síntomas que persisten más de 2 semanas requieren otra evaluación y pueden indicar un trastorno depresivo en evolución. En mujeres con antecedentes de trastornos del estado de ánimo recidivante, la tristeza predice el inicio de una depresión posparto grave.^{21,146}

Varios estudios describen una prevalencia de depresión posparto grave de entre el 10 y el 15%.^{22,144} Los signos y síntomas de la depresión posparto generalmente aparecen durante los primeros 2 o 3 meses después del parto y generalmente son indistinguibles de las características del TDM que se producen en otros momentos de la vida de una mujer. Entre los síntomas de presentación de la depresión posparto se encuentra un estado de ánimo decaído, irritabilidad y pérdida de interés por las actividades habituales. Se describen con frecuencia el insomnio, el cansancio y la pérdida de apetito. Los síntomas depresivos posparto también se combinan con los de la ansiedad y los síntomas obsesivos, y las mujeres pueden presentar una ansiedad generalizada, un trastorno de angustia o hipocondría.^{147,148} Aunque puede ser difícil diagnosticar la depresión en el puerperio agudo dada la aparición normal de síntomas sugestivos de depresión (p. ej., trastornos del sueño y del apetito, libido reducida), es un error descartar los síntomas neurovegetativos, como una disminución grave

de la energía, una profunda anhedonia y pensamientos de culpabilidad, como características normales del puerperio. En su forma más grave, la depresión posparto puede dar lugar a una grave alteración funcional. Entre los factores de riesgo de la depresión posparto se encuentran la depresión y la ansiedad prenatal y antecedentes de depresión previa.

Una buena parte de la literatura científica relacionada con este tema indica que la depresión posparto, especialmente cuando no se trata, puede tener un impacto importante en el bienestar y el desarrollo del niño.^{149,150} Además, el síndrome requiere un tratamiento intensivo para evitar las secuelas de una alteración del estado de ánimo no tratada como la depresión crónica y la enfermedad recidivante. El tratamiento debe orientarse en función del tipo y la gravedad de los síntomas y por el grado de deterioro funcional. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento psiquiátrico, deben excluirse causas médicas de alteración del estado de ánimo (p. ej., disfunción tiroidea, anemia). La evaluación inicial debe incluir una historia clínica completa, una exploración física y pruebas analíticas de rutina.

Aunque la depresión posparto es relativamente frecuente, pocos estudios han evaluado de forma sistemática la eficacia de terapias no farmacológicas y farmacológicas en el tratamiento de este trastorno. Las terapias no farmacológicas son útiles en el tratamiento de la depresión posparto, y varios estudios preliminares han proporcionado resultados alentadores. Appleby et al.¹⁵¹ han demostrado en un estudio aleatorizado que la TCC a corto plazo fue tan eficaz como el tratamiento con la fluoxetina en mujeres con depresión posparto. También se ha demostrado que la PIP es eficaz en el tratamiento de mujeres con depresión de leve a moderada después del parto.¹⁵²

Estas intervenciones no farmacológicas pueden ser especialmente atractivas en aquellas pacientes que son reacias a usar psicotrópicos (p. ej., mujeres que están amamantando) o en pacientes con formas más leves de enfermedad depresiva. Se requieren más estudios para determinar la eficacia de estos tratamientos en mujeres que sufren las formas más graves de trastornos del estado de ánimo posparto. Las mujeres con depresión posparto más grave pueden optar por recibir tratamiento farmacológico, ya sea en combinación o en lugar de las terapias no farmacológicas.

Hasta la fecha, solo unos pocos estudios han evaluado de forma sistemática el tratamiento farmacológico de la depresión posparto. Los fármacos antidepresivos convencionales (p. ej., la fluoxetina, la sertralina, la venlafaxina) han demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión posparto.^{57,151,153-155} En todos estos estudios, las dosis habituales de los antidepresivos fueron eficaces y bien toleradas. La elección de un antidepresivo debe dirigirse por la respuesta previa de la paciente a la medicación antidepresiva y por el perfil de seguridad de la medicación administrada. Los ISRS son fármacos de primera línea idóneos porque son ansiolíticos, no sedantes y bien tolerados, el bupropión es también otra buena opción. Los ATC se usan frecuentemente y, debido a que tienden a ser más sedantes, pueden ser más adecuados en mujeres que tienen importantes trastornos del sueño. Dada la prevalencia de la ansiedad en las mujeres con depresión posparto, la administración conjunta de una benzodiazepina (p. ej., clonacepam o loracepam) puede ser muy útil.

Algunos investigadores también han evaluado el papel de la modificación hormonal en mujeres que sufren de depresión posparto. El período posparto se asocia con cambios rápidos en el contexto hormonal reproductivo, especialmente una caída brusca de los niveles de estrógenos y progesterona, y el trastorno del estado de ánimo posparto se ha atribuido a una deficiencia (o cambio en las concentraciones) de estos esteroides gonadales. Aunque los primeros informes señalaron que la progesterona podría ser útil,¹⁵⁶ no existen datos obtenidos de forma sistemática para apoyar su uso en este contexto. Varios estudios han descrito el

beneficio de la administración exógena de estrógenos, solos o en combinación con un antidepresivo, en mujeres con depresión posparto.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Aunque estos estudios señalan el papel de los estrógenos en el tratamiento de mujeres con depresión posparto, estos siguen siendo experimentales. El estrógeno administrado durante el período posparto agudo no está exento de riesgos y se ha asociado con cambios en la producción de leche materna y acontecimientos tromboembólicos más importantes. Los antidepresivos son seguros, bien tolerados y muy eficaces, por lo que siguen siendo la primera opción para las mujeres con depresión posparto.

En casos de depresión posparto grave, puede ser necesario el ingreso de la paciente, especialmente de aquellas que presentan un riesgo de suicidio. En Gran Bretaña, han tenido éxito programas de tratamiento innovadores que implican el ingreso conjunto de la madre y el bebé; sin embargo, estas unidades materno-infantiles son mucho menos habituales en EE. UU. Las mujeres con enfermedad posparto grave deben ser consideradas candidatas a recibir TEC. La opción debe ser considerada de forma precoz en el tratamiento porque es segura y muy eficaz. Al elegir cualquier estrategia de tratamiento, es importante considerar el impacto del ingreso prolongado o el tratamiento de la madre en el desarrollo y el apego del niño.

Aunque los síntomas de las crisis de angustia posparto y del TOC se recogen con frecuencia en la descripción del trastorno del estado de ánimo posparto, la creciente evidencia científica apoya la probabilidad de que los trastornos de ansiedad posparto sean entidades diagnósticas diferentes.^{109,148} Varios investigadores han descrito el empeoramiento posparto del trastorno de angustia en mujeres con antecedentes de este trastorno de ansiedad antes del embarazo, pero en ausencia de enfermedad depresiva asociada.⁴ El TOC posparto también se ha descrito en ausencia de una depresión asociada después del parto. Entre sus síntomas a menudo se encuentran pensamientos obsesivos intrusivos de daño al recién nacido en ausencia de psicosis. El tratamiento con fármacos antiobsesivos, como la fluoxetina o la clomipramina, ha sido eficaz.¹³⁶

La psicosis posparto es una urgencia psiquiátrica. El cuadro médico está más frecuentemente relacionado con la manía o un estado mixto¹⁹ y puede incorporar síntomas de inquietud, agitación, alteración del sueño, paranoia, delirios, pensamiento desorganizado, impulsividad y conductas que ponen en peligro a la madre y al niño. El inicio típico es dentro de las primeras 2 semanas después del parto, y los síntomas pueden aparecer tan pronto como en las primeras 48-72 h posparto. Aunque los investigadores han debatido si la psicosis posparto es una entidad diagnóstica diferente o una manifestación de TBP, el tratamiento debe seguir el mismo algoritmo que el de la psicosis maníaca aguda, incluidos el ingreso y el uso potencial de estabilizadores del estado de ánimo, medicamentos antipsicóticos, benzodiazepinas o la TEC.

Aunque es difícil predecir con certeza qué mujeres sufrirán un trastorno del estado de ánimo posparto, es posible identificar ciertos subgrupos de mujeres (es decir, mujeres con antecedentes de trastornos del estado de ánimo) que serán más vulnerables a padecer una enfermedad afectiva posparto. En riesgo más elevado se encuentran las mujeres con antecedentes de psicosis posparto; hasta el 70% de las mujeres que han tenido un episodio de psicosis puerperal sufrirán otro episodio después de un embarazo posterior.^{19,160} De manera similar, las mujeres con antecedentes de depresión posparto presentan un riesgo significativo, con tasas de recidiva posparto de hasta el 50%.¹⁶¹ Las mujeres con TBP también parecen ser especialmente vulnerables durante el período posterior al parto, con tasas de recaídas posparto que oscilan entre el 30 y el 50%.^{80,162,163} El grado en que un antecedente de TDM influye en el riesgo de enfermedad posparto es más incierto. Sin embargo, en todas las

mujeres (con o sin antecedentes de depresión mayor), la aparición de síntomas depresivos durante el embarazo aumenta significativamente la probabilidad de depresión posparto.²¹

Algunos investigadores han evaluado la posible eficacia de intervenciones profilácticas en mujeres de riesgo.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ Varios estudios demuestran que las mujeres con antecedentes de TBP o de psicosis puerperal se benefician del tratamiento profiláctico con litio introducido antes del parto (a las 36 semanas de gestación) o antes de las primeras 48 h después del parto.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ El litio profiláctico parece reducir significativamente las tasas de recaídas y disminuir la gravedad y la duración de la enfermedad puerperal.

En mujeres con antecedentes de depresión posparto, Wisner et al.¹⁶⁸ han descrito el efecto beneficioso de un antidepresivo profiláctico (ya sea un ATC o un ISRS) administrado después del parto. Sin embargo, un estudio aleatorio controlado con placebo posterior del mismo grupo no demostró un efecto positivo en mujeres tratadas profilácticamente con la nortriptilina.¹⁶⁹ Los autores han indicado que la nortriptilina puede ser menos eficaz que los ISRS en el tratamiento de la depresión posparto. Se está evaluando la eficacia del tratamiento profiláctico con ISRS en esta población.

En resumen, la enfermedad depresiva posparto puede ser conceptualizada a lo largo de un proceso continuo, donde algunas mujeres tienen un menor riesgo de enfermedad puerperal y otras presentan un mayor riesgo. A pesar de que un enfoque menos intensivo de «esperar y ver» es adecuado en mujeres sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica posparto, las mujeres con TBP o antecedentes de enfermedad psiquiátrica posparto merecen no solo una estrecha vigilancia, sino también medidas profilácticas específicas.

Lactancia y uso de psicotrópicos

Los beneficios emocionales y médicos de la lactancia materna para la madre y el bebé son claros. Dada la prevalencia de enfermedades psiquiátricas durante el período posparto, un número significativo de mujeres pueden requerir tratamiento farmacológico durante la lactancia. Sin embargo, se plantea la preocupación por la seguridad del uso de los psicotrópicos en mujeres que eligen amamantar mientras toman estos medicamentos. Se han realizado numerosos esfuerzos por cuantificar la exposición a los psicotrópicos durante la lactancia materna.

Los datos indican que todos los psicotrópicos, incluidos los antidepresivos, los antipsicóticos, el carbonato de litio y las benzodiacepinas, se secretan en la leche materna. Sin embargo, las concentraciones de estos fármacos en la leche materna varían considerablemente. La cantidad de medicamento a la que el niño está expuesto depende de varios factores:¹⁷⁰ la dosis de la medicación materna, la frecuencia de administración y la tasa metabólica materna del fármaco. Normalmente, las concentraciones máximas en la leche materna se alcanzan aproximadamente de 6 a 8 h después de la toma de la medicación. Por tanto, la frecuencia y el momento de las comidas pueden influir en la cantidad de fármaco a la que está expuesto el lactante. Restringiendo la lactancia materna a los períodos durante los cuales las concentraciones de los fármacos en la leche materna están en su nivel más bajo (poco antes o inmediatamente después de la administración de la medicación), la exposición puede reducirse; sin embargo, este enfoque puede no ser útil en los recién nacidos que normalmente se alimentan cada 2-3 h.

Las probabilidades de que el lactante sufra toxicidad dependen no solo de la cantidad del medicamento ingerido, sino también de la forma en que se metaboliza la medicación ingerida.

La mayoría de los psicotrópicos son metabolizados por el hígado. Durante las primeras semanas de la vida de un niño a término, este tiene una menor capacidad de metabolismo hepático del fármaco, aproximadamente de una tercera a una quinta parte de la capacidad del adulto. En los próximos meses, la capacidad de metabolismo hepático aumenta de forma significativa y, a los 2-3 meses de edad, supera a la de los adultos. En lactantes prematuros o aquellos con signos de un metabolismo hepático alterado (p. ej., hiperbilirrubinemia), la lactancia materna se suele diferir porque estos bebés son menos capaces de metabolizar los fármacos y, por tanto, tienen más probabilidades de sufrir toxicidad.

Se han acumulado numerosos datos sobre el uso de varios psicotrópicos durante la lactancia.¹⁷⁰⁻¹⁷³ Gran parte de estos datos se refieren al uso de antidepresivos en mujeres lactantes. Los datos disponibles sobre los ATC, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina durante la lactancia han sido alentadores y sugieren que las cantidades de fármaco a las que está expuesto el lactante son bajas y que las complicaciones significativas relacionadas con la exposición neonatal a los psicotrópicos en la leche materna suelen ser escasas.¹⁷⁴⁻¹⁸¹ Se han detectado concentraciones de fármaco muy bajas o indetectables en el suero del niño, y un reciente informe indica que la exposición durante la lactancia no provoca un bloqueo clínicamente significativo de la reabsorción de serotonina (5-HT) en los lactantes.¹⁸¹ Aunque se dispone de menos información sobre otros antidepresivos, no se han notificado efectos adversos graves relacionados con la exposición a estos medicamentos.^{171,172}

Dada la prevalencia de síntomas de ansiedad durante el período posparto, a menudo se utilizan fármacos ansiolíticos en este período. Los datos sobre el uso de benzodiazepinas han sido escasos; sin embargo, los datos disponibles indican que las cantidades de medicamentos a las que está expuesto el lactante son bajas.¹⁷⁴ Se han publicado casos de sedación, alimentación deficiente y problemas respiratorios en lactantes;^{63,130} sin embargo, los datos, agrupados, señalan una incidencia relativamente baja de efectos adversos.^{171,174}

En mujeres con TBP, la lactancia materna puede plantear desafíos más importantes. En primer lugar, la lactancia materna a demanda puede alterar significativamente el sueño de la madre y, por tanto, puede aumentar su vulnerabilidad a la recaída durante el período posparto inmediato. En segundo lugar, se ha comunicado la toxicidad de lactantes relacionada con la exposición a diversos estabilizadores del estado de ánimo, incluidos el litio y la carbamacepina, presentes en la leche materna. El litio se excreta en altas concentraciones en la leche materna, y los niveles séricos infantiles son relativamente altos, entre un tercio y la mitad de los niveles séricos maternos,¹⁸²⁻¹⁸⁴ aumentando así el riesgo de toxicidad neonatal. Entre los signos de toxicidad comunicados se encuentran cianosis, hipotonía e hipotermia.¹⁸⁵

Aunque la lactancia materna sea normalmente evitada en mujeres que toman litio, debe administrarse la dosis más baja posible y deben controlarse los niveles séricos de litio en las madres y los niños que reciben la lactancia materna. En colaboración con el pediatra, debe vigilarse atentamente al niño en busca de signos de toxicidad por litio, y deben controlarse las concentraciones de litio, de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), el nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la creatinina cada 6-8 semanas mientras el niño esté lactando.

Varios estudios recientes han señalado que la lamotrigina llega a los lactantes a través de la leche materna en dosis relativamente altas, que oscilan entre el 20 y el 50% de las concentraciones séricas maternas,^{186,187} lo que puede explicarse por el inadecuado metabolismo neonatal de la lamotrigina. Además, los niveles séricos maternos de la lamotrigina aumentaron significativamente después del parto, lo que también pudo haber contribuido a los altos niveles encontrados en los lactantes. Ninguno de estos estudios ha comunicado efectos adversos en los recién nacidos que reciben lactancia materna. Una

preocupación compartida por los médicos y las nuevas madres es el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson (SJS). Se trata de una erupción grave, potencialmente mortal, resultado de una reacción de hipersensibilidad a un medicamento, que se produce en aproximadamente el 0,1% de los pacientes bipolares tratados con la lamotrigina.¹⁸⁸ Hasta el momento, no se ha notificado ningún caso de SJS en lactantes asociado con la exposición a la lamotrigina. De hecho, parece que los casos de SJS inducido por fármacos son extremadamente raros en recién nacidos.

Del mismo modo, han surgido preocupaciones en relación con el uso de la carbamacepina y el ácido valproico. Ambos estabilizadores del estado de ánimo se han asociado en adultos con alteraciones de la función hepática y hepatotoxicidad grave. Se ha comunicado en diversas ocasiones disfunción hepática asociada con la exposición a la carbamacepina en la leche materna.^{189,190} Lo más preocupante es que el riesgo de hepatotoxicidad parece ser mayor en niños menores de 2 años; por tanto, los lactantes expuestos a estos fármacos pueden ser particularmente vulnerables a efectos adversos graves. Aunque la American Academy of Pediatrics ha considerado que la carbamacepina y el ácido valproico son adecuados para su uso en madres lactantes, pocos estudios han evaluado el impacto de estos fármacos en el bienestar fetal, especialmente en madres no epilépticas. En aquellas mujeres que opten por utilizar el ácido valproico o la carbamacepina durante la lactancia, se recomienda un seguimiento de forma rutinaria de las concentraciones del fármaco y de las pruebas de función hepática. En este contexto, la colaboración continua con el pediatra del niño es fundamental.

La consulta sobre la seguridad de la lactancia materna entre las mujeres tratadas con psicotrópicos debe incluir una evaluación de los beneficios conocidos de la lactancia materna para la madre y el niño y la posibilidad de que pueda producirse la exposición a los medicamentos en la leche materna. Aunque el análisis de rutina de las concentraciones séricas de fármacos en lactantes se recomendó en directrices de tratamiento previas, probablemente este procedimiento no esté justificado; en la mayoría de los casos serán evidentes concentraciones bajas o indetectables de fármacos en suero infantil y, con poca frecuencia, se han notificado efectos secundarios adversos graves. Sin embargo, esta prueba estará indicada si se sospecha toxicidad neonatal relacionada con la exposición a fármacos. También está indicado el control de los niveles séricos en los niños cuando la madre esté amamantando mientras esté tomando litio, ácido valproico o carbamacepina.

Psiquiatría perinatal: de la detección al tratamiento

Los médicos que se encargan del cuidado de pacientes psiquiátricas antes, durante y después del embarazo pueden ser llamados a evaluar a mujeres que padecen un amplio espectro de problemas. Los síntomas pueden ser leves, aunque la consulta suele solicitarse cuando los síntomas se vuelven graves. Los trastornos psiquiátricos pueden ser de inicio reciente durante el embarazo, aunque con mayor frecuencia las presentaciones clínicas representan persistencia o exacerbación de una enfermedad ya existente. Por tanto, los médicos deben evaluar de forma más enérgica los trastornos psiquiátricos antes de la concepción o durante el embarazo, incluyendo preguntas sobre los síntomas psiquiátricos y su tratamiento en la historia obstétrica. La identificación de mujeres «en riesgo» permite el tratamiento más intenso y metódico antes, durante y después del embarazo, y señala la posibilidad de

establecer estrategias profilácticas que prevengan los trastornos psiquiátricos en las mujeres en edad fértil.

Un informe reciente ha señalado el hallazgo de que, incluso entre mujeres con enfermedades psiquiátricas identificadas durante el embarazo, el tratamiento definitivo es con frecuencia insuficiente o incompleto.¹⁵ Tal vez una de las razones para no tratar a mujeres con trastornos psiquiátricos durante el embarazo es la preocupación por la exposición fetal a psicotrónicos. Muchos médicos pueden conceptualizar la necesidad de sopesar los riesgos relativos de la exposición fetal, por un lado, con el riesgo de suspender el tratamiento, por otro. Sin embargo, dada la incapacidad de cuantificar estos riesgos, los médicos a menudo aplazan el tratamiento por completo y, en consecuencia, ponen a las pacientes en riesgo de padecer secuelas de una enfermedad psiquiátrica materna no tratada.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

1. Zajicek E. Psychiatric problems during pregnancy. In: Wolkind S, Zajicek E, eds. *Pregnancy: A psychological and social study*. London: Academic; 1981.
2. Evans J, Heron J, Francomb H, et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *Br Med J*. 2001;323(7307):257–260.
3. Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, et al. Impact of pregnancy on panic disorder: A case series. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:284–288.
4. Cohen LS, Sichel DA, Faraone SV, et al. Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: A preliminary study. *Biol Psychiatry*. 1996;39:950–954.
5. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499–507.
6. O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:569–573.
7. Frank E, Kupfer DJ, Jacob M, et al. Pregnancy related affective episodes among women with recurrent depression. *Am J Psychiatry*. 1987;144:288–293.
8. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disorders*. 1993;29:85–96.
9. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, et al. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*. 1994;151(3):413–420.
10. Kupfer D, Frank E, Perel J, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(10):769–773.

11. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:1082–1088.
12. Dencker SJ, Malm U, Lepp M. Schizophrenic relapse after drug withdrawal is predictable. *Acta Psychiatrica Scan*. 1986;73:181–185.
13. Roy-Byrne PP, Dager SR, Cowley DS, et al. Relapse and rebound following discontinuation of benzodiazepine treatment of panic attacks: Alprazolam versus diazepam. *Am J Psychiatry*. 1989;146(7):860–865.
14. Neziroglu F, Anemone R, Yaryura-Tobias JA. Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1992;149(7):947–950.
15. Flynn HA, O'Mahen HA, Massey L, et al. The impact of a brief obstetrics clinic-based intervention on treatment use for perinatal depression. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15(10):1195–1204.
16. Orr S, Miller C. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev*. 1995;17(1):165–171.
17. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, et al. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1093–1099.
18. Kendell RE, Wainwright S, Hailey A, et al. The influence of childbirth on psychiatric morbidity. *Psychol Med*. 1976;6:297–302.
19. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*. 1987;150:662–673.
20. Kumar R, Robson KM. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry*. 1984;144:35–47.
21. O'Hara MW. *Postpartum depression: Causes and consequences*. New York: Springer-Verlag; 1995.
22. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, et al. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum period. *J Consulting Clin Psychol*. 1989;57:269–274.
23. Altshuler L, Cohen L, Moline M, et al. Expert consensus guideline series: Treatment of depression in women. *Postgrad Med Special Report*. 2001; 1–116.
24. Frautschi SCA, Maine D. Suicide during pregnancy and its neglect as a component of maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstetrics*. 1994;47(3):275–284.

25. Appleby L. Suicide during pregnancy and in the first postnatal year. *Br Med J*. 1991;302(6769):137–140.
26. Marzuk M, Tardiff K, Leon AC, et al. Lower risk of suicide during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1997;154:122–123.
27. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, et al. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford; 1979.
28. Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, et al. *Interpersonal psychotherapy of depression*. New York: Basic Books; 1984.
29. Spinelli M. Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: A pilot study. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1028–1030.
30. Margulis AV, Abou-Ali A, Strazzeri MM, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and cardiac malformations: a propensity-score matched cohort in CPRD. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(9):942–951.
31. Einarson A, Smart K, Vial T, et al. Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: A preliminary report. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(11):1471.
32. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2003;48(2):106–110.
33. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(12):823–827.
34. Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):59–73.
35. Altshuler LL, Cohen LS, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness in pregnancy: Dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996;153:592–606.
36. Ornoy A, Koren G. Selective serotonin reuptake inhibitors in human pregnancy: On the way to resolving the controversy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; (in press).
37. Djulus J, Koren G, Einarson TR, et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1280–1284.

38. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA*. 1993;269(17):2246–2248.
39. Altshuler LL, Hendrick VC. Pregnancy and psychotropic medication: Changes in blood levels. *J Clin Psychopharmacology*. 1996;16:78–80.
40. Chambers C, Johnson K, Dick L, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1010–1015.
41. Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997;336:258–262.
42. Kulin N, Pastuszak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: A prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998;279:609–610.
43. Einarson AFB, Sarkar M, Lavigne SV, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: A multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1728–1730.
44. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684–2692.
45. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675–2683.
46. GlaxoSmithKline. New safety information regarding paroxetine: Findings suggest increased risk over other antidepressants, of congenital malformations, following first trimester exposure to paroxetine. Available at: http://www.gsk.ca/en/health_info/PAXIL_PregnancyDHCPL_E-V4.pdf; 2005.[Accessed June 15, 2006].
47. Källén B, Otterblad OP. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:301–308.
48. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology*. 2006;17(6):701–704.
49. GlaxoSmithKline. New safety information regarding paroxetine: Second large study shows and increased risk of cardiac defects, over other antidepressants, following first trimester exposure to paroxetine. Available at: http://www.womensmentalhealth.org/resources/PDFs/GSK_Canada_Paxil_Letter.pdf; 2005 [Accessed June 15, 2006].

50. GlaxoSmithKline. Updated preliminary report on bupropion and other antidepressants, including paroxetine, in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation. Available at: http://www.gsk.com/media/paroxetine/ingenix_study.pdf; 2005.[Accessed 2007].
51. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayed I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: A prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):932–936.
52. Cole JA, Modell JG, Haight BR, et al. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;16(10):1075–1085.
53. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013;348:f6932.
54. Zeskind P, Stephens L. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 2004;113(2):368–375.
55. Simon GECM, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry*. 2002;159(12):2055–2061.
56. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: A prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1889–1895.
57. Suri R, Altshuler L, Hendrick V, et al. The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome. *Arch Women Ment Health*. 2004;7(3):193–200.
58. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, et al. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):173–176.
59. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579–587.
60. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(3):246–252.
61. Wichman C, Moore K, Lang T, et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(1):23–27.

62. Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol*. 2011;28(1):19–24.
63. Källén B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology Drug Saf*. 2008;17:801–806.
64. Misri S, Reebye P, Kendrick K, et al. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1026–1032.
65. Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2059.
66. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2406–2415.
67. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2004;49(11):726–735.
68. Cohen LS, Altshuler LL, Stowe ZN, et al. Reintroduction of antidepressant therapy across pregnancy in women who previously discontinued treatment. A preliminary retrospective study. *Psychother Psychosom*. 2004;73(4):255–258.
69. Krauer B. Pharmacotherapy during pregnancy: Emphasis on pharmacokinetics, in drug therapy during pregnancy. In: Eskes TK, Finster M, eds. *Drug therapy during pregnancy*. London: Butterworths; 1985:9–31.
70. Jeffries WS, Bochner F. The effect of pregnancy on drug pharmacokinetics. *Med J Aust*. 1988;149:675–677.
71. Wisner K, Perel J, Wheeler S. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1541–1542.
72. Hostetter A, Stowe ZN, Strader Jr JR, et al. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: Clinical implications. *Depress Anxiety*. 2000;11(2):51–57.
73. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: Literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005;293(19):2372–2383.
74. Ferrill MJ, Kehoe WA, Jacisin JJ. ECT during pregnancy: Physiologic and pharmacologic considerations. *Convul Ther*. 1992;8(3):186–200.

75. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, et al. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health*. 2013.
76. Viguera AC, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry*. 2002;47:426–436.
77. Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(6):448–455.
78. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405.e1–405.e7.
79. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):637–643.
80. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):179–184.
81. Weinstein MR, Goldfield MD. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1975;132:529–531.
82. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, et al. Lithium and pregnancy, I: Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J*. 1973;2:135–136.
83. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994;271(2):146–150.
84. Tennis P. Preliminary results on pregnancy outcome in women using lamotrigine. *Epilepsia*. 2002;43(10):1161–1167.
85. Messenheimer J, Wiel J. Thirteen year interim results from an international observational study of pregnancy outcomes following exposure to lamotrigine. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, San Diego, CA, 2006.
86. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005;64(6):955–960.
87. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. Presented at the 46th Annual Meeting of the Teratology Society, Tucson, AZ, 2006.
88. Wyszynski D, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005;64(6):291–295.

89. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1991;324:674–677.
90. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP. Teratogen update: Valproic acid. *Teratology*. 1987;35:465–473.
91. Omtzigt JGC, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(Suppl. 5):119–125.
92. Ernst CLGJS. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl. 4):42–55.
93. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus N. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: A prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1367–1374.
94. Spielvogel A, Wile J. Treatment and outcomes of psychotic patients during pregnancy and childbirth. *Birth*. 1992;19(3):131–137.
95. Wrede G, Mednick S, Huttenen M. Pregnancy and delivery complications in the births of unselected series of Finnish children with schizophrenic mothers. *Acta Psychiatr Scand*. 1980;62:369–381.
96. Miller LJ. Psychotic denial of pregnancy: Phenomenology and clinical management. *Hosp Comm Psychiatry*. 1990;41(11):1233–1237.
97. Hanson G, Oakley G. Haloperidol and limb deformity. *JAMA*. 1975;231:26.
98. van Waes A, van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidum. *J Clin Psychopharmacol*. 1969;9(4):224–227.
99. Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology*. 1977;15:57–64.
100. Edlund MJ, Craig TJ. Antipsychotic drug use and birth defects: An epidemiologic reassessment. *Compr Psychiatry*. 1984;25:32–37.
101. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, et al. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(4):453–462.
102. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, et al. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(7).

103. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: A prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):444–449.
104. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, et al. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Safety*. 2007;30(3):247–264.
105. Cowley DS, Roy-Byrne PP. Panic disorder during pregnancy. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1989;10:193–210.
106. George DT, Ladenheim JA, Nutt DJ. Effect of pregnancy on panic attacks. *Am J Psychiatry*. 1987;144:1078–1079.
107. Klein DF, Skrobala AM, Garfinkel DS. Preliminary look at the effects of pregnancy on the course of panic disorder (technical note). *Anxiety*. 1994;1(5):227–232.
108. Villeponteaux VA, Lydiard RB, Laraia MT, et al. The effects of pregnancy on pre-existing panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:201–203.
109. Cohen LS, Sichel DA, Dimmock JA, et al. Postpartum course in women with preexisting panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:289–292.
110. Cohen LS, Sichel DA, Farone SV, et al. Prospective study of panic disorder during pregnancy. Presented at the Annual Meeting of the APA, New York, 1996.
111. Cohen LS, Rosenbaum JF, Heller VL. Panic attack-associated placental abruption: A case report. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(7):266–267.
112. Crandon AJ. Maternal anxiety and neonatal well-being. *J Psychosom Res*. 1979;23:113–115.
113. Istvan J. Stress, anxiety, and birth outcome: A critical review of the evidence. *Psychol Bull*. 1986;100(3):331–348.
114. Wadhwa P, Sandman C, Porto M, et al. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: A prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:858–865.
115. Otto M, Pollack M, Sachs G, et al. Discontinuation of benzodiazepine treatment: Efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psych*. 1993;150:1485–1490.
116. Robinson L, Walker JR, Anderson D. Cognitive-behavioural treatment of panic disorder during pregnancy and lactation. *Can J Psychiatry*. 1992;37(9):623–626.

117. Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G. Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:51–59.
118. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, et al. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: A double-blind placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;77:229–233.
119. Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, et al. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry*. 1986;47:458–460.
120. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharm*. 1987;7:329–332.
121. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al. Drug treatment of panic disorder: The comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry*. 1986;47:580–586.
122. Safra MJ, Oakley GP. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*. 1975;2:478–480.
123. Saxen I. Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epidemiol*. 1975;4:37–44.
124. Aarskog D. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet*. 1975;2(7941):921.
125. Rosenberg L, Mitchell AA, Parsells JL, et al. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med*. 1983;309:1282–1285.
126. Shiono PH, Mills IL. Oral clefts and diazepam use during pregnancy (letter). *N Engl J Med*. 1984;311:919–920.
127. Dolovich L, Antonio A, Vaillancourt JR, et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998;317:839–843.
128. Gillberg C. Floppy infant death syndrome” and maternal diazepam. *Lancet*. 1977;2(8031):244.
129. Speight A. Floppy infant syndrome and maternal diazepam and/or nitrazepam. *Lancet*. 1977;2(8043):878.
130. Fisher J, Edgren B, Mammel M. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy. *Obstet Gynecol*. 1985;66:34–35s.

131. Mazzi E. Possible neonatal diazepam withdrawal: A case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:586–587.
132. Rementaria JL, Blatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr.* 1977;90:123–126.
133. Whitelaw A, Cummings A, McFadyen I. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J.* 1981;282:1106–1108.
134. Rowlatt R. Effect of maternal diazepam on the newborn. *Br J Anaesthesiol.* 1978;1:985.
135. Sichel DA, Cohen LS, Dimmock JA, et al. Postpartum obsessive compulsive disorder: A case series. *J Clin Psychiatry.* 1993;54(4):156–159.
136. Sichel DA, Cohen LS, Rosenbaum JF, et al. Postpartum onset of obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics.* 1993;34(3):277–279.
137. Weinstock L. Clonazepam use during pregnancy. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Society, New York, 1996.
138. Goldstein H, Weinberg J, Sankstone M. Shock therapy in psychosis complicating pregnancy, a case report. *Am J Psychiatr.* 1941;98:201–202.
139. Impasato DJ, Gabriel AR, Lardara M. Electric and insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nerv Syst.* 1964;25:542–546.
140. Remick RA, Maurice WL. ECT in pregnancy (letter). *Am J Psychiatry.* 1978;135:761–762.
141. Wise MG, Ward SC, Townsend-Parchman W, et al. Case report of ECT during high-risk pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1984;141:99–101.
142. Repke JT, Berger NG. Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984;63(Suppl.):39S–41S.
143. Sherer DM, D’Amico LD, Warshal DP, et al. Recurrent mild abruption placentae occurring immediately after repeated electroconvulsive therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:652–653.
144. O’Hara MW, Zekoski EM, Philipps LH, et al. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Comparison of childbearing and nonchildbearing women. *J. Abnorm Psychol.* 1990;99(1):3–15.
145. Handley SL, Dunn TL, Waldron G, et al. Tryptophan, cortisol and puerperal mood. *Br J Psychiatry.* 1980;136:498–508.

146. Parekh RI. Prospective study of postpartum blues. In Annual meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 6, 1996.
147. Hendrick V, Altshuler L, Strouse T, et al. Postpartum and nonpostpartum depression: Differences in presentation and response to pharmacologic treatment. *Depress Anxiety*. 2000;11(2):66–72.
148. Buttolph ML, Holland A. Obsessive compulsive disorders in pregnancy and childbirth. In: Jenike M, Baer L, Minichiello WE, eds. *Obsessive compulsive disorders, theory and management*. 2nd ed Chicago: Yearbook Medical Publishers; 1990.
149. Murray L. Postpartum depression and child development. *Psychological Med*. 1997;27:253–260.
150. Hayworth J, Little BC, Carter SB, et al. A predictive study of post-partum depression: Some predisposing characteristics. *Br J Med Psychol*. 1980;53(2):161–167.
151. Appleby L, Warner R, Whitton A, et al. A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioral counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ*. 1997;314(7085):932–936.
152. O'Hara MW, Stuart S, Gorman LL, et al. Efficacy of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(11):1039–1045.
153. Stowe ZN, Casarella J, Landrey J, et al. Sertraline in the treatment of women with postpartum major depression. *Depression*. 1995;3:49–55.
154. Cohen LS, Viguera AC, Bouffard SM, et al. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):592–596.
155. Nonacs RM, Soares CN, Viguera AC, et al. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: A pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):445–449.
156. Dalton K. Progesterone prophylaxis used successfully in postnatal depression. *Practitioner*. 1985;229:507–508.
157. Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, et al. Transdermal estrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet*. 1996;347(9006):930–933.
158. Gregoire A. Estrogen supplementation in postpartum depression. Presented at the Annual Marcé Society Meeting, Cambridge, England, 1994.
159. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck KAM. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: Successful treatment with sublingual physiologic 17 beta-estradiol: A preliminary study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):332–336.

160. Davidson J, Robertson E. A follow-up study of postpartum illness. *Acta Psych Scand.* 1985;71:451–457.
161. Kupfer DJ, Frank E. Relapse in recurrent unipolar depression. *Am J Psychiatry.* 1987;144(1):86–88.
162. Reich T, Winokur G. Postpartum psychosis in patients with manic depressive disease. *J Nerv Ment Dis.* 1970;151:60–68.
163. Dean C, Williams RJ, Brockington IF. Is puerperal psychosis the same as bipolar manic-depressive disorder? A family study. *Psychological Med.* 1989;19:637–647.
164. Austin M-PV. Puerperal affective psychosis: Is there a case for lithium prophylaxis? *Br J Psychiatry.* 1992;161:692–694.
165. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendall RE, et al. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: The experience of three centers. *Br J Psychiatry.* 1991;158:393–397.
166. Sichel DA, Cohen LS, Rosenbaum JF. High dose estrogen prophylaxis in 11 women at risk for recurrent postpartum psychosis and severe non-psychotic depression. Presented at the Annual Meeting of the Marcé Society, Einthoven, the Netherlands, 1993.
167. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, et al. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1641–1645.
168. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry.* 1994;45(12):1191–1196.
169. Wisner P. Prevention of recurrent postpartum depression: A randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(2):82–86.
170. Llewellyn A, Stowe Z. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(Suppl. 2):41–52.
171. Burt VK, Suri R, Altshuler L, et al. The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1001–1009.
172. Newport DJ, Hostetter A, Arnold A, et al. The treatment of postpartum depression: Minimizing infant exposures. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(Suppl. 7):31–44.
173. Ragan K, Stowe Z, Newport D, Use of antidepressants and mood stabilizers in breast-feeding women. Cohen L, Nonacs RN, eds. *Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum*, vol. 24. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005.
174. Birnbaum CS, Cohen LS, Bailey JW, et al. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics.* 1999;104(1):e11.

175. Misri S. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(11):828–832.
176. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, et al. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):185–189.
177. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L, et al. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry*. 2001;179:163–166.
178. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al. Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk. *Biol Psychiatry*. 2001;50(10):775–782.
179. Stowe Z. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: Determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):73–80.
180. Suri R, Stowe Z, Hendrick V, et al. Estimates of nursing infant daily dose of fluoxetine through breastmilk. *Biol Psych*. 2002;52(5):446–451.
181. Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O’Brien D, et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1631–1637.
182. Schou M, Amdisen A. Lithium and pregnancy iii: Lithium ingestion by children breastfed by women on lithium treatment. *Br Med J*. 1973;2:138.
183. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: An update. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:410–413.
184. Viguera A, Newport DJ, Ritchie J, et al. Lithium in breastmilk and nursing infants: Clinical implications. *Am J Psychiatry*. 2007;164(2):342–345.
185. Tunnessen WW, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: A commentary. *J Pediatr*. 1972;81:804–807.
186. Liporace J, Kao A, D’Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav*. 2004;5(1):102–105.
187. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: Pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000;41(6):709–713.
188. Goldsmith D, Wagstaff A, Ibbotson T, et al. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2004;18(1):63–67.
189. Frey BS. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr*. 1990;150(2):136–138.

190. Merlob PMN. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother.* 1992;12:1563–1565.

|

(Stern, 20171024, pp. 352.e1-352.e4)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.

SNC PHARMA