



Universidad Zaragoza

Evaluación del beneficio/riesgo del tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo

Benefit / Risk assessment of treatment of
bipolar disorder during pregnancy

Autor:

Clara Menéndez-Sampil Landa

Director:

Fco. Javier Lanuza Giménez

TRABAJO FIN DE GRADO. MEDICINA JUNIO 2017

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

INDICE

1. RESUMEN	4
ABSTRACT	5
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 Trastorno bipolar.....	6
2.1.1 Definición	6
2.1.2 Epidemiología.....	7
2.1.3 Tratamiento.....	8
2.2 El trastorno bipolar y el embarazo	10
2.3 El litio y el embarazo	14
3. OBJETIVOS	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS	17
4.1 Diseño de estudio.....	17
4.2 Fuentes bibliográficas y documentales.....	17
4.3 Estrategia de búsqueda.....	17
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	17
4.5 Calidad de la evidencia.....	18
4.7 Sistema Nacional de Farmacovigilancia	19
4.6 Referencias bibliográficas	20
5. RESULTADOS	21
5.1 Complicaciones obstétricas.....	21
5.1.1 Abortos.....	21
5.1.2 Partos	21
5.2 Complicaciones perinatales.....	21
5.3 Diabetes insípida nefrogénica	22
5.4 Hipotiroidismo.....	23
5.5 Malformaciones congénitas	23
5.5.1 Aparato cardiovascular	23
5.5.2 Aparato nervioso	25
6. DISCUSIÓN.....	26
7. CONCLUSIONES	31
8. BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN

Introducción: La incidencia acumulada a lo largo de la vida de sufrir trastorno bipolar (TB) en la población es del 2,4%. A su vez, la edad de comienzo de la enfermedad la encontramos en la adolescencia tardía y en el adulto joven, situando por lo tanto a las mujeres en edad fértil en máximo riesgo de desarrollo de la enfermedad.

El tratamiento del TB ha sido estudiado en profundidad y hoy en día se tiene una idea clara de los fármacos a utilizar, así como se conocen todos los beneficios y riesgos. Sin embargo, ¿qué ocurre con el tratamiento de la mujer embarazada o con deseo genésico?. Hoy en día, el carbonato de litio es el tratamiento de elección en el tratamiento de la enfermedad durante la gestación. Multitud de series de casos así como de estudios retrospectivos han demostrado una posible teratogenicidad del litio cuando éste se utiliza durante el embarazo. Sin embargo, los datos de los diferentes estudios son inconcluyentes.

Objetivo principal: Realizar una revisión bibliográfica acerca del consumo del litio durante el embarazo, detallar los efectos de éste en el neonato y especificar el verdadero riesgo que supone tratar la enfermedad en la gestación.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científico-sanitarias de artículos relevantes publicados entre 1970-2015 que hacían referencia al uso de litio en mujeres embarazadas diagnosticadas de trastorno bipolar. Tras la lectura crítica de los artículos y análisis de su evidencia, se procedió a detallar y desarrollar los principales problemas encontrados en neonatos cuyas madres habían sido tratadas con el fármaco.

Resultados: Considerándose las serias limitaciones de los estudios retrospectivos y casos de series, el litio no parece ser un teratógeno significativo, y debería ser dado, siempre y cuando esté indicado, durante la gestación. Sin embargo, al aumentar mínimamente el riesgo de malformaciones cardíacas, sí estaría indicada la realización de un mayor número de controles ecográficos así como suspender el tratamiento días antes de la fecha del parto.

Palabras clave: Trastorno bipolar, Carbonato de litio, Embarazo, Malformación, Teratogenicidad, Anomalía de Ebstein,

ABSTRACT

Introduction: The acumulative lifetime incidence of bipolar disorder (TB) in the population is 2.4%. At the same time, the age of onset of the disease is found in late adolescence and young adult, placing women on their reproductive age at the highest risk of developing the disease.

The treatment of TB has been studied in depth and today has a clear idea of the drugs to be used, as well as all the benefits and risks are known. However, what happens to the treatment of the pregnant woman or with a genetic desire?. Today, lithium carbonate is the treatment of choice in the treatment of disease during gestation. A number of case series as well as retrospective studies have shown a possible teratogenicity of lithium when it is used during pregnancy. However, the data from the different studies are inconclusive.

Main objective: To carry out a bibliographic review about the consumption of lithium during pregnancy, to detail its effects on the neonate and to specify the true risk involved in treating the disease during gestation.

Methods: A literature review was carried out in scientific-health databases of relevant articles published between 1970-2015 that referred to the use of lithium in pregnant women diagnosed with bipolar disorder. After critical reading of the articles and analysis of their evidence, we proceeded to detail and develop the main problems found in neonates whose mothers had been treated with the drug.

Results: Bearing in mind the serious limitations of retrospective studies and case series, lithium does not appear to be a significant teratogen, and should be given, provided it is indicated, during gestation. However, by minimally increasing the risk of cardiac malformations, it would be advisable to perform a greater number of ultrasound controls and to stop treatment days before the date of delivery.

Key words: Bipolar disorder, Lithium carbonate, Pregnancy, Malformation, Teratogenicity, Ebstein's anomaly.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Trastorno bipolar

2.1.1 Definición

El trastorno bipolar (TB), o también llamada enfermedad maniaco-depresiva, es una entidad psiquiátrica que tiene como característica principal la presentación de fases recurrentes y alternadas de exaltación, denominada fase maniaca y fases de inhibición intensa y desesperanza, llamada fase depresiva. Aunque en la mayoría de los casos las personas que son diagnosticadas con TB experimentan tanto episodios maníacos como depresivos durante el curso de su enfermedad, el 12-16% de los individuos no experimenta los dos lados de la enfermedad, es decir, no sufren episodios depresivos¹.

La expresión clínica de la enfermedad es muy amplia y en términos nosológicos, el DSM-IV-TR hace una clasificación:

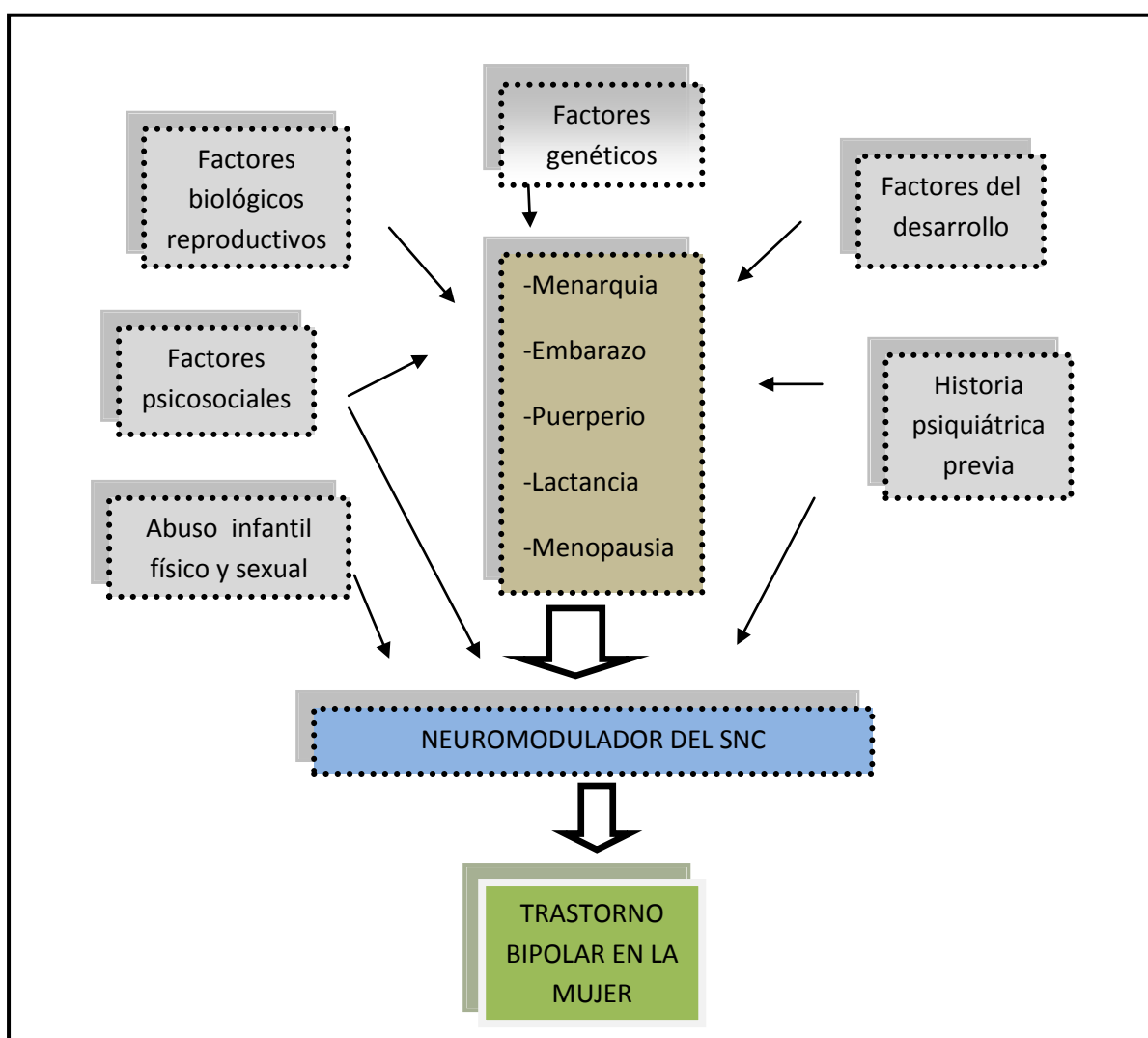
- Bipolar I: Se caracteriza por la presencia de episodios de manía o, en algunos casos, episodios mixtos, y no necesariamente el sujeto ha sufrido una fase depresiva.
- Bipolar II: El sujeto ha sufrido uno o más fases de depresión mayor y al menos un episodio de hipomanía (fase maniaca moderada). Importante recalcar que el trastorno bipolar tipo II puede confundirse con una depresión mayor, por lo que es muy importante realizar un buen diagnóstico diferencial entre ambas entidades.
- Ciclación rápida: Si se tienen más de cuatro fases en un periodo de doce meses. Puede ocurrir tanto en tipo I como en II. Alrededor del 15% de los pacientes sufren el tipo “ciclado rápido”.
- Ciclotimia: variante del trastorno bipolar cuyas características se diferencian en que en esta entidad, los síntomas son menos graves y menos intensos, es decir, las personas que sufren este trastorno presentan fases de depresión leve e hipomanía.¹

2.1.2 Epidemiología

Un estudio epidemiológico reciente a nivel mundial basado en la Iniciativa de Encuesta sobre la Salud Mental propuesta por la Organización Mundial de la Salud, observó que la tasa de prevalencia anual del TB tipo I y tipo II ascendía al 1,1% mientras que la incidencia acumulativa a lo largo de la vida fue ligeramente más alta, 2,4%, concretamente del 0,6% para el TB tipo I, del 0,4% para el TB tipo II y del 1,4% para otras formas subclínicas del TB¹. En cuanto a la distribución por sexos, el trastorno bipolar tipo I afecta por igual a hombres y a mujeres, mientras que el tipo II es hasta dos veces más frecuente en el sexo femenino. No obstante, estas tasas de prevalencia no reflejan la extensión real de la enfermedad, pues numerosos autores consideran que se trata de un trastorno frecuentemente infradiagnosticado. Así se muestra en los resultados de una reciente encuesta norteamericana a miembros de la Asociación Americana de Depresivos y Maníaco-Depresivos (National DMDA Survey), el 69% de los pacientes bipolares es erróneamente diagnosticado, siendo la depresión unipolar (60%) y los trastornos de ansiedad (26%) los errores más frecuentes. Las equivocaciones diagnósticas son más frecuentes en mujeres (78% de las mujeres de la muestra) que en los hombres (43% de los varones encuestados)¹. La edad media de aparición en la mujer es de 21 años, este precoz inicio en la adolescencia y adultez joven expone a un buen número de mujeres en edad fértil a padecerla, generando dificultades clínicas y éticas con respecto a los efectos tóxicos de los fármacos en el feto durante el embarazo así como en el período de lactancia².

Tradicionalmente la investigación sobre la etiología del TB se ha centrado en la identificación de las posibles bases psicológicas, ambientales y biológicas de la enfermedad, incluyendo los componentes genéticos, alteraciones neurohormonales y anomalías anatómicas del cerebro. Se trata pues, de una enfermedad multifactorial, por lo que no es de extrañar que hasta la fecha no exista ninguna explicación general sobre las causas del TB que junto con la heterogeneidad en su presentación clínica sugiere diferentes mecanismos patogénicos¹. (FIGURA 1)

FIGURA 1. FACTORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE UN TRASTORNO BIPOLAR



Aunque el mayor y más frecuente desencadenante de una recaída de la enfermedad suele ser el abandono de la medicación, hay algunas condiciones frecuentes en la mujer que la hacen más vulnerable, como por ejemplo la fase lútea tardía del ciclo menstrual, el embarazo y el postparto, todas ellas relacionadas con las variaciones hormonales. Esto, sumado a los diversos estudios que indican que el trastorno bipolar tipo II tiene una influencia hormonal mayor que el tipo I, indicaría la razón por la que tiene el doble de frecuencia en la mujer que en el hombre ^{1,3}.

2.1.3 Tratamiento

Son numerosos los fármacos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento del TB, desde el conocidísimo litio hasta fármacos anticonvulsionantes (ácido valproico,

carbamacepina y lamotigrina), antipsicóticos típicos, antidepresivos... siendo los antipsicóticos atípicos los últimos en incorporarse al arsenal terapéutico. Los fármacos a utilizar como mantenimiento deben estar estrechamente relacionados con los fármacos que hayan sido utilizados en la fase aguda de la enfermedad, por lo que ante una buena respuesta a un tratamiento determinado durante el inicio de un “brote”, deberá utilizarse ese mismo fármaco para el mantenimiento, en monoterapia o en combinación con el fármaco de elección según el tipo de TB ⁴. (TABLA 1)

Tabla 1. TRATAMIENTO TRASTORNO BIPOLAR

Fármaco	TB I	TB II	CICLADOR RÁPIDO
LITIO	-De elección en prevención de episodios maniacos.	-De elección.	-De elección.
VALPROATO	-2º opción tratamiento en prevención episodios maniacos. Mayor eficacia si asocia litio	-2ª opción de tratamiento. -Si asociación con trastorno límite de la personalidad NO utilizar valproato en monoterapia.	Mayor eficacia si asocia litio
LAMOTIGRINA	-De elección si episodios depresivos recurrentes. -Si episodios maniacos NO en monoterapia		
OLANZAPINA	-De elección si episodios mixtos recurrentes. -Mayor eficacia si asocia LITIO		
QUETIAPINA			-De elección si predominio fase depresiva

El trastorno bipolar ha sido tratado con litio desde hace más de 50 años, y aunque han aparecido nuevos fármacos utilizados en monoterapia y también en combinación con éste, todavía resulta un fármaco fundamental. El litio ha supuesto el principal instrumento para la prevención de recaídas en la enfermedad, además de potenciar los tratamientos antidepresivos en las depresiones unipolares. Otra virtud importante es la eficacia para reducir el riesgo de suicidio en personas con TB ⁵. Sin embargo, el litio como tratamiento de la manía aguda presenta claros inconvenientes, como su lentitud de acción, su potencia antimaniaca limitada y la ausencia de formulas parenterales. Durante los últimos años, varios estudios han cuestionado la eficacia a largo plazo del litio, revelando que con el paso de los años el numero de pacientes que permanecen asintomáticos ha ido disminuyendo. Sin embargo, desde el punto de vista de numerosos autores, esto no significa pérdida de eficacia, sino que es más bien el resultado del paso del tiempo y la participación de otras variables, como acontecimientos vitales, patología orgánica concomitante, factores relacionados con embarazo y postparto y fundamentalmente el abandono del tratamiento ⁶.

De este modo, el litio sigue siendo el gold standard en todas aquellas personas con TB con predominio de fases maniacas y se sabe que no pierde eficacia con el paso del tiempo; más bien al contrario, pero si es cierto que sólo la menor parte de los pacientes logra mantenerse estable a largo plazo con monoterapia. Por este motivo, cada vez resulta más frecuente la politerapia, que en general es más eficaz, aunque puede aunar más efectos secundarios y un aumento del riesgo de no cumplimiento de la terapia.

2.2 El trastorno bipolar y el embarazo

A pesar de las evidencias, algunas publicaciones han postulado que el embarazo podría actuar como un factor protector psiquiátrico, al disminuir el riesgo de enfermedades psiquiátricas mayores, lo cual no ha sido avalado y sigue resultando polémico hoy en día ^{7,8}. La observación clínica así como los estudios recientes apuntarían en sentido opuesto: Un estudio sobre realizado por el *Nacional Institute of Mental Health (NIMH)* ha evaluado a 139 bipolares embarazadas, de las cuales un tercio refiere una variación anímica durante el embarazo y el 45% refiere haber presentado problemas

emocionales severos durante el curso de éste o durante el primer mes del puerperio^{5,6}. El periodo del postparto, a su vez, es considerado como un estadio de alto riesgo para la aparición de nuevos síntomas bipolares, así como de exacerbación de los anteriormente poseídos, existiendo un riesgo ocho veces mayor de inicio de la enfermedad y dos veces mayor para un episodio recurrente en las mujeres postparto, comparadas con las mujeres que no están en puerperio y en no embarazadas⁷.

El tratamiento del TB ha sido estudiado en profundidad y hoy en día se tiene una idea clara de los fármacos a utilizar, así como se conocen todos los beneficios y riesgos. Sin embargo, ¿qué ocurre con el tratamiento de la mujer embarazada o con deseo genésico?

El tratamiento del TB durante el embarazo se presenta como un gran reto clínico, pues como es bien sabido, ningún psicofármaco está exento de ocasionar riesgos, en especial al feto. Sin embargo, también es conocido que si el trastorno mental no es tratado durante el embarazo puede tener un impacto perjudicial en la salud física y mental de la embarazada, del feto y del recién nacido⁴. A continuación se muestra una tabla en la que se observa los principales riesgos y recomendaciones de cada tratamiento alternativo al litio. Entre estos fármacos, destacamos la carbamacepina, el valproato, la lamotigrina y numerosos fármacos antipsicóticos. (TABLA 2)

Tabla 2. RIESGOS SOBRE EL FETO DE LOS FÁRMACOS ALTERNATIVOS AL LITIO.

Fármaco	Riesgos	Consideraciones
Valproato	-1-5% riesgo de espina bífida. -Síndrome valproico fetal: malformaciones craneofaciales, urogenitales, respiratorias y cardíacas. -Deficiencia vitamina K ⁹ .	Ante un embarazo planeado, el tratamiento con el valproato debe ser sustituido por otro estabilizador del ánimo, preferiblemente litio, antes de la concepción. Si nos encontramos con un embarazo ya concebido, también deberá ser sustituido cuanto antes. El riesgo de desarrollo de defectos en el tubo neural es tan elevado, que aunque se realice profilaxis con ácido fólico a dosis mucho más elevadas que en condiciones normales, no se

		ha probado eficacia. De este modo, el uso de ácido valproico está completamente desaconsejado durante el embarazo ¹⁰ .
Carbamacepina	<ul style="list-style-type: none"> -0.5-1% riesgo de espina bífida. -Meningocele -Disfunción hepática transitoria -Defectos cardiovasculares -Déficit vitamina K ⁹. 	<p>La mayor parte de los especialistas concluyen que la carbamacepina se podría utilizar durante en el embarazo solo en el caso de que todos los demás fármacos con los que se pueda tratar el TB hayan sido descartados.</p> <p>El tratamiento con este fármaco no sólo resultaría perjudicial para el desarrollo del feto, sino que numerosos estudios han demostrado que aquellas mujeres que inician tratamiento con carbamacepina, después de la concepción y sin saber que ésta ha ocurrido, tienen un mayor riesgo de agranulocitosis, fallo hepático agudo y síndrome de Stevens-Johnson que aquellas que ya estaban en tratamiento durante la concepción. Este riesgo es incluso mayor si se inicia el tratamiento a partir de las 8 semanas de gestación.</p> <p>Otro dato característico es que la carbamacepina puede causar deficiencia de vitamina K en el feto, por lo que se recomienda administrar 20 mg/día de vitamina K oral durante el último mes de embarazo ¹⁰.</p>
Topiramato	<ul style="list-style-type: none"> -No hay estudios en humanos. -Estudios en animales: aumento del riesgo de 	No se recomienda en el embarazo ⁹ .

	anormalidades craneofaciales ^{9,11} .	
Gabapentina	-No hay estudios en humanos ^{9,11} .	No se recomienda durante la gestación ¹¹ .
Lamotigrina	-No hay estudios concluyentes en humanos. -Estudios en animales: aumento del riesgo de muertes perinatales y descenso de la concentración de ácido fólico en sangre de ratas ^{9,11} .	No se recomienda durante la gestación ¹¹ .
Clozapina	-Solo estudios en monoterapia en mujeres embarazadas. -Agranulocitosis severa en recién nacidos ⁹ .	Sólo debería ser usado en mujeres embarazadas si es estrictamente necesario ⁹ .
Risperidona	-Muy pocos estudios en humanos. -Un caso de agenesia del cuerpo calloso en un feto ⁹ .	Puede usarse en embarazadas, aunque debe evitarse en todo lo posible ⁹ .
Olanzapina	-Un solo estudio de 23 sujetos: aumento de abortos espontáneos, aumento riesgo de muerte perinatal, aumento de riesgo de teratogenicidad y prematuridad ^{9,11} .	Debe ser usado en el embarazo sólo si el beneficio de utilizarlo es superior al de producir riesgos en el feto ⁹ .

Todos los estudios realizados para comprobar la seguridad de los estabilizadores del ánimo de la familia de los anticonvulsionantes han sido realizados en cohortes de mujeres con epilepsia, no en mujeres con TB. Es asumido por la comunidad científica que las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo que la población general de tener niños con malformaciones congénitas, independientemente del tratamiento que sigan con fármacos anticonvulsionantes¹². Esto, sumado a los riesgos malformativos explicados en la tabla anterior, hace que se deseche casi por completo su uso durante el embarazo.

En los últimos 20 años, antipsicóticos atípicos han visto incrementado su uso como tratamiento del TB y han suplantado, casi por completo, los típicos estabilizadores del ánimo que durante décadas de años habían sido utilizados sin problema. Si bien estos nuevos fármacos han demostrado su eficacia para tratar episodios agudos de euforia así como para evitar las recurrencias, poco numerosos y poco concluyentes han sido los estudios realizados durante el embarazo, por lo que durante la gestación, estos fármacos pasan directamente a un segundo plano, utilizándose sólo en aquellos casos en los que no haya otra opción terapéutica.

2.3 El litio y el embarazo

Debido a obvias razones éticas, no es posible realizar ensayos clínicos con placebo en el estudio de la seguridad de los fármacos en las mujeres embarazadas. Así pues, la mayor parte de la información que se posee hoy en día viene de estudios retrospectivos, serie de casos o casos únicos, siendo el número de estudios con diseño prospectivo prácticamente nulo. De este modo, podemos decir que el conocimiento de los riesgos de la exposición prenatal y postnatal al litio está muy alejada de lo que podríamos considerar como completa. De lo que realmente se está seguro es del hecho de que cualquier psicofármaco utilizado durante el embarazo no está exento de riesgos, pues en primera instancia, la mayoría de estos fármacos son capaces de pasar la barrera placentaria. En el pasado, se creía que los efectos perjudiciales de las terapias con psicofármacos sólo podían ocurrir durante el primer trimestre de la gestación, tiempo durante el cual se produce la organogénesis del feto. Sin embargo, como se comentará a continuación, numerosos estudios avalan la posibilidad de que

los fármacos psicotrópicos sean dañinos incluso después del estadio de organogénis, pudiendo provocar daño al feto tanto en el segundo como en el tercer trimestre, favoreciendo así multitud de complicaciones postnatales.

De este modo, es bien conocido que el litio pasa sin problema la barrera placentaria y que los niveles de litio en sangre maternos y fetales se correlacionan entre sí, a su vez que son directamente proporcionales a la gravedad de las complicaciones perinatales. Aunque no se puede establecer un límite claro de a partir qué cifras de litio en la sangre fetal, éste se convierte en tóxico, si que se ha podido establecerr que con concentraciones por encima de 2,0 mEq/l, el riesgo de que éste sea perjudicial para el niño aumenta considerablemente ¹³.

El impacto del litio en el feto y en el recién nacido ha sido estudiado en forma de teratogenicidad (incluyendo mayor prevalencia de abortos, así como el número de nacidos muertos), complicaciones obstétricas (partos pretérminos, macrosomías fetales, baja puntuación del test Apgar), síndromes perinatales (comportamiento psicomotor anómalo poco tiempo después del nacimiento) así como, aunque menos estudiado sin poder llegar a una conclusión clara, secuelas psicomotoras a largo plazo en aquellos niños expuestos intraútero a litio ¹⁴.

3. OBJETIVOS

Evaluar a la luz de la literatura y evidencia científica actual:

- Si podemos considerar al litio como un psicofármaco teratígeno y analizar la magnitud de su riesgo ante la exposición fetal.
- Los datos sobre reacciones adversas al litio durante el embarazo en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.
- Si el riesgo de tratar la enfermedad durante el embarazo es mayor a no tratarla.
- El fármaco de elección en el tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo.
- Manejo del trastorno bipolar en la gestación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño de estudio

Se ha realizado una revisión bibliográfica de todos aquellos artículos que hacen referencia al posible efecto teratígeno del litio como tratamiento del trastorno bipolar, si éste es tomado durante el embarazo, en bases de datos científico-sanitarias, y apoyada en datos de organismos internacionales y páginas web oficial. Tras la lectura crítica de los mismos, se ha procedido a detallar los efectos teratógenos del litio.

4.2 Fuentes bibliográficas y documentales

Las bases de datos consultadas fueron, como fuente principal la base de Medline (Pubmed) y secundariamente, se utilizó el buscador Alcorze de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

En cuanto a los organismos oficiales consultados se utilizaron datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los informes de ésta, así como se utilizaron datos de la Guía Clínica del tratamiento del trastorno bipolar del Ministerio de Sanidad.

4.3 Estrategia de búsqueda

Tanto en la base de datos de Pubmed como en la de Alcorze, se utilizaron las mismas palabras clave para la búsqueda de artículos.

Se realizó la búsqueda con los términos “Lithium AND pregnancy”, “Lithium AND teratogenicity”, “Ebstein`s anomaly AND lithium”, “Lithium AND neural tube defects”. Las mismas estrategias de búsqueda se utilizaron en castellano.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Para las publicaciones se analizaron los títulos y resúmenes, y fueron incluidos aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

- Tipos de estudio: De cualquier tipo.
- Idioma: Inglés y español
- Años: Desde 1970 hasta 2015.
- Disponibilidad: Gratuita o con acceso mediante suscripción gratuita al portal/web.
- Que identificaran, describieran o hicieran referencia a algún tipo de problema relacionado con el litio y el embarazo.

Los artículos que no cumplieron estos criterios fueron descartados.

4.5 Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia científica de los artículos seleccionados se clasificó según los criterios de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), basados en 4 grados de calidad de la evidencia y 4 grados de fuerza de recomendación según su diseño y metodología. (TABLA 3 y TABLA 4)

Tabla 3. NIVEL DE EVIDENCIA SEGÚN TIPO DE ESTUDIO.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Ib	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
IIa	Estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
IIb	Estudio cuasi experimental bien diseñado.
III	Estudios descriptivos no experimentales bien diseñados (estudios comparativos, de correlación o de casos y controles)
IV	Documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

Tabla 4. GRADO DE RECOMENDACIÓN SEGÚN NIVEL DE EVIDENCIA

Recomendación	Nivel de evidencia
A	Buena evidencia: recoge los niveles de evidencia Ia y Ib.
B	Moderada evidencia: Recoge los niveles de evidencia IIa, IIb y III.
C	Escasa evidencia: Recoge los niveles de evidencia IV.
X	Mala evidencia.

Todos los artículos utilizados en este trabajo son estudios descriptivos no experimentales bien diseñados (estudios comparativos, de correlación o casos controles); es decir, nivel de evidencia III (moderada evidencia, recomendación nivel C).

4.7 Sistema Nacional de Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es la actividad de la salud pública que tiene como objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de las reacciones adversas de los medicamentos cuando ya han sido comercializados, con la finalidad de identificar y evaluar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar, y/o cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada. Para detectar estas reacciones adversas, la Farmacovigilancia utiliza principalmente el sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas ("tarjeta amarilla").

Para la realización del trabajo, se seleccionaron los criterios de inclusión de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) correspondientes a efectos indeseados durante el embarazo en aquellas mujeres embarazadas con trastorno bipolar que se encontraban en tratamiento con carbonato de litio. Para ello se llevó a cabo la búsqueda del conjunto de términos de MedDRA® que hicieran referencia al LITIO y EMBARAZO. Posteriormente se produjo la selección y análisis de las notificaciones de sospechas de RAM que contuvieran dichos términos

seleccionados, registradas en la base de datos FEDRA® 2.0 en los 33 años transcurridos desde su origen (1984) hasta mayo de 2017.

4.6 Referencias bibliográficas

La metodología Vancouver fue la utilizada para citar las referencias bibliográficas.

5. RESULTADOS

5.1 Complicaciones obstétricas

5.1.1 Abortos

Orna Diav-Citrin et al.¹⁵, realizaron un estudio en el que se comparaban dos grupos de mujeres embarazadas: las mujeres de uno de los grupos estaban diagnosticadas de trastorno bipolar y estaban en tratamiento monoterápico con litio. Se observó que el número de abortos espontáneos se multiplicaba por 2.9 y el de abortos electivos por 4.7 en aquellas mujeres del grupo del litio (17/183 (9.3%) del grupo litio frente a 15/748 (2.0%) del grupo control).

Sarah Yacobi et Al.¹⁶ añadió nuevos datos acerca del aborto electivo, mostrando una incidencia del 8,6% en el grupo del litio frente al 2,9% del grupo control.

5.1.2 Partos

La edad gestacional al nacimiento es una media de 5 semanas menor y el ratio de partos pretérmino es 2.3 veces mayor en los grupos de exposición al litio¹⁵ siendo estas diferencias significativamente mayores en aquellas mujeres que toman litio en monoterapia^{15,16}. Sin embargo, y algo que podría llamar la atención es que, los fetos que consiguen llegar a ser niños a término, tienen un peso superior al de la media poblacional. Un estudio realizado por Jacobson et al, que comparaba a un grupo de 148 mujeres en tratamiento con litio (940 mg/24h) durante el primer trimestre y a un grupo control de mujeres de la misma edad sin tratamiento alguno, concluía que el peso al nacimiento (en la misma edad gestacional) aumentaba considerablemente en aquellas gestaciones que habían recibido el litio intraútero respecto al grupo control: 3984 [660] mg respecto a 3120 [566] mg. Esta diferencia de peso es incluso mayor en aquellos controles que fumaban. Estos datos también estarían reflejados en un estudio prospectivo observacional realizado por Orna Diav-Citrin et al.¹⁷

5.2 Complicaciones perinatales

Sarah Yacobi et Al.¹⁷, llevó a cabo una revisión de 23 nacidos vivos que habían sufrido exposición fetal a litio. Mostrando que en un 78% de los casos (19/23) se podía

encontrar efectos tóxicos del litio en los recién nacidos, siendo la mayor parte de estos efectos transitorios y autolimitados, durando como mucho días o pocas semanas, debido fundamentalmente a la vida larga del litio en sangre. Entre las complicaciones que relata la revisión: distres respiratorio, apnea, cianosis, asfixia, bloqueo auriculoventricular, taquicardia supraventricular.

Viguera et al.¹⁸ a su vez, reveló que en aquellos recién nacidos en los que se observaba un aumento de la concentración de litio en sangre del cordón durante el momento del parto (aumento de más de 0,64 mEq/l) se observaban puntuaciones del test Apgar significativamente más bajas, así como estancias hospitalarias más prolongadas y un mayor índice de complicaciones neuromusculares.

Wilbanks et al.¹⁹ en 1970 un caso de cianosis e hiporreflexia en un hijo de una madre tratada con litio. Cabe destacar que los niveles de litio en sangre del niño eran notablemente altos (9.8 mEq/l), disminuyendo progresivamente hasta el 13 día de vida. Coincidiendo con valores de litio nulos en sangre, el tono muscular del recién nacido fue completamente recuperado, estableciéndose así una posible relación.

Zegers et al.²⁰ muestran a su vez el caso de una chica de 17 años con preeclampsia y en tratamiento con litio, que dio a luz a un niño de 37 semanas de gestación. El bebé estuvo afecto durante los cuatro primeros días de vida de letargia y disminución del reflejo de succión, requiriendo incluso nutrición enteral adicional.

5.3 Diabetes insípida nefrogénica

Se han descrito multitud de casos de diabetes insípida en adultos tratados con litio como en recién nacidos de madres consumidoras. La principal causa de diabetes nefrogénica adquirida con sintomatología evidente (por ejemplo poliuria) entre la población adulta es la toxicidad por litio cuando se utiliza como medicación, y la hipercalcemia.

La ingestión crónica de litio, afectaría a la nefrona al entrar en las células de los túbulos colectores a través de los canales de sodio, acumulándose e interfiriendo con la respuesta normal a la ADH, inhibiéndola, por un mecanismo que aún no es muy bien comprendido. Mizrahi et al. fueron los primeros en describir que la poliuria en la que

consiste la diabetes insípida sería el resultado principal de la inhibición de la hormona antidiurética por el litio. Es por ello que se recomienda un tratamiento a corto plazo a los niños expuestos a litio con antidiuréticos y un aumento del consumo de líquidos como intento de compensar la poliuria producida ²¹.

A su vez, Ang et al, postularon que el aumento de número de casos de polihidramnios descritos podría explicarse con la poliuria fetal, consecuencia a su vez de la diabetes insípida ¹⁶.

5.4 Hipotiroidismo

El litio reduce la conjugación de la yodotirosina así como produce una disminución en la secreción de las hormonas tiroideas.

Sarah Yacobi et Al, de entre sus 23 casos estudiados, encontraron 4 enfermos de bocio. A su vez, dicho bocio fue acompañado en uno de los casos de un hipotiroidismo neonatal ¹⁶.

Hipotiroidismo congénito también fue descrito por Zalstein et al. ²²

En el Sistema Español de Farmacovigilancia encontramos una notificación en el año 2005 que hace referencia a un neonato diagnosticado de hipotiroidismo congénito nacido de una mujer con TB y en tratamiento simultáneo de litio y clonazepam.

5.5 Malformaciones congénitas

5.5.1 Aparato cardiovascular

El aumento del riesgo de sufrir cardiopatías congénitas en niños expuestos a litio intraútero está reflejado en numerosos estudios. Podemos encontrar en la bibliografía casos descritos de coartación de aorta, síndrome de hipoplasia del ventrículo izquierdo, defectos en el septo intraventricular, atresia mitral, atresia de la tricúspide, dextrocardia, ventrículo único y Anomalia de Ebstein, la más característica ^{15,16,17,18,19,20}.

La anomalía de Ebstein se caracteriza por diferentes grados de desplazamiento y adherencia de la válvula septal y posterior de la tricúspide hacia la cavidad del

ventrículo derecho. Parte del ventrículo derecho se introduce en la aurícula derecha, afectando al tamaño y a la función del ventrículo derecho. Existe crecimiento de la aurícula derecha y, habitualmente, existe comunicación interauricular (CIA), que favorece un shunt derecha-izquierda. Como consecuencia de todo ello, aparece insuficiencia tricúspide, fallo ventricular derecho y cianosis. El riesgo de padecer la enfermedad es alrededor de 1:20.000 nacidos vivos en la población general ¹⁶.

La relación de la exposición al litio con la anomalía de Ebstein ha sido estudiada en numerosas ocasiones. Una de las primeras referencias a dicha asociación se produce en el llamado “The Lithium Baby Register”²³, un registro llevado a cabo en Dinamarca en 1968 para recoger de manera retrospectiva a todos aquellos niños (llamados “Lithium babies”) que fueron nacidos de madres expuestas al litio durante el primer trimestre de la gestación. Los datos fueron recogidos en Dinamarca, Estados Unidos y Canadá. De los 225 “lithium babies” registrados, el 8 % (18/225) nacieron con alguna anomalía cardíaca congénita, destacando que en 6 de ellos sufrían Anomalía de Ebstein (2,7%). De este modo, se admitía un riesgo de padecerla hasta 400 veces superior a los de la población general (0,005% de la población general en comparación con el 2.7% de los expuestos al litio). Sin embargo, los datos de este registro tienen limitaciones significativas: el registro es voluntario, se utiliza una base de datos retrospectiva y el número de casos no registrados es desconocido.

A lo largo del tiempo, se ha llegado a la conclusión de que la relación es notablemente inferior. Cohen et al.¹⁷ analizó 207 niños con anomalía de Ebstein, concluía que el riesgo de sufrir Anomalía de Ebstein es entre 0,1 % (1:1000) y 0,05% (1:2000), siendo estos datos algo más parecidos a los de la población general. Shepard et al.²¹ analizó a su vez 180 casos de niños que sufrían la enfermedad y de nuevo, ninguno de ellos fueron expuestos al litio durante la gestación. Por otro lado, Orna Diav et al.¹⁵ comparó 183 mujeres expuestas al litio con 748 mujeres embarazadas no expuestas. De los 183 embarazos que fueron expuestos al litio, 2 niños nacieron con la anomalía, no encontrándose diferencias significativas con el grupo control. Sin embargo, sí se encontraron diferencias en el grupo de litio respecto al aumento de riesgo de sufrir cualquier otra anomalía cardiovascular (ODDS RATIO ajustado 4.75 (95% IC= 1.1-20.36).

A su vez, en el Sistema Español de Farmacovigilancia encontramos una notificación en el año 1995 de un neonato diagnosticado de Anomalía de Ebstein cuya madre, afecta de TB, estuvo durante todo el embarazo en tratamiento con sales de litio.

5.5.2 Aparato nervioso

Sarah Yacobi et Al.¹⁶ en la revisión de 23 nacidos vivos que habían sufrido exposición fetal a litio, uno de ellos fue diagnosticado en la semana 18 de gestación de anencefalia y otras anomalías. Cabe destacar que una vez finalizado el estudio, se descubrió que este feto no solo había sido expuesto a litio, sino que durante las 4 primeras semanas de gestación, la madre había estado en tratamiento con ácido valproico (1500 mg/día), siendo finalizado con la noticia del embarazo. Este caso por lo tanto podría estar explicado por el uso concomitante de valproato sódico, aunque no se llega a ninguna conclusión final, pues hay estudios que hablan de que el ácido valproico produce alteración del tubo neural lumbosacro, sin referirse en ningún momento al riesgo de anencefalia¹⁵.

Jacobson et al.²⁴, en su estudio prospectivo observó que dos niños del grupo de exposición al litio poseían un defecto del tubo neural, uno de ellos sufría hidrocefalia y meningocele, mientras que el otro niño tenía espina bífida y síndrome de médula anclada.

Cunnif et al.²⁵ también describieron un caso de un niño expuesto al litio durante la gestación con mielomeningocele lumbar.

6. DISCUSIÓN

En cuanto a las **complicaciones obstétricas**, en especial en relación con los *abortos*, considero que sí hay un aumento en el riesgo de sufrir un aborto en general en las mujeres en tratamiento con litio, siendo este riesgo mucho mayor si nos referimos a los abortos electivos. Sin embargo, que haya un aumento del número de abortos electivos en las mujeres del grupo del litio no debería llamarnos la atención especialmente, pues este aumento podría deberse a la propia enfermedad más que al psicofármaco. Asimismo, si hacemos referencia a los *partos*, se observa un aumento significativo del número de niños pre término en el grupo del litio frente a los grupos control, encontrando una media de 5 semanas de gestación menos en niños expuestos. Por otro lado, el peso al nacimiento en niños a término es mayor en niños expuestos al litio.

Centrándonos en las **complicaciones perinatales**, sí se han descrito casos de distrés respiratorio, apnea, cianosis, hiporreflexia e hipoglucemia postnatal en niños expuestos al litio. Cabe destacar que estas complicaciones autolimitadas, podrían corresponderse al efecto tóxico del litio que todavía se encuentra en la sangre del niño varios días después de nacer. Aunque se hayan descrito en multitud de estudios, al ser síntomas y cuadros muy inespecíficos y muy frecuentes en partos normales, no creo que se puedan atribuir directamente al uso del fármaco durante la gestación.

Aunque poco frecuente, son algunos los casos que hacen referencia al desarrollo de **diabetes insípida nefrogénica** en niños expuestos. Se conoce que el litio inhibe la hormona antidiurética, participando activamente en la patogenia de la diabetes insípida. A su vez, se sabe que la etiología más frecuente de diabetes insípida nefrónica en el adulto es el consumo crónico de litio. A pesar de esto, considero que los estudios de un solo caso que existen corroborando dicha información, serían poco concluyentes.

En relación con el **hipotiroidismo**, se conoce que el tratamiento con litio en el adulto participa en la patogenia del hipotiroidismo, inhibiendo la producción de hormonas

tiroideas y de la conjugación de la yodotirosina. Sin embargo, e igual que pasa en la diabetes insípida, considero que los casos reportados son poco concluyentes.

Una de las reacciones adversas más temidas de los fármacos, y una de las principales sospechas del tratamiento con litio, es el desarrollo **malformaciones congénitas** en el feto. En la exposición al carbonato de litio destacan de manera característica las *malformaciones cardiovasculares*: a pesar de que el riesgo total de sufrir una malformación cardiovascular, en especial anomalía de Ebstein, es mucho menor de lo que se pensaba hacía unas décadas, si considero que exista un riesgo mayor en los expuestos al litio que en la población general (1:2000 frente a 1:20000 de población general). A su vez, también se puede hacer referencia a las *malformaciones del tubo neural*: No hay prácticamente artículos que hagan referencia a dichas malformaciones. Los pocos que hay son estudios de un solo caso en los que se reportan niños con patologías del tubo neural, por lo que no creo que sean concluyentes.

Pese a no quedar del todo claro, parece que, aunque muy pequeño, existe un riesgo mayor de sufrir complicaciones en el embarazo, lo que nos haría pensar que sería mejor *no tratar a la mujer* durante por lo menos el primer trimestre de la gestación, que es donde más riesgos se han observado. Sin embargo, si relacionamos el abandono del tratamiento con litio y el embarazo, los datos son todavía más definitorios: un reciente estudio prospectivo reveló que el riesgo de recaída era del 85,5% en aquellas mujeres que habían cesado el tratamiento en comparación con el 37% en aquellas que habían continuado¹². Cabe destacar que la latencia hasta la nueva fase de la enfermedad es más de cuatro veces más corta entre las mujeres que lo suspendieron.⁴ También influye la manera de supresión del tratamiento, pues varios estudios indican que la rápida interrupción del tratamiento con litio ocasiona una tasa de recidiva muy superior a la de aquellas embarazadas que suspendieron de manera paulatina la toma del fármaco.¹² ¿Y qué supone una recaída en estas pacientes? Por ejemplo, una fase de depresión severa en el cuadro de un TB se asocia a un mayor riesgo de niños pequeños para la edad gestacional, aumento del parto pretérmino, muerte fetal tardía y por supuesto, aumento del riesgo de suicidio materno, con la consiguiente muerte fetal. También hay evidencia de peores resultados en el periodo postnatal en niños cuyas madres no fueron tratadas durante la gestación.⁴ La mayor

parte de los efectos indeseados de no tratar a la enferma con el litio son prácticamente iguales a los efectos perjudiciales de tratarlo. Sin embargo la diferencia viene marcada por el aumento cuantitativo del riesgo de efectos colaterales de un nuevo brote frente a la continuación del tratamiento, siendo por tanto mucho más peligroso el no tratar^{4, 12, 13,14}.

Revisando la búsqueda realizada en el Sistema Español de **Farmacovigilancia** y observando que sólo han sido dos los efectos adversos notificados del litio durante el embarazo, podría concluir que hay una marcada infranotificación de las reacciones del fármaco. Y esto podría deberse fundamentalmente a que, dejando de lado aparte a la anomalía de Ebstein –patología poco frecuente y bastante característica de la exposición a carbonato de litio- la mayor parte de los efectos perjudiciales que produce el fármaco son patología muy frecuente en la población general y patología muy poco específica, siendo la mayoría efectos como hipotonía, bajo peso al nacimiento, prematuridad o hipotiroidismo congénito. Esto hace que, por ejemplo, ante una madre en tratamiento con litio cuyo hijo haya padecido hipotonía tras el nacimiento, en lo último en lo que pensarían los médicos responsables del neonato como causante de dicha hipotonía sería el litio, pues son multitud, y la mayoría idiopáticas, las causas de hipotonía en el neonato.

En cuanto al tratamiento gold standard en la actualidad, el litio parece seguir siendo el **tratamiento de elección en las mujeres embarazadas** con trastorno bipolar, bien por ser uno de los pocos fármacos que han demostrado una disminución significativa del riesgo de suicidio así como ser el psicofármaco modulador del estado del ánimo del que se tienen más estudios en mujeres embarazadas y también al ser uno de los pocos fármacos que tienen una efectividad similar en monoterapia o en combinación con otros fármacos.

En cuanto al **manejo de la embarazada con trastorno bipolar**, las actuales recomendaciones del uso del litio durante el embarazo incluyen:

-Generalmente, para tener un *mayor control del embarazo*, éste será tratado como una gestación de alto riesgo. De este modo, se realizarán controles mucho más frecuentes a parte de los realizados por rutina en cualquier embarazada.

-Evitar, siempre que sea posible, el inicio del tratamiento con litio en el primer trimestre de la gestación.

-*Dosis más pequeñas y más frecuentes.* En el último trimestre de gestación, la excreción renal de litio se incrementa en un 30% a 50%, necesitando un aumento de la dosis. Se sabe que los niveles de litio en la sangre del cordón umbilical son equivalentes a los de la sangre de la madre, sin embargo se ha observado que la concentración del catión podría ser incluso dos veces superior en el líquido amniótico. Hoy en día, estos datos siguen siendo un misterio para los investigadores, pues todavía no se conoce ni el por qué ni como puede afectar al feto. La dosis de litio durante el embarazo (300-1200 mg/día) debe permanecer en los niveles más bajos posibles para poder conseguir una concentración en sangre dentro del rango terapéutico (0,5 a 1,2 mEq/L) sin existir picos que puedan ser perjudiciales para el feto, por lo que se administrará en 3 o 4 veces a lo largo del día ¹³.

-*Evitar la restricción de sodio y la administración de diuréticos,* pues producen un aumento de la concentración de litio en sangre materna, lo que conlleva una mayor cantidad de litio que pasa la placenta y por tanto un aumento de la toxicidad en el feto.

-Se debe *aumentar la dosis profiláctica de ácido fólico* hasta 6 mg/día. ¹³

-*Monitorización semanal de la concentración de litio en sangre materna* durante el último mes de gestación. Siendo necesaria la monitorización cada dos días cuando nos encontremos en la semana de antes de la fecha probable de parto.

- Se intentará, siempre que se pueda, que el *parto sea inducido* para tener un mayor control de la concentración de litio en la sangre materna y por tanto fetal. De manera que se interrumpirá el tratamiento dos días antes de la fecha de parto o por lo menos se disminuirá la dosis mínimo a la mitad.^{15,16,17} Se ha demostrado que la hipotonicidad, la cianosis, la hipoglucemia y la bradicardia postnatal son prevenibles si se interrumpe el litio justo antes del parto. El tratamiento deberá ser retomado lo antes posible una vez se haya dado a luz al bebé.¹³

-Aunque el litio es el tratamiento de elección en la mujer embarazada, se puede utilizar la *lamotigrina como alternativa*.

Evaluando y revisando los estudios acerca del *litio y el embarazo*, podría concluir que no hay una relación tan clara entre el consumo del psicofármacos y el riesgo de sufrir grandes malformaciones fetales como se pensaba hacía unos años. Los estudios no son concluyentes al tratarse en su mayoría de estudios de un solo caso, registros voluntarios y estudios retrospectivos. Por lo tanto, considero que se necesitan muchos más datos para llegar a una conclusión más certera.

Tras el análisis global, puedo considerar que toda aquella *mujer con trastorno bipolar* que esté en tratamiento con litio –y éste le sea efectivo en el control de su enfermedad- desea quedarse embarazada, *no debería cambiar de tratamiento* ni suprimirlo. Si por el contrario, nos encontramos con una mujer en tratamiento con litio que se ha quedado embarazada de manera no planeada, ésta tampoco *debería variar su tratamiento con el psicomodulador*, pues considero que el riesgo de anomalías y complicaciones que podría acarrear el feto es prácticamente igual al presentado en la población general, así como los efectos perjudiciales si la gestante no se trata podrían superar a los beneficios. A pesar de lo anteriormente descrito, sí creo que se deberían tomar unas medidas especiales en dichas gestaciones, tratándolas como embarazos de alto riesgo incrementando el número de controles ecográficos y la profilaxis con ácido fólico.

7. CONCLUSIONES

Como respuesta a los objetivos iniciales del trabajo:

- Actualmente el riesgo teratógico del litio es menor de lo que anteriormente se pensaba. Sí hay un aumento del riesgo de sufrir malformaciones cardíacas, en especial anomalía de Ebstein.
- En el Sistema Español de Farmacovigilancia sólo se han encontrado dos notificaciones del litio en embarazada: un caso de Anomalía de Ebstein y un caso de hipotiroidismo congénito. Es evidente la existencia de infranotificación.
- El tipo de riesgos que se asumen al no tratar la enfermedad y al tratarla son prácticamente los mismos: hipotonicidad, muerte fetal y prematuridad, ya que la propia enfermedad produce dichos efectos.
- Sí que existe un aumento cuantitativo del riesgo al interrumpir el tratamiento durante la gestación.
- El fármaco de elección en el tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo es el carbonato de litio.
- El embarazo con exposición al litio debe considerarse gestación de riesgo, por lo que se deben aumentar las medidas de control: mayor número de controles ecográficos para el despistaje de grandes malformaciones, aumento de la dosis profiláctica de ácido fólico, mínima dosis eficaz de litio, monitorización de niveles de litio en sangre materna e interrupción del tratamiento días antes del parto, que generalmente será programado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. García-Blanco A, Sierra P . Nosology, epidemiology and pathogenesis of bipolar disorder: Recent approaches. *Psiquiatr Biol* 2014;21:89-94.
2. González D, González de María V, Leal Sánchez C. Enfermedad bipolar. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2007; Vol 9, Issue 85: 5461-5468
3. Correa E, Holmgran D. Trastorno bipolar en el periodo reproductivo. *Avances en psiquiatría biológica* 2005; Vol 6, Cap 6
4. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH / AEN Núm. 2012.
5. Belmaker R. Bipolar disorder. *N Engl J Med.*, 2004; 351;476-486
6. Vieta Pascual, E. and Pacchiarotti, I. Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar. 2004. Editorial Médica Panamericana.
7. Kendell R E, Chalmers J C, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662-73.
8. Kumar R, Robson K M. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 35-47.
9. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94: 304-322.
10. Kimberly A. Yonkers, M.D. Katherine L. Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period. *Am J psychiatry* 2004; 161; 608-620
11. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc, 2001: 1414–1418.
12. Gaviria SL. Tratamiento del trastorno afectivo bipolar en el embarazo. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46; 43-54

- 13.** Burt, V. K. and Rasgon, N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disorders* 2004, 6: 2–13.
- 14.** Troyer WA, Pereira GR, Lannon RA, Belik J, Yoder MC. Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol* 1993;13:123–127.
- 15.** Diav-Citrin O. Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A Prospective, Comparative, Observational Study. *Am J Psychiatry* 2014; 171:785–794.
- 16.** Yacobi S, Ornoy A. Is Lithium a Real Teratogen? What Can We Conclude from the Prospective Versus Retrospective Studies? A Review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45; 95–106
- 17.** Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Jonnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271:146–150.
- 18.** Adele C.; Beach, Aquila J.; Ritchie, James C.; Cohen, Lee S. y Stowe, Zachary N. Paso placentario de litio y resultado obstétrico: consecuencias para la asistencia clínica en la fase final del embarazo. *The American Journal of Psychiatry* 2006; 9 ;121-129.
- 19.** Wilbanks GD, Bressler B, Peete CH Jr, Cherny WB, London WL. Toxic effects of lithium carbonate in a mother and newborn infant. *JAMA* 1970;213:865–867.
- 20.** Zegers B, Andierssen P. Maternal lithium therapy and neonatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2003;162:348–349.
- 21.** Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, Polifka JE. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002;65:153–161.
- 22.** Zalstein E, Freedom RM. A case-control study on the association between first trimester exposure to lithium and Ebstein's anomaly. *The American Journal of Cardiology* 1990; 65; 817-818.
- 23.** Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 1990;51:410-3.

- 24.** Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, Donnenfeld AE, Rieder M, Santelli R, Smythe J, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*. 1992 Feb 29;339(8792):530-3.
- 25.** Cunniff CM, Sahn DJ, Reed KL, Chambers CC, Johnson KA, Jones KL: Pregnancy outcome in women treated with lithium. *Teratology* 1989; 39:447–448