

Embarazo en mujeres afectadas por trastornos bipolares: conceptos para el manejo clínico-terapéutico

Eliana Marengo

*Médica especialista en Psiquiatría.
Programa de Investigación en Trastornos Bipolares, Instituto de Neurociencias.
Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina.
E-mail: elianamarengo@gmail.com*

Los trastornos bipolares (TB) son trastornos de ánimo crónicos, de base genética, distribución poblacional ubicua y que presentan una prevalencia del 4% (1). El TB tipo I tiene distribución similar entre sexos mientras que el diagnóstico de TB tipo II sería más frecuentes en las mujeres (1). Dado que estos suelen iniciarse en la adolescencia o adultez temprana, gran número de mujeres con TB transitan sus años fértiles con la enfermedad (2). Los embarazos durante el tratamiento psiquiátrico de mujeres con TB no son, por lo tanto, un evento que pueda

considerarse inesperado o infrecuente. Sin embargo, ante un embarazo o el proyecto de maternidad se plantean situaciones clínicamente complejas y a veces dilemáticas para ellas y los profesionales que las asisten. Por un lado, el interrogante sobre si el tratamiento farmacológico que mantiene la eutimia genera algún nivel de riesgo para el desarrollo embriofetal. Por otro, la incertidumbre sobre si suspender el tratamiento en pos de prevenir los riesgos embriofetales supondrá riesgos para la salud de la dupla maternofetal. Esas son las dudas habituales entre profe-

Resumen

El embarazo en los trastornos bipolares plantea situaciones clínicas complejas para las mujeres afectadas y profesionales de la salud que las asisten. Por un lado, requiere la consideración cuidadosa de los riesgos que pueden tener los fármacos sobre el desarrollo embriofetal y la salud obstétrica. A la vez exige la valoración de las posibles consecuencias de discontinuar el tratamiento estabilizador para esta dupla. En este artículo se presentan los puntos críticos de para la discusión con las mujeres afectadas por trastornos bipolares, necesarios para el proceso de toma de decisiones informadas que ellas atraviesan. Además se exponen conceptos y recomendaciones para el abordaje clínico del embarazo en esta población durante los tratamientos de psiquiatría general.

Palabras clave: Trastorno bipolar - Mujeres - Embarazo - Salud reproductiva.

PREGNANCY IN BIPOLAR DISORDERS. CONCEPTS FOR CLINICAL AND THERAPEUTIC MANAGEMENT

Abstract

Pregnancy in women affected with bipolar disorders supposes a complex clinical decision making process for those women affected and their clinicians. On one hand, a careful weighing of potential consequences of maintains pharmacologic treatment for obstetric health and embryo-fetal development is essential. On the other, a thorough consideration of risks of discontinuing treatment for pregnant women and fetal health is needed. In this paper, critical items to discuss with women that make informed decisions regarding their mood stabilizing treatment in these complex circumstances are described. Likewise, some clinical recommendations for psychiatric management of pregnancy in this population are presented.

Key words: Bipolar disorder - Women - Pregnancy - Reproductive health.

sionales y consultantes. Mientras aún hoy predomina el intento de evitar la exposición a fármacos durante el embarazo en las mujeres con TB sin considerar los costos de la enfermedad, muchos investigadores sostienen que la pregunta fundamental no es si tratar o no tratar la enfermedad durante el embarazo, sino cuál es la opción más efectiva para el tratamiento en esta situación (3).

Las guías de tratamiento sobre psiquiatría perinatal, un recurso habitual para la consulta de los profesionales, han sido construidas con la evidencia científica disponible que muchas veces es escasa (4, 5, 6, 7). Además, el cuerpo teórico en el que basan estas guías se ha centrado más en el estudio de los riesgos de mantener el tratamiento y no tanto en los riesgos de no tratar la enfermedad por lo que muestran una visión parcial del problema. Por otra parte, estas publicaciones tienen un carácter clínico general pero su aplicación puede ser difícil cuando se considera cada caso en particular.

Afortunadamente en los últimos años el interés científico y la publicación de investigaciones sobre el embarazo en los TB ha ido en aumento por lo que es posible prever que en los próximos años contemos con más información de calidad que pueda orientar a profesionales y pacientes en la práctica diaria de la psiquiatría perinatal. El objetivo de este artículo es brindar conceptos esenciales y puntos críticos para el manejo terapéutico del embarazo en las mujeres con TB en consultorios generales de psiquiatría.

Modelo de toma de decisiones informadas

La salud reproductiva en nuestro país es un derecho e implica la decisión autónoma de si tener hijos o no, el número, e intervalo de tiempo entre cada hijo. También contempla el acceso a información científica y la atención integral de la salud reproductiva (8). En este contexto, el proceso de toma de decisiones que enfrentan las mujeres con TB y los profesionales tratantes ante un embarazo próximo o en curso plantea un desafío clínico. Idealmente debe incluir la valoración tanto de los riesgos asociados al uso de determinados fármacos a lo largo de la gestación para la salud obstétrica y embriofetal como los riesgos que puede suponer el no tratar la enfermedad para esa dupla. Como afirma Cohen, experto en psiquiatría reproductiva, un proceso adecuado de toma de decisiones informadas para la mujer con TB se dará en el contexto de saber que *"ninguna decisión está libre de riesgos y ninguna decisión es perfecta"* (9). De acuerdo al modelo de toma de decisiones informadas, en un primer paso nuestro objetivo como profesionales será proveer a las mujeres de datos de calidad científica disponibles (y también señalar la ausencia de estos) adaptados a la particularidad de ese caso. Luego, con el conocimiento sobre los riesgos y los potenciales beneficios de implementar las distintas opciones terapéuticas, la mujer podrá tomar su decisión integrando la información con sus valores y preferencias individuales (10).

Riesgos de no tratar la enfermedad:

Hasta hace algunos años, se sostenía que el embarazo tenía un efecto protector sobre la estabilidad del

ánimo en los TB. Pero en el año 2000 se publicó el primer estudio que cuestionaba esta afirmación. En esta investigación, que comparó la ocurrencia de episodios mayores afectivos entre mujeres embarazadas versus no embarazadas con TB tipo I en tratamiento con litio, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al suspender el tratamiento. Alrededor de la mitad de las mujeres en cada grupo reportó recurrencias luego de la discontinuación del tratamiento (11). Desde entonces se han publicado 2 estudios prospectivos que mostraron que los riesgos de recurrencia luego de suspender el tratamiento en mujeres con TB embarazadas fueron significativamente mayores respecto de aquellas que lo mantuvieron (12, 13). En el primer estudio, el 86% del grupo sin tratamiento sufrió recaídas versus el 37% (12). En el estudio posterior, el 100% de las participantes que discontinuaron el estabilizador sufrió una recaída mientras que sólo el 30% de las que mantuvieron su tratamiento con lamotrigina (13). Como información complementaria, los episodios afectivos fueron significativamente más tempranos (12, 13) y prolongados en las mujeres sin tratamiento (12). Esta información subraya que la suspensión del tratamiento durante la gestación conlleva riesgos de recaída afectiva de magnitud considerables y se suma a los datos que muestran que las tasas generales de recurrencia a lo largo del embarazo en mujeres con TB son generalmente iguales o mayores al 50% (14).

Por otra parte, los riesgos maternofetales de no tratar los TB durante la gestación permanecen aún como un área subestudiada. Recientemente se publicó un estudio de cohorte en población sueca que comparó registros de medidas obstétricas y neonatales comparando mujeres con diagnóstico de TB con o sin tratamiento durante el embarazo con población general. Este estudio mostró que las mujeres con TB, independientemente de haber tenido o no tratamiento, presentaban un riesgo aumentado de tener hijos prematuros, partos instrumentales, cesáreas y nacimientos inducidos. Por otra parte, los neonatos de las mujeres con TB sin tratamiento presentaron más frecuentemente hipoglucemia neonatal y microcefalia respecto de los recién nacidos del grupo de mujeres sin TB (15).

Otras 2 investigaciones realizadas utilizando registros médicos muestran mayor riesgo de complicaciones en el embarazo, de parto pretérmino (16) y recién nacidos pequeños para la edad gestacional entre mujeres con TB (16, 17). Aunque estas investigaciones son valiosas deben tenerse en cuenta algunas limitaciones. Los datos provienen de registros médicos que no proveyeron datos respecto de la severidad de la enfermedad afectiva, si las mujeres mantenían tratamiento o no y con qué fármacos, o la fase de la enfermedad que cursaron en el embarazo. Tampoco se controló el impacto que pudieran tener otros factores clínicos como el abuso de sustancias, tabaquismo y obesidad, entre otras variables que pueden afectar las medidas consideradas.

De esta manera, teniendo en cuenta la limitada evidencia sobre el impacto de suspender el tratamiento en

medidas obstétricas y neonatales, pero contando con un buen volumen de datos que muestran un incremento en el riesgo de recaídas durante el embarazo, vale la pena considerar cuidadosamente junto a la mujer consultante los antecedentes de severidad, duración y consecuencias de episodios anteriores. En el caso de recurrencias en el embarazo es conveniente discutir sobre la posibilidad de que los síntomas limiten o impidan un adecuado cuidado de la salud de la mujer durante el embarazo con el consecuente impacto en la nutrición y los cuidados prenatales.

Riesgos del uso de fármacos durante el embarazo

Ninguna de las drogas utilizadas habitualmente en el tratamiento de los TB está catalogada como carente de riesgo en el embarazo. Los tipos de riesgos asociados al uso de fármacos durante el embarazo se conceptualizan en el Cuadro 1. En este artículo se reseñan las características principales de los fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de los TB durante el embarazo. Sin embargo, es indispensable la profundización bibliográfica sobre el manejo específico de cada fármaco a la hora de indicar y sostener su uso en el embarazo.

Cuadro 1. Aspectos del fenómeno complejo de la teratogenicidad.

Teratogenicidad estructural: Aumento del riesgo de malformaciones fetales.
Teratogenicidad perinatal: Aumento del riesgo de complicaciones perinatales.
Teratogenicidad gestacional: Aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo.
Teratogenicidad neuroconductual: Aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo.

Reproducido con permiso de Dr. Salvatore Gentile (Gentile S. Bipolar disorder in pregnancy: to treat or not to treat? *BMJ* 2012; 345: e7367).

Litio: El litio se encuentra entre las opciones de primera elección en el tratamiento de los TB durante el embarazo (9, 18). Su uso se ha asociado con un aumento de riesgo de malformación cardíaca de Ebstein con baja frecuencia relativa (18). Con el uso de litio en el embarazo avanzado, se han descrito síntomas perinatales respiratorios y neurológicos. Aunque las litemias tóxicas se asociaron más frecuentemente con estas complicaciones también hay reportes con valores en rango terapéutico (19). En cualquier caso, estos síntomas son de manejo clínico neonatal y no se ha reportado mortalidad por esta causa. El perfil sobre el desarrollo psicomotor, aunque con evidencia pequeña, es favorable (18, 20). El manejo adecuado del litio en el embarazo requiere estudios cardíacos fetales específicos, controles estrictos de litemias maternas (especialmente en caso de hiperémesis y sobre todo desde la segunda mitad del embarazo) y la suspensión temporaria en la fecha de nacimiento programada (4, 5, 6, 7). Para profundizar en el tema, se recomienda la revisión más actual sobre litio (18).

Antiepilépticos: Los embarazos expuestos a drogas antiepilépticas como valproico y carbamazepina durante el primer trimestre presentan un riesgo aumentado de malformaciones asociadas a defectos en el cierre del tubo neural aunque otras malformaciones también han sido reportadas (21). Por esta razón, se recomienda el uso de ácido fólico preconcepcional (4, 6). El valproico, cuyo efecto teratógeno se observa como dosis dependiente (22), también muestra mayor riesgo de afectar el desarrollo neuromadurativo de los niños expuestos intraútero

con disminución del IQ respecto de niños no expuestos (23). Por estas razones, junto a un mayor riesgo de presentación de síndrome de ovarios poliquísticos, el uso de valproico no se recomienda en mujeres en edad reproductiva (6).

De más reciente uso, la lamotrigina parece presentar un perfil reproductivo más seguro que el valproico y la carbamazepina. En 2006 se reportaron casos de paladar hendido asociado a la exposición a lamotrigina en el primer trimestre que sugerían un aumento en los riesgos para la presentación de esta malformación aunque más recientemente este hallazgo no fue replicado (24). Dado que el *clearance* hepático de lamotrigina aumenta durante el embarazo, debería monitorearse clínicamente a las pacientes para controlar aparición de recaídas a medida que avanza la gestación (14). Para profundizar en el manejo antenatal de antiepilépticos se recomienda la revisión más actual sobre el tema (25).

Antipsicóticos: Los antipsicóticos han sido asociados con mayor riesgo de teratogenia, alteraciones del crecimiento fetal y parto pretérmino, de manera no concluyente (26, 27). Ante el reciente uso de estas drogas, la FDA lanzó en 2011 una advertencia respecto del riesgo aumentado de alteraciones motoras perinatales y síndromes de discontinuación en recién nacidos expuestos durante embarazo a estas drogas (28). Recientemente se publicó el mayor seguimiento prospectivo de 142 niños expuestos intraútero a estas drogas (29). El 43% de los RN requirieron asistencia neonatal por síndromes respiratorios o de discontinuación. Al año de nacer, la

mayor parte de los niños de la cohorte habían tenido una evolución favorable. A otro nivel, los antipsicóticos han sido asociados con mayor riesgo de diabetes gestacional (26, 27, 29). Para profundizar en el tema, se recomiendan las revisiones más actuales sobre antipsicóticos (25, 26).

Más allá de la información científica: otros aspectos de las decisiones reproductivas

Las mujeres con TB deben atravesar un complejo proceso de toma de decisiones alrededor de sus planes de maternidad. Sin embargo, no siempre estas decisiones importantes se apoyan en el asesoramiento especializado sino siguiendo recomendaciones de familiares y allegados, medios de comunicación o profesionales que no están debidamente actualizados (30). Se ha prestado poca atención al estudio de otros factores que puedan influir en las decisiones reproductivas de las mujeres con trastornos del ánimo aunque las investigaciones han mostrado la relevancia de recibir información adecuada. Como ejemplo, alrededor del 40% de las mujeres con TB consultantes en un centro de psiquiatría perinatal reportaron haber sido desaconsejadas por profesionales de la salud sobre buscar un embarazo por su enfermedad; luego de recibir información especializada, el 63% decidió buscar un embarazo (31). Por otra parte, se ha observado que las mujeres sobreestiman los riesgos teratogénicos de los fármacos en general y de su propio tratamiento en particular, antes de realizar una consulta especializada; luego de recibir información detallada sobre los riesgos conocidos de la enfermedad psiquiátrica, del tratamiento específico y de otras variables demográficas o clínicas influyentes, la percepción del riesgo teratogénico disminuyó significativamente en las consultantes (32).

La percepción del riesgo del uso de medicaciones en el embarazo también varía entre profesionales de la salud. Aunque epilepsia y TB son enfermedades con alta morbilidad y en las que suspender el tratamiento determina un incremento significativo de riesgos, neurólogos y psiquiatras muestran prácticas diferentes: los neurólogos tienden a promover con mayor frecuencia la continuación del tratamiento farmacológico durante el embarazo que los psiquiatras (33). En nuestra población, una encuesta realizada entre psiquiatras, mostró que más de la mitad de los encuestados consideraba erróneamente que el litio presentaba riesgos teratogénicos similares al ácido valproico (34). A su vez, un tercio de los psiquiatras informó no estar en condiciones de contestar esa pregunta (34). Por otra parte, una encuesta regional reciente mostró la sobrestimación de los riesgos teratogénicos de los psicofármacos por parte del 43% de profesionales médicos que no eran psiquiatras (35). Dado que distintos actores pueden influir sobre el proceso de toma de decisiones terapéuticas en el embarazo de mujeres con TB y la evidencia de que la información específica y especializada modifica la mirada de las mujeres afectadas, el entrenamiento profesional continuo (en un área de avances científicos recientes) y una mejor difusión de la información en la comunidad podrían contribuir a un

proceso de toma de decisiones reproductivas basado en la evidencia.

Entrevistas preconceptionales

El cuidado de la salud reproductiva y el proceso de toma de decisiones informadas respecto de un embarazo en mujeres con TB serán más provechosos si ocurre en un periodo de eutimia preconceptional. De hecho, a la hora de asistir a mujeres en edad reproductiva es recomendable incluir desde temprano en el tratamiento discusiones activas sobre el cuidado de la salud reproductiva, las expectativas de maternidad en el mediano o largo plazo y la importancia de uso de métodos anticonceptivos eficaces que reduzcan el riesgo de embarazos no planificados. Estos eventos, frecuentes entre mujeres con TB (36), se han visto asociados con mayor riesgo de recaídas (12, 13) y pueden conllevar la exposición involuntaria a drogas de riesgo teratogénico alto o desconocido.

Las planificación de un embarazo y las charlas preconceptionales son más útiles durante la eutimia. Por un lado los síntomas de depresión significativa en mujeres embarazadas se han asociado con una percepción aumentada de riesgos teratogénicos y se asociaron con mayor frecuencia a la consideración de interrumpir el embarazo con más frecuencia que las de mujeres eutímicas (32). Por otra parte, habitualmente ante la noticia de un embarazo las decisiones se precipitan llevando a la suspensión abrupta del tratamiento farmacológico. Esta conducta precipitada aumenta en sí misma los riesgos de recaída en gran medida (12, 13). La discusión previa al embarazo e idealmente su planificación, permite una valoración cuidadosa de los antecedentes psiquiátricos, reproductivos y obstétricos que permitirá trazar un plan a medida para cada caso. Esto puede incluir la suspensión gradual de algún o todos los fármacos, en parte o todo el embarazo, o realizar modificaciones del esquema terapéutico buscando opciones efectivas pero de menor riesgo relativo obstétrico-fetal.

Con respecto al uso de fármacos, se recomienda la monoterapia (o el plan más racional) a las menores dosis que sean efectivas (5, 6). Es importante evitar las dosis subterapéuticas porque pueden exponer al embarazo al doble riesgo: de los fármacos y de la enfermedad. El manejo farmacológico de cada droga que se indique debe ser conocido en relación a la fisiología del embarazo así como deben identificarse los estudios maternos y fetales específicos para el caso.

La posibilidad de realizar interconsultas con unidades o especialistas en psiquiatría perinatal o servicios de seguimiento fetal de alto riesgo es una herramienta útil para las entrevistas preconceptionales y/o el seguimiento durante el embarazo. A su vez, dado que los embarazos en el TB se consideran de alto riesgo, se utilicen fármacos o no, es recomendable el trabajo en equipo con una comunicación fluida a fin de anticipar posibles eventos y contar con instituciones con la infraestructura adecuada para la asistencia neonatal.

Finalmente, es muy importante discutir aspectos no farmacológicos del tratamiento del TB en el embarazo y

posparto con la mujer y su pareja o allegados. La importancia de la regularidad de hábitos en esta enfermedad se ve desafiada por los cambios de rutinas y privación de sueño que trae un bebé. Es útil anticipar quienes serán los allegados que puedan colaborar con la alimentación nocturna para permitir el descanso de la mujer. La identificación durante los periodos de eutimia de aquellos que puedan colaborar si ocurriera un episodio afectivo, es una medida operativa ante la situación de crisis que plantea un episodio puerperal (eventos frecuentes en la población con TB). Estas y otras consideraciones basadas en las particularidades del caso por caso son medidas fundamentales para un mejor tratamiento perinatal de las mujeres con TB.

Para concluir, las mujeres con TB que buscan o planean un embarazo deben tomar decisiones importantes que involucran su propia estabilidad anímica o los potenciales riesgos del tratamiento o de la enfermedad para su

futuro hijo. Los profesionales de la salud que acompañan esos procesos deben proveer evidencia actualizada sobre lo que hoy se conoce sobre psiquiatría perinatal para que estas decisiones no sean sesgadas, consideren las particularidades clínicas de cada caso y sean respetuosas de la autonomía de cada mujer. La interconsulta con especialistas en psiquiatría perinatal y/o salud fetal, el trabajo en equipo con los demás profesionales que asisten un embarazo y la inclusión de terceros en el plan de acción terapéutico durante embarazo y posparto son herramientas necesarias para asistir a las mujeres con TB en su derecho a la maternidad.

Declaración de conflictos de intereses

La autora no declara conflictos de intereses ■

Referencias bibliográficas

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543-52.
2. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 111-8.
3. Gentile S. Bipolar disorder in pregnancy: to treat or not to treat? *BMJ* 2012; 345: e7367.
4. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 426-436
5. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A, Suppes T, Altshuler L: Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608-620.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance (CG45). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2007.

7. Yonkers KA, Vigod S, Ross LE. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 961-77.
8. Ministerio de Salud de la Nación. Leyes que reconocen tus derechos. Derechos sexuales y reproductivos. Ministerio de Salud; 2013.
9. Cohen LS. Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 9: 4-9.
10. Trevena L, Barratt A. Integrated decision making: definitions for a new discipline. *Patient Educ Couns* 2003; 50: 265-8.
11. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-84.
12. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1817-24.
13. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, et al. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord* 2008; 10: 432-6.
14. Sharma V, Pope CJ. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1447-55.
15. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7085.
16. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 79-91.
17. Lee H-C, Lin H-C. Maternal bipolar disorder increased low birthweight and preterm births: a nationwide population-based study. *J Affect Disord* 2010; 121: 100-5.
18. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 425-37.
19. Newport JD, Viguera AC, Beach AJ, et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162-7.
20. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012 Jun; 88 (6): 375-8.
21. Galbally M, Roberts M, Buist A; Perinatal Psychotropic Review Group. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 967-77.
22. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008; 22 (4): 325-34.
23. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-52.
24. Cunningham MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology* 2011; 76: 1817-23.
25. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 99-108.
26. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010; 36: 518-44.
27. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 715-21.
28. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns [Internet]. Rockville: FDA; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety/ucm243903.htm>.
29. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, Van Rheenen TE, Wang W, et al. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One* 2014; 9: e94788.
30. Einarson A. Challenges for healthcare providers in treating women with psychiatric disorders during pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012; 19: e371-5.
31. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield T, Baldessarini RJ. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2102-4.
32. Walfisch A, Sermer C, Matok I, Einarson A, Koren G. Perception of teratogenic risk and the rated likelihood of pregnancy termination: association with maternal depression. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 761-7.
33. Viguera AC, Cohen LS, Whitfield T, Reminick AM, Bromfield E, Baldessarini RJ. Perinatal use of anticonvulsants: differences in attitudes and recommendations among neurologists and psychiatrists. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 175-8.
34. Strejilevich SA, Urtueta-Baamonde M, Teitelbaum J, Martino DJ, Marengo E, Igoa A, et al. Clinical concepts associated with lithium underutilization in the treatment of bipolar disorder. *Vertex* 2011; 22 Suppl: 3-20.
35. Cantilino A, Lorenzo L, Paula Jdos A, Einarson A. Use of psychotropic medications during pregnancy: perception of teratogenic risk among physicians in two Latin American countries. *Rev Bras Psiquiatr* 2014; 36: 106-10.
36. Marengo E, Martino DJ, Igoa A, Fassi G, Teitelbaum J, Scápola M, et al. Pregnancy Planning and Reproductive Health Care in Women with Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14 (Suppl 1): 101.