

Tratamiento del trastorno afectivo bipolar en el embarazo

Treatment of bipolar disorder during pregnancy

Silvia Lucía Gaviria M.D.¹

A number of factors must be evaluated in order to determine the safety of any medication that is being considered for use during pregnancy. All psychotropic medications diffuse readily across the placenta. No psychotropic medication has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for use during the pregnancy, and pregnant women have traditionally been excluded from pharmacologic research. Numerous studies have shown a high relapse rate in psychiatric patient during the pregnancy whose medications were discontinued. When deciding whether or not to treat a psychiatric patient during the pregnancy, the guiding principle is to weigh the risks of fetal exposure to a psychotropic medication against the risks to both the mother and fetus of not treating a psychiatric illness. Patients with bipolar disorder are at significant risk of relapse if untreated, particularly following abrupt discontinuation of lithium. Untreated bipolar illness with recurrence of mania may result in progression of the disorder. Another risk is disease chronicity and treatment resistance.

Key words: Bipolar disorder, pregnancy, psychotropic medications.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2008; 46 (1): 43-54

Introducción

El trastorno afectivo bipolar (TAB) es un trastorno serio y recurrente, con una prevalencia de vida por encima del 1%. El trastorno empieza típicamente en la adolescencia o en la adultez temprana, y tiende a ser una condición permanente a lo largo de la vida caracterizada por altas tasas de recaída, ansiedad comórbida, trastorno por uso de sustancias, morbilidad subsindrómica persistente, disfunción y mortalidad prematura debida especialmente a la alta tasa de suicidio^{1,2}.

Su prevención y tratamiento son particularmente importantes y complicados para la mujer en edad reproductiva. A pesar de su indudable importancia clínica, poco se conoce acerca del impacto del ciclo reproductivo de la vida de la mujer –ciclo menstrual, embarazo, postparto, lactancia y menopausia– sobre el curso del tratamiento del TAB³.

En la segunda mitad del siglo XIX Marcé hizo una recopilación de casos de psicosis severa y trastornos afectivos de aparición durante el postparto. Más tarde, en sus descripciones clásicas de síndrome maniaco depresivo, Kraepelin observó que

Recibido: 13 de noviembre de 2007

Aceptado: 15 de marzo 2008

¹ Jefe Departamento de Psiquiatría, Universidad CES. Medellín, Colombia.

los ataques de melancolía y manía eran comunes en el embarazo, pero aun más en el postparto.

Sin embargo, aun existe una visión tradicional de que la enfermedad bipolar mejora durante el embarazo. Algunas observaciones clínicas han postulado que el embarazo podría reducir el riesgo de recurrencia de enfermedades psiquiátricas mayores, apareciendo por consiguiente como un factor protector, lo cual no ha sido avalado y resulta polémico^{4,5}. La observación clínica así como los estudios recientes apuntan en sentido opuesto. Parte del estudio sobre iniciativa genética realizado por el *Nacional Institute of Mental Health (NIMH)* ha evaluado a 139 bipolares embarazadas, de las cuales un tercio reporta un episodio anímico durante el embarazo y el 45% haber presentado problemas emocionales severos durante el curso de éste o durante el primer mes del puerperio⁶.

Aunque el riesgo de recaída del trastorno bipolar durante la gestación ha sido hasta ahora pobremente caracterizado, varios estudios han identificado que en ausencia de farmacoterapia continua, 50%-60% de las mujeres con trastorno afectivo bipolar recaen durante el embarazo. Las tasas de recaída son más altas después de la suspensión abrupta del litio, siendo menos conocido el curso después de la discontinuación abrupta de otros estabilizadores del ánimo⁷.

El período postparto es altamente considerado como un estadio de alto riesgo para exacerbación de los síntomas, existe un riesgo siete veces mayor de admisión por un primer episodio y dos veces mayor para un episodio recurrente en las mujeres púerperas, comparadas con las mujeres no postparto y no embarazadas. Entre las mujeres con TAB quienes eligen discontinuar la terapia con litio en el puerperio, el riesgo estimado de recaída es tres veces mayor que en las no embarazadas y las no púerperas⁸.

Farmacocinética y farmacodinamia

Existen significativas diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia entre los hombres y

las mujeres. Sin embargo, la gestación causa mayores cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el cuerpo: estos incluyen retardo en el vaciamiento gástrico, disminución de la motilidad intestinal, incremento en el volumen de distribución, disminución de la capacidad de unión de la droga a proteínas, disminución de los niveles de albúmina y aumento del metabolismo hepático con inducción de vías metabólicas en el hígado. Hay también mayor aclaramiento renal y la tasa de filtración glomerular se incrementa. El volumen plasmático aumenta en un 5%. El feto tiene menor cantidad relativa de proteínas plasmáticas de unión, menor funcionamiento hepático, una frecuencia cardíaca relativamente incrementada y mayor permeabilidad en la barrera hematoencefálica en comparación con los adultos. Estos cambios orientan a la importancia de tener precauciones al prescribir durante el embarazo, la necesidad de dosis menores de medicación, monoterapia, y seguimiento regular para posibles efectos colaterales, con el ánimo de proteger tanto a la madre como al feto⁹.

Evaluación del riesgo-beneficio

Los médicos que atienden mujeres embarazadas con TAB enfrentan un complejo desafío clínico: ellos deben minimizar el riesgo para el feto mientras limitan el impacto de la morbilidad sobre la madre, el neonato y su familia, y lo que podría ocurrir en caso de no ser tratada la madre. Tanto los pacientes como los clínicos enfrentan la difícil decisión si usar o no medicación psicotrópica la cual puede asociarse con complicaciones. La decisión de tratar con medicación durante el período de gestación requiere la responsabilidad compartida, siendo vital la información de la paciente y su pareja. Una vez informada la paciente, debe continuar con un seguimiento estrecho y cercano por parte de su psiquiatra y en coordinación con el obstetra. Son éstos los componentes de un modelo emergente de cuidado que apunta a la optimización del manejo clínico de mujeres con TAB durante el embarazo^{1,10,11}.

Por lo menos la mitad de los embarazos no son planeados, y por lo tanto, cada año centenares de millares de mujeres exponen sus fetos a medicamentos antes de saber que están embarazadas.

Típicamente las mujeres diagnosticadas con el trastorno encuentran significativos obstáculos por parte de la comunidad profesional con respecto al embarazo. Generalmente, los profesionales aconsejan evitar o terminar el embarazo para prevenir exposición a medicaciones potencialmente teratogénicas y evitar el riesgo de recurrencia de una crisis maníaca o depresiva. En un estudio llevado a cabo por Viguera y col, en el cual se estudiaron mujeres con TAB que buscaban asesoría preconcepcional acerca del manejo de su trastorno del humor durante el embarazo, se encontró que de las 70 mujeres que respondieron, 45% habían sido aconsejadas por un profesional de la salud para evitar el embarazo. Después de la consulta preconcepcional, dos de cada tres mujeres decidieron llevar a cabo el embarazo, y el 37% de las mujeres decidieron evitarlo, en respuesta a los temores de la teratogénesis y la potencial recurrencia¹.

A la fecha, los efectos de la enfermedad psiquiátrica no tratada sobre el desarrollo del feto tienen limitada documentación confiable. Sin embargo, se cuenta con una buena información acerca del impacto sobre el feto del estilo de vida no saludable de la mujer con enfermedad no tratada. Incluye factores tales como dieta insuficiente, consumo de cigarrillo, bebidas alcohólicas y otras drogas de abuso, falta de ejercicio, deterioro del autocuidado, condiciones de vida no higiénicas, y pobre cumplimiento de las citas prenatales para seguimiento del embarazo.

La tradicional frase *prima non nocere* (primero no hacer daño) aplica perfectamente al tratamiento de las embarazadas. El daño puede ser causado en varias direcciones, los clínicos tienden a pensar primero en el riesgo del feto al exponerse a las medicaciones psicotrópicas. La decisión de medicar debe considerar el riesgo para el desarrollo fetal, las complicaciones obstétricas y aspectos relacionados con la teratogénesis comportamental.

En el tratamiento de la mujer embarazada, el consenso actual es que no hay decisión libre de riesgo, pero las complicaciones de la enfermedad mental justifican el uso de la farmacoterapia¹⁰.

Teratogénesis

Todos los psicofármacos atraviesan rápidamente la placenta y ninguna droga psicotrópica ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para uso durante el embarazo. Por obvias razones éticas no es posible conducir estudios aleatorizados, controlados con placebo, sobre seguridad farmacológica en mujeres embarazadas. En consecuencia, la mayoría de la información acerca de la seguridad de las drogas deriva del reporte de casos, series de casos y estudios retrospectivos. Para guiar a los médicos respecto a la seguridad de varios medicamentos de prescripción, la FDA ha establecido un sistema de clasificación de los medicamentos en cinco categorías (A, B, C, D y X) basada en datos que se derivan de estudios en humanos y animales.

Los medicamentos clasificados en la categoría A son considerados como seguros para uso durante el embarazo (ningún psicotrópico está incluido dentro de este grupo), mientras que los medicamentos en la categoría X están contraindicados por haber mostrado riesgo fetal que sobrepasa cualquier beneficio. Los medicamentos en categoría B a D se consideran como riesgo intermedio siendo mayor en la categoría D. La mayoría de los medicamentos psiquiátricos están clasificados como categoría C, agentes para los cuales faltan estudios adecuados en humanos y el riesgo no puede ser descartado^{1,12}.

Es importante anotar que la incidencia basal de malformaciones en la población general es común y representa un antecedente contra el cual se debe comparar cualquier efecto teratogénico específico de los agentes psicotrópicos. La incidencia basal de malformaciones congénitas en recién nacidos en USA es aproximadamente del 2%.

La formación básica de los órganos toma lugar dentro de las primeras doce semanas después

de la concepción. Sin embargo, a menudo el embarazo no es diagnosticado hasta la sexta u octava semana de gestación, durante las cuales han ocurrido etapas críticas en el desarrollo de los órganos. Los teratógenos son agentes que interfieren con este proceso y producen malformaciones de distinta severidad. Cada sistema orgánico parece ser vulnerable a efectos teratogénicos durante relativos y específicos períodos del primer trimestre. Es importante anotar que los datos de la edad del embrión difieren de los datos de la edad gestacional en dos semanas, ya que la gestación es calculada por convención clínica desde el último período menstrual, mientras que la edad embrionaria es considerada a partir de la concepción. Puesto que la fecha de la concepción puede ser difícil de determinar se prefiere la edad clínica. Por ejemplo, la formación de los grandes vasos ocurre entre las semanas 5 y 10 (con respecto a la fecha de la última menstruación), equivalente a una edad embrionaria de 3 a 8 semanas, la formación de los labios y el paladar está completa entre las semanas 8 a 14 de edad gestacional (edad embrionaria de 6 a 12 semanas). El repliegue y el cierre del tubo neural para formar el cerebro y la médula espinal ocurren las 5 a 6 primeras semanas de la gestación, o tan pronto como 3 a 4 semanas de edad embrionaria, a menudo mucho antes de que el embarazo haya sido diagnosticado.

La exposición a un agente tóxico durante las dos primeras semanas de gestación, o durante la primera semana después de la concepción, por lo general resulta en un producto no viable.

Riesgos fetales asociados con medicamentos utilizados en el tratamiento del TAB

Litio

Organogénesis: Poco después de que el litio entrara en frecuente uso, hubo preocupación acerca de la asociación entre exposición prenatal al litio y malformaciones congénitas. *The Register of Lithium Babies*, una base de datos producto

del reporte voluntario de los médicos, observó un índice de malformaciones cardiovasculares 400 veces más alto, en recién nacidos expuestos en útero, comparados con la población general, siendo la más notable la Anomalía de Ebstein.

Esta anomalía congénita caracterizada por un desplazamiento de la válvula tricúspide hacia el ventrículo derecho y diferentes grados de hipoplasia ventricular derecha, ocurre en un índice de 1: 20.0000 nacidos en la población general^{9,13}.

Investigaciones posteriores identifican un riesgo de la anomalía de Ebstein entre los descendientes de las usuarias del litio de 1: 1.000 (0,1%) a 2: 1.000 (0,05%), ó 20 a 40 veces más alta que en la población general. Así, el riesgo relativo para la anomalía de Ebstein asociado a la exposición prenatal al litio es más alto que en la población general, pero el riesgo absoluto sigue siendo pequeño.

Toxicidad neonatal: En el recién nacido expuesto al litio se describe un síndrome caracterizado por hipotonía, disminución del reflejo de succión, cianosis, bradicardia, arritmias, bocio hipotiroideo, diabetes insípida nefrogénica y un mayor peso. Los cinco primeros signos pueden indicar intoxicación y pueden prolongarse por 5 a 7 días.

Toxicidad comportamental: En un estudio de seguimiento de los niños incluidos en *The Register of Lithium Babies*, 60 niños expuestos a litio durante el primer trimestre o a través del embarazo no difieren comportamentalmente de los hermanos no expuestos. En otro estudio, el desarrollo de 22 niños expuestos a litio fue similar al de los no expuestos^{1,3}.

Uso durante el embarazo: El litio tiene relativamente una vida media corta (8-10 horas) y produce picos en el suero sanguíneo, por lo que se recomienda dosificar tres a cuatro veces al día para mantener unos niveles estables, aunque no es claro si esta técnica beneficia al feto.

Los niveles de litio pueden afectarse con el vómito, la ingesta de sodio, las enfermedades febriles. Debe ser monitorizado frecuentemente. A medida que progresa el embarazo, la excreción renal de litio se incrementa, necesiándose en la mayoría de los casos, un incremento de la dosis.

Los niveles de litio en la sangre del cordón umbilical han sido encontrados con valores equivalentes a los de la madre y la concentración de este catión puede ser más alta en el líquido amniótico que en la sangre. El significado de este hallazgo se desconoce¹⁴.

Se recomienda practicar una litemia mensualmente durante el curso de la gestación y aumentar la frecuencia de medición de la litemia en el período perinatal. Ya que se produce rápidamente una disminución del volumen plasmático durante el parto y un consecuente aumento de la litemia, se recomienda reducir la dosis de litio en un 50% pocos días antes del parto. Se debe mantener una adecuada hidratación durante el trabajo de parto y en caso de parto prolongado usar líquidos intravenosos^{1,3,12}.

Anticonvulsivantes

Un número de anticonvulsivantes han sido usados en el tratamiento del trastorno bipolar, siendo los más notables el valproato de sodio y la carbamazepina. Algunos de los agentes anticonvulsivantes representan mayor riesgo teratogénico que el litio. La exposición está asociada con un incremento dos veces mayor en la tasa de malformaciones, lo cual incluye defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia), anomalías craneofaciales, retardo en el crecimiento, microcefalia y defectos cardíacos.

“El rostro anticonvulsivante” caracterizado por hipoplasia de la línea media, nariz corta con anteversión de las ventanas nasales y alargamiento del labio superior, se asocia a la exposición del valproato como a la carbamazepina.

La exposición es mayor con la politerapia que con la monoterapia. Debe darse la mínima dosis efectiva y dividirla en varias tomas al día. Los niveles de anticonvulsivantes deben ser monitorizados frecuentemente, ajustando la dosis apropiadamente.

Valproato

Organogénesis: El ácido valproico es considerado un teratógeno humano, su uso durante el

primer trimestre está asociado con riesgo de malformaciones del tubo neural en el 5 a 9% de los expuestos. El efecto de la medicación sobre el tubo neural se relaciona con su uso en los 17 a 30 días postconcepción y con la dosis utilizada. El defecto del tubo neural más probable de encontrar es a nivel de la columna lumbosacra más que la anencefalia, lo cual sugiere un defecto en el cierre de la cresta neural^{3,9}.

Toxicidad neonatal: Las complicaciones asociadas con el uso del valproato cerca de la fecha del parto incluye desaceleraciones cardíacas, y síntomas de supresión como irritabilidad, quejido, dificultades en la alimentación e hipotonía.

Teratogenicidad neurocomportamental: El retardo mental ha sido incluido en el “síndrome fetal por valproato” pero los datos que soportan su inclusión no son suficientes.

Uso durante el embarazo: En el tratamiento de mujeres con trastorno bipolar o epilepsia algunos expertos recomiendan que el valproato debe ser cambiado a otro estabilizador del humor antes de la concepción. Las mujeres con embarazos no planeados pueden no enterarse que están embarazadas hasta después que los efectos deletéreos de la exposición han ocurrido, no lucrándose de la mayoría de beneficios que podrían ocurrir a partir del cambio de la medicación. El valproato se concentra en el compartimiento fetal y su concentración es dos veces mayor que en el suero del cordón y el suero materno.

El suplemento con folatos durante el embarazo generalmente disminuye el riesgo de defectos del tubo neural, pero esto no ha podido ser evaluado como profilaxis en mujeres embarazadas bajo tratamiento con anticonvulsivantes.

Algunos investigadores recomiendan el uso de Ácido Fólico 5 mgs diariamente, antes y durante el embarazo o por lo menos durante el primer trimestre para todas las mujeres que toman medicamentos antiepilépticos.

Las madres quienes recibieron valproato durante el primer trimestre deberían practicarse un análisis de alfa feto proteína y un ultrasonido antes de la semana 20 de gestación para conocer las condiciones del feto^{9,15}.

Carbamazepina

Organogénesis: La carbamazepina se considera también un teratógeno humano. En un estudio prospectivo de 35 mujeres tratadas con carbamazepina durante el primer trimestre, se encontraron defectos craneofaciales (11%), hipoplasia ungueal (26%) y retardo en el desarrollo (20%) en los recién nacidos vivos. La tasa para los defectos del tubo neural en este reporte y otros estudios oscila entre el 0,5% y 1%.

El potencial teratogénico de la carbamazepina se aumenta cuando es dado con otros agentes y en particular con el ácido valproico.

En teoría la oxycarbamazepina, la cual no produce el metabolito époxido puede ser menos teratogénico¹⁶.

Toxicidad neonatal: Ha sido asociada con toxicidad hepática transitoria (hepatitis colestásica) y con hiperbilirrubinemia directa en neonatos expuestos durante el embarazo. La disfunción se resuelve con la suspensión de la medicación durante la lactancia en ambos casos.

Teratogenicidad neurocomportamental: No se ha detectado asociación significativa entre disfunción cognitiva y exposición intrauterina a carbamazepina.

Uso durante el embarazo: la mayoría de los expertos piensan que la carbamazepina debería ser usada en el embarazo sólo si otros medicamentos han sido descartados. Igual que con el valproato la confirmación del embarazo puede ocurrir después de haber pasado el mayor riesgo de efectos deletéreos de la droga sobre el feto. Para las mujeres que continúan con el tratamiento, los niveles séricos fetales de carbamazepina son 50% a 80% de los niveles maternos. El riesgo de agranulocitosis, falla hepática y síndrome de Stevens Johnson es mayor en las primeras 8 semanas de haber iniciado el tratamiento.

La carbamazepina puede producir déficit de vitamina K, la exposición en útero puede incrementar el riesgo de sangrado neonatal. La mayoría de los expertos recomiendan usar 20 mgs día de vitamina K, vía oral, durante el último mes de gestación en mujeres que están tomando carbamazepina¹⁷.

Lamotrigina y otros anticonvulsivantes

El conocimiento acerca de la seguridad reproductiva de los nuevos anticonvulsivantes, usados algunas veces para tratar el TAB, incluyendo la lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina y topiramato permanece siendo escasa, y la poca existente proviene en su mayoría de mujeres tratadas para epilepsia.

La lamotrigina ha sido aprobada como terapia de mantenimiento para el tratamiento de la enfermedad bipolar. Los datos resultantes del *Internacional Lamotrigine Pregnancy Registry* mantenido por Glaxo Smith Kline, incluye datos de registros internacionales y de vigilancia epidemiológica. El estudio reporta la frecuencia de malformaciones mayores en hijos de embarazadas expuestas a lamotrigina desde septiembre 1992 hasta marzo 31 de 2004. El riesgo de todos los defectos mayores al nacimiento después de la exposición durante el primer trimestre a monoterapia con lamotrigina es de 2,9%, similar a la población general y a otros registros que matriculan a mujeres expuestas a monoterapia antiepiléptica (el 3,3% al 4,5%). Sin embargo, el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para detectar mayor frecuencia de defectos al nacimiento.

Datos publicados recientemente procedentes de un registro de mujeres embarazadas que utilizan medicamentos antiepilépticos (*NAAED National American Antiepileptic Drug Registry*) sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría aumentar el riesgo de fisuras orales (palatina y labial no asociada a fisura palatina). Se necesitan más datos para justificar su uso durante el primer trimestre de la gestación.

Los *cutáneos*, es especial la eventual presentación del síndrome de Stevens Johnson, son complicaciones que deben tenerse en consideración^{3,18,19}.

A la fecha, dada la escasa información que se tiene sobre la seguridad para el feto de los nuevos anticonvulsivantes propuestos para uso en el desorden bipolar, es difícil sustentar su uso como agentes de primera línea durante la fase inicial del embarazo.

Antipsicóticos

Antipsicóticos convencionales

Los reportes de los efectos de la medicación psicotrópica sobre el feto proceden de grandes estudios en los cuales los antipsicóticos fueron prescritos como antieméticos. Más tarde estudios en animales y publicaciones observacionales clínicas sobre antipsicóticos convencionales han mostrado que generalmente no hay incremento en el riesgo teratogénico con los antipsicóticos de alta potencia. *The California Child Health Development Project* (1959-1966) estudió 19.000 nacidos vivos y no encontró un incremento significativo en anomalías congénitas siguientes a exposición oral o inyectable de antipsicóticos.

Los estudios de fenotizinas en general y clorpromazina en particular han concluido que no hay incremento de anomalías anatómicas o del desarrollo asociadas con el tratamiento⁹.

El uso de dosis bajas de haloperidol en el primer trimestre del embarazo no tiene efecto deletéreo sobre el peso del feto, duración del embarazo e incidencia de malformaciones. Ni los antipsicóticos orales, ni los de depósito han sido asociados con teratogénesis.

Varios reportes de casos han documentado síntomas extrapiramidales transitorios incluyendo inquietud motora, temblor, hipertonicidad, distonía y parkinsonismo en niños expuestos a neurolepticos durante el embarazo. Estos problemas son de corta duración y evolucionan sin secuelas.

Un estudio longitudinal que evalúa la inteligencia y el comportamiento de los niños expuestos a neurolepticos de baja potencia en útero no encontró evidencia de disfunción o problemas en el desarrollo en un seguimiento de 5 años³.

Antipsicóticos atípicos

La información sobre el uso prenatal de los antipsicóticos atípicos está basada en los estudios de casos y en los datos recolectados por la industria farmacéutica. Hay un creciente número de casos reportados de mujeres completando su em-

barazo mientras toman clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina sin algún efecto nocivo sobre el recién nacido. La ausencia de cualquier secuela reportada, necesita ser replicada en más grandes y rigurosos estudios para confirmar la seguridad de esas drogas durante la gestación^{12,20}.

El reporte de casos sobre el uso de clozapina durante el embarazo no sugiere incremento de malformaciones pero hay preocupación acerca de la hipotensión y existe deficiencia en el conocimiento acerca del riesgo de agranulocitosis.

Todos los reportes de mujeres embarazadas expuestas a olanzapina identificadas desde el *Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database* desde la primera dosis humana con olanzapina hasta diciembre de 2004, no encontraron ningún riesgo mayor de aborto espontáneo, muerte neonatal, parto pretérmino o malformaciones importantes en el recién nacido en relación a la población general. Sin embargo, hasta la fecha, los datos no son suficientes para sacar conclusiones acerca de su seguridad durante el embarazo²⁰.

Benzodiazepinas y otros hipnóticos sedantes

Las Benzodiazepinas son utilizadas frecuentemente en asociación con medicamentos estabilizadores del ánimo, para la ansiedad, la agitación y problemas del sueño. Las más comúnmente usadas son el clonazepam y el lorazepam.

No existen reportes sobre malformaciones asociadas a lorazepam o clonazepam, pero la seguridad del medicamento prototipo, el diazepam, es controversial. Los reportes iniciales describieron un riesgo mayor de hendiduras orales después de la exposición durante el primer trimestre a drogas tales como el diazepam, pero estudios posteriores no han sustentado dicha asociación. Un meta-análisis reciente encontró una asociación entre hendidura oral y exposición a benzodiazepinas únicamente en estudios de casos y controles, pero no en estudios de cohortes. La diferencia en resultados entre estudios es probablemente debido a la mayor sensibilidad de los estudios de casos y controles en analizar eventos que son raros. Los resultados de los estudios de casos

y controles de la relación entre la exposición a benzodiazepinas y paladar hendido y labio leporino, han sugerido un aumento del riesgo de 11: 10.000 nacidos, un incremento del 80% sobre el riesgo basal de 6: 10.000 nacidos en la población general. Aun con estas cifras sigue siendo un evento raro.

Sin embargo, es preferible evitarlas hasta la semana diez de gestación, cuando se produce el cierre de la membrana oropalatina²¹.

Uso durante el embarazo: Aunque el riesgo de anomalías con benzodiazepinas no es muy elevado, puede ser aun menor con las de alta potencia puesto que tienen vida media más corta, menor acumulación y producen menos sedación.

La falta de sueño puede ser un potente disparador de enfermedad recurrente bipolar.

Crecimiento intrauterino: El retardo en el crecimiento intrauterino está asociado con el clonazepam pero no se ha detectado con lorazepam y clonazepam.

Toxicidad neonatal: Cuando se usan las benzodiazepinas en los días anteriores al parto y el niño nace bajo sus efectos se han descrito síntomas tales como falta de regulación de la temperatura, apneas, disminución en los puntajes del apgar, hipotonía muscular, y rechazo a la alimentación.

Los niños nacidos de madres quienes usan crónicamente benzodiazepinas pueden presentar síntomas de abstinencia, incluyendo temblor, irritabilidad, diarrea, vómito e hipertonia.

Teratogenicidad Comportamental: La información es escasa. Algunos estudios han reportado retardo en el desarrollo, aunque estos reportes han sido criticados por tener sesgos metodológicos.

Terapia electroconvulsiva: TEC

Durante el embarazo, tanto frente a recaídas como recidivas, la TEC es una opción segura. Revisiones recientes que suman más de 300 pacientes, confirman su eficacia y seguridad. Su uso en el embarazo es inclusive menos riesgoso que la indicación de un fármaco potencialmente teratogénico²².

El músculo uterino no se contrae rutinariamente durante una convulsión. Sin embargo, unos pocos casos han sido observados después de TEC. Estas contracciones no necesariamente conducen a parto prematuro. Las mujeres desnutridas o deshidratadas pueden ser más vulnerables.

El umbral convulsivo puede ser disminuido por los estrógenos e incrementado por la progesterona. Los cambios de la relación entre estrógenos y progesterona durante el embarazo puede teóricamente aumentar el umbral convulsivo, haciendo necesario ajustar el estímulo eléctrico durante el procedimiento.

Se debe prescribir el uso de atropina y de barbitúricos con el objeto de impedir alteraciones cardíacas en el feto, asegurar adecuada oxigenación, evitar la hiperventilación y facilitar una perfusión placentaria elevando la cadera derecha.

No hay evidencia de alteraciones en la organogénesis, problemas en el crecimiento uterino, alteraciones neonatales ni de teratogenicidad comportamental en niños cuyas madres fueron tratadas con TEC^{3,19,22}.

Consideraciones generales acerca del tratamiento

Cuadro 1

- Una vez la decisión ha sido tomada de que la mujer deberá tomar medicación, intentar evitar la combinación de terapias en vista de su potencial teratogénico.
- Las estrategias de mantenimiento deberían involucrar reducción de la dosis y revisar regularmente la presencia de efectos colaterales.
- Los profesionales de la salud que atienden a las mujeres embarazadas deben estar informados acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento.
- El riesgo de recurrencia se aumenta en la mujer que suspende los estabilizadores del ánimo.

Adaptado de: Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy¹⁰.

Plan de tratamiento para las pacientes embarazadas con TAB

Preconcepción

El plan óptimo de tratamiento para mujeres con TAB hace énfasis en el cuidado integral durante la preconcepción y en el cuidado prenatal. Los clínicos no deben enfocarse sólo en la medicación psicotrópica mientras ignoran factores de riesgo para pobres resultados perinatales, tales como obesidad, cigarrillo, y el uso de alcohol u otras sustancias tóxicas¹⁶.

El comportamiento saludable, incluyendo cumplimiento del régimen de vitaminas y un programa de visitas prenatales de control, dieta saludable, preparación para el parto, debe acompañar el proceso.

Idealmente, las discusiones sobre el plan de tratamiento deben ocurrir antes de que la paciente se embarace y cuando la paciente está eutímica. Estas discusiones oportunas disminuyen el riesgo de cambios súbitos de la medicación ante la noticia de un embarazo no planeado.

Los factores clínicos más importantes que influyen en el plan de tratamiento son: la historia de la enfermedad y los riesgos reproductivos de las medicaciones. Los factores históricos que deben ser reconocidos incluyen respuesta previa a medicamentos, severidad de la enfermedad, duración de la eutimia mientras toman la medicación y mientras no la toman, tiempo que tarda en recaer después de suspender la medicación y el tiempo que tarda en recuperarse una vez se reinicia el medicamento después de la suspensión.

Los clínicos y las pacientes deben decidir si se requiere medicación durante el período previo a la concepción y durante el primer trimestre. Las pacientes quienes hayan permanecido estables por un largo período, podrían discontinuar el estabilizador del ánimo mientras conciben. La discontinuación de un tratamiento de mantenimiento farmacológico está asociado a altas tasas de recaída, especialmente si la discontinuación se hace abruptamente, por lo tanto deber realizar-

se lentamente. De apreciarse síntomas de descompensación, la terapia antirrecurrencial debe iniciarse de inmediato^{7,13}.

Dada la dificultad de predecir la cantidad de tiempo que una mujer requerirá para concebir, la paciente quien discontinúa la medicación mientras intenta embarazarse, estará libre de profilaxis pero será más vulnerable al riesgo de una recaída.

La evaluación preconcepcional del clínico a su paciente le permite formular un plan de tratamiento de acuerdo a los antecedentes de la enfermedad, sin dejar de lado la alta posibilidad de recaída en caso de suspender la medicación.

Para las mujeres con historia de múltiples y frecuentes recurrencias de manía o depresión bipolar, varias opciones deben considerarse en su abordaje. Algunas pacientes pueden elegir discontinuar el estabilizador del ánimo previo a la concepción como se discutió anteriormente. Una estrategia alternativa para el grupo de alto riesgo es continuar el tratamiento hasta que el embarazo sea verificado, y una vez esté confirmado el embarazo, entonces suspender gradualmente el estabilizador del ánimo, ya que la circulación útero placentaria no se establece hasta aproximadamente dos semanas postconcepción, el riesgo fetal de exposición sería mínimo. Se requiere mayor precaución con el valproato puesto que tiene superior riesgo de teratogénesis cuando la exposición ocurre empezando el embarazo, alrededor de la concepción.

Las mujeres que deciden cambiar su medicación a un antipsicótico típico o a uno de nueva generación con efecto secundario sobre la prolactina, aumentándola, podría ver afectada su fertilidad y tardaría en embarazarse o se disminuiría la posibilidad de lograrlo^{1,3,19}.

Concepción en la fase inicial del embarazo

Pacientes quienes discontinúan el tratamiento antes del embarazo o durante el primer trimestre y quienes permanecen bien pueden o no decidir restaurar la medicación más tarde en el

embarazo. Mientras la mejor opción para algunas es reiniciar el tratamiento sólo ante signos tempranos de recaída, para otras, sólo ante signos inminentes de recaída. Si la historia de la paciente incluye autoagresión, tiempo prolongado para su recuperación, deterioro en su *insight*, o pobre sistema de soporte, el tratamiento farmacológico puede reducir el riesgo tanto para la madre como para el feto¹.

Segundo y tercer trimestre

El mayor riesgo de teratogénesis ocurre durante el primer trimestre. Sin embargo, existen otros riesgos perinatales relacionados con exposición más tardía. Estos incluyen riesgos de malformaciones menores, efectos comportamentales, bajo peso al nacer y parto pretérmino. Dada la escasa información respecto al efecto de los psicofármacos en este período es difícil hacer recomendaciones. Sin embargo, una mujer que está evolucionando bien y decide cambiar el medicamento para evitar los riesgos teóricos puede jugar un riesgo en la estabilidad del momento y no ser ésta la decisión más prudente.

Embarazo no planeado

Una concepción planeada representa el ideal para la mujer con TAB, pero como se mencionó anteriormente, sólo el 50% de los embarazos que ocurren en el mundo son planeados. En muchos casos la confirmación del embarazo ocurre después de haber pasado el período de mayor riesgo teratogénico. La discontinuación del medicamento para ese momento puede representar un riesgo en el bienestar clínico y conferir mínimos beneficios. La estabilidad de la paciente, las semanas de gestación, el agente psicotrópico y las preferencias en el tratamiento deben ser considerados al ajustar el plan de tratamiento. Además deberían prescribirse altas dosis de ácido fólico (5 mgs/día)^{3,10}.

Opciones de tratamiento del TAB durante el embarazo

Trastorno afectivo bipolar leve a moderado

- Descontinuar gradualmente el estabilizador del ánimo antes del embarazo (o si confirmación del embarazo).
- Mantener a la paciente libre de medicación durante el primer trimestre si es posible, reintroducir el medicamento si aparecen síntomas de descompensación.
- Conservar la eutimia durante el embarazo puede predecir mejor postparto.

Trastorno afectivo bipolar severo

- Considerar la continuación del estabilizador del ánimo en el primer trimestre y a través del embarazo.

*Adaptado de: Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ.*²³

Conclusiones

La seguridad del tratamiento del TAB durante el embarazo es posible con un plan antes de que la mujer se embarace y con un estrecho monitoreo clínico.

Los médicos que atienden mujeres en edad reproductiva deben discutir con sus pacientes con TAB los aspectos del embarazo y su manejo. Ellas deben ser provistas de la mejor información sobre el espectro de riesgos asociado con la descompensación de la enfermedad y el tratamiento.

Tener presente que el postparto es un período de gran vulnerabilidad para las mujeres, y que al tratar durante el embarazo disminuye el riesgo de recaída en el postparto.

El manejo no farmacológico debe estar presente durante todo el embarazo. Los hábitos de vida saludable, el ejercicio moderado, la buena alimentación y sueño suficiente, las consultas prenatales y el cumplimiento de las recomendaciones, el seguimiento por parte del psiquiatra en unión con el obstetra propiciarán una mejor evolución de la gestación y un buen desenlace perinatal²⁴.

Resumen

Una serie de factores deben ser evaluados a fin de determinar la seguridad de la medicación que se está considerando para su uso durante el embarazo. Todos los medicamentos psicotrópicos difunden fácilmente a través de la placenta. Ninguna medicación psicotrópica ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso durante el embarazo, y las mujeres embarazadas han sido tradicionalmente excluidas de la investigación farmacológica. Numerosos estudios han demostrado una alta tasa de recaídas en pacientes psiquiátricos cuyos medicamentos fueron descontinuados. Al decidir si se debe o no tratar a una paciente psiquiátrica durante el embarazo, el principio rector es sopesar los riesgos de la exposición del feto a una medicación psicotrópica contra los riesgos para la madre y el feto de no tratar una enfermedad psiquiátrica. Los pacientes con trastorno bipolar se encuentran en gran riesgo de recaída si no se tratan, en particular después de la interrupción abrupta de litio. Si no se trata la enfermedad bipolar, con la recurrencia de la manía puede darse lugar a la progresión del trastorno. Otro riesgo es la cronicidad de la enfermedad y la resistencia al tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad bipolar, embarazo, medicación psicotrópica.

Referencias

1. Viguera A C, Cohen L S, Bouffard S, Whitfield T H, Baldessarini R J. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (12): 2102-4.
2. Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid D M, *et al.* Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (1): 136-7.
3. Yonkers K A, Wisner K L, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, *et al.* Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (4): 608-20.
4. Kendell R E, Chalmers J C, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662-73.
5. Kumar R, Robson K M. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 35-47.
6. Blehar M C, DePaulo J R Jr, Gershon E S, Reich T, Simpson S G, Nurnberger J I Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34 (3): 239-43.
7. Viguera A C, Nonacs R, Cohen L S, Tondo L, Murria A, Baldessarini R J. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (2): 179-84.
8. Robertson E, Jones I, Haque S, Holder R, Craddock N. Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 258-9.
9. Wisner K L, Perel J M. Psychopharmacological treatment during pregnancy and lactation. p. 140-171. In: Jensvold ME, Halbreich U, Hamilton JA, (Eds). *Psychopharmacology and women: sex, gender and hormones*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.
10. Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. *Adv Psychiatr Treat* 2004; 10: 59-66.
11. Devane C L, Stowe Z N, Donovan J L, Newport D J, Pennel P B, Ritchie J C, *et al.* Therapeutic drug monitoring of psychoactive drugs during pregnancy in the genomic era: challenges and

- opportunities. *J Psychopharmacol* 2006; 20 (4 Suppl): 54-9.
12. Altshuler L L, Cohen L, Szuba M P, Burt V K, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (5): 592-606.
 13. Stewart D E, Klompenhouwer J L, Kendell R E, van Hulst A M. Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 393-7.
 14. Newport D J, Viguera A C, Beach A J, Ritchie J C, Cohen L S, Stowe Z N. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (11): 2162-70.
 15. Markovitz P J, Calabrese J R. Use of anticonvulsants for manic depression during pregnancy. *Psychosomatics* 1990; 31 (1): 118.
 16. Davis L L, Shannon S, Drake R G, Petty F. The treatment of bipolar disorder during pregnancy. In: Yonkers K, Little B. (Eds). *Psychiatric disorders in pregnancy*. London: Arnold; 2001.
 17. Fagioli L, Nonacs R M, Viguera A, Cohen L S. Course of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum. p. 1-11. In: *Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum*. Cohen LS, Nonacs RM (Eds). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005.
 18. Calabrese J R, Bowden C L, Sachs G, Yatham L N, Behnke K, Mehtonen O P, *et al.* A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (9): 1013-24.
 19. Correa E. Bipolaridad y género. p. 293-313. En: Correa E, Silva H, Risco L. (Eds.) *Trastornos bipolares*. Santiago de Chile: Meditarráneo; 2006.
 20. Gentile S. Clinical utilization of atypical anti-psychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (7-8): 1265-71.
 21. Gaviria S. Psicopatología de la mujer. p. 315-28. En: Toro R, Yopez L.E, Tellez J. (Eds). *Fundamentos de psiquiatría*. Medellín: CIB; 2004.
 22. Miller L J. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45 (5): 444-50. Review.
 23. Viguera A C, Cohen L S, Baldessarini R J, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry*. 2002; 47 (5): 426-36. Review.
 24. Yolles J C. Psychotropics versus psychotherapy: An individualized treatment. plan for the pregnant patient. p. 122-33. In: Yonkers K, Little B. (Eds.), *Psychiatric disorders in pregnancy*. London: Arnold; 2001.
- Otra bibliografía consultada:*
- Ernst C L, Goldberg J F. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 4: 42-55.
 - Hellewell J S. Oxcarbazepine (Trileptal) in the treatment of bipolar disorders: a review of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2002; 72 Suppl 1: S23-S34.
 - Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (2): 163-73. Review.
 - Nau H, Rating D, Koch S, Hauser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219 (3): 768-77.
 - Swann A C. Long-term treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 1: 7-12.

Correspondencia:

Dra. Silvia Lucía Gaviria

E-Mail: