

Nuevos eutimizantes y ciclo reproductivo

P. Sierra SanMiguel, L. Livianos Aldana, A. Pino Pino y L. Rojo Moreno

Unidad de Psiquiatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia

New mood stabilizers and reproductive cycle

Resumen

Introducción. La utilización de los nuevos eutimizantes en el tratamiento del trastorno bipolar ha supuesto una revolución, especialmente debido a su perfil más favorable en muchos aspectos; sin embargo, las decisiones terapéuticas acerca del tratamiento durante la gestación y el período de lactancia siguen siendo controvertidas. Dado que estos nuevos anticonvulsivos aparecieron en la década de 1990, existe menos experiencia naturalística en su uso durante la gestación que con otros anticonvulsivos más antiguos.

Métodos. Se efectuó una búsqueda bibliográfica en Medline y Embase desde 1970 hasta 2003, para localizar los artículos publicados en torno a la utilización de los nuevos eutimizantes en la gestación y lactancia y a sus efectos sobre la anticoncepción. También se revisaron capítulos de textos de neurología y psiquiatría y los resúmenes de los años 2001-2003 de la Reunión Anual de la Asociación Americana de Psiquiatría.

Resultados. Aunque algunos estudios de publicación reciente sugieren que los nuevos estabilizantes podrían poseer un menor riesgo de defectos congénitos, y por tanto podrían ser usados con menores riesgos en mujeres en edad fértil, la mayoría de los artículos revisados coinciden en señalar que no existen conocimientos suficientes acerca de la seguridad de los nuevos eutimizantes en la gestación y en la lactancia.

Conclusiones. Los riesgos y beneficios de continuar con los nuevos estabilizantes durante los períodos de gestación y lactancia deben ser sopesados cuidadosamente, y debería tenerse en cuenta la gravedad de la enfermedad y la respuesta previa al tratamiento.

Palabras clave: Gestación. Lactancia. Estabilizantes del estado de ánimo. Anticoncepción. Trastorno bipolar.

Summary

Introduction. The use of new mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder has supposed a revolution, especially due to its more favorable profile in many aspects. Nevertheless, therapeutic decisions on treatment during pregnancy and the breastfeeding period are still being debated. Since these new anticonvulsants appeared in the decade of 1990, less naturalistic experience in its use exists during these periods than with other older anticonvulsants.

Methods. A Medline and Embase search was conducted from 1970 to 2003 to review the articles published on the use of the new mood stabilizers during pregnancy and breastfeeding, and its effects on contraception. Neurology and psychiatry text chapters and abstracts of the Annual Meeting of the American Psychiatric Association (years 2001-2003) were also reviewed.

Results. Although some recent articles suggest that new mood stabilizers could have a smaller risk of congenital defects, and therefore could be used with smaller risks in women in fertile age, most of articles reviewed indicate that there is not enough knowledge on the safety of the new mood stabilizers in pregnancy and breastfeeding.

Conclusions. The risks and benefits of continuing with the new mood stabilizers during pregnancy and breastfeeding must be weighed carefully, and the severity of the disease and the previous answer to treatment should be taken into account.

Key words: Pregnancy. Breastfeeding. Mood stabilizers. Contraception. Bipolar disorder.

INTRODUCCIÓN

Con excepción del conocido riesgo de empeoramiento de la depresión en el período del posparto^{1,2}, existen pocas evidencias acerca de los efectos de la gestación en

la historia natural de la enfermedad mental. A lo largo de sucesivos estudios se han expuesto variadas teorías; se ha sugerido que algunos trastornos mentales se mantienen estables sin tratamiento durante el embarazo^{3,4} y que este período puede disminuir el riesgo de enfermedad psiquiátrica aguda y proteger frente a recurrencias de trastornos psicóticos, depresión mayor, trastorno bipolar y suicidio^{5,6}. Sin embargo, no existen datos concluyentes, ya que los trastornos psiquiátricos durante la gestación no han sido estudiados de un modo exhaustivo⁷.

El trastorno bipolar se caracteriza por un curso crónico y cíclico, con numerosas remisiones y exacerbaciones. Una situación especialmente complicada a nivel

Correspondencia:

Pilar Sierra SanMiguel
Unidad de Psiquiatría
Hospital La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
Correo electrónico: sierra_pil@gva.es

preventivo y terapéutico es el de las mujeres en edad reproductiva. El ciclo menstrual, la gestación, el puerperio, la lactancia y la menopausia pueden influir notablemente en el curso de este trastorno⁸. Tampoco las investigaciones acerca de las repercusiones de la gestación sobre el trastorno bipolar han resultado concluyentes, aportando resultados más bien contradictorios⁹. Por una parte, se ha atribuido un efecto protector del embarazo frente a recurrencias del trastorno bipolar. Así algunos autores encuentran que mujeres diagnosticadas de trastorno bipolar tipo I experimentan una notable disminución en los trastornos del estado de ánimo durante la gestación, tanto en términos de frecuencia como de duración de las recurrencias, lo que podría tener importantes implicaciones en el seguimiento de las mujeres con riesgo de recurrencias¹⁰. En cambio, otros estudios lo han considerado un período de riesgo para recaídas, especialmente tras la discontinuación del tratamiento estabilizante del estado de ánimo¹¹⁻¹³. Desafortunadamente no existe demasiada información relativa a la seguridad y eficacia de los tratamientos en caso de mantenimiento durante el embarazo en el trastorno bipolar o bien a las repercusiones en caso de retirada¹⁴. Como consecuencia de dicha disparidad de criterios, la tendencia sigue siendo evitar la prescripción de medicaciones psiquiátricas durante la gestación. Por otra parte, uno de los períodos de mayor riesgo de recaída en las mujeres con trastorno bipolar es el puerperio⁸, y la decisión sobre el uso de la terapia farmacológica durante la etapa de la lactancia sigue siendo controvertida.

En líneas generales, puede afirmarse que el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar ha experimentado una revolución a lo largo de los últimos años debido especialmente a la creciente utilización de los nuevos eutimizantes. Fármacos usados en neurología como anti-convulsivos están siendo incluidos en ensayos clínicos, mostrando efectos beneficiosos sobre las distintas fases del trastorno bipolar y en la prevención de recaídas. Comparados con los eutimizantes convencionales, los nuevos presentan un perfil farmacocinético más favorable, interacciones mínimas o mucho más débiles y una mejor tolerabilidad, especialmente en el campo cognitivo. Puesto que aparecieron en la década de 1990, existe menos experiencia naturalística en su uso durante la gestación que con otros anticonvulsivos más antiguos. Mientras que los clásicos son considerados potencialmente teratogénicos en humanos, los efectos de los nuevos son poco conocidos hasta el momento. Algunos estudios sugieren que los nuevos antiepilépticos pueden poseer un menor riesgo de defectos congénitos y por tanto, estas sustancias podrían ser usadas con menores riesgos en mujeres en edad fértil¹⁵. En general se considera que los nuevos eutimizantes pueden ofrecer ventajas a las mujeres epilépticas en los años reproductivos¹⁶, por tanto dichos hallazgos podrían extenderse a las mujeres bipolares. Con respecto a la pregunta acerca de si los nuevos eutimizantes suponen un avance en el tratamiento de estas pacientes durante el puerperio, es importante considerar varios aspectos. La leche materna es

considerada como el mejor y único requerimiento nutricional necesario para los recién nacidos durante los primeros 6 meses de vida¹⁷. Efectos positivos, como ventajas nutricionales o protección frente a infecciones, junto con beneficios psicológicos como un refuerzo del vínculo madre-hijo, han sido bien documentados^{18,19}. Aunque existen desventajas obvias como son la excreción de la medicación con la consiguiente exposición del neonato, y en el caso de las mujeres bipolares los efectos perjudiciales de la disrupción de los patrones de sueño maternos²⁰. Por otra parte, desde que en 1970 se describió por primera vez la relación entre bipolaridad y trastornos afectivos posparto, encontrando que el riesgo de recaída en el puerperio en mujeres bipolares que habían padecido psicosis afectivas posparto previamente era del 50 %²¹, numerosos estudios han demostrado una extrema vulnerabilidad ante una recaída en el período del puerperio en estas mujeres^{22,23}. Un estudio encontró que el número de hospitalizaciones por trastorno bipolar durante el embarazo suponían solamente las tres cuartas partes de las que se producían durante los períodos no gestacionales; sin embargo, durante el primer mes posparto los ingresos eran ocho veces más comunes, y desde el segundo al doceavo mes eran el doble de lo habitual²⁴. En un estudio publicado recientemente por Freeman¹³, en el que se incluían 50 mujeres diagnosticadas de trastorno bipolar, se encontró que en la mitad de ellas la sintomatología afectiva empeoraba durante la gestación y este empeoramiento era predictivo de los episodios del posparto. Aunque se han sucedido un gran número de explicaciones para la elevada morbilidad durante este período, todavía no se ha demostrado ninguna teoría plausible acerca de ella. El porcentaje de mujeres bipolares que sufrirán manía o depresión en el puerperio oscila entre el 40 y el 70 %²⁵. Resulta importante tener en cuenta que este porcentaje descendería al 10 % con profilaxis eutimizante^{26,27}, por tanto algunos autores consideran que el riesgo de recurrencia en este período puede ser reducido, mediante la profilaxis con litio en la última fase del embarazo o posteriormente^{28,27}. Aunque no existen estudios que concreten los posibles efectos a largo plazo de la exposición a los anticonvulsivos en la leche materna, artículos de revisión sobre el comportamiento de niños que fueron tratados con estos fármacos sugieren que la mayoría no experimentan efectos clínicamente relevantes²⁹. Por tanto, considerando los riesgos asociados a un episodio bipolar no tratado, tanto para la madre como para el recién nacido, el uso de profilaxis puerperal con eutimizantes es aconsejable para mujeres bipolares durante este período de riesgo; sin embargo, la utilización de la mayoría de psicofármacos e intervenciones farmacológicas durante la lactancia siguen siendo objeto de controversia y las decisiones clínicas son complicadas ante la falta de guías terapéuticas definitivas y una literatura al respecto compuesta en la mayoría de las ocasiones por casos puntuales (tabla 1).

Así pues, queda por determinar si realmente estos nuevos fármacos suponen un avance en el tratamiento

TABLA 1. Escollos en los estudios de utilización de los nuevos eutimizantes en la lactancia

Información basada en casos únicos o estudios a corto plazo
 Estudios en politerapia
 Falta de conocimientos acerca de la relevancia clínica de pequeñas concentraciones en la leche materna
 Dificultades para diferenciar potenciales efectos tóxicos de estos fármacos de enfermedades concomitantes en el niño

de las mujeres gestantes bipolares. En este artículo hemos revisado los datos procedentes de estudios publicados en torno a la utilización de los fármacos anticonvulsivos de tercera generación, en el período gestacional y de lactancia hasta el momento actual, así como sus efectos sobre el tratamiento anticonceptivo.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Medline y Embase desde enero de 1970 hasta agosto del 2003. Los términos de búsqueda fueron *pregnancy, breastfeeding, lactation, mood stabilizers, gabapentine, topiramate, lamotrigine, oxcarbazepine, vigabatrin, levetiracetam y zonisamide*. Mediante las referencias de los artículos obtenidos se localizaron artículos adicionales. También se revisaron capítulos de textos de neurología y psiquiatría y los resúmenes de los años 2001-2003 de la Reunión Anual de la Asociación Americana de Psiquiatría.

RESULTADOS

Aunque esta revisión está dirigida especialmente a los eutimizantes de nueva generación, es importante destacar que artículos de publicación reciente aportan novedades en torno a la utilización durante la gestación de un fármaco contraindicado tradicionalmente como es el litio, por su alto poder teratogénico. Sin embargo, el riesgo de malformaciones congénitas tras la exposición intraútero al carbonato de litio parece que no es tan importante como se creía previamente. El riesgo de anomalía de Ebstein, una malformación congénita de la válvula tricuspídea, ha sido durante bastantes décadas el motivo para evitar el litio durante el período del embarazo, aunque es probable que el potencial para este efecto sea bastante inferior a lo que originariamente se creía³⁰. En cambio, sí que se detecta un elevado riesgo de recaída y de inestabilidad afectiva tras la discontinuación de este fármaco^{31,32}. Algunos autores siguen señalando recientemente que el litio debería ser considerado como opción terapéutica de primera línea en el embarazo y que dado que la seguridad de los nuevos agentes estabilizantes continúa siendo limitada, éstos deberían evitarse⁹.

Al analizar los estudios publicados nos encontramos con varios escollos (tabla 2). Dado el probable riesgo teratogénico inherente, los ensayos clínicos previos a la

TABLA 2. Escollos en los estudios de utilización de los nuevos eutimizantes en la gestación

Exclusión sistemática de mujeres en edad fértil
 Muestras seleccionadas, de tamaño reducido, analizadas por la industria farmacéutica
 Estudios en pacientes epilépticas publicados en revistas de neurología
 Pacientes en politerapia con dificultad para delimitar los efectos teratogénicos propios de cada fármaco
 Tasas variables en la población general, lo que dificulta la comparación

comercialización de un fármaco evitan sistemáticamente la inclusión de mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable. Pese a ello, ensayos recientes abogan por la libre decisión de la propia paciente, quien debería asumir la decisión de participar en los ensayos tras ser informada sobre los riesgos potenciales frente a los posibles beneficios terapéuticos³³. Los nuevos antiepilépticos: gabapentina, lamotrigina, topiramato, oxcarbazepina, zonisamida, tiagabina y levetiracetam han sido clasificados por la Academia Americana de Pediatría y por la Food and Drug Administration (FDA) dentro de la categoría C (la teratogenicidad en fetos humanos no puede ser excluida), aunque la información existente acerca del efecto sobre la gestación en seres humanos deriva de estudios preclínicos sobre muestras pequeñas y seleccionadas analizadas por la industria.

La información acerca del poder teratogénico de los nuevos eutimizantes continúa siendo muy limitada^{34,35}. La mayoría de los datos sobre la teratogenicidad de los anticonvulsivos aparecen en revistas de neurología, ya que se han obtenido de pacientes con epilepsia y recogen un mínimo número de casos, resultando muy inferiores en número las que estudian los efectos sobre mujeres con trastorno bipolar. Habitualmente los casos analizados siguen tratamiento en politerapia, con varios antiepilépticos y otros tratamientos concomitantes, con lo que es más difícil extraer conclusiones válidas e individualizadas para cada fármaco, lo que conlleva un nuevo factor de confusión y una dificultad añadida para delimitar los efectos teratogénicos propios de cada fármaco. Por otra parte, la comparación con la población general resulta complicada ya que las tasas de aborto espontáneo publicadas son muy variables, oscilando entre el 13 y el 62 %³⁶.

A continuación exponemos las principales publicaciones acerca de los nuevos eutimizantes y su influencia en el ciclo reproductivo femenino.

Gabapentina

La gabapentina se desarrolló inicialmente como un análogo estructural del ácido γ -aminobutírico (GABA), pero no interactúa directamente con los receptores de éste. Su mecanismo preciso de acción es desconocido,

aunque puede estar relacionado con el aumento de la actividad de dicho neurotransmisor o con la inhibición de la actividad del glutamato³⁷. Estudios preclínicos sugieren potencial fetotoxicidad (en ratones se ha descrito retraso en la osificación, hidronefrosis y/o aumento del porcentaje de hidrouréteres junto con una elevada capacidad para la pérdida fetal tras la implantación)^{38,39}. Recientemente se ha publicado un estudio en mujeres epilépticas en el que se recogieron datos prospectivos y retrospectivos de 51 fetos, incluyendo tres gestaciones gemelares, de madres que tomaron gabapentina durante el embarazo; en total se evaluaron 44 bebés. Según los resultados (tabla 3), las tasas de complicaciones como cesáreas, aborto, bajo peso al nacer y malformaciones eran inferiores o similares a aquellas vistas en la población general o entre mujeres con epilepsia, y los casos de malformaciones aparecieron en casos de politerapia⁴⁰. Tampoco se encontraron anomalías congénitas en los 11 niños nacidos de mujeres epilépticas que fueron tratadas con gabapentina durante el primer trimestre de gestación, procedentes de un estudio observacional que incluyó a 3.100 pacientes epilépticos realizado en Inglaterra⁴¹. En general se ha considerado que debido a la falta de información sobre su potencial teratogénico, su uso en mujeres embarazadas debe ser evitado⁴², reservándose para aquellos casos en los que el beneficio potencial en la madre justifique el probable riesgo para el feto⁴³.

En lo que respecta a las interacciones con los anticonceptivos, no interfiere con éstos y no modifica los niveles endógenos de las hormonas esteroideas¹⁶.

No existen datos publicados acerca de la exposición a la gabapentina durante la lactancia. Existe una serie de casos no publicada conducida por el laboratorio. En este estudio se analizaban muestras de sangre, orina y leche de seis mujeres tratadas con 400 mg de gabapentina. Una mujer fue incapaz de producir leche. En las otras cinco, la cantidad de gabapentina en la leche materna era aproximadamente equivalente a los niveles maternos²⁰. Se recomienda precaución cuando se administre gabapentina a las madres mientras dan lactancia a los hijos⁴³, así como monitorización del niño frente a posibles efectos adversos como sedación y problemas de succión⁴⁴.

TABLA 3. Estudios de exposición a la gabapentina durante la gestación

Autor	N.º pacientes expuestas	Diagnóstico	Teratogenicidad
Wilton, 2002	11	Epilepsia	No
Montouris, 2003	51	Epilepsia	Monoterapia: no Politerapia Un caso: hipospadia* Un caso: paciente unirreno** Un caso: malformación menor del canal auditivo***

* Politerapia con gabapentina. ** Politerapia con fenobarbital. *** Politerapia con lamotrigina.

Topiramato

En su mecanismo de acción se combina el bloqueo selectivo de receptores para el glutamato, la potenciación del GABA, la inhibición de la anhidrasa carbónica y una acción calcioantagonista⁴⁵. Los datos publicados han sido de casos aislados (tabla 4). Se han descrito malformaciones craneofaciales y esqueléticas en animales en relación con un descenso en el peso del feto³⁹, que serían similares a los efectos observados con acetazolamida y otros inhibidores de la anhidrasa carbónica. Estos efectos no estuvieron relacionados con la dosis, por lo que podrían estar involucrados otros factores o ser específicos de la especie. Un artículo reciente encontró distrés respiratorio transitorio y problemas de succión en cuatro niños, dos de ellos prematuros, expuestos durante la gestación a topiramato (previamente a la concepción y durante al menos los primeros 3 meses de embarazo)⁴⁶. Un estudio basado en la observación de cinco nacimientos de madres tratadas con topiramato en el que ninguno de los niños presentó efectos adversos sugiere un paso placentario considerable, aunque se señala que los recién nacidos tendrían una capacidad elevada para eliminarlo⁴⁷. Aunque la exposición intrauterina a fármacos antiepilépticos ha sido asociada con disfunción neuropsicológica en niños y adolescentes en edad escolar⁴⁸, estudios realizados en animales con topiramato no han revelado efectos adversos sobre la capacidad de aprendizaje ni sobre la conducta. Por otra parte, junto con la carbamazepina y la oxcarbazepina aumenta el metabolismo de los anticonceptivos orales, disminuyendo su efectividad^{16,49}. Datos acerca de posibles efectos teratogénicos del topiramato en humanos siguen sin poderse concretar hasta que no se realicen estudios adecuados. Al igual que otros anticonvulsivos aumenta el metabolismo del etinilestradiol y los progestágenos, disminuyendo la efectividad de los anticonceptivos⁵⁰.

En el presente no existe información publicada acerca de la exposición al topiramato en la lactancia en humanos. Sí que existen evidencias del paso a través de la leche en ratas^{38,20}. La farmacocinética de este fármaco durante la gestación y lactancia en neonatos de madres epilépticas ha sido analizada, encontrando un extenso paso a través de la leche materna, por lo que se recomienda monitorizar a los niños hasta disponer de más información⁴⁷; en este mismo estudio se señala que la leche materna tendría unas concentraciones de topiramato mínimas, sin que se observaran efectos adversos en los niños.

TABLA 4. Estudios de exposición al topiramato durante la gestación

Autor	N.º pacientes expuestas	Diagnóstico	Teratogenicidad
Cissok, 2002	4	Epilepsia	Distrés respiratorio transitorio Problemas de succión
Ohman, 2002	5	Epilepsia	No

Lamotrigina

La lamotrigina es probablemente el eutimizante mejor estudiado dentro de los nuevos⁵¹. Actúa mediante varios mecanismos de acción que incluyen la inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes, inhibición de la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios como el glutamato y el aspartato y antagonismo de los canales de calcio y sodio. También puede bloquear los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y actúa potenciando la transmisión dopaminérgica⁵².

Aunque es un anticonvulsivo relativamente nuevo, se dispone de datos de su uso durante la gestación procedentes de un estudio prospectivo, naturalístico, de exposición en el primer trimestre realizado por el laboratorio que lo comercializa⁵³. Este laboratorio (Glaxo-Wellcome) ha creado un registro, que se actualiza cada 6 meses, de las pacientes que han recibido tratamiento con lamotrigina durante la gestación para analizar posibles riesgos teratogénicos asociados al uso prematuro de este fármaco, especialmente en el primer trimestre. Hasta marzo del año 2003 se habían analizado los datos de 593 registros de embarazo. En el tratamiento con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre, el riesgo de malformaciones encontrado fue del 3%; estos porcentajes no difieren de aquellos datos señalados en literatura reciente para mujeres con epilepsia que recibían otros antiepilépticos en monoterapia (4%)⁵⁴ (tabla 5). Así pues, los autores concluyen que la proporción de niños que nacen sin alteraciones congénitas se asemeja a la que cabe esperar en la población general o en mujeres epilépticas no tratadas. Los mismos hallazgos se describen en otras series clínicas, tanto en exposición a lamotrigina previa a la gestación como en exposición en diferentes trimestres^{55,56}. Domínguez describe un grupo de 40 pacientes epilépticas en monoterapia con lamotrigina que

siguieron con dicho tratamiento en monoterapia tras quedarse embarazadas junto con ácido fólico. En ninguno de los niños se presentó ninguna malformación mayor o menor⁵⁷. Existen casos descritos de tratamiento en terapia combinada, lo que hace más difícil extraer conclusiones generalizables, como el de un niño nacido de una gestación en tratamiento con lamotrigina y ácido valproico que presentó aplasia del músculo del labio inferior y abducción asimétrica de cadera. El mismo estudio encontró distrés respiratorio y apnea-bradicardia en politerapia con lamotrigina y clobazam y distrés respiratorio y trombocitopenia en monoterapia a lamotrigina⁴⁶. Otra publicación presenta el caso de un niño nacido con rasgos dismórficos asociados al cariotipo 47XXX (retraso en el crecimiento intrauterino, hipertelorismo, paladar hendido y defecto septal, entre otras alteraciones) tras haber sido tratada la madre con 1.800 mg/día de valproato y 100 mg/día de lamotrigina durante la gestación, sin poder llegar a dilucidar si se trataba de una relación causa-efecto o bien de una coincidencia⁵⁸. De este modo, algunos autores concluyen que los estudios realizados no permiten obtener conclusiones definitivas sobre la combinación lamotrigina-valproato y sus efectos teratogénicos⁵⁹. Varios estudios con lamotrigina se han llevado a cabo en ratones, encontrándose que produce un descenso en las concentraciones fetales de ácido fólico en ratas³⁹, por ello se debería considerar la utilización de suplementos de ácido fólico en todas las mujeres en edad reproductiva que la estén tomando⁶⁰, aunque estos efectos antifolato no se han observado en humanos. Otros análisis han valorado su efecto sobre el período de organogénesis en ratones, encontrándose una disminución del peso al nacer, un aumento del volumen y diámetro cerebral y dilatación ventricular⁶¹. También las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas han sido analizadas. Los niveles plasmáticos de lamotrigina descienden a medida que progresa el embarazo, al aumentar su aclaramiento^{62,63}. Dichas variaciones son superiores a las que se presentan con la mayoría de antiepilépticos, de modo que sufren un brusco descenso al comienzo del embarazo y un aumento tras el parto, con diferencias en cada caso, por lo que se debe evaluar a cada paciente individualmente¹⁵. Por ello, se señala la importancia de que en caso de utilizar este eutimizante durante el embarazo, se monitoricen las concentraciones y se realicen ajustes de dosis⁶⁴, al menos mensualmente⁶⁵. En lo que respecta al paso transplacentario, la lamotrigina atraviesa la placenta rápida y fácilmente, lo que indica que el tratamiento materno supone una exposición fetal considerable⁶⁶.

Por otra parte, la lamotrigina no interfiere con los anticonceptivos y no modifica los niveles endógenos de las hormonas esteroideas¹⁶.

Artículos que revisan la literatura comparando el potencial teratogénico de la lamotrigina en relación a los antiepilépticos antiguos concluyen que podría ofrecer ventajas porque se metaboliza por glucuronización y se desconoce que induzca el sistema hepático del citocromo P450 o que forme metabolitos activos; además su capacidad de unión a proteínas es considerablemente infe-

TABLA 5. Estudios de exposición a lamotrigina durante la gestación

Autor	N.º pacientes expuestas	Diagnóstico	Teratogenicidad
Rambeck, 1997	1	Epilepsia	No*
Tomson, 1997	1	Epilepsia	No****
Tennis, 2002	168	Epilepsia	No
Domínguez, 2001	40	Epilepsia	No
Cissoko, 2002	5	Epilepsia	Un caso: aplasia de labio inferior y abducción asimétrica de cadera** Un caso: distrés respiratorio y apnea-bradicardia*** Un caso: distrés respiratorio y trombocitopenia****
Ozkinay, 2003	1	Epilepsia	Rasgos dismórficos**

* Politerapia con ácido valproico, semanas 0-3. ** Politerapia con ácido valproico. *** Politerapia con clobazam. **** Monoterapia con lamotrigina.

rior a la de éstos. Así pues, aunque se dispone de pocos datos todavía es posible que disponga de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que supongan un perfil más seguro para su uso en el embarazo⁶⁷.

La Academia Americana de Pediatría (APP) designa a la lamotrigina como una droga con un efecto desconocido en los lactantes⁶⁸. Una cantidad considerable de lamotrigina es excretada en la leche materna⁶⁹ puesto que se ha encontrado que los niveles sanguíneos en la madre pueden llegar a ser aproximadamente del 60% y en el feto del 25 al 30% de los niveles maternos. Existen varios casos descritos de lactantes expuestos a este fármaco. En uno de ellos, la madre fue tratada con lamotrigina al final del embarazo y durante la lactancia el niño fue seguido durante 5 meses en el posparto, observando que las cantidades eran equivalentes a las que se encuentran tras el tratamiento terapéutico, aunque no se observó ningún efecto adverso en el niño⁶⁰. En otro caso se describe a un bebé de 2 semanas cuyos niveles séricos eran del 25% de los niveles maternos⁶². El tercerero medía los niveles séricos de lamotrigina en tres mujeres y sus hijos. Los niveles de los niños eran del 23 al 33% de las concentraciones maternas⁶³. Aunque ninguno de los niños experimentó efectos adversos, las concentraciones alcanzan niveles que podrían generar efectos secundarios⁴⁴. Así pues, la exposición de los niños lactantes a la lamotrigina presenta un peligro potencial por el aumento en el riesgo de exantema severo en niños con epilepsia que han sido tratados con este fármaco²⁰. Se recomienda a los clínicos vigilar los posibles efectos secundarios, y si éstos se presentan la lactancia debería ser discontinuada⁴³.

Oxcarbazepina

Es el análogo 10-ceto de la carbamazepina, con un perfil farmacocinético distinto a ésta que disminuye las interacciones, con un perfil más favorable debido especialmente a su implicación limitada con las enzimas microsomales oxidativas⁷⁰. Produce un aumento en el metabolismo hormonal y puede incrementar el riesgo de fallos en la anticoncepción⁷¹. Los estudios realizados en ratones no han podido demostrar efectos tóxicos en la madre ni han alterado el desarrollo preembrionario al administrar este fármaco durante los primeros 4 días tras la fertilización⁷². En seres humanos (tabla 6) existe un caso descrito de una paciente epiléptica que siguió tratamiento con oxcarbazepina a dosis de 900 mg/día durante la gestación y durante los 3 primeros meses también con carbamazepina; en el nacimiento el niño presentó las mismas concentraciones que la madre, lo que sugiere un considerable paso placentario. Sin embargo, a pesar de la lactancia no se detectó acumulación en el niño. Excepto por una dismorfia leve facial, que en ocasiones ha sido observada por carbamazepina, no mostró problemas neurológicos en el nacimiento ni problemas psicomotores y se desarrolló con normalidad cuando fue reexaminado a los 13 meses de edad⁷³. Otros estudios que investigan la exposición fetal a oxcarbazepina *in vivo* corroboran los hallaz-

TABLA 6. Estudios de exposición o oxcarbazepina durante la gestación

<i>Autor</i>	<i>N.º pacientes expuestas</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Teratogenicidad</i>
Bulau, 1988	1	Epilepsia	Dismorfia facial leve*
Friis, 1993	12	Epilepsia	Tres abortos, resto sin malformaciones**
Lindhout, 2004	11	Epilepsia	Un caso de espina bífida***

* Politerapia con carbamazepina. ** Mono y politerapia. *** Politerapia con otros anticonvulsivos.

gos de un paso placentario significativo, al igual que sucede con otros fármacos antiepilépticos⁷⁴. Friis et al.⁷⁵ recibieron 12 casos de gestaciones en mujeres que recibieron oxcarbazepina en mono o politerapia durante el primer trimestre de gestación. Tres de las pacientes sufrieron abortos y en nueve la gestación finalizó sin problemas. No aparecieron malformaciones congénitas tras la exposición durante el primer trimestre. Lindhout et al.⁷⁶ presentaron una serie de 11 gestaciones monitorizadas prospectivamente en las que las gestantes seguían tratamiento con este fármaco. Se describió un caso de espina bífida prenatalmente en politerapia, aunque no se estableció una relación directa entre dicha malformación y la oxcarbazepina. En un estudio en el que se siguieron de forma prospectiva 740 embarazos en los que las madres habían estado expuestas a fármacos antiepilépticos antiguos como carbamazepina y valproato y nuevos como la oxcarbazepina durante el primer trimestre de gestación se encontró que los tres fármacos junto con las concentraciones bajas de ácido fólico incrementaban el riesgo de malformaciones⁷⁷. Aunque, en pacientes epilépticas bastantes autores recomiendan la monoterapia con las mínimas dosis posibles para el control de las crisis, en pacientes bipolares, al igual que sucede con el resto de eutimizantes, este fármaco sólo debería utilizarse en la gestación, si los beneficios potenciales justifican el riesgo al feto.

Aunque se sabe que la oxcarbazepina se secreta en la leche materna, no hay estudios publicados más allá de casos anecdóticos del uso de la oxcarbazepina durante la lactancia.

Otros nuevos eutimizantes cuyo uso en el trastorno bipolar está siendo estudiado, como levetiracetam⁷⁸, vigabatrina⁷⁹ o zonisamida⁴⁴, tampoco han sido analizados lo suficientemente en lo que respecta al desarrollo del feto y a su uso en la lactancia, por lo que se recomienda un uso prudente hasta que se disponga de más información.

DISCUSIÓN

Un fármaco es considerado teratógeno cuando la exposición prenatal se asocia con un incremento significativo en el riesgo de anomalías físicas congénitas sobre el ries-

go de base⁸⁰. En general, todos los psicofármacos disponibles en la actualidad y sus metabolitos cruzan la placenta, principalmente por difusión simple⁸¹. El litio, el ácido valproico y la carbamazepina son los eutimizantes utilizados tradicionalmente en el trastorno bipolar. Los tres han demostrado su poder teratogéno⁸². El manejo terapéutico de las mujeres embarazadas con trastorno bipolar plantea varios dilemas clínicos. Hasta el momento no ha sido demostrada la ausencia de potencial teratogéno de ninguno de los eutimizantes utilizados hasta ahora⁸³. Tampoco se ha descrito ningún patrón de malformaciones específicas para ninguno de estos fármacos⁸⁴. La mayoría de los artículos revisados coinciden en señalar que no existen conocimientos suficientes acerca de la seguridad de los nuevos eutimizantes en la gestación⁸⁵, aunque se señala a la gabapentina y la lamotrigina como los menos dañinos para el feto⁸⁶. Por otra parte, la interrupción, especialmente si es brusca, del tratamiento con litio y probablemente de los otros estabilizantes se asocia con un alto riesgo de recaída que puede exceder las posibilidades de recaída del curso natural de la enfermedad sin tratamiento^{31,87} y puede contribuir a elevar el riesgo de suicidio⁸⁸. En un estudio publicado por Viguera⁸⁹, las tasas de recurrencia tras la discontinuación del litio eran similares entre los subtipos I y II, pero eran mayores en las pacientes con una historia de cuatro o más episodios previos de enfermedad y para aquellas en los que la supresión había sido más rápida. Según un estudio publicado recientemente en el que se valoraba las mujeres que buscaban consejo previo al embarazo en un centro médico, en el 45 % se encontró que su psiquiatra les aconsejó que evitaran el embarazo y en el 37 %, éstas decidieron hacerlo así. Las razones más argumentadas para tomar esta decisión eran el temor a los efectos teratogénicos de los fármacos y el temor a la posibilidad de que debido a la discontinuación del tratamiento la enfermedad recurriera⁹⁰.

Como se ha señalado, la mayoría de ellos pueden producir fallos en la anticoncepción, por lo que se recomiendan dosis más elevadas de estrógenos o bien métodos adicionales.

Tampoco en el caso de la lactancia han sido lo suficientemente estudiados los nuevos anticonvulsivos para establecer recomendaciones definitivas. Opiniones contrapuestas se han sucedido, de modo que, por una parte, encontramos la postura más conservadora, que consiste en evitar la lactancia mientras se usan estas medicaciones hasta que se disponga de más información³⁴, y por otra, la tendencia de otros autores que consideran que aunque los anticonvulsivos son excretados en la leche materna, la mayoría de las madres que requieren el uso de estos fármacos pueden dar lactancia materna de modo seguro sin riesgos⁹¹. En este caso se recomienda determinar los niveles sanguíneos maternos del fármaco junto con la monitorización clínica del niño para evaluar su exposición a dicha sustancia. Descripciones de algunos casos esporádicos sugieren que la inducción enzimática hepática materna de los fármacos antiepilépticos incrementa el riesgo para la lactancia neonatal. De modo que se recomienda de forma insistente la administración antenatal

de vitamina K1 a las madres que usan estos fármacos. También se recomienda que todas las mujeres que pretendan quedarse embarazadas sigan tratamiento con ácido fólico previamente a la concepción, especialmente si siguen tratamiento con fármacos antiepilépticos⁹².

Tras el análisis de los artículos publicados en torno a este tema no existen pautas generales acerca de la utilización de los nuevos eutimizantes en embarazo y lactancia, pero es importante considerar que el tratamiento siempre se tiene que adecuar a la severidad del trastorno en la paciente, adoptando decisiones individualizadas. El tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo y posparto en un proceso dinámico y las decisiones acerca de las opciones terapéuticas pueden verse modificadas a lo largo del tiempo, dependiendo del curso individual de la enfermedad en cada paciente. Actualmente se aboga por analizar en detalle los riesgos derivados de la interrupción o mantenimiento del tratamiento, considerando los riesgos que puede conllevar la discontinuación del eutimizante. Algunos autores⁹ recomiendan realizar una prueba de discontinuación gradual del estabilizante previamente al momento de la concepción con el objetivo de obtener información acerca de la situación clínica del paciente sin tratamiento, debiendo reintroducir el fármaco ante la primera señal de recaída. En último caso se debería reevaluar si el embarazo podrá ser factible sin tratamiento. En otros casos se aboga por recomendar a las mujeres embarazadas con recurrencias previas del trastorno bipolar típico, tipo I, suspender la medicación con psicofármacos hasta la sexta semana de gestación y una monitorización exhaustiva durante las semanas finales¹⁰. Es fundamental un enfoque multidisciplinario entre los distintos especialistas implicados, basado en la información a la paciente.

Así pues, se deben considerar los efectos teratogénicos de algunos antiepilépticos y se deben realizar esfuerzos para definir mejor los riesgos, especialmente con los de nueva generación. Siempre hay que tener en cuenta que la combinación de anticonvulsivos incrementa el riesgo, probablemente debido a la elevación de los niveles plasmáticos maternos⁹³. Para futuras decisiones clínicas fundamentadas científicamente resultan esenciales los datos prospectivos de los registros de embarazo para poder caracterizar con más precisión los posibles efectos teratogénicos de los nuevos eutimizantes. Como conclusión podemos afirmar que ante la falta de estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres bipolares, tanto en la etapa gestacional como de lactancia, todos los nuevos eutimizantes en general deben ser utilizados únicamente en aquellos casos en los que el potencial beneficio justifique el riesgo sobre el feto o el lactante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apfel RJ, Handel MH. Madness and loss of motherhood: sexuality, reproduction, and long-term mental illness. Washington: American Psychiatric Press, 1993.
2. O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol* 1984;93:158-71.

3. Spielvogel A, Wile J. Treatment of the psychotic pregnant patient. *Psychosomatics* 1986;27(7):487-92.
4. Sharma V, Persad E. Effect of pregnancy on three patients with bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7(1):39-42.
5. McNeil T, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Women with nonorganic psychosis: factors associated with pregnancy's effect on mental health. *Acta Psychiatr Scand* 1984;70:9-19.
6. Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC, Hirsch CS, Portera L, Hartwell N. Lower risk of suicide during pregnancy. *Am J Psychiatry* 1997;154:122-3.
7. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996;153(2):163-73.
8. Leibenluft E. Women and bipolar disorder: an update. *Bull Menninger Clin* 2000;64:5-17.
9. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini R, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47:426-36.
10. Grof PR, Robbins W, Alda M, Berghoefer A, Vojtechovsky M, Nilsson A. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive. *J Aff Disord* 2000;61:31-9.
11. Finnerty M, Levin Z, Miller LJ. Acute manic episodes in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1996;153:261-3.
12. Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Effects of discontinuing lithium maintenance treatment. *Bipolar Disord* 1999;1:17-24.
13. Freeman MP, Wosnitzer K, Freeman S, McElroy S, Kmetz GE, Wright R. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 2002;63:284-7.
14. Gagliardi J, Ranga K. Evidence-based mental health use of anticonvulsants during pregnancy. *Psychopharmacol Bull* 2003;37(2):59-66.
15. Tran T, Leppik I, Blesi K, Sathanandan S, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-5.
16. Morrell M. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53(Suppl 1):S42-8.
17. American Academy of Pediatrics, Work group on Breastfeeding: breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997;100:1035-9.
18. Chen Y, Yu S, Li WX. Artificial feeding and hospitalization in the first 18 months of life. *Pediatrics* 1988;81:58-62.
19. Newton N, Newton M. Physiologic aspects of lactation. *N Engl J Med* 1967;277:1179-88.
20. Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000;61:79-90.
21. Reich T, Winokur G. Postpartum psychosis in patients with manic depressive disease. *J Nerv Ment Dis* 1970;151: 60-8.
22. Kendell RE, Wainwright S, Hailey A, Shannon B. The influence of childbirth on psychiatric morbidity. *Psychol Med* 1976;6:297-302.
23. Brockington IF, Cernik KF, Schofield EM, Downing AR, Francis AE, Keelan K. Puerperal psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:829-33.
24. Kastrup M, Lier L, Rafaelsen OJ. Psychiatric illness in relation to pregnancy and childbirth, I: methodologic considerations. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift* 1989;43:531-4.
25. Piontek CM, Baab S, Peindl KS. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother infant pair. *J Clin Psychiatry* 2000;61:170-172.
26. Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1641-5.
27. Steward D, Klompenhouwe J, Kendell R, van Hulst A. Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centres. *Br J Psychiatry* 1991;158:393-7.
28. Austin M. Puerperal affective psychoses: is there a case for lithium prophylaxis? *Br J Psychiatry* 1992;161:692-4.
29. Borgeoise BF. Antiepileptic drug, learning and behaviour in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:913-21.
30. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-50.
31. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1082-8.
32. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1106-11.
33. Morrell M. Maximizing the health of women with epilepsy: science and ethics in the new drug development. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 4):S90.
34. Ernst C, Goldberg J. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 4): 42-55.
35. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folate acid supplementation. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 3):33-40.
36. Zinaman MJ, Cligg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility Safety* 1996;65:503-9.
37. Gelder M, López-Ibor J, Andreasen N. Fármacos antiepilépticos. En: *Tratado de psiquiatría*. Barcelona: Ars Medica, 1999; p. 1582-90.
38. Mosby's GenRx. The complete reference for generic and brand drugs. St. Louis, Mosby Year Book Inc, 9th ed, 1999.
39. Montvale, NJ. Physician's Desk Reference. Medical Economics, 2001.
40. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from de gabapentin pregnancy registry. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):310-7.
41. Wilton LV, Shakir S. A postmarketing surveillance study of gabapentin as add-on therapy for 3,100 patients in England. *Epilepsia* 2002;43(9):983-92.
42. Gupta Y, Malhotra J. Antiepileptic drug therapy in the twenty first century. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000;44(1): 8-23.
43. Iqbal M, Gundlapalli S, Ryan W, Ryals T, Passman T. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001;94(3):304-22.
44. Hagg S, Spigset O. Anticonvulsant use during lactation. *Drugs Safety* 2000;22(6):425-40.
45. Post RM, Frye MA, Leverich GS. The role of complex combination therapy in the treatment of refractory bipolar illness. *CNS spectrums* 1998;3:66-86.
46. Cissoko H, Jonville-Bera AP, Autret-Leca E. New antiepileptic drugs in pregnancy: outcome of 12 exposed pregnancies. *Therapie* 2002;57(4):397-401.
47. Ohman I, Vitols S, Luef G, Soderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002;43(10): 1157-60.
48. Koch S, Titze K, Zimmermann RB, Schroder M, Lehmkuhl U, Rauh H. Long-term neuropsychological consequences of maternal epilepsy and anticonvulsant treatment during pregnancy for school-age children and adolescents. *Epilepsia* 1999;40(9):1237-43.
49. Wilbur K, Emsom MH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:355-65.
50. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16(4):263-72.

51. Berk M, Segal J, Janet L, Vorster M. Emerging options in the treatment of bipolar disorders. *Drugs* 2001;61(10):1407-14.
52. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998;38:119-30.
53. Lamotrigine Pregnancy Registry Interim Report, 1 Sept 1992 through 30 Sept 2001. Wilmington, NC: PharmaResearch 1-800-33-2176 (within North America) and 1-910-256-0549 (outside North America).
54. Tennis P, Eldridge RR. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43(10):1161-7.
55. Quattrini A, Ortenzi A, Paggi A, Foschi N, Quattrini C. Lamotrigine in pregnancy. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:441-2.
56. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:881-6.
57. Domínguez M, Díaz-Obregón M, Bhathal H, Santiago R. Epilepsia y embarazo. *Rev Neurol* 2001;33(12):1179-85.
58. Ozkinay F, Cogulu O, Gunduz C, Yilmaz D, Kultursay N. Valproic acid and lamotrigine treatment during pregnancy. The risk of chromosomal abnormality. *Mutat Res* 2003;10:534(1-2):197-9.
59. Tennis P. Pregnancy outcomes following exposure to lamotrigine, in 2002 Annual Meeting. Washington: American Psychiatric Association, 2002a, NR277.
60. Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SR. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:481-4.
61. Marchi NS, Azoubel R, Tognola WA. Teratogenic effects of lamotrigine on rat fetal brain: a morphometric study. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:362-4.
62. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997;38:1039-41.
63. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000;41:709-13.
64. Al-Humayyd MS. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of lamotrigine in rabbits. *Saudi Pharmaceutical J* 1997;5:90-5.
65. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 2):S35-42.
66. Myllynen PK, Pienimäki PK, Vahakangas KH. Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood *in vivo*. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58(10):677-82.
67. Lilly CL, Kaplan-Machlis B. Lamotrigine use in pregnancy. *J Pharm Technol* 1999;15(3):75-8.
68. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
69. Ohman I, Tomson T, Vitols S. Lamotrigine levels in plasma and breast milk in nursing women and their infants. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 2):21.
70. Emrich HM. Experiences with oxcarbazepine in acute mania. En: Modigh K, Robak OH, Vestergaard P, editores. *Anticonvulsants in Psychiatry*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1994; p. 23-35.
71. Langtry HD, Wagstaff AJ. Management of epilepsy. Defining the role of lamotrigine. *Dis Manage Health Outcomes* 1997;1:254-70.
72. De O Guerra M, de Oliveira LE, Peters VM. Pre-embryo development in rats treated with oxcarbazepine in the first four days after insemination. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46(4):346-53.
73. Bulau P, Paar W, von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:311-3.
74. Myllynen PK, Pienimäki PK, Jouppila P, Vahakangas K. Transplacental passage of oxcarbazepine and its metabolites *in vivo*. *Epilepsia* 2001;42(11):1482-5.
75. Friis ML. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993;87:224-7.
76. Lindhout D, Omtzigt J. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 4):S19-S28.
77. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60:575-9.
78. French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia* 2001;42 (Suppl 4):40-3.
79. Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Padmanabhan R. Teratogenic effects of vigabatrin in TO mouse fetuses. *Teratology* 1997;55(3):165-76.
80. American Medical Association. Drug interactions and adverse drug reactions, in *AMA Drug Evaluations*. Chicago: AMA, 1983; p. 31-44.
81. Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB. Psychopharmacology during pregnancy and lactation. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editores. *The American Psychiatric Press Textbook of psychopharmacology*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Press, 1998; p. 979-96.
82. Viguera AC, Cohen LS. The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:339-46.
83. Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia* 1991;32:S51-9.
84. Lewis DP, van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I. Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998;32:802-17.
85. Yerby MS. Contraception, pregnancy and lactation in women with epilepsy. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5(4):887-908.
86. Crawford P. Epilepsy and pregnancy: good management reduces the risks. *Prof Care Mother Child* 1997;7(1):17-8.
87. Baldessarini RJ, Tondo L. Effects of lithium treatment in bipolar disorders and posttreatment-discontinuation recurrence risk. *Clin Drug Investigation* 1998;15:337-51.
88. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 2):77-84.
89. Viguera AC, Nonacs R, Cohen L, Tondo L, Murray A, Baldessarini R. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179-84.
90. Bouffard S, Viguera AC, Cohen LS. Bipolar women and pregnancy. Weighing the risks following antenatal consultation. New Investigator poster session. New Orleans (LA): American Psychiatric Association, 2001.
91. Morrell M. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51:S21-7.
92. Crawford P, Appleton R, Betts T, Duncan J, Guthrie E, Morrow J. The women with epilepsy guidelines development group. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Seizure* 1999;8:201-17.
93. Battino D, Binelli S, Caccamo M. Malformation in offspring of 301 epileptic women. A prospective study. *Acta Neurol Scand* 1992;85:204-7.