

ARTÍCULO DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLE

Recibido: 26/07/2017. Aceptado: 16/01/2018

LITIO, TERATOGENICIDAD Y RIESGO DE RECURRENCIAS AFECTIVAS DURANTE EL EMBARAZO

LITHIUM, TERATOGENICITY AND RISK OF AFFECTIVE RECURRENCES DURING PREGNANCY

Christian L. Cárdenas-Delgado

Hospital "Braulio A. Moyano", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: DAutor: Armenia 1933, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Código postal: C1414DKO
Dirección postal profesional: Brandsen 2570, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Código postal: C1287ABJ
Dirección de correo electrónico: christianlcd3@hotmail.com

Declaración de Conflicto de intereses: El autor declara que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el artículo.

LEER



ISSN 2565-0564

Psicosom. psiquiatr. 2018;4:46-54.

46



RESUMEN

El inicio del Trastorno Bipolar (TB) típicamente ocurre durante la edad reproductiva, por lo que las mujeres se encuentran especialmente expuestas a padecer episodios durante su edad fértil. El embarazo representa un estado fisiológico que complejiza el abordaje del TB desde el punto de vista clínico, pronóstico y terapéutico. La continuidad del tratamiento farmacológico en este contexto debe considerar el riesgo de la exposición fetal a los psicofármacos así como el riesgo de una reagudización de la enfermedad materna. El litio es considerado como una opción terapéutica de primera línea durante el embarazo. La evidencia acumulada en las últimas décadas sugiere que el riesgo teratogénico del litio es más modesto que el originalmente atribuido. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible respecto de dos determinantes fundamentales de la valoración riesgo-beneficio de las pacientes bipolares embarazadas tratadas con litio: el impacto en el curso clínico recurrente del TB y el riesgo reproductivo asociado a su uso en esta población. Asimismo se discute la evidencia disponible sobre posible teratogénesis neuroconductual asociada al litio.

Palabras clave: Litio; Embarazo; Recurrencia; Teratogénesis.

ABSTRACT

Onset Bipolar Disorder (TB) typically occurs during the reproductive years, so women are especially likely to suffer episodes during their childbearing years. Pregnancy is a physiological state that complicates the approach of TB from the clinical point of view, prognostic and therapeutic. The continuity of pharmacotherapy in this context should consider the risk of fetal exposure to psychoactive drugs and the risk of an exacerbation of the mother's disease. Lithium is considered a first-line treatment option during pregnancy. The evidence accumulated in recent decades suggests that the teratogenic risk of lithium is more modest than originally allocated. The aim of this paper is to review the available evidence regarding two fundamental determinants of risk-benefit of pregnant bipolar patients treated with lithium valuation: the impact on the clinical course of recurrent TB and reproductive risk associated with its use in this population. The available evidence on possible neurobehavioral teratogenicity associated with lithium is also discussed.

Key words: Lithium; Pregnancy; Recurrence; Teratogenesis.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Bipolar (TB) es una condición psiquiátrica severa caracterizada por la presentación recurrente de episodios afectivos. El TB causa una considerable morbilidad psicosocial, que afecta a menudo las relaciones interpersonales de los pacientes. Incluso durante los períodos de eutimia, los pacientes pueden experimentar deterioro del funcionamiento psicosocial o síntomas residuales de manía o hipomanía (APA, 2006). Se ha asociado a un aumento en el riesgo de suicidio (Rihmer y Kiss, 2002; Dennehy et al, 2011), de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Weiner M, Warren L y Fiedorowicz, 2011) y

por otras enfermedades médicas generales (Krishnan, 2005). Además representa una fuente de costos para los afectados, sus familias y la sociedad (Kleinman, 2003).

Se describieron diferencias de género en la expresión clínica del TB. Desde el punto de vista epidemiológico la incidencia y prevalencia del TB es similar en hombres y mujeres, sin embargo la mayoría de los estudios reportaron un mayor riesgo en mujeres de TB tipo II/hipomanía, ciclado rápido, episodios mixtos (Diflorio y Jones, 2010) y manía inducida por antidepresivos (Burt y Rasgon, 2004). Las mujeres presentan una polaridad predominante depresiva y un episodio afectivo inicial, con mayor probabilidad, de tipo depresivo. El patrón de



comorbilidades en mujeres sugiere un predominio de trastornos de la conducta alimentaria y de ansiedad, mientras que en los hombres predomina el consumo de sustancias (Diflorio et al., 2010; Nivoli et al., 2011). Dado que el inicio de esta enfermedad típicamente ocurre durante la edad reproductiva, las mujeres se encuentran especialmente expuestas a padecer episodios durante su edad fértil (Sharma y Pope, 2012).

El embarazo representa un estado fisiológico que complejiza el abordaje del TB desde el punto de vista clínico, pronóstico y terapéutico. Una de las principales variables a considerar alude a la continuidad del tratamiento farmacológico durante el embarazo, en tanto los clínicos y los pacientes deben ponderar el riesgo de la exposición fetal a los psicofármacos contra el riesgo de una reagudización de la enfermedad materna. En este contexto clínico, evitar arbitrariamente la exposición fetal al tratamiento psicofarmacológico no es necesariamente el objetivo (Cohen, 2007).

El sistema de clasificación de fármacos según su riesgo teratogénico propuesto en 1979 por la Food and Drug Administration (FDA) ubicó al litio como una droga de categoría D, *Evidencia positiva de riesgo*. Este sistema adolece de limitaciones y muchos clínicos consideran que la mera presencia de categorías representa una excesiva simplificación. Una consecuencia frecuente es la sobreestimación del riesgo teratogénico de los psicofármacos, que puede llevar a consecuencias negativas, como el abandono de un tratamiento beneficioso o bien la interrupción de un embarazo deseado (Doering, Boothby y Cheok, 2002).

Víguera et al (2002) diseñaron un estudio para averiguar las decisiones reproductivas en una muestra de 116 pacientes bipolares ambulatorias luego de la consulta preconcepcional en un servicio de psiquiatría reproductiva y perinatal. El 45 % recibió la recomendación de evitar el embarazo. Luego de la consulta, el 63% decidió concebir. El otro 37% decidió evitar el embarazo; las dos razones más frecuentemente reportadas fueron el temor a la teratogénesis y a la recurrencia de la enfermedad. Los autores proponen que los juicios clínicos basados en un "riesgo razonable" requieren de una responsabilidad compartida pero descansan en último término en la autonomía de la paciente.

El litio es considerado como una opción terapéutica de primera línea durante el embarazo (Víguera et al., 2002; Gentile, 2012). Por otro lado, la evidencia acumulada en las últimas décadas sugiere que el riesgo teratogénico del litio es más

modesto que el originalmente atribuido (Cohen, Friedman, Jefferson, Johnson y Weiner, 1994). Estos elementos deben considerarse al momento de valorar los riesgos y beneficios potenciales de este fármaco en este contexto clínico y brindar al paciente la información sanitaria adecuada para convalidar su consentimiento.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible respecto de dos determinantes fundamentales de la valoración riesgo-beneficio de las pacientes bipolares embarazadas tratadas con litio: el impacto en el curso clínico recurrente del TB y el riesgo reproductivo asociado a su uso en esta población.

MATERIAL Y MÉTODOS

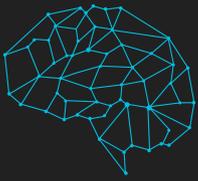
Se realizó una revisión literaria sobre el potencial teratogénico (estructural y neuroconductual) del litio y el riesgo de recurrencia del trastorno bipolar durante el embarazo en base a estudios publicados en idioma inglés y disponibles en las bases de datos electrónicas Pubmed, EBSCO y Scielo. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: "lithium AND malformation", "lithium AND pregnancy", "lithium AND recurrence", los resultados fueron evaluados manualmente en función de su título y resumen. Se incluyeron estudios publicados entre enero de 1973 y julio del 2017. Adicionalmente, se revisaron las listas de referencias de los artículos utilizados. Se incluyeron estudios observacionales y revisiones dado que no es posible realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados en mujeres embarazadas por razones éticas.

Se seleccionaron 4 estudios observacionales donde se estimó el riesgo de recurrencias afectivas preparto tras la discontinuación del litio u otro eutimizante, antes o durante el embarazo. Se excluyeron 33 trabajos.

Se identificaron 10 estudios que tratan sobre el riesgo teratogénico del litio en humanos y 2 estudios sobre teratogénesis neuroconductual. Se excluyeron trabajos orientados a la toxicidad perinatal del litio. Se rechazaron 170 artículos.

RIESGO DE RECURRENCIA

Uno de los aspectos de mayor complejidad en la valoración del cociente riesgo-beneficio del TBP durante el embarazo consiste en la estimación de la probabilidad de recurrencia. En la literatura existen discrepancias respecto de los efectos del embarazo sobre el curso del TBP.



Tradicionalmente se consideraba que el embarazo tiene un efecto protector ante la recurrencia de los trastornos afectivos. Un estudio retrospectivo que evaluó el curso clínico de 28 mujeres con TB tipo I comunicó una evolución benigna durante el embarazo en pacientes con buena respuesta profiláctica al tratamiento con litio. Postularon que el mecanismo involucrado en esta modificación del curso clínico sería la producción placentaria de hormonas y péptidos como el CRH (hormona liberadora de corticotropina). La principal limitación metodológica consistió en que la muestra se limitó a un grupo altamente seleccionado de pacientes respondedoras a la monoterapia profiláctica con litio, lo que limita la posibilidad de generalizar los resultados. Como se describió previamente, el TB en la mujer presenta una mayor complejidad en su presentación clínica (polaridad de episodios, patrón de ciclado y comorbilidad) (Grof et al., 2000).

Frente a esto se sugirió que el presunto efecto protector de la gestación es limitado e insuficiente para prevenir recurrencias en la mayoría de las mujeres bipolares, sobre todo cuando se discontinúa el tratamiento eutimizante de mantenimiento. Un estudio retrospectivo cuantificó el riesgo de recurrencia de TB en mujeres embarazadas y no embarazadas que eligieron discontinuar el tratamiento de mantenimiento con litio. Se observó una tasa de recaída similar en ambos grupos durante las primeras 40 semanas luego de la interrupción súbita de la administración de Litio. El riesgo fue similar para los subtipos bipolares I y II, pero fue significativamente mayor en mujeres con antecedentes de cuatro o más episodios previos. La forma de discontinuar el Litio determinó la tasa y el tiempo de recaída: la suspensión abrupta (1-14 días) se asoció a una tasa de recaída del 63%, mientras que una suspensión gradual (15-30 días) provocó la recaída de un 37% de las pacientes (Viguera et al., 2000).

Esto es compatible con los resultados observados en trabajos que estudiaron el efecto de la discontinuación del tratamiento profiláctico con litio en la evolución del TB y consolidaron la hipótesis de que una discontinuación rápida (1-14 días) del tratamiento de mantenimiento representa en sí mismo un factor estresante farmacodinámico de recaída precoz (estresor iatrogénico). El riesgo de recurrencia precoz puede ser minimizado suspendiendo el tratamiento de mantenimiento en forma gradual (15-30 días) tanto en TB I como II (Suppes, Baldessarini, Faedda y Tohen, 1991; Baldessarini et al., 1996). En base a esto se sugirió que el embarazo tendría poco impacto en el riesgo de recurrencias

afectivas o que alternativamente la discontinuación del tratamiento de mantenimiento podría representar en sí mismo un estresor iatrogénico mayor, y probablemente, dominante (Viguera et al., 2002).

Viguera et al llevaron a cabo un estudio prospectivo para determinar el riesgo y los factores predictores de recurrencia en 89 mujeres embarazadas con TB. Se observó que entre las mujeres que suspendieron la toma de estabilizadores del ánimo, en particular abruptamente (1-14 días), el riesgo de recurrencia era 2 veces mayor (85% vs. 37%), el tiempo de latencia era 4 veces más corto (9 semanas vs >40 semanas) y la proporción de semanas que pasaron enfermas durante el embarazo fue 5 veces mayor con respecto a las mujeres que continuaron en tratamiento. La mayor tasa de recurrencia (85%) en comparación a la documentada previamente en estudios retrospectivos (52%) podría reflejar el efecto del diseño prospectivo, más sensible para detectar nuevos episodios de la enfermedad. La muestra era más heterogénea, incluyendo mujeres que discontinuaron fármacos diferentes del litio. Los dos predictores de recurrencia más influyentes identificados mediante la aplicación del modelo de riesgos proporcionales fueron el uso de antidepresivos y la discontinuación del tratamiento (Viguera et al., 2007).

La asociación de embarazos no planificados con una recurrencia afectiva precoz durante el mismo estaría mediada por una rápida discontinuación del tratamiento. Esto podría explicarse por la sensación de urgencia experimentada por los psiquiatras y las mujeres con TB al momento de diagnosticar un embarazo no planificado, que lleva usualmente a discontinuar el tratamiento eutimizante abruptamente en un intento de prevenir acciones teratogénicas sobre el feto. Esto fue postulado en un estudio observacional que incluyó 26 pacientes bipolares embarazadas y encontró que la discontinuación del tratamiento eutimizante con lamotrigina se asoció a una tasa de recurrencia del 100% con respecto al grupo que continuó el tratamiento (30%). La única diferencia entre ambos grupos residió en la mayor frecuencia de embarazos no planificados entre las mujeres que discontinuaron rápidamente (1-13 días) el tratamiento eutimizante (Newport et al., 2008).

Una desventaja de los estudios de discontinuación consiste en que las pacientes son reclutadas por centros académicos especializados en psiquiatría femenina y perinatal (sesgo de selección) por lo que la inclusión de casos que requieren polifarmacia limita la generalización de los resul-



tados a las pacientes asistidas en centros psiquiátricos de atención primaria. La estimación del riesgo de recurrencias afectivas durante el embarazo debe considerar el modo de discontinuación del tratamiento eutimizante y el impacto desestabilizador del uso de antidepresivos (Sharma et al., 2012). Por el momento es incierto el rol del requerimiento de benzodiazepinas (Perlis et al., 2010), el efecto del estrés y de la vulnerabilidad psicosocial (Cohen, Hammen, Henry y Daley, 2004) y el impacto de la persistencia de síntomas residuales subsindrómicos (Judd et al., 2008).

POTENCIAL TERATOGÉNICO DEL LITIO

Actualmente se define a la teratología como una ciencia que estudia las causas, mecanismos y manifestaciones de las desviaciones del desarrollo, de carácter estructural (dismorfogénesis) y funcional (neuroconductual) (Ujházy, Mach, Navarová, Brucknerová y Dubovický, 2012). El período de vulnerabilidad a la teratogénesis estructural (malformaciones mayores y menores) se limita a la fase embrionaria del desarrollo; no obstante, tanto el feto como el lactante son vulnerables a los riesgos de la teratogénesis neurocomportamental (alteraciones del desarrollo cerebral que influyen en el comportamiento subsiguiente del niño, en sus capacidades cognitivas y en su regulación emocional) (Newport, Fisher, Graybeal y Stowe, 2006).

En los primeros estudios realizados en embriones invertidos se observó que el litio perturbaba la diferenciación de las tres capas germinales primarias. La exposición fetal de vertebrados no mamíferos daba lugar a perturbaciones del desarrollo de tejidos ectodérmicos, con una tendencia a alterar la arquitectura del sistema nervioso central y algunas estructuras de la cabeza y el cuello. Sin embargo, en estos estudios 1) el rango de concentraciones usadas era amplio y las máximas concentraciones empleadas eran mayores que las utilizadas en humanos expuestos con fines terapéuticos 2) el litio contactaba directamente con el embrión sin interposición de la placenta 3) Existía información insuficiente con respecto a la incidencia "normal" de anomalías del desarrollo en las especies estudiadas (Goldfield y Weinstein, 1973).

Se consideraba que la teratogenicidad del litio en roedores dependía de la dosis total diaria y de la forma de administración. Goldfield y Weinstein (1973), en base a estos resultados recomendaban fraccionar la dosis diaria para disminuir la toxicidad materna y neonatal del litio en humanos.

Algunos autores consideran poco claro el efecto beneficioso de esta técnica sobre el feto (Yonkers et al., 2004). Respecto de la relación entre la posología del litio y la teratogénesis, la información disponible actualmente no señala en forma concluyente un régimen posológico determinado como la causa primaria de malformaciones congénitas en humanos. Un estudio reciente sugiere que el riesgo se incrementa aproximadamente en un factor de 3 para dosis mayores a 900 mg/día (Patorno et al., 2017). En base a un modelo farmacocinético basado en la fisiología (Modelo PBPK) se sugirió un régimen posológico máximo de 3 dosis de 400 mg de litio en un período de 24 horas (400/400/400). Para pacientes con buen cumplimiento terapéutico que requieren altas dosis de litio se sugirió un régimen de 4 tomas diarias de 300 mg (300/300/300/300). Estos resultados, si bien son clínicamente orientadores, no están validados en modelos animales ni ensayos clínicos (Horton, Tuerk, Cook, Cook y Dhurjati, 2012).

En 1969 se estableció el Danish Registry of Lithium Babies. Un "lythium baby" era definido como un niño nacido de una mujer que había sido tratada con litio durante el primer trimestre del embarazo. Se consideró que los reportes retrospectivos darían una mejor oportunidad de alertar precozmente si el riesgo teratogénico del fármaco era tan alto como el encontrado en los estudios preclínicos de toxicidad (Schou, Goldfield, Weinstein y Villeneuve, 1973). Posteriormente, se crearon registros adicionales en Canadá y EE. UU., tendencia que culminó con la creación del International Register of Lithium Babies (Newport et al., 2006). El sistema de registro incluyó reportes retrospectivos potencialmente sesgados y resultados de una variedad de fuentes sin grupos de comparación interna de embarazos no expuestos al litio. El registro no consideraba factores de confusión, tales como el tabaquismo materno o medicaciones concomitantes que podrían contribuir al riesgo de malformaciones. En el primer reporte del Internacional Register of Lithium Babies, publicado en 1973, dos de sus miembros, Schou y Villeneuve, decidieron interrumpir la recolección de información considerando que las limitaciones metodológicas (reportes incompletos y selectivos) llevaron a una sobreestimación del riesgo teratogénico del fármaco. Se reportaron hasta ese momento 118 niños, nueve (7.6%) tenían "malformaciones congénitas" definidas como "anomalías macroscópicas estructurales atribuibles a un desarrollo defectuoso y presentes en el nacimiento". El sistema cardiovascular estaba involucrado en seis de los



nueve casos y dos casos presentaron anomalía de Ebstein. Se concluyó que el riesgo teratogénico del litio era menor que el encontrado en los estudios preclínicos de principios de los 70's (Schou, Goldfield, Weinstein y Villeneuve, 1973). El reporte final describió 225 embarazos expuestos durante el primer trimestre. Se reportaron anomalías cardiovasculares en 18 casos (8%) que incluyeron 6 casos (2,7%) de anomalía de Ebstein (Schou, 1990). Sin embargo, en base a los primeros datos clínicos de carácter retrospectivo se señaló que la exposición al litio durante el primer trimestre se asociaba a un incremento de 400 veces en la vulnerabilidad a la anomalía de Ebstein (Nora, Nora y Toews, 1974).

La anomalía de Ebstein es una cardiopatía congénita generalmente cianógena que afecta el desarrollo de la válvula tricúspide y del ventrículo derecho; se caracteriza por 1) adherencia de la valva septal y posterior al miocardio subyacente 2) desplazamiento inferior (apical) del anillo funcional 3) dilatación de la porción "atrializada" del ventrículo derecho 4) redundancia y fenestraciones en la valva anterior 5) dilatación de la unión aurículoventricular. Ocurre en 1/20.000 recién nacidos vivos y da cuenta de < 1% de todas las cardiopatías congénitas (Attenhofer et al., 2007). Desde el punto de vista fisiopatológico se considera que la exposición al litio afecta la vía de señalización Wnt/beta-catenina, crítica para los procesos de valvulogénesis cardíaca, placentación y neurogénesis (Huhtaa y Linask, 2015). El litio, mediante la inhibición de la Glucógeno Sintetasa Kinasa - 3 β , podría provocar la dismorfogénesis valvular mimetizando la vía canónica Wnt (Klein y Melton, 1996; Hedgepeth et al., 1997; Chen et al., 2008). Otro mecanismo teratogénico del litio perturbador de la cardiogénesis temprana consiste en la inhibición del ciclo del Fosfatidilinositol (PI) (Qureshi, Latif, Parker y Pratten, 2014).

Actualmente se considera que la evidencia que sustentaba la teratogenicidad del litio es débil y se consolidó la noción de que el riesgo fue sobreestimado (Yacobi y Ornoy, 2008; McKnight et al., 2012). Cohen et al (1994) reevaluaron el riesgo teratogénico del litio mediante una revisión de los estudios publicados de exposición al fármaco durante el embarazo. Se revisaron seis estudios epidemiológicos controlados (dos estudios de cohorte y cuatro estudios de casos y controles), encontrando que la prevalencia de anomalía de Ebstein asociada al uso de litio durante el primer trimestre del embarazo es del 0.05% (1:2000) al 0.1% (1:1000). Esto se traduce en un riesgo relativo de 10 - 20 de padecer la anomalía con

respecto a la población general. Por otro lado, la anomalía de Ebstein también se asoció al uso durante el embarazo de benzodiazepinas (Correa-Villaseñor, Ferencz, Neill, Wilson y Boughman, 1994), ácido valproico (Ozkan, Cetinkaya, Köksal y Yapici, 2011) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Wemakor et al, 2015).

No obstante estos resultados, un análisis reciente de estudios prospectivos sugiere un nivel intermedio de riesgo de anomalía de Ebstein: el riesgo puede ser 5 veces mayor (10.78/1000 recién nacidos vivos) con respecto al calculado por Cohen et al, aunque continúa siendo sustancialmente menor que el reportado durante los 70's. Por otro lado, se identificó una incidencia de defectos del tubo neural del 13.4 por 1000 recién nacidos vivos en una muestra de 371 casos de exposición gestacional al litio. Hay que señalar que este trabajo incluyó en su análisis datos prospectivos no controlados, comunicaciones personales y abstracts de conferencias no publicados (Gentile, 2012).

Un estudio observacional prospectivo fue consistente con la noción de que el riesgo de anomalías cardiovasculares es mayor que el registrado en estudios prospectivos aunque todavía menor que el observado en los reportes retrospectivos iniciales. Un total de 183 mujeres con exposición gestacional al litio fueron comparadas con 72 embarazadas bipolares no expuestas al litio o tratadas con otros fármacos y un grupo control de 748 embarazadas con exposiciones consideradas no teratógenas. La tasa de anomalías congénitas mayores no fue significativamente diferente entre los tres grupos. La exposición al litio durante el primer trimestre se asoció con un aumento en la frecuencia de anomalías cardiovasculares (5/123 [4,1%] comparado con 4/711 [0,6%] en el grupo expuesto no teratógeno), de todas maneras el riesgo no fue estadísticamente significativo luego de excluir malformaciones que remitieron espontáneamente. Con respecto a los defectos del tubo neural, se registró un caso de anencefalia que podría explicarse por la administración concurrente de ácido valproico (1500 mg/día) durante el primer trimestre. Se desconoce si la exposición al litio se asocia a defectos del tubo neural o si potencia el efecto teratogénico inducido por la coadministración de carbamacepina o ácido valproico (Diav-Citrin et al., 2014).

Un análisis epidemiológico descriptivo de la anomalía de Ebstein realizado por el consorcio *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT), una red europea de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas, observó



TABLA I. Recomendaciones generales.

- Recabar los antecedentes de la enfermedad y valorar el cociente riesgo/beneficio de los tratamientos disponibles (Yonkers et al., 2004).
- Implementación del consentimiento informado (Gentile, 2012).
- Métodos de diagnóstico prenatal: Ecografía de nivel II y ecocardiografía fetal en la semana 16-18.
- Screening prenatal de defectos del tubo neural (Gentile, 2012; We-makor et al., 2015).
- Suplementación periconcepcional con ácido fólico (Huhtaa y Linask, 2015).
- Psicoeducación (Yonkers et al., 2004).

que el riesgo de anomalía de Ebstein se eleva casi tres veces en los casos de madres con un trastorno psiquiátrico bajo tratamiento psicofarmacológico. De esta manera, los autores postulan que la exposición al litio, a las benzodiazepinas o a los antidepresivos ISRS no estaría asociada específicamente a la anomalía de Ebstein, sino que la enfermedad mental materna tratada psicofarmacológicamente representa un factor de riesgo general *per se*. Postularon que la falta de un efecto teratogéno medicamentoso específico lleva a la posibilidad de que el riesgo se asocie al estado de salud materno subyacente (Boyle et al., 2016).

La tabla I resume las recomendaciones generales para la asistencia de pacientes bipolares embarazadas.

TERATOGÉNESIS NEUROCONDUCTUAL

La teratología neuroconductual o neurotoxicología del desarrollo se ocupa de investigar el impacto en el desarrollo de la exposición a similares agentes o eventos exógenos durante diferentes períodos críticos del desarrollo cerebral. Investiga agentes (o eventos) exógenos capaces de producir déficits en el funcionamiento cognitivo u otros aspectos del desempeño neuroconductual en ausencia de malformaciones macroscópicas del sistema nervioso central. El impacto de la exposición individual es evaluado a distancias temporales variables desde la exposición fetal original (Cichetti y Walker, 2003). En el caso del litio, los estudios disponibles hasta el momento no demostraron un aumento en el riesgo de secuelas neuroconductuales en los niños expuestos.

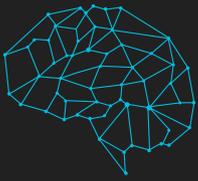
El primer estudio de seguimiento data de 1976 y fue realizado por el psiquiatra danés Mogens Schou (1976). La

información fue obtenida de un cuestionario enviado a los médicos (psiquiatras y médicos generales) que asistían a las madres de 60 niños en edad escolar que no presentaron malformaciones congénitas pero que estuvieron expuestos al litio durante la gestación. Se comparó el desarrollo motor y mental con respecto a sus hermanos (no expuestos) que sirvieron como grupo control (n=57). De los 60 niños expuestos, 10 se desarrollaron anormalmente: en 6 el retraso madurativo fue transitorio, en 4 fue permanente. Se identificaron 6 niños con anomalías persistentes del desarrollo en el grupo control. Se concluyó que la exposición intrauterina al litio no aumenta el riesgo de secuelas neuroconductuales adversas en humanos.

Un estudio retrospectivo investigó el crecimiento y el desarrollo neurológico, intelectual y conductual entre los 3 y 15 años de edad en 15 niños que estuvieron expuestos al litio in utero. El crecimiento, la conducta y el desarrollo general se encontraron dentro de parámetros normales. Las evaluaciones neurológicas no encontraron anomalías significativas. Los resultados de los tests cognitivos se encontraron dentro de límites normales, aunque la mayoría de los niños presentaron una puntuación baja en el área de desempeño (en particular en el subtest de Cubos) del *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence* o el *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WPPSI/WISC) que se consideró no significativa. Los autores concluyeron que la continuidad de la terapia con litio durante el embarazo no afecta en forma adversa el neurodesarrollo de la descendencia (Van der Lugt et al., 2012).

CONCLUSIÓN

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible respecto de dos determinantes fundamentales de la valoración riesgo-beneficio de las pacientes bipolares embarazadas tratadas con litio. Una de las preocupaciones habituales de estas pacientes consiste en la posibilidad de teratogénesis somática (malformaciones mayores y menores). Frente a esto, la evidencia disponible sobre la seguridad reproductiva de los psicofármacos está constituida por una notable variedad de datos (estudios naturalistas, informes sobre casos aislados, estudios preclínicos en animales, etc.) cuya heterogeneidad metodológica dificulta la interpretación y/o la comparación de los resultados. Además, estos estudios tienen limitaciones inherentes a su diseño: los aspectos éticos impiden realizar ensayos clínicos controlados para



evaluar el efecto de los psicofármacos en mujeres gestantes o en período de lactancia.

Considerando esas limitaciones, actualmente se sostiene que el litio no es un teratógeno de alto riesgo. El riesgo de anomalía de Ebstein es menor que el reportado en los 70, aunque mayor que el informado en los 90: la serie de estudios prospectivos más recientes no han podido confirmar las primeras estimaciones retrospectivas respecto de su potencial teratógeno.

Otro determinante de la valoración del cociente riesgo-beneficio es la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento en pacientes bipolares, en particular en los casos de embarazo no planificado. Frecuentemente la detección del embarazo puede ocurrir durante o luego del período de mayor riesgo teratogénico de algunos agentes. La discontinuación del tratamiento en este punto puede generar un riesgo inaceptable y un incremento en la morbilidad en mujeres con

TB con antecedentes de múltiples episodios de inestabilidad afectiva. Si estas mujeres se embarazan, se recomienda continuar la terapia con litio, y debe ofrecerse consejo sobre el riesgo reproductivo y métodos de diagnóstico prenatal. La decisión de continuar o interrumpir el tratamiento de mantenimiento debe contemplar la severidad de la enfermedad de la paciente (Cohen et al., 1994).

El litio es considerado como una alternativa de primera línea para el tratamiento del Trastorno Bipolar durante el embarazo. Esto expone al psiquiatra clínico a una típica situación al margen de las indicaciones y condiciones de uso autorizadas formalmente. En este contexto de uso off label, la declaración de voluntad de la paciente —a través de la instrumentación del consentimiento informado— especificando los objetivos terapéuticos, los riesgos previsible y los criterios para monitorear los efectos adversos y la respuesta al tratamiento es un prerrequisito indispensable para la toma de decisiones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. (2006). Guías para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona: Ars Medica.
2. Baldessarini, R. J., Tondo, L., Faedda, G. L., Suppes, T. R., Floris, G., & Rudas, N. (1996). Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(10), 441-448.
3. Boyle, B., Garne, E., Loane, M., Addor, M. C., Arriola, L., Caverro-Carbonell, C., ... & Neville, A. J. (2017). The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. *Cardiology in the Young*, 27(4), 677-685.
4. Burt, V. K., & Rasgon, N. (2004). Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar disorders*, 6(1), 2-13.
5. Chen, J., Han, M., Manisastry, S. M., Trotta, P., Serrano, M. C., Huhta, J. C., & Linask, K. K. (2008). Molecular effects of lithium exposure during mouse and chick gastrulation and subsequent valve dysmorphogenesis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 82(7), 508-518.
6. Cicchetti, D., & Walker, E. F. (Eds.). (2003). *Neurodevelopmental mechanisms in psychopathology*. Cambridge University Press.
7. Cohen, A. N., Hammen, C., Henry, R. M., & Daley, S. E. (2004). Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 82(1), 143-147.
8. Cohen, L. S., Friedman, J. M., Jefferson, J. W., Johnson, E. M., & Weiner, M. L. (1994). A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Jama*, 271(2), 146-150.
9. Cohen, L. S. (2007). Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(Suppl 9), 4-9.
10. Correa Villaseñor, A., Ferencz, C., Neill, C. A., Wilson, P.D., & Boughman, J. A. (1994). Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. *Teratology*, 50 (2), 137-147.
11. Dennehy, E. B., Marangell, L. B., Allen, M. H., Chessick, C., Wisniewski, S. R., & Thase, M. E. (2011). Suicide and suicide attempts in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Journal of affective disorders*, 133(3), 423-427.
12. Diav-Citrin, O., Shechtman, S., Tahover, E., Finkel-Pekarsky, V., Arnon, J., Kennedy, D., ... & Ornoy, A. (2014). Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *American Journal of Psychiatry*, 171(7), 785-794.
13. Difflorio, A., & Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, 22(5), 437-452.
14. Doering, P. L., Boothby, L. A., & Cheok, M. (2002). Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 187(2), 333-339.
15. Gentile, S. (2012). Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert opinion on drug safety*, 11(3), 425-437.
16. Goldfield, M. D., & Weinstein, M. R. (1973). Lithium carbonate in obstetrics: Guidelines for clinical use. *American journal of obstetrics and gynecology*, 116 (1), 15-22.
17. Grof, P., Robbins, W., Alda, M., Berghoefter, A., Vojtechovsky, M., Nilsson, A., & Robertson, C. (2000). Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 61(1), 31-39.
18. Hedgepeth, C. M., Conrad, L. J., Zhang, J., Huang, H. C., Lee, V. M., & Klein, P. S. (1997). Activation of the Wnt signaling pathway: a molecular mechanism for lithium action. *Developmental biology*, 185(1), 82-91.
19. Horton, S., Tuerk, A., Cook, D., Cook, J., & Dhurjati, P. (2012). Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption. *Advances in bioinformatics*, 2012.



20. Huhta, J. C., & Linask, K. (2015). When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects?. *Current opinion in cardiology*, 30(1), 125-131.
21. Jost, C. H. A., Connolly, H. M., Dearani, J. A., Edwards, W. D., & Danielson, G. K. (2007). Ebstein's anomaly. *Circulation*, 115(2), 277-285.
22. Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Coryell, W., Leon, A. C., Maser, J. D., & Solomon, D. A. (2008). Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of general psychiatry*, 65(4), 386-394.
23. Klein, P. S., & Melton, D. A. (1996). A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(16), 8455-8459.
24. Kleinman, L. S., Lowin, A., Flood, E., Gandhi, G., Edgell, E., & Revicki, D. A. (2003). Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics*, 21(9), 601-622.
25. Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*, 67(1), 1-8.
26. McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379(9817), 721-728.
27. Newport, D. J., Fisher, A., Graybeal, S. N., & Stowe, Z. N. (2006). Psicofarmacología durante el embarazo y la lactancia. "En" C. B. Nemeroff & A.F. Schatzberg (Eds.), *Tratado de Psicofarmacología* (1237-1277). Barcelona: Masson; 2006
28. Newport, D. J., Stowe, Z. N., Viguera, A. C., Calamaras, M. R., Juric, S., Knight, B., ... & Baldessarini, R. J. (2008). Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar disorders*, 10(3), 432-436.
29. Nivoli, A. M., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Popovic, D., Murru, A., Valenti, M., Bonnin, C. M., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., & Colom, F. (2011). Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of affective disorders*, 133(3), 443-449.
30. Nora, J. J., Nora, A. H., & Toews, W. H. (1974). Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *The Lancet*, 304(7880), 594-595.
31. Ornoy, A. (2008). Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *The Israel journal of psychiatry and related sciences*, 45(2), 95.
32. Özkan, H., Çetinkaya, M., Köksal, N., & Yapici, Ş. (2011). Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24(3), 521-524.
33. Patorno, E., Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Cohen, J. M., Desai, R. J., Mogun, H., ... & Hernandez-Diaz, S. (2017). Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *New England Journal of Medicine*, 376(23), 2245-2254.
34. Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Miklowitz, D. J., Smoller, J. W., Dennehy, E. B., Cowperthwait, C., ... & Sachs, G. S. (2010). Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry*, 71(2), 194-200.
35. Qureshi, W. S., Latif, M. L., Parker, T. L., & Pratten, M. K. (2014). Lithium carbonate teratogenic effects in chick cardiomyocyte micromass system and mouse embryonic stem cell derived cardiomyocyte—Possible protective role of myo-inositol. *Reproductive Toxicology*, 46, 106-114.
36. Rihmer, Z., & Kiss, K. (2002). Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disorders*, 4(s1), 21-25.
37. Schou, M., Goldfield, M. D., Weinstein, M. R., & Villeneuve, A. (1973). Lithium and pregnancy—I, report from the register of lithium babies. *Br Med J*, 2(5859), 135-136.
38. Schou, M. (1976). What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta psychiatrica scandinavica*, 54(3), 193-197.
39. Schou, M. (1990). Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *The Journal of clinical psychiatry*, 51(10), 410-413.
40. Sharma, V., & Pope, C. J. (2012). Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 73(11), 1447-1455.
41. Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., & Tohen, M. (1991). Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48(12), 1082-1088.
42. Ujházy, E., Mach, M., Navarová, J., Brucknerová, I., & Dubovický, M. (2012). Teratology—past, present and future. *Interdisciplinary toxicology*, 5(4), 163-168.
43. van der Lugt, N. M., van de Maat, J. S., van Kamp, I. L., Knoppert-van der Klein, E. A., Hovens, J. G., & Walther, F. J. (2012). Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early human development*, 88(6), 375-378.
44. Viguera, A. C., Nonacs, R., Cohen, L. S., Tondo, L., Murray, A., & Baldessarini, R. J. (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 179-184.
45. Viguera, A. C., Cohen, L. S., Baldessarini, R. J., & Nonacs, R. (2002). Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 47(5), 426-436.
46. Viguera, A. C., Cohen, L. S., Bouffard, S., Whitfield, T. H., & Baldessarini, R. J. (2002). Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pregnancy psychiatric consultation. *American Journal of Psychiatry*, 159(12), 2102-2104.
47. Viguera, A. C., Whitfield, T., Baldessarini, R. J., Newport, D. J., Stowe, Z., Re-minick, A., ... & Cohen, L. S. (2007). Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1817-1824.
48. Weiner, M., Warren, L., & Fiedorowicz, J. G. (2011). Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 23(1), 40-47.
49. Wemakor, A., Casson, K., Garne, E., Bakker, M., Addor, M. C., Arriola, L., ... & O'Mahoney, M. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. *European journal of epidemiology*, 30(11), 1187-1198.
50. Yonkers, K. A., Wisner, K. L., Stowe, Z., Leibenluft, E., Cohen, L., Miller, L., ... & Altschuler, L. (2004). Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 608-620.