

Uso de psicofármacos en el embarazo

Rebok, Federico*; Daray, Federico Manuel**

***Rebok, F.**

Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Médico especialista en Psiquiatría.

Médico de Planta, Hospital “Braulio A. Moyano”, CABA.

****Daray FM.**

Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

Doctor de la UBA, área farmacología, Facultad de Medicina.

Médico Residente de 3º año, Hospital “Braulio A. Moyano”, CABA.

1. Introducción

El empleo de psicofármacos en el embarazo genera una decisión compleja para el psiquiatra. Ésta implica valorar, por un lado, las posibles complicaciones de las enfermedades psiquiátricas durante el mismo y, por otro lado, los riesgos potenciales de la exposición fetal a los psicofármacos.

En la mujer embarazada, las enfermedades psiquiátricas no tratadas o tratadas inadecuadamente pueden llevar a un escaso cumplimiento de los controles prenatales, una nutrición inadecuada, un aumento del consumo de medicamentos sin control médico, un incremento en el consumo de tabaco y alcohol y complicaciones en los vínculos familiares (ACOG, 2008).

Todos los psicofármacos atraviesan la placenta y se encuentran en líquido amniótico, lo que expone al feto a cierto grado de riesgo (Doering y Stewart, 1978; Hostetter y col., 2000). La evaluación del mismo depende del período gestacional en que se produce la exposición. Durante las primeras dos semanas de gestación las células embrionarias son multipotenciales, por lo que si un fármaco afecta alguna de ellas otras células pueden reemplazarlas y si se afectan todas se producirá la muerte del embrión previo a la anidación. Por esto, durante este periodo, las posibilidades son que el fármaco carezca de consecuencias sobre el embrión o que la mujer no se entere que fue fecundada (Mazaira, 2004). Durante el primer trimestre del embarazo tiene lugar la organogénesis, aquí los psicofármacos pueden afectar la formación de los órganos dando lugar a malformaciones morfológicas macroscópicas (Mazaira, 2004). Se dice que un fármaco tiene efectos teratogénicos cuando aumenta el riesgo de padecer una malformación, que en la población general es aproximadamente del 2% al 3% (Nelson y Holmes, 1989). Algunos fármacos tienen una

acción teratogénica inespecífica, afectando a los órganos que se encuentran en desarrollo en el momento en que son administrados. En estos casos, una diferencia de 1 ó 2 días puede cambiar el perfil teratogénico. Otros fármacos tienen una acción teratogénica específica, afectando determinados órganos o tejidos. En estos casos, la administración de los mismos por fuera del período de formación de dichos órganos no generará estas malformaciones (Aramijo y Benitez, 2003). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo los psicofármacos pueden alterar el desarrollo y/o el funcionamiento de determinados órganos (Aramijo y Benitez, 2003). De esta forma, pueden dar origen a complicaciones obstétricas (parto pretérmino, bajo peso al nacer y requerimiento de cuidados intensivos), toxicidad perinatal (reacciones adversas similares a las que se observan en el adulto y síndromes de abstinencia) o secuelas neuroconductuales que se manifiestan a largo plazo.

La *Food and Drug Administration* (FDA) clasifica a los fármacos en cinco categorías según el riesgo fetal asociado a su empleo durante el embarazo (Tabla 1, www.fda.gov). Si bien esta clasificación aún está en vigencia, la misma se encuentra sujeta a discusión ya que no es de una gran utilidad clínica y puede llevar a decisiones equivocadas al agrupar, en una misma categoría, drogas con experiencia de uso clínico diferentes. Por esto, se ha planteado la posibilidad de reemplazarla por descripciones narrativas que brinden información más precisa (American Academy of Pediatrics, 2000).

Ningún psicofármaco ha sido aprobado por la FDA para su uso durante el embarazo, por esto, su empleo depende de la valoración de los riesgos y los beneficios que se pueden obtener con el tratamiento. Esta decisión debe ser consensuada con la embarazada y su pareja, y todo debe quedar asentado en la Historia Clínica (Paton, 2008).

En este artículo se realiza una revisión bibliográfica acerca del uso de antidepresivos, estabilizadores del ánimo, benzodiazepinas y antipsicóticos durante el embarazo; presentando los datos relevantes acerca de los efectos teratogénicos, las complicaciones obstétricas, la toxicidad perinatal y las secuelas neuroconductuales de estos grupos farmacológicos.

Tabla 1. Clasificación de la FDA para los fármacos según el riesgo fetal asociado a su empleo durante el embarazo.

Categoría	Interpretación
A	Estudios controlados en embarazadas no han demostrado riesgos para el feto.
B	No existe evidencia de riesgo en humanos.

	Estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.
C	El riesgo no puede ser descartado. Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y no hay estudios adecuados en mujeres. La droga puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales.
D	Evidencia de riesgo. Estudios de investigación o post-marketing en humanos han mostrado riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios potenciales para el uso de la droga pueden ser más importantes que el riesgo potencial.
X	Contraindicado durante el embarazo. Estudios de investigaciones o informes post-marketing en animales o humanos, han mostrado evidencia positiva de anormalidad fetal o un riesgo que claramente es mayor que cualquier tipo de beneficio para el paciente.

2. Antidepresivos

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

Hay poca evidencia sobre el uso de ISRS durante el embarazo y gran parte de ésta es sobre la fluoxetina. La mayoría de los estudios hacían hincapié en los efectos de los ISRS durante el último trimestre de embarazo y se pensaba que la exposición a estos fármacos durante el primer trimestre no generaba efectos teratogénicos. Sin embargo, en los últimos tres años han surgido algunos reportes que contradicen estos datos.

Uno de los reportes proviene de GlaxoSmithKline, aún no ha sido publicado en una revista científica pero está disponible en el siguiente sitio de internet: <http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/epip083.pdf> y ha sido comentado por Williams y Woollorton (2005). Este estudio sugiere que la paroxetina duplica el riesgo de malformaciones cardiovasculares, en especial defectos en la formación del tabique ventricular. Debido a esto la FDA cambió la clasificación de la paroxetina de clase C a clase D (tabla 2).

Recientemente, Källén y Otterblad Olausson (2007), empleando el *Swedish Medical Birth Register*, han encontrado que el uso de ISRS durante el primer trimestre de embarazo no se asocia con un aumento global en el riesgo de malformaciones congénitas, exceptuando un aumento en la incidencia de malformaciones cardíacas con paroxetina.

Otros dos estudios caso-control, han sido publicados recientemente. En el primero de estos, el *Nacional Birth Defects Prevention Study*, no se encontró asociación entre el uso de ISRS y malformaciones cardíacas. Sin embargo, se detectó que la exposición a los ISRS (en particular paroxetina) provocaba un ligero aumento en la incidencia de anencefalia, craneosinostosis y ónfalocele (Alwan y col., 2007). El segundo, el *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study*, no encontró un aumento del riesgo de craneosinostosis, ónfalocele o malformaciones cardiovasculares con paroxetina. Sí se detectó una asociación significativa entre el uso de sertralina y ónfalocele (Louik y col., 2007). Cabe destacar que si bien en ambos estudios se detectó un aumento en la incidencia de malformaciones, el riesgo absoluto es bajo, por lo que no se los considera teratógenos mayores (ACOG, 2008).

La exposición a ISRS en el último trimestre del embarazo se asocia a un aumento de complicaciones neonatales: partos prematuros, bajo peso al nacer y baja puntuación de Apgar (Simon y col., 2002). También se ha descrito la aparición de efectos adversos como inquietud, nerviosismo, taquipnea, llanto débil, hipotonía muscular y aumento del número de admisiones en cuidados intensivos, en neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo (Dahl y col., 1997; Nordeng y col., 2001; Stiskal y col., 2001; Costei y col., 2002). Recientemente, se detectó la asociación entre el uso de ISRS en el último trimestre del embarazo e hipertensión pulmonar persistente en el neonato (Chambers y col., 2006).

En relación con las alteraciones neuroconductuales a largo plazo, un estudio prospectivo demostró que la exposición a fluoxetina durante el embarazo no afectaba el coeficiente intelectual (IQ), el desarrollo del lenguaje y tampoco generaba alteraciones conductuales en niños de edad preescolar (Nulman y col., 1997).

El uso de ISRS durante el embarazo debe ser valorado en el contexto clínico, teniendo en cuenta los riesgos que implica la recaída del cuadro psiquiátrico de base. En caso de emplear un ISRS, se recomienda evitar el uso de paroxetina. En caso de ser necesario discontinuarlos, se recomienda hacerlo gradualmente para evitar los síntomas de abstinencia (ACOG, 2008).

- **Antidepresivos Tricíclicos (ATC)**

Inicialmente, se sugería que el uso de ATC durante el primer trimestre del embarazo se asociaba a malformaciones congénitas de las extremidades (Barson, 1972; Elia y col., 1987).

Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados en estudios posteriores (Altshuler y col., 1996; McElhatton y col., 1996).

El uso de ATC durante el tercer trimestre del embarazo se ha asociado a la aparición de cuadros de toxicidad fetal o síndromes de abstinencia caracterizados por letargia, hipotonía y efectos anticolinérgicos como constipación, retención urinaria y taquicardia (Eggermont, 1973 y McElhatton y col., 1996).

No se han detectado alteraciones neuroconductuales a largo plazo en fetos expuestos a ATC durante el embarazo (Nulman y col., 1997).

- **Otros Antidepresivos**

Es escasa la información sobre la seguridad en el embarazo de los nuevos antidepresivos (bupropion, duloxetina, mirtazapina, nefazodona y venlafaxina). Los datos actuales sugieren que no aumentan el riesgo de malformaciones congénitas o efectos adversos (Kesim y col., 2002; Einarson y col., 2003; Rohde y col., 2003; Yaris y col., 2004, 2005).

Tabla 2. Clasificación de la FDA para los antidepresivos según el riesgo fetal.

ISRS	
Citalopram	C
Escitalopram	C
Fluoxetina	C
Fluvoxamina	C
Sertralina	C
Paroxetina	D
ATC	
Amitriptilina	C
Clorimipramina	C
Desipramina	C
Doxepina	C
Imipramina	C
Nuevos Antidepresivos	
Bupropion	B
Duloxetina	C
Mirtazapina	C

Nefazodona	C
Trazodona	C
Venlafaxina	C

3. Estabilizadores del ánimo

- **Litio**

La administración de litio durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un incremento del riesgo de padecer malformaciones cardíacas congénitas; en especial, la anomalía de Ebstein (Weinstein y Goldfield, 1975). Ésta se caracteriza por la presencia de alteraciones de la válvula tricúspide, dilatación del ventrículo derecho y en ocasiones comunicación interventricular. Actualmente, se cree que el riesgo de padecer esta anomalía ha sido sobredimensionado en el pasado (Cohen y col., 1994) y se estima que el riesgo de presentar esta patología en hijos de madres que recibieron litio en el primer trimestre ronda el 0,1% - riesgo de 1:1000 en niños de madres expuestas al litio contra 1:20000 en la población general- (Mazaira, 2004).

La exposición del feto al litio durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociada al desarrollo de cambios reversibles en la función tiroidea, arritmias cardíacas del neonato, diabetes insípida nefrogénica, hipoglucemia, polihidramnios, parto prematuro, y un *floppy infant syndrome* similar al que se desarrolla frente a las benzodiazepinas (Karlsson y col., 1975; Mizrahi y col., 1979; Wilson y col., 1983; Llewellyn y col., 1998).

Por otro lado, la toxicidad neonatal por litio incluye los siguientes síntomas: flaccidez, letargia y reflejo de succión débil (Woody y col., 1971).

Se recomienda evaluar el riesgo que supone no tratar la enfermedad materna frente al riesgo de la exposición del feto al litio, siendo ideal evitar la administración de este estabilizador del ánimo durante el primer trimestre del embarazo (ACOG, 2008). En el caso de que se establezca o continúe el tratamiento con litio, se deberá monitorear la litemia a lo largo del embarazo y durante el post-parto, al comienzo mensualmente y hacia el final en forma semanal (American Academy of Pediatrics, 2000). Este es un importante factor a tener en cuenta ya que durante el transcurso del embarazo se produce un decremento de las concentraciones plasmáticas de este catión (por un aumento del volumen de distribución) y luego un incremento del mismo tras la reducción del volumen de distribución materno en el

post-parto inmediato (Mazaira, 2005). En este último caso deberá reducirse un 20% a 30% la dosis dos a tres semanas antes del parto, a fin de evitar los fenómenos de toxicidad en el neonato y la madre (Mazaira, 2005).

Se aconseja fraccionar la dosis del litio (3 ó 4 tomas) para evitar picos plasmáticos y realizar una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal en las semanas 18 a 20 para descartar la presencia de cualquier anomalía cardíaca (American Academy of Pediatrics, 2000).

- **Ácido valproico**

La información acerca de la consecuencia de la administración de anticonvulsivantes que poseen efectos estabilizadores del ánimo (ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina) proviene de estudios realizados en mujeres con epilepsia.

La administración de ácido valproico durante el embarazo se asoció a una incidencia de malformaciones congénitas del 11% (Mazaira, 2004), con un riesgo del 1%-3,8% para la producción de anomalías del tubo neural (efecto dosis dependiente) (ACOG, 2008). Entre las malformaciones se destacó la espina bífida, con una incidencia del 1% a 5%. También se relacionó al ácido valproico con la producción de anomalías craneofaciales, digitales y cardiovasculares (Sodhi y col., 2001).

Se ha descrito un «síndrome fetal por valproato», caracterizado por una restricción en el crecimiento fetal, dismorfia facial, alteraciones cardíacas y de miembros y alteraciones cognitivas (ACOG, 2008).

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se han reportado casos de hemorragias maternas (vg. hemorragias intrauterinas) por disminución y alteración de la función plaquetaria, además de una merma de los factores K dependientes (Mazaira, 2005).

Dentro de la toxicidad neonatal se han reportado hepatotoxicidad, coagulopatías, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia (Kennedy y Koren, 1998).

Se propone utilizar dosis de ácido valproico menores a 1000 mg/día y en tomas fraccionadas (Mazaira, 2005).

- **Carbamazepina**

El empleo de carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo se asoció a un incremento en la posibilidad de padecer espina bífida (1% vs. 0,03% de la población general) (Ernst y Goldberg, 2002).

Su empleo durante el segundo y el tercer trimestre se asocia a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y a hemorragias fetales. También, se ha descrito un «síndrome fetal por carbamazepina» caracterizado por la presencia de malformaciones craneofaciales -especialmente el paladar hendido- microcefalia e hipoplasia ungueal (Moore y col., 2000).

Las recomendaciones respecto del uso de ácido valproico o carbamazepina durante el embarazo pueden dividirse en:

- Precauciones a tener en cuenta durante la etapa inicial del embarazo:

Sería deseable evitar el empleo de ácido valproico o carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo (ACOG, 2008). En el caso en que esto no sea posible, se deberá suplementar el tratamiento con la administración de ácido fólico en una dosis de 4 mg/día, desde los tres meses anteriores a la concepción hasta la semana 14 de la misma.

- Precauciones a tener en cuenta durante la etapa final del embarazo:

Se deberá administrar un suplemento de vitamina K (10-20 mg/día, vía oral) a la madre durante el último mes del embarazo (ACOG, 2008).

Se deberá administrar vitamina K (1 mg, vía intramuscular) al recién nacido en forma inmediata luego del parto.

También, se recomienda realizar una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal entre las semanas 18 y 20 (ACOG, 2008), y dosaje de alfa-fetoproteína y amniocentesis si fuera necesario detectar una anomalía del cierre del tubo neural (Mazaira, 2005).

- **Otros estabilizadores del ánimo**

Lamentablemente, existe poca experiencia en la utilización de estos psicofármacos en el embarazo, y la mayoría de la misma proviene de estudios realizados en animales.

La **lamotrigina** produce, durante su administración en el primer trimestre del embarazo, una tasa de teratogenia del 1,8% (Ernst y Goldberg, 2002); pudiendo incrementar el riesgo de malformaciones faciales de la línea media, especialmente a dosis mayores de 200 mg/día (Holmes y Wyszynski, 2004; Morrow y col., 2006). Se ha visto que este fármaco

disminuye los niveles de folatos en ratas, razón por la cual se postula sería conveniente la administración de un suplemento de ácido fólico en mujeres embarazadas (Iqbal y col., 2001).

La **gabapentina** produjo toxicidad en animales: retraso en la osificación, hidronefrosis y pérdidas post-implantes en conejos (Iqbal y col., 2001); aunque es incierto su potencial tóxico en la mujer embarazada.

Por su parte, el **topiramato** se ha asociado, en animales, a la aparición de anomalías craneofaciales y esqueléticas y a una disminución del peso de las crías (Ernst y Goldberg, 2002).

Tabla 3. Clasificación de la FDA para estabilizadores del ánimo según el riesgo fetal.

Ácido valproico	D
Carbonato de litio	D
Carbamazepina	D
Lamotrigina	C
Gabapentina	C
Topiramato	C

4. Benzodiazepinas

Los primeros estudios en los que se evaluó la exposición intrauterina a diazepam sugerían que esta benzodiazepina aumentaba el riesgo de aparición de paladar hendido (Saxén, 1974; Saxén, 1975). Un metanálisis posterior demostró que efectivamente las benzodiazepinas aumentaban el riesgo de paladar hendido, pero que el mismo era sólo del 0.01 % (de 6 por 1.000 en no expuestos a 7 por 1000 en expuestos; Altshuler y col., 1996). Posteriormente, se realizaron estudios caso-control con diferentes benzodiazepinas en los que no se detectó un aumento del riesgo de padecer malformaciones congénitas (Eros y col., 2002; Lin y col., 2004).

Están bien documentados los efectos de las benzodiazepinas en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Éstas pueden ocasionar síndromes de toxicidad neonatal y de abstinencia. Cuando se emplean en momentos cercanos al parto, pueden ocasionar el *floppy infant syndrome* caracterizado por apnea, relajación muscular, dificultad para succionar, letargia e hipotermia (ACOG, 2008). El síndrome de abstinencia se caracteriza por hipertonía,

hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, diarrea, vómitos y sueño alterado (ACOG, 2008) y se ha descrito en niños cuyas madres toman alprazolam (Barry y Clair, 1987), clordiazepóxido (Bitnun, 1969; Stirrat y col., 1974) y diazepam (Mazzi, 1977; Backes y Cordero, 1980). Por todo esto, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los recién nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas (ACOG, 2008).

Los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina a benzodiazepinas aún no están del todo claros. Se ha propuesto la existencia de un «síndrome de exposición a benzodiazepinas» caracterizado por la presencia de restricción en el crecimiento fetal, dismorfismo y retraso psicomotriz (ACOG, 2008).

Tabla 4. Clasificación de la FDA para las benzodiazepinas según el riesgo fetal.

Benzodiazepinas	
Alprazolam	D
Clordiazepóxido	D
Clonazepam	D
Diazepam	D
Lorazepam	D
Oxazepam	D
Triazolam	X

5. Antipsicóticos

• Antipsicóticos Típicos

Existe una vasta casuística en la utilización de este grupo de psicofármacos durante el embarazo.

Se acepta que los antipsicóticos de baja potencia (sedativos) tienen un mayor riesgo de teratogenia que los de alta potencia (incisivos), en especial durante su empleo entre las semanas 4 y 10 de gestación (Edlund y Craig, 1984).

Las fenotiazinas, especialmente la clorpromazina, utilizadas durante el primer trimestre producen un leve incremento de anomalías congénitas (Rumeau-Rouquette y col., 1977). Las fenotiazinas alifáticas (clorpromazina) parecen ser, pues, las responsables de este incremento; mientras que no existiría riesgo tras el empleo de fenotiazinas piperidínicas (tioridazina) o piperazínicas (trifluoperazina).

Por otra parte, conviene recordar que este grupo de antipsicóticos genera condiciones clínicas que pueden complicar la evolución normal de un embarazo, ya que pueden producir: sedación, hipotensión y taquicardia, además de alteraciones gastrointestinales (Mazaira, 2005).

El haloperidol no ha mostrado potencial teratogénico (American Academy of Pediatrics, 2000); pero se han cuestionado los resultados de los estudios, ya que este antipsicótico fue utilizado para el tratamiento de la hiperemesis gravídica, a un promedio de 1,2 mg/día, dosis sustancialmente menor a la habitualmente empleada en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos (Van Waes y Van de Velde, 1969).

También, la trifluperazina ha mostrado ser una droga segura en estudios en los que se la utilizó para el tratamiento de la emesis y los abortos a repetición (Moriarty y Nance, 1963; Rawlings, 1963).

Sin embargo, la utilización de antipsicóticos típicos en el segundo y tercer trimestre puede generar una serie de efectos adversos sobre el recién nacido, entre los cuales se encuentran:

- *síntomas extrapiramidales*: temblor, inquietud, hipertonía, hiperreflexia, disquinesias (Hill y col., 1966; Collins y Comer, 2003). Se debería disminuir al mínimo la dosis del antipsicótico durante el periparto, a fin de evitar la aparición de este efecto adverso;
- *síndrome neuroléptico maligno* (James, 1988);
- *síntomas anticolinérgicos*: con el consiguiente riesgo de obstrucción intestinal (Faltermann y Richardson, 1980);
- *ictericia neonatal* (American Academy of Pediatrics, 2000)

La sintomatología resuelve sola, pero ésta puede persistir durante meses, especialmente para el caso del síndrome neuroléptico maligno (Hill y col., 1966; Collins y Comer, 2003).

No se encontraron alteraciones neuroconductuales en hijos de madres que habían recibido antipsicóticos típicos durante el embarazo (Kris, 1965; Slone y col., 1977).

• **Antipsicóticos Atípicos**

La experiencia clínica con este grupo de drogas resulta limitada, por lo que no se recomiendan como fármacos de rutina durante el embarazo.

La clozapina, la olanzapina y la risperidona no han sido vinculadas taxativamente a la aparición de ninguna anomalía congénita (Biswas y col., 2001; Goldstein y col., 2000).

Se deberá evaluar la ecuación costo/beneficio en aquellas pacientes que han quedado embarazadas mientras recibían alguna de estas drogas, teniendo en cuenta que el feto ya ha quedado expuesto y que puede resultar preferible mantener esta medicación en vez de cambiarla por un antipsicótico típico (al cual el feto no ha sido expuesto todavía) (ACOG, 2008).

Tabla 5. Clasificación de la FDA para los antipsicóticos según el riesgo fetal.

Antipsicóticos Típicos	
Clorpromacina	C
Haloperidol	C
Pimozida	C
Tioridacina	C
Trifluoperazina	C
Antipsicóticos Atípicos	
Aripiprazol	C
Clozapina	B
Olanzapina	C
Quetiapina	C
Risperidona	C
Ziprasidona	C

6. Bibliografía

ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(4):1001-20.

Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry.* 1996; 153(5):592-606.

- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007; 356(26):2684-92.
- American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Committee on Drugs. *Pediatrics*. 2000; 105(4 Pt 1):880-7.
- Aramijo JA, Benitez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Floréz J. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona (España): Masson. 2003; p 115-39.
- Backes CR, Cordero L. Withdrawal symptoms in the neonate from presumptive intrauterine exposure to diazepam: report of case. *J Am Osteopath Assoc*. 1980; 79(9):584-5.
- Barry WS, St Clair SM. Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet*. 1987; 1(8547):1436-7.
- Barson AJ. Malformed infant. *Br Med J*. 1972; 2(5804):45.
- Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle S, Shakir SAW. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology*. 2001; 15(4):265-271.
- Bitnun S. Possible effect of chlordiazepoxide on the fetus. *Can Med Assoc J*. 1969; 100(7):351.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006; 354(6):579-87.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994 Jan 12;271(2):146-50. Review. Erratum in: *JAMA* 1994; 271(19):1485.
- Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60(21):2253-5.
- Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(11):1129-32.
- Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry*. 1997; 171:391-2.

- Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. JAMA. 1978; 239(9):843-6.
- Edlund MJ, Craig TJ. Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment. Compr Psychiatry. 1984; 25(1):32-7.
- Eggermont E. Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal imipramine therapy. Lancet. 1973; 2(7830):680.
- Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, Koren G. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. Can J Psychiatry. 2003; 48(2):106-10.
- Elia J, Katz IR, Simpson GM. Teratogenicity of psychotherapeutic medications. Psychopharmacol Bull. 1987; 23(4):531-86.
- Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry. 2002; 63 Suppl 4:42-55.
- Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002; 101(2):147-54.
- Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. J Pediatr. 1980; 97(2):308-10.
- Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20(4):399-403.
- Hill RM, Desmond MM, Kay JL. Extrapyramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. J Pediatr. 1966; 69(4):589-95.
- Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. Epilepsia. 2004; 45(11):1465.
- Hostetter A, Ritchie JC, Stowe ZN. Amniotic fluid and umbilical cord blood concentrations of antidepressants in three women. Biol Psychiatry. 2000; 48(10):1032-4.

- Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J*. 2001; 94(3):304-22.
- James ME. Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy. *Psychosomatics*. 1988; 29(1):119-22.
- Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79(4):301-8
- Karlsson K, Lindstedt G, Lundberg PA, Selstam U. Letter: Transplacental lithium poisoning: Reversible inhibition of fetal thyroid. *Lancet*. 1975; 1(7919):1295.
- Kennedy D, Koren G. Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neurosci*. 1998; 23(4):223-8.
- Kesim M, Yaris F, Kadioglu M, Yaris E, Kalyoncu NI, Ulku C. Mirtazapine use in two pregnant women: is it safe? *Teratology*. 2002; 66(5):204.
- Kris EB. Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1965; 7(12):785-9.
- Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70(8):534-6.
- Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR Jr. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 Suppl 6:57-64; discussion 65.
- Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007; 356(26):2675-83.
- Mazaira S. Manejo farmacológico de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia. En: Wikinski S, Jufe G. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría: indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional*. 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p. 273-289.

- Mazaira S. Efectos de los psicofármacos en el feto y el recién nacido. Consecuencias del tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia. *Vertex*. 2005; 16(59):35-42.
- Mazzi E. Possible neonatal diazepam withdrawal: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 129(5):586-7.
- McElhatton PR, Garbis HM, Eléfant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodríguez-Pinilla E, Schaefer C, Pexieder T, Merlob P, Dal Verme S. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol*. 1996; 10(4):285-94.
- Mizrahi EM, Hobbs JF, Goldsmith DI. Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr*. 1979; 94(3):493-5.
- Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, Dean JC. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000; 37(7):489-97.
- Moriarty AJ, Nance NR. Trifluoperazine and pregnancy [letter]. *Can Med Assoc J*. 1963; 88:375-6.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(2):193-8.
- Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med*. 1989; 320(1):19-23.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr*. 2001; 90(3):288-91.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997; 336(4):258-62.

- Paton C. Prescribing in pregnancy. *Br J Psychiatry*. 2008; 192(5):321-2.
- Rawlings WJ. Use of medroxyprogesterone in the treatment of recurrent abortion. *Med J Aust*. 1963; 50(2):183-4.
- Rohde A, Dembinski J, Dorn C. Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 268(3):219-21.
- Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology*. 1977; 15(1):57-64.
- Saxén I. Letter: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet*. 1974; 1(7854):407-8.
- Saxén I, Saxén L. Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet*. 1975 Sep 13;2(7933):498.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(12):2055-61.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 128(5):486-8.
- Sodhi P, Poddar B, Parmar V. Fatal cardiac malformation in fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr*. 2001; 68(10):989-90.
- Stirrat GM, Edington PT, Berry DJ. Letter: Transplacental passage of chlordiazepoxide. *Br Med J*. 1974; 2(5921):729.
- Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84(2):F134-5.
- Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol*. 1969; 9:224-7.
- Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1975; 132(5):529-31.
- Williams M, Wooltorton E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ*. 2005; 173(11):1320-1.

- Wilson N, Forfar JD, Godman MJ. Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child*. 1983; 58(7):538-9.
- Woody JN, London WL, Wilbanks GD Jr. Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics*. 1971; 47(1):94-6.
- Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI, Unsal M. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol*. 2004; 19(2):235-8.
- Yaris F, Ulku C, Kesim M, Kadioglu M, Unsal M, Dikici MF, Kalyoncu NI, Yaris E. Psychotropic drugs in pregnancy: a case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29(2):333-8.