53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 1

Farmacoterapias

Psiquiatría y Salud Integral. 2003;3(3):53-61

Palabras clave: depresión postparto, embarazo, toxicidad neonatal, lactancia

Farmacoterapia para el tratamiento de la depresión durante la maternidad

Dra. Katherine L. Wisner

RESUMEN

¿Cuáles son las estrategias a seguir para el tratamiento, y cuál es la información disponible para documentar el riesgo-beneficio del proceso de decisión para la farmacoterapia de la depresión durante la matemidad?

En este artículo se describirá un modelo conceptual que estructura un proceso, a menudo, estresante, tanto para los pacientes como para los psiquiatras. Asimismo, se resume información obtenida de estudios sobre el uso de antidepresivos durante el embarazo y la lactancia para que se incluya en la discusión sobre riesgo-beneficio. Al aplicar estos conceptos, los médicos se asegurarán de que dichos aspectos críticos del manejo de mujeres embarazadas con depresión se incluyan en la planeación del tratamiento.

ABSTRACT

What are the treatment strategies and data available to inform the risk-benefit decision-making process for pharmacotherapy of depression during childbearing? In this article, a conceptual model that provides structure to a process that is frequently stressful for both patients and psychiatrists is described. Data from studies of antidepressant use during pregnancy and breastfeeding are summarized for inclusion in the risk-benefit discussion. By applying these concepts, clinicians will ensure that critical aspects of the management of depressed pregnant women are included in treatment planning.

Introducción

"Puedo escuchar la respiración de mi bebé recién nacido mientras duerme en su cuna cerca de la cama…Siento que estoy jugando a las escondidas con mi propia vida, excepto que sólo quisiera esconderme y que nunca me encontraran. Quiero escaparme de mi cuerpo. Ya no lo reconozco. Ya no me parezco a lo que era antes. No puedo reírme, disfrutar de la comida, dormir, concentrarme en el trabajo, ni siquiera seguir una conversación. No sé cómo continuar sintiéndome así: el vacío, la soledad sin fin. ¿Quién soy? No puedo continuar."

Esta desgarradora descripción de la depresión postparto (DPP) fue escrita por Marie Osmond en *Detrás de la sonrisa: Mi escape de la depresión postparto (Behind the Smile: My Journey Out of Postpartum Depression*).[1] Durante la última década, la

La Dra. Wisner es directora del centro Women's Mental HealthCARE, es profesora Gottfried y Gisela Kolb de psiquiatría para pacientes ambulatorios, de obstetricia y ginecología, y de pediatría en la Escuela de Medicina de la Universidad de Louisville en Kentucky.

Este proyecto se realizó con el apoyo de NIMH RO1 a través de las becas 57102 y 60335 otorgadas al Dr. Wisner.

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 2

publicación de nueva información ha permitido a los médicos y a los pacientes elegir la gestión farmacológica de la depresión durante el embarazo y la lactancia, basándose cada vez más en la evidencia.

En este artículo se plantearán varias preguntas:

1) ¿Cómo es posible estructurar el proceso de decisión riesgo-beneficio?
2) ¿Qué tipo de información está disponible con relación a los riesgos de la farmacoterapia?
3) ¿Cuáles son los riesgos de la depresión no tratada?
4) ¿Cómo se gestiona la dosis de un antidepresivo a lo largo del embarazo?
5) ¿Qué se sabe de la gestión farmacológica de la DPP?
6) ¿Cuál es el peso de la lactancia en la elección de la medicación?

Toma de decisiones con respecto al riesgo-beneficio

Las decisiones clínicas, específicas a cada caso, tomadas luego de una profunda consideración, maximizan las posibilidades de obtener como resultado un embarazo sano. Wisner et al[2] crearon un modelo para estructurar la toma de decisiones riesgo-beneficio durante el embarazo. La responsabilidad del médico consiste en ofrecer una formulación de diagnóstico e información acerca de las terapias que se ajustan al historial clínico individual de la mujer. Las intervenciones terapéuticas son consideradas con relación a su capacidad de maximizar el bienestar materno al tiempo que minimizan la toxicidad del par materno-fetal. Tanto la paciente como el médico contribuyen al proceso con sus conocimientos, ya que la evaluación que la paciente hace de sus propios valores determinan su elección. Por ejemplo, algunas mujeres no consienten la farmacoterapia durante el embarazo sin importar la gravedad del episodio depresivo. Otras eligen la farmacoterapia ya que no confían en que otros tratamientos pudieran resultar efectivos, o porque la interrupción de la medicación invariablemente ha provocado la recaída con consecuencias psicosociales mayores. El proceso de consentimiento verbal promueve la alianza del tratamiento, reconoce la responsabilidad de la paciente al momento de elegir, para ella y su bebé, y ofrece una oportunidad para la evaluación continua de la competencia de la mujer para tomar decisiones. El proceso de consentimiento se extiende durante el embarazo y el periodo postparto. Por ejemplo, elegir un fármaco que resulta ineficiente y no ha logrado el beneficio (la reducción del síntoma de la depresión) que justificaba su uso hace que sea necesario implantar un nuevo plan.

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 3

Riesgos de la farmacoterapia

El hecho de tomar en cuenta múltiples ámbitos de la toxicidad reproductiva ha mejorado la sofisticación en la toma de decisiones con proporción riesgo-beneficio.[2,3] Estos ámbitos son muerte fetal intrauterina, malformaciones físicas, efectos de crecimiento, la teratogenicidad del neurocomportamiento y toxicidad neonatal. Cinco investigaciones prospectivas controladas recientes ofrecieron información acerca de los efectos del tratamiento antidepresivo durante el embarazo para los siguientes medicamentos: fluoxetina, combinación de nuevos inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina (IRSSs), incluyendo la sertralina, la paroxetina y la fluvoxamina, la combinación de antidepresivos tricíclicos (ATCs) y la venlafaxina.[4-8] Se compararon los resultados de la exposición de dichos agentes con los sujetos de control, quienes fueron expuestos a agentes que se consideran no teratogénicos, tales como el acetaminofen.

Muerte intrauterina

Las mujeres que consumen antidepresivos presentan un mayor índice de aborto comparado con los sujetos de control (proporción de probabilidad [OR]=1.68), que puede deberse a la depresión o a factores asociados con el trastorno.[8] En animales, el estrés maternal está asociado al aborto.[9] No existe evidencia de que el índice de alumbramientos de fetos muertos aumente durante el tratamiento con antidepresivos.[4-6,8]

Malformaciones físicas

No existe evidencia para implicar a la fluoxetina, IRSSs más nuevos, los ATCs o la venlafaxina como causa de defectos de nacimiento serios, en humanos o en animales.[4-6,8] En un estudio,[5] se encontró un elevado riesgo de 3 ó más malformaciones menores debido a exposición a la fluoxetina.[5] Las malformaciones menores no tuvieron repercusión funcional o cosmética.

Deterioro en el crecimiento

El crecimiento prenatal y el peso de nacimiento de los infantes expuestos a los ATCs, IRSSs nuevos o la venlafaxina durante el primer trimestre fueron comparables a los de aquellos infantes expuestos a drogas identificadas como no teratógenas.[4-6,8] Chambers et al[5] encontraron que los fetos expuestos a la fluoxetina después de las 25 semanas de gestación tuvieron peso de nacimiento significativamente menor, lo cual se relacionó al poco aumento de peso materno. También reportaron un aumento en el riesgo de nacimiento prematuro

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 4

(14.3%) en infantes cuyas madres consumieron fluoxetina en el tercer trimestre comparado con infantes cuyas madres interrumpieron la fluoxetina antes del tercer trimestre (4.1%).[5]

Teratogenicidad del comportamiento

La teratogenicidad del comportamiento se refiere a efectos postnatales en el comportamiento debido a exposición prenatal a agentes que afectan el sistema nervioso central. En el único estudio publicado,[7] la función cognitiva, el temperamento y el comportamiento general fueron similares en niños que fueron expuestos prenatalmente a ATCs o fluoxetina comparado con los sujetos de control. No existe información disponible con respecto a drogas más nuevas.

Toxicidad neonatal

Es posible que se presenten tanto síndrome de abstinencia como efectos farmacológicos directos después de la exposición prenatal hacia cualquier antidepresivo. Se ha reportado adaptación neonatal pobre (hipotonia, problemas alimentarios y desaturación en la alimentación)[5] en infantes cuyas madres recibieron fluoxetina en el tercer trimestre (31.5%) comparado con infantes cuyas madres interrumpieron la fluoxetina antes del tercer trimestre (8.9%).

Los hallazgos mencionados anteriormente fueron corroborados por un estudio realizado en la población sueca.[10] Utilizando información prospectiva de una gran base de datos, se identificó a 969 mujeres con la siguiente exposición: N=531 con IRSSs (citalopram=375), 423 con otros antidepresivos y 15 tanto con IRSSs como otros antidepresivos. Los resultados se compararon con el total de nacimientos en la población. No se observó malformación congénita alguna en los infantes que estuvieron expuestos a antidepresivos.

Los nacimientos prematuros entre mujeres solteras fueron más comunes en fetos expuestos a antidepresivos (OR=1.67) pero fueron similares luego del uso de IRSSs o medicamentos distintos. Los autores sugirieron que los factores asociados con la depresión podrían ser considerados para esta observación. Luego de un tratamiento con antidepresivos no IRSSs, los infantes tuvieron un peso de nacimiento mayor al esperado. No fue posible evaluar los efectos relacionados al neurocomportamiento, debido a que las observaciones se limitaron al embarazo y al periodo postparto inicial.

Riesgos de la depresión no tratada

El entorno psicológico creado por la depresión mayor con alteraciones del sueño y del apetito no es ideal para el embarazo.

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 5

En los animales, el estrés maternal se asocia con hipoxia fetal, bajo peso de nacimiento, disminución en el tamaño de la camada, aborto e hipotensión fetal.[10] En las ratas, el estrés maternal, sin exposición alguna a agentes químicos, puede causar la teratogenicidad del comportamiento que puede prevenirse con tratamiento ansiolítico concomitante.[11] En los humanos, el estrés grave puede causar malformaciones congénitas.

Hansen y colaboradores[12] reportaron que la angustia emocional materna durante la organogénesis causó malformaciones congénitas en una muestra danesa. La muerte inesperada de un niño durante el primer trimestre se asocia con una proporción de probabilidad ajustada de 8.36 para malformaciones de la cresta neurocraneal y 3.6 para otras malformaciones. Investigaciones realizadas a fondo apoyan el hecho de que la maternidad no es lo óptimo ante la presencia de depresión, pues hay efectos negativos en el desarrollo cognoscitivo y psicológico del niño.

Dosis de antidepresivos durante el embarazo

Sólo ha habido una publicación sobre la administración de dosis de antidepresivos (ATCs) a lo largo del embarazo, el cual considera niveles de suero.[14] Sin embargo, es necesario también aumentar las dosis de IRSSs para mantener la eficacia de los antidepresivos durante el embarazo.[15] Hay una estrategia para determinar la dosis mínima efectiva de cualquier antidepresivo durante la gestación.[14]

Las madres seleccionaron un síntoma que les resultaba más molesto como síntoma depresivo objetivo, generalmente el insomnio o la irritabilidad para con el niño. La dosis se elevó gradualmente hasta que se logró aliviar el síntoma objetivo. Se pidió a las mujeres que llamaran cada vez que el síntoma se presentara y se añadió una dosis mayor, por ejemplo, 10 mg. de nortriptilina. Las dosis aumentaron durante la segunda mitad del embarazo y se aceleraron rápidamente durante el tercer trimestre. La dosis final alcanzada durante la gestación fue en promedio 1.6 veces la dosis sin embarazo.

Tratamiento de la depresión post-\parto

Appleby y colaboradores[16] publicaron el único estudio clínico aleatorio de fármacos para el tratamiento de DPP. Se comparó la fluoxetina al placebo y 6 sesiones de psicoterapia con 1 sóla sesión. La fluoexetina (20 mg/día) y 6 sesiones de terapia resultaron significativamente más efectivas que las condiciones de control en una muestra reclutada en un programa de monitoreo comunitario. No hubo beneficio adicional a la fluoxetina más 6 sesiones de terapia.

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 6

Existen tres estudios abiertos sobre antidepresivos para la DPP. Stowe y colaboradores[17] completaron un estudio abierto de sertralina en 26 mujeres con DPP. Las mujeres con depresión moderada fueron tratadas con 50-200 mg/día de sertralina. De las 21 mujeres que completaron el estudio de 8 semanas, 14 de 21, es decir, el 66%, demostraron remisión (en la escala Hamilton para medir la depresión obtuvieron una calificación de 7).

Cohen y colaboradores[18] observaron que la venlafaxina, en dosis de 75-225 mg/día resultó en un índice de remisión del 80%. Aunque de manera preliminar, los índices de respuesta de estos estudios abiertos sugieren que las mujeres con DPP pudieran ser particularmente propensas a responder a agentes serotonérgicos. Los datos naturalistas de nuestra clínica de atención terciaria apoyó el hecho de que los IRSSs son superiores a los ATCs para el tratamiento de DPP (índice de respuesta del 79% contra el 67% respectivamente).[19]

Tratamiento durante la lactancia

Todos los antidepresivos pasan a la leche materna. El enfoque para estudiar el riesgo de los infantes cuando madres lactantes toman antidepresivos ha sido el monitoreo del nivel de suero tanto de la madre lactante como del infante (tabla 1).[20-36]

A pesar de que los ATCs no son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión, representan algunas ventajas. La respuesta previa hacia los ATCs, el bajo costo y la correlación de nivel de suero con la respuesta podría garantizar el uso de estos agentes.

Los rangos de suero del infante para la nortriptilina,[20] el más estudiado de los ATCs se muestran, como ejemplo, en la tabla 1, ya que estos fármacos muy rara vez son la primera opción. El único efecto adverso en el infante alimentado con leche materna cuya madre ingirió ATCs se encontró en la doxepina, un antidepresivo con efectos sedativos con un metabolito de larga vida media.[20]

La sertralina es el IRSS estudiado más frecuentemente y no se han reportado efectos adversos en infantes alimentados con leche materna.[21-26]

Epperson y colaboradores[25] evaluaron los efectos funcionales de cantidades pequeñas de sertralina en infantes lactantes. En los humanos, los transportadores de serotonina, los de plaquetas y los neuronales son idénticos y los IRSSs causan una obstrucción central y periférica similar en modelos animales. Se observó un descenso, marcado y esperado, en los niveles maternos de serotonina después del tratamiento, mientras que se observó un cambio mínimo en los infantes que recibieron sertralina a través de la leche materna.

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 7

La paroxetina, que no tiene un metabolito activo, es ahora una opción razonable para la mujer lactante.[26-28] Se cuenta con pocos niveles de suero infantil para la fluvoxamina[26,29] y la venlafaxina.[30] Se describieron niveles de cólico y suero similares a los que se observaron en adultos en tres infantes cuyas madres fueron tratadas con fluoxetina.[31,34]

A diferencia de los ATCs, la fluoxetina y su metabolito norfluoxetina tienen larga vida media (84 y 146 horas, respectivamente).[20,34] La dosis continua a través de la leche materna (en particular después de la exposición prenatal)[34] crea el potencial para promover el desarrollo del nivel de suero del infante.

Chambers y colaboradores[37] reportan que infantes alimentados con leche de mujeres tratadas con fluoxetina mostraron un aumento de peso post-parto significativamente menor que aquéllos alimentados con leche materna de mujeres que no ingirieron fluoxetina. Todas las madres en este estudio tomaron fluoxetina durante el embarazo. Se reportó "sueño perturbado" en un infante con nivel de suero de 12.7 ng/ml del IRSS citalopram,[35] lo cual no es consistente con otro reporte sobre citalopram[36] o datos de otros IRSSs con vida media similar (tabla 1). Sin embargo, es posible que se presente un amplio rango de capacidad metabólica del fármaco, tal y como sucede en adultos.[20] El monitoreo de niveles de suero en infantes prematuros y enfermos no se ha descrito en la literatura.

Necesidades de investigación

Inherente a estudios epidemiológicos publicados, es la noción de que los antidepresivos se suministran para el tratamiento de la depresión mayor, lo que también afecta el desarrollo de la descendencia y constituye una exposición para ellos. Además de la separación de los efectos de dicha exposición a fármacos para el tratamiento de la depresión mayor, es necesario responder varias preguntas para avanzar en esta área: 1) ¿Son más comunes las anomalías físicas menores en infantes expuestos a la fluoxetina? ¿Están asociadas con otras exposiciones a IRSSs? ¿Cuál es la relevancia clínica de anomalías menores? 2) ¿Cuál es el mecanismo específico que incrementa el riesgo de parto prematuro en mujeres que ingieren antidepresivos durante el embarazo?[9] 3) La primera investigación de teratogenicidad del comportamiento[7] es alentadora, pero qué sucede con agentes más nuevos? 4) ¿Qué estrategias de administración pueden implementarse para reducir la toxicidad neonatal? 5) ¿Cuál es el mejor procedimiento para suministrar leche materna de pacientes tratadas con antidepresivos a infantes prematuros o médicamente enfermos? 6) ¿Por qué no realizar estudios

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 8

farmacocinéticos durante el embarazo y postparto para orientar la titulación ya que muchos pacientes reciben tratamiento sin el beneficio de esta información? 7) ¿Es posible que los investigadores separen los efectos de la exposición durante la lactancia de la exposición prenatal más lactancia?

Nuestros avances recientes en la información sobre la toma de decisiones con base en el riesgo-beneficio nos pueden dar como resultado la complacencia acerca de la continua necesidad de información para guiarnos hacia un nuevo nivel de sofisticación. PSI

Bibliografía

1. Osmond M. *Behind the Smile: My Journey Out of Postpartum Depression*. New York, NY; Warner Books, Inc; 2001:8.
2. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Appelbaum P, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA*. 1999;282:1264-1269.
3. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, et al. Risk-benefit decision making or treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1933-1940.
4. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA*. 1993;269:2246-2248.
5. Chambers CD, Johnson KA, Dick LN, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med*. 1996;335:1010-1015.
6. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA*. 1998;279:609-610.
7. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*. 1997;336:258-262.
8. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychol*. 2001;158:1728-1730.
9. Istvan J. Stress anxiety, and birth outcomes: a critical review of the evidence. *Psychol Bull*. 1986;100:331-348.
10. Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:503-508.
11. Barlow SM, Knight AF, Sullivan FM. Prevention by diazepam of adverse effects of maternal restraint stress on postnatal development and learning in the rat. *Teratology*. 1979;19: 105-110.
12. Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet*. 2000;356:875-880.
13. Cooper PJ, Murray L. Postnatal depression. *BMJ*. 1998;316:1884-1886.
14. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1541-1542.
15. Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR Jr, McLaughlin E, Llewellyn A. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety*. 2000;11:51-57.
16. Appleby L, Warner R, Whitton A, Faragher B. A controlled study of fluoxetine and cognitive behavioural counseling in the treatment of postnatal depression. *BMJ*. 1997; 314:932-936.
17. Stowe ZN, Casarella J, Landry J, Nemeroff CB. Sertraline in the treatment of women with postpartum major depression. *Depression*. 1995;3:49-55.
18. Cohen LS, Viguera AC, Bouffard SM, et al. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:592-596.
19. Wisner KL, Peindl KS, Gigliotti T. Tricyclics vs. SSRIs for postpartum depression. *Arch Women's Mental Health*. 1999;1:189-191.
20. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breastfeeding. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1132-1137.
21. Altshuler LL, Burt VK, McMullen M, Hendrick V. Breastfeeding and sertraline: a 24-hour analysis. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:243-245.

53-61 V3 N3 PSI Wisner.qxd 2/13/16 10:07 AM Page 9

22. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, Foglia JP, Wheeler SB. Sertraline and norsertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:100-103.
23. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1255-1260.
24. Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-Desmethylsertraline levels in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry*. 1998;155:690-692.
25. Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brien D, et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transport in breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1631-1637.
26. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L, Widawski M, Wertheimer A, Brunhuber MV. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry*. 2001;179:163-166.
27. Misri S, Kim J, Riggs KW, Kostaras X. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:828-832.
28. Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2000;157:185-189.
29. Piontek C, Wisner KL, Perel JM, Peindl KS. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:111-113.
30. Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A, Dunn WA. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 2001;158:2089-2099.
31. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32:1253-1255.
32. Brent NB, Wisner KL. Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37:41-44.
33. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al. *Biol Psychiatry*. 2001;50:775-782.
34. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:521-527.
35. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentrations and side effects in the infant. *Biol Psychiatry*. 2000;47:164-165.
36. Jensen PN, Oleson OV, Bertelsen A, Linnet K. Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant. *Ther Drug Monit*. 1997;19:236-239.
37. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics*. 1999;104:61-65.