

# Consideraciones clínicas y endocrinológicas en mujeres con trastorno bipolar

## *Clinical and endocrine considerations in bipolar women*

**Mónica Flores Ramos**

Investigadora, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

**Claudia Becerra Palars**, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

**Francisco de la Peña Olvera**, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

**Armando Carvajal Lohr**, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

**María Yoldi Negrete**, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

**Hiram Ortega Ortiz**, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

**Consuelo Hernández González**, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Ciudad de México, México

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsic.php/149156](http://www.siicsalud.com/dato/arsic.php/149156)

Recepción: 27/11/2015 - Aprobación: 20/4/2016  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 1/7/2016

Enviar correspondencia a: Mónica Flores Ramos, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 14370, México, México  
[flores\\_ramos@hotmail.com](mailto:flores_ramos@hotmail.com)

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Abstract

*Bipolar disorder is one of the most disabling psychiatric illnesses. Some characteristics of the disorder vary with sex, such as predominant polarity, frequency and type of comorbidity, and type of episodes presented. In the case of bipolar women, it is important to consider reproductive events, due to their influence in the course of the disorder. High comorbidity of bipolar disorder and premenstrual dysphoric disorder with an exacerbation of symptoms in the premenstrual period has been reported in 44% to 65% which may lead to a worse disease course. In general, women with premenstrual symptom exacerbation show more affective—particularly depressive—episodes, more frequent relapses, and more severe symptomatology. Pregnancy does not appear to increase presence of bipolar episodes, but significantly complicates treatment. On the one hand, stopping the treatment, particularly abruptly, increases the risk of relapse; while on the other, the use of mood stabilizers represents a risk for the newborn. Poor neonatal outcomes, congenital malformations and neurodevelopment alterations in children of mothers exposed to mood stabilizers during pregnancy have been reported. So, a meticulous benefit-risk assessment should be carried out in pregnant bipolar women. In the postpartum period, a clearer relation with increased risk of affective episode has been observed; while the perimenopause increases depressive episodes. The inter-relation between reproductive cycle and bipolar episodes suggests that gonadal hormones are involved in their physio-pathology. Here we discuss some of the observations related to testosterone, dehydroepiandrosterone, estrogens, and progesterone.*

**Key words:** bipolar disorder, women, postpartum, perimenopause, gonadal hormones

### Resumen

El trastorno bipolar es una de las enfermedades mentales más discapacitantes. Existen diferencias en cuanto al tipo de episodios más frecuentes, la polaridad predominante y la frecuencia de comorbilidad según el sexo. En la mujer es importante considerar la etapa de vida reproductiva en que se encuentra, pues se sabe que puede influir en el curso de la enfermedad. Se ha informado una elevada comorbilidad del trastorno bipolar con trastorno disfórico premenstrual y una exacerbación de los síntomas en el período premenstrual en el 44% al 65%, que puede conducir a un peor curso de la enfermedad. El embarazo no parece incrementar la presencia de episodios de la enfermedad; sin embargo, el tratamiento se complica de forma importante, mientras que la suspensión de la medicación puede llevar a recaídas, el mantenerlo puede llevar a resultados obstétricos negativos, malformaciones congénitas e incluso alteraciones del neurodesarrollo. De tal manera que la evaluación de riesgo-beneficio en estas pacientes tiene que ser muy cautelosa. En el posparto, claramente se relaciona con un incremento en el riesgo de presentar algún episodio afectivo. Al llegar a la transición a la menopausia parecieran incrementarse los episodios de tipo depresivo. La relación entre el ciclo reproductivo y la presencia de episodios de enfermedad, así como los estudios en otras entidades psiquiátricas, han llevado a considerar que una relación entre las hormonas gonadales y los neurotransmisores podrían subyacer a esta entidad. En el presente artículo describimos algunas de las observaciones relacionadas con estrógenos, progesterona y sus metabolitos, testosterona y deshidroepiandrosterona.

**Palabras clave:** trastorno bipolar, mujer, posparto, perimenopausia, hormonas gonadales

### Introducción

El trastorno bipolar (TBP) es una entidad psiquiátrica caracterizada por la presencia de un episodio maníaco o hipomaniaco que puede o no acompañarse de un episodio depresivo. La presencia y la combinación de dichos episodios llevan a la clasificación en TBP tipo I, tipo II o TBP no especificado. El TBP es una de las enfermedades con mayor carga médica, económica y social en el mundo, y ocasiona un importante deterioro cognitivo y funcional. Su prevalencia a lo largo de la vida se ha estimado en un 0.6% para el tipo I y en un 0.4% para el tipo II. En los varones es más alta la prevalencia de TBP tipo I y de

TBP subsindrómico, mientras que las mujeres presentan con mayor frecuencia TBP tipo II.<sup>1</sup> Se ha observado, por ejemplo, que las mujeres presentan con mayor frecuencia síntomas mixtos<sup>2</sup> y ciclado rápido;<sup>3</sup> en tanto los hombres con mayor frecuencia tienen un primer episodio maníaco, en comparación con las mujeres, cuyo primer episodio generalmente es depresivo.<sup>4</sup> Aún existe controversia en cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres en la edad de inicio del trastorno, los distintos estudios han informado resultados contradictorios.<sup>3,5</sup> La comorbilidad es más frecuente en mujeres con TBP que en hombres, particularmente enfermedad tiroidea, obesidad,

migraña y trastornos de ansiedad.<sup>5</sup> En las mujeres con TBP se ha observado una mayor propensión a la obesidad abdominal y el síndrome metabólico, lo cual puede ser explicado por diferentes factores concurrentes como factores fenomenológicos, eventos de la vida reproductiva, estilo de vida y factores iatrogénicos.<sup>6</sup> Además, no debemos dejar de considerar las anomalías tiroideas, que son mucho más comunes en las mujeres en general, y que de estar presentes en pacientes con TBP pueden complicar el diagnóstico y el tratamiento; en particular, el tratamiento con litio puede alterar las rutas metabólicas tiroideas con un efecto final antihipotiroideo.<sup>7</sup>

### Relación entre el TBP y el ciclo reproductivo de la mujer

Los cambios hormonales relacionados con el ciclo menstrual normal pueden producir cambios en el estado de ánimo, particularmente en mujeres susceptibles; este fenómeno ha sido estudiado sobre todo en mujeres con depresión unipolar. Teatero y colaboradores,<sup>8</sup> analizaron series de casos y estudios de investigación para evaluar el potencial efecto del ciclo menstrual sobre el TBP. Estos autores encontraron que el 64% de los episodios afectivos informados durante la fase premenstrual fueron de tipo maniaco o hipomaniaco. Además, observaron que de las mujeres con TBP, del 25% al 77% cumplían los criterios de síndrome premenstrual (SPM) y del 15% al 27% cumplían los criterios de trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Los cambios de estado de ánimo relacionados con el ciclo menstrual (sin cumplir criterios para SPM o TDPM) se informaron en estudios retrospectivos en 64% a 68% de mujeres con TBP, mientras que en los ensayos prospectivos fueron entre un 44% y un 65%; no existe una diferencia importante entre los diferentes estudios en este tipo de síntomas como ha sido sugerido por algunos autores. Los cambios del estado de ánimo relacionados con el ciclo menstrual en las mujeres con TBP se han observado tanto en aquellas tratadas con estabilizadores del estado de ánimo como en las que toman anticonceptivos orales.<sup>9</sup> En apariencia, existe un grupo de mujeres particularmente sensibles a las hormonas, en las que se puede observar un efecto del ciclo menstrual sobre los episodios depresivos, mixtos o maníacos.<sup>8</sup> Si bien se acepta que existe una relación con el inicio o exacerbación de un episodio afectivo y el período del ciclo menstrual, la comorbilidad del TBP con el TDPM o el SPM ha sido menos estudiada.

El amplio estudio de seguimiento *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD), con pacientes bipolares en edad fértil, comparó un grupo de mujeres con exacerbación premenstrual, con un grupo de pacientes sin exacerbación premenstrual, y observó que las primeras tienen con mayor frecuencia episodios afectivos, particularmente depresivos. Además, el tiempo de recaída en las primeras es más corto, presentan mayor riesgo de recaída y, en general, mayor sintomatología depresiva y de elevación del ánimo.<sup>10</sup>

### El TBP durante el embarazo y el posparto

Uno de los retos más grandes para la psiquiatría lo representa el tratamiento de las embarazadas con TBP. Si bien el embarazo no se ha relacionado con aumento en la presencia de episodios depresivos y maníacos en las pacientes con TBP, sí se ha observado que la suspensión de la medicación puede ser un factor que lleve a recaídas. La interrupción del medicamento durante el embarazo,

particularmente cuando es abrupta, puede incrementar el riesgo de presentar episodios depresivos o disfóricos. Por lo anterior, es importante evaluar el potencial riesgo del uso de medicamentos durante el embarazo, contra el riesgo de la enfermedad mental no tratada.<sup>11</sup>

En cuanto al posparto, existe consenso en que se trata de un período de riesgo para la presencia de enfermedades mentales. En el caso del TBP se ha observado que entre 40% y 67% de las mujeres con TBP presentan un episodio de manía o depresión en el período posterior al nacimiento de un hijo.<sup>12</sup> Un estudio que evaluó el riesgo de presentar algún episodio afectivo durante el embarazo y el posparto en mujeres con diagnóstico de TBP y depresión mayor, encontró que entre las mujeres con TBP un 23% tuvo un episodio de enfermedad durante el embarazo, mientras que un 52% presentó un episodio en el posparto. En las mujeres con depresión unipolar, los episodios de enfermedad en el embarazo se presentaron en un 4.6% y en el posparto en un 30%, por tanto el riesgo de sufrir un episodio afectivo fue mucho mayor en el posparto y particularmente en mujeres con TBP.<sup>13</sup> Las mujeres con antecedente de TBP tienen mucho mayor riesgo de ingreso hospitalario en el período posparto en comparación con aquellas con esquizofrenia o depresión mayor. En un estudio de seguimiento de 120 378 mujeres que tuvieron contacto por primera vez con algún servicio psiquiátrico por cualquier diagnóstico, se encontró que aproximadamente el 14% de ellas presentó conversión de su diagnóstico hacia TBP, en el período de seguimiento de 15 años. Los autores concluyeron que la presencia de un episodio psiquiátrico durante el período posparto temprano puede ser un marcador de bipolaridad.<sup>14</sup>

Algunos factores de riesgo de presentar un episodio psiquiátrico en el posparto son: el hecho de tener TBP, ser primípara, edad de inicio temprano y mayor educación.<sup>15</sup>

### Tratamiento del TBP durante el embarazo

La *Food and Drug Administration* (FDA) clasifica la seguridad de los medicamentos según las siguientes categorías:<sup>16</sup> A, los estudios controlados no muestran riesgo en seres humanos; B, no existe evidencia de riesgo en los seres humanos; C, no se puede descartar riesgo en los seres humanos; D, existe evidencia de riesgo en seres humanos; X, contraindicado en el embarazo.

Las categorías de riesgo en la lactancia son las siguientes:<sup>17</sup> L1, el más seguro; L2, muy seguro; L3, moderadamente seguro; L4, probablemente peligroso; L5, contraindicado.

El uso de estabilizadores del estado de ánimo es potencialmente teratogénico y puede asociarse con un incremento en la tasa de complicaciones. Se ha informado la presencia de dimorfismo facial, craneosinostosis, defectos del tubo neural y retraso en el desarrollo en hijos de madres que tomaron valproato durante el embarazo.<sup>18</sup> Existe información limitada de que el valproato de sodio puede asociarse con malos resultados en el desarrollo del niño a largo plazo,<sup>19</sup> así como disminución en su coeficiente intelectual e incremento en el riesgo de autismo.<sup>20</sup> Por lo anterior, se sugiere que el uso de valproato (categoría D)<sup>16</sup> durante el embarazo debe ser evitado; sin embargo, en lactancia la categoría de valproato es L2.<sup>17</sup>

Con respecto a la carbamazepina, existe evidencia para considerar que su uso debe ser muy cuidadoso o restringido durante el embarazo. Un estudio informó que el riesgo de malformaciones congénitas se incrementó significativamente en hijos de madres expuestas a carbamazepina u oxcarbazepina, en comparación con los hijos

de madres sin exposición.<sup>21</sup> Diversos informes de casos sugieren que el uso de carbamazepina durante el embarazo puede conducir a malformaciones craneofaciales y óseas.<sup>22,23</sup> Al igual que el uso de la carbamazepina (categoría D)<sup>16</sup> durante el embarazo conduce a defectos en el cierre del tubo neural,<sup>24</sup> en lactancia, la categoría de la carbamazepina es de L2.<sup>17</sup>

Los datos con respecto al litio son más controvertidos y es difícil concluir en relación con su uso durante el embarazo.<sup>19</sup> Inicialmente, se consideraba que el uso de litio durante el embarazo incrementaba de manera importante el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas, como la presencia de anomalía de Ebstein en hijos de madres que tomaron litio durante el embarazo; sin embargo, estudios posteriores llegaron a la conclusión de que este riesgo había sido sobrestimado.<sup>25</sup> En un trabajo reciente, que siguió durante el embarazo a 183 mujeres expuestas al litio, 71 mujeres con TBP tratadas con algún otro fármaco diferente del litio y 748 mujeres con exposición a agentes no teratogénicos; se observó que existió una tasa mayor de abortos y terminación electiva del embarazo en las mujeres que estuvieron expuestas al litio, en comparación con las que estuvieron expuestas a agentes no teratogénicos. La frecuencia de anomalías cardiovasculares fue mayor en los hijos de las mujeres expuestas al litio durante el primer trimestre de embarazo. Los autores sugieren que las mujeres que toman litio (categoría D en el embarazo,<sup>16</sup> y categoría L4 en la lactancia<sup>17</sup>) durante el período de organogénesis deben tener un seguimiento estrecho y evaluación con ecocardiografía fetal y ultrasonido de segundo nivel.<sup>26</sup>

Además de considerar el efecto de los fármacos durante el embarazo en el feto, en el recién nacido y durante el neurodesarrollo, es importante sopesar el efecto de la enfermedad mental no tratada. Las estrategias como incremento de la dosis de ácido fólico, las terapias alternativas y disminuir otros factores de riesgo como el consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias psicoactivas, no deben ser olvidadas en embarazadas que presentan TBP.

### La transición a la menopausia y el TBP

Durante la transición a la menopausia parece incrementarse tanto la frecuencia de síntomas depresivos como de episodios depresivos, aun en pacientes sin antecedentes de trastorno depresivo.<sup>27</sup> La mayoría de los estudios que llegan a esta conclusión son trabajos en pacientes con depresión unipolar, pero también se ha evaluado la relación entre la transición a la menopausia y los episodios del TBP. Una evaluación retrospectiva de pacientes con TBP reveló que un 20% de las mujeres posmenopáusicas informaron haber sufrido alteraciones emocionales graves durante la transición a la menopausia.<sup>28</sup> Otro estudio llevado a cabo con 164 pacientes con TBP, observó que las mujeres en edad menopáusica tenían una proporción significativamente mayor de visitas con síntomas depresivos, menos visitas en eutimia y ninguna diferencia en la proporción de visitas con síntomas de elevación del ánimo/mixtos en relación con el grupo comparativo.<sup>29</sup> Un estudio posterior mostró que la progresión de los estadios reproductivos de la mujer, de premenopausia a posmenopausia, se asocia con exacerbación de la enfermedad bipolar. Los episodios de elevación del estado de ánimo y los períodos de eutimia disminuyen conforme la edad reproductiva avanza, mientras que los episodios depresivos se incrementan.<sup>30</sup>

Los cambios en el estado anímico en las pacientes con TBP pueden estar influidos por el uso de terapia de

reemplazo hormonal (TRH); de acuerdo con un informe de Freeman y colaboradores<sup>12</sup>, las mujeres sin TRH son más proclives a referir exacerbación de su sintomatología durante la perimenopausia y la posmenopausia que las mujeres que reciben TRH.

### Hormonas gonadales y su relación con el TBP

El efecto del ciclo reproductivo en los trastornos afectivos y el papel de las hormonas gonadales en esta relación han sido estudiados particularmente en la depresión mayor.<sup>31</sup> En el caso del TBP se piensa que la función reproductiva puede estar alterada por dos vías: el trastorno mental en sí o el uso de medicamentos que tienen efectos sobre la función reproductiva. Un reflejo de esta alteración es la alta frecuencia de anomalías menstruales en mujeres con TBP, que se calcula hasta en un 65%, de los cuales la mitad se presentaron antes de diagnosticar el TBP y, por tanto, antes de iniciar la medicación.<sup>32</sup>

Las afecciones de la función reproductiva en las mujeres con TBP podrían deberse a cambios en los ejes hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) o hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG), o por efectos potenciales de los medicamentos utilizados para tratar el trastorno;<sup>33</sup> sin embargo, en la actualidad no contamos con elementos suficientes para poder afirmar alguno de estos mecanismos. Más allá de la fisiopatología que subyace a este problema, es esperable encontrar alteraciones en las hormonas gonadales en mujeres con TBP, que de igual manera aún no se encuentran bien documentadas.

### Testosterona

En los varones se ha observado que la biodisponibilidad de testosterona se encuentra disminuida en los pacientes deprimidos, en comparación con sujetos de la misma edad sin depresión.<sup>34</sup> Sin embargo, la administración de testosterona ha mostrado resultados incongruentes, resultando en mejoría del ánimo solamente en aquellos pacientes que presentan niveles basales de testosterona bajos,<sup>35</sup> o con efecto similar al placebo en hombres hipogonadales.<sup>36</sup> Un metanálisis que exploró el efecto de la administración de testosterona en pacientes deprimidos, encontró un efecto positivo de la administración de testosterona en este grupo, y particularmente en aquellos con hipogonadismo, con diagnóstico de infección por VIH/sida y pacientes de edad avanzada.<sup>37</sup> En individuos con TBP, los niveles de testosterona se han visto correlacionados positivamente con el número de episodios maníacos y el número de intentos suicidas;<sup>38</sup> mientras que los resultados de los estudios en los que se administran dosis suprafisiológicas de testosterona a hombres normales muestran resultados contradictorios, que indican que no existe modificación en el estado de ánimo<sup>39</sup> o, por el contrario, que incrementan los síntomas maníacos en hombres normales.<sup>40</sup> Las modificaciones en los niveles androgénicos, particularmente de testosterona, podrían ser secundarios al uso de valproato, como sugieren estudios que incluyeron pacientes con TBP y con epilepsia<sup>41</sup> y en estudios que comparan el estado de hiperandrogenismo en pacientes con TBP tratados con valproato o con litio.<sup>42</sup> De igual manera, se ha sugerido que el valproato induce la síntesis androgénica, mediante modificaciones en la cromatina (acetilación de histonas) que aumentan la transcripción de genes de la esteroidogénesis.<sup>43</sup>

### Deshidroepiandrosterona

Existen algunos elementos para suponer que la administración de deshidroepiandrosterona (DHEA) podría re-

lacionarse con elevación del estado de ánimo,<sup>44,45</sup> particularmente en hombres menores de 35 años.<sup>45</sup> En pacientes con depresión asociada con infección por VIH se ha observado que la DHEA es un tratamiento útil y superior al placebo para la disminución de los síntomas depresivos.<sup>46</sup> A la DHEA se le han atribuido propiedades antidepresivas; sin embargo, no existen estudios que evalúen su efecto en pacientes con TBP.

Mediciones séricas de DHEA en pacientes con TBP, esquizofrenia y controles sanos muestran niveles elevados de DHEA en los sujetos con esquizofrenia, en comparación con los individuos con TBP y los controles, sin diferencias en la tasa cortisol/DHEA entre los grupos, lo que sugiere que la hipercortisolemia vespertina se presenta en pacientes con esquizofrenia y TBP sintomáticos, pero la elevación en los niveles de DHEA puede representar un marcador endocrino específico de esquizofrenia.<sup>47</sup>

Por otro lado, también se ha propuesto que la DHEA podría tener un probable efecto maníaco. Vacheron-Trystram y colaboradores<sup>45</sup> informaron el caso de un hombre de 68 años de edad que presentó un episodio de manía aguda, probablemente precipitado por el uso de altas dosis de DHEA. Dicho paciente contaba con el antecedente de episodios maníacos previos, por lo que es difícil de asegurar que esto pueda estar relacionado directamente con el uso de DHEA. Sin embargo, un caso similar fue informado por Markowitz y colaboradores:<sup>44</sup> un hombre de edad avanzada, sin antecedente de episodios maníacos presentó un episodio maníaco después del uso de DHEA durante seis meses; el episodio fue tratado exitosamente con ácido valproico. Este efecto debe considerarse en pacientes jóvenes en los cuales se presentan las concentraciones elevadas pico de DHEA endógena.<sup>45,48</sup>

### Estrógenos

Se ha sugerido que los estrógenos pueden subyacer la relación observada entre los eventos de la vida reproductiva de la mujer y la aparición de síntomas afectivos; sin embargo, existen pocos estudios que relacionen directamente los niveles séricos de estradiol con la evolución del TBP. Una revisión sistemática logró encontrar solamente dos estudios que midieron niveles de estrógenos séricos y cuatro estudios relacionados con el efecto antimaníaco del tamoxifeno (un modulador selectivo de los receptores estrogénicos). En esa revisión se encontró que existen niveles muy bajos de estrógenos en las mujeres con psicosis posparto. Asimismo, se observa que el tamoxifeno tiene efectos antimaníacos.

Los autores concluyen que las fluctuaciones estrogénicas pueden ser un factor etiológico importante en el TBP pero es necesario realizar más investigación en el tema.<sup>49</sup> Un caso clínico añade información acerca de este tópico: se trata de una paciente con TBP cicladora rápida que mostró niveles elevados de estradiol en la fase folicular tardía durante un episodio maníaco, en comparación con la fase lútea o folicular temprana durante un período de

eutimia. Además, en esa paciente se observaron niveles elevados de anisotropía funcional en el núcleo *accumbens* bilateral y las áreas en que conecta durante la fase maníaca. Los autores consideran que el sistema dopaminérgico mesolímbico de la paciente presenta hipersensibilidad al estradiol y que, por tanto, la elevación en los niveles de estradiol incrementa la actividad en el sistema dopaminérgico, contribuyendo así a la recurrencia de los episodios maníacos.<sup>50</sup>

### Progesterona

Los estudios clínicos y paraclínicos sugieren que las fluctuaciones en las concentraciones cerebrales y periféricas de progesterona y sus metabolitos 3alfa-hidroxi-5alfapregnan20-ona (alopregnanolona) y 3alfa-21-dihidroxi-5alfapregnan20-ona (THDOC) pueden desempeñar un papel importante en la depresión mayor. Ambos ejercen su efecto a través del receptor GABA-A, al incrementar la frecuencia y la duración de la apertura del canal de cloro, potencian así la transmisión gabaérgica inhibitoria.<sup>51</sup> Se han informado niveles bajos de progesterona en pacientes con TBP con síntomas mixtos: sin embargo, esta observación parece estar en desacuerdo con aquella de que pacientes en eutimia, en condición estable pero con antecedentes de síntomas mixtos de elevación, irritabilidad e ideación suicida tienen altos niveles de progesterona y sus derivados durante la fase lútea del ciclo menstrual.<sup>52</sup>

De acuerdo con Carta y colaboradores,<sup>53</sup> esto puede explicarse debido a que los esteroides podrían actuar como estabilizadores del ánimo endógenos, de tal manera que los pacientes con estados mixtos más graves requerirían mayores niveles de esteroides para lograr recuperarse, en comparación con aquellos sin síntomas mixtos previos.

En apoyo a la teoría de que los neuroesteroides tienen un papel en el TBP está el hecho de que los anticonvulsivos como el valproato, la lamotrigina y la carbamazepina son de utilidad para el tratamiento del TBP, efecto que en parte es debido a su acción sobre los neuroesteroides.<sup>54</sup> El litio parece ejercer su acción vía un efecto en los neuroesteroides, tal como lo ha demostrado el incremento en pregnanolona y alopregnanolona posterior al tratamiento con litio, tanto en estudios con animales como en estudios clínicos.<sup>55,56</sup> Un efecto similar se ha observado con el uso de olanzapina, quetiapina y fluoxetina, fármacos que son de utilidad en el TBP.

### Conclusiones

Existen diferencias entre hombres y mujeres en el curso y la presentación del TBP. Es importante considerar el período de la etapa reproductiva en la mujer porque esto puede influir en la presencia de episodios del TBP. Cobran particular importancia los períodos de embarazo y posparto por el reto que representa su tratamiento. El papel de las hormonas gonadales en el TBP debe ser estudiado en mayor profundidad.

## Bibliografía

1. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, y col. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68(3):241-51, 2011.
2. Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 144(1):96-8, 1987.
3. Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, y col. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. *Am J Psychiatry* 167(6):708-15, 2010.
4. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, y col. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 7(2):119-25, 2005.
5. Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 26(3):595-620, 2003.
6. Baskaran A, Cha DS, Powell AM, Jalil D, McIntyre RS. Sex differences in rates of obesity in bipolar disorder: postulated mechanisms. *Bipolar Disord* 16(1):83-92, 2014.
7. Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, Pfennig A, Whybrow PC. Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment. *Bipolar Disord* 16(1):58-71, 2014.
8. Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disord* 16(1):22-36, 2014.
9. Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow PC. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 5(1):48-52, 2003.
10. Dias RS, Lafer B, Russo C, Del Debbio A, Nierenberg AA, Sachs GS, y col. Longitudinal follow-up of bipolar disorder in women with premenstrual exacerbation: findings from STEP-BD. *Am J Psychiatry* 168(4):386-94, 2011.
11. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, y col. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 164(12):1817-24; quiz 1923, 2007.
12. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, y col. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 63(4):284-7, 2002.
13. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 168(11):1179-85, 2011.
14. Munk-Olsen T, Laursen TM, Meltzer-Brody S, Mortensen PB, Jones I. Psychiatric disorders with postpartum onset: possible early manifestations of bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 69(4):428-34, 2012.
15. Munk-Olsen T, Jones I, Laursen TM. Birth order and postpartum psychiatric disorders. *Bipolar Disord* 16(3):300-7, 2014.
16. 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* 111(4):1001-20, 2008.
17. Hale T. Medications in mother's milk. Pharmasoft Publishing, 2004.
18. Chandane PG, Shah I. Fetal valproate syndrome. *Indian J Hum Genet* 20(2):187-8, 2014.
19. Galbally M, Roberts M, Buist A. Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 44(11):967-77, 2010.
20. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr* 19(4):305-15, 2014.
21. Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Østergaard JR. Prenatal exposure to antiepileptic drugs and dental agenesis. *PLoS One* 9(1):e84420, 2014.
22. Akar M, Dilli D, Yilmaz Y, Erdevi O, Oguz S, Uras N, y col. A case of fetal carbamazepine syndrome with right hemihypoplasia of the entire body. *Genet Couns* 23(1):19-24, 2012.
23. Dursun A, Karada N, Karagöl B, Kundak AA, Zenciroclu A, Okumul N, y col. Carbamazepine use in pregnancy and coincidental thalidomide-like phocomelia in a newborn. *J Obstet Gynaecol* 32(5):488-9, 2012.
24. Matlow J, Koren G. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? *Can Fam Physician* 58(2):163-4, 2012.
25. Bergink V, Kushner SA. Lithium during pregnancy. *Am J Psychiatry* 171(7):712-5, 2014.
26. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, y col. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 171(7):785-94, 2014.
27. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 63(4):385-90, 2006.
28. Blehar MC, DePaulo JR, Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull* 34(3):239-43, 1998.
29. Marsh WK, Ketter TA, Rasgon NL. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison. *J Psychiatr Res* 43(8):798-802, 2009.
30. Marsh WK, Ketter TA, Crawford SL, Johnson J V, Kroll-Desrosiers AR, Rothschild AJ. Progression of female reproductive stages associated with bipolar illness exacerbation. *Bipolar Disord* 14(5):515-26, 2012.
31. Gaspar-Barba E, De la Peña F. Neuroendocrine disturbances in pediatric population with major depressive disorder. In: De Gortari P, editor. *Psychoneuroendocrinology Kerala, India*, pp. 1-21, 2011.
32. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R, y col. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7(3):246-59, 2005.
33. Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, Stemmler PG, Wang P, Ketter TA, y col. Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. *Bipolar Disord* 16(1):37-47, 2014.
34. Barrett-Connor E, Von Mühlen DG, Kritiz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 84(2):573-7, 1999.
35. Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, y col. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10):3578-83, 1996.
36. Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, Roose SP. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depres-

- sive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 62(6):406-12, 2001.
37. Zarrouf FA, Artz S, Griffith J, Sirbu C, Kommor M. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 15(4):289-305, 2009.
38. Sher L, Grunebaum MF, Sullivan GM, Burke AK, Cooper TB, Mann JJ, y col. Testosterone levels in suicide attempters with bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 46(10):1267-71, 2012.
39. Yates WR, Perry PJ, MacIndoe J, Holman T, Ellingrod V. Psychosexual effects of three doses of testosterone cycling in normal men. *Biol Psychiatry* 45(3):254-60, 1999.
40. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 57(2):133-40; discussion 155-6, 2000.
41. Akdeniz F, Taneli F, Noyan A, Yüncü Z, Vahip S. Valproate-associated reproductive and metabolic abnormalities: are epileptic women at greater risk than bipolar women? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(1):115-21, 2003.
42. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 5(1):28-35, 2003.
43. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, y col. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 145(2):799-808, 2004.
44. Markowitz JS, Carson WH, Jackson CW. Possible dihydroepiandrosterone-induced mania. *Biol Psychiatry* 45(2):241-2, 1999.
45. Vacheron-Trystram MN, Cheref S, Gaillard J, Plas J. A case report of mania precipitated by use of DHEA. *Encephale* 28(6 Pt 1):563-6, 2002.
46. Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, McGrath PJ, Ferrando SJ. Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. *Am J Psychiatry* 163(1):59-66, 2006.
47. Gallagher P, Watson S, Smith MS, Young AH, Ferrier IN. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 90(1-3):258-65, 2007.
48. Dean CE. Prasterone (DHEA) and mania. *Ann Pharmacother* 34(12):1419-22, 2000.
49. Meinhard N, Kessing LV, Vinberg M. The role of estrogen in bipolar disorder, a review. *Nord J Psychiatry* 68(2):81-7, 2014.
50. Matsuoka K, Yasuno F, Inoue M, Yamamoto A, Kudo T, Kitamura S, y col. Microstructural changes of the nucleus accumbens due to increase of estradiol level during menstrual cycle contribute to recurrent manic episodes--a single case study. *Psychiatry Res* 221(2):149-54, 2014.
51. Kelley SP, Alan JK, O'Buckley TK, Mennerick S, Krishnan K, Covey DF, y col. Antagonism of neurosteroid modulation of native gamma-aminobutyric acid receptors by (3alpha,5alpha)-17-phenylandrosterone-16-en-3-ol. *Eur J Pharmacol* 572(2-3):94-101, 2007.
52. Hardoy MC, Sardu C, Dell'osso L, Carta MG. The link between neurosteroids and syndromic/syndromal components of the mood spectrum disorders in women during the premenstrual phase. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 4:3, 2008.
53. Carta MG, Bhat KM, Preti A. GABAergic neuroactive steroids: a new frontier in bipolar disorders? *Behav Brain Funct* 8:61, 2012.
54. Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord* 11(Suppl 2):20-33, 2009.
55. Grunze HCR. Anticonvulsants in bipolar disorder. *J Ment Health* 19(2):127-41, 2010.
56. Marx CE, Yuan P, Kilts JD, Madison RD, Shampine LJ, Manji HK. Neuroactive steroids, mood stabilizers, and neuroplasticity: alterations following lithium and changes in Bcl-2 knockout mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(4):547-52, 2008.

**Información relevante**

## Consideraciones clínicas y endocrinológicas en mujeres con trastorno bipolar

### Respecto a la autora

**Mónica Flores Ramos.** Médica Psiquiatra, con Doctorado en Ciencias Médicas por la Universidad Nacional Autónoma de México; actualmente catedrática del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, adscrita al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en la Clínica de Trastornos Afectivos. Dedicada a la investigación en temas de salud mental de la mujer, como la relación entre hormonas gonadales y trastornos del afecto, relación entre las etapas reproductivas de la mujer y el curso de los trastornos afectivos y diferencias de género en trastornos ansiosos y del ánimo.

### Respecto al artículo

El trastorno bipolar es una de las enfermedades mentales más discapacitantes. Existen diferencias en cuanto al tipo de episodios más frecuentes, la polaridad predominante y la frecuencia de comorbilidad según el sexo.

### La autora pregunta

En la actualidad, representa un reto para el médico el tratamiento del trastorno bipolar durante el embarazo ya que se considera que el uso de estabilizadores del estado de ánimo es potencialmente teratogénico y se asocia con una tasa de complicaciones durante el embarazo y el nacimiento y repercute en el desarrollo a largo plazo del niño.

**¿Cuáles son los efectos adversos que se han informado en hijos de madres que tomaron estabilizadores del estado del ánimo durante el embarazo?**

- A** Dimorfismo facial en hijos de madre que tomaron valproato.
- B** El litio se asocia con anomalía de Ebstein.
- C** El valproato se relaciona con defectos en el cierre del tubo neural, disminución del coeficiente intelectual, retardo en el desarrollo a largo plazo e incremento de riesgo de autismo.
- D** B y C son correctas.
- E** Todas son correctas.

**Corrobre su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/149156](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/149156)

### Palabras clave

trastorno bipolar, mujer, hormonas gonadales, posparto, perimenopausia

### Key words

*bipolar disorder, women, postpartum, perimenopause, gonadal hormones*

### Lista de abreviaturas y siglas

TBP, trastorno bipolar; SPM, síndrome premenstrual; TDPM, trastorno disfórico premenstrual; STEP-BD, *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*; FDA, *Food and Drug Administration*; TRH, terapia de reemplazo hormonal; HHS, hipotálamo-hipófiso-suprarrenal; HHG, hipotálamo-hipófiso-gonadal; DHEA, deshidroepiandrosterona.

### Cómo citar

Flores Ramos M, Becerra Palars C, De la Peña Olvera F, Carvajal Lohr A, Yoldi Negrete M, Ortega Ortiz H, Hernández González C. Consideraciones clínicas y endocrinológicas en mujeres con trastorno bipolar. *Salud i Ciencia* 21(8):832-8, Abr 2016.

### How to cite

*Flores Ramos M, Becerra Palars C, De la Peña Olvera F, Carvajal Lohr A, Yoldi Negrete M, Ortega Ortiz H, Hernández González C. Clinical and endocrine considerations in bipolar women. Salud i Ciencia* 21(8):832-8, Abr 2016.

### Orientación

Clínica

### Conexiones temáticas

Endocrinología y Metabolismo, Farmacología, Medicina Reproductiva, Obstetricia y Ginecología, Salud Mental