

Trastornos psiquiátricos desencadenados por la gestación: una revisión sistemática de la literatura

Psychiatric disorders caused by pregnancy: a systematic review of literature

Autores:

- ❖ Dayra Lizeth Santamaría Caballero, MD.- Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia-
Correo: santamaria.lizeth@gmail.com
- ❖ Kimberly De Paula Suelto, MD.- Unidad Central del Valle del Cauca-
Correo: keypi25@hotmail.com
- ❖ Laura Cristina Abaunza Pretelt, MD.- Universidad El Bosque-
Correo: voilalcap@hotmail.com
- ❖ Manuel Francisco Esteban Cárdenas, MD.- Pontificia Universidad Javeriana-
Correo: mano_esteban@hotmail.com

Resumen

La creencia de que "el embarazo protege de las enfermedades mentales" se ha venido abajo por los estudios epidemiológicos. Un estudio de Bennet informa una tasa de depresión de 7,4% a lo largo del primer trimestre, de 12,8% a lo largo del segundo trimestre y de 12% a lo largo del tercer trimestre. Existe una tasa de recaída de episodios depresivos impresionante, cercana al 45% durante el embarazo entre las mujeres con antecedentes de depresión (de las cuales más de la mitad en el curso del primer trimestre). El postpartum *blues* (*baby blues*), estado disfórico que aparece entre el tercer y sexto día postparto, afectaría entre el 50% y 80% de las mujeres. La depresión postparto que acaece durante el primer año siguiente al parto podría afectar entre el 10% al 15% de las mujeres, aunque los estudios están lejos de ser concordantes en sus estimaciones. Una fuente de distorsión metodológica puede ser el período que define la depresión postparto, que está lejos de ser unánimemente aceptada: para numerosos estudios epidemiológicos, el inicio de la sintomatología se sitúa entre la cuarta semana y el sexto mes que siguen al parto (puede alcanzar el 22%), mientras que para el DSM-IV el inicio sobreviene en el primer mes después del parto

(utilizando un criterio de inicio de entre seis y nueve semanas, la cifra cae entre el 12% al 16%).

La gestación trae consigo cambios fisiológicos, especialmente a nivel hormonal, los cuales desencadenan detonantes de enfermedades mentales ocultas o por el contrario aquellas que debutan de *Novo*. Durante esta revisión sistemática de la literatura se expondrán todos los factores de riesgo a los que se enfrenta la materna, así como las repercusiones de los mismos en el bienestar del binomio madre e hijo, detallaremos patologías incipientes de este estado, como trastorno afectivo bipolar y depresión mayor recurrente con psicosis y manía. De cada 10 mujeres embarazadas 1 manifiesta algún tipo de alteración mental mencionada anteriormente y en su mayoría está asociada a una inadecuada atención prenatal, mala nutrición, baja escolaridad y antecedentes familiares.

Objetivo: Describir los principales factores que desencadenan trastornos psiquiátricos durante la gestación.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática con términos Mesh, en bases de datos PubMed, Clinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine y Google Academics desde febrero 2019 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográficas, se seleccionaron un total de 46 artículos, los cuales exponen los factores desencadenantes durante la gestación de patologías mentales, así como factores de riesgo y las consecuencias de la misma en el binomio madre e hijo.

Palabras Clave: gestación, trastorno mental de la gestación, trastorno afectivo bipolar, depresión mayor recurrente, psicosis, manía.

Abstract

Pregnancy brings with it physiological changes, especially at the hormonal level, which trigger triggers of hidden mental illnesses or, on the contrary, those that make their debut in Novo. During this systematic review of the literature, all the risk factors to which the maternal one is faced, as well as the repercussions of the same ones in the well-being of the mother and son pairing, we will detail incipient pathologies of this state, such as bipolar affective disorder and recurrent major depression with psychosis and mania. Of every 10 pregnant women, 1 manifests some type of mental alteration mentioned above and most of it is associated with inadequate prenatal care, poor nutrition, poor schooling and family history.

The belief that "pregnancy protects from mental illness" has been shattered by epidemiological studies. A Bennet study reports a depression rate of 7.4% throughout the first quarter, 12.8% throughout the second quarter, and 12% throughout the third quarter. There is an impressive relapse rate of depressive episodes of close to 45% during pregnancy among women with a history of depression (of which more than half during the first trimester). Postpartum blues (baby blues), a dysphoric state that appears between the third and sixth day postpartum, would affect between 50% and 80% of women. Postpartum depression that occurs in the first year after delivery could affect 10% to 15% of women, although studies are far from concordant in their estimates. A source of methodological distortion may be the period that defines postpartum depression, which is far from being unanimously accepted: for many epidemiological studies, the onset of symptoms is between the fourth week and the sixth month after delivery (can reach 22%), while for DSM-IV the onset occurs in the first month after delivery (using a starting criterion of between six and nine weeks, the figure falls between 12% and 16%).

Objective: *To describe the main factors that trigger psychiatric disorders during pregnancy.*

Method: *A systematic search with Mesh terms was performed in PubMed, Clinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine and Google Academics databases from February 2019 to date. A wide variety of articles were found, including systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies and bibliographic reviews. A total of 46 articles were selected, which expose the triggers during the gestation of mental pathologies, as well as risk factors and the consequences of the same in the mother and son binomial. .*

Keywords: *Gestation, gestational mental disorder, bipolar affective disorder, recurrent major depression, psychosis, mania.*

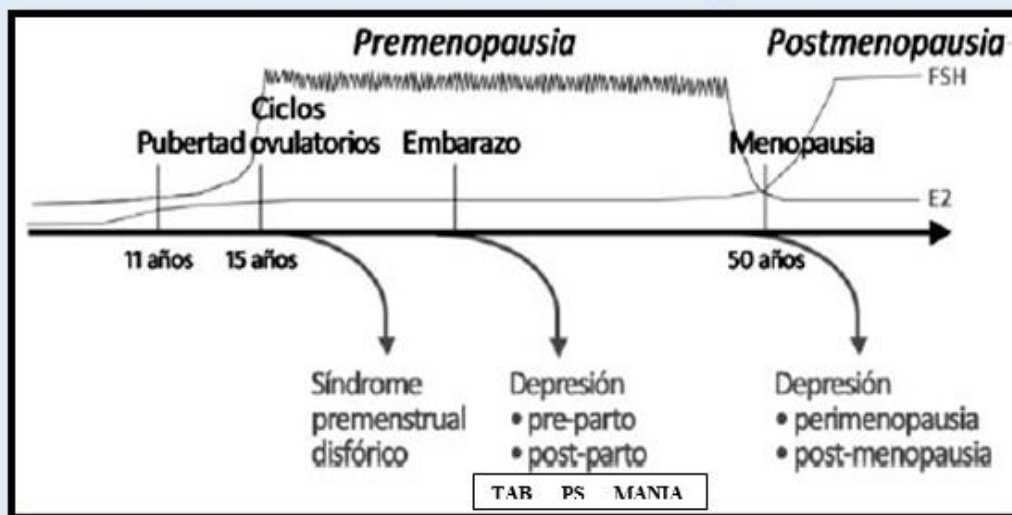
Introducción

Desde hace décadas se sabe que el parto es un desencadenante importante de trastornos psiquiátricos graves (1). Estos episodios de asocian con consecuencias clínicas considerables para las pacientes, sus hijos y las familias en general. En este contexto, la identificación de los factores que predisponen a la aparición de trastornos graves del estado de ánimo en la gestación, (TEAG) cobra una importancia fundamental en la prevención. El Sistema Nacional de Salud cuenta con programas y servicios, tanto en la Atención Primaria por ginecología así como en la Especializada por psiquiatría, que prestan asistencia sanitaria a la mujer durante este proceso. Pero para que esta asistencia sea integral debe prestarse atención a la salud mental de la mujer durante esta fase de su vida (2).

A partir de los datos epidemiológicos el riesgo de depresión es dos veces mayor en la mujer que en el hombre. La OMS estima que el 24% de las mujeres serán afectadas por una depresión "caracterizada" a lo largo de sus vidas, (contra el 13% de los hombres). Diferentes estudios muestran que las mujeres tienen dos veces un riesgo mayor que los hombres de hacer un episodio depresivo mayor durante el año, especialmente en la gestación y que ellas están igualmente más expuestas a las recaídas y a la cronicidad de la depresión (3-4).

El hilo conductor de esta exposición es que el aumento en la prevalencia de los trastornos tímicos en la mujer está asociado a especificidades de la vida reproductiva que son períodos sensibles (o vulnerables) a la depresión. Es el caso del período premenstrual, del embarazo y del postparto, o inclusive de la menopausia, para este caso detallaremos la relacionada con el embarazo. Sin embargo, la noción de etapas sensibles en la mujer no debe hacer olvidar que la fisiopatología de la depresión es multifactorial y asocia factores de estrés psicosocial y de personalidad. El status hormonal particular de la mujer constituye una fuente de vulnerabilidad biológica que nunca se podrá cambiar (4).

Figura 1. Esquema de alteraciones tímicas en la mujer.



Fuente: Tomado con fines académicos de la Asociación Colombiana de Ginecología. Vol. 4; 2020.

La depresión es la morbilidad psiquiátrica más común en el embarazo, y llega a afectar a más del 13% de las gestantes. Su diagnóstico se basa en los criterios establecidos por el DSM-V y la aplicación de escalas validadas como

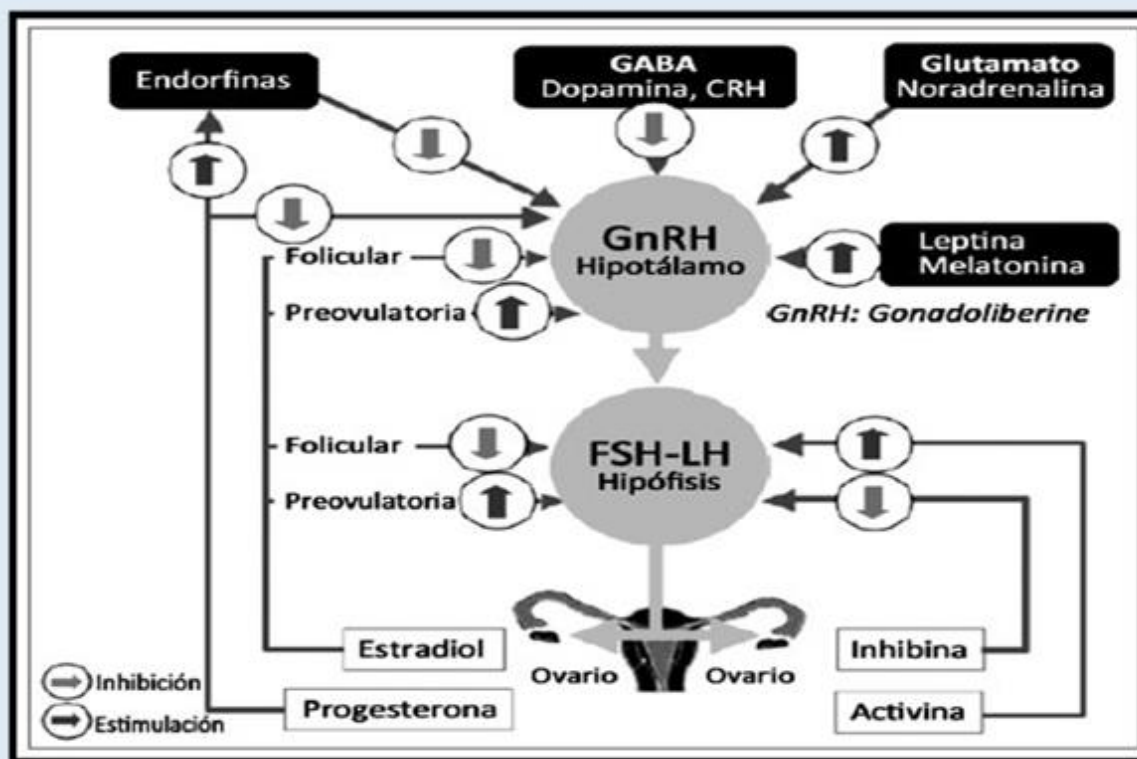
la Escala de Depresión Posnatal de Edimburgo; sin embargo, entre los profesionales de la salud aún existen errores y falencias en el reconocimiento, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión durante el embarazo, lo que propicia las diferentes consecuencias y repercusiones para la gestación misma o el feto. En cuanto al TAB que es un desorden serio y recurrente, con una prevalencia de vida por encima del 1% durante la gestación. El trastorno empieza típicamente en la adolescencia o en la adultez temprana, y tiende a ser una condición permanente a lo largo de la vida caracterizada por altas tasas de recaída, ansiedad comórbida, trastorno por uso de sustancias con una morbilidad subsindromal persistente, disfunción y mortalidad prematura debida especialmente a la alta tasa de suicidio, que se acrecienta con el cambio fisiológico hormonal del embarazo.

Bases neurobiológicas de vulnerabilidad psiquiátrica durante la gestación

I. Regulación del eje gonadotrópico

La regulación del eje gonadotrópico implica la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que se secreta de manera pulsátil por el hipotálamo durante el embarazo (6-7). La GnRH estimula la producción hipofisiaria de gonadotropinas: Hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La regulación de la hormona liberadora de gonadotropina está bajo la influencia de: factores inhibidores (como las endorfinas, la dopamina, la CRH, el GABA y la progesterona) y factores estimulantes (el glutamato, la noradrenalina, la leptina, la melatonina). Específicamente durante la gestación se invierte ese *feedback*, poniendo a la mujer en un estado emocional lábil, que repercute directamente en el hipocampo haciendo que esté más susceptible a cambios de su entorno, al sobreexcitar indirectamente el glutamato y la melatonina, se hace que el cerebro este en un estado sobrexitorio que podría desencadenar colapso neuronal y perdida del autocontrol emocional (8).

Figura 2. Regulación del eje gonado-trópico en la mujer.



Fuente: Tomado con fines académicos de la Asociación Colombiana de Ginecología. Vol. 4; 2020.

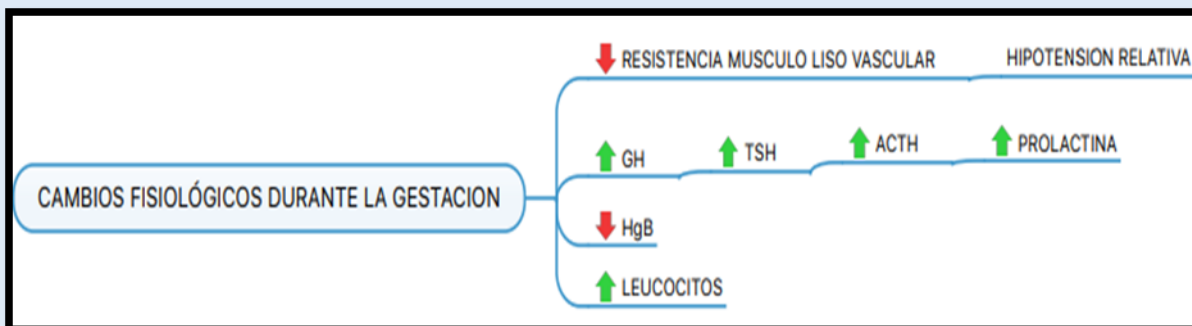
La vida media de la GnRH es del orden de dos a cuatro minutos. El receptor GnRH sólo conserva su actividad si está ocupado de manera intermitente. Al contrario, si el receptor está ocupado de una manera continua como cuando se administran superagonistas de la GnRH o como no sucede en el embarazo, hay una desensibilización que se acompaña de una inhibición de la secreción de gonadotropinas así como también de una caída de esteroides sexuales periféricos. La caída de esteroides sexuales como consecuencia de la gestación conlleva a una afección libídica de la mujer, haciéndole sentirse no apta para mantener una normalidad en relaciones con su pareja, convirtiéndose en uno de los botones detonantes de la aparición de TAB en el embarazo (9).

El ritmo cíclico (menstrual) de la secreción de gonadotropinas está asegurado por los efectos de *feedback* ejercidos por la inhibina, la activina y el estradiol (que es inhibidor en fase folicular y estimulador en fase preovulatoria). La LH y la FSH tienen receptores específicos gonádicos. A nivel ovárico: la FSH estimula la síntesis de estrógenos y el desarrollo folicular; la LH estimula

la progesterona, sintetizada por el cuerpo lúteo. A lo largo del embarazo, el papel de la LH es retomado rápidamente por su equivalente placentario (la hormona coriónica gonadotrópica-HCG). Generalmente, se admite que la secreción de gonadotrofinas en el adulto no presenta una ritmicidad circadiana, aunque ciertos estudios hayan mencionado una tendencia al aumento nocturno (más claro en la mujer al inicio de la fase folicular y mucho más durante la gestación que los trastornos del sueño están persistentes (10).

Finalmente, los cambios hormonales de la gestación repercuten en cada uno de los organelos neurosensoriales que el cuerpo tiene disponible, especialmente en el sistema límbico y el hipocampo generando mayor predisposición a desencadenar eventos asociados a sobreexcitación neuronal como psicosis y manía. Cuando este estado pasa, el rápido descenso hormonal y reorganización del eje gonadotrópico a la normalidad genera un estadio conocido como transe puerperal. Durante este abrupto cambio los receptores glutámicos son remplazados inequitativamente lo que lleva a mayor secreción noradrenérgica haciendo creciente la labilidad emocional manifiesta en la muy frecuente depresión posparto. (11-12).

Figura 3. Cambios Fisiológicos del embarazo.



Fuente: Tomado con fines académicos de la Asociación Colombiana de Ginecología. Vol. 4; 2020.

II. Hipótesis etiológicas de las patologías mentales explicadas por el embarazo

Las hipótesis son numerosas e implican diversos grados de afección y se asocian directamente con la disminución o aumento subsecuente a la gestación. A continuación, relacionaremos las más relevantes con su respectivo efecto a este nivel.

- El eje gonadotrópico: Un desequilibrio estradiol-progesterona ha sido evocado al igual que un hipoestrogenismo (en fase lútea). Se puede recordar que el E2 tiene receptores cerebrales extra hipotalámicos (áreas de aprendizaje, emoción, humor, dolor) y que uno de sus efectos reconocidos es el de aumentar la sensación de bienestar. Con la alteración de este eje tenemos una sensación de labilidad emocional permanente, así como del vacío amado, en el cual la materna se siente incapaz de amar y ser amada (14-15).
- Desregulación de sistemas neuromoduladores implicados en la regulación del humor: CHR, serotonina, endorfinas, melatonina.
- Hiperprolactinemia. Lo cual lleva indirectamente a sobreexcitación glutámica.
- Hipoglicemia. Hipoxia neurológica, periodos amnésicos de felicidad.
- Disfunción tiroidea. Repercute directamente en el eje gonadotrópico y este suprime el hipocampo y el sistema límbico, responsable de la regularidad emocional.
- Aumento de la actividad renina-angiotensina, que conlleva a mayores niveles de sodio y potasio, repercutiendo no solo en afecciones hipertensivas si no emocionales (16).
- Entre otros factores asociados están: una retención hidro sódica, aumento de la vasopresina, y déficit de vitamina B6, los cuales inciden en el tema en curso (17).

III. Variaciones hormonales a lo largo del embarazo y el postparto

No viene al caso hacer una lista exhaustiva de las modificaciones hormonales durante el embarazo, ya que son numerosas, pero pueden sintetizarse ciertas modificaciones, principalmente de los ejes gonadotrópico y cortico trópico que pueden ser útiles en la comprensión de ciertos aspectos fisiopatológicos de la depresión tanto en el curso del embarazo como en el postparto (18). A continuación, tres de ellas:

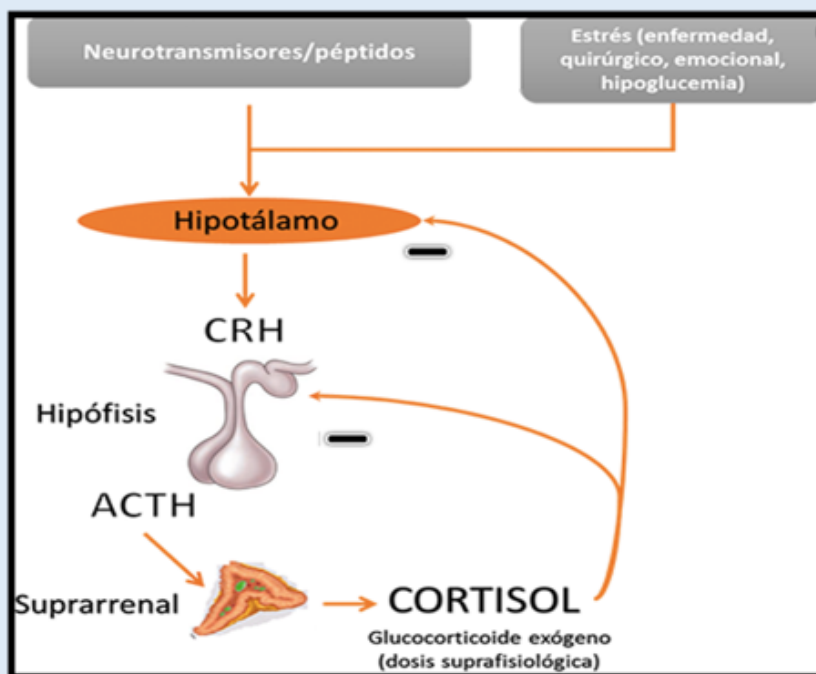
1. Eje gonadotrópico

A lo largo de todo el embarazo existe un aumento en la secreción de E2 y de progesterona que va a interrumpirse brutalmente en el parto provocando un verdadero "crash hormonal". Hasta qué punto esta disminución originaría la depresión postparto, permanece sin elucidar, ya que la mayoría de los estudios

no han encontrado diferencias en los niveles de E2 y de progesterona con las mujeres que no tienen depresión postparto. Una hipótesis sería que existe una deficiencia homeostática; vale decir, una falta de compensación con relación a las modificaciones normales de los esteroides gonádicos (19-20).

2. Eje corticotropo

Figura 4. Eje corticotropo.



Fuente: Tomado con fines académicos de la Asociación Colombiana de Ginecología. Vol. 4; 2020

La segunda mitad del embarazo está asociada a una hiperactividad del eje HPA con una hipercortisolemia marcada. Las cifras son próximas a las de un *Cushing*. La CRH de origen placentario (o pCRH) está en el origen de esta hipercortisolemia. Después del parto, la vasopresina (AVP) asegura la continuidad de la pulsatilidad ACTH/Cortisol, razón por la cual se ha encontrado una ausencia de frenación del cortisol al test de la dexametasona (DST) en el postparto muy precoz (23). En el postparto la pérdida de la fuente de CRH placentaria combinada a la caída de E2, induce una fase de hiposecreción hipotalámica de CRH. Este es un período de vulnerabilidad tímica (*baby blues*, depresión postparto). Así, el período del postparto precoz se asocia a una débil secreción de CRH que puede predisponer a una depresión "atípica" (24).

Algunos estudios, pero no todos (22) muestran que el nivel de cortisol en el postparto es más bajo entre las deprimidas comparadas con las no deprimidas, sugiriendo una baja en la actividad HPA en estas pacientes (24). Además, existiría también una disminución de prolactina (PRL) (independientemente del status de lactancia). No obstante, esta alteración de la prolactina no puede explicarse por la disminución la actividad HPA, puesto que el cortisol inhibe la prolactina. En el mismo orden de ideas la inmunidad celular está paradójicamente disminuida. Debería esperarse pues que la disminución de la actividad HPA aumentase y no disminuyese la razón Th1/Th2. Así, la actividad del eje HPA está alterada en la depresión postparto, pero sus relaciones con las perturbaciones de la prolactina y de la inmunidad necesitan ser precisadas por estudios posteriores. (23-24).

3. Incidencia cronobiológica

La desincronización de los ritmos circadianos es una característica de los trastornos depresivos. Se ha emitido la hipótesis de que las modificaciones importantes de los esteroides gonadales durante el embarazo y en el postparto podrían alterar los ritmos biológicos, predisponiendo a las mujeres vulnerables al desarrollo de trastornos del ánimo. La melatonina es un marcador de la ritmicidad circadiana. Entre los deprimidos se ha encontrado una disminución inconstante de la amplitud secretora nocturna (25-27); en el síndrome premenstrual se ha encontrado un adelantamiento de la fase y una disminución de la secreción nocturna (28,29); entre las mujeres menopáusicas deprimidas se ha encontrado una secreción aumentada (27).

Durante el embarazo, las mujeres deprimidas presentarían una secreción nocturna de melatonina más baja en relación a los controles (sobre todo en la madrugada), mientras que las deprimidas en postparto tendrían valores más altos de melatonina nocturna (30). De hecho entre las deprimidas los valores de melatonina durante el embarazo y el postparto no son diferentes. Son las mujeres normales quienes tienen modificaciones de su secreción de melatonina más alta durante el embarazo y más baja en el postparto. Así, entre las deprimidas, se ha postulado la hipótesis de una disminución de la sensibilidad de los receptores al E2 y a PGR sobre las células que sintetizan la melatonina que serían así hiposensibles a las fluctuaciones de los niveles circulantes de E2 y PGR (de donde surgen los valores de melatonina comparables entre el

embarazo y postparto). Entre las mujeres normales el aumento de E2 y de PGR durante el embarazo tiene como efecto aumentar la secreción de melatonina; en el postparto la disminución de E2 y de PGR está correlacionada con la disminución de la secreción de melatonina (30).

Factores de riesgo

Dentro de ellos encontramos: Sexo femenino, edad entre 25 y 44 años, estado marital actual o anterior, factores socioeconómicos y culturales, consumo de fármacos psicoactivos, antecedentes familiares, desordenes biológicos a nivel dopaminérgico y noradrenérgico, especialmente eje adrenal y tiroideo, antecedentes personales de la madre de depresión y otras enfermedades mentales generalmente, falta de apoyo de familiares y amigos, depresión o enfermedad mental de la pareja de la mujer, ansiedad o sentimientos negativos respecto al embarazo, problemas con embarazos o partos previos, problemas matrimoniales o de dinero, acontecimientos estresantes, embarazo a una edad muy joven, trastorno por uso de sustancias, violencia familiar y enfermedad crónica (31).

Depresión y embarazo

Este trastorno mental puede presentarse antes y después del parto y, aunque la forma más conocida en la maternidad es la llamada depresión postparto, se describe que alrededor del 30% de las embarazadas presenta síntomas inespecíficos de depresión y/o ansiedad. Este porcentaje se reduce al 10% si nos ceñimos a la depresión propiamente dicha. Se debe tener en cuenta que algunos síntomas que pueden ser propios del estado de gravidez, como la astenia, la labilidad emocional y las alteraciones del sueño y del apetito, son síntomas propios de la depresión.

Por otro lado, cuando las embarazadas padecen además patologías asociadas a la gestación como anemia, diabetes gestacional o disfunción tiroidea, a menudo se asocian a síntomas depresivos. Por ello es aconsejable explorar sistemáticamente los síntomas de depresión durante la gestación. Esto es importante, ya que una depresión no identificada durante el embarazo puede derivar en cambios conductuales como el abandono de los controles prenatales, el deterioro del autocuidado que requiere la gravidez, la mala adherencia a las indicaciones médicas, el abuso de tabaco, alcohol y drogas o incluso el suicidio,

que a su vez se pueden traducir en complicaciones obstétricas en el mejor de los casos (15). El DSM-V (Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales, 5ª edición) introduce el concepto de “trastorno depresivo de inicio en el periparto”, denominando colectivamente a los episodios depresivos mayores que comienzan durante el embarazo o en las primeras cuatro semanas tras el alumbramiento de un hijo. Opta por esta denominación basándose en que el 50% de los episodios de depresión mayor “postparto” comienzan realmente antes del parto (16).

En esta línea, diferentes estudios indican que la prevalencia de la depresión mayor en el postparto afecta al 10-20% de las mujeres que dan a luz, que debutan con esta enfermedad durante las 4-6 semanas posteriores al parto, y que si no se detecta y se trata puede cronificarse, con la consiguiente morbilidad para la madre, el hijo y la familia (2). Para la madre esto puede suponer el inicio de un trastorno depresivo recurrente y afectar gravemente su calidad de vida, sin descartar la peor complicación en que puede desembocar esta enfermedad, el suicidio, que es la segunda causa de mortalidad materna más frecuente en este período, por lo que debe ser un motivo de preocupación para la familia y para los profesionales sanitarios que la atienden (12, 17). En el caso de los hijos, la experiencia de la depresión materna se ha relacionado con el desarrollo de problemas cognitivos, de comportamiento, interpersonales y emocionales durante toda su vida, así como con trastornos de déficit de atención e hiperactividad en la infancia temprana (17).

Por otro lado, aunque no menos importante, también se va a ver afectada la relación de la madre con su hijo, influyendo de manera negativa sobre el vínculo que se crea entre ambos, pudiendo llegar a producir una falta de sentimiento por parte de la madre, irritabilidad, hostilidad e incluso impulsos agresivos y de rechazo (15, 17). Esta patología puede mantenerse de 4 a 6 semanas, e incluso llegar al año de duración sin tratamiento. La forma más característica de presentarse es la de una depresión melancólica, con fuertes sentimientos de culpa y de incapacidad total de hacerse cargo de su hijo e incluso de dudar sentir afecto por el mismo. En la Tabla 1 se muestra la sintomatología propia de la depresión mayor en el postparto (3, 15, 32)

Tabla 1. Síntomas de depresión en la gestación.

- Pereza	- Fatiga
- Tristeza	- Falta de concentración, confusión
- Alteración del sueño y del apetito	- Pérdida de memoria
- Sentimiento de culpa	- Pérdida de la libido.
- Miedo a autolesionarse o dañar al niño	- Irritabilidad hacia el marido o los otros hijos
- Puede aparecer raramente una intolerancia extrema hacia el bebé: llegando a gritarle e incluso a pegarle	- Síntomas ansiosos; angustia intensa, miedo, taquicardia, taquipnea, temblor, mareo, pánico etc
- Sobreprotección del niño; la madre ve al niño siempre como enfermo, lo que motiva repetidas consultas al especialista. A veces esta situación es el único síntoma de una depresión silenciosa de la madre	

Fuente: Tomado con fines académicos de la Asociación Colombiana de Psiquiatría. Vol. 10; 2019.

Síntomas derivativos y asociados del trastorno afectivo bipolar en el embarazo

Trastorno afectivo bipolar

En la segunda mitad del siglo XIX Marcé hizo una recopilación de casos de psicosis severa y trastornos afectivos de aparición durante el postparto. Más tarde, en sus descripciones clásicas de síndrome maníaco depresivo, Kraepelin observó que los ataques de melancolía y manía eran comunes en el embarazo, pero aún más en el postparto. Sin embargo, aún existe una visión tradicional de que la enfermedad bipolar mejora durante el embarazo. Algunas observaciones clínicas han postulado que el embarazo podría reducir el riesgo de recurrencia de enfermedades psiquiátricas mayores, apareciendo por consiguiente como un factor protector, lo cual no ha sido avalado y resulta polémico (4,5). La observación clínica así como los estudios recientes apuntan en sentido opuesto.

Parte del estudio sobre iniciativa genética realizado por el *National Institute of Mental Health* (NMIH) ha evaluado a 139 bipolares embarazadas, de las cuales un tercio reporta un episodio anímico durante el embarazo y el 45% haber presentado problemas emocionales severos durante el curso de éste

o durante el primer mes del puerperio. Varios estudios han identificado que en ausencia de farmacoterapia continua, 50%-60% de las mujeres con trastorno afectivo bipolar recaen durante el embarazo. Las tasas de recaída son más altas después de la suspensión abrupta del litio, siendo menos conocido el curso después de la discontinuación abrupta de otros estabilizadores del ánimo.

El período postparto es altamente considerado como un estadio de alto riesgo para la exacerbación de los síntomas, existe un riesgo siete veces mayor de admisión por un primer episodio y dos veces mayor para un episodio recurrente en las mujeres puérperas, comparadas con las mujeres no postparto y no embarazadas. Entre las mujeres con TAB quienes eligen discontinuar la terapia con litio en el puerperio, el riesgo estimado de recaída es tres veces mayor que en las no embarazadas y las no puérperas (33).

Psicosis puerperal

La psicosis puerperal es una complicación aguda y grave que se presenta en 1-2 mujeres por cada 1.000 nacimientos. Su aparición es de inicio brusco y suele tener lugar entre el tercero y el noveno día después del parto (18). Su sintomatología no se diferencia clínicamente de otras psicosis, salvo por la temática de las alucinaciones, que implican al niño. La principal sintomatología incluye irritabilidad, ansiedad, confusión, labilidad emocional, incapacidad para dormir, pensamiento desorganizado y actividad alucinatoria y/o delirante en la fase aguda. Es por tanto una urgencia psiquiátrica, ya que la madre puede ser capaz de llegar a autolesionarse o lesionar a su hijo (3, 18).

Al tener una sintomatología tan llamativa es un trastorno fácilmente reconocible, sin embargo, también existe la posibilidad de que permanezca indetectable hasta que la madre se lesione a sí misma o al niño. Se trata de un trastorno al que son más vulnerables las madres primigestas, especialmente si ya han sufrido episodios psicóticos con anterioridad (35% de probabilidades) o si presentan antecedentes personales o familiares de trastorno afectivo o esquizoide, psicosis puerperal previa o complicaciones obstétricas (18).

Manifestaciones psicoemocionales

Durante la ambivalencia emocional que atañe a la mujer gestante se presentan manifestaciones incipientes que de no ser detectadas a tiempo podrían repercutir severamente en la madre y el feto. Se encuentran en la práctica las siguientes:

- **Estrés:** Como aparece reflejado anteriormente, son muchas las variables que pueden predisponer a que una mujer desarrolle un conflicto mental. El estrés materno prenatal puede provenir de factores psicosociales, complicaciones obstétricas u otras causas. Para afrontar estas situaciones estresantes surgen del organismo respuestas fisiológicas y psicoemocionales que provocan en la mujer una sensación de tensión física y/o emocional, que pueden repercutir en el feto, conduciendo a cambios físicos y metabólicos, como hipoxia, aumento de los niveles de cortisol, desnutrición o presencia de sustancias tóxicas, que pueden afectar al ambiente uterino, y a su vez repercutir en el bienestar fetal en función de si la respuesta del feto es adaptativa o desadaptativa (1) .

El parto prematuro y el bajo peso al nacer son los efectos que más a menudo se contemplan como consecuencia del estrés materno. Cuando éste acontece durante el primer trimestre aumenta el riesgo de alteraciones congénitas o de tener un aborto espontáneo. Además existen hallazgos que indican que el estrés materno durante el período fetal puede condicionar el desarrollo emocional y conductual del niño hasta llegada la edad adulta (8).

Por su parte, el parto es una experiencia a la que se enfrentan las mujeres a veces con cierto temor, ya que se trata de un proceso doloroso y de inseguridad en el que pueden surgir complicaciones imprevisibles que afecten a la salud de la madre y/o del hijo. Esta es la razón por la que el momento del parto puede verse como algo altamente amenazante y que genere una respuesta de estrés, que podría producir tanto consecuencias fisiológicas (activándose el eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenal), como consecuencias psicológicas, activando procesos cognitivos y conductuales que actúen para afrontar esta situación (9). Existen estudios que indican que hasta un 34% de las mujeres refieren el parto como un momento traumático, que puede ocasionar síntomas de estrés postraumático, en mayor medida si se dan otras variables como haber sufrido ansiedad durante el embarazo o si la personalidad de la madre no facilita un afrontamiento eficaz (9).

Aspectos Psicológicos y Emocionales durante la Gestación y el Puerperio 9 Por otro lado, no todas las mujeres oponen la misma

resistencia al estrés. Hay personas que son genéticamente vulnerables al estrés, y las personas con baja autoestima en especial son fácilmente superadas por éste. Cuando esto ocurre, se trata de personas que además están predisuestas a desarrollar depresión mayor en el postparto (13). Por lo tanto se hace importante reconocer el factor estresante que afecta a la madre y atenuarlo, no solo por su bien, sino también por el de su hijo (34).

- **Ansiedad:** La ansiedad es una respuesta emocional ante un estímulo o amenaza no identificados, que se caracteriza por la presencia de sentimientos de inquietud, excitación e inseguridad en grados variables. Se trata del síntoma psicológico más frecuente en la embarazada, y se encuentra muy relacionado con el grado de información que la madre posea. La prevalencia y la frecuencia de la ansiedad son mayores que las de la depresión en todas las etapas del embarazo.

Alrededor del 54% de las mujeres presentan ansiedad en algún momento de su embarazo, siendo más frecuente y más grave en el primer y el tercer trimestre (14). La sintomatología ansiosa, no tratada en el período prenatal, predice síntomas de ansiedad en el postparto. Además la ansiedad durante el embarazo, al igual que ocurre con el estrés, puede tener efectos adversos para el desarrollo del feto, ya que se le expone a niveles hormonales elevados (de cortisol), que contribuyen a la posibilidad de parto prematuro y aumentan el riesgo de bajo peso al nacer y problemas en el desarrollo neuroconductual en la infancia.

Por este motivo es importante prevenir, diagnosticar y tratar precozmente los trastornos de ansiedad en el embarazo, que además se asocian con un mayor número de visitas al obstetra, relacionadas con el miedo al parto y a las contracciones, especialmente en las mujeres que más factores de riesgo reúnan, como lo son las madres que carecen de apoyo social o no tienen pareja (8, 10). Los trastornos de ansiedad durante el embarazo y el puerperio pueden ser más comunes que los de la depresión y, cuando se presentan durante la gestación, es frecuente que signifiquen un anticipo de depresión postparto, incluso en mayor medida que el haber tenido antecedentes de depresión. Es decir, que la ansiedad y la depresión son dos factores muy relacionados.

Sin embargo, la ansiedad también se puede presentar como una entidad clínica independiente en el período perinatal (10), pudiendo estar presente en alrededor del 10% de las puérperas, asociándose a experiencias de parto negativas o complicaciones durante el embarazo entre otras (9). Además la ansiedad materna puerperal puede suponer problemas emocionales, del comportamiento y sobre el desarrollo cognitivo y social del niño (10).

- **Tristeza y Melancolía:** En el puerperio precoz o mediato (2-10 días después del parto) se produce una de las respuestas emocionales que más frecuentemente acontece sobre un alto porcentaje de puérperas. Recibe varios nombres, entre los que se encuentran tristeza postparto o melancolía de la maternidad, también conocido por su nombre en inglés *Maternity blues* o *Baby blues*. Se diferencia de la depresión mayor en que su aparición es más temprana, es más leve y su sintomatología es transitoria. Se trata de un síndrome, que sufren entre el 20 y el 80% de las madres. Suele aparecer entre el segundo y el cuarto día después del parto, aunque puede comenzar hasta 10 días después, y desaparece de manera espontánea en un plazo de dos semanas, sin dejar secuelas (3).

Se caracteriza principalmente por el llanto fácil y también pueden aparecer irritabilidad, insomnio, labilidad emocional, cefaleas, cambios de apetito, sentimiento de minusvalía, preocupación excesiva por sus otros hijos y respuestas elevadas a los estímulos, que alcanza su máxima intensidad aproximadamente a los 3-5 días después del parto. Se trata de un período en el que la madre se encuentra muy hipersensible y vulnerable emocionalmente, especialmente si recibe sensaciones negativas por parte de los familiares o incluso del personal sanitario que le atiende. Se ha llegado a considerar un proceso mental fisiológico de adaptación a la nueva situación en la que se encuentra la madre (3). Sin embargo, se hace muy importante vigilar y advertir la persistencia o el aumento de la intensidad de la sintomatología, ya que se ha demostrado que alrededor del 25% de las mujeres con melancolía de la maternidad pueden llegar a desarrollar depresión mayor en el postparto (5). Otros autores sugieren que proporcionar información sobre la depresión postparto durante el tercer trimestre de embarazo puede reducir la

intensidad de la sintomatología de la tristeza puerperal (5). Por último, se podría decir que el único tratamiento que precisa este proceso es el apoyo emocional para tranquilizar a la paciente (12).

- **Complicaciones por un trastorno psiquiátrico preexistente:** El embarazo, junto con los riesgos y tratamientos que a él se relacionan, puede ser el desencadenante de reacciones psicológicas que varían desde el estrés emocional leve hasta trastornos psiquiátricos más graves. Sin embargo, también puede actuar como detonante de complicaciones en la experiencia de la maternidad en aquellas mujeres con un trastorno psiquiátrico preexistente, en cuyo caso precisaría un seguimiento riguroso. En los casos en los que la mujer tenga un diagnóstico previo de enfermedad depresiva mayor o trastorno bipolar de tipo maníaco tratados activamente con antidepresivos tricíclicos o carbonato de litio, es muy importante que el embarazo sea planificado, y se hace necesaria una consulta continua entre psiquiatra, obstetra, paciente y la pareja, para decidir y contrastar cual es el mejor tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico.

En el caso de la depresión mayor, el uso de medicación se debe reservar a las madres que refieren síntomas que pueden afectar al desarrollo del embarazo (crisis de llanto, insomnio, alteración pronunciada del apetito, ideación suicida...). Por su parte las madres embarazadas con patología maníaca son más difíciles de tratar, porque el carbonato de litio está totalmente contraindicado en el primer trimestre del embarazo (por el aumento de riesgo de defectos congénitos cardiovasculares), por lo que se hace especialmente importante la planificación.

Trastornos de la alimentación: Existen datos que indican que las madres que tienen algún trastorno de la alimentación (anorexia o bulimia nerviosa) tienden a presentar problemas con retardo del crecimiento fetal en el tercer trimestre, seguido por un rápido crecimiento después del nacimiento, así como un mayor riesgo en el trabajo del parto y de parto prematuro. **Trastornos esquizofrénicos:** Durante la fase aguda las mujeres embarazadas diagnosticadas de esquizofrenia pueden tener una exaltación de los síntomas psicóticos en los que se presenten ideas

delirantes, alucinaciones auditivas o trastornos del pensamiento relacionados con su embarazo (36).

Exámen mental de la gestante y detección precoz

La detección precoz de estas alteraciones no es fácil y esto hace que muchas de las pacientes que las sufren pasen desapercibidas, ya que en función de las expectativas sociales deben estar contentas y llenas de satisfacción tras el acontecimiento y pueden mostrarse escépticas de revelar sus sentimientos. Para poder realizar un correcto diagnóstico de la alteración y facilitar una detección precoz de la misma, es necesario contar con determinados factores acerca de la mujer: Conocer su historia clínica completa; identificar si se encuentra en un grupo de riesgo, es decir, si algún aspecto biopsicosocial de su vida pudiera predecir una mayor probabilidad del desarrollo; haber ofrecido una información adecuada a ambos miembros de la pareja sobre los síntomas patológicos y los posibles sentimientos que pueden aparecer y mantener una adecuada relación profesional sanitario-paciente (3) .

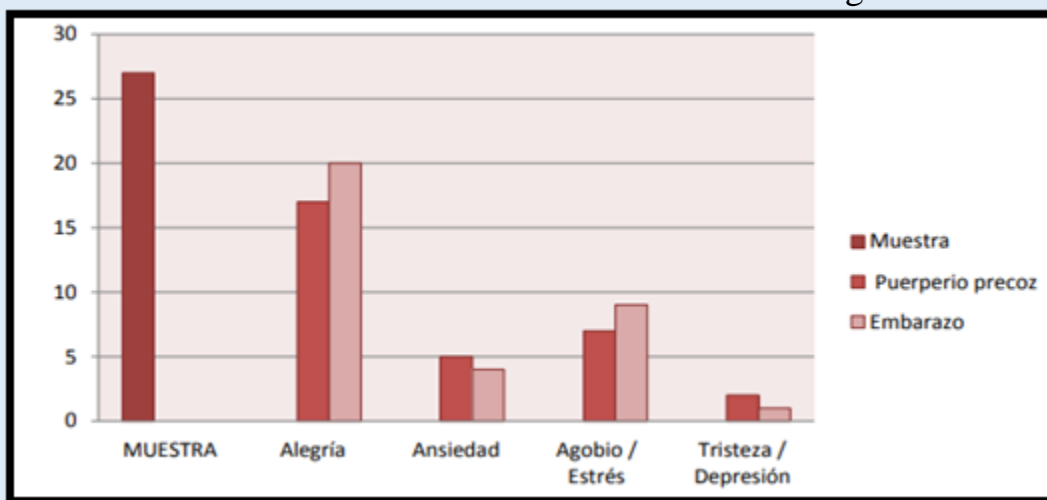
Existen múltiples escalas de las que el personal sanitario se puede servir como herramienta para evaluar y, por lo tanto, detectar la presencia o el grado de expresión de aspectos como la depresión, melancolía, ansiedad, apoyo social o autoestima entre otros. Algunas de las más reconocidas son las siguientes:

- **Escala Edimburgo para la Depresión Postparto (EPDS):** Esta escala está dirigida a la detección precoz de signos de depresión postparto en el puerperio, realizando preguntas a la mujer sobre cómo se ha sentido en los últimos siete días. Se trata de un instrumento de autoevaluación que contiene 10 preguntas, con 4 opciones que se valoran de 0-3, siendo los valores más altos los que indican la presencia o intensidad de los síntomas. Esta escala además ha demostrado estar altamente aceptada por las madres y ser fácil de aplicar en la rutina diaria. Además, se está comenzando a usar para detectar cuadros depresivos en el embarazo, por lo que existen versiones validadas para mujeres que no se encuentran en el período del postparto (27).
- **Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Ham-D) (28, 29):** Se trata de una escala heteroaplicada que muestra de manera cuantitativa la intensidad del trastorno depresivo, siendo útil en

cualquier momento del embarazo o puerperio. La última versión consta de 17 ítems valorados de 0-4, donde los valores más altos muestran mayor intensidad de sintomatología depresiva (Anexo 3). Del mismo modo existe la escala de evaluación de Hamilton para la ansiedad, que permite determinar el grado de ansiedad generalizada del paciente, haciendo referencia a síntomas de ansiedad no ligados a depresión.

- **Subescala de ansiedad de Goldberg (Anexo 4) (6, 30):** Es una escala heteroaplicada que se realiza durante la entrevista clínica. Consta de 9 ítems, en los que los 4 primeros determinan si existe probabilidad de que el paciente presente un trastorno de ansiedad y, en caso de ser positivo, las últimas 5 confirman que existe un caso probable de trastorno de ansiedad si el resultado total es ≥ 4 .(37).

Figura 5. Relación de sentimientos identificados durante la gestación.



Fuente: Tomado con fines académicos de la Asociación Colombiana de Psiquiatría. Vol. 12; 2019.

Realmente es necesario en el momento de abordar la materna en su corto prenatal verla como un ente integral biológico y emocional, para lo cual se recomienda incluir en la práctica diaria de la consulta por medicina general u obstetricia el siguiente orden de examen mental en la historia clínica de rutina (38):

1. Descripción de la apariencia, habla y pensamiento,
2. Descripción general
 - Apariencia (postura, vestimenta y cuidado personal).

- Comportamiento y actividad sicomotora (manierismos, tics, gestos, comportamientos, estereotipado, hiperactividad).
- Actitud frente al examinador (cooperativo).
- Amigable, atento, interesado, franco, defensivo, apático, hostil, evasivo (39).

3. Humor-Afecto

- Humor (emoción sostenida de la percepción personal de la paciente al mundo).
- Afecto (respuesta presente de las emociones de la paciente, expresiones faciales, siendo; normal, plano, disminuido) (39).

4. Características del habla (cantidad, fluidez, tasa de producción y calidad)

- Precepción (describir alucinaciones o ilusiones) (39).

Abordaje terapéutico durante el embarazo y el postparto

Tabla 2. Seguridad de los fármacos en el embarazo.

Categoría	Seguridad	Descripción
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo
B	No se han descrito riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo	Estudios en animales no han evidenciado riesgo, pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos, pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse sólo en casos de no existencia de alternativas	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efecto adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos
X	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios

Tabla 2. Tomado con fines académicos de la clasificación de *Food and Drug Administration* (FDA). 2020.

El consenso actual es que una depresión durante el embarazo puede ser tratada con antidepresivos (después de una evaluación rigurosa del riesgo/beneficio: teratogénesis, malformaciones, complicaciones neonatales en particular). Puede decirse que existe un riesgo elevado de recaída (estimado en el 50%) durante el embarazo después de la suspensión de un tratamiento

antidepresivo (46-47). Este argumento estimula a continuar el tratamiento antidepresivo en las pacientes encintas que se benefician de él. En general, los antidepresivos utilizados son los ISRS (desde el primer trimestre), la venlafaxina, inclusive los antidepresivos tricíclicos (ATC; las aminas secundarias son preferibles a las terciarias). Se puede considerar que la administración de antidepresivos no se acompaña de un aumento de malformaciones, no tiene efecto (o poco), sobre el desarrollo psicomotor, induce frecuentemente un peso inferior al nacer, puede generar al nacimiento un síndrome de hiperactividad serotoninérgica (con los ISRS) y hay un riesgo de toxicidad anticolinérgica, que dura en promedio dos semanas, no contraindica la lactancia (sin embargo, es recomendable reducir las dosis de antidepresivo) (40-48).

En Francia se considera que la indicación preferencia de la prescripción de un antidepresivo es una depresión severa; en caso de depresión leve a moderada se privilegiará más bien el abordaje psicoterapéutico. En lo que concierne a las pacientes bipolares, se ha informado una tasa de recaída del orden del 50% dentro de las cuarenta semanas después de la suspensión de los estabilizadores del ánimo, lo que legitima la continuación del tratamiento durante el embarazo. Para el litio, el riesgo teratogénico se estima en el 0,05% (el riesgo de malformaciones, principalmente cardíacas, es inferior al 10%); para la carbamazepina y el valproato el riesgo de malformaciones como la espina bífida se estima entre el 0,5% al 3%. En general la lactancia está contraindicada para el litio (debido a un paso variable del litio a la leche materna, con riesgo de hipotonía, hipotermia y cianosis) y desaconsejada para la carbamazepina y el valproato (aunque este último pasa apenas débilmente a la leche materna) (41-42).

Conclusiones

A pesar de la persistencia de las controversias, la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran que las etapas de la vida hormonal de la mujer son fases que favorecen el padecimiento de trastornos del ánimo. En todo caso, los factores susceptibles de favorecer esta asociación son sólo parcialmente conocidos. Estos implican una interacción entre factores ligados a la personalidad/temperamento, factores de vida (traumatismos, estrés) y una

vulnerabilidad biológica (de la cual las modificaciones o alteraciones secretoras de esteroides sexuales son un dato fundamental). Estudios futuros deberán examinar la eficacia y la tolerancia de las estrategias hormonales (en particular de moduladores específicos de los receptores estrogénicos) y no hormonales (como los agentes noradrenérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos, antilglutamatergicos; y también las psicoterapias). Estos estudios permitirán una reelaboración necesaria de guías con el fin de optimizar las estrategias terapéuticas en los síndromes disfóricos premenstruales, las depresiones del pre y postparto, así como las de la peri y postmenopausia (43).

Numerosos estudios demostraron que el riesgo de TEAG es más alto después del primer parto, un fenómeno que podría ayudar a comprender su etiología. Asimismo, en diversos estudios, la frecuencia de psicosis puerperal fue más alta después de las primeras gestaciones; en cambio, la asociación entre el primer parto y la depresión posparto no psicótica es más controvertida, ya que los resultados de los trabajos al respecto han sido contradictorios, posiblemente en relación con los factores metodológicos de las investigaciones (44).

Por lo tanto, es posible que las asociaciones vinculadas tengan que ver, en gran parte, con el hecho de que las enfermas que presentaron trastornos psiquiátricos graves durante el embarazo o el parto hayan decidido no tener más hijos. Para analizar este punto en particular, se compararon los índices de episodios psiquiátricos en el primer período perinatal y en el segundo en las mujeres que tuvieron más de un hijo. La psicosis es una manifestación clínica típica de la eclampsia se sabe que existen importantes diferencias biológicas y psicosociales entre el primer embarazo y los posteriores, que podrían explicar, en parte, los hallazgos encontrados. El nivel de estrés y la preocupación relacionada con la maternidad son mayores durante la primera gestación. Así como en la mayoría de los casos la psicosis es típica de la eclampsia (45).

Finalmente, el campo del abordaje emocional de la mujer en gestación se encuentra poco exaltado y en ocasiones olvidado por el médico tratante, al punto que se ve al binomio madre hijo como un ente fisiopatológico a tratar y no como un ente neuroemocional, que engrana de cierto modo todo el aspecto psíquico de la materna el cual repercute directamente su estado de salud. Por tanto, la

invitación queda abierta a volcar el actual enfoque clínico en la consulta prenatal que recibe la paciente durante el embarazo (49).

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. Soares C, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: A continuum of vulnerability? J Psychiatry Neurosci 2017; 33: 331-43.
2. Duval F. Endocrinologie et psychiatrie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie 2017; 37-640.
3. Freeman E, Sondheimer S. Premenstrual dysphoric disorder: Recognition and Treatment. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2017; 5: 30-9.
4. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Guidelines for management. J Psychiatry Neurosci 2017; 25: 459-68.

5. Rapkin A, Winer S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017; 9: 157-70.
6. Wittchen H, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2017; 32: 119-32.
7. Cohen L, Soares C, Otto M, Sweeney B, Liberman R, Harlow B. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. *The Harvard Study of* 2017.
8. Takeda T, Tasaka K, Sakata M, Murata Y. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Women´s Ment Health* 2017; 9: 209-12.
9. Rubinow D, Schmidt P, Roca C. Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 2017; 44: 839-50.
10. Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian J. Differences in free estradiol and sex hormone-binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 93: 96-102.
11. Eriksson O, Bäckström T, Stridsberg M, Hammarlund-Udenaes M, Naessén T. Differential response to estrogen challenge test in women with and without premenstrual dysphoria. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 31: 415-27.
12. Fitzgerald M, Malone K, Li S, Harrison W, McBride P, Endicott J, et al. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2018; 154: 556-8.
13. Jarvis C, Lynch A, Morin A. Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 967-78. 2018.
14. Cunningham J, Yonkers K, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual bases neurobiológicas de vulnerabilidad psiquiátrica a lo largo de las etapas de la vida hormonal de la mujer *rev chil neuro-psiquiat* 2010; 48 (4): 292-306 www.sonepsyn.cl 305 dysphoric disorder. *harv rev psychiatry* 2018; 17: 120-37.
15. Rabin D, Schmidt P, Campbell G, Gold P, Jensvold M, Rubinow D, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 71: 1158-62.

16. Redei E, Freeman E. Preliminary evidence for plasma adrenocorticotropin levels as biological correlates of premenstrual symptoms. *Acta Endocrinol (Copenh)* 2018; 128: 536-42.
17. Girdler S, Pedersen C, Straneva P, Leserman J, Stanwyck C, Benjamin S, et al. Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 2018; 81: 163-78.
18. Roca C, Schmidt P, Altemus M, Deuster P, Danaceau M, Putnam K, et al. Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 88: 3057-63.
19. Landén M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *Depress Anxiety* 2003; 17: 122-9.
20. Bennett H, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson T. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obstet Gynecol* 2018; 103: 698- 709.
21. Cohen L, Altshuler L, Harlow B, Nonacs R, Newport D, Viguera A, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2018; 295: 499-507.
22. Hendrick V, Altshuler L, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics* 2018; 39: 93-101.
23. Chrousos G, Torpy D, Gold P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med* 2018; 129: 229-40.
24. Groer M, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 32: 133-9.
25. Souète E, Salvati E, Belugou J, Pringuey D, Candito M, Krebs B, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: Evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 2018; 28: 263-78.
26. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe A, Kayumov L, Pandi-Perumal S, et al. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2018; 7: 138-51.
27. Parry B, Meliska C, Sorenson D, López A, Martínez L, Nowakowski S, et al. Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 93: 54-60.

28. Parry B, Berga S, Kripke D, Klauber M, Laughlin G, Yen S, et al. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. *Arch Gen Psychiatry* 2019; 47: 1139-46.
29. Parry B, Udell C, Elliott J, Berga S, Klauber M, Mostofi N, et al. Blunted phase-shift responses to morning bright light in premenstrual dysphoric disorder. *J Biol Rhythms* 2019; 12: 443-56.
30. Parry B, Meliska C, Sorenson D, López A, Martínez L, Nowakowski S, et al. Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry* 2019; 165: 1551-8.
31. Altshuler L, Cohen L, Moline M, Kahn D, Carpenter D, Docherty J. Expert Consensus Panel for Depression in Women. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of Depression in Women. *Postgrad Med* 2019; (Spec No): 1-107.
32. Deutsch H. *La psychologie des femmes*. Tome 2, Paris: PUF, 1945.
33. Accortt E, Freeman M, Allen J. Women and major depressive disorder: Clinical perspectives on causal pathways. *J Women's Health (Larchmt)* 2019; 17: 1583-90.
34. Cohen L, Soares C, Vitonis A, Otto M, Harlow B. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2019; 63 (4): 385-90.
35. Schmidt P, Haq N, Rubinow D. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2019; 161: 2238-44.
36. Stewart D, Boydell K. Psychologic distress during menopause: Associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 2019; 23: 157-62.
37. Hay A, Bancroft J, Johnstone E. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 2010; 48 (4): 292-306 FABRICE DUVAL et al. 306 *www.sonapsyn.cl* *toms* in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 2019; 164: 513-6.
38. Dennerstein L, Smith A, Morse C, Burger H, Green A, Hopper J, et al. Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust* 2019; 159: 232-6.

39. Harlow B, Cohen L, Otto M, Spiegelman D, Cramer D. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: The Harvard study of mood and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2019; 56: 418-24.
40. Woods N, Mariella A, Mitchell E. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: Approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 81: 623-32.
41. Avis N, Brambilla D, McKinlay S, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 2019; 4: 214-20.
42. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 2019; 14: 117-26.
43. Schmidt P, Roca C, Bloch M, Rubinow D. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 2020; 15: 91-100.
44. Freeman E, Sammel M, Lin H, Nelson D. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2020; 63: 375-82.
45. Steinberg E, Rubinow D, Bartko J, Fortinsky P, Haq N, Thompson K, et al. A cross-sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry* 2020; 69: 973-80.
46. Soules M, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2020; 76: 874-8.
47. Halbreich U, Kahn L. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs* 2020; 15 (10): 797-817.
48. Schmidt P, Nieman L, Danaceau M, Tobin M, Roca C, Murphy J, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 183: 414-20.
49. Khine K, Luff J, Rubinow D, Schmidt P. The perimenopause and mood disorders. *Primary Psychiatry* 2020; 10: 44-7. 50. Schmidt P. Depression, the perimenopause.