



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE

Comparación de los niveles de estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona
en mujeres con Trastorno Bipolar tipo I, en fase de depresión y manía

TESIS QUE PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MEDICAS
PRESENTA:

Ma. del Consuelo Hernández González

Tutora:

Dra. Mónica Flores Ramos
Instituto Nacional de Psiquiatría

México D.F noviembre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para José Beltrán

Porque le ha puesto música a mi vida.

Agradecimientos

A todas las pacientes, porque la idea de obtener más conocimiento es poder proporcionar una mejor atención.

Quiero agradecer a mis maestras Claudia Becerra y Mónica Flores, porque han sido una gran fuente de inspiración.

Al Doctor Sánchez Bringas, porque me guía en el camino y me enseña a ser.

A mi familia, de sangre y no, porque al final están en el corazón y eso es lo que importa.

Índice

| | |
|--|----|
| Marco teórico..... | 7 |
| I. Trastorno Bipolar | 8 |
| II. Hormonas esteroideas sexuales | 9 |
| II- 1 Estradiol | 10 |
| II- 2 Testosterona | 10 |
| III-3 Dehidroepiandrosterona | 12 |
| III. Las hormonas y las mujeres | 13 |
| III.1 Ciclo menstrual | 13 |
| III.2 Trastorno disfórico premenstrual | 15 |
| III.3 Depresión posparto | 16 |
| III.4 Menopausia | 16 |
| IV. Antecedentes | 17 |
| V. Método..... | 27 |
| V.1 Justificación..... | 27 |
| V. 2 Planteamiento del problema | 28 |
| V.3 Objetivo general..... | 28 |
| V. 4 Hipótesis..... | 28 |
| V. 5 Diseño del estudio | 28 |
| V. 6 Criterios de inclusión | 28 |

| | |
|--|----|
| V. 7 Criterios de exclusión | 29 |
| V. 8 Variables | 29 |
| VI. Instrumentos | 30 |
| VI.1 Escala de depresión de Hamilton | 30 |
| VI.2 Escala de manía de Young | 31 |
| VI.3 Valores de referencia de los niveles hormonales | 33 |
| VII Procedimiento | 33 |
| VII.1 Análisis estadístico | 33 |
| VIII. Resultados | 34 |
| IX. Discusión | 42 |
| X. Conclusiones | 44 |
| XI. Consideraciones éticas | 45 |
| XII. Referencias bibliográficas | 48 |

Anexos

| | |
|---|----|
| Consentimiento informado familiar | 53 |
| Consentimiento informado paciente | 56 |

Lista de tablas

Tabla 1.- Episodio actual

Tabla 2.- Estado civil

Tabla 3.- Actividad que desempeña

Tabla 4.-Religión

Tabla 5. Escolaridad

Tabla 6.- Nivel socio económico

Tabla 7. Comorbilidad psiquiátrica

Tablas 8. Tratamiento farmacológico

Tabla 9.- Niveles hormonales por grupo

Tabla 10.- Correlación de los niveles hormonales y Escala de Manía de Young

Tabla 11.- Correlación de los niveles hormonales y Escala de depresión de Hamilton

Tabla 12.- Prueba de Levene

Comparación de los niveles de estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona en mujeres con trastorno bipolar, en fase de depresión y manía.

Marco teórico

I. Trastorno bipolar tipo I

El trastorno bipolar es la sexta causa de discapacidad a nivel mundial, según la OMS. Se estima una prevalencia de 0.2 a 1.6%, afecta de igual forma a hombres y mujeres.^{1, 2}

El trastorno bipolar es uno de las formas más severas de enfermedad mental y es caracterizada por alteraciones en el estado de ánimo, manía, hipomanía o depresión. La severidad de la manía o depresión es variable. Un grupo pequeño puede presentar solo episodios recurrentes de manía. El riesgo para desarrollar trastorno bipolar es de 0.5% al 1%, a nivel mundial y la incidencia de casos nuevos por año está en el rango de 0.01 para los hombres y 0.03% para las mujeres. La prevalencia a lo largo del tiempo se estima en 1.2% - 1.6% en EUA. El espectro bipolar se concibe como un *continium*, pudiendo presentarse como trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II, trastorno ciclotímico y trastorno bipolar no especificado.^{1,2,3}

La manía se caracteriza por elevación del estado de ánimo, disminución de la necesidad de sueño, aumento de la actividad intencionada, aumento en las actividades placenteras, taquipsiquia, taquilalia, verborrea, irritabilidad, con duración mínima de una semana, acompañada en ocasiones de componente psicótico, generando disfunción general. Los síntomas de la hipomanía son de menor intensidad y duración con respecto a la manía y no causa disfunción.^{3, 4, 5}

La depresión bipolar se presenta en ocasiones con características atípicas como hipersomnia e hiperfagia, astenia, adinamia, anhedonía, apatía, sentimientos de culpa,

minusvalía, ideas delirantes en relación al estado de ánimo, con cuadros de mayor duración, más difíciles de tratar y un peor pronóstico que la depresión unipolar.^{6, 7, 8}

El trastorno bipolar se asocia con un incremento en la comorbilidad en el eje I como trastorno de pánico con agorafobia, fobia social, uso de alcohol, uso de marihuana y en menor grado bulimia nerviosa. La historia de abuso sexual es dos veces más reportada en mujeres con trastorno bipolar.^{3, 4, 5, 6}

Generalmente se presenta en la tercera década de la vida, pero puede presentarse después. El trastorno bipolar es más prevalente, diferente a lo que se pensaba antes, en adolescentes y niños. En este grupo de edad la duración de los episodios es más larga, los síntomas pueden ser más crónicos, y la enfermedad puede ser indistinguible de la esquizofrenia, porque la psicosis está presente al inicio de la enfermedad.^{1, 2, 3, 4, 5}

II. Hormonas esteroideas

Todas las hormonas esteroideas tienen una estructura semejante, con diferencias químicas que conllevan alteraciones notables de la actividad bioquímica. La estructura básica es la molécula de ciclopentanoperhidrofenantreno. Está constituido por tres anillos de seis carbonos y uno de cinco carbonos. Un anillo es de benceno, dos de naftaleno y tres de fenantreno, al agregar un ciclopentano (anillo de cinco carbonos) se obtiene la estructura de ciclopentanoperhidrofenantreno del núcleo esteroideo (figura 1).⁹

Dentro de las hormonas esteroides, se encuentran los esteroides sexuales. Estos se dividen en tres grupos principales según el número de átomos de carbono que poseen. La serie con 21 carbonos comprende los corticoesteroides y los progestágenos y la estructura básica es el núcleo de pregnano. La serie de 19 carbonos engloba todos los andrógenos y se basa en el núcleo de androstano. Los estrógenos son esteroides con 18 carbonos basados en el núcleo de estrano.^{9, 10}

Las hormonas esteroideas gonadales son un grupo de hormonas que tiene un amplio campo de acción en la neuromodulación y en todos los estadios del neuro desarrollo, incluyendo la neurogénesis, sinaptogénesis, migración neuronal, crecimiento, diferenciación y muerte celular. También tienen la capacidad para modular la transcripción genómica al regular la síntesis de diversas enzimas y los receptores de proteínas. Estas acciones son específicas en tejidos y son moduladas por la presencia o ausencia de activadores y coactivadores. ^{9, 10}

Numerosos neurotransmisores y otros químicos pueden activar de manera directa los receptores esteroideos en ausencia de ligandos de esteroides y a la inversa, los esteroides gonadales pueden mostrar efectos moduladores sobre los receptores clásicos. ^{9, 10}

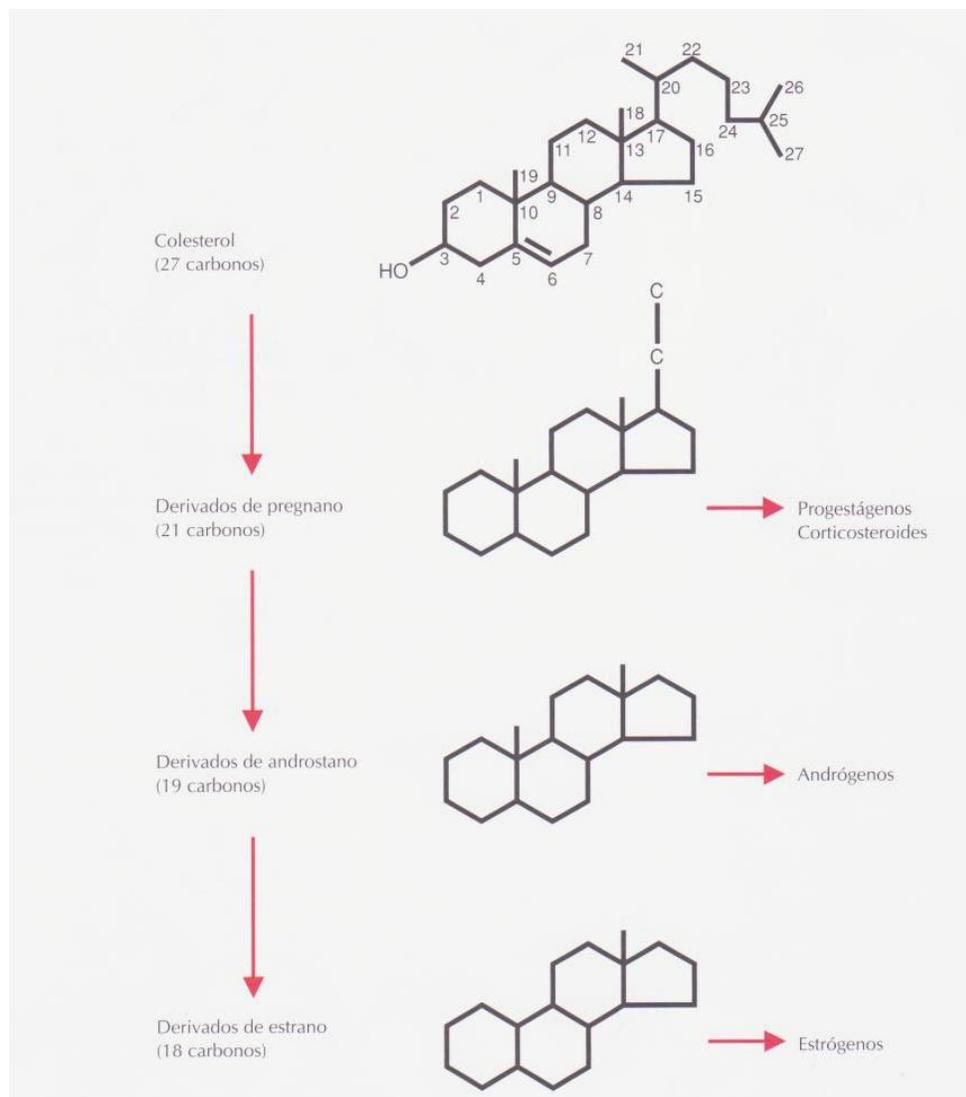


Figura 1: Hormonas esteroideas. Tomado de Speroff

1.- Estradiol

Hay evidencia de que el estradiol tiene influencia sobre la transmisión sináptica en el sistema nervioso central de los mamíferos. Modifica los mecanismos genómicos, además de modular la comunicación célula a célula. Estas alteraciones sinápticas son producidas por cambios en la respuesta celular y la activación de varios sistemas de receptores (canales iónicos y acoplados a la proteína G) y sus respectivos primeros mensajeros.^{9,10}

El estradiol puede modular la respuesta celular dependiente de los receptores inotrópicos de glutamato (NMDA y no NMDA). Puede alterar la unión de los receptores de opiodes, GABA y D2 de la dopamina. El estradiol también induce los factores de crecimiento facilitando la sinaptogénesis, protege del estrés oxidativo y regula la neurotransmisión (serotonina, norepinefrina y acetilcolina) sistemas asociados con la cognición y el ánimo.^{10,11}

Los estrógenos pueden mediar la expresión y las respuestas de andrógenos, progesterona, prolactina y hormona liberadora de gonadotropina, las cuales están implicadas en la actividad de las células B y la proliferación tumoral.¹²

2.- Testosterona

Dentro del cerebro la testosterona es metabolizada a estradiol, por la vía de la enzima de la aromatasa, presente en gran cantidad en el hipotálamo y la corteza. La aromatasa es abundante en el sistema nervioso central, hígado y tejido adiposo. La producción diaria de testosterona en mujeres jóvenes sanas, pre menopáusicas es aproximadamente de 300microgramos/día, aproximadamente el 5% de la producción en el hombre. En la circulación el 98% de la testosterona está unida a las proteínas, la mitad se une de manera débil a la albumina y el resto se une fuertemente a la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG). La fracción bio activa circulante de la testosterona se disocia rápidamente de la

albumina para difundirse en las células diana y unirse al receptor de andrógenos. El receptor de andrógenos se ha identificado en la corteza, en la glándula pituitaria, el hipotálamo, la región pre óptica, el tálamo, la amígdala y tronco encefálico. Los andrógenos tienen efectos sobre el comportamiento sexual, la libido, el control de la temperatura, el ritmo circadiano, la autoestima, la función cognitiva, la capacidad de aprendizaje, la fluidez en el lenguaje, la habilidad viso espacial. Se ha demostrado que la agresividad típicamente ocurre cuando existe un exceso de andrógenos, y no cuando los niveles de estos se encuentran en rango normal. ^{9,}

^{14, 15}

La testosterona tiene un receptor androgénico intracelular, el cual se encuentra distribuido en todo el cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central. Este receptor actúa sobre el ADN y afecta la producción del ARN mensajero, modificando así la síntesis de proteínas de las células. ^{14, 15}

Durante la embriogénesis la testosterona determina la diferenciación del cerebro y de los órganos sexuales. Después de la pubertad la mitad de la testosterona es producida en los ovarios, y en contraste con los estrógenos, la síntesis de testosterona permanece después de 15 años de la menopausia. ^{15, 16}

Existe una gran variabilidad en los niveles de testosterona en las mujeres y se ha detectado que disminuyen con la edad, a los 40 años la testosterona se ha reducido a casi la mitad de su valor a los 20 años. Previa a la menopausia los niveles circulantes de andrógenos disminuyen en la producción de los ovarios y en las glándulas suprarrenales y después de la menopausia los niveles de testosterona se reducen en un 50%, para ser cerca de 0.6 nmol/l. La ooforectomía bilateral reduce la testosterona en un 70%, cerca de 0.3nmol/l. ^{16, 17}

3.- Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La dehidroepiandrosterona es la hormona esteroidea mas abundante secretada por la corteza adrenal. En la circulación la pro hormona, la dehidroepiandrosterona sulfatada es activada para la forma no conjugada dehidroepiandrosterona en los tejidos periféricos. Aunque el efecto fisiológico de la dehidroepiandrosterona no está completamente claro, esta hormona aparece como precursor de los andrógenos y estrógenos, modula la respuesta inmune, favorece el crecimiento neuronal, inhibe la activación de la carcinogénesis, inhibe la aterosclerosis alterando la oxidación lípidica y el metabolismo de los carbohidratos. ^{9, 18, 19}

Las concentraciones séricas de la dehidroepiandrosterona sulfatada están directamente asociadas con el cáncer de mama en mujeres pos menopáusicas e indirectamente asociadas con la enfermedad cardiovascular y la corea de Huntington en los hombres. ^{9, 10, 18, 19}

Durante la infancia, la corteza adrenal presenta una reorganización masiva, en la cual la zona fetal amplia que existía desde el nacimiento tiene una regresión por mecanismos desconocidos, y la zona residual neo cortical se transforma en la zona glomerular y fasciculada. Con la involución de la zona fetal hay una disminución dramática de los niveles séricos de DHEA en el infante. Sin embargo, no hay evidencia de ninguna insuficiencia adrenocortical porque la producción de cortisol y aldosterona continúa. ^{9, 10, 18, 19}

En la pubertad, sin embargo, se ve un incremento progresivo en el interior del área cortical y la creación de la zona reticular; la transformación morfológica se acompaña por el incremento en la producción de la DHEA y DHEAS en el periodo peripuberal. ^{9, 18, 19}

La extensa producción de DHEA y DHEA –S en mujeres y hombres jóvenes muestra algunas diferencias. Los hombres tienen los niveles circulantes de DHEA y DHEA –S más altos que las mujeres y los máximos niveles de DHEA son alcanzados después de la

estimulación de la ACTH y también son mayores en los hombres más que en las mujeres. ^{9, 18,}

19

La dependencia de la DHEA a la estimulación por la ACTH es demostrada con la supresión de los niveles de DHEA en plasma en hombres y mujeres después de la supresión endógena de ACTH producida por el tratamiento con glucocorticoides exógenos. Aunque la porción circulante de la DHEA es originada en las gónadas de hombres y mujeres, la mayor cantidad de la DHEA y la DHEA –S es virtualmente producida por las adrenales. Los mecanismos responsables de las diferencias en la producción en hombres y mujeres no están claros. ^{18, 19, 20}

La DHEA y la DHEA –S viajan en el plasma ligadas de manera débil a la albumina, en contraste al cortisol, la testosterona y los estrógenos, los cuales se adhieren fuerte a las proteínas ligadoras. La secreción adrenal de la DHEA es episódica y muestra un ritmo diurno en paralelo con el cortisol. ^{18, 19, 20.} Las concentraciones bajas de DHEA sulfatada se asocian con la presencia de enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Se ha investigado la DHEA exógena como tratamiento para la intolerancia a la glucosa, dislipidemia, lupus y tumores sólidos, además de tratamiento alternativo en mujeres pos menopáusicas para la osteoporosis y para mejorar las funciones neuroendocrinas en los ancianos. ^{9, 19, 20}

III.- Las hormonas y las mujeres

III. 1.- Ciclo menstrual

El ciclo menstrual de las mujeres está controlado por factores endocrinos, autocrinos y paracrinos regulados por el desarrollo de los folículos ováricos, ovulación, luteinización, luteólisis y la remodelación del endometrio. El sistema hipotálamo – hipófisis-ovárico que se encuentra en un estado de relativo reposo durante la niñez se activa en la pubertad al aumentar la secreción de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH). La

GnRH se secreta en forma pulsátil e induce la síntesis y liberación de las gonadotropinas hipofisarias folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), que a su vez producen sobre el ovario la secreción de esteroides sexuales.^{9, 21, 22}

El ciclo menstrual es el período comprendido entre el comienzo de una menstruación y el inicio de la siguiente. Su duración promedio es de 28 días y se divide en dos períodos, la fase folicular, del día 1 al 14 y la fase lútea, del 15 al 28. Entre las dos fases se produce la ovulación. La fase folicular se caracteriza por el desarrollo de un conjunto de folículos de los cuales se va a producir un folículo dominante: el folículo destinado a ovular. La maduración folicular se produce por el estímulo de la FSH; los folículos secretan estrógenos y por un mecanismo de retroalimentación positiva inducen un pico de LH y se produce la ovulación. Los estrógenos de la fase folicular estimulan la proliferación del endometrio, lo que se conoce como fase proliferativa estrogénica. Después de la ovulación, el folículo ovulatorio se convierte en cuerpo lúteo y comienza a secretar progesterona, cuya acción es la transformación glandular del endometrio, que entra así en su fase secretoria o progestacional. El cuerpo lúteo comienza a declinar alrededor del día 23 del ciclo y disminuye progresivamente su secreción de esteroides, como consecuencia de lo cual se producen transformaciones vasculares en el endometrio que llevan a su desprendimiento, es decir, a la menstruación.^{9, 21, 22}

La causa precisa por la cual el ciclo menstrual se asocia con exacerbaciones de la enfermedad mental no es bien conocida. En algunas mujeres la migraña, aparece cuando disminuyen los niveles de estrógeno durante el ciclo menstrual y aparece durante la menopausia, cuando los niveles de estrógenos son bajos, con pequeñas fluctuaciones la migraña tiende a mejorar. El 80% de las mujeres embarazadas con migraña sin aura, no presentan migraña durante el tercer trimestre del embarazo. Cerca del 94% presentan migraña después del parto. El cese brusco de los estrógenos en 98 mujeres que recibieron hormona liberadora de gonadotropina como tratamiento para fertilización in vitro presentaron migraña en un 28.6% y 82% reportaron debilidad severa.^{21, 22, 23, 24, 25}

En las mujeres susceptibles los cambios hormonales asociados al ciclo reproductivo pueden provocar cambios en el afecto. Las diferencias en cuanto al sexo para la depresión se presentan durante la pubertad, el tiempo de mayor cambio en el eje neuroendocrino. De ese momento en adelante, las mujeres tienen mayor riesgo de presentar depresión a lo largo de la vida que los hombres.^{21, 22, 23, 24, 25}

III.2 - Trastorno disfórico premenstrual

Los cambios físicos y emocionales que se presentan en la fase premenstrual se han reconocido desde hace mucho tiempo, pero solo recientemente se ha reconocido como un diagnóstico y se realizaron guías para el tratamiento. Para realizar el diagnóstico de Síndrome premenstrual y Trastorno disfórico premenstrual se requieren por lo menos dos ciclos con un diario de síntomas, que ayudaría a determinar la gravedad del padecimiento y reconocer la presencia de otros padecimientos.

Los síntomas emocionales como tristeza, desesperanza, tensión, ansiedad, labilidad, pérdida de interés por las actividades, dificultad para concentrarse, fatiga, hipersomnia o insomnio, deben de ir acompañados de síntomas físicos como hipersensibilidad o crecimiento mamario, cefalea, edema, dolor articular o muscular, se presentan una semana previa a la menstruación y ceden en la primera semana del sangrado.

Entre el 2-8 % de las mujeres estadounidenses y europeas presentan síntomas de moderados a graves. No se conoce el mecanismo exacto que produce los síntomas, pero se sabe que las hormonas esteroideas sexuales están involucradas, quizá por la influencia sobre la serotonina y el GABA.

Las mujeres que presentan Trastorno disfórico premenstrual tienen mayor riesgo de presentar otros padecimientos psiquiátricos y el TDP predice riesgo para desarrollar un episodio depresivo.²⁶

III.3.- Depresión posparto

El posparto es considerado el tiempo de mayor riesgo para desarrollar depresión. La prevalencia de la depresión posparto se estima en 15%. Una de las hipótesis para explicar la depresión pos parto es la deficiencia de esteroides ováricos. Las fluctuaciones hormonales durante el embarazo y pos parto juegan un importante papel en la presentación de los síntomas depresivos. Los niveles de estrógenos se incrementan poco antes del parto, 1000 veces por encima de lo normal y caen dramáticamente después del parto con la expulsión de la placenta. ^{24, 25, 26}

III. 4.- Menopausia

La menopausia marca el fin de la edad reproductiva en la mujer, y es un período de cambios rápidos en el balance hormonal. Es un proceso que se caracteriza por ciclos menstruales anovulatorios, seguido de ciclos irregulares y culmina con el cese por completo de la menstruación. ^{27, 28, 29}

La prevalencia de depresión mayor en mujeres varía entre el 0-11%. En la premenopausia se reportan rangos de prevalencia de 5.8-11%, en la perimenopausia de 4-9.1% y en la posmenopausia de 1-9.8%. ^{24, 27, 28, 30, 31}

La relación entre los trastornos depresivos, las hormonas y la menopausia ha sido objeto de múltiples estudios. El incremento en la vulnerabilidad para presentar trastornos depresivos en mujeres se explica por el incremento en la prevalencia, en esta etapa. Las mujeres con menopausia inducida tienen incidencias más altas de depresión que las que presentan menopausia de manera natural. ^{27, 28, 31, 32}

Los síntomas psiquiátricos como depresión, agitación, insomnio, ansiedad no especificada, trastornos psicósomáticos y problemas psicosexuales se han reportado después de la histerectomía y/o ooforectomía. Los efectos de la privación abrupta de estrógenos

después de la ooforectomía es diferente en mujeres premenopáusicas y las mujeres posmenopáusicas. En mujeres jóvenes (menores de 48 años), la menopausia inducida fue asociada con un incremento en el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar trastornos de ansiedad y del afecto y estas mujeres tienen un riesgo mayor de depresión que las mujeres mayores que se les realizó histerectomía.^{28, 29, 33, 34}

La ooforectomía bilateral previo a la menopausia resulta no sólo en la caída brusca de los niveles circulantes de estrógenos, sino también en los niveles circulantes de progesterona y testosterona. En contraste, la ooforectomía después de la menopausia, no condiciona una caída súbita de las hormonas, dado que ya se presentó cambio hormonal gradual.^{28, 29}

Algunos estudios han encontrado una asociación negativa entre los síntomas depresivos y la DHEA, otros una asociación positiva y unos más no han encontrado relación.^{30, 31, 33, 34, 35}

IV. Antecedentes

Se han realizado diversos estudios buscando la asociación entre las hormonas esteroideas y el estado de ánimo. Dichos estudios se han enfocado predominantemente en la depresión mayor y en ocasiones en la distimia, dejando de lado el trastorno bipolar. Los estudios que se han realizado han sido poco concluyentes, ha sido difícil replicar los resultados, y por lo tanto se siguen realizando investigaciones.

Vogel en 1978, realizó un estudio sobre las anomalías en las hormonas esteroideas gonadales, encontrando que las mujeres deprimidas con ciclos ovulatorios tenían concentraciones plasmáticas de estradiol más altas que las mujeres con ciclos ovulatorios sin depresión. Se refiere que la producción de estradiol es la misma en ambos grupos de mujeres, sin embargo en las mujeres deprimidas la excreción renal está reducida. También encontró que las concentraciones plasmáticas de testosterona se encontraban elevadas en las mujeres

deprimidas en comparación con las no deprimidas, asociando la producción aumentada de testosterona en relación al estradiol en condiciones normales.³⁶

Sherwin, en 1987 reclutó a un grupo de mujeres que habían sido sometidas a histerectomía con ooforectomía bilateral, que habían presentado dos años antes un cuadro de depresión. Se realizaron 3 grupos, al primero de ellos con 22 participantes, se les administró una combinación de estrógenos y andrógenos intramuscular, cada mes, posterior a la cirugía. Al segundo grupo de 11 mujeres, se les administraron solo estrógenos y el tercer grupo control, con 11 mujeres, al que no se le dio terapia de reemplazo hormonal. Se les tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de testosterona y estradiol. A las mujeres con reemplazo hormonal se les tomaron 7 muestras de sangre y al grupo control solo dos muestras de sangre. Se les aplicaron las siguientes escalas: escala de acoplamiento marital, Inventario de Personalidad de Eysenck, Cuestionario General de Salud, lista de adjetivos afectivos, escala diaria de síntomas de menopausia. Se encontró que las mujeres que recibieron dosis altas de estrógenos presentaron menos síntomas disfóricos y mejoraron en la anergia en comparación con las que no recibieron tratamiento. Concluyeron que hay una relación entre las variaciones hormonales como la disminución de estradiol, con el incremento en el riesgo de padecer cuadros depresivos, encontrando una relación directa entre la disminución de los niveles de estradiol y el riesgo de depresión.³⁷

Markowitz, en 1998, presentó el caso de un paciente de 68 años de edad, sin historia de enfermedad psiquiátrica, que fue ingresado de manera involuntaria por presentar un cuadro de agitación psicomotriz, disminución de la necesidad de sueño y apetito, ideas delirantes, gastos innecesarios, cuadro que se presentó tres meses antes. En los seis meses previos había tomado DHEA como suplemento, para obtener beneficios en energía y potencia sexual. Inicialmente tomó 100mg, pero aumentó la dosis hasta 300mg/día. En el examen mental se

reportó verborrea, taquipsiquia, circunstancialidad y tangencialidad, ideas delirantes megalómanas, planes cuestionables. Se comentó antecedente de consumo de alcohol, sin presentar datos de abstinencia. Se le realizaron exámenes de laboratorio y gabinete que se reportaron como normales. No se encontraron datos de demencia o delirium. Se considero el diagnóstico de trastorno afectivo inducido por sustancias, considerando la DHEA como causante de dicho cuadro.³⁸ Seidman también en 1998, realizó un estudio donde se invitó a participar a personas que presentaran depresión y que estuvieran bajo tratamiento con Fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se incluyeron 5 pacientes hombres, menores de 55 años. Se determinaron sus niveles de testosterona que se encontraba en rangos de 200 a 350ng/dl. Se les aplico la entrevista estructurada del DSM IV, escala de depresión de Hamilton, para corroborar depresión mayor y descartar trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno por abuso de sustancias, síntomas psicóticos o riesgo suicida. Se mantuvo tratamiento previamente establecido, además se les administro 400mg de testosterona cada 2 semanas, por 8 semanas. Se definió respuesta como disminución del 50% en la escala de depresión de Hamilton. Se les ofreció continuar 6 semanas más de tratamiento, seguido de discontinuación con placebo después de semanas. La edad promedio fueron 40 años. Se encontró disminución de los síntomas a las dos semanas del uso de testosterona y mejoría en la calidad de vida, pero se reactivaron síntomas al suspenderla.³⁹

Wolkowitz y colaboradores en 1999, realizaron un estudio doble ciego controlado placebo vs DHEA para tratar cuadros de depresión mayor. Se reclutaron 22 personas, 12 hombres, 10 mujeres que cumplían criterios del DSM IV para depresión mayor (20 depresión unipolar y 2 con trastorno bipolar tipo II). Las edades comprendidas fueron de 33-53 años. Se les aplico la escala de depresión de Hamilton de 17 ítems. 11 paciente recibieron 90mg día de DHEA y 11 recibieron placebo, durante 6 semanas. Se encontró que los sujetos tratados con DHEA mostraron una mejoría significativa con el uso de antidepresivos, que quienes recibieron

placebo, indicada por los cambios en la escala de Hamilton. No se menciona como le fue a los pacientes con trastorno bipolar.⁴⁰ Otra investigación en 1999, fue la de Bloch quien trató la distimia con DHEA. Se reclutaron sujetos sanos, con edad promedio de 50 años. Se les evaluó durante 8 semanas, se les realizó valoración psiquiátrica y revisión médica completa. Se excluyeron sujetos que presentaran síntomas de hipertrofia prostática benigna, antecedentes familiares de cáncer de mama, enfermedades sistémicas y exámenes de laboratorio anormales. Se aplicó el SCID y el SADS-L. Para determinar la severidad del cuadro se aplicó el inventario de depresión de Beck, y una escala análoga visual (VAS), la escala de depresión de Hamilton y la escala Cornell de distimia. En un estudio doble ciego cruzado, se formaron dos grupos para administrar placebo y DHEA. Se encontró que la DHEA, pero no el placebo disminuyeron los síntomas depresivos, como anergia, anhedonia, apatía, tristeza, preocupación excesiva, pero no se observaron cambios en el apetito, sueño, ansiedad, irritabilidad, distractibilidad.⁴¹

En el 2000, Michael y colaboradores realizaron un estudio donde se incluyeron 3 grupos, pacientes con cuadro depresivo mayor, paciente con cuadro depresivo remitido y grupo control. En el grupo de depresión se incluyeron 44 personas, 32 mujeres y 12 hombres, con edades de 20-64 años. Estos pacientes no presentaban otro diagnóstico psiquiátrico. Para el grupo de depresión remitida se incluyeron 35 personas, 14 hombres y 21 mujeres, con un cuadro remitido parcial o totalmente. Para el grupo control fueron 41 personas, 14 hombres, 27 mujeres. Se les aplicaron escala de depresión de Hamilton, cuestionario breve de padecimientos psiquiátricos. Se realizaron 8 recolecciones de saliva 4 por la mañana y otras cuatro por la noche, en días consecutivos. Se encontró que la DHEA se encontró elevada en los hombres, sin importar la edad. Los niveles de DHEA matutina fueron menores en los pacientes deprimidos en comparación con el grupo control y la DHEA nocturna fue en los pacientes deprimidos que en los otros dos grupos. En el grupo de pacientes deprimidos se

encontró una correlación negativa entre el resultado de la escala de Hamilton y los niveles matutinos de DHEA. ⁴² Weber y colaboradores realizaron un estudio donde se incluyeron 11 mujeres en fase de pre y pos menopausia, con depresión severa medida con por lo menos 18 puntos de la escala de depresión de Hamilton, sin historia de abuso de sustancias, sin alteraciones médicas o neurológicas, sin uso de medicamentos psicotrópicos. En el grupo control fueron 11 mujeres sanas. Se incluyeron 6 mujeres en pre menopausia y 5 en pos menopausia, sin remplazo hormonal. Se les tomaron muestras de sangre durante el día para determinar los niveles de androstenediona, testosterona, DHT, cortisol, DHEA, ACT, LH, FSH y estradiol. Se encontraron los niveles de androstenediona, testosterona y DHT elevada en pacientes con depresión comparadas con los controles. También se encontraron niveles altos de cortisol y DHEA en pacientes deprimidas en comparación con los controles. ⁴³

Morrison en el 2001, reclutó 87 mujeres en peri y pos menopausia, se aleatorizaron para recibir estradiol y placebo encontrando una respuesta favorable en las mujeres peri menopáusicas, concluyendo que la eficacia del estradiol como tratamiento antidepresivo es dependiente del estadio en el que se encuentre la mujer y que en las mujeres pos menopáusicas se pierde efectividad. ⁴⁴ Fabian y colaboradores realizan un estudio sobre las concentraciones de DHEA, DHEA-S en la depresión. Se reclutaron 60 pacientes mayores de 60 años, hombres y mujeres, que participaban en un estudio doble ciego con nortriptilina y paroxetina, de 1995 a 1999. Cumplieron criterios para episodio depresivo mayor, en base a la entrevista estructurada del DSM IV. Todos los pacientes tenían una puntuación mayor a 15 en la escala de depresión de Hamilton y una calificación de 15 o más en el Mini mental de Folstein. Se comparó con un grupo control de personas sin enfermedad médica ni psiquiátrica, sin tratamiento con antidepresivo. Los pacientes se aleatorizaron a doble ciego para recibir nortriptilina (27), o paroxetina (33). Se tomaron muestras de sangre semanalmente, durante 12 semanas. Se encontró que los niveles basales hormonales eran similares en los grupos, sin

embargo, se observó un cambio con el tiempo entre los grupos. En el grupo que respondió al tratamiento los niveles de DHEA fueron más bajos en la semana 12 que en la semana 0, situación que no se presentó en los otros grupos. Los cambios en los niveles de DHEA se presentaron tanto en el grupo tratado con paroxetina como el de nortriptilina, sin importar el sexo.⁴⁵

Schmidt en el 2002 evaluó a los niveles de la hormona Foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), Estrona, Estradiol, dehidroepiandrosteniona (DHEA), testosterona libre y total, en mujeres en perimenopausia que presentaban primer cuadro depresivo, comparado con mujeres sin depresión, de la misma edad y en perimenopausia. Se reclutaron mujeres de 40-55 años, que presentaran alteraciones menstruales en los últimos seis meses, pero no más de un año de amenorrea. Se realizó la entrevista estructurada en base al DSM III, para establecer diagnóstico, la escala de depresión para estudios epidemiológicos, se les tomaron muestras de sangre cada dos semanas durante 2 meses. Para el grupo control fueron mujeres de 40-55 años, en perimenopausia, se les realizó la entrevista estructurada para descartar síntomas depresivos actuales o previos. El primer grupo consto de 21 mujeres deprimidas y 21 mujeres no deprimidas en perimenopausia, se les tomo cada dos semanas una muestra de sangre, sin estandarizar el momento de la muestra. Para el segundo grupo se incluyeron 26 mujeres deprimidas y 24 mujeres no deprimidas en perimenopausia, se tomo una sola muestra de sangre, por la mañana entre las 730-930. En ambos grupos se encontraron niveles bajos de DHEA en las mujeres deprimidas en comparación con las que no lo presentaban. También se encontraron niveles bajos de estrona en mujeres en perimenopausia y post menopausia en mujeres deprimidas en comparación con las no deprimidas. No se encontró diferencia en los niveles de testosterona entre las mujeres deprimidas con o sin síntomas vasomotores.⁴⁶

Assies en el 2004 realizo un estudio para comparar los niveles de cortisol y DHEA en pacientes con depresión unipolar, comparados con un grupo control, pareados por edad, sexo e índice de masa corporal. Trece pacientes fueron incluidos, del programa de trastornos afectivos. Se incluyo a quienes cumpliera criterios para el DSM IV. Se les realizo entrevista semi estructurada, escala de depresión de Hamilton, con puntuación mayor a 17 puntos, con edades entre 18 a 65 años. En el grupo control se incluyeron 13 sujetos sanos, sin enfermedades medicas, sin consumo de alcohol o sustancias, sin trastornos psiquiátricos. Se obtuvieron dos muestras de saliva en un mismo día, a las 8am y las 10pm. Se encontraron elevados los niveles de DHEA en los pacientes deprimidos, en relación al grupo control, pero no se encontró diferencia en los niveles de cortisol. ⁴⁷

En el 2006 Schmidt y colaboradores realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo vs DHEA, en hombres y mujeres de 40 – 65 años de edad, evaluados en el Instituto Nacional de salud Mental. Se les aplicaron la escala de depresión de Hamilton de 17 reactivos y el Inventario de depresión de Beck. Se les administro DHEA 30mg 3 veces al día, durante 3 semanas y posteriormente 150mg 3 veces al día, durante 3 semanas más. 52 pacientes fueron aleatorizados. Completaron el estudio 46 pacientes, 23 hombres y 23 mujeres. 19 mujeres y 9 hombres cumplieron criterios para depresión mayor y los demás depresión menor. En 23 sujetos, 12 mujeres y 11 hombres, se observo que disminuyo en un 50% la puntuación de la escala de depresión de Hamilton después de 6 semanas de tratamiento con DHEA en comparación con 13 sujetos que recibieron placebo. 16 sujetos, 9 mujeres y 7 hombres presentaron remisión de síntomas durante el tratamiento con DHEA, pero no con placebo. ⁴⁸

McIntyre estudio la asociación entre los niveles de testosterona y los síntomas depresivos. Realizo un estudio donde reunió a 44 hombres deprimidos y 50 no deprimidos, con rango de edad de 40-65 años. Los pacientes deprimidos cumplieron criterios diagnósticos del DSM IV TR, además de aplicar escala de depresión de Hamilton de 17 reactivos, con un mínimo de 16

puntos, además del inventario de depresión de Beck de 21 reactivos para determinar la gravedad de la depresión. Se tomo una solo muestra de sangre, que se obtuvo por la mañana. Se determinaron los niveles de testosterona libre y testosterona total. Se encontró que los niveles de testosterona libre era menor en el grupo de depresión comparado con el grupo control. También se encontró una disminución significativa de los niveles de testosterona total en el grupo de depresión. En función de la regresión logística indicaron que el diagnóstico de Trastorno depresivo mayor es un predictor significativo de bajos niveles de testosterona libre. ⁴⁹

Gallichio y colaboradores en el 2007 realizaron un estudio en mujeres en perimenopausia y pre menopausias, encontrando mayor reporte de síntomas depresivos en las mujeres en perimenopausia, sin encontrar relación en las mujeres en la menopausia.⁵⁰ Morsink y colaboradores obtuvieron datos del estudio de salud, envejecimiento y composición corporal, donde se reunieron 2855 pacientes, hombres y mujeres de 70-79 años de edad. Se les aplico la Escala de depresión de estudios epidemiológicos, además de determinar los niveles de testosterona, testosterona libre y DHEA. Se encontró que los niveles de DHEA-S eran asociados de manera inversa a los síntomas depresivos, tanto en hombres como en mujeres. Los niveles de testosterona libre en las mujeres se asociaron inversamente con los síntomas depresivos. En los hombres que se encontraron niveles muy bajos de testosterona presentaron mayores síntomas depresivos que los hombres con niveles normales de testosterona. ⁵¹

Markianos y colaboradores realizaron un estudio para investigar los niveles en plasma de testosterona, y DHEA, donde reunieron a 61 pacientes, 18 hombres y 43 mujeres con distimia. Se estableció diagnóstico con la entrevista clínica estructurada del DSM IV. Se excluyeron a pacientes con trastornos psicóticos, abuso de sustancias, o trastorno depresivo recurrente. La severidad de los síntomas se evaluó con la escala de depresión de Hamilton. Se utilizo grupo control con 36 hombres y 75 mujeres sanas, pareadas con sexo y edad. Se les

tomaron muestras de sangre por la mañana. 5 de los 18 hombres y 16 de las 43 mujeres presentaron inicio temprano de la enfermedad. En el grupo de las mujeres con distimia, los niveles de testosterona fueron 18% más bajos que el grupo control. Los niveles más bajos fueron en el grupo de las mujeres pre menopáusicas. La diferencia en los niveles solo se observó en el grupo de los hombres. Respecto a los niveles de DHEA se encontraron bajos en hombres y mujeres respecto al grupo control. En las mujeres la reducción se observó tanto en las pre como pos menopáusicas. No se encontraron diferencias en los niveles de cortisol entre los pacientes y el grupo control, excepto en el grupo de pacientes en post menopausia y el grupo control.⁵²

Souza y colaboradores en el 2008 realizaron un estudio longitudinal con hombres y mujeres mayores de 50 años, residentes de Londres. Se incluyeron 3009 pacientes. Se aplicó la Escala de depresión para estudios epidemiológicos (CES-D), para identificar la población con riesgo para desarrollar depresión, se determinaron los niveles de DHEA y se les dio seguimiento a 4 años. Se encontró que el 11% de los participantes tenían depresión al inicio y el 10% la desarrolló durante el estudio. Se encontró una disminución del 17% en personas con cuadro depresivo grave, comparado con quienes presentaban cuadro depresivo leve. Concluyeron que los bajos niveles de DHEA predicen cuadros depresivos en hombres y mujeres. También encontraron una asociación inversa con la incidencia de la severidad de la depresión, pero solo se observó en hombres. No se encontró relación entre los niveles de DHEA y la persistencia de la depresión.⁵³

Markopoulou y colaboradores realizaron un estudio donde se midieron los niveles de cortisol, DHEA y su porción molar en pacientes con depresión resistente, comparados con un grupo control, pareados por edad, género e índice de masa corporal. Se incluyeron 28 pacientes con diagnóstico de depresión resistente a tratamiento, se incluyeron 40 controles

sanos. Todos los pacientes fueron evaluados por un experto y se les aplicaron la escala de depresión de Hamilton de 21 reactivos, el mini mental, inventario de ansiedad de Beck, índice de calidad de sueño de Pittsburgh y el cuestionario de eventos de la vida. Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de cortisol y DHEA. Se encontró que los niveles de cortisol eran elevados en pacientes deprimidos en comparación del grupo control, pero no se encontró diferencia en los niveles de DHEA. La relación cortisol/DHEA se encontró elevada significativamente en pacientes deprimidos. También se encontró que los pacientes que no respondieron al tratamiento tenían niveles bajos de DHEA, en comparación con los que respondieron a tratamiento.⁵⁴

Fabian en el 2012 realizó un estudio donde se midieron las concentraciones de testosterona en hombres y mujeres, con depresión, ansiedad, fobia social con o sin agorafobia. Se incluyeron 722 hombres y 1380 mujeres, con rangos de edad de 18 – 65 años. Se les aplicó entrevista estructurada del DSM IV para establecer diagnóstico de cuadro depresivo o ansioso a lo largo de la vida, así como un inventario para síntomas depresivos para determinar la gravedad de los síntomas, además de Inventario de Ansiedad de Beck para determinar las características psíquicas y somáticas de la ansiedad. Se tomaron 6 muestras de saliva, cuatro por la mañana y 2 por la noche. Se encontró que en los trastornos depresivos, el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia social y agorafobia los niveles de testosterona en saliva eran menores en mujeres, pero no en los hombres que presentaban los mismos diagnósticos. Los niveles de testosterona fueron menores en mujeres con cuadros recurrentes de depresión en comparación con los controles.⁵⁵ Giltay y colaboradores realizaron un estudio cohorte longitudinal. Se incluyeron 2329 participantes con diagnóstico de depresión o ansiedad y 652 controles sanos. El promedio de edades fueron de 18 -65 años. Se les aplicó la entrevista estructurada del DSM IV para evaluar los padecimientos psiquiátricos, además de un auto reporte de síntomas depresivos, Inventario de ansiedad de Beck y cuestionario de miedo de 15

reactivos. Se tomaron muestras de saliva para determinar niveles de testosterona, encontrando que en el trastorno depresivo, el trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y agorafobia las mujeres tenían niveles más bajos de testosterona, pero no los hombres. Los niveles de testosterona fueron menores en mujeres con cuadros recurrentes de depresión en comparación con los controles.⁵⁶

Se reclutaron pacientes de 18 a 65 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno bipolar, con base al SCID, seleccionados de servicios médicos de noreste de Inglaterra. El estudio formaba parte de un programa que evalúa la eficacia de los antagonistas de los glucocorticoides en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Los pacientes se encontraban estables, pero sintomáticos. Todos los pacientes estaban tomando medicamento, por lo menos seis semanas previas al estudio. Se formó un grupo control. Se tomaron muestras de sangre, en cuatro ocasiones, con un intervalo de 30 minutos entre cada toma. No se encontraron diferencias en los niveles en la relación cortisol/DHEA en los grupos, pero se encontró una elevación de la DHEA en los pacientes con esquizofrenia, comparados con los pacientes con trastorno bipolar.⁵⁷

V. Método

V1. Justificación

El trastorno bipolar es uno de los padecimientos psiquiátricos que más disfunción genera. Se sabe poco respecto a la etiología de la enfermedad y se ha relacionado con diversos sistemas, entre ellos las hormonas esteroides. Se han realizado diversos estudios en depresión unipolar y alteraciones hormonales, sin embargo no se ha considerado en la mayoría de los estudios el trastorno bipolar. Conocer el papel que tienen las hormonas esteroideas sexuales en los episodios de depresión o manía en el trastorno bipolar tipo I, podría contribuir a

la comprensión del efecto que tienen las diferentes etapas de la vida reproductiva sobre el curso de la enfermedad y proponer alternativas de prevención y tratamiento.

V2. Planteamiento del problema

Se ha observado que existe una relación entre los trastornos afectivos y las alteraciones hormonales, situación que se ha estudiado predominantemente en la depresión unipolar, pudiendo determinar las alteraciones que se presentan. Sin embargo en el trastorno bipolar existen poco estudios, y no existen datos suficientes para poder determinar las alteraciones que se presentan. Se requieren de un mayor número de estudios para poder intentar conocer la influencia de los cambios hormonales, en las diferentes fases del trastorno bipolar.

V3. Objetivo general

El objetivo del estudio fue comparar los niveles séricos de estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona en mujeres con Trastorno bipolar tipo I en fase depresiva y fase de manía.

V4. Hipótesis:

Los niveles de estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA) se encontrarán disminuidos en la fase depresiva del TBP tipo I comparados con la fase de manía.

Los niveles de estradiol, DHEA y testosterona se encontrarán elevados en la fase de manía del TBP I comparados con la fase depresiva.

V5. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, homodémico.

V6. Criterios de inclusión

- Mujeres

- 18 a 45 años
- Trastorno Bipolar tipo I
- Fase depresión o manía
- Que acepten participar y firmen consentimiento informado

V7. Criterios de exclusión

- Uso de anticonceptivos hormonales
- Dependencia a sustancias psicoactivas
- Alteraciones endocrinas que alteren el ciclo menstrual
- Embarazo
- Infertilidad relacionada a alteraciones hormonales

V8. Variables:

| Variables operacionales | |
|---|--|
| Trastorno Bipolar tipo I | Criterios del DSM IV |
| Episodio depresivo del TBP I | Cumplir criterios del DSM IV para depresión, además de puntuación de 13 en la escala de Hamilton |
| Episodio de manía del TBP I | Cumplir criterios del DSM IV para manía, además de puntuación de 15 en la escala de Young |
| Niveles séricos de Estradiol | Niveles en sangre de estradiol, medidos en picogramos, determinados en el laboratorio del Instituto Nacional de Psiquiatría. |
| Niveles séricos de Testosterona | Niveles en sangre de estradiol, medidos en picogramos, determinados en el laboratorio del Instituto Nacional de Psiquiatría |
| Niveles séricos de Dehidroepiandrosterona | Niveles en sangre de estradiol, medidos en picogramos, determinados en el laboratorio del Instituto Nacional de Psiquiatría |

VI. Instrumentos de medición

VI.1 Escala de depresión de Hamilton

Consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. Es administrado por un clínico. El marco de referencia temporal es en el momento de la entrevista, excepto para algunos ítems, como los del sueño en que se exploran los 2 días previos. Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Proporciona una puntuación global de la gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices; melancolía, ansiedad y sueño. También se ha descrito un factor de vitalidad enlentecimiento. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech son los siguientes:

- 0 -7 no depresión
- 8-12 depresión menor
- 13 – 17 menos que depresión mayor
- 18 – 29 depresión mayor
- 30- 52 más que depresión mayor.

Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen.⁵⁸

VI.2 Escala de manía de Young

La Escala de Manía de Young (Mania Rating Scale, MRS) fue elaborada por Young RC y cols en 1978, con la intención de construir una escala que pudiera ser administrada por clínicos tras una breve entrevista, frente a otras escalas basadas solamente en la observación como la Escala de Calificación del Estado Maníaco de Beigel.

Es un instrumento de cuantificación de síntomas que consta de 11 ítems, con 5 opciones en cada uno, que reflejan grados crecientes de intensidad sintomática. La selección de los ítems es empírica, y se basa en una selección de los síntomas considerados como nucleares de la fase maniaca del trastorno bipolar.

Su aplicación debe requiere una estandarización previa y se realiza durante o tras una entrevista clínica. La asignación de niveles de severidad se basa en el informe subjetivo del paciente referido a las 48 horas previas, y en la observación del su comportamiento por el clínico durante la entrevista, con mayor énfasis en este último aspecto.

El entrevistador selecciona, para cada ítem, el nivel de intensidad / gravedad sintomática que mejor se ajuste a la situación clínica del paciente. Cada opción puntúa en un rango de 0 a 4, excepto 4 ítems (irritabilidad, expresión verbal, trastornos formales del pensamiento y agresividad) que tienen mayor peso en el global y puntúan doble (0, 2, 4, 6, 8). La ponderación doble de estos ítems se justifica por la pobre o nula cooperación en la entrevista clínica de los pacientes graves.

El rango total de la escala es de 0 – 60 puntos. No hay puntos de corte establecidos ni tampoco estratificación por niveles de severidad, y podemos encontrar distintos criterios en la bibliografía.

En los ensayos clínicos, el criterio de respuesta terapéutica más utilizado es la reducción en un 50 % de la puntuación pre-tratamiento, y menos frecuentemente la reducción

de la puntuación por debajo de un determinado valor (por ej. < 14). Para selección de sujetos se han utilizado puntos de corte que van desde < 6 para definir el estado eufímico, hasta > 24 en reclutamiento de pacientes para ensayo terapéutico.

Para definir niveles de severidad, pueden ser orientativa la categorización de Pope HG, quien establece tres niveles (<10, 10-19, >19) que corresponden a hipomanía, manía leve y manía moderada-severa. En el trabajo de validación original los autores de la escala dividieron a los pacientes en cuatro niveles de severidad y las puntuaciones medias obtenidas en cada uno de ellos fueron de 12.5, 19.3, 25.5 y 37.9, valores estos que también pueden ser orientativos.

La Escala de Manía de Young es actualmente el instrumento más utilizado por clínicos e investigadores en este ámbito, con una probada validez para evaluar la gravedad / intensidad sintomática y la respuesta al tratamiento.

La fiabilidad inter observadores de la escala en su conjunto es muy alta (0.93) y la de los items es algo más heterogénea (0.66-0.92). La validez concurrente frente a otras escalas, como la de Beigel o la de Petterson, es alta, con un índice de correlación entre 0.71 y 0.89. Las puntuaciones de la escala discriminan bien entre distintos niveles de severidad, se correlacionan con la necesidad de cuidados (hospitalización, días de hospitalización) y son sensibles al cambio terapéutico.⁵⁹

En México se realizó la validación por Apiquian en 1997, reportando una consistencia interna medida con el alfa de Cronbach de 0.84. El coeficiente de correlación intra clase es de $r=0.98$. Respecto a la validez diagnóstica se obtuvieron los valores de sensibilidad 96%, especificidad 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 96%.⁶⁰

VI.3 Valores de referencia de las hormonas esteroides sexuales

| Niveles hormonales normales de acuerdo al Instituto Nacional de Psiquiatría | | | |
|---|--------------------|------------------|-----------------|
| Hormona | Fase | Valores en suero | |
| Estradiol | Folicular temprana | 20-145pg/ml | 74-532 pmol/l |
| Testosterona libre | Folicular temprana | 3-19pg/ml | 10.4-65.9pmol/l |
| Testosterona total | Folicular temprana | 6-86ng/dl | 0.21-2.98nmol/l |

VII. Procedimiento

Se incluyó a las pacientes del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, tanto de la clínica de Trastornos del afecto, como a las pacientes hospitalizadas, que se encontraran en fase de depresión o manía del Trastorno bipolar tipo I. Se les invitó a participar, se les explico en qué consistía el protocolo, aceptaron y firmaron consentimiento informado. Se realizó una entrevista clínica, realizada por psiquiatras graduados, para establecer el diagnóstico de Trastorno bipolar, en funciones de los criterios del DSM IV, se obtuvieron las variables socio demográficas y antecedentes gineco obstétricos. Se les aplicaron a todas las pacientes las escalas de manía de Young y Hamilton de depresión, para descartar cuadros mixtos. Posteriormente se les envió al laboratorio para obtener la muestra de sangre, en el día 3 del ciclo menstrual (fase folicular temprana) y obtener los valores séricos de estradiol, testosterona y DHEA. Finalmente se realizó una base de datos en el programa SPSS, para realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos.

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio de análisis clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría.

VII. 1 Análisis estadístico

En análisis descriptivo de los datos socio demográficos incluyó medidas de tendencia central y de dispersión dependiendo del tipo de variable. Se compararon los niveles séricos de

hormonas por medio de la prueba t, se correlacionaron los niveles séricos hormonales con las puntuaciones en las escalas de depresión y manía a través de la prueba de Pearson. La homogeneidad de las varianzas en los niveles hormonales se verificó previamente con la prueba de Levene. Todos los niveles de significancia se establecieron en 0.05.

El análisis se llevó a cabo con el programa SPSS versión 20.

VIII. Resultados

Se evaluaron 36 pacientes, en el período de julio del 2015 a julio del 2016. Completaron el estudio nueve pacientes con un episodio depresivo del trastorno bipolar tipo I y 21 en cuadro de manía (tabla 1). La edad promedio fue 31.1 años (18- 44). El 66.7 % (24) de las pacientes se encontraban solteras al momento del estudio, 27.8% (10) casadas o en unión libre y el 5.7% (2) se encontraban divorciadas o separadas (tabla 2). Respecto a la ocupación el 33% (11) son empleadas, un 16.7 (6) son estudiantes y otro tanto se encuentran retirados, el 13.9% son amas de casa (Tabla 3). La religión predominante fue la católica, con un 55.6% (N=20), seguidos de pacientes que se declararon ateas 19.4% (n=7) (Tabla 4). Las participantes del estudio tenían escolaridad mínima de primaria y secundaria 11.1% (n=4), el 38.9% (n=15) tenían nivel bachillerato completo. El 30.8% (n= 11) una carrera universitaria completa o trunca y solo el 8.4% (n=3) un posgrado (Tabla 5).

El nivel socioeconómico que predominó fue el nivel 1 con 41.7% (n=15), seguido del nivel 2 con 22.2% (n=8), solo una participante en los niveles 5 y 6 respectivamente 2.8% (tabla 6). El 88.9% (n=32) no presentaban comorbilidad psiquiátrica, el 5.6% (n=2) presentaban un trastorno de personalidad tipo Límite y solo un paciente (2.8%) presentó un trastorno de ansiedad agregado (tabla 7).

En cuanto al tratamiento farmacológico, el 56% estaba siendo manejada con valproato de magnesio, 36.4 % tenían manejo con quetiapina, y 33% con litio, los cuales son los estabilizadores del ánimo que más se usan, en monoterapia o en combinaciones (Tabla 8).

Los niveles de estradiol, testosterona total y testosterona libre por grupo se muestran en la tabla 9. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de las hormonas sexuales esteroideas por grupo, sin embargo se encontró una correlación entre los niveles de la testosterona libre y algunos de los reactivos de la escala de manía de Young, en las pacientes con manía y una correlación entre el estradiol y algunos reactivos de la escala de depresión de Hamilton en las pacientes con cuadro depresivo.

Se encontró una correlación negativa entre los niveles de testosterona libre y los reactivos que califican la euforia ($r = -0.508, p < 0.05$), disminución de la necesidad de sueño ($r = -0.440, p < 0.05$), curso del pensamiento ($r = -0.510, p < 0.05$) y la conciencia de enfermedad ($r = -0.534, p < 0.05$) para las pacientes que presentaban cuadro de manía (Tabla 10).

En relación a la correlación entre los niveles hormonales y la escala de depresión de Hamilton en las pacientes con depresión, se encontró una correlación con el estradiol y las ideas suicidas ($r = 0.527, p < 0.05$) y los síntomas somáticos generales ($r = 0.559, p < 0.05$) (Tabla 11).

| Tabla 1. Episodio actual del Trastorno Bipolar | | |
|---|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Manía | 27 | 75.0 |
| Depresión | 9 | 25.0 |
| Total | 36 | 100.0 |

| Tabla 2. Estado civil | | |
|------------------------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Soltero | 24 | 66.7 |
| Casado o unión libre | 10 | 27.8 |
| Divorciado o separado | 2 | 5.6 |
| Total | 36 | 100.0 |

| Tabla 3. Actividad que desempeñan las participantes al momento de estudio | | |
|--|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Desempleado | 4 | 11.1 |
| Hogar | 5 | 13.9 |
| Estudiante | 6 | 16.7 |
| Empleado | 11 | 30.6 |
| Auto empleado | 3 | 8.3 |
| retirados | 6 | 16.7 |
| Total | 35 | 97.2 |
| Perdidos | 1 | 2.8 |
| Total | 36 | 100.0 |

| Tabla 4. Religión que practican las participantes | | |
|--|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Ateo | 7 | 19.4 |
| Católico | 20 | 55.6 |
| Cristiano | 2 | 5.6 |
| Judío | 1 | 2.8 |
| Testigo de Jehová | 6 | 16.7 |
| Total | 36 | 100.0 |

| Tabla 5. Escolaridad en años | | |
|-------------------------------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| 6-9 | 4 | 11.1 |
| 10-13 | 15 | 38.9 |
| 14- 17 | 11 | 30.8 |
| 18-20 | 3 | 8.4 |
| Perdidos en el sistema | 3 | 8.4 |
| Total | 36 | 100 |

| Tabla 6. Nivel socioeconómico | | |
|--------------------------------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| 1 | 15 | 41.7 |
| 2 | 8 | 22.2 |
| 3 | 7 | 19.4 |
| 4 | 2 | 5.6 |
| 5 | 1 | 2.8 |
| 6 | 1 | 2.8 |
| Total | 34 | 94.4 |
| Perdidos | 2 | 5.6 |
| | 36 | 100 |

| | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------------|------------|------------|
| Sin comorbilidad | 32 | 88.9 |
| Trastornos de ansiedad | 1 | 2.8 |
| Trastornos de personalidad | 2 | 5.6 |
| Total | 35 | 97.2 |
| Sistema | 1 | 2.8 |

| | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|------------|------------|
| Clonazepam | 14 | 38.8 |
| Haloperidol | 4 | 11.1 |
| Lamotrigina | 5 | 13.8 |
| Litio | 12 | 33.3 |
| Lorazepam | 5 | 13.8 |
| Olanzapina | 11 | 30.5 |
| Quetiapina | 13 | 36.1 |
| Risperidona | 7 | 19.4 |
| Valproato de magnesio | 20 | 55.5 |

Se muestran los medicamentos por las participantes, se determina la frecuencia y el porcentaje.

| | Episodio | N | Media | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|--------------------|-----------|----|-----------|-----------------|------------------------|
| Estradiol | Manía | 21 | 45.833333 | 25.5994987 | 5.5862686 |
| | Depresión | 9 | 55.577778 | 26.2991339 | 8.7663780 |
| Testosterona libre | Manía | 20 | 2.098500 | 2.1796699 | .4873890 |
| | Depresión | 9 | 3.691111 | 5.3026230 | 1.7675410 |
| Testosterona total | Manía | 20 | .412000 | .1889472 | .0422499 |
| | Depresión | 9 | .321111 | .1247442 | .0415814 |

Se reportan las medias, desviación típica y error típico de los niveles séricos estradiol, testosterona libre y testosterona total grupo. Los niveles de estradiol y testosterona libre se midieron en picomoles y la testosterona total en nanomoles.

Tabla 10.- Correlación de niveles hormonales y Escala de Young

| | | Testosterona Libre | Testosterona Total | Estradiol |
|---------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Testosterona libre | Correlación de Pearson | 1 | .345 | -.292 |
| | Sig. (bilateral) | | .067 | .131 |
| | N | 29 | 29 | 28 |
| Testosterona Total | Correlación de Pearson | .345 | 1 | -.047 |
| | Sig. (bilateral) | .067 | | .811 |
| | N | 29 | 29 | 28 |
| Estradiol | Correlación de Pearson | -.292 | -.047 | 1 |
| | Sig. (bilateral) | .131 | .811 | |
| | N | 28 | 28 | 30 |
| Y Euforia | Correlación de Pearson | -.508* | .050 | .344 |
| | Sig. (bilateral) | .022 | .835 | .138 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Hiperactividad | Correlación de Pearson | -.241 | .068 | .127 |
| | Sig. (bilateral) | .305 | .777 | .594 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Impulso Sexual | Correlación de Pearson | -.196 | .132 | -.111 |
| | Sig. (bilateral) | .409 | .578 | .642 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Sueño | Correlación de Pearson | -.440 | -.079 | .102 |
| | Sig. (bilateral) | .052 | .741 | .668 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Irritabilidad | Correlación de Pearson | -.056 | -.173 | -.366 |
| | Sig. (bilateral) | .815 | .465 | .113 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Expresión verbal | Correlación de Pearson | -.412 | .100 | .027 |
| | Sig. (bilateral) | .071 | .674 | .909 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Trastorno del curso del | Correlación de Pearson | -.510* | -.108 | .199 |

| | | | | |
|---------------------------------------|------------------------|--------|-------|-------|
| pensamiento | Sig. (bilateral) | .022 | .651 | .401 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Trastornos formales del pensamiento | Correlación de Pearson | -.356 | -.182 | .188 |
| | Sig. (bilateral) | .124 | .443 | .428 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y agresividad | Correlación de Pearson | -.342 | -.154 | -.166 |
| | Sig. (bilateral) | .140 | .516 | .484 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Apariencia | Correlación de Pearson | -.120 | -.049 | .089 |
| | Sig. (bilateral) | .615 | .836 | .708 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Conciencia de enfermedad | Correlación de Pearson | -.534* | -.118 | .096 |
| | Sig. (bilateral) | .015 | .621 | .686 |
| | N | 20 | 20 | 20 |
| Y Total | Correlación de Pearson | -.185 | .192 | -.191 |
| | Sig. (bilateral) | .375 | .357 | .361 |
| | N | 25 | 25 | 25 |

Se presenta la correlación de los reactivos de la escala de manía de Young y los niveles séricos de testosterona libre, testosterona total y estradiol.

Tabla 11.- Correlaciones de los niveles hormonales y Escala de depresión de Hamilton

| | | ESTRADIOL | TESTOSTERONA LIBRE | TESTOSTERONA TOTAL |
|------------------------|------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Humor depresivo | Correlación de Pearson | .303 | .400** | -.177* |
| | Sig. (bilateral) | .273 | .125 | .511 |
| | N | 15 | 16 | 16 |
| Sentimientos de culpa | Correlación de Pearson | .064** | .294 | -.062 |
| | Sig. (bilateral) | .820 | .270 | .820 |
| | N | 15 | 16 | 16 |
| Suicidio | Correlación de Pearson | .527* | -.036 | -.029 |
| | Sig. (bilateral) | .053 | .898 | .919 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Insomnio inicial | Correlación de Pearson | .076 | .335 | .088 |
| | Sig. (bilateral) | .788 | .205 | .745 |
| | N | 15 | 16 | 16 |
| Insomnio intermedio | Correlación de Pearson | -.070 | .003 | -.342 |
| | Sig. (bilateral) | .805 | .992 | .195 |
| | N | 15 | 16 | 16 |
| Insomnio tardío | Correlación de Pearson | .360 | .107 | .090 |
| | Sig. (bilateral) | .187 | .693 | .741 |
| | N | 15 | 16 | 16 |
| Trabajo y actividades | Correlación de Pearson | .206* | .267 | -.427 |
| | Sig. (bilateral) | .480 | .337 | .112 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Inhibición psicomotora | Correlación de Pearson | .394** | .103** | -.245* |
| | Sig. (bilateral) | .164 | .715 | .380 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Agitación psicomotora | Correlación de Pearson | -.018 | -.012 | .538 |
| | Sig. (bilateral) | .951 | .967 | .039 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Ansiedad psíquica | Correlación de Pearson | .181 | .094* | -.271 |

| | | | | |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------|--------|--------------------|
| | Sig. (bilateral) | .536 | .740 | .328 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Ansiedad somática | Correlación de Pearson | .021** | .517 | -.211 [†] |
| | Sig. (bilateral) | .943 | .048** | .449 [†] |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Síntomas somáticos gastrointestinales | Correlación de Pearson | .334 | .459 | .098 |
| | Sig. (bilateral) | .243** | .085 | .729 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Síntomas somáticos generales | Correlación de Pearson | .559 | .051 | .073 |
| | Sig. (bilateral) | .038 [†] | .857 | .795 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Síntomas genitales | Correlación de Pearson | .043 | .098 | -.168 |
| | Sig. (bilateral) | .883 | .728 | .549 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Hipocondría | Correlación de Pearson | .444 | -.026 | .325 |
| | Sig. (bilateral) | .112 | .927 | .237 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Pérdida de peso | Correlación de Pearson | .495 | -.178 | .346 |
| | Sig. (bilateral) | .072 | .526 | .206 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Introspección | Correlación de Pearson | -.362 | -.162 | .192 |
| | Sig. (bilateral) | .204 [†] | .563 | .492 |
| | N | 14 | 15 | 15 |
| Puntaje total | Correlación de Pearson | .205 | .338 | -.110 |
| | Sig. (bilateral) | .360** | .115** | .617 [†] |
| | N | 22 | 23 | 23 |

Se muestra la correlación entre los niveles de las hormonas estradiol, testosterona total y testosterona libre con la escala de depresión de Hamilton.

| Tabla 12. Prueba de Levene | | | | | | |
|--|-------------------------------------|--------|------|--------|--------|------|
| | | F | S | t | gl | SB |
| ESTRADIOL | Se han asumido varianzas iguales | .709 | .407 | -.948 | 28 | .351 |
| | No se han asumido varianzas iguales | | | -.937 | 14.838 | .364 |
| TESTOSTERONA LIBRE | Se han asumido varianzas iguales | 20.848 | .000 | -1.161 | 27 | .256 |
| | No se han asumido varianzas iguales | | | -.869 | 9.240 | .407 |
| TESTOSTERONA TOTAL | Se han asumido varianzas iguales | 2.761 | .108 | 1.313 | 27 | .200 |
| | No se han asumido varianzas iguales | | | 1.533 | 22.809 | .139 |
| Prueba de Levene para la determinación de varianzas. | | | | | | |

IX. Discusión

Se obtuvieron dos grupos de pacientes, un grupo que se encontraba en fase de manía y otro en fase de depresión, ambos grupos cumplieron criterios del DSM IV para Trastorno bipolar tipo I. Se incluyeron solo mujeres en el estudio, dado que se ha observado mayor prevalencia de la enfermedad afectiva y los cambios hormonales. Las características socio demográficas fueron similares a las reportadas en estudios previos, respecto a este grupo de edad.

La mayoría de las pacientes con trastorno bipolar tipo I reciben más de un medicamento para lograr remisión de síntomas. En el estudio se encontró que las pacientes tenían por lo menos 2 medicamentos, siendo el valproato de magnesio el más común (56%). Se ha reportado una alta asociación entre el tratamiento con valproato y alteraciones menstruales, hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico, de predominio en mujeres con epilepsia,

pero que también se han reportado en mujeres con trastorno bipolar.^{61, 62, 63, 64} Otros medicamentos usados en el tratamiento del trastorno bipolar son los antipsicóticos, encontrando predominantemente en esta población el uso de quetiapina en un 36%, que es de los que menos se asocia con hiperprolactinemia e irregularidades menstruales como efecto secundario.⁶⁵

No se observaron diferencias significativas en los niveles séricos de las hormonas entre la fase depresiva y la fase de manía del trastorno bipolar. Los estudios que se han realizado de predominio en depresión unipolar han reportado niveles bajos de estradiol en cuadros depresivos y en algunos casos niveles elevados de testosterona en hombres y mujeres.⁴³ Niveles bajos de testosterona se asociaron con depresión en hombres y una relación inversa entre los niveles de testosterona libre y depresión en la mujer.⁵¹ Rajewska reportó niveles bajos de testosterona en hombres deprimidos con trastorno bipolar⁶⁶, pero no se tienen reportes en mujeres con trastorno bipolar.

Se observaron correlaciones negativas entre los niveles de testosterona libre y los reactivos de la escala de manía, euforia, curso del pensamiento, conciencia de enfermedad y sueño, que son síntomas cardinales del cuadro de manía, sin poder comparar con estudios previos ya que no se han realizado.

Los síntomas somáticos y la ideación suicida se correlacionaron de manera negativa con los niveles de estradiol, sin embargo, no se encuentran estudios que relacionen los niveles de estradiol con las características del cuadro depresivo. Sin embargo hay estudios que han utilizado la terapia de reemplazo hormonal en mujeres en pre menopausia con cuadros depresivos, encontrando mejoría de los síntomas,^{67, 68} lo que podría colaborar a un tratamiento más efectivo.

Las muestras de sangre para determinar los niveles hormonales se tomaron el día 3 del ciclo menstrual, buscando homogenizar el grupo. En los estudios que se han realizado

previamente, no se especifica en qué momento del ciclo son tomadas las muestras, lo que podría ser una fortaleza del estudio, aunque fue una limitante al obtener la muestra.

En los estudios que se han realizado no se refiere en qué momento del ciclo son realizadas las mediciones de las hormonas.

Las limitaciones del estudio fueron el tratamiento farmacológico que estaban tomando las pacientes al momento del estudio, el tamaño de la muestra y la disparidad de los grupos. Una fortaleza fue la homogeneidad al momento de tomar las muestras sanguíneas para determinar los niveles séricos de las hormonas.

X. Conclusiones

El trastorno bipolar tipo I es la octava causa de disfunción, a nivel mundial. Desde hace tiempo se han buscado las relaciones entre los padecimientos psiquiátricos y las hormonas en general, encontrando una relación estrecha entre las hormonas sexuales esteroideas y los trastornos afectivos, predominantemente la depresión unipolar. En los últimos años se ha puesto especial interés en el trastorno bipolar, dada la alta complejidad del padecimiento y las repercusiones para el individuo que las padece.

Aunque en el estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las hormonas por grupo, si encontramos una correlación entre los síntomas cardinales del trastorno bipolar y la testosterona, que podrían orientar en la patogenia de la enfermedad.

Será necesario ampliar los estudios para poder determinar la relación que existe entre las hormonas sexuales esteroideas y los episodios del trastorno bipolar.

XI. CONSIDERACIONES ETICAS Y CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Aspectos éticos

Este protocolo se apega a la Ley General de Salud, en el artículo 7 respecto a investigación en humanos y al artículo 40, respecto a la investigación en mujeres en edad fértil, además de los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki.

Se realizaron dos consentimientos informados, uno para las pacientes y otro para los familiares, para cuando las pacientes no estuvieran en capacidad de consentir por la gravedad del cuadro, el familiar responsable decidiera aceptar o no el ingreso al protocolo.

1.- Valor

Se sabe que los trastornos afectivos tienen un mayor impacto en las diferentes etapas del ciclo reproductivo de las mujeres. Las mujeres tienen un mayor riesgo de padecer cuadros depresivos a lo largo de la vida fértil, en comparación con los hombres y con otros grupos de edad, por lo que sería conveniente poder estudiar a este grupo de pacientes.

2.- Validez científica

Se plantea la realización de un estudio transversal, con la toma de una sola muestra de sangre,

3.- Selección equitativa de los sujetos

Se invitaran a participar a todas las mujeres en edad fértil que acudan a la clínica de trastornos del afecto y/o que requieran ser hospitalizadas en el Instituto Nacional de Psiquiatría

4.- Riesgo beneficio

Se considera un riesgo mínimo, ya que solo se tomaran muestras de sangre, aunado a la aplicación de escalas, que se realizan de manera rutinaria.

Los posibles beneficios a largo plazo podrían ser el conocimiento

5.- Evaluación independiente

Los médicos tratantes notificaran, al investigador principal, de la presencia de pacientes con criterios de inclusión (mujeres en edad fértil, con cuadro de depresión o manía), que se encuentren en el área de hospitalización y/o consulta externa. El investigador principal acudirá a la clínica de Trastornos del afecto y al área de hospitalización a invitar a las pacientes a formar parte de la investigación. En caso de aceptar participar inicialmente se les proporcionará el consentimiento informado, posteriormente la aplicación de escalas y finalmente se les tomará la muestra de sangre, con equipo nuevo y desechable, ya sea por el personal de laboratorio si es que se encuentran en el área de consulta externa o la enfermera en turno si la paciente se encuentra hospitalizada.

6.- Consentimiento informado

En el consentimiento informado y de manera verbal se les explicara sobre el riesgo mínimo de participar en la investigación, los posibles beneficios, a largo plazo, ya que no habría un efecto directo para las pacientes.

Se les explicará también sobre la confidencialidad del estudio, el cual se llevara a cabo mediante la asignación de un número de folio, el cual se colocara tanto en las escalas como en el tubo donde se coloque la muestra. Posteriormente se vaciaran los resultados a una base de datos, donde no aparecerán los datos de la paciente. No se considera proporcionar los datos obtenidos a otros investigadores.

Se tomaran aproximadamente 5ml de sangre venosa periférica, la cual posterior a la determinación de las hormonas será desechada.

El costo por la determinación de las hormonas será absorbida por el Instituto Nacional de Psiquiatría, como parte del apoyo a la investigación, por lo que no existe ningún conflicto de intereses.

7.- Respeto

Se les explicara a las pacientes y de ser necesario a los familiares que el haber aceptado participar en la investigación no los obliga a permanecer en la misma, pudiendo retirarse en cualquier momento, sin que eso signifique modificaciones en el tratamiento subsecuente.

XII. Bibliografía

1. Sherman J. Evolutionary origin of bipolar disorder-revised. *Medical Hypotheses* 2012; 78: 113-122
2. Muzina David J. Bipolar Spectrum disorder: differential Diagnosis and treatment. *Prim Care Clin Office PRACT* 2007, 34, 521- 550
3. Young Allan H. MacPherson Holly. Detection of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2011, 199, 3-4
4. Berk Michael, Malhi Gin, Hallam Karen, Gama Clarissa, Dodd Seetal, Andreazza Ana Cristina, Frey Benicio N, Kapczinski Favio. Early intervention in bipolar disorders: Clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *Journal of Affective disorders*. 2009, 14, 1-13
5. Pies Ronald. The “softer” End of the Bipolar Spectrum. *Journal of Psychiatric*. 2002. Vol. 8. No.
6. Baldessarino Ross J. Vieta Eduard, Calabrese Joseph, Tohen Mauricio. Bipolar depression: Overview and commentary. *Har Rev Psychiatric*. 2010-Volumen 19, number 3.
7. Emilien Gérard, Septien Lucia, Brisard Claudine, Corruble Emmanuelle, Bourin Michel. Bipolar disorder. How far are we from rigorous definition and effective management. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007, 31, 975-996
8. Vasudev Aksyya, Thomas Alan. Bipolar disorder in the elderly: What’s in a name. *Maturitas*. 2010 Vol. 66. 231-235
9. SPEROFF Leon y FRITZ Marc A. *Endocrinología ginecológica. Clínica y esterilidad*. Editorial LWW. Octava edición. 2001
10. Marques Andrea, Silverman Marni. Glucocorticoid Dysregulations and Their Clinical Correlates: From Receptors to Therapeutics. *Ann N Y Acad* 2009; 1179: 1–18
11. Azcoitia i, Yague j. G. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience* 2011; 191: 139–147
12. Gillies Glenda E, McArthur Simon. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacological Reviews*. 2010; 62, 155-198
13. Cornil Charlotte, Christina Dalla, Papadopoulou. Estradiol rapidly activates male sexual behavior and affects brain monoamine levels in the quail brain. *Behavioural Brain Research* 2006; 166: 110–123
14. Demers Laurance. Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. *Maturitas* 2010; 67: 39–45
15. Gooren Louis. Testosterone and the brain. *JMHG*. 2007; Vol 4, No. 3 344-351
16. Davis Susan, Tran Jane. Testosterone influences libido and well being in women. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2001- Vol 12 No. 1
17. Terburga David, Morgan Barak, Van Honk Jack. The testosterone–cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *International Journal of Law and Psychiatry* 2009; 32: 216–223
18. Spark Richard. Dehydroepiandrosterone: a springboard hormone for female sexuality. *Fertility and Sterility*. 2002. Vol. 77 No. 4. Suplemento 4
19. Kassik Allen, Safiulina Dzhamilja, Kalda Anti, Zhaekosvky Alexander. Dehydroepiandrosterone with other neurosteroids preserve neuronal mitochondria from calcium overload. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2003 87, 97- 103

20. Panjari M, Davis Susan. DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. *Human Reproduction Update*. 2007. Vol. 13. No. 3 pp239-248
21. Steiner Meir, Dunn Edward, Born Leslie. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *Journal of affective disorders* 2003; 74: 67-83
22. Escobar Maria E, Pipman Viviana, Arcari Andrea, Boulgourdjian Elisabeth, Keselman Ana, Pasqualini Titania, Alonso Guillermo, Blanco Miguel. Trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2010; 108 :363-369
23. Halbreich Uriel. Women's Reproductive Related Disorders (RRDs). *Journal of Affective Disorders* 2010; 122: 10–13
24. Steiner Meir. Female specific mood disorders. *Psychiatry*. 2008. 8, 2
25. Blehar Mary, Keita Gwendolyn. Women and depression: a millennial perspective. *Journal of Affective Disorders* 2003; 74: 1–4
26. Cunningham Joanne, Ann Yonkers Kimberly, O'Brien Shaughn, Eriksson Elias. Update on Research and treatment of Premenstrual Dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2009. Vol. 17, No. 2 120-137
27. Hill Kenneth. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 26: 113-127
28. Morissete M, Saux Le, Astous D, Jourdain S, Sweidi Al, Morin N, Estrada Camarena, Mendez Pablo, García Segura Luis Miguel. Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2008; 108: 327–338
29. Sherwin B. Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience* 2006; 138: 1021–1026
30. Panjari Mary, Davis Susan. DHEA for postmenopausal women: A review of the evidence. *Maturitas*. 2010. Vol. 66,paf 172-179
31. Marsh a Wendy, Ketter Terence, Rasgon Natalie. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: Age and gender comparison. *Journal of Psychiatric Research* 2009; 43: 798–802
32. Birkhäuser Martin. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 2002; 41: 3-8
33. Hale, G, Burger H. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2009; 23: 7–23
34. Judd Fiona, Hickey Martha, Bryant Christina. Depression and midlife: Are we overpathologising the menopause? *Journal of Affective Disorders* 2012; 136: 199–211
35. Gyllstrom Elizabeth, Schreiner Pamela, Harlow Bernard. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Practice & Research Clinical obstetric and gynecology* 2007;21: 275-292
36. Vogel William, Klaiber Edward, Broverman Donald. Roles of the gonadal steroid hormones in psychiatric depression in men and women. *Prog Neuro- Psychopharmacol* 1978; 2: 487-503
37. Sherwin Barbara. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *Journal of affective disorder* 1988; 14: 177-187
38. Markowitz John S Carson William, JacksonCherry. Possible Dihydroepiandrosterone-Induced mania. Case reports. *Society of Biological Psychiatry*. 1999.

39. Stuart Seidman, Roose Steven. The Sexual Effects of Testosterone Replacement in Depressed Men: Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2006; 32:267–273
40. Wolkowitz Owen, Reus Victor, Keebler Audrey, Nelson Nicola, Friedlan Mirit, Brizendine Louann, Roberts Eugene. Double- blind Treatment of major depression with Dehydroepiandrosterone. *American Journal Psychiatry* 1999. Vol. 156 pp 646-649
41. Bloch Miki, Schmidt J, Danaceau Merry, Adams Linda, Rubinow David. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife Dysthymia. *Society of Biological Psychiatry*. 1999, vol. 45, pp 1533-1541
42. Michael Albert, Jenaway Alison, Paykel Eugene, Herbert Joe. Altered Salivary Dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Society of Biological Psychiatry*. 2000. Vol. 48, pp 989-995
43. Weber Bettina, Lewicka Sabina, Deuschle Michael, Colla Michael, Heuser Isabella. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2000. 25, pp 765-771
44. Morrison Mary, Kallan Michael, Ten Have Thomas, Katz Ira, Tweedy Kathryn, Battinistini Michelle. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: A randomized , controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406-412
45. Fabian Tanya, Dew Mary Amanda, Pollock Bruce G, Reynolds Charles F, Mulsant Benoit, Butter Meryl A, Zmuda Michelle, Linares Ana M, Trotinni Mario, Kroboth Patricia. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biology Psychiatry* 2001. Vo. 50, pp 767-774
46. Schmidt P. J., Murray j. H. Haq N., Danaceau M. A., Simpson L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2002. Vol. 27, pp 907-920
47. Assies Johanna, Visser Ieke, Nicolson Nancy A, Eggelte Teunis A, Wekking Elisabeth M, Huyser Jochanan, Lieveerse Ritsaert, Schene Aart H. Elevated salivary dehydroepiandrosterone sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Research*. 2004. Vol. 128, pp 117-122
48. Schmidt Peter J., Daly Robert C, Bloch Miki, Smith Mark, Danaceau Merry A, Simpson Linda, Murphy Jean H, Haq Nazli, Rubinow David R. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Archive general Psychiatry*. 2005. Vol. 62
49. McIntyre Roger S, Mancini Deborah, Eisfeld Beata, Soczynska Joanna K, Grupp Larry, Konarski Jakub Z, Kennedy Sidney. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology*. 2006. Vol. 31, pp 1029.1035
50. Gallicchio Lisa, Schilling Chrissy, Miller usan, Zacur Howard. Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. *Journal of psychosomatic research* 2007; 63: 264-268
51. Morsink Lisette F. J, Vogelzangs Nicole, Nicklas Barbara J, Beekman aartjan, Satterfield Suzanne, Rubin Susan M, Yaffe Kristine, Simonsick Eleanor, Newman Anne B, Kritchevsky Stephen B. Penninx Brenda W. J. H. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men an women: Results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*. 2007. Vol. 32, pp 874-883
52. Markianos Manolis, Tripodianakis John, Sarantidis Democritos, Hatzimanolis John. Plasma testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in male and female patients with dysthymic disorder. *Journal of Affective disorders*. 2007. Vol. 101, pp 255-258

53. Souza- Teodoro Luis H, Oliviera Cesar, Walters Kate, Carvalho Livia. Higher serum dehydroepiandrosterone sulfate protects against the onset of depression in the elderly: Findings from the English Longitudinal study of Aging (ELSA). *Psychoneuroendocrinology*. 2016. Vol. 64, pp40-46
54. Markopoulou Kalypso, Papadopoulus Andrew, Juruena Mario F, Poon Lucia, Páriante Carmine M, Cleare Anthony. *Psychoneuroendocrinology*. 2009. Vol. 34, pp19-26
55. Fabian
56. Giltay Erik, Enter Dorien, Zitman Frans, Pennix Brenda, Van Pel Johannes. Salivary testosterone: associations with depression, anxiety disorder and antidepressant use in a large cohort study. *Journal of psychosomatic research* 2012; 72:205-213
57. Gallager P, Smith S. Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*. 2007, Vol. 90, pp258-265
58. Ramos Brieva JA, Cordero A. Validación de la version castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurología Psiquiatría* 1986; Vol 14:324-334
59. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatric* 1978; 133: 429-35
60. Apiquian Rogelio, Páez Francisco, Tapia Rosa Oralía, Fresán Ana, Vallejo Gabriela, Nicolini Humberto. Validez y confiabilidad de la Escala para la Evaluación de la manía. *Salud Mental* 1997; V 20, No. 3
61. O'Donovan C, Kusumakar V, GrVES gr, Bird DC. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar disorder. *Journal clinical Psychiatry*. 2002;63: 322-30
62. Reuber M, Goulding PJ. Valproate polycystic ovary syndrome and the need for a prospective study. *Seizure* 2000; 9: 235-6
63. Joffe Hadine, Cohen Lee S, Suppes Trisha, McLaughlin Wren, Lavori Philip, Adams Judith M, Hwang Cindy H, Hall Jane E, Schas Gary S. Valproate is associated with new onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biology Psychiatry* 2006; 59: 1078-1086
64. Ribacoba-Montero R, Martínez-Faedo C, Salas-Puig. Síndrome de ovario poliquístico y ácido valproico. *Revista de Neurología* 2003; 37: 975-982

65. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinemi and severe mental illness. Are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clinical Biochemistry* 2010; 47; 292-300
66. Rajewska-Rager A, Rajewska J, Kaminska K, Rybakowsky J. Testosterone levels in young male patients with affective disorder and schizophrenia. *The Jorunal of the Neuropsychopharmacology* 2006;
67. Studd J. Hormone therapy for reproductive depression in women. *Post reproductive Health* 2014: 20, 4
68. Studd J. A guide to the treatment of depression in women by estrogens. *Climacteric* 2011, 14:637-42



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FAMILIAR



Comparación de los niveles de estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona en mujeres con trastorno bipolar I, en fase de depresión y manía

México D. F. a _____ de _____ del año 2015

Objetivo del estudio

Este estudio se realizará con la intención de poder conocer si las hormonas testosterona, estradiol y Dehidroepiandrosterona, se encuentran alteradas durante las fases de manía o depresión del trastorno bipolar. Se han realizado algunos estudios donde se concluye que hay alteraciones en estas hormonas, sin embargo no se han realizado en pacientes con trastorno bipolar.

Procedimiento

Durante la valoración de su paciente, ya sea durante la consulta externa o durante su hospitalización los médicos valoran algunas características clínicas como cuantas horas está durmiendo, la presencia o ausencia de hambre, el estado de ánimo predominante, las características de su pensamiento, las ganas de hacer cosas, el nivel de energía que tiene, si se ha metido en problemas, estos datos le permiten al médico de su paciente determinar la condición actual del padecimiento, al calificar mediante unas escalas su cuadro.

Esta información se reúne en cada consulta, de manera adicional le solicitaríamos permita la valoración de su paciente por el investigador principal de este estudio y posterior a la valoración la toma de una muestra de sangre de aproximadamente 5ml, la cual será tomada por personal calificado y posterior a la determinación de las hormonas será desechada.

Si usted decide que su familiar participe en la investigación, se le notifica que la determinación de estas hormonas no tendrá ningún costo para usted ni para su familiar.

Beneficios

No habrá un beneficio directo al participar en este proyecto, sin embargo, si el reporte de las hormonas esta alterado y usted lo autoriza se le notificaría a su médico tratante para que pueda recibir atención al respecto.

Riesgos

El riesgo si decide permitir la participación de su paciente, es mínimo, ya que se tomara una muestra de sangre, de una vena del antebrazo, de aproximadamente 5ml, con material estéril y nuevo, que será desechado, lo cual será realizado por personal capacitado para dicho procedimiento. Posterior a la determinación de las hormonas la sangre sobrante será desechada.

Confidencialidad

Para mantener la confidencialidad de los datos de su paciente, al tomar las muestras de sangre y los resultados de las escalas que se realizaran durante la consulta que les asignará un número de folio, al cual solo tendrá acceso el investigador principal, sin que aparezcan en ningún momento el nombre o número de expediente en la base de datos de la investigación. Los datos serán guardados y no tendrán acceso ninguna persona diferente al investigador principal y al médico tratante.

Dudas

Si en algún momento decide que su paciente no continúe en el estudio solo tendrá que notificarlo, aun cuando ya haya firmado este consentimiento, sin que esto repercuta de ninguna manera en la atención de su paciente en las consultas siguientes. Si tuviera duda

respecto a los resultados de sus niveles hormonales podría solicitar el reporte al médico tratante, si sugiera alguna duda posteriormente podrá comunicarse con el investigador principal.

El proyecto está a cargo de la Dra. Consuelo Hernández González, en caso de duda puede localizarla en el siguiente teléfono: 41605443

Yo _____ como familiar responsable de mi paciente _____ he leído la información y entiendo de que se trata el estudio. He hablado con el responsable del estudio y ha resuelto mis dudas.

Acepto que mi paciente participe de manera voluntaria en este estudio, se me han explicado los riesgos y beneficios, además de que se me ha informado que los no serán revelados y que mi paciente puede abandonar el estudio sin que repercuta su atención en esta institución.

Nombre y firma del familiar

Nombre y firma testigo 1

Nombre y firma testigo 2

Nombre y firma Investigador principal

Autorizo que se informe al médico tratante del resultado del análisis de hormonas que le realizaron al paciente:

Si _____ No _____ Nombre y Firma _____



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTE



Comparación de los niveles de estradiol, testosterona y dehidroepiandrosterona en mujeres con trastorno bipolar I, en fase de depresión y manía

México D. F. a _____ de _____ del año 2013

Objetivo del estudio

Este estudio se realizará con la intención de poder conocer si las hormonas testosterona, estradiol y Dehidroepiandrosterona, se encuentran alteradas durante las fases de manía o depresión del trastorno bipolar. Se han realizado algunos estudios donde se concluye que hay alteraciones en estas hormonas, sin embargo no se han realizado en pacientes con trastorno bipolar.

Procedimiento

Durante su valoración ya sea durante la consulta externa o durante su hospitalización los médicos valoran algunas características clínicas como cuantas horas está durmiendo, la presencia o ausencia de hambre, el estado de ánimo predominante, las características de su pensamiento, las ganas de hacer cosas, el nivel de energía que tiene, si se ha metido en problemas, estos datos le permiten a su médico tratante determinar la condición actual de su padecimiento, al calificar mediante unas escalas su cuadro.

Esta información se reúne en cada consulta, de manera adicional le solicitaríamos la valoración por el investigador principal de este estudio y posterior a la valoración la toma de una muestra

de sangre de aproximadamente 5ml, la cual será tomada por personal calificado y posterior a la determinación de las hormonas será desechada.

Si usted decide participar se le notifica que la determinación de estas hormonas no tendrá ningún costo para usted.

Beneficios

No habrá un beneficio directo al participar en este proyecto, sin embargo, si el reporte de las hormonas esta alterado y usted lo autoriza podemos notificar a su médico tratante, para que pueda recibir atención al respecto.

Riesgos

El riesgo si decide participar, es mínimo, ya que se tomara una muestra de sangre, de una vena del antebrazo, de aproximadamente 5ml, con material estéril y nuevo, que será desechado, lo cual será realizado por personal capacitado para dicho procedimiento. Posterior a la determinación de las hormonas la sangre sobrante será desechada.

Confidencialidad

Para mantener la confidencialidad de sus datos, al tomar las muestras de sangre y los resultados de las escalas que se realizaran durante la consulta que les asignará un número de folio, al cual solo tendrá acceso el investigador principal, sin que aparezcan en ningún momento su nombre o número de expediente en la base de datos de la investigación. Los datos serán guardados y no tendrán acceso ninguna persona diferente al investigador principal y su médico tratante.

Dudas

Si en algún momento decide no continuar en el estudio solo tendrá que notificarlo, aun cuando ya haya firmado este consentimiento, sin que esto repercuta de ninguna manera en su

atención en las consultas siguientes. Si tuviera duda respecto a los resultados de sus niveles hormonales podría solicitar el reporte a su médico tratante, si sugiera alguna duda posteriormente podrá comunicarse con el investigador principal.

El proyecto está a cargo de la Dra. Consuelo Hernández González, en caso de duda puede localizarla en el siguiente teléfono: 41605443

Yo _____ he leído la información y entiendo de que se trata el estudio. He hablado con el responsable del estudio y ha resuelto mis dudas.

Acepto participar de manera voluntaria en este estudio, se me han explicado los riesgos y beneficios, además de que se me ha informado que mis datos no serán revelados y que puedo abandonar el estudio sin que repercuta mi atención en esta institución.

Nombre y firma del familiar

Nombre y firma testigo 1

Nombre y firma testigo 2

Nombre y firma Investigador principal

Autorizo que se informe al médico tratante del resultado del análisis de hormonas que me realizaron:

Si _____ No _____ Nombre y Firma _____

