

Psicosis puerperal: una patología olvidada

Puerperal psychosis: a forgotten pathology

MILAGROS ROJAS^{1,*}, MERVIN CHÁVEZ-CASTILLO^{1,2**}, PAOLA RAMÍREZ^{1***}, VÍCTOR LAMEDA^{1****}, ANA VALERIA CASTRO^{1*****}, WHEELER TORRES^{1*****}, VALMORE BERMÚDEZ^{1*****}, JOSELYN ROJAS-QUINTERO^{3*****}

Resumen

La psicosis puerperal (PP) es el trastorno más grave que se puede presentar durante el puerperio, con consecuencias en ocasiones fatales. Antecedentes de PP en embarazos anteriores o padecer de trastorno afectivo bipolar o esquizofrenia aumentan considerablemente el riesgo de padecer este trastorno. Durante el embarazo ocurren numerosos cambios fisiológicos en el cuerpo de la mujer, los cuales son necesarios para el desarrollo sano del producto. En la presente revisión, se exponen mecanismos que permiten determinar la fisiopatología de la PP en los cuales están involucrados la acción de hormonas tanto esteroideas como tiroideas, mecanismos inmunitarios y la disrupción del ciclo circadiano. La PP se caracteriza por ser de inicio brusco, con sintomatología altamente variable que puede modificar el cuadro clínico que se presenta. Una vez diagnosticada, existen herramientas terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas que considerar. A pesar de ello, no existe un consenso establecido para el tratamiento de este cuadro y se requieren estudios a mayor escala para identificar dianas terapéuticas.

Palabras clave: Psicosis puerperal, puerperio, trastorno bipolar, trastorno esquizo-afectivo, fármacos psicotrópicos.

Abstract

Postpartum psychosis (PP) is the most serious psychiatric disorder with occasionally lethal consequences occurring during the puerperium. A medical history of previous episodes reported on prior pregnancies and/or suffering from bipolar disorder or schizoaffective disorder considerably increases the risk of experiencing PP. There are various required changes the body of a woman endures during pregnancy to properly maintain the correct development of the fetus. Likewise, some of the mechanisms seemingly related to the development of PP, which attempt to clear its etiology, are expounded. These mechanisms involve steroid and thyroid hormones, immunological mechanisms, and the disruption of the circadian rhythm. PP is of abrupt onset, altering the clinical overview depending on the intensity of the symptomatology, setting the trend for the pharmacological and non-pharmacological treatment most fitting for the situation. However, there is no set consensus regarding the management of this clinical scenario. Therefore, larger-scale studies are needed to determine possible therapeutic targets.

Keywords: Postpartum psychosis, puerperium, bipolar disorder, schizoaffective disorder, depression, mania, psychotropic medication.

1. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. 2. Hospital Psiquiátrico de Maracaibo. Maracaibo, Venezuela. 3. Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

Correspondencia: milagrosrojascaldera@gmail.com

ORCID: *0000-0003-2764-8846; **0000-0001-8511-0230; ***0000-0002-5986-0246; ****0000-0003-4769-1497; *****0000-0003-0417-0210; *****0000-0002-7068-0190; *****0000-0003-1880-8887; *****_0000-0003-4994-075X

Introducción

La psicosis puerperal o psicosis postparto (PP) es un trastorno psiquiátrico que se presenta repentinamente en los primeros días del puerperio extendiéndose hasta cuatro semanas después del parto (Gelfand, 2015). Comúnmente, la PP se presenta en mujeres con antecedentes de trastorno bipolar (TB) o esquizofrenia y se manifiesta como manía, depresión severa o una mezcla de los anteriores; conjuntamente, se presenta con psicosis, expresándose en delirios y/o alucinaciones y marcada confusión (Florio y col., 2013).

La PP es uno de los trastornos psiquiátricos con menor prevalencia, ubicándose entre el 0,1% a 0,2% de las mujeres puérperas, a diferencia de lo observado en los casos de depresión postparto (DPP) y tristeza postparto, con porcentajes que varían de 10-20% y 30-80%, respectivamente (Rukh y col., 2013; Munive-Beltrán y col., 2019). A pesar de presentarse en menor medida, la PP puede exhibir un crecimiento exponencial de acuerdo con los antecedentes personales maternos como la presencia de TB o trastorno esquizo-afectivo, reportándose que estos antecedentes se encuentran presentes en 72% a 88% de los casos (Sit y col., 2006). Su aparición abrupta y su clínica florida le otorgan un papel importante en el manejo terapéutico, así como en la implementación de intervenciones preventivas, buscando evitar consecuencias fatales como lo son el suicidio y el infanticidio, lo cual se estima ocurren 19% y 8% de los casos, respectivamente (Larios y col., 2017).

Sin embargo, la etiología y fisiopatología exacta de la PP sigue siendo desconocida; no obstante, se han llegado a identificar distintos posibles procesos que involucran

mecanismos hormonales e inmunes, así como alteraciones en el correcto funcionamiento de neurotransmisores (Glover y col., 2004). Es por ello por lo que el objetivo de esta revisión es presentar las distintas teorías formuladas sobre la etiología y fisiopatología de la PP, así como el tratamiento farmacológico propuesto.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en plataformas que incluyeron, pero no estuvieron limitadas a PubMed, Google Scholar y BioMed Central, utilizando términos tales como "psicosis puerperal", "psicosis postparto", "manía postparto", "delirio postparto", "depresión postparto", entre otros. Se incluyeron resultados de revisiones, revisiones sistemáticas, meta-análisis, reportes de casos y ensayos clínicos. La investigación, redacción y revisión del contenido se realizó entre diciembre de 2019 y octubre de 2020.

PSICOSIS PUERPERAL: CLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO

La PP suele presentarse en el período inmediatamente seguido al parto, manejándose como límite las primeras cuatro semanas según lo establecido por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (O'Hara y col., 2014; Brockington y col., 2017; Núñez-Ariza y col., 2020). La PP es de inicio brusco, y puede desaparecer como episodio psicótico tan súbitamente como aparece. En un estudio prospectivo describieron la clínica de la PP como una afección determinada por labilidad emocional y fluctuaciones anímicas, con un marcado impedimento cognitivo que sugiere estados de delirio,

comportamiento inusual, insomnio, alucinaciones visuales y auditivas presentes en el 39%, 33%, 52%, 34% y 39% de las mujeres, respectivamente, lo cual suele ser puntuado por ideas altruistas e impulsos homicidas hacia su infante (Kamperman y col., 2017). Igualmente, estas pacientes pueden presentar comportamientos maníacos típicos, incluyendo euforia, sobreactividad, disminución de horas de sueño, desinhibición, fuga de ideas y aumento de sociabilidad contrastada por irritabilidad (Essali y col., 2013).

Debido a esta gran variabilidad clínica es necesario identificar a las mujeres gestantes en riesgo de padecer PP, para lo cual se deben tomar en cuenta los antecedentes personales y familiares de trastornos psiquiátricos desde el inicio de sus consultas prenatales (Doyle y col., 2015). Dentro de los factores de riesgo más documentados, se ha determinado que antecedentes familiares como el TB y esquizofrenia aumentan la probabilidad de aparición de PP, especialmente dentro del espectro bipolar, donde el riesgo de padecer este trastorno es de un 50% (Vesga-López, 2008). Se agrega dentro de la historia personal de la mujer haber sido diagnosticada con PP en otras oportunidades, estando entre un 25 y 57% de posibilidades de recurrencia (Pérez-Rey, 2019).

Asimismo, existen otros factores de riesgo de gran relevancia como el ser madre primeriza en ausencia absoluta o falta de soporte de pareja o familiar, bajo estatus socioeconómico y complicaciones obstétricas perinatales (Mannion y col., 2014). De este modo, un estudio transversal demostró que factores perinatales como complicaciones maternas ($P=0,01$), primiparidad ($P=0,02$) y bajo ingreso socioeconómico ($P=0,018$)

estaban significativamente asociados con el desarrollo de PP (Upadhyaya y col., 2014). Asimismo, durante un estudio transversal con 129 pacientes con diagnóstico de TB tipo I o trastorno esquizo-afectivo expresaron mayor riesgo de presentar PP en aquellas mujeres primíparas (OR: 3,75; IC95%: 1,94-7,27; $p<0,05$) y complicaciones en el parto (OR: 2,68; IC95%: 1,16-6,25; $p<0,05$) (Blackmore y col., 2006). Aunque la relación de dichos factores con la PP no esté completamente elucidada, se le atribuye un papel significativo a los eventos estresantes psicosociales y el aumento del cortisol causados por el estrés presente con el nacimiento del primogénito.

En cuanto a la edad en la cual la PP se presenta más frecuentemente, algunos estudios describen como factor de riesgo el inicio temprano de la maternidad, mientras que otros estudios presentan evidencia contradictoria (Blackmore y col., 2006; Jones y col., 2009; Mannion y col., 2014; Upadhyaya y col., 2014; Cranford y col., 2018). En este sentido, se observó mayor probabilidad de desarrollar desórdenes psiquiátricos postparto en menores de 25 años (OR: 1,34 IC: 95%; 0,89-2,03) (Vesga-López y col., 2008) mientras que Valdimarsdóttir y col. (2009) encontraron que las mujeres de 35 años o más (HR 6,9; IC 95%; 4,2-11) tienen mayor riesgo de desarrollar PP que las jóvenes (HR 2,4; IC 95%, 1,5-3,8), estimándose el papel de las posibles diferencias hormonales durante el embarazo en las edades maternas más extremas (Valdimarsdóttir y col., 2009). Se requieren más estudios que evalúen la asociación entre edad materna y desarrollo del PP para la evaluación de factores de riesgo al momento de la evaluación prenatal.

BALANCE HORMONAL PRENATAL Y POSTNATAL

Existen numerosos cambios neuroendocrinos durante el embarazo, requiriéndose la conservación del equilibrio entre estos sistemas para proveer al producto un ambiente adecuado que permita su correcto crecimiento (Kota y col., 2013). Todos los ejes endocrinos se ven afectados de distintas maneras, siendo la hipófisis una de las estructuras que presenta severos cambios en su conformación; aumentado su masa y tamaño en aproximadamente un tercio del original, de 9,6-10 mm pre-embarazo a 10-12 mm inmediatamente al inicio del período postparto, regresando a su tamaño original alrededor de seis meses después (Laway y col., 2013).

Otro cambio generado durante el embarazo es el aumento de volumen de la glándula tiroidea, observándose un crecimiento de un 20-40% en áreas con deficiencia de suplementación de yodo en la dieta, y en un 10% en áreas en las cuales existe suficiente suplementación de yodo. Además, la producción de T4 y T3 se duplica, al igual que los requerimientos diarios de yodo. Una vez finalizado el período de gestación e iniciado el puerperio, los niveles de hormonas tiroideas de la madre tienden a regresar a la normalidad (Stenzel y col., 2013).

En el caso de las hormonas sexuales femeninas, la curva de fluctuación de estrógeno alcanza niveles tan altos como 22-35 ng/mL (Leuner y Sabihi, 2016). De igual manera, la progesterona aumenta sus niveles paulatinamente, reportándose valores diez veces por encima de los medidos en la etapa lútea del ciclo ovulatorio (Kumar y col., 2012). Una vez culminado el embarazo, el cuerpo de la mujer se ve

repentinamente privado del productor de gran parte de dichas hormonas, la placenta (Workman y col., 2012).

Con respecto al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), los niveles de cortisol aumentan a lo largo del embarazo, consiguiendo un pico de producción durante el tercer trimestre, dos o tres veces por encima de lo visto en no embarazadas (Caparros-González y col., 2017). Tal situación es producto de dos estímulos: la producción placentaria de hormona liberadora de corticotropina (CRH) que tendrá la capacidad de estimular la liberación de adrenocorticotropina (ACTH) en la hipófisis; y la estimulación producto del aumento de estrógeno de la síntesis de transcortina (Evans y col., 1987). A su vez, la CRH hipotalámica es inhibida por los altos niveles de cortisol circulantes, por lo que, una vez finalizado el período de embarazo, le tomará al HHA de dos a doce semanas para regresar a la normalidad (Workman y col., 2012).

Otras hormonas a resaltar son la oxitocina y la prolactina, la primera alcanza el tope de producción en el tercer trimestre de embarazo y con el parto para luego declinar o sostenerse en el período postparto según circunstancias tales como el período de lactancia (Yolken y Torrey, 2008); la segunda aumenta sus niveles como resultado de la estimulación por parte de los estrógenos en la última fase del embarazo, su concentración sérica igualmente depende principalmente de la lactancia materna (Laway y col., 2013).

HIPÓTESIS MULTIFACTORIALES DE LA ETIOLOGÍA DE LA PSICOSIS PUERPERAL

Distintas hipótesis etiológicas han sido propuestas, tomando en cuenta que

la PP, como muchas otras afecciones, es de carácter multifactorial. Dentro de los procesos fisiopatológicos, el sistema endocrino se encuentra involucrado, con afectación de las hormonas gonadales femeninas y hormonas tiroideas. Asimismo, se ha establecido la hipótesis según la cual los neurotransmisores y el sistema inmune pueden estar involucrados.

Mecanismo endocrino: ¿Siempre son hormonas?

Hormonas Gonadales Femeninas

El eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) se altera durante el embarazo y el puerperio, períodos en los cuales los esteroides gonadales modulan las funciones del sistema nervioso central a través de los receptores intracelulares de esteroides, los cuales pueden tener un papel en la etiología de la enfermedad mental postparto (González-Castro y col., 2016).

Summers y Onate (2014) describieron el reporte de un caso donde una transexual femenina de 38 años que recibía terapia hormonal con estrógenos conjugados desde la adolescencia fue atendida por la aparición de psicosis luego de suspender su uso abruptamente. Del mismo modo, Hopker y col. (1991) reportaron el caso de una paciente con antecedentes de PP, quien, tras la terminación de un embarazo molar de 14 semanas, presentó PP cuatro semanas después del procedimiento. En ambos casos se evidencia la aparición de psicosis posterior al descenso dramático de niveles hormonales.

El estrógeno tiene tanto efectos directos como indirectos sobre la actividad dopaminérgica mesolímbica y mesostriatal,

modulando la transcripción del gen para la tirosina hidroxilasa y por ende la síntesis de L-DOPA, precursor de la dopamina (Van Hartesveldt y Joyce, 1986; Sánchez y col., 2010). Durante el embarazo, los niveles elevados de estrógenos inhiben la síntesis de dopamina, aumentando la sensibilidad de receptores dopaminérgicos D2 de manera compensatoria. Una vez que los niveles de estrógenos bajan drásticamente luego del embarazo, el aumento en la síntesis de dopamina se vería acompañado de receptores D2 hipersensibles, lo cual podría desencadenar un episodio psicótico en mujeres vulnerables (Huber y col., 2004; Czoty y col., 2009).

Por otra parte, en un estudio realizado por Brockington y col. (1990) se describe el caso de 4 mujeres con antecedentes de PP que presentaron episodios recurrentes iniciados a partir de las 36 semanas de gestación, semana que marca el inicio del descenso de los niveles de progesterona en gestantes en preparación para el momento del trabajo de parto (Kota y col., 2013), con una posterior reaparición de episodios después del parto, sugiriendo que el descenso de progesterona también podría ser un catalizador que lleva a la aparición de la PP (Munive-Beltrán y col., 2019).

De igual manera, la alopregnanolona (ALLO), metabolito de la progesterona que actúa positivamente sobre los receptores GABA en el cerebro de manera directa e indirecta, desempeñándose como modulador alostérico positivo en bajas concentraciones y como ligando en altas concentraciones (Schiller y col., 2014), se ve implicada en los desbalances hormonales propios del puerperio, período en el que sus niveles disminuyen en comparación con mujeres sanas en período folicular (Epperson y col., 2006).

Los niveles de ALLO se elevan a lo largo del embarazo, ocasionando hiposensibilidad y regulación a la baja de receptores GABA-A post-sinápticos, de tal forma que el descenso abrupto de ALLO durante el puerperio inhibiría de manera drástica la actividad GABAérgica de la mujer (Turkmen y col., 2011), situación comparable con los bajos niveles de GABA observados en pacientes que presentan un primer episodio psicótico, relacionándose el bajo nivel de GABA con la severidad de los síntomas psicóticos (Orhan y col., 2018). Se ha descrito que la disminución de la actividad GABAérgica en ciertas zonas del cerebro, como la corteza orbitofrontal y el giro temporal superior, puede conllevar a la alteración del funcionamiento cognitivo y afectivo, así como contribuir a la aparición de alucinaciones auditivas (Gur y col., 2000). Mientras es normal que los niveles de ALLO disminuyan en el puerperio, se postula una teoría que señala a las mujeres susceptibles a estos cambios abruptos, caracterizadas por respuestas neuronales anormales, como individuos más vulnerables a padecer de síntomas psiquiátricos en dicho período (Maguire y col., 2008; Moses-Kolko y col., 2011).

Es así como los estudios realizados hasta ahora señalan la presencia de una asociación importante entre el abrupto desbalance o interrupción hormonal en el período peripuerperal de mujeres vulnerables y la aparición de PP, necesitándose más estudios al respecto para poder obtener resultados concluyentes.

Hormonas Tiroideas

Durante el embarazo, el sistema inmune de la madre presenta cambios que permiten la tolerancia hacia el tejido fetal, observándose frecuentemente

disminuciones de las concentraciones relevantes de autoanticuerpos séricos (Pop y col., 2006). La activación inmune postparto puede producir manifestaciones clínicas de disfunción tiroidea; así, la tiroiditis postparto puede servir como factor etiológico de la enfermedad psiquiátrica que conduce a la depresión o manía (Bokhari y col., 1998).

En un estudio realizado por Harris y col. (1992), se tomaron muestras sanguíneas de mujeres sin antecedentes de disfunción tiroidea un día después del parto, obteniendo 145 sujetos con autoanticuerpos tiroideos (TPOAb) positivos y tomando 229 mujeres sanas como grupo control, ambos grupos siendo posteriormente reducidos a 110 mujeres con TPOAb positivos y 132 de control, similares en edad. Luego de seis semanas postparto y seguidamente en las semanas 12, 20 y 28, se aplicaron cuestionarios psiquiátricos que demostraron que el 47% del grupo con TPOAb positivo presentó depresión independientemente de la función tiroidea, en comparación con el 32% obtenido del grupo control. De esta forma, se postula una relación entre la presencia de TPOAb o niveles más altos de TSH durante el período postparto con síntomas depresivos o estado de ánimo disfórico (Groer y col., 2015). A razón de esto, se presume que los efectos endocrinos e inmunológicos van de la mano en cuanto a la patogénesis de esta enfermedad (Figura 1).

Mecanismo inmune: Entre las citocinas y la microglía

La microglía, ubicada en el sistema nervioso central (SNC), es la encargada de cumplir funciones de neurodesarrollo, funcionamiento sináptico y respuesta inmunitaria con la correspondiente producción de citocinas inflamatorias y

antiinflamatorias (Kumar y col., 2017). Durante el puerperio se observa elevación de citocinas y quimiocinas séricas, activación de monocitos circulantes a través de la expresión de genes inflamatorios y la activación del sistema de células T (Yolken y col., 2008) (Figura 1).

En las mujeres con PP, a diferencia de un período puerperal fisiológico, existe una monocitosis en contraste con la activación de células T (Bergink y col., 2016). Numerosos estudios han reportado niveles anormales de citocinas como la elevación de las IL-12, INF- γ , TNF- α , y sIL-

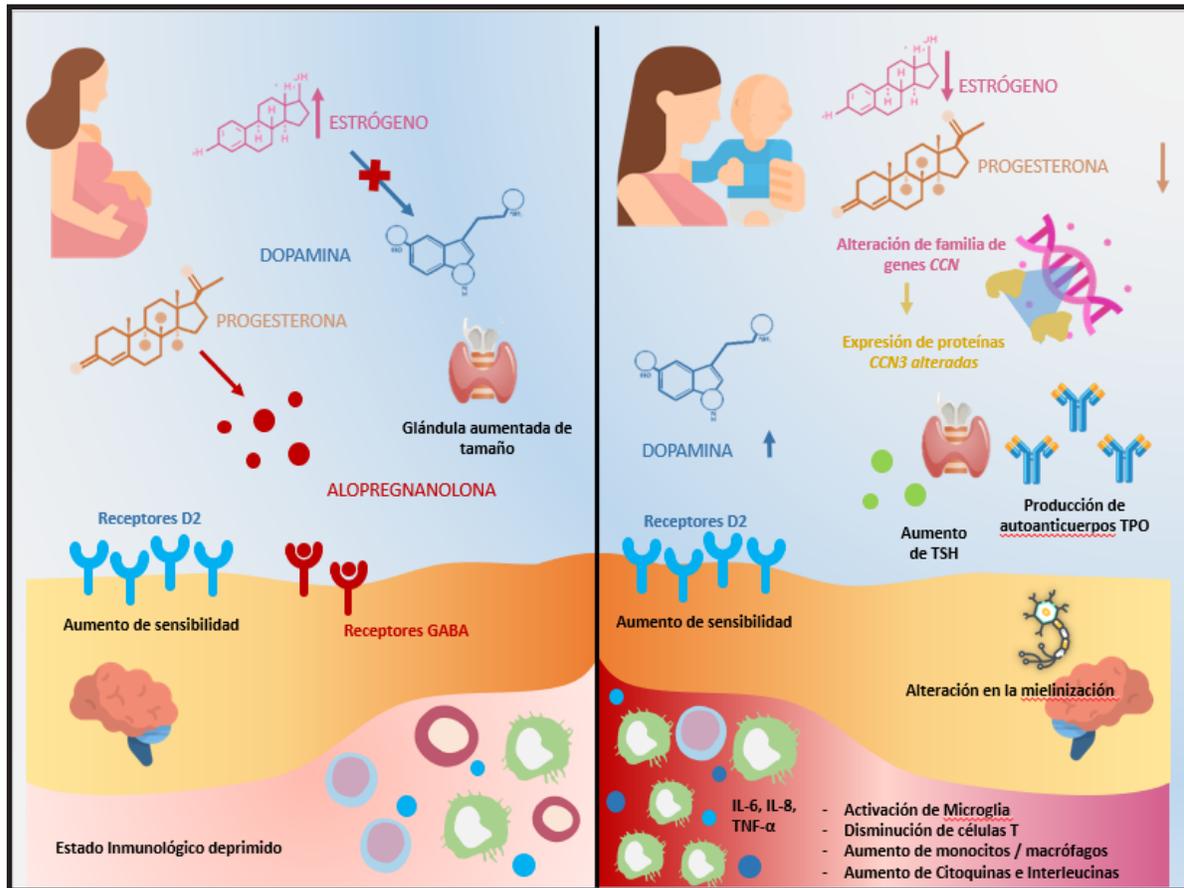


Figura 1. Mecanismos endocrinos e inmunes: Puerperio Fisiológico vs. Puerperio con PP

A. Durante el embarazo los niveles de estrógeno y progesterona aumentan exponencialmente, los altos niveles de estrógeno inhiben directa e indirectamente la síntesis de dopamina produciendo una hipersensibilidad en los receptores dopaminérgicos 2 (D2) post sinápticos. La Alopregnanolona, metabolito del catabolismo de la progesterona actúa positivamente sobre los receptores GABA, el cual regula circuitos que incluyen al sistema límbico. El sistema inmunológico se encuentra deprimido y controlado bajo el efecto de células T, NK y B. Y la glándula tiroidea se encuentra aumentada de tamaño en un 20-40% para satisfacer las necesidades gravídicas.

B. En el puerperio anormal, el descenso abrupto de progesterona y estrógenos aumenta la síntesis de dopamina ante receptores D2 hipersensibles produciendo síntomas de manía y psicosis, y disminución de alopregnanolona con exacerbación de síntomas ansiosos, y excitatorios. Por la parte inmunológica, se produce un estado proinflamatorio inducido por la elevación de citocinas y quimiocinas séricas tales como IL-12, INF- γ , TNF- α , sIL-2R, de IL-6, IL-8 TNF- α , antagonistas del receptor de IL-1, IL-10, y sTNF-1R y aumento de monocitos circulantes a través de la expresión de genes inflamatorios y la disminución del sistema de células T, que producen inflamación en la corteza cerebral y alteraciones neuronales por. En mujeres que manifiestan psicosis puerperal se presume la existencia de una alteración de la familia de genes CCN, que podrían expresar anormalmente la proteína CCN3 y reducir la mielinización de oligodendrocitos. Además, la respuesta ante el estado proinflamatorio puede conllevar a la producción de autoanticuerpos TPO y elevación de TSH lo cual se relaciona a síntomas depresivos postparto.

Abreviaciones: IL-12, Interleucina 12; INF- γ , interferón gamma; TNF- α , Factor de Necrosis Tumoral Alfa; sIL-2R, Receptor soluble de Interleucina 2; IL-6, Interleucina 6; IL-1, Interleucina 1; IL-10; Interleucina 10; sTNF-1R, Receptor soluble de Factor de Necrosis Tumoral 1; TPO, Yoduro Peroxidasa; TSH, Hormona Estimulante de Tiroidea.

2R a nivel sérico, plasmático y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con desórdenes psicóticos, además de IL-6, TNF- α , antagonistas del receptor de IL-1, IL-10, y receptores solubles de TNF-1 en episodios de manía, mostrando una fuerte estimulación inflamatoria (Modabbernia y col., 2013).

De esta manera, se ha reportado la elevación de las citocinas IL-6 e IL-8 en pacientes con PP que podrían tener una acción sinérgica en la patogénesis de esta enfermedad (Sathyanarayanan y col., 2019). Por otro lado, Dazzan y col. (2018) proponen una hipótesis en la cual podría existir una anomalía en el eje de re-mielinización, sistema inmune y familia de genes CCN, importantes en la reproducción femenina y desarrollo neuronal, estableciéndose que la disminución de las células T reguladoras se podría asociar con una expresión alterada de la proteína CCN3 en el cerebro y que puede existir una reducción en los niveles de mielinización mediada por los oligodendrocitos (Dazzan y col., 2018).

De igual manera, Bayer y col. (1999), proponen a su vez un modelo de doble golpe; el primer golpe con la activación inmune materna caracterizada por alterar el desarrollo cerebral fetal a través de citocinas proinflamatorias encontradas en la placenta, líquido amniótico, cerebro y circulación fetal, lo cual ocurre posterior a infecciones maternas durante el periodo de gestación; seguido de un segundo golpe que podría ser: estrés elevado actuando por el eje HPA, una señal de daño microbiano a través de la vía de los receptores similares a Toll (Toll like receptors, TLR), o una alteración endógena hormonal y/o cambios inmunes característicos en la adolescencia, o como es este caso, el período postparto que active la microglía y conlleve a anomalías severas

del circuito neuronal en el cerebro (Bergink y col., 2014).

NEUROBIOLOGÍA DE LA PSICOSIS PUERPERAL

Las alteraciones fisiopatológicas previamente descritas tienen consecuencias en la neurotransmisión, acarreado el desencadenamiento de trastornos psiquiátricos como la PP. En un estudio prospectivo realizado por Wieck y col. (1991), se demostró que la ausencia de estrógenos luego del parto se asocia con el aumento de sensibilidad de los receptores de dopamina en el hipotálamo, la cual se trata de compensar a través de apomorfinas estimuladas por las hormonas de crecimiento que actúan como ligandos de receptores D2 post-sinápticos, mecanismo que falla en pacientes con PP (Wieck y col., 2003). Sin embargo, estas hormonas que se encuentran exacerbadas tienden a normalizarse durante el período de lactancia, en el cual la liberación de la oxitocina durante la succión se asocia con sentimientos de bienestar y relajación (Snellen y col., 2016).

De igual forma, existe evidencia que indica que la disrupción en el funcionamiento de la oxitocina se encuentra ligada con impedimentos en el comportamiento filial, dificultando así el nexo materno con el infante, relacionándose los bajos niveles de oxitocina en el puerperio como un factor de riesgo en el desencadenamiento de patologías psiquiátricas (Insel y col., 2001). En un estudio prospectivo realizado por Skrundz y col. (2011), se pudo evidenciar mediante un análisis de regresión logística binaria que los niveles bajos de oxitocina se asocian a un mayor riesgo para el desarrollo de DPP (Exp (b)=0,290; $p<0,05$), ya que es conocido que la oxitocina es capaz de reducir las respuestas fisiológicas y psicológicas al estrés.

Asimismo, se ha involucrado la serotonina y su precursor, el triptófano, en potenciales mecanismos fisiopatológicos observados en psiquiatría donde su regulación se ve afectada en el período postparto por el estado pro-inflamatorio que lo caracteriza (Insel y col., 2001). De esta manera, parte de las citocinas liberadas durante el puerperio, o más específicamente, INF- γ , se encarga de estimular la actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), así como la quinurenina 3-monooxigenasa en células inmunitarias, enzimas desencadenantes de la ruta metabólica que desvía el catabolismo del triptófano en su vía de la quinurenina hacia metabolitos catalogados como neurotóxicos y de carácter excitatorio (Bell y col., 2014). La activación aumentada de las enzimas principales de la vía de la quinurenina por la inflamación disminuye la fracción de triptófano destinada a la síntesis de serotonina, contribuyendo a su depleción y por lo tanto a un aumento de metabolitos tóxicos (Myint y col., 2014).

A pesar de esto, en un estudio clínico realizado por Veen y col. (2016), no se obtuvo evidencia que marcara una diferencia significativa entre los niveles de triptófano de un grupo control de mujeres postparto y aquellas con PP, e incluso se observó una reducción significativa en la tasa catabólica del triptófano a quinurenina en las mujeres con PP en comparación con el grupo control, lo cual indica un desbalance certero en los procesos fisiológicos típicos del puerperio, pero no en la dirección que se esperaba.

Aunado al papel de la quinurenina y sus metabolitos como el ácido quinolónico, algunos de ellos son agonistas de receptores de glutamato y promotores de su liberación pre-sináptica, por lo cual se ha postulado que el balance entre glutamato y GABA

podría tener un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos postulados (Modinos y col., 2018). Se ha reportado que un mal funcionamiento del sistema GABAérgico puede contribuir a alteraciones de la perfusión en la región del hipocampo como se ha descrito en la psicosis, o un aumento de los niveles de glutamato puede contribuir a la inflamación producida en la depresión (Müller y Schwarz, 2007), al igual que en el TB (Prisciandaro y col., 2017). En un estudio preclínico realizado por Zhao y Gammie (2014), se observó en ratas un aumento significativo de los niveles de glutamato y GABA en el grupo postparto en comparación con el grupo control, demostrándose un incremento de alrededor del 25% en la actividad de dichos neurotransmisores, a su vez manteniendo la misma proporción entre ambos. Tal situación indica un período de vulnerabilidad en aquellas mujeres propensas a padecer de trastornos psiquiátricos en el puerperio, ya que una fluctuación de tal magnitud puede conllevar a la descoordinación de dicho sistema (Figura 2).

Por otro lado, Fusté y col. (2017) realizaron un estudio basado en imágenes de resonancia magnética, en el cual evaluaron la estructura cerebral de mujeres con riesgo de padecer PP, observando que aquellas que presentaron un episodio poseían una menor densidad de: 1) la corteza cingular anterior, la cual está relacionada a funciones cognitivas, de memoria y ejecución de trabajos; 2) giro temporal superior izquierdo, relacionado al lóbulo temporal encargado de descifrar la información principalmente auditiva y visual además de contribuir al equilibrio y regulación de emociones como ira, ansiedad y placer; 3) giro parahipocampal izquierdo, situado sobre la superficie

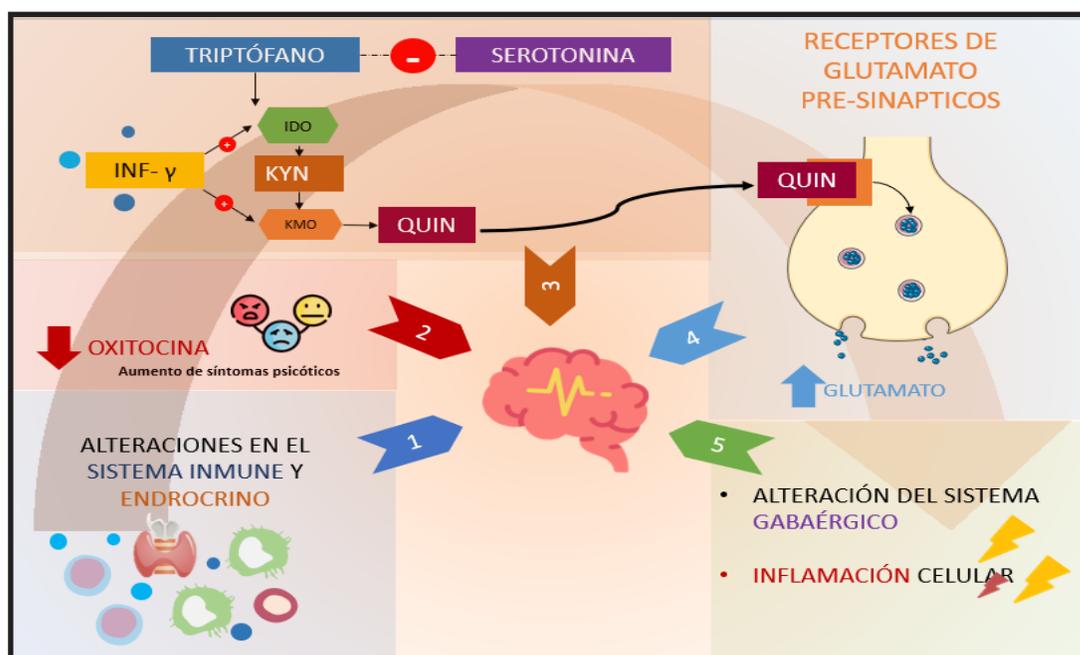


Figura 2. Neurobiología de la Psicosis Puerperal

Debido a su componente multifactorial el conjunto de alteraciones fisiopatológicas que pueden ocurrir a nivel hormonal e inmunitario en la mujer gestante tienen como consecuencias irregularidades en la neurotransmisión, para empezar, los niveles bajos de oxitocina en el puerperio pueden desencadenar el aumento de síntomas psicóticos e infantiles impidiendo el nexo materno, por otro lado el aumento de citocinas liberadas como $\text{INF-}\gamma$, puede estimular positivamente la actividad de la IDO y la KMO desviando la síntesis de serotonina a partir de triptófano hacia metabolitos neurotóxicos hacia a agonistas de receptores de glutamato pre-sinápticos como QUIN, aumentando los niveles de glutamato y alterando el balance del sistema GABAérgico contribuyendo a la inflamación celular que predispone a los episodios de Psicosis Puerperal.

Abreviaciones: $\text{INF-}\gamma$, interferón gamma; IDO, indolamina 2,3-dioxigenasa; KMO, quinurenina 3-monooxigenasa; KYN, quinurenina; QUIN, ácido quinolinico; GABA, Ácido γ -aminobutírico.

inferior del hemisferio formando parte del sistema límbico; en comparación con aquellas en riesgo que no presentaron episodios, quienes poseían regiones de los giros superiores e inferiores más grandes. Las anomalías de estas áreas corresponden con el desarrollo de alucinaciones auditivas y visuales en pacientes con esquizofrenia, sin embargo su relación con la manifestación clínica es aún desconocida (Zhu y col., 2016).

Es así como se postula la hipótesis de multifactorialidad y complementariedad, en donde cada mecanismo explicado de manera particular va de la mano como un todo

con los factores expuestos anteriormente, acotando que la vulnerabilidad no es referente tan sólo al individuo, sino al período crítico que atraviesa en el momento del embarazo y puerperio.

TRATAMIENTO Y CONSIDERACIONES A FUTURO

Las opciones terapéuticas más estudiadas para el manejo de la PP son la farmacoterapia y la psicoeducación para el correcto manejo biopsicosocial de la paciente, siendo esto último implementado con la nueva madre y la familia (Evans y col., 1987; Frey y Dias, 2014; Meltzer-Brody y Jones, 2015).

De esta manera, a lo largo de los años se han planteado guías tentativas para el tratamiento farmacológico de las pacientes con PP (ACOG, 2008). Entre los grupos de fármacos más utilizados se encuentran los estabilizadores de ánimo, hipnóticos benzodiacepínicos, antipsicóticos atípicos y anticonvulsivantes (Doucet y col., 2011; Klinger y col., 2013). Sin embargo, el tratamiento de elección en situaciones de PP es el carbonato de litio, debido a sus propiedades para manejar la psicosis, promover el sueño y estabilizar el humor, efectivo en monoterapia y junto a otros fármacos (Viguera y col., 2007).

En un estudio realizado por Silbermann y col. (1975), se estudiaron los efectos del tratamiento combinado de litio y perfenazina en un grupo de 13 mujeres diagnosticadas con PP, y los resultados obtenidos fueron comparados con un grupo similar de un estudio anterior en el cual 6 mujeres con PP fueron tratadas con uno o más antipsicóticos. El grupo tratado con litio obtuvo la remisión de los síntomas en una media de 9,4 semanas, mientras que el grupo tratado con antipsicóticos se recuperó en una media de 14,3 semanas. De igual manera, se observó un número significativamente menor de recaídas en el grupo tratado con litio (Gelfand, 2015) que en el tratado con antipsicóticos (Essali y col., 2013), sugiriendo las ventajas del litio como tratamiento para la PP.

Por otro lado, el litio puede ser utilizado como monoterapia luego del episodio principal de PP, demostrando una mayor efectividad en la prevención de recaídas comparado con monoterapia con antipsicóticos (Silbermann y col., 1975; Bergink y col., 2012). Incluso, se ha demostrado que el uso de litio durante el embarazo en mujeres que padecen de trastorno bipolar disminuye

significativamente el riesgo de recaídas durante el período postparto (Epstein y col., 2015).

De igual forma Bergink y col. (2015) llevaron a cabo un estudio para establecer guías terapéuticas en casos de PP, diseñando un algoritmo terapéutico de cuatro pasos. El estudio estuvo conformado por 64 pacientes diagnosticadas con psicosis o manía limitada al período postparto, a las cuales se les fue administrado como primer tratamiento lorazepam, diario cada noche por tres días. Las benzodiacepinas por sí solas fueron utilizadas en primera instancia con el fin de evaluar si la restauración del sueño resulta en la remisión de los síntomas, siendo que la interrupción de los ciclos del sueño ha sido implicada como desencadenante de PP. De no remitir, se le sumaron antipsicóticos como el haloperidol u olanzapina, en casos de reacción adversa al tratamiento. Luego de dos semanas, se le añadió como tercer fármaco el litio a aquellos casos en los que no se observaba mejoría clínica. Los resultados obtenidos demostraron que el cuadro clínico de 4 (6,3%) de las pacientes remitió con el primer paso, 12 (18,8%) con el segundo paso y 47 (73,4%) con el tercer paso (Bergink y col., 2016).

En cuanto a los anticonvulsivantes, se conoce la seguridad sobre el uso de ácido valproico y la carbamazepina en el período de lactancia, el primero aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del TB, y la segunda como tratamiento para episodios de manía (Owen, 2006; Uguz y Sharma, 2016). Cabe mencionar que la lamotrigina no es recomendada justo después del parto por sus efectos adversos y necesidad de continuo control de dosis, siendo mayormente utilizada para el manejo de episodios depresivos del TB (Nordmo y col., 2009; Madadi e Ito,

2010). A pesar de esto, no existen estudios concluyentes dirigidos a la identificación de anticonvulsivantes como terapia efectiva en casos de PP.

Algunos estudios han buscado demostrar el efecto de un tratamiento hormonal como terapia factible para la PP, aunque predominan aquellos estudios enfocados en la DPP muy por encima de la PP. De este modo, Bower y Altschule (1956) observaron los efectos de la progesterona como tratamiento en 39 casos de PP, en el cual 16 pacientes recibieron 100 mg de progesterona inicialmente de manera intramuscular por diez días, y posteriormente 150 mg por vía oral. La progesterona fue administrada en algunos casos en conjunto con otras alternativas terapéuticas, como terapia electroconvulsiva (TEC) y psicoterapia. Los resultados mostraron que aquellas pacientes tratadas con progesterona lograron una remisión completa de la sintomatología en casi la totalidad de los casos, a diferencia de aquellas que no fueron tratadas con progesterona.

Por otro lado, Ahokas y col. (2000), realizaron estudios en mujeres diagnosticadas con PP cuya sintomatología no remitía con el uso de medicación psiquiátrica, midiendo sus niveles de estradiol sérico antes y durante el tratamiento, en el cual se les administró 17- β estradiol sublingual. Se observó un declive en la sintomatología en paralelo al aumento de las concentraciones de estradiol sérico, y la discontinuación del tratamiento resultó en la reincidencia de síntomas psicóticos. Como estudio secundario al grupo anterior, Bendix y col. (2019) analizaron los niveles de ALLO y progesterona antes del inicio con tratamiento de estradiol sublingual y cuatro semanas después en 14 mujeres, 10 de ellas diagnosticadas con DPP y 4 con PP. Los resultados obtenidos indican que los niveles

de ALLO disminuyeron significativamente durante el tratamiento con estradiol, a la vez que existía una tendencia a niveles basales más bajos de ALLO en comparación con el grupo control saludable, sugiriendo que la mejoría en los casos de PP tratados con estradiol no dependían del aumento de los niveles de ALLO. Estos estudios sugieren una nueva línea de tratamiento a estudiar, afianzando la existencia de la relación entre el estradiol y la PP.

Otra de las alternativas terapéuticas existentes basada en experiencia clínica y pequeños estudios observacionales es la TEC. Rundgren y col. (2018) reportaron una respuesta positiva a la TEC por parte de pacientes con DPP y/o PP en un estudio con 185 casos diagnosticados durante el puerperio comparado con 185 casos control diagnosticados con depresión y/o psicosis no puerperal, donde se aplicó TEC por una semana y se observó que el 87% de los casos postparto respondió al tratamiento, en comparación con el 73,5% del grupo control. La evidencia señala que la TEC podría representar un tratamiento no farmacológico que evitaría las complicaciones del consumo de psicofármacos durante el período de lactancia.

Actualmente, un ensayo clínico se está llevando a cabo con el objetivo de determinar la influencia genética en el desarrollo de trastornos del humor y psicosis puerperal en mujeres embarazadas y en período puerperal (NCT03615794) (National Library of Medicine US, 2018). Por otra parte, otros factores a considerar incluyen la decisión de la madre sobre dar lactancia materna, para así estipular la mejor elección con respecto al tratamiento con psicofármacos (Chaudron y Jefferson, 2000; Schroeder y col., 2010). En la Tabla I se presentan los posibles efectos adversos reportados

Tabla I. Efectos adversos posibles reportados en infantes alimentados con lactancia materna de mujeres en tratamiento con psicofármacos

FÁRMACO	DOSIS	TIPO DE ESTUDIO	EFFECTOS SOBRE INFANTES	REFERENCIAS
Estabilizador de ánimo				
Carbonato de Litio	400-1200 mg/día	Revisión sistemática	Intoxicación por litio, hipotonía, disfunción tiroidea.	Imaz y col. (2019).
Antipsicóticos atípicos				
Olanzapina	2-10 mg/día	Observacional prospectivo	Sedación, dificultad para succión, distrés respiratorio.	Gilad y col. (2011).
Quetiapina	2,5-20 mg/día	Retrospectivo	Somnolencia, irritabilidad, temores, insomnio.	Brunner y col. (2013).
Ácido Valproico	25-400 mg/día	Serie de casos	Ligero retraso motriz y mental.	Misri y col. (2006).
	300-1050 mg/día	Retrospectivo	No se observaron efectos adversos.	Kacirova y col. (2019).
	1200 mg/día	Reporte de un caso	Trombocitopenia, anemia, petequias.	Stahl y col. (1997).
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina	1200 mg/día	Reporte de un caso	Pobre ganancia de peso, dificultad para la succión, vómito.	Antonucci y col. (2018).
	400 mg/día	Reporte de un caso	Disfunción hepática, colestasis.	Frey y col. (2002).
	311-362 mg/día	Observacional prospectivo	Ligera trombocitosis.	Newport y col. (2008).
Lamotrigina	850 mg/día	Reporte de un caso	Apnea severa.	Nordimo y col. (2009).
	No reportado	Descriptivo	Depresión de sistema nervioso central, daño hepático.	Soussan y col. (2014).
Benzodiazepinas				
Lorazepam	No reportado	Retrospectivo, auto-reporte	Sin evidencia de efectos adversos	Kelly y col. (2012).
Estrógenos				
17-β estradiol	50 mcg/día	Reporte de un caso	Ictericia, pobre ganancia de peso.	Ball y Morrison (1999).

en lactantes con el uso de los fármacos mencionados por parte de madres en su período de lactancia.

Conclusiones

La PP sigue caracterizándose por ser una de las patologías puerperales más elusivas, tendiendo a ser relegada más allá de un segundo plano por su relativa baja frecuencia de aparición en comparación con la DPP o melancolía. Su etiología exacta permanece aún desconocida; sin embargo, se describen nuevas hipótesis en cuanto a su proceso fisiopatológico que involucran mecanismos endocrinos representados por hormonas esteroideas y tiroideas; mecanismos inmunes liderados por el modelo de doble golpe; y mecanismos relacionados a neurotransmisores y el modelamiento nervioso materno pertinente al período perinatal.

Recomendaciones

A pesar de los abordajes terapéuticos aparentemente contrastantes, es de suma importancia resaltar la relevancia del TB y los trastornos esquizo-afectivos en los antecedentes psiquiátricos de las pacientes con PP (Frey y Dias, 2014), dando pie a la búsqueda de conexiones comunes entre ellos. Asimismo, a la hora de valorar una paciente que presente PP, los antecedentes patológicos personales y familiares deben ser tomados en cuenta.

Por último, se propone hacer hincapié en el esclarecimiento de la fisiopatología para poder llegar a medidas terapéuticas más dirigidas, recalcando la importancia del abordaje preconcepcional de las mujeres cuya vulnerabilidad y riesgo de padecer PP sea mayor, con el fin de evitar en lo posible los brotes psicóticos en el puerperio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que podrían interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Contribuciones del autor

MC, WT, PR y AC, concibieron la idea y el enfoque general del estudio. MC, WT, MR, PR, VL, AC investigaron en la literatura, escribieron y revisaron el manuscrito. MC, WT, MR, VB y JR contribuyeron a la revisión y corrección del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del trabajo.

Referencias bibliográficas

- ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 111(4):1001–1020.
- Ahokas A, Aito M, Turiainen S. 2000. Association between oestradiol and puerperal psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 101(2):167–9; discussion 169–170.
- Antonucci R, Cuzzolin L, Manconi A, Cherchi C, Oggiano AM, Locci C. 2018. Maternal Carbamazepine Therapy and Unusual Adverse Effects in a Breastfed Infant. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med* 13(2):155–157.
- Ball DE, Morrison P. 1999. Oestrogen transdermal patches for postpartum depression in lactating mothers—a case report. *Cent Afr J Med* 45(3):68–70.
- Bayer TA, Falkai P, Maier W. 1999. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two-hit hypothesis”. *J Psychiatr Res* 33(6):543–548.
- Bell AF, Erickson EN, Carter CS. 2014. Beyond labor: the role of natural and synthetic oxytocin in the

- transition to motherhood. *J Midwifery Women's Health* 59(1):35–42: quiz 108.
- Bendix M, Bixo M, Wihlbäck A-C, Ahokas A, Jokinen J. 2019. Allopregnanolone and progesterone in estradiol treated severe postpartum depression and psychosis – Preliminary findings. *Neurol Psychiatry Brain Res* 34:50–57.
- Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JSP, Koorengevel KM, Steegers EAP, Kushner SA. 2012. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 169(6):609–615.
- Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. 2014. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry* 75(4):324–331.
- Bergink V, Burgerhout KM, Koorengevel KM, Kamperman AM, Hoogendijk WJ, Lambregtsevan den Berg MP, Kushner SA. 2015. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry* 172(2):115–123.
- Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. 2016. Postpartum Psychosis: Madness, Mania, and Melancholia in Motherhood. *Am J Psychiatry* 173(12):1179–1188.
- Blackmore ER, Jones I, Doshi M, Haque S, Holder R, Brockington I, Craddock N. 2006. Obstetric variables associated with bipolar affective puerperal psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 188:32–36.
- Bokhari R, Bhatara VS, Bandettini F, McMillin JM. 1998. Postpartum psychosis and postpartum thyroiditis. *Psychoneuroendocrinol* 23(6):643–650.
- Bower WH, Altschuler MD. 1956. Use of progesterone in the treatment of postpartum psychosis. *N Engl J Med* 254(4):157–60.
- Brockington I. 2017. Recurrent episodes associated with childbearing: a matrix of associations. *Arch Womens Ment Health* 20(1):93–99.
- Brockington IF, Oates M, Rose G. 1990. Prepartum psychosis. *J Affect Disord* 19(1):31–35.
- Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. 2013. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol* 14:38.
- Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Strivens-Vilchez H, Gonzalez-Perez R, Martinez-Augustin O, Peralta-Ramirez MI. 2017. Hair cortisol levels, psychological stress and psychopathological symptoms as predictors of postpartum depression. *PloS One* 12(8): e0182817.
- Chaudron LH, Jefferson JW. 2000. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 61(2):79–90.
- Cranford K, Gedzior J, Su V. 2018. Postpartum Psychosis in a Young VA Patient: Diagnosis, Implications, and Treatment Recommendations. *Fed Pract Health Care Prof VA DoD PHS* 35(2):28–33.
- Czoty PW, Riddick NV, Gage HD, Sandridge M, Nader SH, Garg S, Bounds SM, Garg PK, Nader M A. 2009. Effect of menstrual cycle phase on dopamine D2 receptor availability in female cynomolgus monkeys. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 34(3):548–554.
- Dazzan P, Fusté M, Davies W. 2018. Do Defective Immune System-Mediated Myelination Processes Increase Postpartum Psychosis Risk? *Trends Mol Med* 24(11):942–949.
- Doucet S, Jones I, Letourneau N, Dennis C-L, Blackmore ER. 2011. Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 14(2):89–98.
- Doyle M, Carballedo A, O'Keane V. 2015. Perinatal depression and psychosis: an update. *B J Psych Adv* 21(1):5–14.
- Epperson CN, Gueorguieva R, Czarkowski KA, Stiklus S, Sellers E, Krystal JH, Douglas L, Rothman DL, Graeme F, Mason GF. 2006. Preliminary evidence of reduced occipital GABA concentrations in puerperal women: a 1H-MRS study. *Psychopharmacology (Berl)* 186(3):425–433.
- Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. 2015. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug Health Patient Saf* 7:7–29.
- Essali A, Alabed S, Guul A, Essali N. 2013 Preventive interventions for postnatal psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 6 (6): CD009991.
- Evans JJ, Sin IL, Duff GB, Frampton CM. 1987. Estrogen-induced transcortin increase and progesterone and cortisol interactions: implications from pregnancy studies. *Ann Clin Lab Sci* 17(2):101–5.
- Florio AD, Smith S, Jones I. 2013. Postpartum psychosis. *Obstet Gynaecol* 15(3):145–150.
- Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. 2002. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding.

- Ann Pharmacother 36(4):644–647.
- Frey BN, Dias RS. 2014. Sex hormones and biomarkers of neuroprotection and neurodegeneration: implications for female reproductive events in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 16(1):48–57.
- Fusté M, Pauls A, Worker A, Reinders AATS, Simmons A, Williams SCR, Haro JM, Hazelgrove K, Pawlby S, Conroy S, Vecchio C, Seneviratne G, Pariante CM, Mehta MA, Dazzan P. 2017. Brain structure in women at risk of postpartum psychosis: an MRI study. *Transl Psychiatry* 7(12):1286.
- Gelfand JM. 2015. One brain, two specialties, converging mechanisms: Neuronal autoantibodies as a rare cause of Postpartum Psychosis. *Am J Psychiatry* 172(9):824–826.
- Gilad O, Merlob P, Stahl B, Klinger G. 2011. Outcome of infants exposed to olanzapine during breastfeeding. *Breastfeed Med* 6(2):55–58.
- Glover V, Kammerer M. 2004. The Biology and Pathophysiology of Peripartum Psychiatric Disorders. *Prim Psychiatry* 11(3):37–41.
- González-Castro PJ, Hulak F, Sigales-Ruiz SR, Orozco-Guzmán M. 2016. Psicosis puerperal. Panorama general sobre su diagnóstico, etiología e interpretación. *Perinatol Reprod Humana* 30(1):24–30.
- Groer MW, Vaughan JH. 2013. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* JOGNN 42(1): E26–E32.
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC. 2000. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57(8):761–768.
- Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, Phillips DI. 1992. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 305(6846):152–156.
- Hopker SW, Brockington IF. 1991. Psychosis following hydatidiform mole in a patient with recurrent puerperal psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 158:122–123.
- Huber TJ, Borsutzky M, Schneider U, Emrich HM. 2004. Psychotic disorders and gonadal function: evidence supporting the oestrogen hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 109(4):269–274.
- Imaz ML, Torra M, Soy D, García-Esteve L, Martín-Santos R. 2019. Clinical Lactation Studies of Lithium: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 10:1005.
- Insel TR, Young LJ. 2001. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2(2):129–136.
- Jones I, Smith S. 2009. Puerperal psychosis: identifying and caring for women at risk. *Adv Psychiatr Treat* 15(6):411–8.
- Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. 2019. Valproic acid concentrations in nursing mothers, mature milk, and breastfed infants in monotherapy and combination therapy. *Epilepsy Behav* EB95:112–6.
- Kamperman AM, Veldman-Hoek MJ, Wesseloo R, Robertson Blackmore E, Bergink V. 2017. Phenotypical characteristics of postpartum psychosis: A clinical cohort study. *Bipolar Disord* 19(6):450–457.
- Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G. 2012. Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *J Pediatr* 161(3):448–451.
- Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. 2013. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev PER* 10(3):308–317.
- Kota SK, Gayatri K, Jammula S, Kota SK, Krishna SVS, Meher LK, Modi KD. 2013. Endocrinology of parturition. *Indian J Endocrinol Metab* 17(1):50–59.
- Kumar P, Magon N. 2012. Hormones in pregnancy. *Niger Med J Niger Med Assoc* 53(4):179–183.
- Kumar MM, Venkataswamy MM, Sathyanarayanan G, Thippeswamy H, Chandra PS, Mani RS. 2017. Immune system aberrations in postpartum psychosis: An immunophenotyping study from a tertiary care neuropsychiatric hospital in India. *J Neuroimmunol* 310:8–13.
- Larios J, Laborde C, Sánchez M, Gaviria G, Lastre G. 2017. Caracterización de factores de riesgo psicosociales que inciden en Trastorno depresivo mayor en adolescentes. *Cienc Innov Salud* 4(2):1–8.
- Laway BA, Mir SA. 2013. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab* 17(6):996–1004.
- Leuner B, Sabihi S. 2016. The birth of new neurons in the maternal brain: Hormonal regulation and functional implications. *Front Neuroendocrinol* 41:99–113.

- Madadi P, Ito S. 2010. Perinatal exposure to maternal lamotrigine: clinical considerations for the mother and child. *Can Fam Physician Med Fam Can* 56(11):1132–1134.
- Maguire J, Mody I. 2008. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. *Neuron* 59(2):207–213.
- Mannion A, Slade P. 2014. Psychotic-like experiences in pregnant and postpartum women without a history of psychosis. *Schizophr Res* 160(1–3):118–123.
- Meltzer-Brody S, Jones I. 2015. Optimizing the treatment of mood disorders in the perinatal period. *Dialogues Clin Neurosci* 17(2):207–218.
- Misri S, Corral M, Wardrop AA, Kendrick K. 2006. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol* 26(5):508–511.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. 2013. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* 74(1):15–25.
- Modinos G, Simsek F, Horder J, Bossong M, Bonoldi I, Azis M, Perez J, Broome M, Lythgoe DJ, Stone JM, Howes OD, Murphy DG, Grace AA, Allen P, McGuire P. 2018. Cortical GABA in Subjects at Ultra-High Risk of Psychosis: Relationship to Negative Prodromal Symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol* 21(2):114–119.
- Moses-Kolko EL, Fraser D, Wisner KL, James JA, Saul AT, Fiez JA, Phillips ML. 2011. Rapid habituation of ventral striatal response to reward receipt in postpartum depression. *Biol Psychiatry* 70(4):395–399.
- Müller N, Schwarz MJ. 2007. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Mol Psychiatry* 12(11):988–1000.
- Munive-Beltrán AF, Ardila-Sáenz A, Muñoz-Báez K, Ramos-Villegas Y, Corrales-Santander H, Moscote-Salazar LR, Quintana Pájaro LJ. 2019. Trastornos neurológicos en el embarazo: revisión de la literatura. *Cienc Innov Salud* e64:1–12
- Myint A-M, Kim Y-K. 2014. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48:304–313.
- National Library of Medicine (U.S.). (2018, August). A study of pregnant and postpartum women with and without mood disorders. Identifier NCT03615794. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615794?cond=%22Puerperal+Psychosis%22&draw=2&rank=3>
- Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, Viguera AC, Liporace J, Stowe ZN. 2008. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 122(1): e223–231.
- Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S. 2009. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 43(11):1893–1897.
- Núñez-Ariza A. 2020. Ideación suicida y funcionalidad familiar en adolescentes del caribe colombiano. *Arch Ven Farmacol Ter* 39(1):80–87.
- O'Hara MW, Wisner KL. 2014. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(1):3–12.
- Orhan F, Fatouros-Bergman H, Goiny M, Malmqvist A, Piehl F. 2018. Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) Consortium, et al. CSF GABA is reduced in first-episode psychosis and associates to symptom severity. *Mol Psychiatry* 23(5):1244–1250.
- Owen RT. 2006. Extended-release carbamazepine for acute bipolar mania: a review. *Drugs Today (Barc)* 42(5):283–289.
- Pérez-Rey EJ. 2019. Factores predisponentes en la intervención sistémica de la violencia de género y su incidencia en salud mental. *Arch Ven Farmacol Terap* 38 (5): 547–552.
- Pop VJ, Wijnen HA, Lapkienne L, Bunivicius R, Vader HL, Essed GG. 2006. The relation between gestational thyroid parameters and depression: a reflection of the downregulation of the immune system during pregnancy? *Thyroid* 16(5):485–492.
- Prisciandaro JJ, Tolliver BK, Prescott AP, Brenner HM, Renshaw PF, Brown TR, Anton RF. 2017. Unique prefrontal GABA and glutamate disturbances in co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence. *Transl Psychiatry* 7(7): e1163.
- Rukh R, Kafeel H, Naveed S, Sarwar G. 2013. Prevalence of Postpartum depression in primigravida and multigravida with normal physiological status. *RADS J Pharm Pharm Sci* 1(1):16–20.
- Rundgren S, Brus O, Båve U, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, Nordenskjöld A. 2018. Improvement of postpartum depression and psychosis after electroconvulsive therapy:

- A population-based study with a matched comparison group. *J Affect Disord* 235 :258–264.
- Sánchez MG, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. 2010. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther* 16(3): e43–71.
- Sathyanarayanan G, Thippeswamy H, Mani R, Venkataswamy M, Kumar M, Philip M, Chandra PS. 2019. Cytokine alterations in first-onset postpartum psychosis-clues for underlying immune dysregulation. *Asian J Psychiatry* 42:74–78.
- Schiller CE, Schmidt PJ, Rubinow DR. 2014. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 231(17):3557–3567.
- Schroeder M, Pérez E, Lares M, Brito S, Cira L. 2010. A review: Association of Preventable Medical Conditions, Healthy Nutrition, the Ingestion of Psychotropic Medication and People who suffer from Severe Mental Illnesses. *Arch Ven Farmacol Terap* 29(2):20–24.
- Silbermann RM, Beenen F, de Jong H. 1975. Clinical treatment of postpartum delirium with perphenazine and lithium carbonate. *Psychiatr Clin (Basel)* 8(6):314–326.
- Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. 2006. A review of postpartum psychosis. *J Womens Health (Larchmt)* 15(4):352–368.
- Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. 2011. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacol* 36(9):1886–1893.
- Snellen M, Power J, Blankley G, Galbally M. 2016. Pharmacological lactation suppression with D2 receptor agonists and risk of postpartum psychosis: A systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 56(4):336–340.
- Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor M-J, Pecriaux C, Montastruc J-L, Damase-Michel C, Lacroix I. 2014. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 70(11):1361–1366.
- Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. 1997. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr* 130(6):1001–1003.
- Stenzel D, Huttner WB. 2013. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. *Front Neuroanat* 7:19.
- Summers SM, Onate J. 2014. New-Onset Psychosis Following Abrupt Discontinuation of Hormone Replacement Therapy in a Trans Woman. *J Gay Lesbian Ment Health* 18(3):312–319.
- Turkmen S, Backstrom T, Wahlstrom G, Andreen L, Johansson I-M. 2011. Tolerance to allopregnanolone with focus on the GABA-A receptor. *Br J Pharmacol* 162(2):311–327.
- Uguz F, Sharma V. 2016. Mood stabilizers during breastfeeding: a systematic review of the recent literature. *Bipolar Disord* 18(4):325–333.
- Upadhyaya SK, Sharma A, Raval CM. 2014. Postpartum psychosis: risk factors identification. *North Am J Med Sci* 6(6):274–277.
- Valdimarsdóttir U, Hultman CM, Harlow B, Cnattingius S, Sparén P. 2009. Psychotic illness in first-time mothers with no previous psychiatric hospitalizations: a population-based study. *PLoS Med* 6(2): e1000013.
- Van Hartesveldt C, Joyce JN. 1986. Effects of estrogen on the basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev* 10(1):1–14.
- Veen C, Myint AM, Burgerhout KM, Schwarz MJ, Schütze G, Kushner SA, Hoogendijk WJ, Drexhage HA, Bergink V. 2016. Tryptophan pathway alterations in the postpartum period and in acute postpartum psychosis and depression. *J Affect Disord* 189:298–305.
- Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, Olfson M, Grant BF, Hasin DS. 2008. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 65(7):805–815.
- Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, Baldessarini RJ, Zurick A, Cohen LS. 2007. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 164(2):342–345.
- Wieck A, Davies RA, Hirst AD, Brown N, Papadopoulos A, Marks MN, Checkley SA, Kumar RC, Campbell IC. 2003. Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 17(2):204–209.
- Wieck A, Kumar R, Hirst AD, Marks MN, Campbell IC, Checkley SA. 1991. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ* 303(6803):613–616.

- Workman JL, Barha CK, Galea LAM. 2012. Endocrine substrates of cognitive and affective changes during pregnancy and postpartum. *Behav Neurosci* 126(1):54–72.
- Yolken RH, Torrey EF. 2008. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Mol Psychiatry* 13(5):470–479.
- Zhao C, Gammie SC. 2014. Glutamate, GABA, and glutamine are synchronously upregulated in the mouse lateral septum during the postpartum period. *Brain Res* 1591:53–62.
- Zhu J, Zhuo C, Liu F, Xu L, Yu C. 2016. Neural substrates underlying delusions in schizophrenia. *Sci Rep* 6(1):33857.

Recibido: 07/01/2021
Aceptado: 04/02/2021