

Diferencias de género en los trastornos del estado de ánimo: una revisión de la literatura

USALL I RODIÉ, J.

San Juan de Dios. Centro de Salud Mental. El Prat de Llobregat. Barcelona.

Gender differences in mood disorders. A literature review

Resumen

Los estudios sobre diferencias de género en los trastornos afectivos pueden tener importantes implicaciones clínicas como son la posibilidad de identificar subtipos clínicos o agrupaciones de síntomas específicos de cada sexo y de ayudar a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos afectivos.

En la depresión unipolar las diferencias de género encontradas con más frecuencia son la existencia de una mayor prevalencia de depresión en mujeres que en hombres y un peor pronóstico en las mujeres: éstas parecen presentar con más frecuencia un curso más crónico y recurrente con episodios más largos. También se ha hallado una mayor comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos en mujeres. Las diferencias en la respuesta al tratamiento son todavía poco concluyentes. En general, las mujeres pueden presentar con más frecuencia efectos secundarios a las dosis habituales, y se debe tener en cuenta la necesidad de ajustar la medicación en el período premenstrual y si hay uso concomitante de hormonas sexuales.

No se han hallado diferencias de género en la prevalencia del trastorno bipolar. En el trastorno bipolar la diferencia de género más contrastada es que las mujeres presentan con más frecuencia ciclaciones rápidas (ratio 3:1).

Palabras clave: Género. Depresión unipolar. Trastorno bipolar. Epidemiología. Clínica. Tratamiento.

Summary

The study of gender differences in mood disorders may have important clinical implications such as identifying clinical subtypes or symptoms clusters specific to each sex, and will help better understand pathophysiological mechanisms involved in affective illness.

In unipolar depression the most frequent gender differences found are a greater prevalence of depression in women than in men and a worst outcome in women: they are more likely to have a chronic and recurrent course with longer episodes. Also, depressed women have higher rates of comorbidity than depressed men. Gender differences in response to treatment are as yet inconclusive. Women tend to display more side effects at the usual doses. It may be useful to consider a dosage adjustment during the premenstrual period and if hormonal therapies are being administered.

No gender differences in the prevalence of bipolar disorder have been found, except for a greater incidence of rapid cycling in women (ratio 3:1).

Key words: Gender. Unipolar depression. Bipolar disorder. Epidemiology. Clinical presentation. Treatment.

El interés por estudiar las diferencias de género en psiquiatría ha adquirido una especial relevancia durante estas últimas décadas. El área de los trastornos depresivos es una de las que ha generado más estudios, dada la alta prevalencia de estos trastornos en la población general y en especial entre las mujeres.

La investigación sobre diferencias de género en los trastornos mentales y, más específicamente, en los trastornos afectivos puede tener importantes implicaciones clínicas entre las que destaca la posibilidad de identificar subtipos clínicos o agrupaciones de síntomas específicos de cada sexo que supongan herramientas diagnósticas o de tratamiento diferenciadas. Además pueden ayudar a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos afectivos: se han identificado diferencias de sexo en la función de los neurotransmisores y la regu-

lación hormonal, tanto en estudios con animales como con humanos (1).

En este artículo se revisarán algunos de los trabajos más relevantes y recientes sobre diferencias de género tanto en la depresión unipolar como en el trastorno bipolar, con respecto a prevalencia, sintomatología, curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

TRASTORNO DEPRESIVO UNIPOLAR

Epidemiología

La existencia de una mayor prevalencia de depresión en mujeres que en hombres se ha encontrado de forma consistente tanto en estudios epidemiológicos como clí-

nicos, y así como en diferentes culturas (2). El National Comorbidity Survey encontró una prevalencia-vida de 21,3% en mujeres y 12,7% en hombres (ratio mujer hombre de 1,68:1) (3). Para la distimia se halló una prevalencia dos veces más elevada en mujeres, con una prevalencia vida de 5,4% para mujeres y de 2,6% para hombres (2).

Un aspecto controvertido de estos estudios reside en si la mayor prevalencia encontrada en mujeres es real o puede ser explicada por otros factores socioculturales, como que las mujeres buscan ayuda con más frecuencia y/o están sujetas a sesgos diagnósticos, que producen una falsa elevación de la prevalencia de depresión. Un estudio interesante para ayudar a abordar esta cuestión es el de Coryell et al (4) que siguió durante cinco años a 965 familiares de primer grado y cónyuges sanos de probandos con un trastorno afectivo y que por su carácter prospectivo minimiza los efectos del olvido o la negación de los síntomas que puede contribuir a un infradiagnóstico en hombres. Los resultados de este trabajo fueron que un 10,4% de mujeres y un 5,5% de hombres presentaron un trastorno depresivo. En este estudio, además, no se encontraron diferencias en la conducta de búsqueda de tratamiento entre mujeres y hombres.

Los estudios realizados en centros de atención primaria también encuentran una mayor proporción de mujeres con depresión, pero la magnitud de la diferencia de prevalencia entre los sexos no suele ser tan elevada como en los estudios sobre población general (5). Un estudio reciente realizado en el área de Barcelona para detectar la prevalencia de depresión en Atención Primaria ha encontrado resultados parecidos (6).

Respecto a los subtipos de depresión, algunos resultados sugieren que la depresión atípica y el trastorno afectivo estacional son más frecuentes en las mujeres que en los hombres (ratio mujer hombre 3:1) (1, 7).

Aspectos clínicos

Sintomatología

Los estudios sobre posibles diferencias clínicas entre mujeres y hombres con depresión aportan resultados menos concluyentes. Algunas de las diferencias más contrastadas son un riesgo de intento de suicidio más elevado en mujeres, pero de suicidio consumado mayor en hombres (8). Existen pocos estudios que hayan examinado las diferencias en síntomas, gravedad de la enfermedad y discapacidad funcional. Un estudio de Frank (9) en pacientes con depresión mayor recurrente encontró que las mujeres presentaban más aumento de peso, más ansiedad somática y más hostilidad expresada; los hombres, por el contrario, presentaban más pérdida de peso. Los autores de este estudio, sin embargo, no encontraron diferencias en gravedad sintomatológica ni en discapacidad funcional. Los trabajos de Young et al (10) y Williams et al (11) encontraron resultados similares.

Curso de la enfermedad

La mayoría de los estudios no han encontrado claras diferencias en edad de inicio (3). Un estudio de Kornstein (12) en una amplia muestra de pacientes con depresión mayor crónica, sin embargo, sí encontró una edad de inicio más temprana en mujeres.

Varios estudios longitudinales han encontrado un peor pronóstico en las mujeres: éstas parecen presentar con más frecuencia un curso más crónico y recurrente con episodios más largos (13, 14). Un trabajo reciente que examina las diferencias de género en depresión crónica (incluye depresión mayor y distimia) también encuentra que las mujeres con depresión presentan más gravedad, y el curso de la enfermedad les provoca más discapacidad y peor calidad de vida (12).

Los desencadenantes de los episodios depresivos también parecen estar influidos por el género. Las mujeres refieren más situaciones estresantes en los seis meses previos al inicio de un episodio depresivo (15).

Curso de la enfermedad y hormonas sexuales

El curso de la depresión en algunas mujeres puede verse afectado por el ciclo menstrual. La fase premenstrual parece ser de especial vulnerabilidad para el inicio de un episodio depresivo o para el empeoramiento de la depresión (16).

Clásicamente, se consideraba que los anticonceptivos (ACO) hormonales se asociaban a la aparición de depresión. Los estudios controlados realizados con los nuevos ACO, con dosis bajas de hormonas, no muestran una asociación entre su uso y un mayor riesgo de depresión. Hay algunas evidencias, sin embargo, de que los ACO pueden favorecer una recurrencia depresiva en mujeres con antecedentes de depresión o de síndrome disfórico premenstrual (17).

La posible relación entre la perimenopausia (intervalo comprendido entre los ciclos menstruales ovulatorios regulares y el cese completo de la función ovárica) y la aparición de trastornos afectivos es un tema controvertido. En general, los estudios longitudinales en población general no han encontrado que durante la perimenopausia exista un incremento del riesgo de depresión en la mayoría de mujeres (18-20). Los estudios en mujeres que acuden a consultas ginecológicas, por el contrario, sí encuentran una más alta prevalencia de síntomas depresivos en mujeres durante la perimenopausia. También parece existir más riesgo de depresión en la menopausia quirúrgica que en la natural (19). Parece, por último, que las mujeres con antecedentes de síndromes afectivos relacionados con los cambios hormonales como son los relacionados con la toma de anticonceptivos hormonales, el trastorno disfórico premenstrual o la depresión posparto, sí que pueden tener un riesgo más elevado de presentar depresión coincidiendo con la perimenopausia (21). En general se puede concluir que si bien parece existir una ligera relación entre el período de la perime-

nopausia y el riesgo de depresión, sin embargo, casi todos los estudios coinciden en que a partir de la menopausia (cese permanente de las menstruaciones con 12 meses de amenorrea) el riesgo de depresión en las mujeres no sólo no aumenta, sino que incluso disminuye (22).

Comorbilidad

Los estudios del National Comorbidity Survey y del Epidemiological Catchment Area (ECA) sugieren una mayor comorbilidad con depresión en mujeres que en hombres (23). La mayor comorbilidad puede complicar la evaluación y el tratamiento de ambos trastornos y predecir un peor pronóstico (24). Concretamente, en las mujeres parece existir más comorbilidad con trastornos de ansiedad y de la alimentación, y en los hombres con trastorno por abuso de sustancias. Además, las mujeres con depresión también presentan mayor comorbilidad con alteraciones tiroideas y migraña (16).

Se han publicado pocos trabajos que examinen las diferencias de género en la comorbilidad de la depresión con trastornos de personalidad. Un estudio halló una mayor prevalencia de trastorno de personalidad narcisista, antisocial y obsesivo-compulsivo en hombres que en mujeres con depresión (25).

Tratamiento

Diferencias en respuesta al tratamiento

Pocos estudios han puesto el énfasis en las diferencias de género en respuesta al tratamiento. Algunos estudios que han examinado si existe una respuesta diferenciada por sexos a las diferentes familias de antidepresivos han encontrado que en caso de depresión mayor crónica las mujeres premenopáusicas responden peor a los antidepresivos tricíclicos que los hombres, y parecen responder mejor y con más rapidez a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mientras que los hombres responden mejor a la imipramina (26). También se ha encontrado que esta mejor respuesta de las mujeres premenopáusicas a los ISRS no se mantiene después de la menopausia (27). Estas diferencias pueden estar relacionado con la teoría de que los estrógenos aumentan la regulación a la baja inducida por los antidepresivos sobre los receptores 5HT₂ (28).

También los efectos secundarios aparecen con distinta frecuencia en mujeres y hombres. Un estudio de Piazza (29) encontró que durante la depresión las disfunciones sexuales son más frecuentes en mujeres y que las mujeres mejoran más que los hombres la actividad sexual con el tratamiento con ISRS. Otros estudios, sin embargo, encuentran que los efectos sexuales por ISRS en mujeres son frecuentes.

Los pocos estudios que han evaluado las diferencias de respuesta al TEC han hallado que las mujeres pare-

cen requerir estímulos eléctricos más bajos. Además, las mujeres parecen tener menos disfunción cognitiva que los hombres con el TEC unilateral derecho, seguramente debido a las diferencias sexuales de lateralización (30).

Diferencias farmacocinéticas

A la hora de estudiar las diferencias de género en respuesta al tratamiento antidepresivo es importante considerar las diferencias existentes en la farmacocinética de los psicofármacos. Algunas de las diferencias farmacocinéticas más contrastadas son un vaciado gástrico más lento y un tránsito intestinal más rápido, pero con una mejor absorción gástrica debido a una menor secreción ácida y enzimática, en mujeres. El volumen sanguíneo total parece ser mayor en los hombres. Las mujeres parecen tener un flujo sanguíneo cerebral más elevado. El metabolismo hepático y el aclaramiento renal es menor en las mujeres.

Estas diferencias encontradas en la biodisponibilidad, distribución y metabolismo han hecho hipotetizar que las mujeres tienden a presentar concentraciones más elevadas de psicofármacos que los hombres (31, 32).

El antidepresivo más estudiado por lo que respecta a las diferencias de género es la imipramina. Un estudio de revisión de Hamilton y Grant (33) sobre farmacocinética de la imipramina en relación con las diferencias de sexo, apuntaba a que las mujeres mayores de 50 años tenían niveles plasmáticos, ajustados por dosis, más elevados que los hombres. En mujeres más jóvenes estas diferencias eran más controvertidas. Algunos estudios con clorimipramina también apuntaban a niveles más elevados en mujeres (34). Un estudio con sertralina (35) halló igualmente niveles más elevados en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes.

Algunos antidepresivos pueden mostrar variaciones en la concentración plasmática a lo largo del ciclo menstrual. En la fase luteínica los niveles plasmáticos de desipramina y trazodona mostraban importantes descensos, sobre todo en mujeres con síndrome premenstrual (36).

Un estudio que ha investigado las interacciones entre los ACO hormonales y la imipramina, encontró que se producía una elevación de los niveles de imipramina al disminuir el metabolismo hepático de este fármaco. Los autores aconsejan reducir las dosis de imipramina en las mujeres que toman ACO orales durante un largo período hasta 2/3 respecto a las que no los toman (37).

En resumen, y aunque los datos sobre diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas son todavía poco concluyentes, podría concluirse que al instaurarse un tratamiento farmacológico es necesario tener en cuenta que las mujeres pueden presentar con más frecuencia efectos secundarios a las dosis habituales y que, de forma individualizada, se podría tener que ajustar la medicación en el período premenstrual y si hay uso concomitante de hormonas sexuales.

TRASTORNO BIPOLAR

Epidemiología

El estudio de las diferencias de género en el trastorno bipolar ha merecido una atención mucho menor que el de la depresión unipolar.

A diferencia de la depresión unipolar no se han hallado diferencias de género en la prevalencia del trastorno bipolar (38).

Curso de la enfermedad

Al igual que en la depresión unipolar no se han hallado diferencias en la edad de inicio (1).

Una diferencia de género bien contrastada es que las mujeres presentan con más frecuencia ciclaciones rápidas (ratio 3:1) (39, 40). La mayor frecuencia de ciclos rápidos en mujeres podría ser explicada, en parte, por una utilización más frecuente de antidepresivos en mujeres debido a que éstas parecen tener más riesgo de episodios depresivos (41). Otras posibles causas son las diferencias de género existentes en el eje hipotalámico-pituitario-tirodial (HPT) (con las mujeres presentando un mayor riesgo de hipotiroidismo por el tratamiento con litio) (42), y en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG) (43).

Aunque existen estudios que parecen apuntar a un mayor riesgo de episodios depresivos (44) o mixtos en las mujeres que en los hombres (45), otros trabajos no confirman estas diferencias (43). Tampoco existen claras diferencias de género en el porcentaje de trastorno bipolar II, aunque algunos estudios hallan que las mujeres presentan más riesgo para este trastorno (43).

La mayoría de los trabajos que han examinado los efectos del ciclo menstrual en la evolución del trastorno bipolar en mujeres son sobre casos únicos y aunque algunos describen casos de recaída o empeoramiento premenstrual, otros estudios no han encontrado una relación clara entre síntomas y ciclo menstrual (46). Aunque este es un aspecto poco claro, el hecho de que algunos estudios sí encuentren variaciones de los niveles de litio a lo largo del ciclo menstrual (47), apunta a la utilidad de estudiar en detalle en cada mujer la existencia de cambios de humor a lo largo del ciclo menstrual y si hay empeoramiento, obtener niveles pre y post menstruales (48).

La comorbilidad entre trastorno bipolar y abuso y dependencia de alcohol y otros tóxicos es más frecuente en hombres que en mujeres. Es importante destacar, sin embargo, que en las mujeres con un trastorno bipolar la comorbilidad con abuso de sustancias es mucho más frecuente que en las mujeres de población general (43).

Tratamiento

Existen pocos estudios que hayan examinado de forma específica las diferencias en respuesta al tratamiento

entre mujeres y hombres. Un trabajo de Viguera et al (49) no encontró evidencia de la existencia de diferencias de género en la respuesta al litio.

Un estudio sobre eficacia del valproato en el trastorno bipolar halló que los hombres respondían mejor que las mujeres a los efectos de profilaxis de las depresiones que las mujeres (50). Además, un estudio halló que el 45% de las mujeres que tomaban valproato presentaban alteraciones menstruales y que en mujeres que empezaron el tratamiento antes de los 20 años existía un riesgo elevado de ovario poliquístico y hiperandrogenismo (51). Por otro lado, a la hora de instaurar tratamiento con carbamazepina es importante tener en cuenta que ésta puede reducir la eficacia de los tratamientos hormonales (especialmente anticonceptivos orales) debido a su actividad como inductor enzimático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw J, Kennedy SH, Joffe RT. Gender differences in mood disorders: A clinical focus. En: Seeman MV, ed. *Gender and psychopathology*. Washington: American Psychiatric Press; 1995.
2. Weissman MM, Bland R, Joyce PR, Newman S, Wells JE, Wittchen HU. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord* 1993;29:77-84.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8.
4. Coryell W, Endicott J, Keller M. Major depression in a non-clinical sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:117-25.
5. Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavreas VG, Olatawura MO. Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorder in general health care settings. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:405-13.
6. Gabarrón E, Usall J, Vidal JM, Haro JM. Depression in primary care: gender differences in prevalence and detection. *1st World Congress on Women Mental Health*. Berlin; 2001.
7. Leibenluft E, Hardin TA, Rosenthal NE. Gender differences in seasonal affective disorder. *Depression* 1995;3:13-9.
8. Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Heikkinen ME, Kuoppasalmi KI, Lonqvist JK. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:530-6.
9. Frank E, Carpenter L, Kupfer D. Sex differences in recurrent depression: are there any that are significant? *Am J Psychiatry* 1988;145:41-5.
10. Young MA, Scheftner WA, Fawcett J, Klerman GL. Gender differences in the clinical features of unipolar depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:200-3.
11. Williams JB, Spitzer RL, Linzer M, Kroenke K, Hahn SR, deGruy FV, Lavee A. Gender differences in de-

- pression in primary care. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:654-9.
12. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord* 2000;60:1-11.
 13. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:457-65.
 14. Kuehner C. Gender differences in the short-term course of unipolar depression in a follow-up sample of depressed inpatients. *J Affect Disord* 1999;56: 127-39.
 15. Kessler RC, McLeod JD. Sex differences in vulnerability to undesirable life events. *Am Soc Rev* 1984;49: 620-31.
 16. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997;58: 12-8.
 17. Yonkers KA, Bradshaw KD, Halbreich U. Oestrogens, progestins and mood. En: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, eds. *Mood disorders in women* London: Martin Dunitz; 2000.
 18. Panay N, Studd JWW. Menopause and the central nervous system. *Eur Menopause J* 1996;3:242-9.
 19. Alder B. The perimenopause. En: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, eds. *Mood disorders in women*. London: Martin Dunitz; 2000.
 20. Montero I, Ruiz I. Depresión y menopausia. En: Leal C. *Trastornos depresivos en la mujer*. Barcelona: Masson SA; 1999.
 21. Steward De, Boydell KM. Psychological distress during menopause: association across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:157-62.
 22. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Supl 4): 15-24.
 23. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1994;151:979-86.
 24. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB. 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry* 1991;148:345-50.
 25. Golomb M, Fava M, Abraham M, Rosenbaum JF. Gender differences in personality disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:579-82.
 26. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1445-52.
 27. Young MA, Scheftner WA, Fawcett J, Klerman GL. Gender differences in the clinical features of unipolar major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:200-3.
 28. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ. The influence of sex hormones on antidepressant-induced alterations in neurotransmitter receptor binding. *J Neurosci* 1982;2:354-60.
 29. Piazza LA, Markowitz JC, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Miller NL, Adler D. Sexual functioning in chronically depressed patients treated with SSRI antidepressant: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1997;154: 1757-65.
 30. Lawson JS. Gender issues in electroconvulsive therapy. *Psych Ann* 1996;26:717-20.
 31. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics in psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992;149:587-95.
 32. Hamilton J, Yonkers KA. Sex differences in pharmacokinetics of psychotropic medications. En: Jensvold ME, Halbreich U, Hamilton J, ed. *Psychopharmacology and women*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.
 33. Hamilton J, Grant M, Jensvold ME. Sex and treatment of depressions. En: Jensvold ME, Halbreich U, Hamilton J, ed. *Psychopharmacology and women*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.
 34. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia A, Balant LP, Garrone G. Clomipramine metabolism: model based analysis of variability factors from drug monitoring data. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:241-55.
 35. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int J Clin Psychopharmacol* 1991;6(Supl 2):11-21.
 36. Kimmel S, Gonsalves L, Youngs D. Fluctuating levels of antidepressants premenstrually. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1992;13:277-80.
 37. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:792-7.
 38. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Regier DA. Lifetime prevalence of specific disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:949-58.
 39. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994;151:506-15.
 40. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapid cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:126-31.
 41. Leibenluft E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Supl 15): 5-11.
 42. Dawkins K. Gender differences in psychiatry: epidemiology and drug response. *CNS Drugs* 1995;3: 393-407.
 43. Hendrick V, Altshuler LL, Gitlin M, Delrahim S, Hammen C. Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 2000;61:393-6.
 44. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness:

- life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985;317:5-34.
45. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44.
46. Liebenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996;153:163-73.
47. Conrad CD, Hamilton JA. Recurrent premenstrual decline in lithium concentration: clinical correlates and treatment implications. *J Am Ac Child Psychiatry* 1986;26:852-3.
48. Burt VK, Hendrick VC. *Women's Mental Health*. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
49. Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000;157:1509-11.
50. Calabrese J, Markovitz P, Wagner S. Predictors of valproate response in rapid-cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1991;29:166-7.
51. Isojarvi JT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.

Correspondencia:
Judith Usall i Rodié
Dos de Maig, 290 - Esol 3ª
08025 Barcelona