

# Perimenopausia y trastornos afectivos: aspectos básicos y clínicos

Mónica Flores Ramos,<sup>1</sup> Lucía Martínez Mota<sup>2</sup>

Actualización por temas

## SUMMARY

Depression is an affective disorder that is more frequent in women than men. The etiology of depression disorders is multi-factorial, since social and biological influences have been determined. Coincidence between periods with hormonal fluctuations and affective alterations has lead to a hypothesis that considers fluctuations in gonadal hormones as a possible cause of depression in women. In this respect, pre-clinical studies by using laboratory animals (rodents) point toward a stronger relationship between hormonal oscillations and depressive behavior in different models designed to evaluate the antidepressant effect of drugs. This evidence could be interesting since in pre-clinical studies social factors are not included.

Specifically, several authors have reported that depressive behavior is more prevalent in stages of rats' life characterized by low concentrations of gonadal hormones, such as postpartum, diestrous phase, lactancy and after ovariectomy. In contrast, a major presence of depressive behavior is observed in phases with higher concentration of hormones, like proestrus (a phase coincident with ovulation), pregnancy and after hormonal restitution with estrogens and progestins. Interestingly, the development of depressive behavior after ovariectomy has been established in female mice, with a critical period 12 weeks after ovaries extirpation.

The participation of specific hormones in female depression could be studied in lab animals, since rodent female progress from a reproductive to a non-reproductive phase with vaginal and endocrine changes. Young females have a 4-5 days cycle named estrous cycle, in which each vaginal phase is associated with different concentrations of gonadal hormones. Although rodents do not exhibit menses, a state similar to peri- and post-menopause could be identified. Aging females exhibit irregular cycles before progressing to an estrous constant phase with elevated levels of estrogens. Decline of estrogen levels produces a persistent diestrous phase considered as a post-menopausal state. Aging rats in persistent diestrous, as well as ovariectomized females (the most economic model of post-menopause in lab animals) show physiological and behavioral changes associated to hormonal deprivation. Thus, they are considered a good model to evaluate affective and cognitive alterations as well as potential hormonal substitutive treatments.

Clinical and epidemiologic studies report that perimenopause is linked to an increased risk of developing depression in women, or with the presence of more intense symptoms of depression. In

agreement with Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), perimenopause includes the period named transition to menopause plus one year after the last menses. This period is characterized by irregular menstrual cycles and fluctuations in levels of estrogens. In this stage, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) are elevated in order to further stimulate the production of estrogens from ovaries. Finally, concentrations of estrogens are significantly reduced in late perimenopause, although the levels of FSH continue to be increased. Fluctuations of estrogens and FSH have been related to symptoms such as affective alterations, hot flushes and insomnia, while hormonal deprivation in post-menopause is linked to changes in body fat, fatigue, cognitive disorders and reduction in bone density. Variations in estrogens and FSH level have been consistently related to depression symptoms in perimenopausal women, while changes in progestins and testosterone are associated with dysphoric mood and aggression, respectively. Thus, in agreement with the main hormonal hypothesis, a substitutive therapy with estrogens as an antidepressant therapy in peri- and post-menopausal women has been implemented. The results of different clinical studies are contradictory possibly due to methodological differences as the type of hormone used as an antidepressant therapy, dosage, time of administration of treatments and the period of hormonal deprivation in women.

In a consistent manner, basic studies support the idea that steroid gonadal hormones have antidepressant properties, but these seem to depend on both specific features of hormonal treatments and endocrine conditions in females. It has been reported that 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>), ethinyl-estradiol (EE<sub>2</sub>) and estradiol benzoate produce antidepressant-like actions in ovariectomized young females. Pharmacological studies have demonstrated that the serotonergic system has a major participation in the antidepressant-like effect of E<sub>2</sub>, revealing its potential as a treatment for depressed women. In the same sense, estrogens that bind to estrogen receptors  $\beta$  (ER $\beta$ ) are more effective to produce antidepressant- and anxiolytic-like effects than estrogens with higher affinity at ER $\alpha$ . This evidence leads to consider ER $\beta$  as an important pharmacological target in depression.

Studies evaluating estrogens in depression have determined that dosage is an important issue in the production of antidepressant-like effects. Dosage of estrogens that attain a physiological range have been reported to have more antidepressant efficacy in respect to lower or higher dose provoking infra- or supra-physiological levels of estradiol. In fact, a U-shape in the antidepressant effect of E<sub>2</sub> has been detected.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

<sup>2</sup> Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Laboratorio de Farmacología Conductual, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia: Lucía Martínez Mota. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Laboratorio de Farmacología Conductual, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calz. México-Xochimilco 101, col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, DF. E-mail: lucia@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 1° de octubre de 2010. Segunda versión: 9 de septiembre de 2011. Aceptado: 19 de septiembre de 2011.

Finally, timing of hormonal therapy seems to be a more relevant factor at moment to attain an antidepressant effect with estrogen treatment. Old rats (14 months) that received a prolonged estrogen treatment immediately after ovariectomy showed an antidepressant-like response which was not observed when treatment was began five months after ovaries extirpation. ERs are dependent on endogenous estrogens levels which suggest that a reduction in the target site of  $E_2$  may be linked to its reduced antidepressant-like effect in females with a long-term hormonal deprivation.

An apparently successful strategy to reduce depression in women has been to adjunct a hormonal treatment with antidepressant drugs in order to enhance antidepressant efficacy. Studies with a reduced number of patients have determined that combined therapy is able to reduce the scores in the Hamilton Depression Scale, and to allow the effect of antidepressant drugs in women with refractory depression. At this respect, basic studies have established that estrogens facilitate the antidepressant effects of several antidepressant drugs. It was reported that the anxiolytic effect of desipramine was more evident in the proestrus, a phase characterized by high levels of estrogens and progesterone in young females. Both estrogens and progesterone participate in the anxiolytic effect of desipramine, although the synergism with estradiol was more significant. By using specific animal models of antidepressant effects, it was found that  $E_2$  facilitated the antidepressant effect of fluoxetine, desipramine, venlafaxine and bupropion in young, ovariectomized female rodents. In contrast, a chronic study using old, ovariectomized female rats showed that estradiol valerate was unable to improve the antidepressant effect of citalopram, even though the antidepressant efficacy of both estrogen and citalopram was established previously. Differences in results could be due to variations in methodological aspects such as age of rats (young, three months, versus old, 15 month), type of estrogen used in each study ( $E_2$  versus estradiol valerate), animal model of depression (forced swimming test, acute model, versus chronic mild stress model), type of antidepressant used (citalopram in the last case), and dosage for both estrogens and antidepressant drugs. Interestingly, the strategy of a combined treatment could be a therapeutic advantage for those women that suffer depression associated to endocrine changes. Evidence from clinical and basic studies should be taken into account at moment to select the most advantageous therapy to treat depression in mature women.

**Key words:** Perimenopause, menopause, depression, gonadal hormones, animal models of perimenopause.

## RESUMEN

La depresión es un trastorno afectivo de origen multifactorial que se presenta con mayor frecuencia en la mujer que en el hombre. Las causas de esta diferencia se atribuyen tanto a factores sociales como biológicos. La coincidencia entre los periodos de fluctuaciones hormonales y la presencia de síntomas afectivos ha dado fuerza a la teoría de que los factores hormonales pueden ser una causa de la mayor prevalencia de depresión en la mujer. Los estudios básicos en los cuales no se presentan factores sociales sugieren que la depresión en la mujer podría tener un origen biológico.

Uno de los periodos de mayor riesgo en la mujer es la perimenopausia. De acuerdo con el Grupo de Trabajo de los Estadios de la Edad Reproductiva (STRAW), la perimenopausia comprende el periodo denominado transición a la menopausia más un año después de la última menstruación. Este periodo se caracteriza por ciclos menstruales de duración variable y fluctuaciones en la concentración de estrógenos y progesterona. Conforme los ciclos se hacen impredecibles, ocurre una disminución de estrógenos, que genera alteraciones fisiológicas y afectivas. Diversos estudios epidemiológicos han logrado relacionar la perimenopausia con cambios en el estado afectivo de la mujer.

Tomando en cuenta la hipótesis de que la privación de estrógenos se relaciona con los síntomas depresivos en la mujer, los tratamientos con estrógenos han sido considerados como una de las opciones terapéuticas. Los hallazgos clínicos son controvertidos, y la posible explicación son las diferencias en la metodología empleada en cada estudio, así como la falta de consistencia en la definición de perimenopausia y en los instrumentos de medición hormonal y del estado emocional de la mujer. De manera interesante, los estudios básicos apoyan la idea de que los estrógenos producen efectos antidepressivos importantes. Sin embargo, existen diferencias en la respuesta antidepressiva que dependen tanto del tipo de estrógeno como del estado hormonal de la hembra. Hasta el momento, los hallazgos más consistentes refieren al  $17\beta$ -estradiol como la hormona más relevante para producir acciones antidepressivas en la hembra. El mismo estrógeno es efectivo en ratas viejas, con un periodo de privación hormonal moderado; sin embargo, deja de ser efectivo en la depresión experimental cuando ese periodo se extiende por varios meses.

Otra alternativa terapéutica para tratar la depresión en la perimenopausia y posmenopausia es la terapia combinada de agentes hormonales y fármacos antidepressivos. En dos estudios con un reducido número de pacientes se determinó que la adición de estrógenos favorece el efecto de los fármacos antidepressivos en mujeres con depresión refractaria a dichos tratamientos. La investigación básica aporta resultados consistentes al respecto, ya que, por un lado, se ha determinado que diferentes estrógenos inducen un efecto tipo antidepressivo en ratas ovariectomizadas, y por otro, que la administración de dosis subefectivas de dichos estrógenos facilita el efecto antidepressivo, o incluso acorta la latencia de aparición del efecto antidepressivo de fármacos como la fluoxetina, la desipramina y la venlafaxina. Los resultados sugieren que los estrógenos pueden interactuar con diferentes sistemas de neurotransmisión para mejorar las acciones de los fármacos antidepressivos. Más aún, ha sido demostrado que el sistema serotoninérgico participa en buena medida en las acciones antidepressivas de algunos estrógenos, lo cual aporta más evidencia sobre las fallas en la neurotransmisión serotoninérgica en etapas de privación hormonal.

La evidencia de los estudios básicos y clínicos apoya la idea de que la mujer tiene periodos de vulnerabilidad afectiva que se relacionan con cambios endocrinos importantes. Los tratamientos para la depresión en la mujer deben ser elegidos con base en las condiciones endocrinas de la paciente, así como en las características propias de los tratamientos.

**Palabras clave:** Perimenopausia, menopausia, depresión, hormonas gonadales.

## INTRODUCCIÓN

### Aspectos básicos

Las variaciones endocrinas asociadas al envejecimiento de los ovarios no son exclusivas del ser humano. Las hembras de los roedores, los animales más utilizados para la investigación, experimentan la transición de la fase reproductiva a la no reproductiva con cambios endocrinos similares a los de la perimenopausia en la mujer.<sup>1</sup> En su fase de fertilidad, las hembras presentan ciclos estrales de 4-5 días de duración, regulados por la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Al igual que en la mujer, durante el ciclo de la rata la ovulación se presenta de forma espontánea, por lo que no hay cambios en la ciclicidad por la estación climática ni por la cópula. Aproximadamente a los nueve meses de edad, la rata progresa de los ciclos regulares a ciclos irregulares, es decir, se pierde la secuencia de las fases o se mantiene la misma fase estral por 4-5 días. Posteriormente hay una fase transitoria de estro constante con niveles elevados de estrógenos, la cual no está presente en las hembras de los primates. Finalmente se establece una fase conocida como diestro permanente, que se acompaña de una disminución significativa en los niveles de estrógenos y que dura el resto del ciclo vital de la hembra (dos años en promedio).<sup>2</sup> Desde la fase de los ciclos irregulares las ratas presentan infertilidad y disminución de la actividad sexual.<sup>2</sup>

Si bien el animal de mediana edad o viejo es el modelo óptimo para el estudio de las alteraciones conductuales asociadas al declive hormonal, la transición desde la fase de ciclos irregulares hasta la de diestro permanente puede durar varios meses, por lo que el modelo de menopausia más utilizado en el laboratorio por su economía es la rata ovariectomizada. La ovariectomía (Ovx) en ratas adultas de 3-4 meses de edad induce cambios fisiológicos y conductuales parecidos a los que sufren las mujeres en proceso de envejecimiento, como aumento de la temperatura y peso corporal, pérdida de la masa ósea, abatimiento de la conducta sexual y alteraciones conductuales en modelos de depresión, ansiedad y memoria.<sup>3-7</sup> La restitución hormonal con estrógenos o estrógenos más progesterona revierte tanto las alteraciones reproductivas<sup>3</sup> como los déficits conductuales,<sup>4-8</sup> con efectos más significativos cuando la restitución hormonal es realizada en un corto plazo después de la OvX.<sup>8</sup>

### MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN EN ROEDORES

La depresión es un trastorno complejo difícil de modelar en el laboratorio considerando la totalidad de los síntomas, por lo que los modelos animales de depresión se centran en el estudio de algunos de sus signos más relevantes, como la desesperanza y la anhedonia. Dos de los modelos más utili-

zados son la prueba de nado forzado (PNF) y el modelo de estrés moderado crónico (EMC), cuya validez radica en que responden de forma selectiva a los fármacos antidepressivos clásicos así como a otros tratamientos con eficacia antidepressiva en la clínica, por ejemplo, los agentes hormonales.<sup>9-12</sup>

Se ha demostrado que las conductas tipo depresión en las hembras de los roedores reciben influencia de las variaciones hormonales.<sup>13</sup> En una rata con capacidad reproductiva hay menor conducta de depresión en la PNF<sup>13-15</sup> en etapas que se caracterizan por altas concentraciones de estrógenos y progesterona, como las fases del ciclo estral cercanas a la ovulación, y el segundo tercio de la gestación.<sup>16</sup> Por el contrario, la conducta depresiva en el mismo modelo aumenta en etapas con bajas concentraciones de esteroides ováricos, como el diestro o la lactancia.<sup>13-15</sup> Al suprimir los niveles de las hormonas gonadales, la OvX aumenta la susceptibilidad emocional en roedores y favorece la expresión de la conducta de depresión en la PNF.<sup>7</sup> Estos cambios se incrementan en relación con el tiempo de privación hormonal, con un periodo crítico de doce semanas posteriores a la cirugía.

Estudios recientes indican que las hembras jóvenes (3-5 meses) con capacidad reproductiva muestran oscilaciones en el desarrollo de anhedonia (un signo de depresión) en el modelo de ECM,<sup>17</sup> a diferencia de las hembras de mediana edad (13-16 meses), en las cuales, después de varias semanas de estrés, se produce una respuesta de anhedonia contundente. En coincidencia, se ha reportado un aumento de la inmovilidad en la PNF en las ratas de 14 meses respecto a las adultas jóvenes.<sup>18</sup> Los resultados de ambos modelos animales sugieren que la edad confiere mayor susceptibilidad al estrés en las hembras y por lo tanto podría favorecer el desarrollo de conductas asociadas a la depresión.

### HORMONAS OVÁRICAS EN MODELOS ANIMALES DE DEPRESIÓN

Un gran número de estudios reporta que el tratamiento con estrógenos y progestinas revierte la depresión experimental en las hembras OvX, evaluadas en diferentes modelos animales.<sup>4,18-22</sup>

Los datos de la literatura científica son consistentes en cuanto a que el efecto antidepressivo y ansiolítico de la progesterona se relaciona con su biotransformación a alopregnanolona (ALO, 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahidroprogesterona) por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa.<sup>23</sup> ALO interactúa con los receptores GABA<sub>A</sub>-BZD-Cl, receptores a opioides sigma-1 y a glutamato,<sup>23-26</sup> lo que explica su gran potencia como ansiolítico y antidepressivo.

La síntesis y liberación de ALO varía en relación con el sexo de los animales y con la condición endocrina. Se ha detectado que la concentración plasmática de esta hormona es mayor en las hembras que en los machos y aumenta durante el estrés (Frye et al., 2006).<sup>25</sup> Es posible que el incremento de ALO durante el estrés cumpla un papel importante en la

recuperación de la homeostasis al atenuar los efectos de los glucocorticoides.<sup>26</sup> Sin embargo, el sistema de la ALO, y en general de los neuroesteroides, podría estar alterado en la depresión, como lo proponen algunos autores.<sup>27</sup> A su vez, debido a la edad es posible que la neuroprotección por ALO, y posiblemente por otros neuroesteroides, sea menor en la perimenopausia, y en consecuencia las mujeres estén más propensas a padecer trastornos psiquiátricos, entre ellos, la depresión.

En contraste con la evidencia preclínica (*vide supra*), los estudios clínicos señalan un deterioro del estado emocional de las mujeres después de un tratamiento con progestinas.<sup>27</sup> Una explicación a esta discrepancia es que la terapia hormonal administrada a las mujeres difiere de los tratamientos experimentales en su mecanismo de acción. El acetato de medroxiprogesterona es la progestina más utilizada en la práctica clínica.<sup>27</sup> Sin embargo, ésta no puede ser convertida a esteroides 5 $\alpha$ -reducidos, lo que disminuiría su efectividad en estados mentales que requieren este tipo de moduladores. Estudios experimentales respaldan esta idea ya que la medroxiprogesterona es incapaz de revertir el daño neuronal inducido por ácido kaínico en las células del *hilus* del hipocampo (el crecimiento de nuevas neuronas en el *hilus* del hipocampo es un marcador de neuroprotección), un efecto que sí es producido por la ALO y por la progesterona misma.<sup>28</sup>

Por otra parte, varios autores han reportado de forma repetida el efecto tipo antidepresivo de diferentes compuestos estrogénicos, lo que contrasta con los resultados controvertidos de los estudios clínicos. Al parecer, tanto las características de los fármacos como de la población de estudio son importantes para que se produzca el efecto de estos hormonales. Compuestos como el E<sub>2</sub> y el etinil-estradiol han probado ser efectivos en la PNF al inducir un efecto similar al de los fármacos antidepresivos, lo que no sucede con el dietil-estilbestrol.<sup>21</sup> Estos estrógenos poseen características diferentes: el primero es un compuesto esteroide y el más activo de los sintetizados naturalmente por el ovario; el etinilestradiol es un estrógeno sintético de tipo esteroide y el más utilizado como principio activo de los contraceptivos orales; finalmente, el dietil-estilbestrol es un compuesto no esteroide que se une con alta afinidad a los receptores a estrógenos. Se ha propuesto que las diferencias en el efecto tipo antidepresivo de los estrógenos se basan en la mayor interacción de los dos primeros con los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y noradrenérgico, respecto al dietil-estilbestrol para el cual sólo se ha detectado una interacción menor con el sistema de la noradrenalina.<sup>21,29,30</sup>

Naturalmente los propios receptores a estrógenos (RE) también participan en las acciones farmacológicas de estas hormonas.<sup>31</sup> De acuerdo con algunos estudios, las acciones antidepresivas del E<sub>2</sub> se relacionan con su interacción con los receptores a estrógenos (ER) clásicos,<sup>29</sup> principalmente con los ER $\beta$ , mientras que los ER $\alpha$  participan principalmente en las acciones del E<sub>2</sub> sobre la conducta sexual.<sup>32,33</sup> Sin em-

bargo, se ha propuesto que para algunos estrógenos, como el E<sub>2</sub>, los ER de membrana también participan en sus efectos antidepresivos.<sup>29</sup>

Aunado al tipo de agente, la dosis utilizada es otro factor en el tratamiento con estrógenos. En diferentes estudios básicos se ha encontrado que las dosis de estrógenos que producen concentraciones de estradiol similares a las fisiológicas generan efectos de tipo antidepresivo.<sup>4,21,34</sup> Si las dosis quedan fuera de este rango, el efecto antidepresivo se pierde.<sup>4,34</sup> Esta "ventana terapéutica" estrecha es compartida con los fármacos antidepresivos, al menos en las pruebas conductuales de laboratorio.<sup>12</sup>

El tiempo en que se inicia el tratamiento después de la pérdida o declive hormonal también es una variable para tomar en cuenta. Walf y Frye<sup>18</sup> (2009) estudiaron dos poblaciones de ratas de 14 y 19 meses, consideradas de edad mediana y viejas, respectivamente. Cada grupo fue tratado con E<sub>2</sub> inmediatamente después de la Ovx, o después de un periodo de privación de estrógenos de cinco meses. La administración inmediata produjo efectos antidepresivos y ansiolíticos, en tanto que el retardo en la aplicación del tratamiento impidió su efecto. Si bien la edad se asocia a una reducción de los ER $\beta$  en diferentes estructuras cerebrales,<sup>31</sup> los resultados del estudio conductual sugieren que el periodo de privación hormonal es una variable más importante si se espera obtener un efecto antidepresivo con las terapias hormonales.

## INTERACCIÓN ENTRE ANTIDEPRESIVOS Y HORMONAS OVÁRICAS

Un gran número de estudios básicos coincide en mostrar que las hormonas gonadales mejoran el efecto de diferentes fármacos antidepresivos.<sup>21,35-37</sup> Este efecto benéfico se puede obtener ya se incrementando las acciones farmacológicas de los tratamientos o incluso acortando la latencia del efecto antidepresivo. Por ejemplo, el efecto ansiolítico de la desipramina (un inhibidor preferente de la recaptura de noradrenalina) se incrementa en ratas hembra que presentan la fase reproductiva del proestro (alrededor de la ovulación), donde coinciden niveles elevados de estradiol y progesterona.<sup>36</sup> Se ha determinado que el estradiol, más que la progesterona, es capaz de aumentar el efecto ansiolítico de la desipramina, incluso de una dosis cuatro veces más baja que la utilizada para producir ansiólisis en la rata Ovx.<sup>37</sup>

Investigaciones recientes han demostrado que el E<sub>2</sub> también facilita las acciones antidepresivas de diferentes compuestos de uso clínico, como la desipramina, la fluoxetina,<sup>21</sup> la venlafaxina<sup>30</sup> y el bupropión.<sup>38</sup> Estudios más puntuales indican que los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, 5-HT<sub>1A</sub>, D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> participan en el efecto antidepresivo del E<sub>2</sub> más desipramina, fluoxetina y bupropión, respectivamente,<sup>21,30,38</sup> lo que sugiere que el E<sub>2</sub> es capaz de interactuar con diferentes sis-

temas de neurotransmisión. Estos estudios también revelan la importancia de algunos blancos terapéuticos relevantes en la depresión.

Recientemente se ha reportado que el pretratamiento con  $E_2$  en ratas Ovx acorta de forma significativa la latencia para el efecto de algunos antidepresivos en la PNF,<sup>30</sup> un hallazgo de relevancia si se toma en cuenta que uno de los inconvenientes de las terapias antidepresivas farmacológicas es su larga latencia de efecto terapéutico. Los autores proponen que el  $E_2$  favorece los cambios plásticos necesarios para la expresión del efecto antidepresivo de los fármacos. Uno de estos procesos es la desensibilización de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, que aparece después del tratamiento crónico con fármacos antidepresivos, y del tratamiento agudo con estrógenos.<sup>39,40</sup>

Recientemente se ha reportado que tanto el citalopram, un inhibidor de la recaptura de serotonina que se utiliza con frecuencia para tratar la depresión en ancianos, como el valerato de estradiol, produjeron un efecto antidepresivo en hembras de mediana edad (15 meses), ovariectomizadas, evaluadas en el modelo ECM. Sin embargo, la combinación de tratamientos no produjo un efecto mayor al de los tratamientos individuales.<sup>41</sup> De este estudio destaca el efecto antidepresivo del estrógeno a pesar de la avanzada edad de las hembras; sin embargo, la falta de sinergismo farmacológico debe ser tomada en cuenta. Es posible que el tipo de estrógeno deba ser reconsiderado para poder observar la facilitación del efecto antidepresivo del citalopram.

## ASPECTOS CLÍNICOS

Uno de los hallazgos más consistentes en cuanto al estudio de la depresión es la observación de que este trastorno es más frecuente en la mujer que en el hombre. En México, se ha reportado que la prevalencia de depresión en las mujeres es de 5.8% en comparación con 2.5% en los hombres.<sup>42</sup> En otros países, los estudios epidemiológicos han demostrado una proporción similar de depresión entre hombres y mujeres.<sup>43,44</sup> Las causas de esta diferencia se han evaluado en diversos estudios, y se ha encontrado que tanto factores sociales<sup>45</sup> como factores biológicos<sup>46,47</sup> pueden ocasionar una diferencia de género en la presentación del trastorno depresivo mayor. La coincidencia entre los periodos de fluctuaciones hormonales y la presencia de síntomas afectivos ha reforzado la teoría de que los factores hormonales pueden ser una causa de la mayor prevalencia de depresión en la mujer.<sup>48,49</sup> Asimismo, se ha observado que existe una relación entre las mujeres que cursan con depresión durante la perimenopausia y episodios depresivos previos, trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y depresión en el postparto.<sup>50</sup> Incluso, se ha propuesto agrupar estos trastornos y denominarlos como trastornos relacionados con la vida reproductiva de la mujer.<sup>51</sup> Durante el ciclo menstrual, los síntomas afectivos

se presentan de manera preponderante en la fase lútea;<sup>46</sup> además, se ha observado que en mujeres con TDPM existe una respuesta neuroendocrina aplanada ante una infusión de triptófano,<sup>47</sup> lo que sugiere que existe una relación entre la regulación de serotonina y los cambios neuroendocrinos. El periodo posparto también ha sido evaluado ampliamente como un periodo de riesgo para la presencia de síntomas afectivos: se sabe que hasta 80% de las mujeres pueden presentar "blues posparto", una entidad caracterizada por síntomas depresivos de moderada intensidad y de carácter pasajero;<sup>48</sup> mientras que la incidencia de depresión posparto como tal se ha reportado de 10 a 20%.<sup>49</sup> Algunos autores han observado una mayor sensibilidad a las fluctuaciones hormonales en mujeres que sufren depresión después del parto.<sup>50</sup>

Otro periodo de la vida reproductiva de la mujer en el que se ha observado un incremento en la presencia de síntomas afectivos es la perimenopausia. De acuerdo con el Grupo de Trabajo de los Estadios de la Edad Reproductiva (STRAW), la perimenopausia comprende el periodo denominado transición a la menopausia más un año después de la última menstruación. Este periodo se caracteriza por la presencia de ciclos menstruales de duración variable y dos o más ciclos ausentes o 60 días de amenorrea.<sup>51</sup> Durante los primeros meses de la perimenopausia podemos observar con frecuencia que los ciclos menstruales son más cortos y que existen mayores fluctuaciones de estrógenos y progesterona que los que ocurren durante los años reproductivos tempranos.<sup>52</sup> Más tarde, aún en la transición a la menopausia, los ciclos se hacen impredecibles y se vuelven más comunes los periodos largos de disminución de estrógenos.<sup>53</sup>

## ENDOCRINOLOGÍA DE LA PERIMENOPAUSIA

La perimenopausia se caracteriza por una serie de cambios en los niveles de las hormonas gonadales que reflejan la disfunción en los ovarios y el cese próximo de la función reproductiva. A medida que decrece el número de folículos contenidos en los ovarios disminuye la respuesta a la hormona folículo estimulante (FSH) secretada por la pituitaria. Esto lleva a un aumento en los niveles de FSH como consecuencia de un intento de la glándula pituitaria por estimular los folículos resistentes.<sup>54</sup> El perfil de producción de estrógenos y los niveles de éstos también se ven alterados durante el periodo perimenopáusico. Los niveles de estradiol permanecen relativamente estables o tienden a aumentar con la edad, hasta el inicio de la perimenopausia y tienden a permanecer así hasta la perimenopausia tardía, al parecer como consecuencia de los niveles elevados de FSH.<sup>55</sup> El 17- $\beta$  estradiol ( $E_2$ ), que es producido en las células de la granulosa de los ovarios, disminuye de forma importante, mientras que la estrona (que se produce por la conversión de testosterona y androstendiona) se convierte en el principal tipo



de estrógeno circulante; como consecuencia, se observa un incremento en el índice estrona/ $E_2$ . Al igual que ocurre con la FSH, los niveles circulantes de estrógenos varían durante esta transición, con una caída más precipitada cercana al último periodo menstrual. De acuerdo con un trabajo de tres meses de seguimiento en mujeres japonesas, tanto los niveles de  $E_2$  como de FSH se encuentran dentro de un amplio rango en el periodo posterior a la última menstruación, y aunque los niveles de FSH son crecientes y los de estradiol van disminuyendo durante la perimenopausia, los niveles de estas hormonas en un solo punto no son un marcador confiable de menopausia biológica.<sup>56</sup>

## DEPRESIÓN Y PERIMENOPAUSIA

Los estudios transversales han demostrado que la perimenopausia es un periodo de riesgo para sufrir malestar emocional. Uno de los estudios más grandes con una muestra multiétnica de 10 374 mujeres entre 40 y 55 años de edad encontró que las mujeres en la perimenopausia temprana tenían las mayores puntuaciones de alteración psicológica después de considerar los trastornos del sueño, los síntomas vasomotores y otras covariables importantes, mientras que las mujeres posmenopáusicas tenían menos alteraciones psicológicas.<sup>57</sup> Estos resultados son apoyados por otros trabajos,<sup>58</sup> pero son contradichos por estudios que no reportan un incremento en el malestar emocional durante la transición a la menopausia<sup>59</sup> o que reportan síntomas depresivos y ansiosos por igual en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.<sup>60</sup>

A pesar de que la mayoría de las mujeres no experimentan síntomas depresivos o trastorno depresivo mayor durante la transición a la perimenopausia,<sup>61</sup> los estudios epidemiológicos han demostrado que para algunas mujeres la perimenopausia es un periodo de riesgo para sufrir trastornos del ánimo. Schmidt et al.<sup>62</sup> observaron que el riesgo de sufrir depresión en el periodo de la transición a la menopausia es de hasta 14 veces más que en la premenopausia. En un estudio de cohorte de cuatro años de duración, Freeman et al.<sup>63</sup> encontraron que los síntomas depresivos aumentaban durante la transición a la menopausia y disminuían en mujeres posmenopáusicas, después del ajuste para otros predictores de depresión como cuadros depresivos previos, síndrome premenstrual grave, alteraciones del sueño, edad, raza y empleo. Asimismo, en un estudio longitudinal de 2103 mujeres, Maartens et al.<sup>64</sup> también encontraron un incremento de los síntomas depresivos en la transición de premenopausia a perimenopausia y de perimenopausia a menopausia. De acuerdo con el grupo de estudio del ánimo y los ciclos de Harvard, la probabilidad de desarrollar síntomas afectivos durante la perimenopausia es dos veces mayor, independientemente de la edad.<sup>65</sup>

Aunque bien es cierto que no todos los estudios han mostrado un aumento en la presencia de síntomas anímicos

durante la perimenopausia,<sup>66</sup> es importante mencionar que los estudios epidemiológicos con muestras de la comunidad son consistentes en sus resultados, y que este tipo de estudios son más fuertes en su capacidad para relacionar eventos que pueden modificarse con el tiempo.

Para ciertos autores,<sup>67</sup> los factores que inciden de forma temprana en la depresión mayor pueden seguir teniendo importancia en este periodo de la vida de la mujer y deben ser considerados en estudios de etiología y terapéutica; sin embargo, coinciden en que la transición a la menopausia incrementa el riesgo de sufrir depresión por sí misma. Por lo anterior, algunos autores consideran que la perimenopausia y la menopausia temprana conforman una "ventana de vulnerabilidad" para que algunas mujeres sufran depresión.<sup>67</sup>

## HORMONAS GONADALES Y DEPRESIÓN EN LA PERIMENOPAUSIA

Los principales hallazgos relacionados con la influencia de las hormonas gonadales y la depresión en la transición a la menopausia se resumen en el cuadro 1. Dichos hallazgos son apoyados por la mejoría observada en pacientes que presentan síntomas depresivos en la perimenopausia cuando se administran estrógenos solos<sup>68</sup> o en combinación con antidepresivos,<sup>69</sup> así como la relación existente entre depresión en la perimenopausia y en otros estados reproductivos.<sup>70</sup>

Se ha propuesto que la deficiencia de estrógenos puede cumplir un papel importante en la depresión en la mujer. En un estudio comparativo, Young et al.<sup>71</sup> observaron que los niveles de  $E_2$  eran significativamente menores en mujeres premenopáusicas deprimidas en comparación con mujeres sin depresión de la misma edad. Los mismos autores reportan una vida media menor de la hormona luteinizante (LH) en mujeres con depresión tanto en fase folicular como en fase lútea. Otro estudio<sup>72</sup> no encontró diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de FSH, LH, estrona,  $E_2$ , testosterona total y testosterona libre en mujeres perimenopáusicas con o sin depresión; solamente se observó un nivel plasmático matutino menor de dehidroepiandrosterona en mujeres deprimidas en comparación con mujeres no deprimidas.

Por otro lado, Freeman et al.<sup>73</sup> encontraron que un incremento en la variabilidad de las hormonas, específicamente el  $E_2$  y la FSH, se relaciona con el diagnóstico de depresión, aun después de controlar para variables que den pie a confusiones, como tabaquismo, índice de masa corporal, síndrome premenstrual, bochornos, alteraciones del sueño, estado de salud, empleo y estado civil.

La FSH también se ha relacionado con los síntomas depresivos y se ha observado que una disminución de esta hormona se relaciona con disminuciones significativas en las puntuaciones del CES-D.<sup>74</sup> Un estudio que evaluó la actividad de hormonas gonadales y el sistema serotoninérgico, llevado a cabo por Rajewska et al.,<sup>75</sup> encontró que mujeres

**Cuadro 1.** Relación entre hormonas gonadales y depresión durante la transición a la menopausia.

Referencia	Autores	Hallazgos
71	Young et al., 2000	Niveles de estradiol significativamente menores en mujeres premenopáusicas deprimidas que en mujeres sin depresión de la misma edad.
72	Schmidt et al., 2002	Dehidroepiandrosterona menor en mujeres deprimidas que en mujeres sin depresión, durante la perimenopausia. Sin diferencias en la concentración de FSH, LH, estrona, estradiol, testosterona total y testosterona libre.
73	Freeman et al., 2006	Variabilidad incrementada de estradiol y FSH en mujeres perimenopáusicas con depresión en comparación a mujeres perimenopáusicas sin depresión.
74	Daly et al., 2003	FSH disminuida relacionada con disminución en los síntomas depresivos de mujeres perimenopáusicas.
75	Rajewska et al., 2003	Menores concentraciones de estradiol y mayores niveles de FSH en mujeres deprimidas de 38 a 46 años en comparación a mujeres sin depresión de la misma edad.
76	Ryan et al., 2009	Disminución de estradiol sérico y niveles aumentados de FSH asociados con depresión en la posmenopausia.
77	Rohr et al., 2002	Falta de balance en testosterona relacionado con síntomas depresivos y agresivos en mujeres.

deprimidas de 38 a 46 años tenían menores concentraciones de  $E_2$  y mayores niveles de FSH en comparación con mujeres sin depresión de la misma edad. Además, se observó una relación entre los niveles basales de  $E_2$  y FSH con la magnitud de la respuesta de prolactina y cortisol a D-fenfluramina, lo que indica que tanto el estradiol como la FSH influyen en la función serotoninérgica.

A su vez, un estudio prospectivo reportó que una disminución del  $E_2$  sérico total en el periodo de dos años de seguimiento incrementó tres veces el riesgo de síntomas depresivos, mientras que el aumento en los niveles de FSH en el mismo periodo se asoció también con síntomas depresivos.<sup>76</sup> El  $E_2$  y la FSH son las hormonas que de forma más consistente se han encontrado relacionadas con los síntomas depresivos, aunque algunos estudios también han sugerido que la falta de balance en la testosterona puede ocasionar síntomas depresivos y agresivos.<sup>77</sup> Del mismo modo, las progestinas pueden ocasionar diferentes efectos induciendo de forma ocasional ánimo disfórico o conducta alterada.<sup>78</sup> Solamente unos pocos estudios han evaluado el efecto de los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y el bienestar o la depresión en población clínica.<sup>79</sup>

## TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y DEPRESIÓN

Con base en la teoría de que la depleción de estrógenos durante la transición a la perimenopausia puede ser la causante de la presencia de síntomas depresivos, se ha propuesto que la terapia hormonal de reemplazo (THR) puede ser útil para el tratamiento de la depresión en este periodo de la vida reproductiva de la mujer. Los estudios encaminados a evaluar la eficacia de la THR en la depresión tienen metodología diversa y diferencias en cuanto a la definición de la menopausia, la medición y definición del estado hormonal, los instrumentos diagnósticos

y de medición estandarizados y las dosis y vías de administración de las hormonas. Sin embargo, los datos apuntan a que un uso adecuado de tratamientos con hormonas puede llevar a la mejoría de síntomas afectivos durante la perimenopausia. Soares<sup>80</sup> llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, en que comparó  $E_2$  transdérmico con placebo en pacientes perimenopáusicas con depresión mayor, distimia o depresión menor, y encontró una remisión de la depresión en 68% de las pacientes tratadas con  $E_2$  y en 20% de las tratadas con placebo. Schmidt et al.<sup>81</sup> encuentran resultados similares, corroborando la eficacia de la THR en el tratamiento de los síntomas depresivos. Por su parte, Rasgon<sup>82</sup> propone que las pacientes deprimidas en la perimenopausia pueden responder a estrógenos solos, y que los estrógenos pueden aumentar su respuesta en pacientes que no han respondido a antidepresivos.

La adición de estrógenos a antidepresivos también ha sido evaluada en otros estudios. Morgan et al.<sup>83</sup> agregaron 0.625 mg al día de estrógenos conjugados o placebo al medicamento antidepresivo que tomaban 17 mujeres de edades entre 40 y 60 años, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor en remisión parcial. Observaron así que las mujeres que recibían estrógenos tenían una disminución significativamente mayor en las puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton en comparación con las mujeres que recibían placebo. También se ha visto que los estrógenos en combinación con medroxiprogesterona y/o metiltestosterona incrementan la eficacia del tratamiento antidepresivo con venlafaxina.<sup>84</sup>

## CONCLUSIÓN

Los datos de la bibliografía apoyan la idea de que los cambios bruscos en la concentración de estrógenos durante la transición a la menopausia, en conjunto con las fluctuaciones de FSH, están asociados a la sintomatología depresiva en la mujer. Después de la menopausia, la concentración de

estrógenos y neuroesteroides disminuye significativamente, lo que favorece el riesgo de presentar sintomatología depresiva en mujeres vulnerables. El tratamiento con estrógenos disminuye la sintomatología depresiva, pero el efecto terapéutico depende de factores como el tipo de hormona, la dosis, la vía de administración, la edad de inicio de tratamiento y el periodo de privación hormonal. Los tratamientos con progestinas siguen siendo de uso controvertido en la mujer. Sin embargo, es de utilidad el hallazgo repetido de los efectos antidepresivos y ansiolíticos de la ALLO en modelos animales. Otros estudios básicos aportan evidencia que podría ser de utilidad al momento de elegir el régimen terapéutico más adecuado. Sobresalen los resultados de la combinación de dosis subefectivas de  $E_2$  y diferentes fármacos antidepresivos, ya que esta estrategia aumenta la eficacia farmacológica de algunos antidepresivos de uso clínico e incluso acorta la latencia de sus efectos terapéuticos, lo que podría constituir una ventaja en el tratamiento de la depresión.

## REFERENCIAS

1. Wise PM. Neuroendocrine correlates of aging. En: Conn PM, Freeman ME (eds.). *Neuroendocrinology in physiology and medicine*. Totowa, NJ: Human Press Inc.; 2000; pp. 371-387.
2. Wu JM, Zelinski MB, Ingram DK, Ottinger MA. Ovarian aging and menopause: current theories, hypotheses and researches models. *Exp Biol Med* 2005;230:818-828.
3. Lemini C, Canchola E. Effects of  $17\beta$ -aminoestrogens on the sexual behavior of female rats. *Physiol Behav* 2009;96(4-5):662-666.
4. Bernardi M, Vergoni AV, Sandrini M, Tagliani S et al. Influence of ovariectomy, estradiol and progesterone on the behavior of mice in an experimental model of depression. *Physiol Behav* 1989;45:1067-1068.
5. Shors TJ, Leuner B. Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord* 2003;71(1):85-96.
6. Bekku N, Yoshimura H, Araki H. Factors producing a menopausal depressive-like state in mice following ovariectomy. *Psychopharmacology* 2006;187(2):170-180.
7. Bekku N, Yoshimura H. Animal model of menopausal depressive-like state in female mice: prolongation of immobility time in the forced swimming test following ovariectomy. *Psychopharmacology* 2005;183(3):300-307.
8. Picazo O, Estrada-Camarena E, Hernández-Aragón A. Influence of the post-ovariectomy time frame on the experimental anxiety and the behavioral actions of some anxiolytic agents. *Eur J Pharmacol* 2006;530(1-2):88-94.
9. Anisman H, Matheson K. Stress, depression and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(4-5):525-546.
10. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioral-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 2005;52:90-110.
11. Porsolt R, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-732.
12. Detke M, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 1995;121:66-72.
13. Frye C, Walf A. Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of preestrus rats. *Horm Behav* 2002;41:306-315.
14. Contreras C, Martínez-Mota L, Saavedra M. Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1998;22:1121-1128.
15. Contreras CM, Molina M, Saavedra M, Martínez-Mota L. Lateral septal neuronal firing increases during proestrus-estrus in the rat. *Physiol Behav* 2000;68(3):279-284.
16. Molina-Hernández M, Téllez-Alcántara NP. Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26(5):479-491.
17. Dalla C, Antoniuo K, Droussopoulou G, Xagoraris M et al. Chronic mild stress impact: are female more vulnerable? *Neuroscience* 2005;135:703-714.
18. Walf AA, Paris JJ, Frye CA. Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(6):909-916.
19. Walf AA, Madeleine ER, Frye CA. Antidepressant effects of ER $\beta$ -selective estrogen receptor modulators in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78:52.
20. Rachmann IL, Unnerstall JR, Pfaff DW, Cohen RS. Estrogens alter behavior and forebrain cfos expression in ovariectomized rats subjected to forced swim test. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:13941-13946.
21. Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology* 2004;173:139-145.
22. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM, Bernal-Morales B, Gutiérrez-García AG et al. Allopregnanolone reduces immobility in the forced swimming test and increases the firing rate of lateral septal neurons through actions on the GABAA receptor in the rat. *J Psychopharmacol* 2006;21(1):76-84.
23. Fernández-Guasti A, Picazo O. Flumazenil blocks the anxiolytic action of allopregnanolone. *Eur J Pharmacol* 1995;281:113-115.
24. Urani A, Roman FJ, Phan VL, Su TP et al. The antidepressant-like effect induced by sigma(1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(3):1269-1279.
25. Frye CA, Rodhes ME, Petralia SM, Walf AA et al.  $3\alpha$ -Hydroxy- $5\alpha$ -pregnan-20-one in the midbrain ventral tegmental area mediates social, sexual, and affective behaviors. *Neuroscience* 2006;138(3):1007-1014.
26. Barbaccia ML, Roscetti G, Trabucchi M, Mostalino MC et al. Time-dependent changes in rat brain neuroactive steroid concentrations and GABA receptor function after acute stress. *Neuroendocrinology* 1996;63:166-172.
27. Genazzani AR, Monteleone P, Gambacciani M. Hormonal influence on the central nervous system. *Maturitas* 2002;43(1):S11-S17.
28. Ciriza I, Carrero P, Frye CA, García-Segura LM. Reduced metabolites mediate neuroprotective effects of progesterone in the adult rat hippocampus. The synthetic progestin medroxyprogesterone acetate (Provera) is not neuroprotective. *J Neurobiol* 2006;66(9):916-928.
29. Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Facilitating antidepressant-like actions of estrogens are mediated by 5-HT $_{1A}$  and estrogen receptors in the rat forced swimming test. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31(8):905-914.
30. Estrada-Camarena E, Rivera NM, Berlanga C, Fernández-Guasti A. Reduction in the latency of action of antidepressants by  $17\beta$ -estradiol in the forced swimming test. *Psychopharmacology* 2008;201(3):351-360.
31. Yamaguchi-Shima N, Yuri K. Age-related changes in the expression of ER-beta mRNA in the female rat brain. *Brain Res* 2007;1155:34-41.
32. Walf AA, Ciriza I, García Segura LM, Frye CA. Antisense oligodeoxynucleotides for estrogen receptor-beta and alpha attenuate estradiol's modulation of affective and sexual behavior, respectively. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(2):431-440.
33. Walf AA, Madeleine ER, Frye CA. Antidepressant effects of ER $\beta$ -selective estrogen receptor modulators in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78:52.
34. Walf AA, Frye C. Antianxiety and antidepressive behavior produced by physiological estradiol regimen may be modulated by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(7):1288-1301.
35. Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:830-838.



36. Fernández-Guasti A, Martínez-Mota L, Estrada-Camarena E, Contreras CM et al. Chronic treatment with desipramine induces an estrous-cycle dependent anxiolytic-like action in the burying Behavior, but not in the elevated plus maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;63(1):13-20.
37. Martínez-Mota L, Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Contreras CM. Interaction of desipramine with steroid hormones on experimental anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25(2):109-120.
38. Dhir A, Kulkarni SK. Antidepressant-like effect of 17beta-estradiol: involvement of dopaminergic, serotonergic, and (or) sigma-1 receptor system. *Can J Physiol Pharmacol* 2008;86(10):726-735.
39. Rossi DV, Burke TF, McCasland M, Hensler JG. Serotonin-1A receptor function in the dorsal raphe nucleus following chronic administration of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *J Neurochem* 2008;105(4):1091-1099.
40. Raap D, DonCarlos L, García F, Muma N et al. Estrogen desensitizes 5-HT<sub>1A</sub> receptors and reduces levels of Gz, Gi1 and Gi3 proteins in the hypothalamus. *Neuropharmacology* 2000;39:1823-1832.
41. Romano-Torres M, Fernández-Guasti A. Estradiol valerate elicits antidepressant-like effect in middle-aged female rats under chronic mild stress. *Behav Pharmacol* 2010;21:104-111.
42. Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública Mex* 2005;47(1):4-11.
43. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74:5-13.
44. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *J Am Med Assoc* 1996;276:293-299.
45. Halbreich U. Women's reproductive related disorders (RRDs). *J Affect Disord* 2010;122(1-2):10-13.
46. Backstrom T, Andersson A, Andre L. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1007:42-53.
47. Bancroft J, Cook A, Davidson D. Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-tryptophan in women with premenstrual mood change. *Psychol Med* 1991;21:305-312.
48. Henshaw C. Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Arch W Ment Health* 2003;6:S33-S42.
49. Josefsson A, Berg G, Nordin C. Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:251-255.
50. Pearlstein T, Howard M, Salisbury A. Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4):357-364.
51. Soules MR, Sherman SH, Parrot E. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76(5):874-878.
52. Santoro N, Brown J, Adel T. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1495-1501.
53. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ. Estrogen, menopause and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 2006;26:10332-10348.
54. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: Epidemiology and Phenomenology. *CNS Spectrums* 2005;10(6):471-478.
55. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002;57:257-275.
56. Yamada M, Soda M, Fujiwara S. Follicle-stimulating hormone and oestradiol levels during perimenopause in a cohort of Japanese women. *Int J Clin Pract* 2008;62(10):1623-1627.
57. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435-1442.
58. Yen JY, Yang MS, Wang MH. The associations between menopausal syndrome and depression during pre-, peri-, and post-menopausal period among Taiwanese female aborigines. *Psychiat Clin Neurosci* 2009;junio(abstrac);30.
59. Slaven L, Lee C. Mood and symptom reporting among middle-aged women: the relationship between menopausal status, hormone replacement therapy, and exercise participation. *Health Psychol* 1997;16:203-208.
60. Juang KD, Wang SJ, Lu SR. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but no premenopausal women. *Maturitas* 2005;52:119-126.
61. Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Depressed mood symptoms during the menopausal transition: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Climacteric* 2006;9:195-203.
62. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2238-2244.
63. Freeman EW, Sammel MD, Liu L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women transition to menopause. *Arch Gen Psychiat* 2004;61:62-70.
64. Martens LWF, Knottnerus JA, Pep VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002;42:195-2002.
65. Cohen LS, Soares CN, Vitonis A. Risk for new onset of depression during the menopausal transition. *Arch Gen Psychiat* 2006;63:385-390.
66. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15(2):223-232.
67. Soares CN. The menopausal transition and depression : a window of vulnerability? *Menopause Management* 2008;marzo/abril:12-25.
68. Soares CD, Almeida OP, Joffe H. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiat* 2001;58:529-534.
69. Stahl SM. Augmentation of antidepressant by estrogen. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(3):319-321.
70. Feld J, Halbreich U, Karkun S. The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive- related disorders. *CNS Spectrums* 2005;10(6):461-470.
71. Young EA, Rees Midgley A, Carlson NE. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiat* 2000;57:1157-1162.
72. Schmidt PJ, Murphy JH, Danaceau MA. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27(8):907-920.
73. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiat* 2006;63:375-382.
74. Daly R, Danaceau M, Rubinow D. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiat* 2003;160: 1842-1846.
75. Rajewska J, Rybakowsky J. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2003;27:705-709.
76. Ryan J, Burger HG, Szoek C. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(3):509-517.
77. Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002;41(1):S25-S46.
78. Stoppe G, Dören M. Critical appraisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood. *Arch Womens Ment Health* 2002;5:39-47.
79. Schmidt PJ, Roca C, Rubinow DR. Clinical evaluation in studies of perimenopausal women: Position paper. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(3):309-311.
80. Soares CD, Almeida OP, Joffe H. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiat* 2001;58:529-534.
81. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420.
82. Rasgon N, Altshuler LL, Fairbanks LA. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiat* 2002;63(Supl. 7):45-48.

83. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ. Estrogen augmentation of antidepressant in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiat* 2005;66(6):774-780.
84. Dias RS, Kerr-Correa F, Moreno RA. Efficacy of hormone therapy with

and without methyltestosterone augmentation of venlafaxine in the treatment of postmenopausal depression: a double-blind controlled pilot study. *Menopause* 2005;13(2):168-170.

Artículo sin conflicto de intereses

**RESPUESTAS DE LA SECCION  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

1. E
2. A
3. C
4. E
5. D
6. D
7. B
8. E
9. A
10. A
11. B
12. C
13. A
14. E
15. D
16. B
17. D
18. E