



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA "RAMÓN DE LA  
FUENTE"

*"Depresión en la perimenopausia"*

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS**

P R E S E N T A

**MÓNICA FLORES RAMOS**

**TUTORES:**

DR. GERARDO HEINZE MARTIN

DR. IGNACIO MÉNDEZ RAMÍREZ

DR. RAFAEL SALÍN PASCUAL

**México D.F., Mayo 2010.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*A Benjamín, Dalia y Valentina  
Con todo mi amor.*

*A mis papás por todo su apoyo.*

*Un agradecimiento a todas las pacientes que aceptaron participar en este trabajo.*

*Agradezco a la Dra. Julia Moreno y a Lupita del laboratorio del Instituto Nacional de Psiquiatría*

*Un agradecimiento muy especial al personal de la clínica de climaterio del Instituto Nacional de Perinatología*

*Por último, agradezco enormemente al Dr. Zárate y a la Dra. Lara por sus comentarios que fueron de gran utilidad para este trabajo.*

## **INDICE**

<b>1.- ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
1.1 Concepto de perimenopausia	6
1.2 Edad de presentación	7
1.3 Cambios endócrinos durante la perimenopausia	11
1.4 Perimenopausia y síntomas clínicos	15
• Síntomas vasomotores	16
• Síntomas psicológicos	17
• Alteraciones del sueño	19
• Alteraciones de la sexualidad	21
• Síntomas cognitivos	23
• Síntomas genitourinarios	23
1.5 Relación entre depresión y perimenopausia	25
1.6 Relación entre hormonas gonadales y depresión	29
1.7 Relación entre depresión en la perimenopausia, trastorno disfórico premenstrual y depresión en el post-parto	33
1.8 Uso de terapia hormonal de reemplazo y su efecto en los síntomas depresivos	35
<b>2.- OBJETIVOS</b>	<b>38</b>
<b>3.- HIPOTESIS</b>	<b>39</b>
<b>4.- JUSTIFICACION</b>	<b>40</b>

<b>5.- METODOLOGIA</b>	<b>42</b>
5.1 Pacientes	42
5.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	43
5.3 Evaluación	45
5.4 Medición hormonal	46
5.5 Análisis estadístico	47
<b>6.- RESULTADOS</b>	<b>48</b>
<b>7.- DISCUSION</b>	<b>77</b>
<b>8.- CONCLUSIONES</b>	<b>88</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>90</b>

## **ANTECEDENTES.**

### **Concepto de perimenopausia**

La perimenopausia es un período de tiempo que ha sido definido de diversas maneras debido a la dificultad para establecer con exactitud el momento en el cual ocurre. Se considera que el período comprendido entre el cese total de la menstruación (menopausia) y el período en que la mujer presenta ciclos menstruales regulares (premenopausia) es la perimenopausia. Dicho de otra manera, es el intervalo de períodos menstruales irregulares que antecede a la menopausia, por lo que también ha sido llamada “transición a la menopausia”. Para la Organización Mundial de la Salud, la perimenopausia es el período que precede la menopausia, que inicia con cambios biológicos, endocrinos y clínicos y finaliza un año después del último periodo menstrual<sup>1</sup>. Los criterios clínicos aceptados actualmente para el diagnóstico de la perimenopausia son: un cambio en la duración del ciclo menstrual de más de 7 días, un incremento notable en el flujo menstrual y/o un cambio en la duración de la menstruación<sup>2</sup>. Otros autores como Brambilla DJ<sup>3</sup> y Dudley<sup>4</sup> han validado la definición de perimenopausia en estudios longitudinales, como un período de 3 a 11 meses de amenorrea o cambios en la regularidad menstrual en los 12 meses previos, en mujeres de 45 a 55 años de edad. Por otro lado, se sugiere que una sola medición de la hormona folículo estimulante (FSH)  $\geq 14$  UI/litro es diagnóstica de perimenopausia<sup>5</sup>. Sin embargo, debido a que durante la perimenopausia existen variaciones en los niveles de FSH<sup>6</sup>, se acepta que la edad y la regularidad de los ciclos conjuntamente con la sintomatología constituyen la base del diagnóstico<sup>7</sup>.

Con el fin de estandarizar criterios en relación a los periodos de la edad fértil de la mujer, en 2001 se creó el STRAW (Grupo de trabajo de los estadios de la edad

reproductiva), que propuso definiciones que pueden ser utilizadas tanto para estudios de investigación como para la práctica clínica<sup>8</sup>. Este sistema divide la vida fértil de la mujer en 7 estadios que van desde la menarca hasta la postmenopausia y que son independientes de la edad de la mujer. La perimenopausia comprende el período denominado transición a la menopausia más un año después de la última menstruación, y se caracteriza por la presencia de ciclos menstruales de duración variable y dos o más ciclos ausentes (o 60 días de amenorrea). Los ciclos irregulares consisten en ciclos de más de 7 días de diferencia en duración en relación a los normales, y se consideran transición a la menopausia temprana; mientras que la transición a la menopausia tardía esta caracterizada por dos o más ciclos ausentes. El STRAW también utiliza numeración para las diferentes etapas, siendo la transición a la menopausia los estadios -1 y -2.

El esfuerzo realizado por este grupo de trabajo (STRAW) para la nomenclatura de los estadios de la vida fértil de la mujer ha sido de gran utilidad, sin embargo; aún existe controversia en la clasificación y diversas publicaciones se han realizado con el objetivo de definir la perimenopausia<sup>9, 10</sup>.

#### Edad de presentación.

Generalmente la perimenopausia ocurre entre los 45 y los 50 años de edad; los períodos irregulares en mujeres entre 45 y 55 años son predictivos del último periodo menstrual dentro de los siguientes 3 años con una sensibilidad del 72% y especificidad del 76%. En el Massachusetts Women's Health Study<sup>11</sup> se observó que la media de presentación de la menopausia es de 47.5 años con una duración media de 3.8 años. A la edad de 45 años el 40 % de todas las mujeres han comenzado o terminado su transición perimenopáusica (32% son perimenopausicas y 8% postmenopausicas). A los 55 años



solo el 2% de las mujeres son premenopáusicas. En México, la menopausia ocurre a los 48 años en promedio, pudiendo fluctuar dependiendo de las condiciones genéticas, nutricionales, socioeconómicas, y geográficas entre los 41 y 58 años de edad, siendo ligeramente más temprana en las poblaciones rurales de Yucatán (47.0) y Coahuila (47.3) y más tardía en las poblaciones rurales de Guanajuato (49.0)<sup>12</sup>. Otro estudio llevado a cabo en la ciudad de León Guanajuato, con 150 mujeres entrevistadas, reportó que las mujeres presentaban la menopausia a edad promedio de 48.2 años<sup>13</sup>.

Se ha observado que existen algunos factores que pueden alterar la edad de presentación de la menopausia, entre ellos, el tabaquismo es uno de los más evaluados y que efectivamente, se ha correlacionado con una edad temprana de la menopausia. Los estudios han reportado que el consumo de tabaco al momento del inicio de la menopausia es un factor de riesgo, ya establecido, para la presencia de una menopausia temprana. Harlow y colaboradores<sup>14</sup>, en una revisión, mencionan que el tabaquismo puede llevar a una menopausia natural en promedio un año antes en comparación a la menopausia de mujeres que no fuman. Los hidrocarburos poli cíclicos contenidos en los cigarrillos aparentemente tienen un papel tóxico para las células germinales de los ovarios, llevando a una deficiencia estrogénica; así mismo se ha observado que los alcaloides de los cigarrillos interfieren en la síntesis de estrógenos.

Existen otros factores que se han involucrado en un adelanto de la menopausia, por ejemplo, se sugiere que las mujeres de raza negra alcanzan la menopausia dos años antes que las caucásicas<sup>15</sup>. El nivel educativo, aparentemente tiene un efecto sobre la edad de la menopausia, siendo más temprana en mujeres con menor educación<sup>16</sup>, aunque este hallazgo no ha sido consistente en todos los trabajos realizados<sup>17, 18</sup>. Un estudio reciente realizado en Francia<sup>19</sup>, que incluyó una cohorte de 28 118 mujeres, encontró que el riesgo de inicio de los síntomas menopáusicos se asoció negativamente

con el nivel educativo y con algunas variables hormonales y reproductivas como la duración de los ciclos menstruales, la paridad y el uso de anticonceptivos hormonales. Así mismo reportó que una menopausia temprana se relaciona con tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedades médicas crónicas y algunos factores dietéticos. Incluso se ha observado que algunas condiciones laborales pueden estar relacionadas con la edad al momento de la menopausia, por ejemplo los trabajos altamente estresantes y los horarios muy apretados se vieron relacionados a una edad de menopausia temprana en un estudio llevado a cabo por Cassou y colaboradores<sup>20</sup>. Aparentemente, el número de ciclos ovulatorios de una mujer, están relacionados con la edad de la menopausia, ya que se ha observado que en aquellas mujeres en que se interrumpe la ovulación (como multíparas y usuarias de anticonceptivos orales) el inicio de la menopausia es posterior al de las mujeres sin estas características. Parazzini<sup>21</sup> evaluó a 863 mujeres en un estudio de casos y controles con el fin de identificar los factores relacionados con el inicio de la menopausia, encontrando que las mujeres nulíparas tienden a reportar una edad más temprana de la menopausia, en comparación con mujeres que habían parido. Este mismo autor en conjunto con el Grupo de Italiano de estudio Proggreto Menopausa <sup>22</sup>, llevaron a cabo un amplio estudio transversal para evaluar la edad promedio y los determinantes para la menopausia. En este trabajo en el que se incluyeron a 31 384 mujeres, se observó que los factores relacionados con una edad temprana de la menopausia fueron: bajo nivel educativo, índice de masa corporal bajo, tabaquismo, menarca temprana, nuliparidad y ciclos menstruales regulares. Otro estudio<sup>23</sup> confirma los hallazgos anteriores, encontrando que los factores asociados a la menopausia temprana fueron menarca temprana, corta duración del ciclo menstrual, tabaquismo, bajo nivel educativo y una percepción negativa de la propia salud. Otras variables analizadas en este trabajo no mostraron influencia en la edad de la menopausia

y solamente el uso de anticonceptivos orales y la paridad se relacionaron con una edad mayor al momento de la menopausia. Por todo lo anterior, se puede pensar que efectivamente los factores que influyen en la vida de los folículos como son la edad en sí, el uso de anticonceptivos orales y la paridad pueden influir de forma importante en la edad de la menopausia. Kevenaar y colaboradores<sup>24</sup> en un estudio genético, proponen que los genes relacionados con el control de los folículos, como el gen que codifica para la hormona anti-mülleriana (AMH), se pueden relacionar con la edad al momento de la menopausia; y efectivamente encuentran una interacción entre este gen y el número de descendientes que se asocia a la edad de la menopausia.

La depresión por sí misma en apariencia podría ser un factor que adelante la menopausia; la observación de Harlow y el Grupo de Estudio de los Ciclos y el Ánimo de Harvard<sup>25</sup>, en una cohorte de mujeres que fueron evaluadas cada seis meses durante un período de 3 años, de que en las mujeres que tenían historia de depresión a lo largo de la vida y con síntomas depresivos más acusados, tenían el doble de riesgo de una transición temprana a la menopausia, sentó un precedente importante para el estudio de este fenómeno. Sin embargo, los datos aún no son suficientes para saber si esto es debido a la declinación de la función ovárica relacionada con la depresión como tal, o un efecto de los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad.

De lo anterior, podemos concluir que a pesar de que los resultados de los estudios no son del todo concluyentes, existen factores que de manera consistente se han relacionado con la menopausia temprana tales como el tabaquismo y algunas variables hormonales y reproductivas.

### **Cambios endócrinos durante la peri menopausia.**

Los cambios hormonales en la mujer, son una condición constante desde la pubertad, debido a la ciclicidad hormonal durante la vida fértil. La función ovárica va disminuyendo conforme lo hacen los folículos, dando lugar a la menopausia que indica el final de la vida fértil de la mujer. Toda esta serie de procesos van acompañados de cambios en los niveles hormonales de las mujeres. Sin embargo; sabemos que este proceso es paulatino y por lo tanto, los cambios hormonales no son bruscos. Los niveles circulantes de hormonas como FSH, LH, estradiol y progesterona se han estudiado durante ya largo tiempo, sin embargo, en los últimos diez años el estudio de la inhibina A e inhibina B han contribuido al mejor entendimiento del ciclo menstrual<sup>26</sup>. Por ejemplo, se propone que la respuesta de inhibinas a la máxima estimulación ovárica pudiera ser un buen predictor del inicio de la perimenopausia<sup>27</sup>.

Durante los ciclos menstruales normales, los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) permanecen bajos durante la primera mitad del ciclo al igual que los niveles de estrógenos. Conforme la fase folicular progresa ocurre la selección de un folículo dominante bajo la influencia de concentraciones específicas de estradiol y FSH. Esto es seguido por un incremento en los niveles de estradiol e inhibina A. Un aumento posterior de los niveles de LH llevan a una disminución de los niveles de estrógenos previos al pico de LH. Por otro lado, un aumento pre-ovulatorio de la progesterona también contribuye a un pico de FSH. Los niveles de inhibina A caen de forma transitoria al tiempo de la ovulación y después se incrementan permaneciendo altos hasta el final de la fase lútea. Los niveles de inhibina B crecen durante la primera mitad del ciclo y caen a la mitad de la fase folicular permaneciendo bajos hasta finalizar el ciclo<sup>28</sup>.

Los cambios durante la perimenopausia también se han documentado en diversos estudios, aunque una constante observación es una gran variabilidad entre las mujeres de edad similar en los niveles de FSH y de estrógenos<sup>29</sup>. Al final de la vida fértil, la longitud de la fase folicular va disminuyendo, con una disminución en los niveles de estradiol y aumento en la FSH<sup>30</sup>. Un nivel elevado de FSH ha empezado a reconocerse como un marcador de envejecimiento reproductivo, y precede el inicio de ciclos menstruales irregulares y la transición a la menopausia. En mujeres con edad reproductiva avanzada se ha observado que la duración desde el inicio del ciclo hasta el incremento en el estradiol derivado de la selección del folículo dominante, se correlaciona de forma inversa con el incremento en la FSH de la fase folicular temprana<sup>31</sup>. Este incremento en la FSH aparentemente se da en mujeres de aproximadamente 40 años<sup>32</sup>, aunque no en todas las mujeres de esta edad. Se puede considerar que la medición de los niveles de FSH son de poco valor para determinar la transición a la menopausia, ya que ciclos ovulatorios (y aparentemente fértiles) pueden ocurrir después de presentarse niveles de FSH posmenopáusicos<sup>33</sup>. Inicialmente, se pensaba que la elevación de los niveles de FSH era secundaria a un descenso en los niveles de estradiol, sin embargo, los estudios no han demostrado esta relación. Por ejemplo, en una evaluación de 58 mujeres de diferentes grupos de edad se observó un incremento de los niveles de FSH en mujeres entre 40 y 50 años de edad, sin cambios importantes en los niveles de estradiol. Incluso se ha observado que los niveles de estradiol pudieran estar elevados en algunas mujeres de esta edad<sup>34</sup>. Aparentemente, la producción de estrógenos se mantiene y la ovulación continua, solamente los niveles de progesterona lútea disminuyen<sup>35</sup>. Por otro lado, sí se ha observado una relación inversa entre los niveles de FSH e inhibina B en mujeres de edad reproductiva avanzada. Se propone que la disminución en inhibina B se debe a la disminución de los folículos,

siendo esto compensado por un aumento en la FSH<sup>36</sup>; sin embargo, sus niveles varían ciclo con ciclo.

Cuando los ciclos irregulares comienzan, podemos hablar de que las reservas de folículos están en disminución. Esto se manifiesta con un aumento más pronunciado de FSH, mientras que la LH permanece consistentemente elevada<sup>37</sup>. Los niveles de estradiol se han encontrado sin cambios, elevados o incluso disminuidos, el hallazgo que sí ha sido consistente es que en los ciclos anovulatorios existe una caída en los niveles de estrógenos<sup>38</sup>. En un amplio estudio conocido como FREEDOM (Fertility Recognition and Enabling Early Detection of Menopause) se tomaron muestras urinarias diarias de 37 mujeres en un promedio de 11 ciclos, durante la transición a la menopausia, y se encontró que bajos niveles de excreción de estrógenos están asociados con ciclos ovulatorios prolongados en el periodo comprendido entre el final de la fase menstrual y el inicio de la fase folicular. En contraste a la relación inversa que se ha observado en la edad reproductiva tardía de la FSH y la longitud de este periodo, durante la transición a la menopausia esta relación es positiva<sup>39</sup>. Cuando la fase folicular comienza en los ciclos alargados, los niveles de estrógenos son más altos que los habituales, con una correlación positiva entre la cantidad de estrógenos secretados durante la fase lútea y la longitud del retraso del período. Además, la cantidad de estrógenos secretados se correlaciona con los niveles de LH en la fase folicular más que con los niveles de FSH<sup>39</sup>.

Los ciclos alargados o anovulatorios se vuelven más frecuentes al final de la vida fértil, lo que puede mezclar los niveles de estrógenos reportados en estudios, de tal manera que sean aparentemente bajos, reflejando solamente un promedio.

Pocos estudios evalúan los niveles de progesterona en los ciclos irregulares de las mujeres perimenopáusicas, en los que se ha observado disminución en la secreción de

progesterona lútea durante los ciclos irregulares ó niveles anormalmente bajos de esta hormona durante los ciclos anovulatorios<sup>40</sup>. Las mediciones de PdG, el principal metabolito de la progesterona, han demostrado de forma constante una disminución de este con el inicio de los ciclos irregulares<sup>41</sup>. La excreción de PdG durante los ciclos ovulatorios es menor durante la perimenopausia, en comparación a la vida reproductiva media y correlaciona de forma inversa con la longitud del retraso de la fase y la excreción de LH de la fase lútea<sup>31</sup>.

En resumen, podemos decir que durante la transición a la menopausia existe un alargamiento de los ciclos menstruales y la respuesta de los ovarios se hace menos consistente resultando en cambios notables en la longitud del ciclo y del sangrado menstrual. Los folículos ováricos disminuyen y se hacen refractarios a la FSH, lo que se manifiesta con ciclos ovulatorios prolongados resultado de una respuesta retardada para la secreción de estradiol y una incidencia aumentada de ciclos anovulatorios. En estos ciclos ovulatorios prolongados, el desarrollo del folículo dominante puede llevar a niveles mayores a los normales de estradiol pero niveles más bajos de progesterona durante la fase lútea<sup>28</sup>. Sin embargo, es muy importante recalcar la aseveración hecha por Metcalf y colaboradores después de una serie de estudios de la función ovárica y los cambios hormonales en la mujer perimenopáusicas: “La única generalización que se puede hacer con seguridad acerca de los ciclos menstruales en mujeres climatéricas es que son muy variados. Hay ciclos largos y cortos que son anovulatorios y ciclos que se asemejan a aquellos en los que ha ocurrido anovulación. La imprevisibilidad es la regla, en contraste con la sucesión regular de ciclos ovulatorios que se observan en las mujeres premenopáusicas<sup>42</sup>”.

### **Perimenopausia y síntomas clínicos.**

Durante la perimenopausia se presentan una serie de síntomas tales como los síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, ánimo depresivo, alteraciones de la sexualidad, síntomas cognitivos, sequedad vaginal, incontinencia urinaria y síntomas dolorosos o somáticos<sup>43</sup>. Todos estos síntomas se han estudiado en relación a los cambios hormonales propios de esta etapa; sin embargo, la fisiopatología que subyace a los síntomas no se conoce del todo. En relación a los síntomas psiquiátricos se tienen aún menos datos científicos que ayuden a comprender su relación con las fluctuaciones hormonales.

Se piensa que los síntomas que pueden presentarse durante la perimenopausia conducen a alteraciones de la calidad de la vida de las mujeres, sin embargo no se han descrito con precisión los mecanismos que conducen a ello. Se ha observado, por ejemplo que ciertos factores relacionados con las características de este periodo podrían influir de mayor manera al deterioro de la calidad de vida, tal como son, el inicio abrupto, una larga duración del periodo perimenopausico, los cambios subyacentes en la función ovárica y el momento de inicio de muchos problemas de salud<sup>44</sup>.

Los síntomas que se presentan durante la transición a la menopausia han sido ampliamente estudiados, uno de los autores más reconocidos en este tema es J.G. Greene, creador de una escala de síntomas climatéricos. De acuerdo al análisis factorial de los síntomas climatéricos llevado a cabo por este autor se pueden clasificar los síntomas en: vasomotores, somáticos y psicológicos. Los síntomas psicológicos a su vez pueden ser subdivididos en depresivos y ansiosos. Los síntomas vasomotores conforman un factor independiente de los otros síntomas; de igual manera los síntomas somáticos son claramente distinguibles de los síntomas psicológicos<sup>45</sup>.



### Síntomas vasomotores.

Una característica importante de la perimenopausia es la presencia de síntomas vasomotores tales como oleadas de calor y sudoración nocturna. En un estudio de cohorte con una muestra amplia (1 462 mujeres) se reportó que el 64% de las mujeres de 54 años de edad, refiere síntomas vasomotores (SVM), sello distintivo de la perimenopausia y posmenopausia<sup>46</sup>. Dichos síntomas ejercen un efecto negativo sobre la calidad de vida y la capacidad funcional de las mujeres. En México, en un estudio llevado a cabo por Horna y colaboradores<sup>47</sup> se evaluó la presencia de diferentes síntomas en una población mexicana entre 45 y 65 años de edad, observándose que en las mujeres perimenopáusicas los síntomas más frecuentes eran sudoraciones, calor excesivo, bochornos, dolor de cabeza, resequedad vaginal y dispareunia; mientras que en las mujeres posmenopáusicas se observó con mayor frecuencia una pérdida del interés sexual. Datos internacionales<sup>48</sup> provenientes de una amplia revisión sistemática, también apoyan que los bochornos y la sudoración son los síntomas más prevalentes durante este período, que se presentan en mujeres de todo tipo social, aunque su reporte puede estar influido por características sociodemográficas, roles sociales y actitudes frente a la edad y el final de la vida reproductiva. Independientemente de las diferencias étnicas, los síntomas vasomotores tienen un impacto negativo en la vida de la mujer por lo que es importante reconocerlos y evaluar la necesidad de tratarlos de acuerdo a la individualidad de cada paciente.

La fisiopatología de los síntomas vasomotores aún no se comprende del todo, pero se sabe que las hormonas gonadales influyen en los mecanismos termorreguladores que mantienen la homeostasis de la temperatura en el hipotálamo. Se ha encontrado que los síntomas vasomotores se relacionan con algunas variables hormonales tales como el estradiol y la FSH; Randolph y colaboradores<sup>49</sup> por ejemplo, observaron que los niveles

de FSH y no tanto los niveles de estradiol, tenían un efecto sobre los SVM, lo que sugiere que los mecanismos de retroalimentación son más relevantes para la intensidad de los bochornos que los niveles de estradiol. Además se sabe que la serotonina y la noradrenalina juegan un papel en la modulación de la temperatura corporal, la transmisión neuroquímica y la vasculatura periférica y que interactúan de forma importante con las hormonas gonadales. Todos estos factores contribuyen a la presencia de los síntomas vasomotores<sup>50</sup>.

Se ha tratado de encontrar la relación entre mayor frecuencia de síntomas vasomotores (SVM) con factores relacionados con el estilo de vida. Mas allá del estado menopáusico en sí, pocos factores se han relacionado con los SVM, tales como el sobre-peso<sup>51</sup>. En una revisión realizada por Greendale y Gold<sup>52</sup> se encontraron relacionados a los SVM el alto índice de masa corporal y el tabaquismo, con respecto a este último se ha observado que el tabaquismo, tanto pasivo como activo, puede estar relacionado con la presencia de SVM. En relación al alcohol, se ha observado que cantidades moderadas de alcohol no tienen efecto sobre los SVM, aunque sí la ingesta de grandes cantidades.

#### Síntomas psicológicos.

Los síntomas psicológicos se han relacionado desde tiempo atrás con el final de la vida fértil de la mujer. Anteriormente, se consideraba que la menopausia marcaba un aumento en los síntomas depresivos en la mujer, incluso se hablaba de una “melancolía involutiva” que se caracterizaba por agitación, insomnio, ideas de culpa y preocupaciones somáticas. De acuerdo a Rasgon y colaboradores<sup>53</sup>, en el periodo perimenopausico existe un incremento en la susceptibilidad a los síntomas psicológicos y psiquiátricos que puede deberse a los efectos neuroendocrinos de la disminución de los niveles de estrógenos, a la experiencia subjetiva de síntomas somáticos resultantes

de esta disminución hormonal o a la ocurrencia de eventos en esta etapa de la vida de la mujer. Los autores sugieren que se requieren más estudios para aclarar esta controversia.

Dentro del grupo de síntomas psicológicos los más reportados y más estudiados son los síntomas afectivos, aunque también se ha propuesto que los síntomas psicósomáticos, los síntomas cognitivos y las alteraciones del sueño y de la sexualidad son frecuentes y ocasionan alteraciones en la calidad de vida de las mujeres.

Un estudio<sup>54</sup> que evaluó el perfil psicopatológico de mujeres que acudían a una clínica de menopausia, encontró que de acuerdo al “Symptom check list” (SCL-90), el grupo de síntomas somáticos fue el más frecuente, y un 28% de las mujeres presentaban depresión de acuerdo al cuestionario del Centro de estudios epidemiológicos de depresión (CES-D). Así mismo, en la atención primaria también se ha observado que los trastornos afectivos y de ansiedad son frecuentes en las mujeres de este grupo de edad. Campos Barreiro y colaboradores<sup>55</sup> realizaron un estudio transversal y observacional con el fin de determinar los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes en mujeres perimenopáusicas de un centro de salud, y encontraron que la depresión neurótica y el trastorno neurótico de ansiedad fueron los que predominaron, en un 47 y 13.6%, respectivamente. Además encontraron que dichos diagnósticos eran más comunes entre mujeres casadas, con bajo nivel de estudios, sin trabajo remunerado y con problemas familiares. Por otro lado, se ha observado que la presencia de depresión durante la transición a la menopausia es más frecuente en mujeres de edad menor, por lo que se sugiere que el hecho de tener la menopausia a más temprana edad podría relacionarse con mayor malestar psicológico<sup>56</sup>, sin embargo, este dato debe estudiarse más ya que no ha sido replicado en otros estudios.

En relación a los síntomas afectivos, no solamente el cuadro depresivo como tal, esta presente durante la perimenopausia; sino también el “malestar psicológico” que se encuentra en un 24.1% de las mujeres, de acuerdo al trabajo de Bromberger et al<sup>57</sup>, en el que se evaluaron a 2500 mujeres. Sin embargo, este síntoma se encuentra fuertemente relacionado con los problemas del sueño y con los síntomas vasomotores. De acuerdo a este autor, el malestar psicológico esta presente en el 39.7% de las mujeres que sufren alteraciones del sueño y solamente en el 15.4% de las mujeres sin problemas de sueño. Una relación similar se encontró en cuanto a los síntomas vasomotores que eran más frecuentes en mujeres con depresión que sin ella.

Aunque son menos estudiados, algunos otros desórdenes psiquiátricos pueden empeorarse durante la perimenopausia, tal es el caso de la esquizofrenia<sup>58</sup> en la cual se ha observado una influencia de las hormonas gonadales en su evolución. De la misma manera, se ha observado que el trastorno de pánico, el trastorno bipolar y el trastorno obsesivo compulsivo pueden empeorarse durante esta etapa<sup>59</sup>.

#### Alteraciones del sueño.

Un 23.6% de las mujeres entre 45 y 49 años de edad reportan dificultades para dormir y un 39.7% sufren este problema alrededor de los 50 años<sup>60</sup>. Los problemas reportados incluyen dificultad para iniciar el sueño, sueño inquieto, y despertares frecuentes. Las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas reportan problemas del sueño con mayor frecuencia que las mujeres premenopáusicas. Diversas causas se han relacionado con la emergencia de problemas del sueño durante la perimenopausia, entre ellas están la interrupción del sueño ocasionada por los bochornos, trastornos de la respiración que interfieren en el sueño y la presencia de cuadros de ansiedad y depresión como una causa y no consecuencia de las alteraciones del sueño. Que papel juega cada

uno de estos factores es difícil de saber. Algunos estudios apoyan que la presencia de síntomas vasomotores pudieran relacionarse con las alteraciones del sueño, por ejemplo, un estudio<sup>61</sup> que evaluó a 12 mujeres posmenopáusicas encontró que la calidad del sueño era menor en las mujeres que tenían bochornos en relación a quienes no los tenían, las mujeres con bochornos además despertaban con mayor frecuencia y tenían más cambios de estadios del sueño. Aunque existen algunos estudios que apoyan este hallazgo<sup>62</sup>, también existen datos contrarios<sup>63</sup>. Así mismo, se ha propuesto que el insomnio puede ser causado por los factores psicológicos solos o en conjunción con los síntomas vasomotores<sup>64</sup>. Es difícil determinar la causa del insomnio en mujeres de esta edad porque muchos factores se conjuntan; por ejemplo, la salud en general se deteriora con los años, puede aparecer apnea del sueño y por sí misma la edad puede llevar a cambios en el patrón de sueño. Un estudio<sup>65</sup> que evalúa todos estos factores en conjunto, encontró que aunque algunos otros factores como la apnea del sueño se relacionan con el insomnio, la presencia de bochornos se asoció fuertemente con los síntomas o diagnóstico de insomnio crónico. Es interesante también hacer notar que la prevalencia de bochornos fue mayor durante la perimenopausia que en la pre o post menopausia. Por otro lado, existe un estudio que evalúa niveles hormonales urinarios con el fin de observar su relación con el sueño y encuentra que el glucuronido de pregnanediol (un metabolito de la progesterona) se relaciona con las dificultades del sueño en las mujeres perimenopáusicas, mientras que los niveles de hormona folículo estimulante se relaciona con incremento de los problemas de sueño en las mujeres premenopáusicas. Además, los autores reportan que los síntomas anímicos y vasomotores son los factores que contribuyen de forma más consistente con los trastornos del sueño<sup>66</sup>. Por otro lado, existe un estudio realizado con una muestra comunitaria multiétnica, que evaluó a 3045 mujeres entre 42 y 52 años que cursaban la

perimenopausia de acuerdo a patrones de sangrado, mediciones de estrógenos y FSH y presencia de síntomas vasomotores, que encontró que la razón de momios (OR) para las variables de dificultad para “conciliar el sueño” y dificultad para “permanecer dormida” aumentaba durante la transición a la menopausia, mientras que la variable “despertarse temprano” disminuía desde la perimenopausia hasta la post-menopausia. Además, las mujeres en posmenopausia natural o quirúrgica tenían menos alteraciones de sueño cuando utilizaban estrógenos que cuando no lo hacían. Así mismo, otras variables que hablan de transición a la menopausia como elevación de FSH, disminución de estradiol y presencia de síntomas vasomotores tenían un OR mayor para presentar alteraciones del sueño<sup>67</sup>.

#### Alteraciones de la sexualidad.

Los datos provenientes del estudio de la salud de la mujer de Massachusetts muestran que el estado menopáusico se relaciona con la experiencia de un bajo deseo sexual, existe la creencia de que el interés sexual disminuye con la edad y que el hecho de ser posmenopáusica se relaciona con una menor actividad sexual<sup>68</sup>. Mientras que el proyecto de salud de la mujer en edad media, reportó que la prevalencia de cualquier tipo de disfunción sexual alcanza desde 42 hasta 88% en las mujeres posmenopáusicas. Existe una disminución en la puntuación total del cuestionario corto de experiencias personales (SPEQ), interés sexual, respuesta y frecuencia sexual, así como un incremento en la frecuencia de dispareunia y problemas en el desempeño de la pareja en mujeres que se encuentran en la transición a la menopausia<sup>69</sup>. De acuerdo a la misma autora, los niveles descendientes de estrógenos se relacionan con la disfunción sexual, pero no los niveles de andrógenos<sup>70</sup>. En el estudio POAS (Penn Ovarian Aging Study)<sup>71</sup>

las mujeres reportaron disminución de la libido en un 27%, además los niveles fluctuantes de testosterona estuvieron relacionados con este síntoma.

Por otro lado, existen una serie de factores que pueden coincidir en esta etapa y pueden ser causantes de un deterioro en la función sexual, tales como el tiempo con la pareja, la edad en sí, el inicio de problemas de salud, la pérdida de la pareja o los problemas de salud de la pareja y algunos factores psicosociales estresantes<sup>72</sup>. En un estudio llevado a cabo en Colombia con el objetivo de determinar las variables sociales, demográficas y sexuales que influyen en la libido, el deseo y el orgasmo en mujeres premenopausicas y posmenopáusicas se encontró que un nivel alto de educación y satisfacción con su pareja se relacionan de forma positiva con el deseo; el orgasmo se ve influido de forma negativa con bajas puntuaciones de satisfacción, falta de cercanía emocional con su pareja y bajo nivel educativo; la terapia hormonal se relacionó con mejores puntuaciones en el orgasmo<sup>73</sup>.

Por otro lado, existe un estudio que evalúa en conjunto diferentes factores, en el que se encuentra que los factores que más influyen son, en orden de importancia, niveles previos de funcionamiento sexual, pérdida o ganancia de una pareja sexual, sentimientos hacia la pareja y niveles de estrógenos<sup>74</sup>. Mientras que el estudio del Proyecto de Melbourne reporta que de forma basal influyeron la educación, la paridad, las actitudes y las quejas premenstruales; mientras que en un seguimiento a 8 años influyeron los niveles hormonales, problemas con el funcionamiento sexual de la pareja, cambio en la pareja, sentimientos hacia la pareja, estrés, estilo de vida, sentimientos de bienestar, y síntomas físicos o molestias generales<sup>75</sup>. El sentimiento de bienestar se ve afectado a su vez por el estilo de vida, el estrés, las molestias diarias, los síntomas vasomotores, el sueño y la percepción de la salud.

### Síntomas cognitivos.

Aunque los síntomas cognitivos son prevalentes, pocas mujeres reportan que éstos sean serios<sup>76</sup>. Los olvidos se reportaron en un 31% de las mujeres en edad reproductiva participantes del SWAN, en un 44% en mujeres en transición a la menopausia temprana y 44.8% en la transición a la menopausia tardía, mientras que un 42% de mujeres en pos menopausia reportó este síntoma<sup>77</sup>. Se ha tratado de relacionar a los niveles séricos de estrógenos con alteraciones cognitivas; sin embargo, los datos del Melbourne Women's Midlife Health Project (MWMHP), indican que la memoria no varía con la exposición a estrógenos incluyendo estado menopáusico, tiempo desde la última menstruación uso de terapia hormonal y concentración sérica de estradiol<sup>78</sup>. De la misma manera, los suplementos estrogénicos aparentemente no tienen un efecto significativo en la mejoría de los síntomas cognitivos<sup>79</sup>.

Por otro lado, se ha observado una relación entre la presencia de oleadas de calor o bochornos con alteraciones cognitivas, así como una disminución de los niveles cerebrales de glucosa durante la oleada de calor, de forma transitoria<sup>80</sup>.

### Síntomas Genitourinarios.

La sequedad vaginal es uno de los síntomas que se reporta con mayor frecuencia, sobre todo en la transición a la menopausia tardía y en la pos menopausia<sup>81</sup>. La relación entre los estrógenos y este síntoma es más clara. Se ha observado que los estrógenos estimulan el crecimiento y desarrollo del epitelio vaginal y que la disminución de los niveles de estrógenos circulantes conduce a atrofia vaginal corroborada histológicamente. Los suplementos estrogénicos llevan a un rápido alivio de los síntomas y una mejoría significativa después de dos semanas. Se recomienda el uso de



estrógenos locales para disminuir los niveles de estrógenos circulantes en sangre y por lo tanto los efectos colaterales que esto produce<sup>82</sup>.

En el MWMHP la prevalencia de síntomas urinarios fue reportada en 17% de las mujeres en la vida reproductiva tardía, 12% de mujeres en la transición a la menopausia temprana, 14% de mujeres en la transición a la menopausia tardía y 14% en mujeres posmenopáusicas<sup>81</sup>. En el SWAN un 57% de mujeres reportaron incontinencia, con 15% calificada como moderada y 10% como severa<sup>83</sup>. A pesar de que la incontinencia es más frecuente y más severa en el periodo de transición a la menopausia y por consiguiente pudiera existir un papel de los estrógenos en su patogenia, no se ha podido demostrar que la terapia de reemplazo hormonal pueda ser útil en su tratamiento, incluso se ha observado que pudiera agravar el síntoma<sup>84</sup>.

## **Relación entre depresión y perimenopausia.**

En los primeros estudios que trataban de relacionar los periodos de la vida fértil de la mujer con los síntomas psicológicos, se consideraba que la menopausia era el factor que aumentaba este tipo de síntomas; sin embargo, estudios posteriores demostraron que la menopausia no incrementa el riesgo de sufrir depresión, al parecer es más bien el período conocido como “perimenopausia” el factor que dispara los cuadros depresivos<sup>85</sup>.

Se ha observado que en el período perimenopáusico se incrementan los síntomas depresivos en un 10% de las mujeres <sup>85, 86</sup>. En una cohorte realizada por Harlow y colaboradores<sup>87</sup> se observó que de todas las mujeres inicialmente premenopáusicas, aquellas que pasaron a la perimenopausia presentaron un primer episodio depresivo en una proporción tres veces mayor, que aquellas mujeres de edad similar que permanecieron en la premenopausia. Es importante notar que aunque no todas las mujeres que cursan el período perimenopáusico se deprimen, existe un subgrupo de mujeres con cierta vulnerabilidad a los cambios hormonales<sup>88</sup>. De hecho, se ha observado en mujeres con depresión crónica o depresión doble, una agudización de los síntomas depresivos durante la transición a la menopausia<sup>89</sup>. La causa del incremento de la depresión en el período perimenopáusico no está clara, pero se han involucrado a factores psicosociales y biológicos. Schmidt y colaboradores<sup>90</sup> sostienen que son los eventos que ocurren durante la perimenopausia tardía la causa del incremento de la depresión en este período, ya que no observan diferencias en mediciones hormonales en relación a las mujeres perimenopausicas sin depresión.

Uno de los factores que inicialmente se relacionaron con la depresión en la mujer en este periodo, fue el abandono de la casa por parte de los hijos, lo que también

ha sido llamado “el síndrome del nido vacío”<sup>91</sup>. De hecho, se consideraba que podía ser la causa única del cuadro depresivo; sin embargo, otros autores han observado que este factor no necesariamente causa depresión, en algunos casos incluso disminuye el riesgo de padecerla<sup>92</sup>. Estos mismos autores observaron que las mujeres refieren como un evento estresante al hecho de que los hijos regresen a la casa, y como una oportunidad de rehacer su vida social y sexual al hecho de que los hijos abandonen sus hogares. Sin embargo, es importante considerar algunos aspectos culturales y generacionales al evaluar este fenómeno, ya que los papeles sociales y profesionales de las mujeres en la actualidad han cambiado.

Por otro lado, se ha observado que la actitud de las mujeres y la expectativa que ellas tienen hacia la menopausia podría ser un factor que interfiera en el bienestar de las pacientes. En un estudio que evalúa las actitudes de mujeres de diferentes culturas hacia la menopausia, se observó que las mujeres hispanas son las que refieren menor grado de pesar para cuando sus períodos se terminen completamente, mientras que su actitud positiva se encuentra en el punto medio del resto de los grupos étnicos<sup>93</sup>.

Dentro de los factores biológicos que podrían estar contribuyendo al incremento de la depresión en este periodo, se ha propuesto que la depresión ocurre debido a que los síntomas vasomotores interrumpen el sueño de forma repetida, y por lo tanto causan alteraciones en el ánimo, de hecho se ha observado que cuando se presentan síntomas vasomotores el riesgo de sufrir depresión aumenta considerablemente<sup>94</sup>, a este proceso se le ha llamado teoría dominó. En contraparte, se propone que la depresión en la perimenopausia puede no ser causada por los efectos de los síntomas vasomotores sobre el sueño, más bien, podría ocurrir que tanto los síntomas vasomotores como la

depresión sean marcadores de la sensibilidad a los cambios en los niveles de estrógenos<sup>95</sup>.

Estudios recientes han encontrado que la relación entre la depresión y la perimenopausia va más allá de las hormonas gonadales<sup>96</sup>. En un estudio en el que se analizan los datos provenientes de 302 mujeres evaluadas con el cuestionario epidemiológico de depresión (CES-D) y con un diario de ciclo menstrual, se encontró que la presencia de bochornos, el estrés cotidiano, la historia familiar de depresión, la historia de blues post parto, la historia de abuso sexual, el índice de masa corporal y el uso de antidepresivos se relacionaron de forma individual con la presencia de humor depresivo. De acuerdo al estatus menopáusico se encontró una relación solamente con transición a la menopausia tardía, mientras que ni la edad ni las mediciones hormonales se relacionaron con el ánimo depresivo<sup>97</sup>. De los datos anteriores se concluye que existen algunos factores más allá del estado hormonal que influyen en la depresión durante la transición a la menopausia. Por otro lado, existen algunos factores que apoyan el hecho de que las fluctuaciones en los niveles hormonales pueden ser los responsables del aumento en los síntomas depresivos durante la perimenopausia, tales como la relación existente entre depresión en la perimenopausia y depresión en otras etapas de la vida reproductiva de la mujer como el post- parto y el periodo premenstrual. Así mismo, se ha observado que el uso de terapia hormonal de reemplazo mejora los síntomas depresivos en mujeres en perimenopausia. Sin embargo, también existen estudios que miden niveles hormonales en mujeres deprimidas y que no encuentran diferencias significativas al comparar con mujeres no deprimidas.

En relación a las mediciones hormonales en mujeres deprimidas, existe un estudio comparativo<sup>98</sup> en el que se observó que los niveles séricos de hormonas reproductivas en general eran normales en mujeres premenopausicas con o sin

depresión; sin embargo los niveles de estradiol eran significativamente menores en mujeres deprimidas en comparación a mujeres sin depresión de la misma edad. Otro estudio sin embargo, no encuentra relación entre los niveles de estradiol y FSH circulantes con la intensidad de la depresión<sup>99</sup>.

La cuantificación basal de hormonas gonadales en mujeres perimenopáusicas deprimidas ha mostrado resultados contradictorios; sin embargo la evaluación de los cambios en los niveles circulantes de hormonas podría ser de mayor importancia en relación a los síntomas afectivos. Existe un estudio<sup>100</sup> en el que se observa que los niveles elevados de LH y FSH, y alta variabilidad en los niveles de estrógenos, FSH y LH se asocian de forma significativa a puntuaciones elevadas en el CES-D. Otro trabajo<sup>101</sup> que evaluó la relación entre diferentes síntomas con el estado menopáusico y los niveles hormonales, encontró que la cefalea disminuye durante la transición a la menopausia y aumenta una vez establecida la menopausia, de la misma manera la irritabilidad y los cambios de ánimo disminuyen durante esta transición. Además, el estudio reporta que los niveles promedio de FSH estuvieron inversamente asociados con los cambios de ánimo ( $p = 0.005$ ) e irritabilidad ( $p=0.017$ ). Los niveles de testosterona también se asociaron de forma inversa con la irritabilidad y los cambios de ánimo. En un modelo multivariado se observó que las variables que contribuyeron de forma independiente a éstos síntomas fueron el síndrome premenstrual y el estrés percibido. Un estudio prospectivo derivado del proyecto de salud de mujeres en edad media de Melbourne, evaluó la relación entre hormonas gonadales y depresión pero en mujeres postmenopáusicas sin encontrar asociaciones significativas entre síntomas depresivos y niveles absolutos de globulina de unión a hormonas sexuales, testosterona, índice de andrógenos libres, estradiol, estradiol libre y hormona folículo estimulante; sin embargo, se observó que una disminución del estradiol sérico total en el período 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 período se asoció también con síntomas depresivos<sup>102</sup>. Por otro lado, como se mencionó previamente, también existen resultados contradictorios, de estudios que no encuentran relación entre los niveles de hormonas gonadales y la depresión en la transición a la menopausia<sup>97</sup>.

El análisis de la relación entre hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia aún no cuenta con datos suficientes; sin embargo, existe una gran cantidad de trabajos que han soportado la influencia de las hormonas gonadales en la depresión en general.

### **Relación entre hormonas gonadales y depresión.**

El papel que juegan las hormonas gonadales en el incremento de los periodos depresivos se ha propuesto a partir del hallazgo epidemiológico consistente de que las mujeres se deprimen de manera más frecuente que los hombres en una proporción 2:1, siendo esta diferencia más notable en el período de vida fértil de la mujer<sup>103</sup>, <sup>104</sup>. De hecho, algunos estudios han demostrado que la prevalencia de depresión es similar entre hombres y mujeres en la posmenopausia<sup>105</sup>. Estos hallazgos han llevado a hipotetizar que existe una relación importante entre las fluctuaciones hormonales que vive la mujer durante su vida fértil y los episodios depresivos<sup>106</sup>.

Se sabe que las hormonas ováricas son potentes neuromoduladores; por medio de estudios en animales se ha observado que las hormonas ováricas pueden alterar la plasticidad sináptica en cerebros de ratas<sup>107</sup> y en primates no humanos<sup>108</sup>. En modelos animales de depresión y ansiedad también se ha evaluado el efecto del ciclo ovárico y de la manipulación hormonal en la conducta de ratas. Por ejemplo, en la prueba de nado

forzado se ha visto que ratas con ooforectomía permanecen mayor tiempo en inmovilidad (un indicador de depresión y ansiedad) en comparación a ratas controles. La movilidad puede restaurarse cuando se dan suplementos hormonales<sup>109</sup>. Los estudios de Estrada-Camarena<sup>110</sup> aportan mayores datos en relación a la interacción de las hormonas gonadales con los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, estos autores han evaluado el impacto de diferentes compuestos estrogénicos en la actividad de dos clases diferentes de antidepresivos: desimipramina y fluoxetina.

En relación a los estrógenos, se sabe que tienen receptores y por lo tanto ejercen efectos a nivel cerebral. Durante el desarrollo pre-natal tienen efectos organizacionales y después del nacimiento tienen múltiples efectos a nivel cerebral que han sido llamados “efectos activacionales”; dentro de estos últimos podemos nombrar el efecto que tienen sobre la plasticidad neuronal y sobre los neurotransmisores. Los estrógenos afectan la memoria y otras funciones cognitivas, así mismo, se ven relacionados con síntomas propios de la menopausia tales como bochornos, trastornos del sueño, vaginitis atrófica y alteraciones sexuales. También se ha observado que el tratamiento con estrógenos mejora las funciones cognitivas como la comprensión, el lenguaje, la aritmética y otras<sup>111</sup>.

Un estudio que evaluó la actividad de hormonas gonadales y el sistema serotoninérgico, llevado a cabo por Rajewska y colaboradores<sup>112</sup>, encontraron que en mujeres de edades entre 38 a 46 años, las pacientes deprimidas tenían menores concentraciones de estradiol y mayores niveles de FSH. Ante el reto con D-fenfluramina, se observó un incremento significativo de prolactina y cortisol en mujeres sanas y un decremento de los mismos en mujeres deprimidas. Además, se observó una relación entre los niveles basales de estradiol y FSH con la magnitud de la respuesta de prolactina y cortisol a D-fenfluramina.

Diferencias en la transmisión monoaminérgica y el procesamiento entre hombres y mujeres ha sido descrita y puede contribuir a una mayor susceptibilidad de depresión en la mujer. Los estudio de depleción de triptófano, por ejemplo, se utilizan para evaluar el impacto de la disminución en la actividad serotoninérgica. Estos trabajos han demostrado que la depleción de triptófano induce recaída depresiva en pacientes con trastorno depresivo mayor previamente tratados con antidepresivos serotoninérgicos<sup>113</sup>; tanto las mujeres sanas como las mujeres con trastorno depresivo mayor han demostrado tener un riesgo mas elevado de sufrir síntomas depresivos en respuesta a bajos niveles de serotonina seguidos de la depleción de triptófano en comparación a los hombres y esta respuesta parece ser específica al sistema serotoninérgico y no a las otras catecolaminas<sup>114</sup>. Además, un estudio con tomografía por emisión de positrones y depleción de triptofano, demostró que la tasa total de síntesis de serotonina fue 48% menor en mujeres que en varones<sup>115</sup>.

La influencia de las hormonas en ciertos receptores serotoninérgicos también ha tratado de establecerse. Por ejemplo, se ha reportado que existe una respuesta aplanada a prolactina ante la supresión a triptófano y esto esta asociado a cambios en los receptores 5HT1A, y estos cambios parecen ser específicos de género<sup>116</sup>. Por otro lado, un aumento en la densidad de los receptores 5HT2A en áreas de la corteza cerebral se ha observado con la administración de estrógenos en combinación con progesterona<sup>117</sup>.

Además de los efectos previamente mencionados que los estrógenos tienen en la neurotransmisión, se sabe que el estrógeno actúa como un “modulador trimonoaminérgico”, es decir, actúa impulsando más de una monoamina, lo que puede ayudar al tratamiento de pacientes que no han remitido al tratamiento antidepresivo<sup>118</sup>.



En cuanto a otras hormonas gonadales los datos son pocos en cuanto a su relación con la depresión. En relación a la testosterona, la mayoría de los estudios que evalúan el efecto de los andrógenos en el ánimo se han llevado a cabo en varones, sobre todo en edad avanzada en quienes se ha observado que una deficiencia de testosterona se manifiesta con síntomas depresivos como disminución de la libido, anorexia e irritabilidad; además, la prevalencia de depresión es mayor en hombres hipogonadales que en hombres eugonadales<sup>119</sup>. En usuarios de anabólicos se han observado alteraciones del ánimo, hipomanía, irritabilidad y episodios depresivos; sin embargo, habitualmente estos usuarios utilizan dosis extremadamente altas (entre 600 y 1000mg de Testosterona por semana)<sup>120</sup>. Por otro lado, la administración de testosterona en sujetos con hipogonadismo resulta en mejoría del ánimo y mayor energía<sup>121</sup>; mientras que en sujetos normales se observaron cambios mínimos en el ánimo, con incremento e energía, no se observó un aumento en la agresividad pero sí en la escala de hostilidad<sup>122</sup>. En mujeres existen pocos trabajos en relación al efecto de la testosterona en la conducta, de acuerdo a Dougherty y colaboradores aunque los niveles de testosterona tienden a aumentar al final del ciclo, la relación entre niveles plasmáticos de testosterona y conducta agresiva es inconsistente<sup>123</sup>. Un reporte de niveles elevados de testosterona en relación con bulimia nerviosa en mujeres, sugiere que los andrógenos podrían tener algún papel en el control de los impulsos en mujeres<sup>124</sup>.

Dado que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles de testosterona libre aumentados de forma crónica, han sido una población en la que se ha estudiado el efecto de la testosterona en el ánimo. Niveles aumentados de testosterona libre se han encontrado en mujeres con depresión<sup>125</sup>; estos hallazgos fueron confirmados en un estudio que comparó a un grupo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) contra un grupo control, con las mismas características de edad y peso, en las que se

observó mucho más depresión en las pacientes con SOP en comparación a las controles, mientras que una relación curvilínea se demostró entre los niveles de testosterona libre y el afecto negativo. Las mayores puntuaciones en las escalas de ánimo se encontraron en los niveles superiores al normal, mientras que niveles normales de testosterona libre o extremadamente elevados se relacionaron con menores puntuaciones de ánimo negativo<sup>126</sup>.

### **Relación entre depresión en la perimenopausia, trastorno disfórico premenstrual y depresión en el postparto.**

La ocurrencia de episodios depresivos y otros trastornos psiquiátricos durante etapas específicas del ciclo reproductivo de la mujer, tales como período premenstrual , post-parto y perimenopausia, han llevado a postular a diversos autores que dichos trastornos podrían tener una base fisiopatológica común<sup>127</sup>. Se postula que las fluctuaciones hormonales en estos períodos podrían ser los disparadores de síntomas afectivos<sup>128</sup>. Pese a que esto aún es controvertido existen algunos estudios que apoyan el hecho de que cambios hormonales pueden subyacer a problemas como el trastorno disfórico premenstrual y la depresión post parto.

Se ha observado en poblaciones clínicas que las mujeres que reportan síntomas afectivos durante la perimenopausia, también refieren síntomas premenstruales (<sup>129</sup>, <sup>130</sup>, <sup>131</sup>). Además, se ha visto en mujeres que sufren trastorno disfórico premenstrual que la supresión ovárica con leuprolide (un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas) puede reducir los síntomas. Un estudio<sup>132</sup> aleatorizado, doble ciego,

que comparó la eficacia del leuprolide contra placebo en mujeres con síndrome premenstrual encontró una disminución significativa de los síntomas. En ese mismo estudio se añadió posteriormente de forma aleatorizada estradiol o progesterona a 10 pacientes, observándose una significativa recaída en los síntomas premenstruales. Los autores concluyen que las mujeres con síndrome premenstrual tienen una respuesta anormal a los cambios hormonales.

Un estudio similar al anterior, en mujeres con antecedentes de depresión en el post parto, refleja que la supresión de hormonas gonadales incrementa de forma significativa los síntomas depresivos en mujeres con antecedentes de depresión post parto, pero no en aquellas sin dichos antecedentes<sup>133</sup>. Por otro lado, también se han observado niveles basales disminuidos de estradiol sérico en pacientes severamente deprimidas en el post parto, dichas pacientes responden de forma adecuada al tratamiento con 17-β estradiol<sup>134</sup>, <sup>135</sup>.

Halbreich<sup>136</sup> sugiere el nuevo término de “trastornos relacionados a la vida reproductiva” en la mujer que son un grupo de entidades diagnósticas interdisciplinarias caracterizadas por su temporalidad, esto es ligado a procesos reproductivos, fenomenología diversa, asociaciones epidemiológicas y vulnerabilidad compartida. Una vulnerabilidad genética para los trastornos relacionados a la vida reproductiva ha sido sugerida en base a la consistencia y agregación dentro de los individuos<sup>137</sup>. También existen reportes de la asociación entre madre-hija para trastorno disfórico premenstrual y para depresión post-parto<sup>138</sup>; así como entre síntomas depresivos en la perimenopausia y otros trastornos relacionados con la vida reproductiva.

### **Uso de terapia hormonal de reemplazo y su efecto en los síntomas depresivos.**

El uso de terapia hormonal de reemplazo, ha aportado datos en relación a la influencia que tienen las hormonas en los síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas y menopáusicas. Se ha observado que la THR tiene un efecto antidepresivo al usarse como monoterapia o como tratamiento coadyuvante en mujeres perimenopáusicas<sup>139</sup>. Uno de los primeros estudios controlados que comparó estrógenos y placebo, observó una superioridad del estrógeno en resolver los síntomas depresivos frente al placebo<sup>140</sup>; posteriormente siguieron más estudios en esta temática con resultados tanto favorables a estrógenos<sup>141</sup> como contrarios<sup>142</sup>. Un estudio experimental<sup>143</sup>, no encuentra diferencias en cuanto al ánimo, entre el tratamiento con placebo y el tratamiento con estradiol en un seguimiento de 20 semanas. Sin embargo, dicho estudio es realizado en pacientes mayores de 70 años de edad. Así mismo, Goldstein y colaboradores<sup>144</sup> observaron en una muestra de 1160 mujeres de 60 años o mayores, que las pacientes con terapia estrogénica no tenían ninguna diferencia a las mujeres sin dicha terapia en relación a la gravedad de síntomas depresivos. De forma contraria, Schiff y colaboradores<sup>145</sup> encuentran que el tratamiento transdérmico con estradiol mejora los síntomas depresivos en mujeres de 60 años o mayores. Aunque se supone que las mujeres histerectomizadas no muestran cambios hormonales iguales a los de mujeres que llegan a la menopausia de forma normal y que por lo tanto los resultados en estas mujeres no pueden ser equiparados, algunos estudios tampoco han encontrado una mejoría de los síntomas depresivos en mujeres histerectomizadas con el uso de estrógenos o estrógenos más progesterona<sup>146</sup>. En el estudio de Rasgon y colaboradores, citado previamente, se

observó en una muestra pequeña de pacientes en la perimenopausia que la terapia sustitutiva con estrógenos tiene eficacia antidepressiva en pacientes sin tratamiento antidepressivo previo, y un buen coadyuvante para pacientes no respondedoras a tratamiento antidepressivo previo. Por otro lado, Morgan <sup>147</sup> en un estudio controlado encuentra que aumentar una dosis baja de estrógenos al tratamiento antidepressivo resulta en mejoría del ánimo, pero no de la memoria en mujeres perimenopáusicas. Por su parte, Soares <sup>148</sup> realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, comparando estradiol transdérmico con placebo en pacientes perimenopausicas con depresión mayor, distimia o depresión menor, y encuentra una remisión de la depresión en el 68% de las pacientes tratadas con estradiol, mientras que solamente el 20% de las pacientes tratadas con placebo responde. Por su parte, Cohen y colaboradores <sup>149</sup> también evalúan el efecto de la terapia con estrógenos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas deprimidas y encuentran que algunas mujeres se pueden beneficiar del uso a corto plazo de estrógenos; además observan que la mejoría de los síntomas depresivos es independiente de la disminución de los síntomas físicos. Schmidt y colaboradores <sup>150</sup> encuentran resultados similares, corroborando la eficacia de la THR en el tratamiento de los síntomas depresivos.

Los estudios previamente mencionados evalúan el ánimo de las pacientes con diferentes instrumentos aunque no evalúan otras variables que influyen en el ánimo como son los neurotransmisores. Zárate en 2002 <sup>151</sup>, realizó un estudio clínico para evaluar los efectos de dosis bajas de estrógenos equinos conjugados en los neurotransmisores circulantes y en la eficacia para el tratamiento de síntomas psicológicos en un grupo de mujeres posmenopáusicas. En este trabajo se observó que niveles iniciales bajos de dopamina, serotonina y  $\beta$ -endorfinas aumentaron

significativamente, mientras que los niveles basales aumentados de noradrenalina disminuyeron significativamente. Además, todos los niveles de neurotransmisores tuvieron una correlación significativa con las concentraciones de 17- $\beta$  estradiol al final del estudio.

- 
- <sup>1</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a WHO Scientific group: Research on the menopause. Geneva: World Health Organization; 1981. WHO Technical Report Series, No. 866.
- <sup>2</sup> MOYER P: Menopause and depression, 2004. APA, 157<sup>th</sup>. Annual meeting. Abstract NR768.
- <sup>3</sup> BRAMBILLA DJ, MCKINLAY SM, JOHANNES CB: Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol*, 140: 1091-1095, 1994.
- <sup>4</sup> DUDLEY EC, HOPPER JL, TAFFE J y cols: Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric*, 1: 18-25, 1998.
- <sup>5</sup> SOULES MR, SHERMAN S, PARROTT E y cols: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med*, 10: 843-848, 2001.
- <sup>6</sup> BURGER HG, DUDLEY EC, ROBERTSON DM y cols: Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Progress in Hormone Res*, 57: 257-275, 2002.
- <sup>7</sup> BASTIAN L MD; SMITH C, NANDA K MD, MHS: Is this woman perimenopausal? *JAMA*, 289:895-902, 2003.
- <sup>8</sup> SHERMAN SH: Defining the menopausal transition. *Am J Medicine*; 118(12B): 3S-7S, 2005.
- <sup>9</sup> JOHNSON BD, MERZ CN, BRAUNSTEIN GD et al: Determination of menopausal status in women: the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *J Womens Health*; 13: 872-887, 2004.
- <sup>10</sup> GRACIA CR, SAMMEL MD, FREEMAN EW et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause*; 12: 128-135, 2005.
- <sup>11</sup> MCKINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG: The normal menopause transition. *Maturitas*; 14:103-115, 1992.
- <sup>12</sup> BASSOL MAYAGOITIA S: La edad de la Menopausia en México. *Rev Endocrinol y Nutrición*, 2006; 14(3): 133-136.
- <sup>13</sup> GARCIA-VELA A, NAVA LE, MALACARA JM: La edad de la menopausia en la población urbana de León, Guanajuato. *Rev Inv Clin*, 1987; 39: 329.
- <sup>14</sup> HARLOW BL, SIGNORELLO LB: Factors associated with early menopause. *Maturitas*, 35(1): 3-9, 2000.
- <sup>15</sup> BROMBERGER JT, MATHEWS KA, KULLER LH et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol*, 145: 124-33, 1997.

- 
- <sup>16</sup> LUOTO R, KAPRIO J, UUTELA A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol*, 139: 64-76, 1994.
- <sup>17</sup> JASZMANN L, VAN LITH ND, ZAATH JC. The age at menopause in the Netherlands. *Int J Fertil*, 14: 106-17, 1969.
- <sup>18</sup> BRAND PC, LEHERT PH. A new way of looking at environmental variables that may affect the age at menopause. *Maturitas*, 1: 121-32, 1978.
- <sup>19</sup> SABIA S, FOURNIER A, MESRINE S et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas* 60: 108-121, 2008.
- <sup>20</sup> CASSOU B, MANDEREAU L, AEGERTER P et al. Work –related factors associated with age at natural menopause in a generation of French gainfully employed women. *Am J Epidemiol*, 166(4): 429-438, 2007.
- <sup>21</sup> PARAZZINI F, NEGRI E, LA VECCHIA C. Reproductive and general lifestyles determinants of age at menopause. *Maturitas* 15(2):141-9, 1992.
- <sup>22</sup> PARAZZINI F, Progetto Menopausa Italia Study group. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 56: 280-7, 2007.
- <sup>23</sup> KACZMAREK M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 57(2): 139-53, 2007.
- <sup>24</sup> KEVENAAR M, THEMEN A, RIVADENEIRA F et al. A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Human reproduction*, 22(9): 2382-88, 2007.
- <sup>25</sup> HARLOW BL, WISE L, OTTO W et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psych*, 60:29-36, 2003.
- <sup>26</sup> GROOME NP, ILLINGWORTH PJ, O'BRIEN M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 1401-05, 1996.
- <sup>27</sup> HUGHES EG, ROBERTSON DM, HANDELSMAN DJ et al. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 70: 358-64, 1990.
- <sup>28</sup> HALE G, BURGER H. Perimenopausal reproductive endocrinology. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 34: 907-22, 2005.
- <sup>29</sup> BURGER H, DUDLEY E, ROBERTSON D et al. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*, 57: 257-75, 2002.
- <sup>30</sup> BECERRA-FERNANDEZ A. La edad de la menopausia. Ediciones Diaz de Santos, 2003.



- 
- <sup>31</sup> MIRO F, PARKER SW, ASPINALL LJ et al. Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopause transition: the FREEDOM study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 4910-5, 2004.
- <sup>32</sup> LENTON EA, SEXTON L, LEE S et al. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*, 10: 35-43, 1988.
- <sup>33</sup> BURGER HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition, an analysis of oestradiol, FSH and inhibin. *Eur J Endocrinol*, 130(1): 38-42, 1994.
- <sup>34</sup> ABE T, YAMAYA Y, WADA Y et al. Pituitary-ovarian relationships in women approaching the menopause. *Maturitas*, 5(1): 31-7, 1983. Abstract.
- <sup>35</sup> REYES FI, WINTER JS, FAIMAN C et al. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol*, 129(5): 557-64, 1977. Abstract.
- <sup>36</sup> ROBERTSON DM, BURGER HG. Reproductive hormones: ageing and the perimenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81: 612-16, 2002.
- <sup>37</sup> RANNEVIK G, JEPSSON S, JOHNELL O et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 21: 103-13, 1995.
- <sup>38</sup> PRIOR JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev*, 19:397-428, 1998.
- <sup>39</sup> MIRO F, PARKER SW, ASPINALL LJ et al. Relationship between follicle-stimulating hormone levels at the beginning of the human menstrual cycle, length of the follicular phase and excreted estrogens: the FREEDOM study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3270-5, 2004.
- <sup>40</sup> SHERMAN BM, WEST JH, KORENMAN SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab*, 42:629-36, 1976.
- <sup>41</sup> BURGER HG, DUDLEY EC, HOPPER JL, et al. The endocrinology of menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:3537-45, 1995.
- <sup>42</sup> METCALF MG, DONALD RA, LIVESEY JH. Classification of menstrual cycles in pre and peri-menopausal women. *J Endocrinol* 91: 1-10, 1981.
- <sup>43</sup> FUGATE N, SULLIVAN E. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory and significance in women's lives. *Am J Med*, 118(12B): 14S-24S, 2005.

- 
- <sup>44</sup> MATTHEWS K, BROMBERGER J. Does the menopausal transition affect health related quality of life? *Am J Med*, 118(12B): 25S-36S, 2005.
- <sup>45</sup> GREENE JG: Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*; 29: 25-31, 1998.
- <sup>46</sup> RODSTROM K, BENGTTSSON C, LISSNER et al. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century (Comment). *Menopause*, 9: 156-161, 2002.
- <sup>47</sup> HORNA LÓPEZ A, ROMERO G, HORNA QUIROZ M, et al. Perfil sintomático en mujeres peri y posmenopáusicas. *Ginec Obstet Mex*; 74:312-316, 2006.
- <sup>48</sup> FREEMAN EW, SHERIF K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*; 10(3): 197- 214, 2007.
- <sup>49</sup> RANDOLPH J, SOWERS M, BONDARENKO I et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:6106, 2005.
- <sup>50</sup> UTIAN WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: A comprehensive review. *Health and quality of life outcomes*, 3: 47, 2005.
- <sup>51</sup> KAUNITZ A. More body fat = more hot flashes. *Journal Watch Women's Health*, 7(2), 2008.
- <sup>52</sup> GREENDALE G, GOLD E. Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *Am J Med*, 118(12B): 148S-154S, 2005.
- <sup>53</sup> RASGON N, SHELTON S, HALBREICH U: Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectrums*; 10 (6): 471-8, 2005.
- <sup>54</sup> CALLEGARI C, BUTTARELLI M, CROMI A et al. Female psychopathologic profile during menopausal transition: A preliminary study. *Maturitas*, 56(4): 447-451, 2007.
- <sup>55</sup> CAMPOS BARREIRO A, ALONSO T, SANCHEZ A et al. Estudio de morbilidad psíquica en la perimenopausia. Concordancia diagnóstica entre un equipo de atención primaria y su centro de salud de referencia. *Aten Prim*, 21(9): 613-16, 1998.
- <sup>56</sup> BROMBERGER J, ASSMAN S, AVIS N et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre and perimenopausal women. *Am J Epidemiol*, 158(4): 347-56, 2003.
- <sup>57</sup> BROMBERGER J, MEYER P, KRAVITZ H et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public health*, 91: 1435-42, 2001.

- 
- <sup>58</sup> GENAZZANI AR, GAMBACCIANI M, SIMONCINI T et al. Hormone replacement therapy in climacteric and aging brain. *Climacteric* 6(3): 188-203, 2003.
- <sup>59</sup> GUZOFSKI S, LUNDQUIST R. Menopause and mood disorders. En: [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com).
- <sup>60</sup> CIRIGNOTTA F, MONDINI S, ZUCCONI M et al: Insomnia: an epidemiological survey. *Clin Neuropharmacol*; 8: S49-54, 1985.
- <sup>61</sup> WOODWARD S, FREEMAN R: The thermoregulatory effects on menopausal hot flashes on sleep. *Sleep*, 17(6): 497-501, 1994.
- <sup>62</sup> ERLIK Y, TATARYN I, MELDRUM DR, et al. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA*, 245:1741-44, 1988.
- <sup>63</sup> POLO-KANTOLA P, ERKKOLA R, IRJALA K et al. Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstet Gynecol*, 94: 219-24, 1999.
- <sup>64</sup> KRYSTAL AD, EDINGER J, WOHLGEMUTH W et al. Sleep in perimenopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev*, 2:243-53, 1998. Abstract.
- <sup>65</sup> OHAYON MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*, 166: 1262-68, 2006.
- <sup>66</sup> KRAVITZ H, JANSSEN I, SANTORO N et al. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. *Arch Int Med*, 165: 2370-6, 2005.
- <sup>67</sup> KRAVITZ HM, ZHAO X, BROMBERGER JT et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*, 31(7): 979-90, 2008.
- <sup>68</sup> AVIS NE, STELLATO R, CRAWFORD S et al. Is there association between menopause status and sexual functioning? *Menopause*, 7: 297-309, 2000.
- <sup>69</sup> DENNERSTEIN L, LEHERT P. Modeling mid-aged women's sexual functioning : a prospective population-based study. *J Sex Marital Ther*, 30: 173-83, 2004.
- <sup>70</sup> DENNERSTEIN L, RANDOLPH J, TAFFE J et al. Hormones, mood, sexuality and the menopausal transition. *Fertil Steril*, 779(suppl 4): S42-S48, 2002.
- <sup>71</sup> GRACIA C, SAMMEL M, FREEMAN E et al. Predictors of decreased libido in women during the late reproductive years. *Menopause*, 11: 144-150, 2004.
- <sup>72</sup> DENNERSTEIN L, LEHERT PH, BURGER H et al. Sexuality. *Am J Med*, 118(12B): 59S-63S.
- <sup>73</sup> GONZALEZ M, VIAFARA G, CABA FRESIA et al: Libido and orgasm in middle-aged woman. *Maturitas*, 53:1-10, 2006.

- 
- <sup>74</sup> DENNERSTEIN L, LEHERT P, BURGER H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril*, 84: 174-80, 2005.
- <sup>75</sup> AVIS N, ZHAO MS, JOHANNES CB et al. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*, 12: 385-398, 2005.
- <sup>76</sup> MITCHELL ES, WOODS NF. Midlife women's attributions about perceived memory changes : observations from de Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*, 10: 351-362, 2001.
- <sup>77</sup> GOLD EB, STERNFELD B, KELSEY JL et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*, 152:463-473, 2000.
- <sup>78</sup> HENDERSON VW, GUTHRIE JR, DUDLEY EC et al. Estrogen exposures and memory at midlife: a population based study of women. *Neurology*, 60:1369-1371, 2003.
- <sup>79</sup> HENDERSON VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*, 51(3): 618-26, 2008.
- <sup>80</sup> RATKA A. Menopausal hot flashes and development of cognitive impairment. *Ann N Y Acad Sci*, 1052: 11-26, 2005. Abstract
- <sup>81</sup> DENNERSTEIN L, DUDLEY E. HOPPER J et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*, 96: 351-58, 2000.
- <sup>82</sup> VAN VOORHISBJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*, 118(12B): 47S-53S, 2005.
- <sup>83</sup> SAMPSELLE CM, HARLOW DS, SKURNICK J et al. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol*, 100: 1230-1238, 2002.
- <sup>84</sup> GRADY D, BROWN JS, VITTINGHOFF et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*, 97:116-120, 2001.
- <sup>85</sup> AVIS NE.; BRAMBILLA D; McKINLAY SM. et al.: A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's health study. *Ann Epidemiol* 4 (3): 214-20, 1994.
- <sup>86</sup> BURT VK, ALTSHULER LL, RASGON N: Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry*; 6: 121-132, 1998.

- 
- <sup>87</sup> HARLOW BL, WISE L, OTTO M et al: Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psychiatry*, 60:29-36, 2003.
- <sup>88</sup> HALBREICH U, KORNSTEIN S: The transition from reproductive age to menopause: Implications for mental health. *CNS Spectrums*; 10: 447-448, 2005.
- <sup>89</sup> HARVEY AT, SILKEY BS, KORNSTEIN S et al. Acute worsening of chronic depression during a double-blind, randomized clinical trial of antidepressant efficacy: differences by sex and menopausal status. *J Clin Psychiatry*, 68:951-958, 2007.
- <sup>90</sup> SCHMIDT PJ, HAQ N, RUBINOW DR: A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry*; 161(12):2238-44, 2004.
- <sup>91</sup> SOARES CN, COHEN LS. The perimenopause and mood disturbances: an update. *CNS Spectr*, 6: 167-74, 2001.
- <sup>92</sup> DENNERSTEIN L, DUDLEY E, GUTHRIE J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med*, 32: 545-550, 2002.
- <sup>93</sup> SOMMER B, AVIS N, MEYER P et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med*, 61(6): 868, 1999.
- <sup>94</sup> COHEN LS, SOARES CN, VITONIS A et al: Risk for new onset of depression during the menopausal transition. *Arch Gen Psychiatry*, 63: 385-390, 2006.
- <sup>95</sup> JOFFE H, HENNEN J, SOARES CN et al: Hot flushes associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause*, 9:392-398, 2002.
- <sup>96</sup> SIN AUTOR. Depression at perimenopause: more than just hormones. *Harvard Women's Health Watch*, 15(10): 1-2, 2008.
- <sup>97</sup> WOODS NF, SMITH-DIJULIO K, PERCIVAL DB et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 15(2): 223-32, 2008.
- <sup>98</sup> YOUNG EA, REES MIDGLEY A, CARLSON NE et al: Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 1157-1162, 2000.
- <sup>99</sup> WOODS NF, SMITH-DIJULIO J, PERCIVAL DB et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time. Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Women's Health*, 16(5): 667-677, 2007.

- 
- <sup>100</sup> FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIU L y cols: Hormones and menopausal status as predictors of depression in women transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 62-70, 2004.
- <sup>101</sup> FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIN H et al. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavior correlates. *Obstet Gynecol*, 111(1): 127-36, 2008.
- <sup>102</sup> RYAN J, BURGER HG, SZOEKE C et al: A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 16(3): 509-517, 2009.
- <sup>103</sup> KESSLER RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 74:5-13, 2003.
- <sup>104</sup> MARCUS SM, YOUNG EA, KERBER KB et al. Gender differences in depression: findings from the STAR-D study. *J Affect Disord*, 87:141-50, 2005.
- <sup>105</sup> BEBBINGTON P, DUNN G, JENKINS R et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry*, 15: 74-83, 2003.
- <sup>106</sup> DOUMA SL, HUSBAND C, O'DONNELL ME et al. Estrogen-related mood disorders. Reproductive life cycle factors. *Adv Nurs Sci*, 28(4): 364-375, 2005.
- <sup>107</sup> GOULD E, WOOLLEY CS, FRANKFURT M et al. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci*, 10: 1286-1291, 1990.
- <sup>108</sup> TANG Y, JANSSEN WG, HAO J et al. Estrogen replacement increases spinophilin-immunoreactive spine number in the prefrontal cortex of female rhesus monkeys. *Cereb cortex*, 14: 215-223, 2004.
- <sup>109</sup> OKADA M, HAYASHI N, KOMETANI M et al. Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17beta-estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Jpn J Pharmacol*, 73: 93-96, 1997. Abstract
- <sup>110</sup> ESTRADA-CAMARENA E, FERNANDEZ GUASTI A, LOPEZ RUBALCAVA C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*, 173: 139-145, 2004.
- <sup>111</sup> FILLIT W, LUINE V: The neurobiology of gonadal hormones and cognitive decline in late life. *Maturitas* 26: 159-164, 1997.
- <sup>112</sup> RAJEWSKA J, RYBAKOWSKY J: Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol Psychiatry*, 27: 705-709, 2003.

- 
- <sup>113</sup> SCHMECK K, SADIGORSKY S, ENGLERT E y cols: Mood changes following acute tryptophan depletion in healthy adults. *Psychopathology* 35:234-240, 2002.
- <sup>114</sup> MORENO FA, McGAHUEY CA, FREEMAN MP y cols: Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *J Clin Psychiatry*;67:1618-1623, 2006.
- <sup>115</sup> NISHIZAWA S, BENKELFAT C, YOUNG SN et al: Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci*; 94:5308-5313, 1997.
- <sup>116</sup> PARSEY RV, OQUENDO MA, SIMPSON NR y cols: Effects of sex, age and aggressive traits in man on brain serotonin 5HT1A receptor binding potential measured by PET using [C11] WAY-100635. *Brian Res*, 954: 173-182, 2002.
- <sup>117</sup> MOSES EL, DREVETS WC, SMITH G y cols: Effects of oestradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. *Biol Psychiatry*, 48:854-860, 2000.
- <sup>118</sup> WISE D, FELKER A, STAHL S: Tailoring treatment of depression for women across the reproductive life cycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. *CNS Spectr*, 13(8):647-662.
- <sup>119</sup> SHORES MM, SLOAN KL, MATSUMOTO AM y cols: Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry*, 61(2): 162-167, 2004.
- <sup>120</sup> POPE HG, KOURI EM, HUDSON JI: Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 57:133-140, 2000.
- <sup>121</sup> ANDERSON RA, MARTIN CW, KUNG AWC y cols: 7 $\alpha$ -Methyl-19-nor-testosterone maintains sexual behavior and mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:3556-3562, 1999.
- <sup>122</sup> O'CONNOR DB, ARCHER J, WU FCW: Effects of testosterone on mood, aggression and sexual behavior in young men: a double blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6): 2837-2845, 2004.
- <sup>123</sup> DOUGHERTY DM, BJORK JM, MOELLER FG y colaboradores: The influence of menstrual cycle phase on the relationship between testosterone and aggression. *Physiol Behav*, 62(2): 431-435, 1997.
- <sup>124</sup> SUNDBLAD C, BERGMAN L, ERIKSSON E: High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*, 90(5): 397-398, 1994.
- <sup>125</sup> BAISCHER W, KOINIG G, HARTMANN B y cols: Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone

---

concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology*, 20:553-559, 1995.

<sup>126</sup> WEINER CL, PRIMEAU M, EHRMANN DA: Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med*, 66:356-362, 2004.

<sup>127</sup> FELD J, HALBREICH U, KARKUN S: The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive-related disorders. *CNS Spectrums*; 10 (6): 461-470, 2005.

<sup>128</sup> RAPKIN AJ, MIKACICH JA, MOATAKEF-IMANI B: Reproductive mood disorders. *Primary Psychiatry*; 10: 31-40, 2003.

<sup>129</sup> STEWART DE, BOYDELL KM: Psychological distress during menopause: associations across the reproductive cycle. *Int J Psychiatry Med*, 23: 157-162, 1993.

<sup>130</sup> NOVAES C, ALMEIDA OP, DE MELO NR: Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric* 1: 264-270, 1998.

<sup>131</sup> RICHARDS M, RUBINOW DR, DALY RC y cols: Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*, 163(1):133-137, 2006.

<sup>132</sup> SCHMIDT PJ, NIEMAN LK, DANACEAU MA: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New Eng J Med*, 338(4): 209-216, 1998.

<sup>133</sup> BLOCH M, SCHMIDT PJ, DANACEAU M y cols: Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 157:924-930, 2000.

<sup>134</sup> AHOKAS A, KAUKORANTA J, AITO M: Effect of oestradiol on postpartum depression. *Psychopharmacology*, 146: 108-110, 1999.

<sup>135</sup> AHOKAS A, KAUKORANTA J, WAHLBECK y cols: Estrogen deficiency in severe postpartum depression: Successful treatment with sublingual physiologic 17- $\beta$  estradiol: A preliminary study. *J Clin Psychiatry*, 62: 332-336, 2001.

<sup>136</sup> HALBREICH U: Women's reproductive related disorders. *J Affect Disord*, in press, 2009.

<sup>137</sup> HALBREICH U: Hormones and depression-conceptual transition. In Halbreich U (Ed) *Hormones and depression*. Raven Press, New York, 1-20.

<sup>138</sup> KANTERO RL, WINDHOLM O: Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 14:30-36, 1971.

<sup>139</sup> RASGON N, ALTHULER LL; FAIRBANKS LA et al: Estrogen replacement therapy in the treatment for major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin*



---

Psychiatry; 63 suppl 7: 45-8, 2002.

<sup>140</sup> DENNERSTEIN L, BUROWS GD, HYMAN GJ y cols: Hormone therapy and affect. *Maturitas*, 1: 247-279, 1979.

<sup>141</sup> MONTGOMERY JC, APPLEBY L, BRINCAT M y cols: Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet*, 1:297-299, 1987.

<sup>142</sup> COOPE J: Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *J R Col Gen Pract*, 31:134-140, 1981.

<sup>143</sup> ALMEIDA OP; LAUTENSCHLAGER NT; VASIKARAN S: A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: Effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*, 27(1):141-9, 2006.

<sup>144</sup> GOLDSTEIN KM; HARPOLE LH; STECHUCHAK KM: Hormone therapy does not affect depression severity in older women. *Am J Geriatr Psychiatry*; 13(7):616-23, 2005.

<sup>145</sup> SCHIFF R, BULPITT CJ, WESNES KA, y cols: Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*; 30(4):309-15, 2005.

<sup>146</sup> HEINRICH AB; WOLF OT: Investigating the effects of estradiol or estradiol/progesterone treatment on mood, depressive symptoms, menopausal symptoms and subjective sleep quality in older healthy hysterectomized women: a questionnaire study. *Neuropsychobiology*; 52(1):17-23, 2005.

<sup>147</sup> MORGAN ML; COOK IA; RAPKIN AJ; LEUCHTER AF: Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*; 66(6):774-80, 2005.

<sup>148</sup> SOARES CD, ALMEIDA OP, JOFFE H y cols: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 529-534, 2001.

<sup>149</sup> COHEN L, SOARES CN, POITRAS BA y cols: Short term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry*, 160:1519-1522.

<sup>150</sup> SCHMIDT PJ, NIEMAN L, DANACEAU MA y cols: Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*, 183: 414-420, 2000.

---

<sup>151</sup> ZARATE A, FONSECA E, OCHOA R et al: Low-dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve the psychologic well-being of menopausal women. *Fertil Steril* 77(5): 952-955, 2002.

## **OBJETIVOS:**

Objetivo general: comparar las fluctuaciones en los niveles séricos de hormonas gonadales en mujeres que cursan la perimenopausia sin depresión mayor, con primer episodio depresivo y con episodio depresivo recurrente.

### Objetivos específicos:

- Comparar las fluctuaciones en los niveles séricos de estradiol, progesterona, prolactina, FSH, LH y testosterona en mujeres que cursan la perimenopausia con primer episodio depresivo vs episodio depresivo recurrente.
- Comparar las fluctuaciones en los niveles séricos de estradiol, progesterona, prolactina, FSH, LH y testosterona en mujeres perimenopáusicas con depresión contra mujeres perimenopáusicas sin depresión.
- Comparar las fluctuaciones en los niveles séricos de estradiol, progesterona, prolactina, FSH, LH y testosterona en mujeres que cursan la perimenopausia con antecedentes de TDPM y/o Depresión post-parto contra mujeres sin dichos antecedentes.
- Comparar los niveles séricos promedio de estradiol, progesterona, prolactina, FSH, LH y testosterona en fase folicular, mitad del ciclo y fase lútea entre los grupos de mujeres perimenopáusicas sin depresión mayor, con primer episodio depresivo y con episodio depresivo recurrente.

## **HIPÓTESIS**

- Las mujeres perimenopáusicas con primer episodio depresivo presentarán más fluctuaciones en los niveles séricos de FSH y estradiol que las mujeres perimenopáusicas con episodio depresivo recurrente.
- Las mujeres perimenopáusicas con depresión presentarán más fluctuaciones en los niveles séricos de FSH y estradiol que las mujeres perimenopáusicas sin depresión.
- Las mujeres perimenopáusicas con antecedentes de TDPM y/o Depresión post-parto presentarán más fluctuaciones en los niveles séricos de FSH y estradiol que las mujeres perimenopáusicas sin antecedentes de TDPM y/o Depresión post-parto.
- Los niveles séricos promedio de FSH, estradiol, progesterona, prolactina, testosterona total y testosterona libre no diferirán de forma significativa entre los grupos de mujeres perimenopáusicas sin depresión mayor, con primer episodio depresivo y con depresión recurrente.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Se ha argumentado en relación a la existencia de un grupo de mujeres particularmente susceptibles a los cambios en los niveles séricos de hormonas gonadales, que sufren depresión en episodios específicos de su ciclo reproductivo, tales como el período premenstrual, el post-parto y la perimenopausia; sin embargo, a pesar de que la relación entre síntomas depresivos y estos periodos de la vida fértil de la mujer esta bien documentada, los estudios de la participación de las hormonas gonadales en la depresión perimenopáusica no han sido concluyentes hasta la actualidad. Los escasos estudios que realizan mediciones hormonales en mujeres perimenopáusicas han reportado resultados contradictorios, y hay que hacer notar que no existe una medición estandarizada de las hormonas en cuanto a la etapa del ciclo menstrual en que las mujeres se encuentran. A pesar de que la estandarización de la medición de hormonas gonadales durante el período perimenopáusico se dificulta por la irregularidad de los ciclos menstruales, es importante evaluar a todas las mujeres en momentos similares del ciclo menstrual para poder elaborar conclusiones en relación a los niveles hormonales y su influencia en el estado de ánimo. Por otro lado, una sola medición hormonal no permite conocer que tanto influyen los cambios en los niveles hormonales sobre el estado anímico.

La inclusión de mujeres que presentan por primera vez un episodio depresivo durante la perimenopausia aporta peso a la teoría de que existe cierta vulnerabilidad a los cambios hormonales, así como la evaluación de los antecedentes de cuadros depresivos en el post-parto y trastorno disfórico premenstrual.

Por lo anterior, resulta importante llevar a cabo una medición de hormonas gonadales en momentos específicos del ciclo menstrual, en mujeres sin depresión y en mujeres que sufren primer episodio depresivo durante la perimenopausia o episodio depresivo recurrente, así como la evaluación de antecedentes de importancia tales como la depresión post-parto y el trastorno disfórico premenstrual.

## **METODOLOGÍA**

### **Pacientes.**

Las pacientes incluidas en este estudio fueron captadas en los servicios consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría y de la clínica de climaterio y menopausia del Instituto Nacional de Perinatología, en la ciudad de México, en el periodo comprendido entre septiembre de 2006 y febrero de 2008. Ambos hospitales son centros de referencia para la atención de tercer nivel. A las pacientes entre 45 y 55 años de edad que acudieron de manera voluntaria a estos servicios se les aplicó un cuestionario de tamizaje para evaluar la probable presencia de depresión (CES-D) y posteriormente fueron entrevistadas por un psiquiatra para confirmar el diagnóstico de depresión de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR o en el caso de controles, para descartar el diagnóstico. Este instrumento fue utilizado solamente para captar a pacientes con probable depresión pero no se utilizó para realizar diagnóstico. Posteriormente se les explicó de qué trataría este estudio y se les solicitó su participación voluntaria y la firma de la carta de consentimiento informado. Todas las pacientes fueron evaluadas por el médico responsable de este trabajo en una entrevista amplia, con el fin de verificar que cumplieran con todos los criterios de inclusión, de la misma manera se evaluó que no presentarían ningún criterio de exclusión.

A las pacientes se les clasificó en tres grupos:

- 1) pacientes peri menopáusicas sin depresión mayor.
- 2) pacientes peri menopáusicas con trastorno depresivo mayor en su primer episodio, y
- 3) pacientes peri menopáusicas con episodio depresivo recurrente.

Como **criterio operacional de perimenopausia** se utilizó el siguiente:

Pacientes entre 45 y 55 años de edad que presentaran cambios en la duración de su ciclo menstrual (de más de siete días con respecto a sus ciclos previos).

Pacientes que no hayan presentado menstruación en dos o hasta diez ciclos menstruales consecutivos.

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de 45 a 55 años de edad.
- Que estuvieran cursando la perimenopausia.
- Que supieran leer y escribir.
- Que dieran su consentimiento por escrito para participar en el estudio.
- Con criterios diagnósticos de Trastorno depresivo mayor, según el DSM-IV-TR.
- Con puntuación mínima de 18 en la escala de Hamilton para depresión.
- Que cursaran su primer episodio depresivo (iniciado durante el período perimenopáusico)\*
- Que hubieran presentado al menos un episodio depresivo (previo al inicio de su período perimenopáusico)\*

\*El inicio del episodio depresivo debió coincidir con el inicio de las irregularidades menstruales o la ausencia de ciclos menstruales.



Criterios de exclusión:

- Antecedentes de abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias psicoactivas en el año previo a su inclusión en el estudio.
- Antecedentes de cuadros maníacos, hipomaníacos y/o mixtos.
- Pacientes con enfermedad médica grave concomitante.
- Pacientes con menopausia quirúrgica o uso de medicamentos hormonales.
- Uso de psicofármacos en los seis meses previos a su inclusión al estudio.
- Mujeres embarazadas o lactando.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no desearan continuar en el estudio.
- Pacientes que durante sus evaluaciones iniciaran algún tratamiento psicofarmacológico, hormonal o endocrinológico.
- Pacientes que no asistieran a más de dos citas consecutivas.

Debido a que el trastorno disfórico premenstrual se encuentra catalogado como trastorno depresivo no especificado en el Manual Diagnóstico y Estadístico, cuarta edición, texto revisado, es importante mencionar que para fines de este estudio la presencia de trastorno disfórico premenstrual se consideró solamente como antecedente de importancia, pero no como episodio depresivo previo.

## **Evaluación**

El diagnóstico de depresión fue realizado por el investigador responsable de este estudio de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR; de la misma manera el diagnóstico de perimenopausia fue realizado por el responsable de este trabajo.

Los instrumentos que se utilizaron para evaluar a las pacientes fueron:

- Cuestionario creado “ad hoc” para el registro de las características sociodemográficas de las pacientes.
- CES-D: Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos.
- Escala de Hamilton para evaluar la gravedad del cuadro depresivo.
- MINI: Cuestionario estructurado que evalúa los diagnósticos actual y pasado de trastornos psiquiátricos.
- Listado de síntomas depresivos creado a partir de la escala de HAM-D para evaluar de forma específica las alteraciones del sueño y del apetito, así como los síntomas atípicos de la depresión.

En la historia clínica fueron consignados los siguientes datos de las pacientes:

### **Antecedentes psiquiátricos.**

Antecedentes personales y familiares de trastornos afectivos y/o algún otro trastorno psiquiátrico.

Uso previo de psicofármacos.

Antecedentes personales de trastorno disfórico premenstrual.

Antecedentes personales de depresión post-parto.

### **Antecedentes ginecobstétricos**

Número de embarazos, partos, abortos y cesáreas.

Períodos de lactancia

Antecedentes de uso de anticonceptivos orales u otros tratamientos hormonales.

Características de sus ciclos menstruales.

### **Medición hormonal.**

Una vez realizada la evaluación clínica de las pacientes, fueron enviadas al laboratorio de análisis clínicos del Instituto Nacional de Psiquiatría para la toma de niveles séricos de estradiol, progesterona, prolactina, LH y FSH durante la fase folicular del ciclo menstrual, la mitad del ciclo y la fase lútea.

La muestra de la fase folicular se tomó en los días 2 a 6 del ciclo menstrual, la de mitad del ciclo en los días  $14 \pm 2$  días y la de fase lútea durante los días 22 a 26 del ciclo. Debido a que los períodos menstruales son irregulares durante la perimenopausia se considerarán los ciclos de acuerdo a la periodicidad que la paciente presentaba antes del inicio de la perimenopausia. En el caso de que fuera imposible determinar la ciclicidad previa de la paciente, las muestras fueron tomadas cada dos semanas en tres ocasiones.

El método utilizado en el laboratorio para la cuantificación de hormonas fue a través de quimioluminiscencia. Todas las muestras fueron tomadas a las 8 de la mañana sin haber tomado la paciente ningún alimento durante 8 horas previas.

### **Análisis estadístico.**

Se realizó análisis descriptivo de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y de promedios y desviación estándar para las variables dimensionales del total de la muestra.

Se realizaron comparaciones entre variables por medio de la prueba  $\chi^2$  de acuerdo al grupo al que pertenecían las pacientes: sin depresión, primer episodio depresivo y episodio depresivo recurrente. Posteriormente se compararon las mismas variables entre mujeres sin depresión y mujeres deprimidas sin importar si era primer episodio o episodio recurrente.

Se realizó un análisis de varianza para evaluar las diferencias entre los tres grupos en todas las mediciones hormonales.

Por último se realizó un análisis de medidas repetidas para evaluar los perfiles de cambio en los niveles hormonales de acuerdo a los grupos. En este análisis se incluyeron como covariables al estado civil, nivel socioeconómico, antecedente de trastorno disfórico premenstrual, episodios depresivos previos y tabaquismo.

## **RESULTADOS.**

Un total de 82 pacientes cumplieron los criterios de inclusión al estudio y aceptaron participar; sin embargo, solamente 63 pacientes completaron las evaluaciones y acudieron al menos a dos de las mediciones hormonales por lo que fueron incluidas en el análisis final del trabajo. Lo motivos para no completar las evaluaciones fueron en su mayoría dificultad para transportarse al laboratorio e inicio de antidepresivos u hormonales. En el caso de tres pacientes se desconoció el motivo por el cual no completaron sus evaluaciones. Los grupos se dividieron de la siguiente manera: 20 pacientes (31.7 %) sin episodio depresivo, 20 (31.7%) cursaban su primer episodio depresivo y 23 (36.5 %) presentaban un episodio depresivo recurrente. La edad promedio de la muestra total fue de 49.55 años ( $de = 3.05$ ), la puntuación media en la escala de Hamilton de depresión en el total de la muestra fue de 23.48 ( $de = 13.26$ ). El 58.3% de las pacientes se encontraban casadas y un 85 % alcanzaron el grado escolar de licenciatura trunca o carrera técnica. La mayoría de las pacientes realizaba algún tipo de trabajo remunerado, solamente un 1.6% refirió no tener ningún trabajo, 3.2% se refirió como desempleada y un 17.5% de las pacientes se dedicaban a las labores del hogar sin remuneración. Al evaluar las características sociodemográficas de las pacientes de acuerdo al grupo no encontramos diferencias estadísticamente significativas (cuadro 1), excepto para estado civil en el cual se observó menor frecuencia de mujeres casadas en el grupo de depresión recurrente en comparación a los grupos sin depresión o primer episodio depresivo ( $x^2 = 11.8$ ,  $gl=4$ ,  $p=0.019$ ) y para el nivel socioeconómico siendo más frecuente un nivel bajo en el grupo de depresión recurrente en comparación a los otros dos grupos, aunque también se observó un nivel elevado con mayor frecuencia

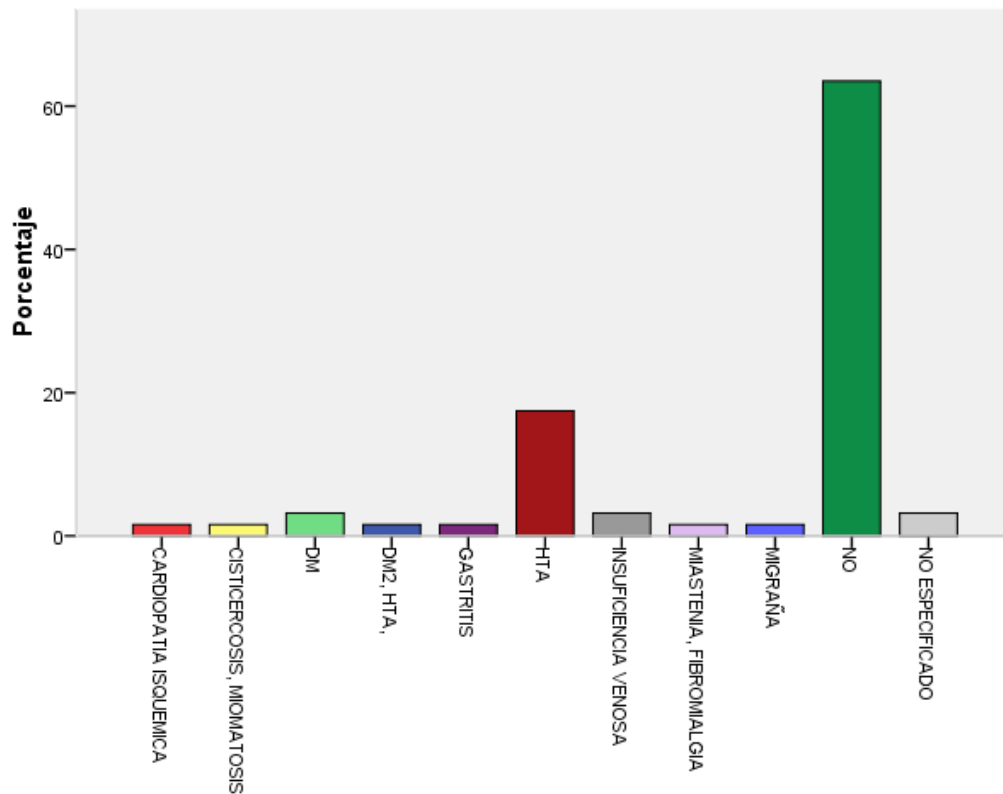
entre las pacientes con depresión recurrente que en las pacientes sin depresión y con primer episodio depresivo.

El 63.5% de las pacientes se refirieron sanas, lo que fue corroborado en el expediente médico. El 17.5% padecía hipertensión arterial, y 4.8 % presentaron diabetes mellitus. El resto de padecimientos referidos por las pacientes incluyó cardiopatía isquémica, miomatosis, cisticercosis, gastritis, insuficiencia venosa, miastenia, fibromialgia y migraña, que en su conjunto constituyeron el 10.2 % de las pacientes (gráfica 1).

**Cuadro 1. Características sociodemográficas de las pacientes según el grupo.**

	Mujeres sin depresión (N = 20).	1er. Episodio depresivo (N = 20).	Episodio depresivo recurrente (N = 23).
<b>Edad, media (de)</b>	49.2 (2.56)	50.2 (3.48)	49.2 (3.07)
<b>Estado civil (%)</b>			
Casada	11 (61.1)	16 (84.2)	8 (34.8)
Soltera o Divorciada	5 (29.4)	3 (17.6)	9(52.9)
Otro	2 (11.1)	0 (0)	6 (26.0)
<b>Escolaridad (%)</b>			
Primaria	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (4.3)
Secundaria	5 (27.8)	4 (21.1)	8 (34.8)
Preparatoria	3 (16.7)	5 (26.3)	3 (13.0)
Licenciatura trunca o escuela técnica	8 (44.4)	5 (26.3)	6 (26.1)
Licenciatura completa	1 (5.6)	3 (15.8)	4 (17.4)
Posgrado	0 (0)	0 (0)	1 (4.3)
<b>Nivel socioeconómico</b>			
Nivel 1 y 2	3 (18.8)	4 (25.0)	9 (56.3)
Nivel 3	9 (64.3)	12 (66.7)	5 (23.8)
Nivel 4	2 (14.3)	2 (11.1)	7 (33.3)

**Gráfica 1: Padecimientos médicos reportados por las pacientes incluidas.**



Los padecimientos médicos se encontraron por igual en los tres grupos de pacientes sin diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 21.41$ ,  $gl = 20$ ,  $p = .373$ ). En relación a las variables clínicas de las pacientes, encontramos que la media de edad para el grupo de pacientes sin depresión, con primer episodio depresivo y con episodio depresivo recurrente fue de 49.2, 50.2 y 49.2 años respectivamente ( $F = 0.64$ ,  $gl = 2$ ,  $p = .529$ ), como se observa en el cuadro 1. La edad de la menarca, el número de gestaciones, partos, abortos y cesáreas fue similar entre los tres grupos; así mismo no existieron diferencias significativas en cuanto al peso corporal y al índice de masa corporal de las



pacientes de acuerdo a los tres grupos (ver cuadro 2). El peso corporal promedio de la muestra general fue de 65.71 kilogramos y el índice de masa corporal promedio fue de 27.01. Como era de esperarse la puntuación de la escala de Hamilton de depresión fue diferente entre las pacientes sin depresión y las pacientes deprimidas independientemente del episodio del cual se tratara; mientras que no existió diferencia significativa en las puntuaciones de HAM-D entre las pacientes que sufrían su primer episodio depresivo y las pacientes en un episodio depresivo recurrente.

En relación a los antecedentes psiquiátricos encontramos que el 33.3% de la muestra total refirió tener antecedente de trastorno disfórico premenstrual y un 28.6% contaba con antecedente de depresión post-parto. 44.4% de las pacientes nunca habían sufrido un episodio depresivo, mientras que un 20.6% refirieron más de cinco episodios depresivos a lo largo de su vida. Un total de 18 pacientes (28.6%) refirieron consumo de tabaco y el consumo de alcohol de forma frecuente (una vez por semana) estuvo presente en 17.5% de las pacientes.

La distribución de antecedente de disfórico premenstrual de acuerdo a los grupos fue mayor en las pacientes con episodio depresivo recurrente que con primer episodio depresivo o sin depresión mayor (ver cuadro 3). Comparando con la prueba de  $\chi^2$ , no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $\chi^2 = 4.78$ ,  $gl = 2$ ,  $p = .091$ ). Sin embargo, la prueba U de Mann-Whitney muestra una diferencia estadísticamente significativa, siendo más común el antecedente de TDPM en pacientes deprimidas durante la perimenopausia. En cuanto al antecedente de depresión post-parto se observó que fue similar en los grupos de pacientes deprimidas y menor en sujetos control, estando presente en 15.0 % de las pacientes sin depresión mayor, 35% de las

pacientes con primer episodio depresivo y 34.8% de las pacientes con episodio depresivo recurrente ( $\chi^2 = 4.47$ ,  $gl = 4$ ,  $p = 0.346$ ).

**Cuadro 2. Variables clínicas de las pacientes, comparación entre los tres grupos.**

		N	Promedio	Desviación estándar	F	p
HAM-D	CONTROL	20	7.50	3.317	69.467	.000
	PRIMER EPISODIO	20	29.00	10.042		
	RECURRENTE	23	32.57	7.273		
EDAD	CONTROL	18	49.28	2.562	.644	.529
	PRIMER EPISODIO	19	50.21	3.489		
	RECURRENTE	23	49.22	3.074		
MENARCA	CONTROL	17	12.06	1.197	1.267	.290
	PRIMER EPISODIO	18	12.61	1.092		
	RECURRENTE	22	11.91	1.797		
GESTAS	CONTROL	17	2.59	1.064	.557	.576
	PRIMER EPISODIO	18	3.22	2.238		
	RECURRENTE	22	3.00	1.852		
PARTOS	CONTROL	16	1.50	1.095	1.106	.338
	PRIMER EPISODIO	18	2.22	2.340		
	RECURRENTE	22	1.50	1.406		
ABORTO	CONTROL	16	.31	.873	1.842	.168
	PRIMER EPISODIO	18	.50	.786		
	RECURRENTE	22	.95	1.362		
CESAREA	CONTROL	16	.63	.957	.090	.914
	PRIMER EPISODIO	18	.50	.924		
	RECURRENTE	22	.55	.739		
PESO	CONTROL	19	66.07	8.589	.179	.837
	PRIMER EPISODIO	18	66.39	10.152		
	RECURRENTE	21	64.80	7.980		
IMC	CONTROL	19	26.712515	4.5609734	1.077	.348
	PRIMER EPISODIO	18	28.103917	4.1075340		
	RECURRENTE	21	26.356744	2.8347107		

**Cuadro 3. Antecedente de trastorno disfórico premenstrual en los tres grupos.**

			GRUPO		
			CONTROL (n = 19)	PRIMER EPISODIO (n = 18)	RECURRENTE (n = 21)
ANTEC DE TDPM	NEGATIVO	No. de mujeres	16	13	12
		% dentro del GRUPO	84,2%	65,0%	52,2%

Entre las pacientes con depresión recurrente, el 52.2% refirieron cinco o más episodios depresivos a lo largo de su vida, mientras que solamente un 17.4% referían haber cursado uno o dos episodios depresivos previos. La diferencia fue importante en relación al grupo control en las cuales solamente un 5% había cursado con cinco o más episodios depresivos previos.

El 20 % de las mujeres sin depresión y el mismo porcentaje de las mujeres con primer episodio depresivo aceptaron consumir tabaco, mientras que en el grupo de depresión recurrente el consumo actual de tabaco estuvo presente en un porcentaje más elevado: 47.8% ( $x^2 = 5.36$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.06$ ) (Cuadro 4). En el caso de consumo de alcohol también observamos mayor frecuencia en mujeres con depresión recurrente, en las cuales el 26.1% consumían alcohol al menos una vez por semana, mientras que en el grupo control y en el grupo de primer episodio depresivo el consumo se presentó en un 15 y 10%, respectivamente.

**Cuadro 4. Consumo de tabaco en los tres grupos.**

<b>GRUPO</b>	<b>TABAQUISMO POSITIVO</b>	<b>x<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
CONTROL	4(20%)	5.36	0.06
PRIMER EPISODIO	4(20%)		
RECURRENTE	12(52.17%)		

**Niveles hormonales.**

Los niveles promedio por cada fase del ciclo menstrual de cada una de las hormonas evaluadas de la muestra total se pueden observar en el cuadro número 5. Como se observa en el cuadro cuando consideramos el promedio de los niveles séricos hormonales no encontramos diferencias entre los grupos.

**Cuadro 5. Niveles hormonales por cada fase en la muestra total de pacientes.**

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desv. Estándar
FSH basal	62	3.92	101.00	43.8161	29.51846
LH basal	62	1.50	57.20	20.2248	13.34112
ESTROGENOS basal	62	2	364	60.66	77.489
PROGESTERONA basal	62	.04	38.30	1.9384	5.35338
PROLACTINA basal	62	2	60	9.82	8.017
TESTOSTERONA basal	62	.1	1.4	.532	.3213
FSH 2 sem	60	1.86	108.00	44.1170	32.08509
LH 2 sem	60	1.39	59.20	20.2505	13.85007
ESTROGENOS 2 sem	60	5	399	64.14	78.215
PROGESTERONA 2 sem	60	.2	32.4	2.372	5.3636
PROLACTINA 2 sem	60	2.4	69.0	10.901	9.6054
TESTOSTERONA 2 sem	60	.1	4.3	.601	.6269
FSH 4 sem	55	2.5	102.0	41.489	30.4900
LH 4 sem	55	.9	53.6	19.101	13.9007
ESTROGENOS 4 sem	55	10	429	65.92	77.525
PROGESTERONA 4 sem	55	.2	18.6	2.832	4.5067
PROLACTINA 4 sem	55	2.5	84.9	13.966	16.3176
TESTOSTERONA 4 sem	55	.1	2.5	.700	.5608

Cuando evaluamos estas mismas hormonas de acuerdo al grupo al que pertenecen las pacientes, encontramos que el nivel de progesterona a las cuatro semanas fue significativamente mayor en las mujeres sin depresión mayor que en las pacientes con primer episodio depresivo (4.91 vs 1.25,  $F = 3.11$ ,  $p = 0.05$ ), conservándose la significancia estadística después de realizar análisis post-Hoc de Bonferroni ( $p = 0.048$ ). Así mismo, la testosterona medida a las cuatro semanas fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con primer episodio depresivo que sujetos control ( $F = 2.99$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el resto de hormonas evaluadas. Al promediar los niveles hormonales de las tres muestras de FSH, LH, progesterona, estrógenos, prolactina, testosterona total y testosterona libre y hacer comparaciones entre los grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas (cuadro 6).

Posteriormente evaluamos el cambio entre una medición y otra de cada hormona en el mismo sujeto, o lo que corresponde a fluctuación en niveles hormonales. Medimos la diferencia entre fase folicular y mitad del ciclo, fase folicular y fase lútea y mitad del ciclo y fase lútea. Los resultados los podemos observar en la tabla número 7, en donde se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y las pacientes con episodio depresivo recurrente en el cambio de progesterona folicular a progesterona lútea, en el primer grupo hubo un aumento en promedio de 3.19 unidades mientras que en el grupo de depresión recurrente existió una disminución de .89 unidades en promedio ( $F = 3.99$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.025$ ). La otra diferencia encontrada esta en la testosterona total entre el grupo control y las pacientes con primer episodio depresivo, observamos una disminución promedio de 0.21 unidades desde la mitad del ciclo a la fase lútea en el grupo control y un aumento promedio de .42 unidades en las

pacientes con primer episodio depresivo en el mismo periodo de tiempo ( $F = 3.66$ ,  $gl = 2$ ,  $p = 0.033$ ).

**Cuadro 6. Diferencias entre los grupos en los promedios de los niveles de hormonas gonadales.**

		N	m	de	F	P
FSH	CONTROL	16	100.1813	81.16867	0.187	.830
	PRIMER EPISODIO	19	101.4181	57.11936		
	RECURRENTE	18	95.7483	73.57455		
LH	CONTROL	16	45.0938	34.49396	0.088	.916
	PRIMER EPISODIO	19	47.6977	20.47782		
	RECURRENTE	18	46.6913	35.95286		
ESTROGENOS	CONTROL	16	138.2000	129.62214	0.749	.479
	PRIMER EPISODIO	19	138.9561	144.77516		
	RECURRENTE	18	177.4685	191.05205		
PROGESTERONA	CONTROL	16	7.6216	10.84181	1.711	.192
	PRIMER EPISODIO	19	2.6368	3.08532		
	RECURRENTE	18	6.9841	11.17669		
PROLACTINA	CONTROL	16	22.7940	9.50968	0.880	.422
	PRIMER EPISODIO	19	22.4095	12.41412		
	RECURRENTE	18	31.2885	32.33124		
TESTOSTERONA	CONTROL	16	1.2708	1.07943	0.257	.774
	PRIMER EPISODIO	19	1.3649	.64793		
	RECURRENTE	18	1.3933	.88019		

**Cuadro 7. Cambio entre las fases en los niveles hormonales, según el grupo.**

		N	m	de	F	gl	p
fsh 0 - fsh 2	CONTROL	19	-2.5374	11.22111			
	PRIMER EPISODIO	20	-2.3310	16.30533	.009	2	.991
	RECURRENTE	20	-1.9995	8.65916			
fsh 0 - fsh 4	CONTROL	16	7.1150	17.27876			
	PRIMER EPISODIO	19	-5.8168	15.56241	2.52	2	.090
	RECURRENTE	19	-.3184	18.02548			
fsh 2 - fsh 4	CONTROL	16	8.7031	22.48366			
	PRIMER EPISODIO	19	-3.3995	12.69533	2.09	2	.134
	RECURRENTE	19	.5337	17.29433			
lh 0 - lh 2	CONTROL	19	-1.8116	8.33149			
	PRIMER EPISODIO	20	.4910	8.69290	.422	2	.658
	RECURRENTE	20	-.6490	6.25465			
lh 0 - lh 4	CONTROL	16	1.3113	7.02926			
	PRIMER EPISODIO	19	-1.8258	10.99211	.737	2	.483
	RECURRENTE	19	1.1616	7.69836			
lh 2 - lh 4	CONTROL	16	3.5194	7.05129			
	PRIMER EPISODIO	19	-2.4005	7.70656	2.98	2	.060
	RECURRENTE	19	1.4511	7.17840			
estrog 0 - estrog 2	CONTROL	19	-1.8211	58.98379			
	PRIMER EPISODIO	20	2.4250	96.25444	.065	2	.937
	RECURRENTE	20	-6.4250	72.24888			
estrog 0 - estrog 4	CONTROL	16	-28.4625	68.52032			
	PRIMER EPISODIO	19	9.6947	98.08697	.747	2	.479
	RECURRENTE	19	.9000	110.42498			
estrog 2 - estrog 4	CONTROL	16	-24.1312	60.02028			
	PRIMER EPISODIO	19	6.9579	36.27104	.981	2	.382
	RECURRENTE	19	13.0105	122.94146			
prog 0 - prog 2	CONTROL	19	-2.1768	7.37350			
	PRIMER EPISODIO	20	-.5545	2.85176	1.28	2	.284
	RECURRENTE	20	1.6139	10.10754			

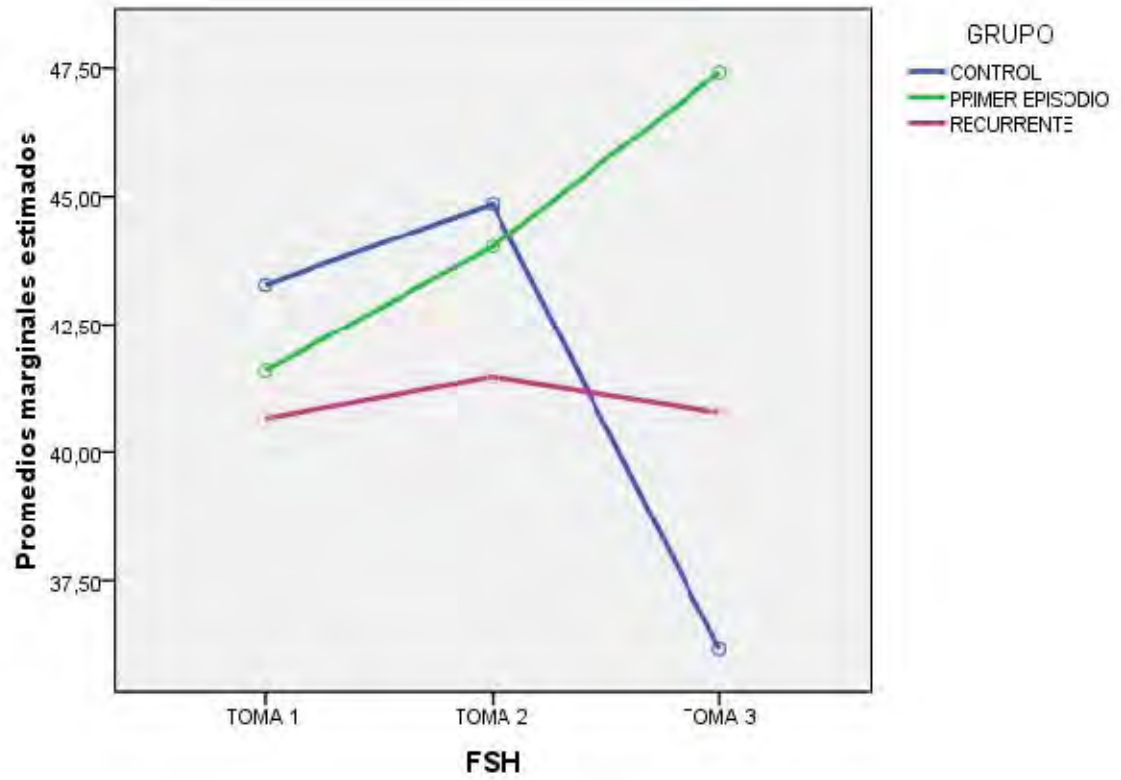


prog 0 - prog 4	CONTROL	16	-3.1949	5.20608			
	PRIMER EPISODIO	19	-.4368	2.10030	3.99	2	.025
	RECURRENTE	19	.8966	5.08880			
prog 2 - prog 4	CONTROL	16	-.6512	10.66078			
	PRIMER EPISODIO	19	.1511	3.92884	.076	2	.927
	RECURRENTE	19	-.6179	5.66364			
prol 0 - prol 2	CONTROL	19	-1.8826	4.25452			
	PRIMER EPISODIO	20	.4250	5.14504	1.19	2	.310
	RECURRENTE	20	-.4310	4.63840			
prol 0 - prol 4	CONTROL	16	-3.0350	5.98033			
	PRIMER EPISODIO	19	-3.8642	16.96501	.026	2	.974
	RECURRENTE	19	-4.1326	16.73329			
prol 2 - prol 4	CONTROL	16	-1.2100	3.42051			
	PRIMER EPISODIO	19	-4.3642	16.57747	.210	2	.811
	RECURRENTE	19	-2.6484	17.44639			
T 0 - T 2	CONTROL	19	-.2053	.99413			
	PRIMER EPISODIO	20	.0900	.35378	1.10	2	.340
	RECURRENTE	20	-.1540	.50388			
T 0 - T 4	CONTROL	16	-.0063	.25158			
	PRIMER EPISODIO	19	-.3263	.57912	1.91	2	.158
	RECURRENTE	19	-.1684	.52074			
T 2 - T 4	CONTROL	16	.2125	1.00191			
	PRIMER EPISODIO	19	-.4211	.59496	3.66	2	.033
	RECURRENTE	19	-.0589	.42846			

### **Fluctuaciones en los niveles hormonales de acuerdo al grupo.**

En el análisis de varianza de medidas repetidas observamos que las fluctuaciones en los niveles hormonales son diferentes de acuerdo al grupo. En relación a FSH encontramos que en las mujeres control presentan una caída de los niveles de esta hormona de la mitad del ciclo a la fase lútea, mientras que en las pacientes con depresión recurrente los niveles de FSH permanecen constantes y en las pacientes con primer episodio depresivo ocurre un fenómeno inverso con niveles crecientes de FSH (gráfica 2). En el análisis de varianza de medidas repetidas observamos que la interacción fue estadísticamente significativa ( $F = 105,354$ ,  $gl = 1$ ,  $p = .000$ ). No existió igualdad de las varianzas entre los grupos, por lo que se realizó una transformación logarítmica de los datos, sin encontrar de nuevo igualdad de varianzas, por lo que se procedió a realizar una prueba de Dunnett sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los efectos intra-sujetos. La interacción resultó significativa en la prueba entre sujetos. Se procedió posteriormente al mismo análisis incluyendo como covariables al estado civil, los episodios depresivos previos, el nivel socioeconómico, el antecedente de trastorno disfórico premenstrual y el consumo de tabaco, permaneciendo una interacción estadísticamente significativa sin efecto de ninguna de las covariables mencionadas previamente (tabla 8).

**Gráfica 2. Fluctuaciones de FSH en cada grupo.**

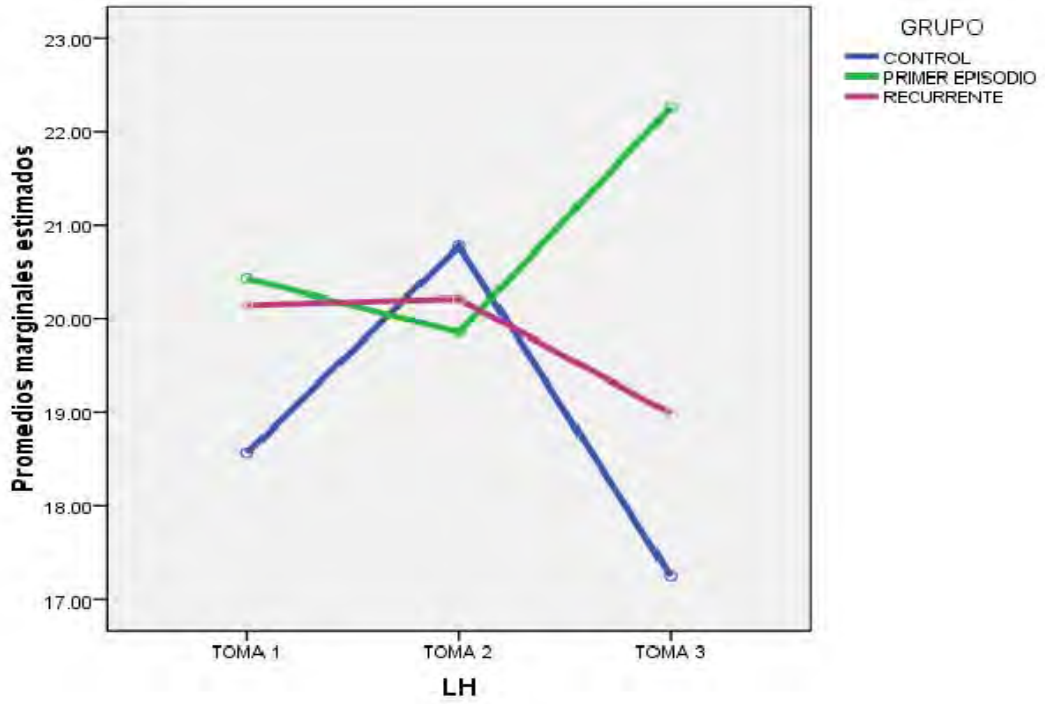


El patrón de cambios observados en la hormona luteinizante también es diferente según el grupo con un intercepto significativo ( $F= 120, 387, gl = 1, p = .000$ ); se observa en este caso un patrón similar al del ciclo menstrual normal en las pacientes control con un pico en la mitad del ciclo, mientras que no hay cambios importantes en las pacientes con depresión recurrente y un incremento de LH desde la mitad del ciclo a la fase lútea en las pacientes con primer episodio depresivo (gráfica 3). El análisis con covariables no modifica los resultados y no muestra un efecto significativo del estado civil, los episodios depresivos previos, el nivel socioeconómico, el antecedente de trastorno disfórico premenstrual y el consumo de tabaco.

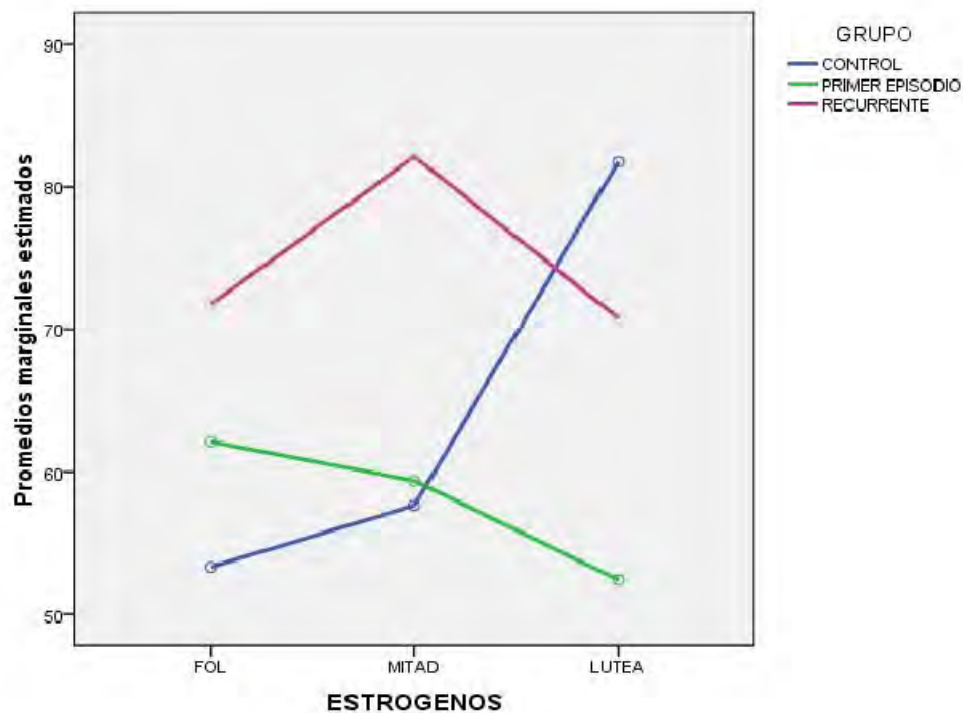
**Cuadro 8. Análisis de varianza para FSH, incluyendo covariables.**

<u>Fuente</u>	<u>Suma de cuadrados tipo III</u>	<u>gl</u>	<u>Promedio cuadrado</u>	<u>F</u>	<u>p</u>
<u>Intercepto</u>	<u>26502,193</u>	<u>1</u>	<u>26502,193</u>	<u>10,442</u>	<u>,003</u>
<u>ESTADOCIVIL</u>	<u>1735,871</u>	<u>1</u>	<u>1735,871</u>	<u>,684</u>	<u>,414</u>
<u>EPISODIOS DEPRESIVOS PREVIOS</u>	<u>257,908</u>	<u>1</u>	<u>257,908</u>	<u>,102</u>	<u>,752</u>
<u>NIVELSE</u>	<u>5259,460</u>	<u>1</u>	<u>5259,460</u>	<u>2,072</u>	<u>,159</u>
<u>TDPM</u>	<u>3345,860</u>	<u>1</u>	<u>3345,860</u>	<u>1,318</u>	<u>,258</u>
<u>TABACO</u>	<u>4810,182</u>	<u>1</u>	<u>4810,182</u>	<u>1,895</u>	<u>,177</u>
<u>GRUPO</u>	<u>829,765</u>	<u>2</u>	<u>414,882</u>	<u>,163</u>	<u>,850</u>
<u>Error</u>	<u>91368,001</u>	<u>36</u>	<u>2538,000</u>		

**Gráfica 3. Fluctuaciones de LH entre los grupos.**



**Gráfica 4. Fluctuaciones en niveles de estrógenos de acuerdo al grupo.**

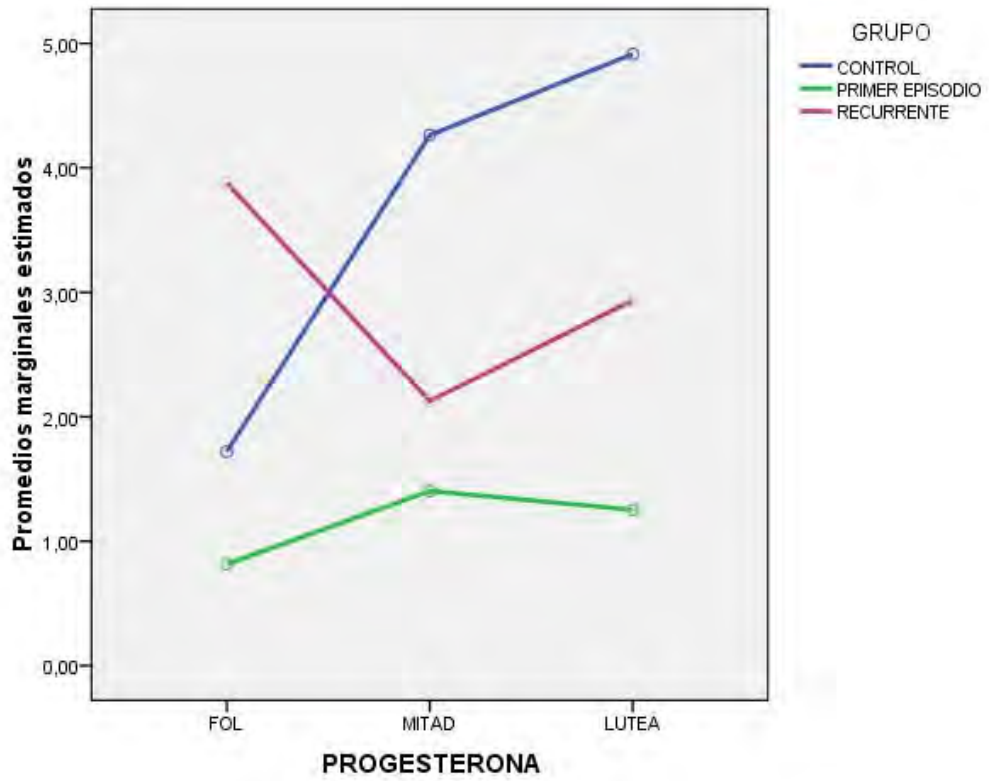


Los niveles séricos de estrógenos permanecen con pocos cambios tanto en las pacientes con episodio depresivo recurrente como en las pacientes con primer episodio depresivo; sin embargo siempre mayores en pacientes con depresión recurrente que en pacientes con primer episodio depresivo; mientras que en las mujeres control existe un incremento desde la mitad del ciclo hasta la fase lútea (gráfica 4). El análisis de medidas repetidas muestra una interacción significativa en la prueba entre-sujetos ( $F=54.9$ ,  $gl = 1$ ,  $p = .000$ ). Al agregar las covariables al análisis encontramos un efecto significativo de los episodios depresivos previos ( $F=3.33$ ,  $gl = 1$ ,  $p = .041$ ), el resto de covariables no fueron significativas.

La progesterona se mantiene baja en las pacientes con primer episodio depresivo, disminuye durante la primera fase del ciclo en las pacientes con depresión recurrente y

tiene un discreto aumento en la fase lútea; y presenta un incremento constante en las mujeres control (Gráfica 5). El análisis de medidas repetidas también muestra una interacción significativa en la interacción de la prueba entre-sujetos ( $F= 26.42$ ,  $gl = 1$ ,  $p = .000$ ). Sin embargo, debido a que no existió igualdad de varianzas ni esfericidad se realizó una prueba de Dunnett, sin encontrarse una interacción significativa. Al agregar las covariables en la prueba dentro de los sujetos encontramos que tanto los episodios depresivos previos ( $F = 6.34$ ,  $gl = 1$ ,  $p = 0.016$ ) como el grupo ( $F = 4.79$ ,  $gl = 1$ ,  $p = .014$ ) tuvieron un efecto significativo en los niveles de progesterona a lo largo del ciclo dentro de los grupos (Tabla 9). Mientras que no se observan efectos significativos cuando comparamos entre sujetos a todas las covariables y a la interacción.

**Gráfica 5. Fluctuaciones de niveles de Progesterona en los grupos.**





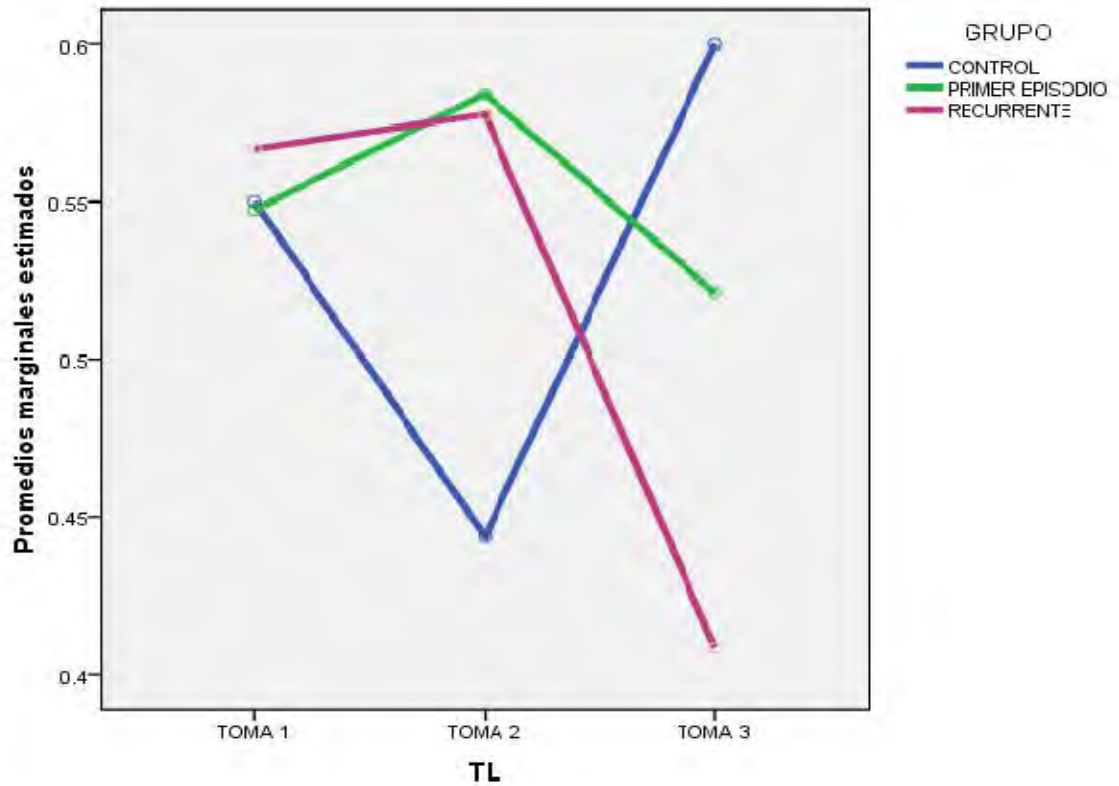
**Cuadro 9. Análisis de varianza para progesterona incluyendo covariables, análisis dentro de los grupos.**

Fuente		Suma de cuadrados	gl	Promedio cuadrado	F	p
PROG	Nivel mínimo	78,292	1,000	78,292	2,836	,101
PROG * NIVELSE	Nivel mínimo	15,850	1,000	15,850	,574	,454
PROG * ESTADOCIVIL	Nivel mínimo	25,939	1,000	25,939	,940	,339
PROG * EPISODIOSDEPRESIVOSP REVIOS	Nivel mínimo	175,156	1,000	175,156	6,346	,016
PROG * TDPM	Nivel mínimo	16,233	1,000	16,233	,588	,448
PROG*TABACO	Nivel mínimo	14,594	1,000	14,594	,529	,472
PROG * GRUPO	Nivel mínimo	264,691	2,000	132,345	4,795	,014
Error(PROG)	Nivel mínimo	993,675	36,000	27,602		

En las pacientes con depresión recurrente los niveles séricos de prolactina fueron siempre mayores en comparación a las pacientes con primer episodio depresivo y a las mujeres control, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

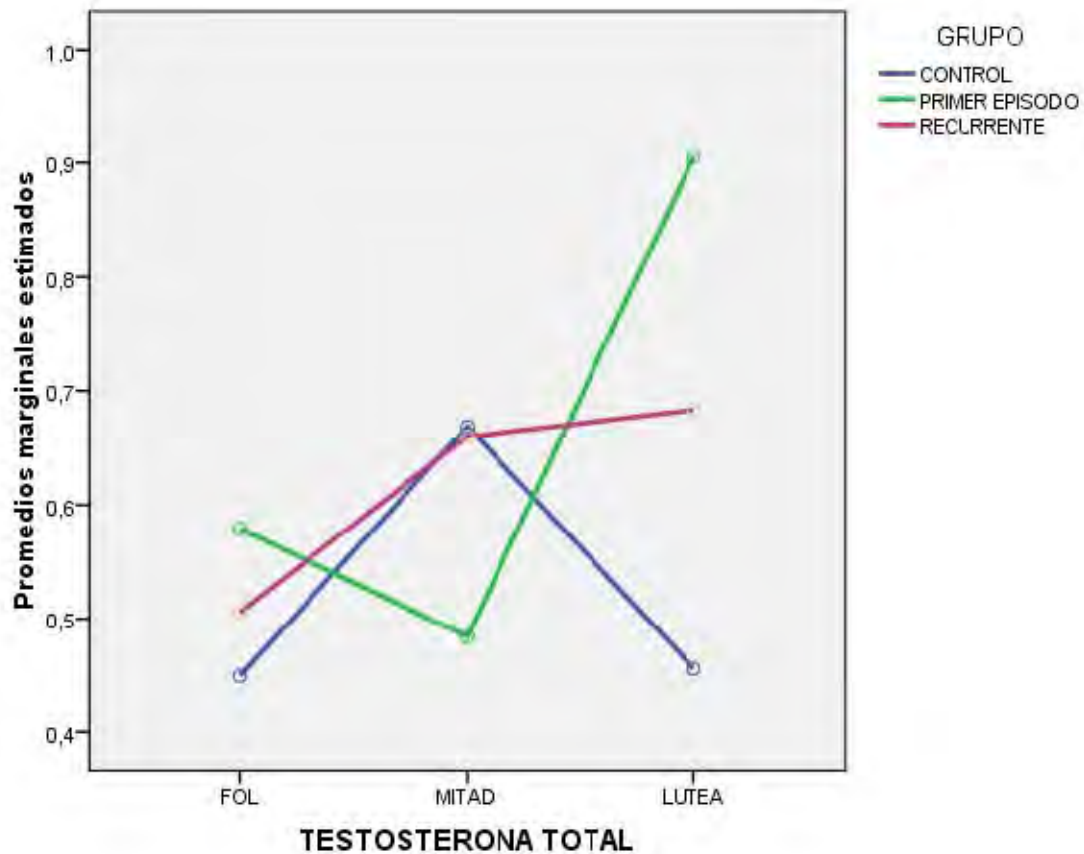
En el grupo control la testosterona libre desciende a la mitad del ciclo mientras que se mantiene elevada en los grupos de pacientes deprimidas (en primer episodio y episodio recurrente). En la fase lútea la testosterona libre se incrementa en el grupo control mientras que sufre una caída en las pacientes con depresión mayor en primer episodio y episodio recurrente (gráfica 6). De nuevo los efectos entre sujetos resultan estadísticamente significativos ( $F = 178.39$ ,  $gl = 1$ ,  $p = .000$ ). Al incluir las covariables al análisis encontramos un efecto del tabaco sobre los niveles de testosterona libre ( $F = 4.01$ ,  $gl = 1$ ,  $p = 0.05$ ).

**Gráfica 6. Fluctuaciones en los niveles de testosterona libre.**



En el caso de la testosterona total se observa que en el grupo control existe una disminución durante la fase lútea y un aumento en las pacientes con depresión recurrente y primer episodio depresivo (gráfica 7). No existe efecto de las covariables.

**Gráfica 7. Fluctuaciones de la testosterona total de acuerdo al grupo.**



**Diferencias en niveles hormonales entre pacientes deprimidas y controles.**

Posteriormente se realizó un análisis de los niveles hormonales comparando a pacientes deprimidas independientemente de que estuvieran en su primer episodio depresivo o en un episodio recurrente contra mujeres control y encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de progesterona y testosterona total lútea (tabla 10). La progesterona lútea promedio en pacientes deprimidas fue de 1.97, mientras que en las controles era significativamente mayor, con valor promedio de 4.91

( $t = 2.27$ ,  $gl = 53$ ,  $p = 0.027$ ). En el caso de la testosterona total lútea las mujeres deprimidas tenían niveles significativamente mayores en comparación a las mujeres sin depresión ( $t = -2.13$ ,  $gl = 53$ ,  $p = 0.038$ ).

**Cuadro 10. Comparación en niveles hormonales entre mujeres deprimidas y no deprimidas.**

	GRUPO	n	m	de	t	gl	p
FSH BASAL	SIN DEPRESION	20	46.55	33.06	,501	60	,618
	CON DEPRESION	42	42.51	28.00			
LH BASAL	SIN DEPRESION	20	19.60	13.43	-,249	60	,804
	CON DEPRESION	42	20.51	13.44			
ESTROGENOS BASAL	SIN DEPRESION	20	50.03	63.24	-,743	60	,461
	CON DEPRESION	42	65.72	83.66			
PROGESTERONA BASAL	SIN DEPRESION	20	1.628	2.072	-,312	60	,756
	CON DEPRESION	42	2.086	6.370			
PROLACTINA BASAL	SIN DEPRESION	20	8.06	3.263	-1,172	60	,246
	CON DEPRESION	42	10.64	9.411			
TESTOSTERONA BASAL	SIN DEPRESION	20	.530	.400	-,038	60	,970
	CON DEPRESION	42	.533	.281			
FSH 2 SEMANAS	SIN DEPRESION	19	47.87	36.65	,614	58	,542
	CON DEPRESION	41	42.37	30.06			
LH 2 SEMANAS	SIN DEPRESION	19	20.90	15.73	,247	58	,806
	CON DEPRESION	41	19.94	13.08			
ESTROGENOS 2 SEMANAS	SIN DEPRESION	19	52.71	57.79	-,768	58	,446
	CON DEPRESION	41	69.44	86.19			
PROGESTERONA 2 SEMANAS	SIN DEPRESION	19	3.862	8.442	1,095	58	,286
	CON DEPRESION	41	1.681	2.968			
PROLACTINA 2 SEMANAS	SIN DEPRESION	19	10.13	5.206	-,416	58	,679
	CON DEPRESION	41	11.25	11.11			

TESTOSTERONA 2 SEMANAS	SIN DEPRESION	19	.689	.920	,738	58	,463
	CON DEPRESION	41	.560	.439			
FSH 4 SEMANAS	SIN DEPRESION	16	36.15	35.68	-,828	53	,411
	CON DEPRESION	39	43.67	28.31			
LH 4 SEMANAS	SIN DEPRESION	16	17.25	15.10	-,627	53	,533
	CON DEPRESION	39	19.85	13.50			
ESTROGENOS 4 SEMANAS	SIN DEPRESION	16	81.77	70.45	,970	53	,336
	CON DEPRESION	39	59.42	80.20			
PROGESTERONA 4 SEMANAS	SIN DEPRESION	16	4.915	5.389	2,279	53	,027
	CON DEPRESION	39	1.978	3.849			
PROLACTINA 4 SEMANAS	SIN DEPRESION	16	11.58	5.872	-,689	53	,494
	CON DEPRESION	39	14.94	19.01			
TESTOSTERONA 4 SEMANAS	SIN DEPRESION	16	.456	.280	-2,831	53	,006
	CON DEPRESION	39	.800	.616			

Cuando se evalúan las fluctuaciones hormonales entre mujeres deprimidas y mujeres no deprimidas encontramos que existe un nivel creciente de FSH folicular a lútea, de FSH media a FSH lútea, de LH de la mitad del ciclo a LH lútea, de Testosterona total folicular a testosterona total lútea y de testosterona total de la mitad del ciclo a la fase lútea en mujeres deprimidas en comparación a mujeres sin depresión (cuadro 11).

**Cuadro 11. Fluctuaciones hormonales en pacientes deprimidas y controles.**

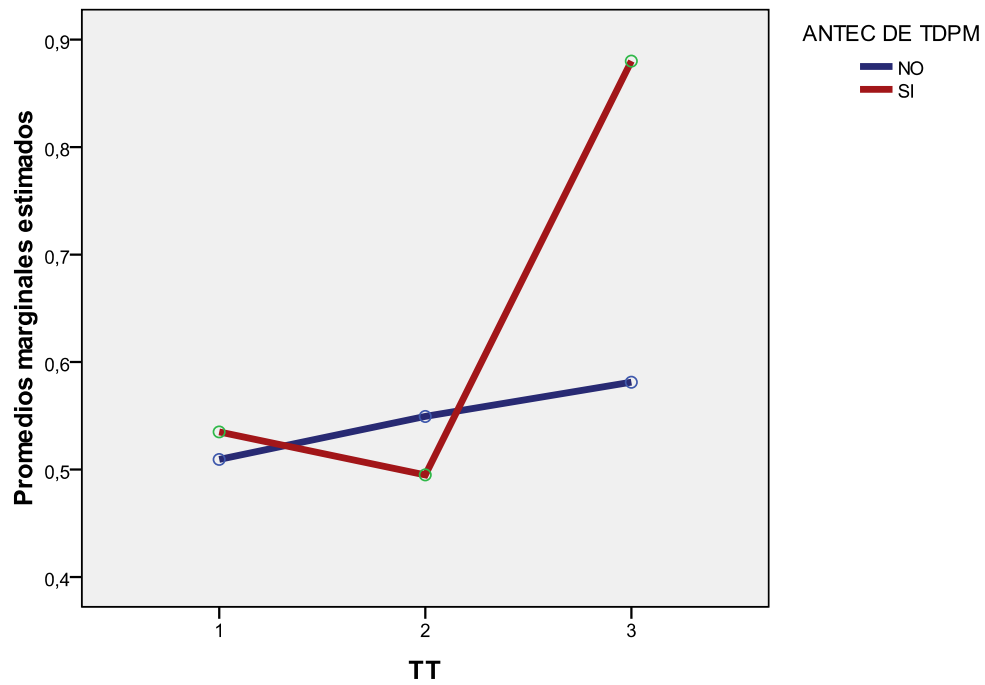
<b>Cambio hormonal</b>	<b>GRUPO</b>	<b>media</b>	<b>t</b>	<b>gl</b>	<b>p</b>
FSH folicular a FSH lútea	CONTROL	7.11	2.32	33	.026
	TDM	-5.81			
FSH mitad a FSH lútea	CONTROL	8.70	2.001	33	.054
	TDM	-3.39			
LH mitad a LH lútea	CONTROL	3.51	2.35	33	.025
	TDM	-2.40			
TT folicular a TT lútea	CONTROL	-.006	2.17	25.43	.039
	TDM	-.326			
TT mitad a TT lútea	CONTROL	.212	2.31	33	.027
	TDM	-.421			

Al evaluar la correlación de las puntuaciones del Hamilton de depresión y los niveles hormonales, encontramos que existe una correlación inversa significativa entre el cambio de FSH de la mitad del ciclo a la fase lútea y la puntuación de HAM-D ( $r = -.299$ ,  $p = 0.028$ ) y una correlación positiva entre el cambio de la progesterona desde la fase folicular a la fase lútea y la puntuación de HAM-D ( $r = .296$ ,  $p = .03$ ). Lo que significa que a mayores puntuaciones de HAM-D incremento mayor de los niveles de FSH desde la mitad del ciclo hasta la fase lútea; y a niveles decrecientes de progesterona a lo largo del ciclo, puntuaciones mayores de HAM-D.

### **Niveles hormonales en pacientes con antecedentes de Trastorno Disfórico premenstrual y Depresión post-parto.**

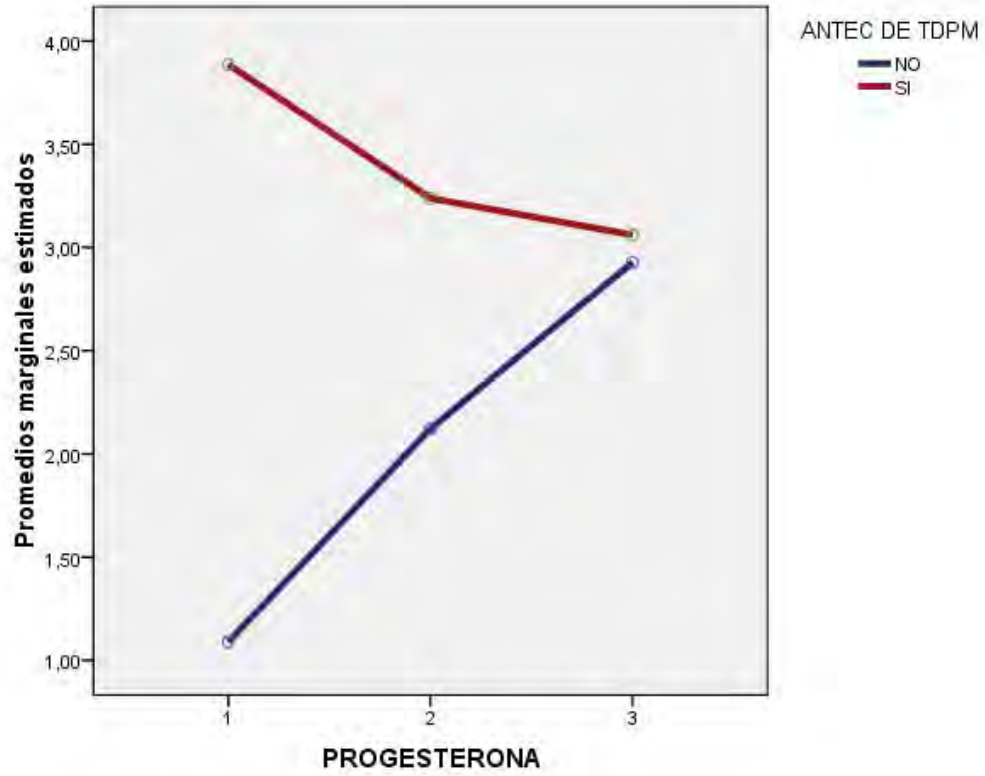
No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles hormonales promedio de pacientes con antecedente de depresión post-parto o sin este antecedente, tampoco observamos alguna diferencia en relación a las fluctuaciones hormonales en estos grupos de pacientes. Sin embargo, sí existieron diferencias cuando comparamos pacientes con antecedente de trastorno disfórico premenstrual y sin este antecedente. Las pacientes con antecedente de trastorno disfórico premenstrual mostraron un incremento mayor de la testosterona total desde la mitad del ciclo hasta el final de fase lútea en comparación a las pacientes sin este antecedente ( $p = 0.037$ ) (Gráfica 8); mientras que en el caso de la progesterona (Gráfica 9) se observa un decremento desde la fase folicular hasta la fase lútea en pacientes con antecedente de trastorno disfórico premenstrual, mientras que en pacientes sin este antecedente el perfil de progesterona es inverso con un incremento constante ( $p = 0.04$ ).

**Gráfica 8. Niveles de testosterona total en pacientes con o sin antecedente de TDPM.**





**Gráfica 9. Niveles de progesterona en pacientes con o sin antecedentes de TDPM.**



## DISCUSION.

Acorde con los datos de nuestro país, la edad promedio de nuestras pacientes correspondió a la edad en que normalmente las mujeres se encuentran en el tiempo que circunda a su último periodo menstrual. En México el promedio de edad para que las mujeres presenten la menopausia es de 48 años;**Error! Marcador no definido.**, mientras que el promedio de edad de esta muestra fue de 49.5 años. Las características sociodemográficas en los tres grupos de pacientes fueron similares; sin embargo en el grupo de pacientes con depresión recurrente había significativamente menos mujeres casadas y más mujeres con nivel socioeconómico bajo. Es bien sabido que el estado civil es un factor que influye sobre la depresión, siendo más altas las prevalencias de depresión entre hombres y mujeres sin pareja, que en sus contrapartes casados. Particularmente en el caso de las mujeres, la presencia de depresión tiene que ver con la falta de pareja<sup>152</sup>. Por otro lado, el nivel socioeconómico bajo también es un factor de riesgo para la presencia de depresión<sup>153</sup>, particularmente en el sexo femenino, lo que concuerda con nuestros resultados, aunque en esta muestra de mujeres perimenopáusicas también observamos que en las pacientes con depresión recurrente era más frecuente el nivel socioeconómico más bajo y el más alto, con menos pacientes en el nivel intermedio. Esto podría explicarse por el hecho de que las mujeres con nivel socioeconómico alto además de realizar sus labores de la casa también trabajan para aportar un ingreso al hogar lo que puede condicionar un incremento en el estrés.

En cuanto a las variables clínicas de nuestras pacientes tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo similares en la edad de la menarca, número de gestaciones, partos y abortos, así como en la distribución de enfermedades generales. Como era de esperarse, los antecedentes psiquiátricos sí

difirieron entre los grupos. El antecedente de trastorno disfórico premenstrual fue más común en las pacientes deprimidas que en las pacientes sin depresión, lo que ya había sido reportado en estudios previos; **Error! Marcador no definido. ;Error! Marcador no definido. ;Error! Marcador no definido.** De hecho se considera que tanto la depresión en la perimenopausia como el trastorno disfórico premenstrual pueden compartir una base fisiopatológica común<sup>154</sup>.

En las mujeres con depresión recurrente observamos que el porcentaje de mujeres que referían más de cinco episodios a lo largo de la vida era alto (52.2%); además estas mujeres eran más proclives a consumir alcohol y tabaco. Nuestros resultados son similares a los encontrados por Tam y colaboradores<sup>155</sup> que reportaron que el diagnóstico psiquiátrico más frecuente en mujeres con depresión durante la perimenopausia que acudieron a una clínica de menopausia, fue el trastorno depresivo mayor recurrente. Por otro lado, la asociación entre tabaquismo y depresión ha sido documentada en diversos trabajos, se ha visto que las personas con depresión tienden a fumar como una forma de automedicación para disminuir sus síntomas depresivos<sup>156</sup>, así como una recaída de los síntomas depresivos ante el intento de dejar de fumar<sup>157, 158</sup>. Se ha observado que los pacientes depresivos son más susceptibles a fumar que la población general y que el nivel de la sintomatología depresiva puede predecir la aparición de tabaquismo en no fumadores<sup>159</sup>. En el caso de las mujeres se sabe que aquellas que fuman tienen el doble de probabilidades de sufrir depresión que las no fumadoras, así como cinco veces más probabilidad de sufrir depresión que los hombres<sup>160</sup>. Con respecto al consumo de alcohol también se sabe que produce síntomas depresivos en la población general<sup>161</sup> y que en el caso de las mujeres la relación entre consumo de alcohol y síntomas depresivos es más robusta que en el caso de los

hombres<sup>162</sup>. Estos datos en su conjunto nos hacen pensar que existe una mayor vulnerabilidad en ciertas mujeres a padecer episodios depresivos recurrentes en comorbilidad con consumo de alcohol y tabaco.

En cuanto a las mediciones hormonales, observamos que existe en la muestra total de pacientes una FSH promedio mayor a los niveles normales de referencia para mujeres durante la vida fértil, así como niveles estrogénicos bajos en comparación a los niveles de referencia, esto es esperable por el hecho de que las pacientes se encuentran en la perimenopausia. Cuando evaluamos los niveles hormonales en promedio, encontramos que los tres grupos presentan niveles hormonales similares. Sin embargo; las diferencias las encontramos en la comparación entre fases y entre grupos de pacientes.

### **Comparación de niveles y cambios hormonales en mujeres deprimidas y sin depresión.**

La comparación entre pacientes con depresión (incluyendo tanto primer episodio como episodio recurrente) y pacientes sin depresión sí arroja diferencias entre los grupos. Se observa que la progesterona lútea es menor en pacientes deprimidas en comparación a pacientes sin depresión. Por otro lado, los niveles de testosterona total durante la fase lútea son significativamente mayores en mujeres deprimidas que en pacientes sin depresión. Cuando evaluamos los cambios ocurridos durante las tres fases observamos que en las mujeres deprimidas existen niveles crecientes de FSH desde la fase folicular hasta la fase lútea, niveles crecientes de LH desde la mitad del ciclo a la fase lútea y niveles crecientes de testosterona total desde la fase folicular a la fase lútea, con una diferencia estadísticamente significativa en relación a mujeres sin depresión.

### **Comparación de niveles y cambios hormonales en los tres grupos.**

Cuando evaluamos diferencias en los niveles hormonales promedio de los tres grupos de pacientes encontramos que la progesterona en la fase lútea es menor en las pacientes con primer episodio depresivo en comparación a las mujeres sin depresión.

La testosterona libre durante la fase lútea fue significativamente mayor en el grupo control que en las pacientes con depresión recurrente. Así mismo la testosterona total en esta misma fase fue significativamente mayor en pacientes con primer episodio depresivo que en controles.

La evaluación de los cambios en los niveles hormonales entre los tres grupos y durante las 3 fases del ciclo fue uno de los objetivos primordiales del estudio. En las pacientes sin depresión mayor se observó un incremento de la progesterona desde la fase folicular hasta la fase lútea, mientras que en las pacientes con depresión recurrente el perfil de progesterona se mostró inverso, con una disminución desde la fase folicular hasta la fase lútea. En un ciclo menstrual normal de una mujer en edad fértil el patrón de comportamiento de la progesterona es similar al de nuestras controles, con un incremento durante la fase lútea; sin embargo, en las mujeres con depresión recurrente no observamos este patrón. El papel de la progesterona en la regulación del ánimo se ha estudiado a través de los receptores GABA A, y de forma más específica a través de la subunidad  $\alpha 4$ . Un aumento en la expresión de la subunidad  $\alpha 4$  se da durante el post-parto y durante la supresión de progesterona (o su metabolito alopregnenolona) crónicamente elevada, con un incremento de la ansiedad e insensibilidad a los efectos sedativos y ansiolíticos de las benzodiazepinas<sup>163</sup>. En modelos animales se ha observado que los niveles disminuidos de alopregnenolona se relacionan con conducta ansiosa y depresiva<sup>164</sup>; aunque el tratamiento agudo con alopregnenolona pueda tener efectos antidepresivos agudos<sup>165</sup>, la exposición crónica a neuroesteroides tiene efectos

ansiogénicos<sup>166</sup>. Sin embargo, estudios clínicos en mujeres con trastorno disfórico premenstrual no han reportado una relación entre síntomas ansiosos y depresivos y concentraciones de estradiol o progesterona<sup>167</sup>, por lo que se supone que las alteraciones del ánimo no son secundarias a una simple deficiencia o exceso de una sustancia particular, sino a la compleja regulación de los neuroesteroides en el sistema GABA<sup>163</sup>. Lo que nos llevaría a pensar que el nivel sérico como tal no influye tanto en el ánimo, pero la caída de los niveles de progesterona durante el ciclo menstrual podría tener como consecuencia la presencia de síntomas ansiosos y depresivos. Andréen y colaboradores<sup>168</sup> sugieren que existe una asociación bimodal entre las concentraciones de alopregnenolona y el ánimo que asemeja una curva U invertida, los síntomas negativos ocurren cuando los niveles de alopregnenolona son similares a los de la fase lútea, mientras que los niveles bajos altos tienen menor efecto en el ánimo.

En cuanto a la testosterona total, existió una disminución desde la mitad del ciclo hasta el final de la fase lútea en las mujeres sin depresión, mientras que en las pacientes con primer episodio depresivo se observó un incremento de esta hormona. Estos hallazgos concuerdan con las observaciones de que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayores puntuaciones en las escalas del ánimo (es decir, mayor sintomatología ansiosa y depresiva) en comparación a controles, como se menciona posteriormente.

Las diferencias entre los tres grupos en cuanto a niveles promedio por cada fase y a cambios de las hormonas medidas se observaron solamente en progesterona y testosterona. Sin embargo; los análisis de medidas repetidas por cada una de las hormonas mostraron diferencias en el perfil de cambio hormonal de FSH, LH, estrógenos, progesterona, testosterona total y testosterona libre, lo que implica que

efectivamente el perfil hormonal de las pacientes que sufren depresión durante la perimenopausia difiere del perfil hormonal de mujeres sin depresión en este período.

La observación en nuestras pacientes de que existe un incremento en la FSH de pacientes con primer episodio depresivo en comparación a una disminución de esta hormona en pacientes control llama la atención por los hallazgos previos de otros estudios, Freeman; **Error! Marcador no definido.** encontró que la probabilidad de sufrir depresión disminuía en pacientes con rápido incremento de hormona folículo estimulante; sin embargo, en este trabajo incluye a pacientes con o sin historia previa de depresión. Mientras que un reporte posterior del mismo autor; **Error! Marcador no definido.** en pacientes sin historia previa de depresión, concluye que los niveles elevados de FSH y la variabilidad aumentada de esta hormona correlacionan de forma significativa con altas puntuaciones de CES-D, aún después de ajustar para otras variables asociadas con depresión, lo que concuerda con nuestros hallazgos. No obstante, es importante recalcar que las mediciones de ese trabajo se hicieron en períodos de cada 8 meses o un año, durante 8 años consecutivos. Pese a la diferencia entre las mediciones de Freeman; **Error! Marcador no definido.** y del presente estudio se sugiere que la diferencia en los niveles de FSH entre mujeres deprimidas y no deprimidas esta dada más por las pacientes con primer episodio depresivo que por el total de mujeres deprimidas. Existe también un reporte de que el incremento de FSH a lo largo de un período de dos años se relaciona con la presencia de síntomas depresivos, aún después de ajustar para otros factores; **Error! Marcador no definido.** Se postula que el incremento constante de FSH puede ser un factor disparador para un primer episodio depresivo durante la perimenopausia. Por otro lado la observación de que la disminución de los niveles de FSH correlaciona con una mejoría en los síntomas depresivos<sup>169</sup> da mayor soporte a esta hipótesis.

Pocos datos existen en relación a la hormona luteinizante y la depresión, se ha estudiado el patrón de pulsaciones de esta hormona en pacientes deprimidas y controles encontrándose que puede estar normal<sup>170</sup> o alterado<sup>171</sup>, lo que llevaría a suponer que la alteración podría estar en los ovarios o en el eje Hipotálamo-Hipófisis- Adrenal; sin embargo estos estudios evalúan las pulsaciones y no los niveles séricos en determinado momento del ciclo menstrual. En relación a esta hormona nosotros observamos que existe un incremento en la segunda fase del ciclo en las mujeres deprimidas en comparación a una disminución en las mujeres sin depresión. De nuevo este aumento es más importante en el grupo de pacientes con primer episodio depresivo, acorde a lo reportado por Freeman; **Error! Marcador no definido.** Cuando comparamos niveles totales en los tres grupos de pacientes no encontramos diferencias entre los tres grupos de acuerdo a la fase, pero sí una diferencia entre los grupos en el perfil de cambios de esta hormona. Es de hacer notar que el pico que se observa en el ciclo menstrual normal de mujeres premenopáusicas, se asemeja al observado en nuestras controles; mientras que las mujeres deprimidas muestran un patrón diferente al del ciclo menstrual normal. Los estrógenos han sido ampliamente implicados en la causalidad de depresión en la mujer, algunos autores sostienen que una disminución en sus niveles puede resultar en la presencia de síntomas depresivos; **Error! Marcador no definido.**,<sup>172</sup>, **Error! Marcador no definido.** De hecho la administración de estrógenos produce una reducción de los síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas **Error! Marcador no definido.**, **Error! Marcador no definido.** Sin embargo, también los niveles aumentados de estradiol que se observan en la transición a la menopausia temprana se han correlacionado con síntomas depresivos; **Error! Marcador no definido.** Freeman; **Error! Marcador no definido.** habla de un incremento en la variabilidad del estradiol en pacientes con primer episodio depresivo durante la perimenopausia. En



este grupo de pacientes nosotros observamos un patrón creciente de niveles de estradiol en mujeres sin depresión, mientras que en las pacientes con primer episodio depresivo y con depresión recurrente el patrón fue de discreto descenso, con niveles siempre más elevados en pacientes con depresión recurrente que en pacientes con primer episodio depresivo. De nuevo, el perfil de las mujeres sin depresión es similar al de una mujer durante la vida fértil, mientras que en las pacientes con depresión no se observa el incremento de estrógenos que habitualmente ocurre en la fase lútea de los ciclos menstruales normales. Por otro lado, es importante considerar que al analizar las covariables, observamos que los episodios depresivos previos influyeron en las diferencias de los niveles séricos de estradiol entre los tres grupos. Encontramos que los niveles séricos más bajos de estrógenos se encontraban en el grupo de pacientes con cinco o más episodios depresivos previos, lo que podría indicar que el estrés crónico o la presencia de cuadros depresivos recurrentes también puede interferir en el metabolismo de los estrógenos, siendo una interacción bidireccional entre hormonas y neurotransmisores. Previamente se ha sugerido que la depresión puede alterar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal a los eventos estresantes;**Error! Marcador no definido..**

La disminución de los niveles de testosterona se han relacionado con alteraciones del ánimo y de la sexualidad, así mismo una disminución en los niveles de esteroides gonadales se han relacionado con alteraciones en el ánimo y disfunción sexual después de una ooforectomía, lo que se supone podría estar mediado por el efecto de la testosterona sobre la reactividad de la amígdala<sup>173</sup>. En estudios en hombres de edad avanzada, se ha observado que los niveles bajos de testosterona libre se asocian a una prevalencia más alta de depresión<sup>174</sup>. Sin embargo, en mujeres con depresión se han observado niveles elevados de testosterona libre;**Error! Marcador no definido.** y en

las pacientes con síndrome de ovario poliquístico que cursan con niveles crónicos de testosterona elevada; **Error! Marcador no definido.**, se ha visto mayor prevalencia de depresión que en controles. Aparentemente, los niveles normales y extremadamente altos de testosterona libre se relacionan con menores puntuaciones de ánimo negativo. En nuestras pacientes, los niveles de testosterona libre se encontraron dentro de los límites normales; sin embargo, durante la fase lútea el nivel de testosterona de las mujeres sin depresión se encontraba en los límites normales superiores, mientras que en las pacientes con depresión recurrente los niveles se encontraban en el límite normal bajo.

Las pacientes con antecedente de trastorno disfórico premenstrual tuvieron niveles hormonales promedio similares a los de las mujeres sin este antecedente, pero observamos una diferencia en el perfil de la testosterona total y de la progesterona. La progesterona sufrió un ligero decremento aunque permaneció con niveles más elevados en pacientes con antecedente de TDPM en comparación a pacientes sin este antecedente en quienes existió un incremento durante la fase lútea, sin llegar a los niveles del resto de pacientes. Como se mencionó previamente los estudios clínicos no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de progesterona en pacientes con trastorno disfórico premenstrual que sin este trastorno<sup>167</sup>, a pesar de que nosotros tampoco encontramos diferencias en los niveles promedio es de considerar que nosotros estamos evaluando un antecedente y no una paciente con el trastorno en este momento de su vida. Se ha observado que en mujeres con trastorno disfórico premenstrual los síntomas inician con el pico de la progesterona a mitad del ciclo; sin embargo, los síntomas continúan y se intensifican al final de la fase lútea cuando los niveles de progesterona están descendiendo. En los ciclos anovulatorios los síntomas no se presentan, al igual que cuando se administran fármacos que suprimen los niveles de

progesterona. Los hallazgos en cuanto a los niveles séricos de progesterona o sus metabolitos han sido diversos, un estudio reportó que los niveles de alopregnenolona se encuentran bajos, pero no los de progesterona lo que podría implicar un problema en la conversión de progesterona a su metabolito<sup>175</sup>. Sin embargo otros autores proponen que no existe diferencia en los niveles de progesterona en pacientes con TDPM o sin este trastorno, más bien existe una hipersensibilidad a los neuroesteroides en cierto grupo de pacientes que explica los síntomas durante la supresión a progesterona en las mujeres con TDPM<sup>176</sup>. En esta muestra de mujeres en la perimenopausia observamos que los niveles de progesterona fueron más elevados en las pacientes con antecedente de TDPM que en mujeres sin este antecedente, lo que podría explicarse por la observación de que niveles crónicamente elevados conducen a alteraciones del ánimo.

En relación a la testosterona total, observamos un incremento en la fase lútea de esta hormona en pacientes con el antecedente de trastorno disfórico premenstrual mientras que en pacientes sin este antecedente no se observó dicho incremento. Un reporte con resultados similares a los nuestros encontró niveles elevados de dehidroepiandrosterona alrededor de la ovulación y niveles elevados de 17-OH progesterona en la fase lútea en mujeres con síndrome premenstrual en comparación a controles, sugiriendo que los andrógenos podrían ser causantes de la irritabilidad en estas pacientes<sup>177</sup>. En la literatura nacional e internacional existen pocos reportes del papel que tiene la testosterona en el ánimo, en general los estudios se han realizado en hombres, en los que se ha observado que la disminución de los niveles de testosterona se relaciona con el ánimo depresivo. Sin embargo, también se ha observado que los niveles de testosterona se relacionan de forma positiva con el nivel de agresividad en mujeres y hombres adolescentes<sup>178</sup>. Estudios en animales han demostrado que la administración de testosterona lleva a agresividad en ratas macho pero no hembras; sin embargo, en las ratas hembras la

administración de testosterona lleva a agresión pero en asociación con una disminución en el contenido cerebral de alopregnenolona<sup>179</sup>.

No encontramos asociaciones significativas entre el antecedente de depresión post-parto y depresión durante la perimenopausia, tampoco observamos que este antecedente tuviera alguna influencia en el perfil hormonal de las pacientes.

Como han sugerido otros autores, nosotros consideramos que los cambios en los niveles séricos hormonales pueden ser el factor que dispara los síntomas depresivos en cierto grupo de mujeres que cursan la perimenopausia.

Este trabajo presenta una serie de limitaciones, primeramente consideramos que el tamaño de muestra es pequeño para poder evaluar las diferencias entre los niveles hormonales, pero sobre todo, en los cambios ocurridos entre las fases del ciclo menstrual. Por otro lado, el hecho de que las pacientes se encuentren en la perimenopausia implica que existen irregularidades menstruales y en algunas de ellas no es posible determinar con certeza el momento del ciclo menstrual en que se encuentran. Además, la evaluación de un solo ciclo menstrual en un evento dinámico y que puede durar más de un año, no permite concluir que durante toda la transición a la menopausia el perfil hormonal de cada uno de los grupos de pacientes se reproduzca de igual manera.

La evaluación retrospectiva del antecedente de trastorno disfórico premenstrual representa un sesgo, ya que tal como lo describe el DSM-IV el trastorno disfórico premenstrual debe diagnosticarse de forma prospectiva en dos o más ciclos menstruales consecutivos. Se ha sugerido que cuando se evalúa este trastorno de forma retrospectiva las pacientes tienden a incrementar su sintomatología. De la misma manera, la depresión post-parto fue evaluada de forma retrospectiva y por autor reporte lo que puede conducir a un sesgo de recuerdo.

Por último, hubiera sido conveniente la evaluación de eventos estresantes recientes, bochornos y trastornos del sueño, ya que son factores que se han relacionado con frecuencia con la presencia de depresión durante la vida, y en el caso de los dos últimos, de manera más específica durante la perimenopausia.

---

## **CONCLUSIONES.**

En este grupo de pacientes perimenopáusicas observamos que en las mujeres deprimidas existe un nivel creciente de FSH y testosterona total durante todo el ciclo y un incremento en LH durante la fase lútea. Además; se observa que los niveles de progesterona lútea son mayores en mujeres sin depresión que en deprimidas. Los niveles de testosterona total lútea son mayores en mujeres deprimidas que sin depresión. Cuando comparamos mujeres sin depresión, mujeres en primer episodio depresivo y mujeres con depresión recurrente encontramos que existe un incremento en los niveles de progesterona a lo largo del ciclo en mujeres sin depresión en comparación a una disminución discreta de esta hormona en pacientes con depresión recurrente. La testosterona total disminuye durante la fase lútea en controles y aumenta en pacientes con primer episodio depresivo.

Al analizar el perfil de cambio hormonal durante el ciclo observamos diferencias entre los grupos en FSH, LH, testosterona libre y testosterona total, aún después de controlar para covariables. En el caso de estrógenos y progesterona se observó que los episodios depresivos previos influyeron en la diferencia del perfil observada entre los grupos. En el caso de LH, estrógenos y progesterona los perfiles hormonales de las mujeres sin depresión se asemejan a los de mujeres en la etapa fértil, mientras que en pacientes con depresión los perfiles hormonales son diferentes a los de mujeres en etapa fértil.

Por último, en mujeres con antecedentes de TDPM se observa un incremento de la testosterona total en la fase lútea y un ligero decremento de la progesterona durante el ciclo, mientras que en pacientes sin el antecedente no observamos el incremento de testosterona total y en la progesterona se observa un aumento durante el ciclo sin llegar a los niveles de las pacientes con antecedente de TDPM.

En resumen, cuando evaluamos diferencias entre pacientes deprimidas y no deprimidas se observan diferencias en FSH, LH, testosterona total y progesterona. Cuando comparamos los tres grupos de pacientes observamos que a pesar de que el perfil de todas las hormonas difiere, las principales diferencias las observamos en progesterona y testosterona total.

Proponemos que niveles crecientes de FSH pueden ser un disparador de cuadros depresivos durante la perimenopausia; la progesterona podría verse disminuida y la testosterona aumentada en pacientes que se deprimen durante esta etapa, lo que conllevaría a síntomas depresivos y ansiosos. Una disminución en progesterona produciría ansiedad y depresión, mientras que el aumento de la testosterona llevaría a incremento de la irritabilidad y agresividad.

En el caso de las pacientes con antecedente de trastorno disfórico premenstrual se observa también un incremento de testosterona en la fase lútea, más marcado que en el resto de pacientes. En cuanto a la progesterona, a pesar de que los niveles son mayores a las pacientes sin antecedente de TDPM, la disminución que se observa durante la fase lútea podría ser compatible con el modelo de supresión e hipersensibilidad a los cambios en niveles de neuroesteroides propuesto por otros autores.

Un incremento constante de FSH, con niveles altos de testosterona y niveles bajos de progesterona, son el común denominador en nuestras pacientes con depresión en la perimenopausia.

## **BIBLIOGRAFIA.**

---

- <sup>1</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a WHO Scientific group: Research on the menopause. Geneva: World Health Organization; 1981. WHO Technical Report Series, No. 866.
- <sup>2</sup> MOYER P: Menopause and depression, 2004. APA, 157<sup>th</sup>. Annual meeting. Abstract NR768.
- <sup>3</sup> BRAMBILLA DJ, MCKINLAY SM, JOHANNES CB: Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol*, 140: 1091-1095, 1994.
- <sup>4</sup> DUDLEY EC, HOPPER JL, TAFFE J y cols: Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric*, 1: 18-25, 1998.
- <sup>5</sup> SOULES MR, SHERMAN S, PARROTT E y cols: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med*, 10: 843-848, 2001.
- <sup>6</sup> BURGER HG, DUDLEY EC, ROBERTSON DM y cols: Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Progress in Hormone Res*, 57: 257-275, 2002.
- <sup>7</sup> BASTIAN L MD; SMITH C, NANDA K MD, MHS: Is this woman perimenopausal? *JAMA*, 289:895-902, 2003.
- <sup>8</sup> SHERMAN SH: Defining the menopausal transition. *Am J Medicine*; 118(12B): 3S-7S, 2005.
- <sup>9</sup> JOHNSON BD, MERZ CN, BRAUNSTEIN GD et al: Determination of menopausal status in women: the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study. *J Womens Health*; 13: 872-887, 2004.
- <sup>10</sup> GRACIA CR, SAMMEL MD, FREEMAN EW et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause*; 12: 128-135, 2005.
- <sup>11</sup> MCKINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG: The normal menopause transition. *Maturitas*; 14:103-115, 1992.
- <sup>12</sup> BASSOL MAYAGOITIA S: La edad de la Menopausia en México. *Rev Endocrinol y Nutrición*, 2006; 14(3): 133-136.
- <sup>13</sup> GARCIA-VELA A, NAVA LE, MALACARA JM: La edad de la menopausia en la población urbana de León, Guanajuato. *Rev Inv Clin*, 1987; 39: 329.
- <sup>14</sup> HARLOW BL, SIGNORELLO LB: Factors associated with early menopause. *Maturitas*, 35(1): 3-9, 2000.



- 
- <sup>15</sup> BROMBERGER JT, MATHEWS KA, KULLER LH et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol*, 145: 124-33, 1997.
- <sup>16</sup> LUOTO R, KAPRIO J, UUTELA A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol*, 139: 64-76, 1994.
- <sup>17</sup> JASZMANN L, VAN LITH ND, ZAATH JC. The age at menopause in the Netherlands. *Int J Fertil*, 14: 106-17, 1969.
- <sup>18</sup> BRAND PC, LEHERT PH. A new way of looking at environmental variables that may affect the age at menopause. *Maturitas*, 1: 121-32, 1978.
- <sup>19</sup> SABIA S, FOURNIER A, MESRINE S et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms. Results from a large cohort study. *Maturitas* 60: 108-121, 2008.
- <sup>20</sup> CASSOU B, MANDEREAU L, AEGERTER P et al. Work –related factors associated with age at natural menopause in a generation of French gainfully employed women. *Am J Epidemiol*, 166(4): 429-438, 2007.
- <sup>21</sup> PARAZZINI F, NEGRI E, LA VECCHIA C. Reproductive and general lifestyles determinants of age at menopause. *Maturitas* 15(2):141-9, 1992.
- <sup>22</sup> PARAZZINI F, Progetto Menopausa Italia Study group. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 56: 280-7, 2007.
- <sup>23</sup> KACZMAREK M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 57(2): 139-53, 2007.
- <sup>24</sup> KEVENAAR M, THEMEN A, RIVADENEIRA F et al. A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Human reproduction*, 22(9): 2382-88, 2007.
- <sup>25</sup> HARLOW BL, WISE L, OTTO W et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psych*, 60:29-36, 2003.
- <sup>26</sup> GROOME NP, ILLINGWORTH PJ, O'BRIEN M et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 81: 1401-05, 1996.
- <sup>27</sup> HUGHES EG, ROBERTSON DM, HANDELSMAN DJ et al. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 70: 358-64, 1990.
- <sup>28</sup> HALE G, BURGER H. Perimenopausal reproductive endocrinology. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 34: 907-22, 2005.
- <sup>29</sup> BURGER H, DUDLEY E, ROBERTSON D et al. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*, 57: 257-75, 2002.

- 
- <sup>30</sup> BECERRA-FERNANDEZ A. La edad de la menopausia. Ediciones Diaz de Santos, 2003.
- <sup>31</sup> MIRO F, PARKER SW, ASPINALL LJ et al. Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopause transition: the FREEDOM study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 4910-5, 2004.
- <sup>32</sup> LENTON EA, SEXTON L, LEE S et al. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*, 10: 35-43, 1988.
- <sup>33</sup> BURGER HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition, an analysis of oestradiol, FSH and inhibin. *Eur J Endocrinol*, 130(1): 38-42, 1994.
- <sup>34</sup> ABE T, YAMAYA Y, WADA Y et al. Pituitary-ovarian relationships in women approaching the menopause. *Maturitas*, 5(1): 31-7, 1983. Abstract.
- <sup>35</sup> REYES FI, WINTER JS, FAIMAN C et al. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol*, 129(5): 557-64, 1977. Abstract.
- <sup>36</sup> ROBERTSON DM, BURGER HG. Reproductive hormones: ageing and the perimenopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81: 612-16, 2002.
- <sup>37</sup> RANNEVIK G, JEPPSSON S, JOHNELL O et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 21: 103-13, 1995.
- <sup>38</sup> PRIOR JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev*, 19:397-428, 1998.
- <sup>39</sup> MIRO F, PARKER SW, ASPINALL LJ et al. Relationship between follicle-stimulating hormone levels at the beginning of the human menstrual cycle, length of the follicular phase and excreted estrogens: the FREEDOM study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3270-5, 2004.
- <sup>40</sup> SHERMAN BM, WEST JH, KORENMAN SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab*, 42:629-36, 1976.
- <sup>41</sup> BURGER HG, DUDLEY EC, HOPPER JL, et al. The endocrinology of menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:3537-45, 1995.
- <sup>42</sup> METCALF MG, DONALD RA, LIVESEY JH. Classification of menstrual cycles in pre and peri-menopausal women. *J Endocrinol* 91: 1-10, 1981.

- 
- <sup>43</sup> FUGATE N, SULLIVAN E. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory and significance in women's lives. *Am J Med*, 118(12B): 14S-24S, 2005.
- <sup>44</sup> MATTHEWS K, BROMBERGER J. Does the menopausal transition affect health related quality of life? *Am J Med*, 118(12B): 25S-36S, 2005.
- <sup>45</sup> GREENE JG: Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*; 29: 25-31, 1998.
- <sup>46</sup> RODSTROM K, BENGTTSSON C, LISSNER et al. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century (Comment). *Menopause*, 9: 156-161, 2002.
- <sup>47</sup> HORNA LÓPEZ A, ROMERO G, HORNA QUIROZ M, et al. Perfil sintomático en mujeres peri y posmenopáusicas. *Ginec Obstet Mex*; 74:312-316, 2006.
- <sup>48</sup> FREEMAN EW, SHERIF K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric*; 10(3): 197- 214, 2007.
- <sup>49</sup> RANDOLPH J, SOWERS M, BONDARENKO I et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:6106, 2005.
- <sup>50</sup> UTIAN WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: A comprehensive review. *Health and quality of life outcomes*, 3: 47, 2005.
- <sup>51</sup> KAUNITZ A. More body fat = more hot flashes. *Journal Watch Women's Health*, 7(2), 2008.
- <sup>52</sup> GREENDALE G, GOLD E. Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *Am J Med*, 118(12B): 148S-154S, 2005.
- <sup>53</sup> RASGON N, SHELTON S, HALBREICH U: Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectrums*; 10 (6): 471-8, 2005.
- <sup>54</sup> CALLEGARI C, BUTTARELLI M, CROMI A et al. Female psychopathologic profile during menopausal transition: A preliminary study. *Maturitas*, 56(4): 447-451, 2007.
- <sup>55</sup> CAMPOS BARREIRO A, ALONSO T, SANCHEZ A et al. Estudio de morbilidad psíquica en la perimenopausia. Concordancia diagnóstica entre un equipo de atención primaria y su centro de salud de referencia. *Aten Prim*, 21(9): 613-16, 1998.
- <sup>56</sup> BROMBERGER J, ASSMAN S, AVIS N et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre and perimenopausal women. *Am J Epidemiol*, 158(4): 347-56, 2003.

- 
- <sup>57</sup> BROMBERGER J, MEYER P, KRAVITZ H et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public health*, 91: 1435-42, 2001.
- <sup>58</sup> GENAZZANI AR, GAMBACCIANI M, SIMONCINI T et al. Hormone replacement therapy in climacteric and aging brain. *Climacteric* 6(3): 188-203, 2003.
- <sup>59</sup> GUZOFSKI S, LUNDQUIST R. Menopause and mood disorders. En: [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com).
- <sup>60</sup> CIRIGNOTTA F, MONDINI S, ZUCCONI M et al: Insomnia: an epidemiological survey. *Clin Neuropharmacol*; 8: S49-54, 1985.
- <sup>61</sup> WOODWARD S, FREEMAN R: The thermoregulatory effects on menopausal hot flashes on sleep. *Sleep*, 17(6): 497-501, 1994.
- <sup>62</sup> ERLIK Y, TATARYN I, MELDRUM DR, et al. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA*, 245:1741-44, 1988.
- <sup>63</sup> POLO-KANTOLA P, ERKKOLA R, IRJALA K et al. Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstet Gynecol*, 94: 219-24, 1999.
- <sup>64</sup> KRYSTAL AD, EDINGER J, WOHLGEMUTH W et al. Sleep in perimenopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev*, 2:243-53, 1998. Abstract.
- <sup>65</sup> OHAYON MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med*, 166: 1262-68, 2006.
- <sup>66</sup> KRAVITZ H, JANSSEN I, SANTORO N et al. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. *Arch Int Med*, 165: 2370-6, 2005.
- <sup>67</sup> KRAVITZ HM, ZHAO X, BROMBERGER JT et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*, 31(7): 979-90, 2008.
- <sup>68</sup> AVIS NE, STELLATO R, CRAWFORD S et al. Is there association between menopause status and sexual functioning? *Menopause*, 7: 297-309, 2000.
- <sup>69</sup> DENNERSTEIN L, LEHERT P. Modeling mid-aged women's sexual functioning : a prospective population-based study. *J Sex Marital Ther*, 30: 173-83, 2004.
- <sup>70</sup> DENNERSTEIN L, RANDOLPH J, TAFFE J et al. Hormones, mood, sexuality and the menopausal transition. *Fertil Steril*, 779(suppl 4): S42-S48, 2002.
- <sup>71</sup> GRACIA C, SAMMEL M, FREEMAN E et al. Predictors of decreased libido in women during the late reproductive years. *Menopause*, 11: 144-150, 2004.
- <sup>72</sup> DENNERSTEIN L, LEHERT PH, BURGER H et al. Sexuality. *Am J Med*, 118(12B): 59S-63S.

- 
- <sup>73</sup> GONZALEZ M, VIAFARA G, CABA FRESIA et al: Libido and orgasm in middle-aged woman. *Maturitas*, 53:1-10, 2006.
- <sup>74</sup> DENNERSTEIN L, LEHERT P, BURGER H. The relative effects of hormones and relationship factors on sexual function of women through the natural menopausal transition. *Fertil Steril*, 84: 174-80, 2005.
- <sup>75</sup> AVIS N, ZHAO MS, JOHANNES CB et al. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*, 12: 385-398, 2005.
- <sup>76</sup> MITCHELL ES, WOODS NF. Midlife women's attributions about perceived memory changes : observations from de Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med*, 10: 351-362, 2001.
- <sup>77</sup> GOLD EB, STERNFELD B, KELSEY JL et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*, 152:463-473, 2000.
- <sup>78</sup> HENDERSON VW, GUTHRIE JR, DUDLEY EC et al. Estrogen exposures and memory at midlife: a population based study of women. *Neurology*, 60:1369-1371, 2003.
- <sup>79</sup> HENDERSON VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*, 51(3): 618-26, 2008.
- <sup>80</sup> RATKA A. Menopausal hot flashes and development of cognitive impairment. *Ann N Y Acad Sci*, 1052: 11-26, 2005. Abstract
- <sup>81</sup> DENNERSTEIN L, DUDLEY E. HOPPER J et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*, 96: 351-58, 2000.
- <sup>82</sup> VAN VOORHISBJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med*, 118(12B): 47S-53S, 2005.
- <sup>83</sup> SAMPSELLE CM, HARLOW DS, SKURNICK J et al. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol*, 100: 1230-1238, 2002.
- <sup>84</sup> GRADY D, BROWN JS, VITTINGHOFF et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*, 97:116-120, 2001.
- <sup>85</sup> AVIS NE.; BRAMBILLA D; McKINLAY SM. et al.: A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's health study. *Ann Epidemiol* 4 (3): 214-20, 1994.

- 
- <sup>86</sup> BURT VK, ALTSHULER LL, RASGON N: Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry*; 6: 121-132, 1998.
- <sup>87</sup> HARLOW BL, WISE L, OTTO M et al: Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psychiatry*, 60:29-36, 2003.
- <sup>88</sup> HALBREICH U, KORNSTEIN S: The transition from reproductive age to menopause: Implications for mental health. *CNS Spectrums*; 10: 447-448, 2005.
- <sup>89</sup> HARVEY AT, SILKEY BS, KORNSTEIN S et al. Acute worsening of chronic depression during a double-blind, randomized clinical trial of antidepressant efficacy: differences by sex and menopausal status. *J Clin Psychiatry*, 68:951-958, 2007.
- <sup>90</sup> SCHMIDT PJ, HAQ N, RUBINOW DR: A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry*; 161(12):2238-44, 2004.
- <sup>91</sup> SOARES CN, COHEN LS. The perimenopause and mood disturbances: an update. *CNS Spectr*, 6: 167-74, 2001.
- <sup>92</sup> DENNERSTEIN L, DUDLEY E, GUTHRIE J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med*, 32: 545-550, 2002.
- <sup>93</sup> SOMMER B, AVIS N, MEYER P et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med*, 61(6): 868, 1999.
- <sup>94</sup> COHEN LS, SOARES CN, VITONIS A et al: Risk for new onset of depression during the menopausal transition. *Arch Gen Psychiatry*, 63: 385-390, 2006.
- <sup>95</sup> JOFFE H, HENNEN J, SOARES CN et al: Hot flushes associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause*, 9:392-398, 2002.
- <sup>96</sup> SIN AUTOR. Depression at perimenopause: more than just hormones. *Harvard Women's Health Watch*, 15(10): 1-2, 2008.
- <sup>97</sup> WOODS NF, SMITH-DIJULIO K, PERCIVAL DB et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 15(2): 223-32, 2008.
- <sup>98</sup> YOUNG EA, REES MIDGLEY A, CARLSON NE et al: Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*, 57: 1157-1162, 2000.

- 
- <sup>99</sup> WOODS NF, SMITH-DIJULIO J, PERCIVAL DB et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time. Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Women's Health*, 16(5): 667-677, 2007.
- <sup>100</sup> FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIU L y cols: Hormones and menopausal status as predictors of depression in women transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*; 61: 62-70, 2004.
- <sup>101</sup> FREEMAN EW, SAMMEL MD, LIN H et al. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavior correlates. *Obstet Gynecol*, 111(1): 127-36, 2008.
- <sup>102</sup> RYAN J, BURGER HG, SZOEKE C et al: A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause*, 16(3): 509-517, 2009.
- <sup>103</sup> KESSLER RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 74:5-13, 2003.
- <sup>104</sup> MARCUS SM, YOUNG EA, KERBER KB et al. Gender differences in depression: findings from the STAR-D study. *J Affect Disord*, 87:141-50, 2005.
- <sup>105</sup> BEBBINGTON P, DUNN G, JENKINS R et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int Rev Psychiatry*, 15: 74-83, 2003.
- <sup>106</sup> DOUMA SL, HUSBAND C, O'DONNELL ME et al. Estrogen-related mood disorders. Reproductive life cycle factors. *Adv Nurs Sci*, 28(4): 364-375, 2005.
- <sup>107</sup> GOULD E, WOOLLEY CS, FRANKFURT M et al. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci*, 10: 1286-1291, 1990.
- <sup>108</sup> TANG Y, JANSSEN WG, HAO J et al. Estrogen replacement increases spinophilin-immunoreactive spine number in the prefrontal cortex of female rhesus monkeys. *Cereb cortex*, 14: 215-223, 2004.
- <sup>109</sup> OKADA M, HAYASHI N, KOMETANI M et al. Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17beta-estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Jpn J Pharmacol*, 73: 93-96, 1997. Abstract
- <sup>110</sup> ESTRADA-CAMARENA E, FERNANDEZ GUASTI A, LOPEZ RUBALCAVA C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*, 173: 139-145, 2004.
- <sup>111</sup> FILLIT W, LUINE V: The neurobiology of gonadal hormones and cognitive decline in late life. *Maturitas* 26: 159-164, 1997.

- 
- <sup>112</sup> RAJEWSKA J, RYBAKOWSKY J: Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol Psychiatry*, 27: 705-709, 2003.
- <sup>113</sup> SCHMECK K, SADIGORSKY S, ENGLERT E y cols: Mood changes following acute tryptophan depletion in healthy adults. *Psychopathology* 35:234-240, 2002.
- <sup>114</sup> MORENO FA, McGAHUEY CA, FREEMAN MP y cols: Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *J Clin Psychiatry*;67:1618-1623, 2006.
- <sup>115</sup> NISHIZAWA S, BENKELFAT C, YOUNG SN et al: Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci*; 94:5308-5313, 1997.
- <sup>116</sup> PARSEY RV, OQUENDO MA, SIMPSON NR y cols: Effects of sex, age and aggressive traits in man on brain serotonin 5HT1A receptor binding potential measured by PET using [C11] WAY-100635. *Brian Res*, 954: 173-182, 2002.
- <sup>117</sup> MOSES EL, DREVETS WC, SMITH G y cols: Effects of oestradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. *Biol Psychiatry*, 48:854-860, 2000.
- <sup>118</sup> WISE D, FELKER A, STAHL S: Tailoring treatment of depression for women across the reproductive life cycle: the importance of pregnancy, vasomotor symptoms, and other estrogen-related events in psychopharmacology. *CNS Spectr*, 13(8):647-662.
- <sup>119</sup> SHORES MM, SLOAN KL, MATSUMOTO AM y cols: Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry*, 61(2): 162-167, 2004.
- <sup>120</sup> POPE HG, KOURI EM, HUDSON JI: Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 57:133-140, 2000.
- <sup>121</sup> ANDERSON RA, MARTIN CW, KUNG AWC y cols: 7 $\alpha$ -Methyl-19-nor-testosterone maintains sexual behavior and mood in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:3556-3562, 1999.
- <sup>122</sup> O'CONNOR DB, ARCHER J, WU FCW: Effects of testosterone on mood, aggression and sexual behavior in young men: a double blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6): 2837-2845, 2004.
- <sup>123</sup> DOUGHERTY DM, BJORK JM, MOELLER FG y colaboradores: The influence of menstrual cycle phase on the relationship between testosterone and aggression. *Physiol Behav*, 62(2): 431-435, 1997.
- <sup>124</sup> SUNDBLAD C, BERGMAN L, ERIKSSON E: High levels of free testosterone in women with bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*, 90(5): 397-398, 1994.



- 
- <sup>125</sup> BAISCHER W, KOINIG G, HARTMANN B y cols: Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in depressed premenopausal women: elevated blood testosterone concentrations compared to normal controls. *Psychoneuroendocrinology*, 20:553-559, 1995.
- <sup>126</sup> WEINER CL, PRIMEAU M, EHRMANN DA: Androgens and mood dysfunction in women: comparison of women with polycystic ovarian syndrome to healthy controls. *Psychosom Med*, 66:356-362, 2004.
- <sup>127</sup> FELD J, HALBREICH U, KARKUN S: The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive-related disorders. *CNS Spectrums*; 10 (6): 461-470, 2005.
- <sup>128</sup> RAPKIN AJ, MIKACICH JA, MOATAKEF-IMANI B: Reproductive mood disorders. *Primary Psychiatry*; 10: 31-40, 2003.
- <sup>129</sup> STEWART DE, BOYDELL KM: Psychological distress during menopause: associations across the reproductive cycle. *Int J Psychiatry Med*, 23: 157-162, 1993.
- <sup>130</sup> NOVAES C, ALMEIDA OP, DE MELO NR: Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric* 1: 264-270, 1998.
- <sup>131</sup> RICHARDS M, RUBINOW DR, DALY RC y cols: Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*, 163(1):133-137, 2006.
- <sup>132</sup> SCHMIDT PJ, NIEMAN LK, DANACEAU MA: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New Eng J Med*, 338(4): 209-216, 1998.
- <sup>133</sup> BLOCH M, SCHMIDT PJ, DANACEAU M y cols: Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 157:924-930, 2000.
- <sup>134</sup> AHOKAS A, KAUKORANTA J, AITO M: Effect of oestradiol on postpartum depression. *Psychopharmacology*, 146: 108-110, 1999.
- <sup>135</sup> AHOKAS A, KAUKORANTA J, WAHLBECK y cols: Estrogen deficiency in severe postpartum depression: Successful treatment with sublingual physiologic 17- $\beta$  estradiol: A preliminary study. *J Clin Psychiatry*, 62: 332-336, 2001.
- <sup>136</sup> HALBREICH U: Women´s reproductive related disorders. *J Affect Disord*, in press, 2009.
- <sup>137</sup> HALBREICH U: Hormones and depression-conceptual transition. In Halbreich U (Ed) *Hormones and depression*. Raven Press, New York, 1-20.
- <sup>138</sup> KANTERO RL, WINDHOLM O: Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 14:30-36, 1971.

- 
- <sup>139</sup> RASGON N, ALTHULER LL; FAIRBANKS LA et al: Estrogen replacement therapy in the treatment for major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry*; 63 suppl 7: 45-8, 2002.
- <sup>140</sup> DENNERSTEIN L, BUROWS GD, HYMAN GJ y cols: Hormone therapy and affect. *Maturitas*, 1: 247-279, 1979.
- <sup>141</sup> MONTGOMERY JC, APPLEBY L, BRINCAT M y cols: Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet*, 1:297-299, 1987.
- <sup>142</sup> COOPE J: Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *J R Col Gen Pract*, 31:134-140, 1981.
- <sup>143</sup> ALMEIDA OP; LAUTENSCHLAGER NT; VASIKARAN S: A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: Effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*, 27(1):141-9, 2006.
- <sup>144</sup> GOLDSTEIN KM; HARPOLE LH; STECHUCHAK KM: Hormone therapy does not affect depression severity in older women. *Am J Geriatr Psychiatry*; 13(7):616-23, 2005.
- <sup>145</sup> SCHIFF R, BULPITT CJ, WESNES KA, y cols: Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*; 30(4):309-15, 2005.
- <sup>146</sup> HEINRICH AB; WOLF OT: Investigating the effects of estradiol or estradiol/progesterone treatment on mood, depressive symptoms, menopausal symptoms and subjective sleep quality in older healthy hysterectomized women: a questionnaire study. *Neuropsychobiology*; 52(1):17-23, 2005.
- <sup>147</sup> MORGAN ML; COOK IA; RAPKIN AJ; LEUCHTER AF: Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*; 66(6):774-80, 2005.
- <sup>148</sup> SOARES CD, ALMEIDA OP, JOFFE H y cols: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 529-534, 2001.
- <sup>149</sup> COHEN L, SOARES CN, POITRAS BA y cols: Short term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry*, 160:1519-1522.
- <sup>150</sup> SCHMIDT PJ, NIEMAN L, DANACEAU MA y cols: Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*, 183: 414-420, 2000.

- 
- <sup>151</sup> ZARATE A, FONSECA E, OCHOA R et al: Low-dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve the psychologic well-being of menopausal women. *Fertil Steril* 77(5): 952-955, 2002.
- <sup>152</sup> BERENZON GORA SH, TIBURCIO SAINZ M, MEDINA- MORA ME: Variables demográficas asociadas con la depresión: diferencias entre hombres y mujeres que habitan en zonas urbanas de bajos ingresos. *Salud Mental*, 28(6): 33-40, 2005.
- <sup>153</sup> FLEISCHER NL, FERNALD LC, HUBBARD AE: Depressive symptoms in low income women in rural Mexico. *Epidemiol*, 18(6): 678-685, 2007.
- <sup>154</sup> DEECHER D, ANDREE T, SLOAN D y cols: From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinol*, 33: 3-17, 2008.
- <sup>155</sup> TAM LW, STUCKY V, HANSON RE y cols: Prevalence of depression in menopause: a pilot study. *Arch Womens Ment Health*, 2: 175-181, 1999.
- <sup>156</sup> MUNAFO MR, HITSMAN B, RENDE R y cols: Effects of progression to cigarette smoking on depressed mood in adolescents: evidence from the National Longitudinal Study of Adolescent health. *Addiction*, 103: 162-171.
- <sup>157</sup> GLASSMAN A, HELZER JE, COVEY LS: Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA*, 264: 1546-1594, 1990.
- <sup>158</sup> STAGE KB, GLASSMAN AH, COVEY LS: Depression after smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry*, 57: 467-469, 1996.
- <sup>159</sup> MORENO COUTIÑO A, MEDINA-MORA ME: Tabaquismo y depresión. *Salud Mental*, 31: 409-415, 2008.
- <sup>160</sup> BENJET C, WAGNER FA, BORGES GG y cols: The relationship of tobacco smoking with depressive symptomatology in the third Mexican National Addictions Survey. *TP*, 34(5): 881-888, 2004.
- <sup>161</sup> PALJARVI T, KOSKENVUO M, POIKOLAINEN K y cols: Binge drinking and depressive symptoms: a 5-year population-based cohort study. *Addiction*, 104(7): 1168-1178, 2009.
- <sup>162</sup> BUSKO M: Alcohol craving in women, not men, more likely to be linked to depression. APA 161<sup>st</sup>. meeting. New research young investigators poster session 1. Poster NR1-013. 2008. In: [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
- <sup>163</sup> SUNDSTROM P, SMITH S, GULINELLO M: GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health*, 6:23-41, 2003.
- <sup>164</sup> GUIDOTTI A, DONG E, MATSUMOTO K y cols: The socially-isolated mouse: a model to study the putative role of allopregnenolone and 5(alfa)dihydroprogesterone in psychiatric disorders. *Brian Res Rev*, 37(1-3): 110-115, 2001.

- 
- <sup>165</sup> MARTINEZ-MOTA L, CONTRERAS CM, SAAVEDRA M: Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. *Arch Med Res*, 30(4): 286-289.
- <sup>166</sup> FRIEDMAN L, GIBBS T, FARB D: Gamma aminobutyric acid A receptor regulation: chronic treatment with pregnanolone uncouples allosteric interactions between steroid and benzodiazepine recognition sites. *Mol Pharmacol*, 44(1): 191-197.
- <sup>167</sup> HSIAO CC, LIU CY, HSIAO MC: No correlation of depression and anxiety to plasma estrogen and progesterone levels in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 58(6): 593-599, 2004.
- <sup>168</sup> ANDREEN L, NYBERG S, TURKMEN S y cols: Sex steroid induced negative mood maybe explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*, 34(8): 1121-1132, 2009.
- <sup>169</sup> DALY R, DANACEAU M, RUBINOW y cols: Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*, 160:1842-1846.
- <sup>170</sup> YOUNG EA, MIDGLEY AR, CARLSON NE y cols: Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*, 57(12):1157-1162, 2000.
- <sup>171</sup> GRAMBSCH P, YOUNG EA, MELLER MW: Pulsatile luteinizing hormone disruption in depression. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7): 825-829, 2004.
- <sup>172</sup> MORRISON JH, BRINTON RD, SCHMIDT P y cols: Estrogen, menopause and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*, 26(41): 10332-10348.
- <sup>173</sup> VAN WINGEN G, ZYLICZ S, PIETERS S y cols: Testosterone increases amygdala reactivity in middle-aged women to a young adulthood level. *Neuropsychopharmacol*, 34: 539-547, 2009.
- <sup>174</sup> ALMEIDA OP, YEAP BB, HANKEY GJ y cols: Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Arch Gen Psychiatry*, 65(3): 283-289, 2008.
- <sup>175</sup> RAPKIN AJ, MORGAN M, GOLDMAN L y cols: Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 90:709-714, 1997.
- <sup>176</sup> SUNDSTROM-POROMAA I: Action of progesterone and progesterone metabolites in menstrual-cycle-related disorders. *Headache*, 48:S90-S98, 2008.
- <sup>177</sup> ERIKSSON E, SUNDBLAD C, LISJO P y cols: Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology*, 17 (2-3): 195-204, 1992.

---

<sup>178</sup> YU YZ, SHI JX: Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci*, 22(1):44-49, 2009.

<sup>179</sup> PINNA G, COSTA E, GUIDOTTI A: Changes in brain testosterone and allopregnanolone biosynthesis elicit aggressive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102(6): 2135-2140, 2005.