

# Bases neurobiológicas de vulnerabilidad psiquiátrica a lo largo de las etapas de la vida hormonal de la mujer

## Neurobiological bases of psychiatric vulnerability through the female hormonal stages

Fabrice Duval MD<sup>1</sup>, Martine Jautz-Duval MA.<sup>2</sup>,  
Félix González MD<sup>1</sup> y Hassen Rabia MD<sup>1</sup>

*Women are about twice more likely than men to suffer from depression. it has been hypothesized that reproductive events (i.e., premenstrual, pre and postpartum, menopausal transition) may represent vulnerability periods for depression, in part because of a heightened sensitivity to intense hormonal fluctuations. 1) Most women report physical or emotional symptoms premenstrually, some being severe enough to be diagnosed as premenstrual dysphoric disorder (PMDD); some recent studies suggest that PMDD is biologically different from major depression; 2) While pregnancy does not increase the risk for depression, women with a past history of depression are at risk for recurrent episodes or relapse if antidepressant medications are discontinued; 3) Hormonal changes during the postpartum period may trigger symptoms of postpartum depression; 4) Almost half of perimenopausal women are clinically depressed, and over a third experience their first episode of depression in the perimenopausal period. The increase in major depressive episodes during this period has been linked to erratic gonadal hormonal changes.*

**Key words:** Neurobiological, vulnerability, female, hormonal changes.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (4): 292-306*

### Introducción

Desde la pubertad hasta la menopausia, la mujer se mueve en un clima hormonal que no pasa desapercibido en su equilibrio psicológico. Es entendible entonces que las modificaciones o desequilibrios hormonales, y especialmente de los esteroides sexuales, en el curso de las diferentes etapas de la vida hormonal de la mujer, tengan

repercusiones en la regulación de los procesos implicados en el humor, la cognición y el comportamiento.

La influencia de las hormonas en los estados afectivos y en el carácter es un tema antiguo y ha estado en el origen de no pocas teorías especulativas. A manera de ilustración, en una obra aparecida en 1929, intitulada “El temperamento y sus trastornos” (subtitulada: “Las glándulas endocrinas”),

Recibido: 10/04/2010

Aceptado: 30/07/2010

<sup>1</sup> AF2R-Centre Hospitalier, 68250 Rouffach, France.

<sup>2</sup> Psych, AF2R-Centre Hospitalier, 68250 Rouffach, France.

Léopold-Levy explicaba las diferencias de temperamento entre el hombre y la mujer por la actividad hormonal. Según él, la mujer está “en estado de insuficiencia relativa de las glándulas virilógenas, como la suprarrenal, lo que explica su fatigabilidad y su menor energía”. Al contrario, el “aumento de la función de su glándula tiroidea” explica su “gusto artístico” y su “delicadeza de espíritu, pero también su nerviosismo y la emotividad que la lleva a la angustia”. Al contrario, el hombre, que tiene una “suprarrenal más activa”, tiene una “mayor energía y una voluntad más firme; él es menos nervioso, pero también menos delicado”.

A partir de los datos epidemiológicos el riesgo de depresión es dos veces mayor en la mujer que en el hombre. La OMS estima que el 24% de las mujeres serán afectadas por una depresión “caracterizada” a lo largo de sus vidas, (contra el 13% de los hombres). Diferentes estudios muestran que las mujeres tienen dos veces un riesgo mayor que los hombres de hacer un episodio depresivo mayor durante el año, y que ellas están igualmente más expuestas a las recaídas y a la cronicidad de la depresión<sup>1</sup>.

El hilo conductor de esta exposición es que el aumento en la prevalencia de los trastornos tímicos en la mujer está asociado a especificidades de la vida reproductiva que son períodos sensibles (o vulnerables) a la depresión (Figura 1). Es el caso del período premenstrual, del embarazo y del postparto, o inclusive de la menopausia. Sin embargo, la noción de etapas sensibles en la mujer no debe hacer olvidar que la fisiopatología de la depresión

es multifactorial y asocia factores de estrés psicosocial y de personalidad. El status hormonal particular de la mujer constituye una fuente de vulnerabilidad biológica.

## I. Regulación del eje gonadotrópico

Como lo representa de manera esquemática la Figura 2, la regulación del eje gonadotrópico implica la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) que se secreta de manera pulsátil por el hipotálamo<sup>2</sup>. La GnRH estimula la producción hipofisiaria de gonadotropinas: Hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). La regulación de la hormona liberadora de gonadotropina está bajo la influencia de: factores inhibidores (como las endorfinas, la dopamina, la CRH, el GABA y la progesterona) y factores estimulantes (el glutamato, la noradrenalina, la leptina, la melatonina).

La vida media de la GnRH es del orden de dos a cuatro minutos. El receptor GnRH sólo conserva su actividad si está ocupado de manera intermitente. Al contrario, si el receptor está ocupado de una manera continua como cuando se administran superagonistas de la GnRH, hay una desensibilización que se acompaña de una inhibición de la secreción de gonadotropinas así como también de una caída de esteroides sexuales periféricos.

El ritmo cíclico (menstrual) de la secreción de gonadotropinas está asegurado por los efectos

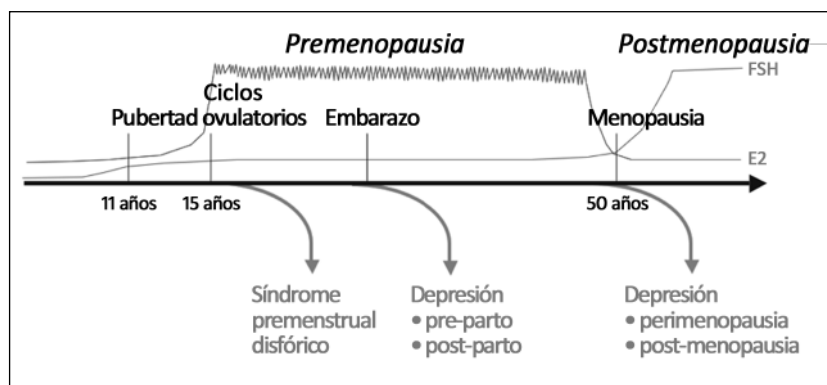


Figura 1. Principales etapas de la vida hormonal de la mujer y vulnerabilidad a la depresión.

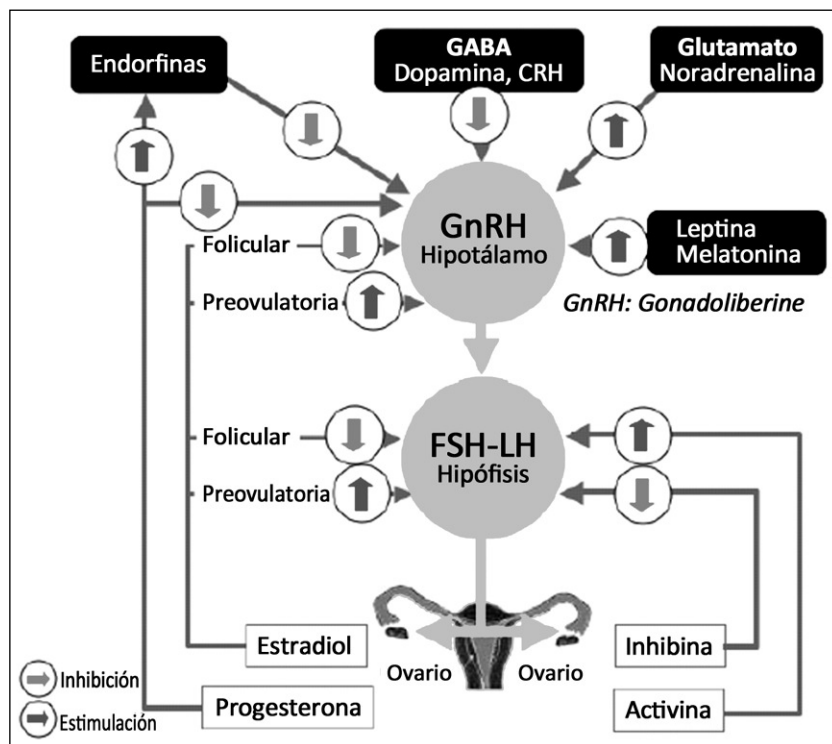


Figura 2. Regulación del eje gonadotrópico en la mujer.

de feedback ejercidos por la inhibina, la activina y el estradiol (que es inhibidor en fase folicular y estimulador en fase preovulatoria). La LH y la FSH tienen receptores específicos gonádicos. A nivel ovárico: la FSH estimula la síntesis de estrógenos y el desarrollo folicular; la LH estimula la progesterona, sintetizada por el cuerpo lúteo. A lo largo del embarazo, el papel de la LH es retomado rápidamente por su equivalente placentario (la hormona coriónica gonadotrófica-HCG). Generalmente, se admite que la secreción de gonadotrofinas en el adulto no presenta una ritmicidad circadiana aunque ciertos estudios hayan mencionado una tendencia al aumento nocturno (más claro en la mujer al inicio de la fase folicular).

## II. El síndrome disfórico premenstrual (SDP)

### Generalidades clínicas

Clínicamente este síndrome asocia síntomas tímicos, ansiosos y somáticos en el origen de una

alteración marcada de la calidad de vida, social y funcional, que necesita un tratamiento médico. Sin embargo, este síndrome es objeto de una controversia: ¿Se refiere a una forma de depresión (uni o bipolar) o a una verdadera entidad nosológica.

Se pueden resumir brevemente algunas etapas claves en la elaboración de los criterios del SDP:

- 1983: El NIMH propone los primeros criterios diagnósticos (evaluación diaria de los síntomas; cuestionario autoaplicado).
- 1987: La APA propone en el DSM-III-R los criterios del Late Luteal Phase Dysphoric Disorder.
- 1994: La APA propone en el DSM-IV los mismos criterios para el Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) (En la categoría “Trastorno depresivo no especificado” criterios propuestos para la investigación).

La concepción francesa del Síndrome Disfórico Premenstrual, que se remonta a los comienzos de los años ochenta, pone el acento sobre:

- La ciclicidad de los síntomas, tanto psíquicos como somáticos, que sobrevienen electiva y

regularmente antes de la regla y que ceden después de esta, siendo los síntomas más frecuentes de la vertiente psíquica: tristeza, astenia, irritabilidad, sensibilidad; y de la vertiente somática: una miríada de síntomas compuestos de molestias y de dolores, aumento de peso y edemas.

- La noción de intervalo libre de síntomas (de al menos una semana).
- La alteración significativa de la calidad de vida: La intensidad de los trastornos conlleva una molestia notable. Esta noción ha sido confirmada más tarde por varios estudios que coinciden en el hecho de que la alteración de la calidad de vida es tan severa como aquella ocasionada por otros trastornos psiquiátricos reconocidos<sup>3</sup>. Este criterio es pues determinante en el diagnóstico. De hecho, el DSM-IV pone el acento en la severidad e impacto sobre la calidad de vida, y en una confirmación a través de escalas de autoevaluación efectuadas durante dos meses.

Así, el síndrome premenstrual afectaría alrededor del 75% de las mujeres, pero solamente del 3% a 8% tendrían una perturbación grave de la calidad de vida<sup>4,5</sup>.

De manera anecdótica se puede mencionar que en 2003, el laboratorio Lilly retiró la indicación de la fluoxetina en ciertos países de Europa (Gran Bretaña, Austria, Grecia, Portugal) bajo el pretexto:

- Que el síndrome disfórico premenstrual era una entidad que no figuraba en la lista de la CIE-10
- Que los criterios diagnósticos estaban mal establecidos en Europa, y,
- Que existía un riesgo de que las mujeres que presentaban síntomas poco severos fuesen diagnosticadas a priori de trastorno disfórico premenstrual y recibiesen un tratamiento inapropiado

Otro aspecto interesante es la influencia cultural en el reconocimiento del SDP. Este síndrome es reconocido sobretudo por los investigadores y las mujeres de los países occidentales (donde la prevalencia sería del 5% al 10%). Esta prevalencia sería más débil en otras culturas<sup>6,7</sup>; por ejemplo, en el Japón ésta sería del 1,2%<sup>8</sup>.

Desde un punto de vista clínico, los síntomas aparecen después de la ovulación y se agravan progresivamente hasta la menstruación. En las pacientes que tienen un SDP severo es frecuente que los síntomas empiecen poco tiempo después de la ovulación, es decir, dos semanas antes de la menstruación, y desaparecen al final de la misma. Para otras, entre el 5% y 10% de las mujeres, existe un episodio disfórico breve en el momento de la ovulación que mejora espontáneamente (este episodio corresponde a la caída de estradiol de la mitad del ciclo que acompaña la ovulación) para reaparecer al final del ciclo precediendo la caída en los niveles de estradiol (E2) y progesterona (PGR).

### **Hipótesis etiológicas**

Las hipótesis son numerosas e implican diversos grados:

- El eje gonadotrópico: Un desequilibrio estradiol-progesterona ha sido evocado al igual que un hipoestrogenismo (en fase lútea). Se puede recordar que el E2 tiene receptores cerebrales extrahipotalámicos (áreas de aprendizaje, emoción, humor, dolor) y que uno de sus efectos reconocidos es el de aumentar la sensación de bienestar.
- De disregulación de sistemas neuromoduladores implicados en la regulación del humor: CHR, serotonina, endorfinas, melatonina.
- Una hiperprolactinemia.
- Una hipoglicemia.
- Una disfunción tiroidea.
- Un aumento de la actividad renina-angiotensina.
- Una retención hidrosódica.
- Un aumento de la vasopresina.
- Un déficit de vitamina (B6).
- Un déficit de minerales.
- Factores psicosociales.

Desde un punto de vista fisiopatológico, el hecho esencial es que este síndrome desaparece en los ciclos anovulatorios, ya sean espontáneos o inducidos por análogos de la GnRH<sup>9</sup>. La mayoría de los estudios encuentran que los valores plasmáticos basales de E2, de PGR, de FSH y de LH no son

diferentes entre las mujeres que tienen un SDP y las que no. En cambio, en el SDP existiría:

- Una disminución de la fracción libre de E2 (activa)<sup>10</sup>.
- Y un aumento en la respuesta de la LH al test al estradiol<sup>11</sup>.  
En su estudio Thys-Jacobs et al<sup>10</sup>, encontraron en el SDP:
- Que los niveles de E2 total y de PRG total no son diferentes de los de los controles, cualquiera que sea la fase del ciclo considerado.
- En cambio, que la fracción libre (activa) de E2 está disminuida en la fase lútea.
- Pero sobretodo que el porcentaje de la fracción libre de E2/E2 total está disminuida a lo largo de todo el ciclo.

Estos resultados sugieren que una deficiencia relativa en E2 podría tener un papel en la fisiopatología del SDP.

En otro estudio se ha encontrado que la estimulación de la LH por el test del E2 (0,04 mg/kg IM en fase folicular precoz) es más amplio en el SDP<sup>11</sup>. Este aumento de la reactividad de la LH podría ser:

1. Debido a una disminución de la eficacia del feedback sobre la GnRH (en fase folicular, el E2 inhibe la GnRH) con una hipersensibilidad compensatoria de los receptores estrogénicos y adaptativa a una hiperestrogenemia relativa (como lo sugiere el estudio de Thys-Jacobs et al<sup>10</sup>).

2. Debido a una alteración de otros sistemas de regulación. En efecto, desde un punto de vista fisiológico, el GABA es el más poderoso inhibidor de la GnRH, mientras que el glutamato es el más poderoso estimulador (Figura 2). El aumento de la LH por el test del E2 podría, pues, ser compatible también con una disminución del tono GABAérgico y un aumento del tono glutamatergico (la administración de E2 exógeno estimularía el glutamato). Ciertos estudios han encontrado además una disminución del GABA en el SDP y se ha sugerido que la eficacia de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) pondrían en juego una normalización de la actividad gabaérgica. De hecho, la serotonina tiene una acción estimuladora sobre el GABA, y es pues posible que una disminución del tono serotoninérgico esté en

el origen de una disminución del GABA. Una alteración serotoninérgica en el SDP se ha sugerido también por la disminución de la respuesta de la prolactina a la fenfluramina (un agonista 5-HT)<sup>12</sup>.

### ***Aproximaciones terapéuticas farmacológicas***

Numerosos abordajes terapéuticos han sido intentados con más o menos eficacia<sup>5,13,14</sup>. Entre éstos, pueden citarse tratamientos por: progestágenos, anticonceptivos orales, bromocriptina (un agonista dopaminérgico), antiprostaglandinas (ácido mefenámico), precursores de las prostaglandinas (aceite de onagra), danazol, análogos de la GnRH, vitamina B6, diuréticos, litio, benzodiazepinas (alprazolam), clomipramina, fluoxetina. Por ahora sólo se pueden desaconsejar los diuréticos.

En cambio, actualmente se privilegian dos estrategias:

1. La supresión de la ovulación por:
  - El danazol (200 mg) es una antigonadotrópico que inhibe la FSH y la LH (sin embargo, los efectos secundarios digestivos son frecuentes).
  - Los agonistas de la GnRH, que provocan una "pseudomenopausia"; este abordaje no es satisfactorio a largo plazo fundamentalmente a causa del riesgo de osteoporosis.
  - La depo-medroxiprogesterona (MPA) no induciría síntomas de menopausia pero sí un fuerte aumento de peso.
2. La administración de antidepresivos: de tipo ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, clomipramina a bajas dosis) o mixto (NA y 5-HT) como la venlafaxina. Esta administración puede hacerse de manera secuencial (administración durante la fase premenstrual) o en continuo.

A título indicativo, el algoritmo utilizado en Francia privilegiará en función de la intensidad de los síntomas, sea:

1. La información higiénico-dietética:
  - Alimentaria
  - Ejercicios, actividades físicas
  - Entrevistas de apoyo

2. Sea una aproximación medicamentosa (en general de los antidepresivos más bien serotoninérgicos bajo forma secuencial o continua) asociada a un abordaje psicoterapéutico.

### **Relaciones entre el eje corticotrópico (HPA) y el ciclo menstrual**

La Figura 3 esquematiza las interacciones entre el ciclo menstrual y la actividad del eje HPA; existe un pico de CRH al momento de la ovulación y la secreción de CRH disminuye en la segunda mitad del ciclo luteínico que corresponde a la fase de vulnerabilidad del SDP.

Algunos estudios han evaluado la actividad del eje HPA en el SDP. Con relación a los controles se ha encontrado:

- Una disminución de los niveles de ACTH y de cortisol<sup>15-17</sup>.
- Un aumento de la respuesta de la ACTH al test de la CRH (que reflejaría una hipersensibilidad de los receptores CRH secundaria a una disminución de secreción de la CRH endógena)<sup>15</sup>.
- Una ausencia de respuesta plasmática de cortisol y de ACTH al estrés en la fase luteínica<sup>18</sup>.

De esta manera, la actividad HPA aparece más bien disminuida en el SDP, cosa bien diferente de la observada en la depresión mayor donde una hipercortisolemia es frecuente. No se puede pues responder de manera unívoca a la cuestión de saber

si el SDP es una forma de depresión o una entidad aparte. En cambio lo que puede decirse es que se trata de una entidad biológico-clínica heterogénea que tiene relaciones con la ansiedad y la depresión –inclusive la bipolaridad– aunque ciertos autores piensan que se trata de una entidad aparte<sup>19</sup>.

En resumen:

- La biología del SDP es diferente de la depresión mayor (típica) y se relaciona más bien con la biología de la depresión “atípica”.
- La rapidez de acción de los ISRS sugiere que el efecto terapéutico pone en juego otras sinapsis 5-HT diferentes a aquellas que actúan en el efecto antidepresivo/ansiolítico.

### **III. Depresión durante el embarazo y el puerperio**

La creencia de que “el embarazo protege de las enfermedades mentales” se ha venido abajo por los estudios epidemiológicos. Un estudio de Bennet et al<sup>20</sup> informa una tasa de depresión de 7,4% a lo largo del primer trimestre, de 12,8% a lo largo del segundo trimestre y de 12% a lo largo del tercer trimestre. Existe una tasa de recaída de episodios depresivos impresionante cercana al 45%<sup>21</sup> durante el embarazo entre las mujeres con antecedentes de depresión (de las cuales más de la mitad en el curso del primer trimestre). El postpartum blues (baby

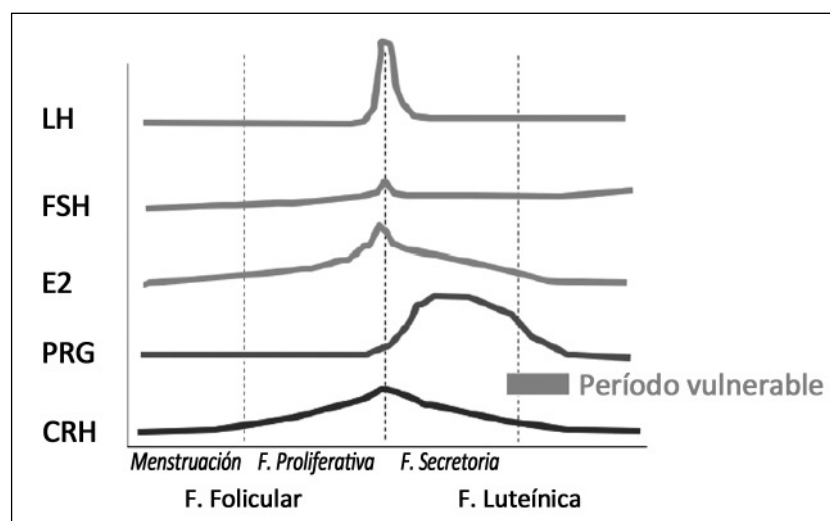


Figura 3. Interacciones entre el ciclo menstrual y la actividad del eje corticotrópico (HPA).

blues), estado disfórico que aparece entre el tercer y sexto día postparto, afectaría entre el 50% y 80% de las mujeres. La depresión postparto que acaece durante el primer año siguiente al parto podría afectar entre el 10% al 15% de las mujeres, aunque los estudios están lejos de ser concordantes en sus estimaciones<sup>1</sup>. Una fuente de distorsión metodológica puede ser el período que define la depresión postparto, que está lejos de ser unánimemente aceptada: para numerosos estudios epidemiológicos<sup>22</sup>, el inicio de la sintomatología se sitúa entre la cuarta semana y el sexto mes que siguen al parto (puede alcanzar el 22%), mientras que para el DSM-IV el inicio sobreviene en el primer mes después del parto (utilizando un criterio de inicio de entre seis y nueve semanas, la cifra cae entre el 12% al 16%).

**Variaciones hormonales a lo largo del embarazo y el postparto**

No viene en caso hacer una lista exhaustiva de las modificaciones hormonales durante el embarazo, ya que son numerosas, pero pueden sintetizarse ciertas modificaciones, principalmente de los ejes gonadotrópico y corticotrópico (Figura 4) que pueden ser útiles en la comprensión de ciertos aspectos fisiopatológicos de la depresión tanto en el curso del embarazo como en el postparto.

**1. Eje gonadotrópico**

A lo largo de todo el embarazo existe un aumento en la secreción de E2 y de progesterona

que va a interrumpirse brutalmente en el parto provocando un verdadero “crash hormonal”. Hasta qué punto esta disminución originaría la depresión postparto, permanece sin elucidar, ya que la mayoría de los estudios no han encontrado diferencias en los niveles de E2 y de progesterona con las mujeres que no tienen depresión postparto. Una hipótesis sería que existe una deficiencia homeostática; vale decir, una falta de compensación con relación a las modificaciones normales de los esteroides gonádicos.

**2. Eje corticotrópico**

La segunda mitad del embarazo está asociada a una hiperactividad del eje HPA con una hiperkortisolemia marcada. Las cifras son próximas a las de un Cushing. La CRH de origen placentario (o pCRH) está en el origen de esta hiperkortisolemia. Después del parto, la vasopresina (AVP) asegura la continuidad de la pulsatilidad ACTH/Cortisol, razón por la cual se ha encontrado una ausencia de frenación del cortisol al test de la dexametasona (DST) en el postparto muy precoz<sup>23</sup>.

En el postparto la pérdida de la fuente de CRH placentaria combinada a la caída de E2, induce una fase de hiposecreción hipotalámica de CRH. Este es un período de vulnerabilidad tímica (baby blues, depresión postparto). Así, el período del postparto precoz se asocia a una débil secreción de CRH que puede predisponer a una depresión “atípica”.

Algunos estudios, pero no todos<sup>22</sup>, muestran

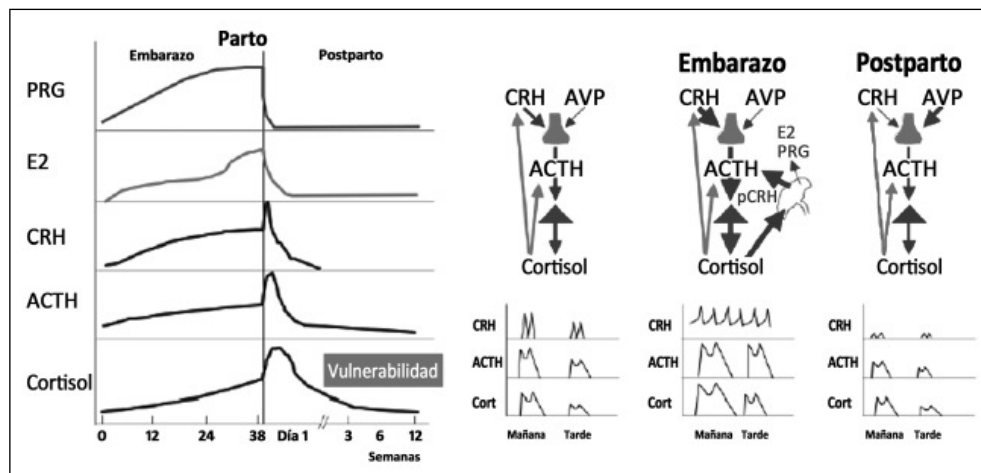


Figura 4. Evolución de las secreciones hormonales de los ejes gonadotrópico y corticotrópico a lo largo del embarazo, el parto y el puerperio (Chrousos et al, 1998)<sup>23</sup>.

que el nivel de cortisol en el postparto es más bajo entre las deprimidas comparadas con las no deprimidas, sugiriendo una baja en la actividad HPA en estas pacientes<sup>24</sup>. Además existiría también una disminución de prolactina (PRL) (independientemente del status de lactancia). No obstante, esta alteración de la prolactina no puede explicarse por la disminución de la actividad HPA, puesto que el cortisol inhibe la prolactina. En el mismo orden de ideas la inmunidad celular está paradójicamente disminuida. Debería esperarse pues que la disminución de la actividad HPA aumentase y no disminuyese la razón Th1/Th2. Así, la actividad del eje HPA está alterada en la depresión postparto, pero sus relaciones con las perturbaciones de la prolactina y de la inmunidad necesitan ser precisadas por estudios posteriores.

### **La hipótesis cronobiológica**

La desincronización de los ritmos circadianos es una característica de los trastornos depresivos. Se ha emitido la hipótesis de que las modificaciones importantes de los esteroides gonadales durante el embarazo y en el postparto podrían alterar los ritmos biológicos, predisponiendo a las mujeres vulnerables al desarrollo de trastornos del ánimo.

La melatonina es un marcador de la ritmicidad circadiana. Entre los deprimidos se ha encontrado una disminución inconstante de la amplitud secretora nocturna<sup>25-27</sup>; en el síndrome premenstrual se ha encontrado un adelantamiento de la fase y una disminución de la secreción nocturna<sup>28,29</sup>; entre las mujeres menopáusicas deprimidas se ha encontrado una secreción aumentada<sup>27</sup>.

Durante el embarazo, las mujeres deprimidas presentarían una secreción nocturna de melatonina más baja en relación a los controles (sobre todo en la madrugada), mientras que las deprimidas en postparto tendrían valores más altos de melatonina nocturna<sup>30</sup>. De hecho entre las deprimidas los valores de melatonina durante el embarazo y el postparto no son diferentes. Son las mujeres normales quienes tienen modificaciones de su secreción de melatonina más alta durante el embarazo y más baja en el postparto. Así, entre las deprimidas, se ha postulado la hipótesis de una disminución de la

sensibilidad de los receptores al E2 y a PGR sobre las células que sintetizan la melatonina que serían así hiposensibles a las fluctuaciones de los niveles circulantes de E2 y PGR (de donde surgen los valores de melatonina comparables entre el embarazo y postparto). Entre las mujeres normales el aumento de E2 y de PGR durante el embarazo tiene como efecto aumentar la secreción de melatonina; en el postparto la disminución de E2 y de PGR está correlacionada con la disminución de la secreción de melatonina.

### **Abordaje terapéutico durante el embarazo y el postparto**

El consenso actual<sup>31</sup> es que una depresión durante el embarazo puede ser tratada con antidepresivos (después de una evaluación rigurosa del riesgo/beneficio [teratogénesis, malformaciones, complicaciones neonatales en particular]). Puede decirse que existe un riesgo elevado de recaída (estimado en el 50%) durante el embarazo después de la suspensión de un tratamiento antidepresivo. Este argumento estimula a continuar el tratamiento antidepresivo en las pacientes encintas que se benefician de él.

En general, los antidepresivos utilizados son los ISRS (desde el primer trimestre), la venlafaxina, inclusive los antidepresivos tricíclicos (ATC; las aminas secundarias son preferibles a las terciarias).

Se puede considerar que la administración de antidepresivos:

- No se acompaña de un aumento de malformaciones.
- No tiene efecto (o poco), sobre el desarrollo psicomotor.
- Induce frecuentemente un peso inferior al nacer.
- Puede generar al nacimiento un síndrome de hiperactividad serotoninérgica (con los ISRS) y hay un riesgo de toxicidad anticolinérgica, que dura en promedio dos semanas.
- No contraindica la lactancia (sin embargo, es recomendable reducir las dosis de antidepresivo).

En Francia se considera que la indicación preferencial de la prescripción de un antidepresivo es



una depresión severa; en caso de depresión leve a moderada se privilegiará más bien el abordaje psicoterapéutico.

En lo que concierne a las pacientes bipolares, se ha informado una tasa de recaída del orden del 50% dentro de las cuarenta semanas después de la suspensión de los estabilizadores del ánimo, lo que legitima la continuación del tratamiento durante el embarazo. Para el litio, el riesgo teratogénico se estima en el 0,05% (el riesgo de malformaciones, principalmente cardíacas, es inferior al 10%); para la carbamazepina y el valproato el riesgo de malformaciones como la espina bífida se estima entre el 0,5% al 3%. En general la lactancia está contraindicada para el litio (en razón de un paso variable del litio a la leche materna, con riesgo de hipotonía, hipotermia y cianosis) y desaconsejada para la carbamazepina y el valproato (aunque este último pasa apenas débilmente a la leche materna).

#### IV. Menopausia

Según Helene Deutsch (1945)<sup>32</sup>, la menopausia es vivida por la mujer como “una humillación narcisista”; en efecto, “la mujer pierde en la menopausia todo lo que había ganado en la pubertad”. Inclusive si hoy en día los factores socio-ambientales viene a compensar este duelo de la fertilidad, la manera como las mujeres vivirán esta etapa de sus vidas parece ligada a la organización de su personalidad previa.

Se habla de menopausia confirmada después de un año de amenorrea. La edad media es extremadamente variable (mediana de 51 años en los países occidentales). La perimenopausia es un período de transición que se traduce por ciclos irregulares con insuficiencia de PRG. La postmenopausia (o menopausia confirmada) sigue a la perimenopausia y se caracteriza por un agotamiento de los estrógenos con amenorrea definitiva y altos niveles de FSH.

La noción de depresión de la menopausia, contrariamente a la del postparto, no está admitida unánimemente. Existe una fase de vulnerabilidad aumentada a la depresión que va de la perimenopausia a la fase precoz de la postmenopausia. En

promedio el riesgo de depresión es tres veces más importante durante este período<sup>33</sup> y dos veces más importante entre las mujeres que jamás han tenido una depresión<sup>34</sup>. El riesgo de recidiva depresiva es catorce veces más grande que en la premenopausia<sup>35</sup>.

Ciertos factores predictivos de depresión en la perimenopausia se han referido:

- Episodios anteriores de depresión<sup>36,37</sup>.
- La presencia del síndrome disfórico premens-trual<sup>1,33,36,38,39</sup>.
- Una depresión postparto<sup>40</sup>.
- Un período largo de irregularidad en los ciclos<sup>41</sup>.
- La presencia de oleadas de calor<sup>41,42</sup>.
- El tabaquismo<sup>38,39</sup>.
- El hecho de no ser casada<sup>39</sup>.

Sin embargo, otros autores rechazan el valor predictivo de estos factores<sup>35</sup>.

#### *Controversias*

Las relaciones de causalidad entre las modificaciones neurobiológicas ligadas a la menopausia y la aparición de trastornos del humor no son unívocas. Ciertos autores consideran que la depresión es la consecuencia de modificaciones de interacciones entre esteroides sexuales, gonadotropinas, catecolaminas, indolaminas, neuroesteroides y neuropéptidos, hipótesis refutada por otros que no encuentran relación entre la sintomatología depresiva y las modificaciones de la actividad ovárica<sup>43</sup>.

Otra posibilidad es que la hipoestrogenia sea un factor precipitante de los trastornos del humor en ciertas mujeres “vulnerables”, por lo cual la prescripción adicional de estrógenos puede tener una acción antidepressiva<sup>1</sup>. Finalmente, una última hipótesis estipula que son las fluctuaciones hormonales (caóticas) en fase de perimenopausia las que contribuyen al aumento del riesgo de depresión<sup>44</sup>.

#### *La perimenopausia:*

##### *Un período de alto riesgo*

Independientemente de la noción de episodios depresivos anteriores, la perimenopausia es un período de alto riesgo para depresión<sup>45</sup>. Este período de vulnerabilidad comprende la fase tardía de la

perimenopausia y el primer año de la postmenopausia (Figura 5)<sup>46</sup>. Desde un punto de vista hormonal es la fase donde los E2 y los PRG caen y donde la FSH y la LH aumentan. En la fase inicial de la perimenopausia la secreción de PRG disminuye, mientras que la secreción de estrógenos y de FSH, aumentan. En la postmenopausia no hay más secreción de estrógenos ni de progesterona y los niveles de FSH y de LH están elevados.

Un estudio reciente muestra 460 mujeres premenopáusicas sin historia de depresión seguidas durante tres años<sup>34</sup> en las cuales el riesgo de depresión se multiplica por dos en la perimenopausia. La tasa de depresión alcanza casi el 17% entre las mujeres que están en perimenopausia (n = 326) contra el 9,5% entre aquellas que permanecen en premenopausia (n = 134).

**Esteroides sexuales y menopausia**

¿Se acompaña la noción de depresión de modificaciones hormonales? Pocos estudios metodológicamente fiables han sido publicados.

En una población mixta (perimenopausia y menopausia)<sup>27</sup>, no se encontraron diferencias marcadas entre deprimidas y no deprimidas en lo que concierne a los esteroides sexuales. No obstante, los niveles de FSH eran más altos entre las deprimidas y se encontró una correlación positiva entre los niveles de FSH y los puntajes de depresión.

En otro estudio que examinaba mujeres deprimidas en perimenopausia, sin historia de depresiones anteriores<sup>44</sup>, se encontraron valores más eleva-

dos de FSH y de LH con relación a los controles así como una variabilidad más alta de los niveles de estradiol. La hipótesis sería que las variaciones de E2 tendrían un efecto desestabilizador y podrían ser un factor importante en la génesis de la depresión en la perimenopausia.

**Estrategias terapéuticas**

El tratamiento de la depresión en la menopausia está determinado por la gravedad de los síntomas y por la presencia de antecedentes de depresión. Se privilegian dos estrategias terapéuticas: de una parte la hormonoterapia, y de otra los antidepresivos. Estas dos estrategias pueden ser combinadas y utilizadas juntas. El abordaje psicoterapéutico es igualmente apropiado, inclusive privilegiado, notablemente cuando la intensidad de la depresión es ligera a moderada.

**1. La administración de estrógenos**

Se ha sugerido la hipótesis de que la administración de estrógenos actuaría corrigiendo la deficiencia estrogénica y restaurando la homeostasis. Sin embargo, la acción antidepresiva el 17 β-estradiol [17β-E2] es la forma más activa para pasar la barrera hematoencefálica estaría más bien ligada a interacciones con la noradrenalina y la serotonina centrales. En efecto, los estrógenos potencian la actividad de los receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos postsinápticos e inhiben la actividad de la monoaminoxidasa (pues aumentan la concentración del neuromediador en el espacio

	47 años		51 años	
	Transición de la Menopausia		Amenorrea definitiva	Postmenopausia
	Fase de inicio	Fase tardía	Fase de inicio	Fase tardía
	Perimenopausia			
Duración	variable		1 año	4 años
Ciclos menstruales	ciclo ± largo > 7j	salto de 2 ciclos > 60j	Ausencia de ciclo	
Características Hormonales	FSH ↗ LH N E2 N ↗ PRG ↘ PRL N Testo. N	FSH ↗ LH ↗ E2 ↘ PRG ↘ PRL N Testo. N		FSH ↗↗↗ LH ↗↗ E2 ↘↘↘ PRG ↘↘↘ PRL ↘ Testo. ↘

Figura 5. Principales características clínico-biológicas de la perimenopausia y de la postmenopausia.

sináptico). En este sentido se comportan como los IMAOS, de allí su acción potencialmente “antidepressiva”. Además, administrados de una manera crónica, los estrógenos desensibilizan, como la mayoría de los antidepressivos, los receptores 5-HT<sub>2</sub> y  $\alpha$ -adrenérgicos<sup>47</sup>.

Aunque las potencialidades antidepressivas de los estrógenos son variables, se ha reportado una buena eficacia en período de perimenopausia<sup>1,48,49,50</sup>, mientras que en la postmenopausia la eficacia es discutible<sup>49,51,52,53</sup>. Además, la vía de administración parece influir en la calidad de la respuesta: la vía transdérmica sería superior a la vía oral. La adición de progesterona (PRG) a los estrógenos tendría tendencia a disminuir los efectos antidepressivos de los estrógenos, inclusive exacerbaría en ciertas pacientes la sintomatología depresiva, de modo notable en aquellas con antecedentes de depresión o de disforia por la píldora anticonceptiva que contiene PRG<sup>54</sup>.

Los riesgos de la hormonoterapia son un factor limitante en la prescripción de E2. Los estudios iniciales informaban un aumento de la incidencia de cáncer de seno y de patologías cardiovasculares entre el 4 al 5 por 10.000 mujeres después de cinco años de tratamiento<sup>55</sup>; sin embargo, la mayoría de las mujeres estudiadas tenían entre 60 y 79 años y tenían un índice de masa corporal (IMC) elevado<sup>56</sup>. Estudios más recientes sugieren que la hormonoterapia substitutiva (THS), instaurada en los diez años siguientes al inicio de la menopausia (entre los 50 y los 59 años), está de hecho asociada a una reducción del riesgo cardiovascular<sup>57</sup>. El inicio de una THS debe pues hacerse en concertación con el médico tratante de la paciente y el consentimiento informado de esta última, evaluando el riesgo/beneficio de tal prescripción<sup>58</sup>.

## 2. La utilización de antidepressivos

Los ISRS tienen la reputación de ser eficaces en la perimenopausia, en cambio su eficacia sería inconstante en la postmenopausia. Ciertos estudios sugieren que los antidepressivos tricíclicos serían más eficaces que los ISRSs en la postmenopausia<sup>54</sup>, para alcanzar la misma eficacia sería necesario asociar E2 a los ISRS. Este tema sigue siendo con-

trovertido: un estudio de Parry et al<sup>52</sup>, muestra que la fluoxetina (administrada a dosis comprendidas entre 10 a 40 mg/día durante ocho semanas), sería más eficaz entre las mujeres postmenopáusicas que la administración de 17 $\beta$ -E2 vía oral solo o asociado a la fluoxetina. Estudios metodológicamente fiables y con muestras más extensas son pues una necesidad para la elaboración de guías.

La Tabla 1 ilustra algunos ejemplos de estrategias terapéuticas posibles en función de situaciones clínicas definidas<sup>1</sup>.

## 3. El interés de un abordaje psicoterapéutico

Sea éste psicodinámico, cognitivo-comportamental, interpersonal [...] en el tratamiento de la depresión de la menopausia ya no se discute<sup>31,59</sup>. Desde un punto de vista psicodinámico la menopausia puede verse como una encrucijada hecha de renuncias y de pérdidas: infertilidad definitiva engendrada por los desarreglos hormonales; modificaciones de los componentes corporales y sexuales; modificaciones socio-familiares (duelos, salida de los hijos, jubilación...); perspectivas de envejecimiento y de muerte. La intensidad de la herida narcisista<sup>60</sup> para la mayoría de las mujeres la menopausia no implica una depresión mayor está estrechamente ligada a la historia personal (eventos de la vida) y a la estructura de la personalidad, capaz o no de favorecer la movilidad de los recursos, permitiendo hacer nuevas elecciones y encontrar un nuevo equilibrio. El rol del terapeuta es, en consecuencia, ayudar a pasar esa encrucijada jerarquizando las prioridades a fin de designar perspectivas de futuro. Este acompañamiento no puede, a nuestro juicio, inscribirse más que en un contexto de tratamiento global, teniendo en cuenta a la vez la biología y la dinámica inconsciente reactivada por la dimensión de la infertilidad, del envejecimiento, de la pérdida y de la muerte por venir.

## Conclusiones

A pesar de la persistencia de las controversias, la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran que las etapas de la vida hormonal de la mujer son

**Tabla 1. Ejemplos de escenarios clínico-terapéuticos entre pacientes perimenopáusicas y menopáusicas (según Soares y Zitek, 2008)<sup>1</sup>**

<p><b>I. Escenario clínico-terapéutico N° 1</b></p> <p>A. Clínica: Primer episodio depresivo (ligero a moderado) en perimenopausia con síntomas vasomotores predominantes</p> <p>B. Estrategias terapéuticas posibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antidepresivo indicado para los síntomas depresivos y somáticos</li> <li>2. Estradiol (si no hay contraindicación) de preferencia por vía transdérmica a dosis media de 50 a 100 mg/día; observación durante 4 a 8 semanas; riesgo/beneficio evaluado después de cinco años de utilización</li> <li>3. Adición de progesterona (si es necesaria [protección del endometrio]) 100 a 200 mg/día durante 12 a 14 días (por mes o cada tres meses)</li> <li>4. Asociación estradiol-antidepresivo</li> </ol>
<p><b>II. Escenario clínico-terapéutico N° 2</b></p> <p>A. Clínica: Historia de depresión; exacerbación en la perimenopausia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento en curso con ISRS con noción de una buena respuesta anterior a esta clase farmacológica</li> <li>• Presencia de síntomas vasomotores importantes</li> </ul> <p>B. Estrategias terapéuticas posibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reajuste de la dosis del antidepresivo (ISRS)</li> <li>2. Antidepresivo más estradiol (si no hay contraindicación); dosis de 50 a 100 mg/día; observación durante 4 a 8 semanas; evaluación riesgo/beneficio después de 3 a 5 años de utilización</li> <li>3. Si no hubiera respuesta a la asociación estradiol-antidepresivo (dosis ajustada) =&gt; cambio por un antidepresivo dual</li> </ol>
<p><b>III. Escenario clínico-terapéutico N° 3</b></p> <p>A. Clínica: Depresión en postmenopausia (menopausia instalada después de varios años)</p> <p>Noción de síntomas vasomotores, Presencia de una disfunción sexual, libido débil Existencia de una mala calidad de sueño (exacerbada por la menopausia)</p> <p>B. Estrategias terapéuticas posibles:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antidepresivos con un débil impacto sexual (ej. tianeptina, duloxetina [...])</li> <li>2. Estradiol: poco efecto sobre el ánimo en este contexto; en cambio indicado para mejorar la disfunción sexual y la observancia al tratamiento antidepresivo</li> <li>3. Trastornos del sueño: medidas de higiene, técnicas cognitivas, melatonina</li> </ol>

fases que favorecen el padecimiento de trastornos del ánimo. En todo caso, los factores susceptibles de favorecer esta asociación son sólo parcialmente conocidos. Estos implican una interacción entre factores ligados a la personalidad/temperamento, factores de vida (traumatismos, estrés) y una vulnerabilidad biológica (de la cual las modificaciones o alteraciones secretoras de esteroides sexuales son un dato fundamental). Estudios futuros deberán examinar la eficacia y la tolerancia de las estrate-

gias hormonales (en particular de moduladores específicos de los receptores estrogénicos) y no hormonales (como los agentes noradrenérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos, antiglutamatérgicos; y también las psicoterapias). Estos estudios permitirán una reelaboración necesaria de guías con el fin de optimizar las estrategias terapéuticas en los síndromes disfóricos premenstruales, las depresiones del pre y postparto, así como las de la peri y postmenopausia.

## Resumen

*Las mujeres poseen alrededor del doble de posibilidades que los hombres de sufrir depresión. Se ha planteado como hipótesis que los eventos reproductivos (ej. premenstrual, pre y postparto, transición menopáusica) pueden representar periodos de vulnerabilidad para la depresión, en parte, debido a la elevada sensibilidad a las intensas fluctuaciones hormonales. 1) La mayoría de las mujeres informan síntomas físicos o emocionales premenstruales, siendo algunos suficientemente severos para ser diagnosticados como trastorno disfórico premenstrual (TDPM); algunos estudios recientes sugieren que el TDPM es biológicamente diferente de la depresión mayor; 2) Mientras que el embarazo no aumenta el riesgo para la depresión, las mujeres con una historia pasada de depresión están en riesgo para episodios recurrentes o recaída si se discontinúan los medicamentos antidepressivos; 3) Los cambios hormonales durante el período del postparto pueden gatillar síntomas de depresión postparto; 4) Casi la mitad de las mujeres perimenopáusicas están clínicamente deprimidas y sobre un tercio experimenta su primer episodio de depresión en el período perimenopáusico. El aumento de los episodios depresivos mayores durante este período se ha relacionado con cambios erráticos de las hormonas gonadales.*

**Palabras clave:** Cambios hormonales, mujer, vulnerabilidad, neurobiológico.

## Referencias

- Soares C, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: A continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 331-43.
- Duval F. *Endocrinologie et psychiatrie*. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Psychiatrie 2008; 37-640.
- Freeman E, Sondheimer S. Premenstrual dysphoric disorder: Recognition and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5: 30-9.
- Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Guidelines for management. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 459-68.
- Rapkin A, Winer S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009; 9: 157-70.
- Wittchen H, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32: 119-32.
- Cohen L, Soares C, Otto M, Sweeney B, Liberman R, Harlow B. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. *The Harvard Study of Moods and Cycles*. *J Affect Disord* 2002; 70: 125-32.
- Takeda T, Tasaka K, Sakata M, Murata Y. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Women's Ment Health* 2006; 9: 209-12.
- Rubinow D, Schmidt P, Roca C. Estrogen-serotonin interactions: Implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 839-50.
- Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian J. Differences in free estradiol and sex hormone-binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 96-102.
- Eriksson O, Bäckström T, Stridsberg M, Hammarlund-Udenaes M, Naessén T. Differential response to estrogen challenge test in women with and without premenstrual dysphoria. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 415-27.
- Fitzgerald M, Malone K, Li S, Harrison W, McBride P, Endicott J, *et al*. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 556-8.
- Jarvis C, Lynch A, Morin A. Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 967-78.
- Cunningham J, Yonkers K, O'Brien S, Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual

- dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2009; 17: 120-37.
15. Rabin D, Schmidt P, Campbell G, Gold P, Jensvold M, Rubinow D, *et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1158-62.
  16. Redei E, Freeman E. Preliminary evidence for plasma adrenocorticotropin levels as biological correlates of premenstrual symptoms. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 536-42.
  17. Girdler S, Pedersen C, Straneva P, Leserman J, Stanwyck C, Benjamin S, *et al.* Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1998; 81: 163-78.
  18. Roca C, Schmidt P, Altemus M, Deuster P, Danaceau M, Putnam K, *et al.* Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3057-63.
  19. Landén M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *Depress Anxiety* 2003; 17: 122-9.
  20. Bennett H, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson T. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 698-709.
  21. Cohen L, Altshuler L, Harlow B, Nonacs R, Newport D, Viguera A, *et al.* Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006; 295: 499-507.
  22. Hendrick V, Altshuler L, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics* 1998; 39: 93-101.
  23. Chrousos G, Torpy D, Gold P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129: 229-40.
  24. Groer M, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 133-9.
  25. Souëtre E, Salvati E, Belugou J, Pringuey D, Candito M, Krebs B, *et al.* Circadian rhythms in depression and recovery: Evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28: 263-78.
  26. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe A, Kayumov L, Pandi-Perumal S, *et al.* Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7: 138-51.
  27. Parry B, Meliska C, Sorenson D, López A, Martínez L, Nowakowski S, *et al.* Increased melatonin and delayed offset in menopausal depression: role of years past menopause, follicle-stimulating hormone, sleep end time, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008a; 93: 54-60.
  28. Parry B, Berga S, Kripke D, Klauber M, Laughlin G, Yen S, *et al.* Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1139-46.
  29. Parry B, Udell C, Elliott J, Berga S, Klauber M, Mostofi N, *et al.* Blunted phase-shift responses to morning bright light in premenstrual dysphoric disorder. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 443-56.
  30. Parry B, Meliska C, Sorenson D, López A, Martínez L, Nowakowski S, *et al.* Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry* 2008b; 165: 1551-8.
  31. Altshuler L, Cohen L, Moline M, Kahn D, Carpenter D, Docherty J. Expert Consensus Panel for Depression in Women. The Expert Consensus Guideline Series. *Treatment of Depression in Women*. Postgrad Med 2001; (Spec No): 1-107.
  32. Deutsch H. *La psychologie des femmes*. Tome 2, Paris: PUF, 1945.
  33. Accortt E, Freeman M, Allen J. Women and major depressive disorder: Clinical perspectives on causal pathways. *J Women's Health (Larchmt)* 2008; 17: 1583-90.
  34. Cohen L, Soares C, Vitonis A, Otto M, Harlow B. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (4): 385-90.
  35. Schmidt P, Haq N, Rubinow D. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238-44.
  36. Stewart D, Boydell K. Psychologic distress during menopause: Associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993; 23: 157-62.
  37. Hay A, Bancroft J, Johnstone E. Affective symp-

- toms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 513-6.
38. Dennerstein L, Smith A, Morse C, Burger H, Green A, Hopper J, *et al.* Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust* 1993; 159: 232-6.
  39. Harlow B, Cohen L, Otto M, Spiegelman D, Cramer D. Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: The Harvard study of mood and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 418-24.
  40. Woods N, Mariella A, Mitchell E. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: Approaches to studying patterns in longitudinal data. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 623-32.
  41. Avis N, Brambilla D, McKinlay S, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 214-20.
  42. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992; 14: 117-26.
  43. Schmidt P, Roca C, Bloch M, Rubinow D. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 91-100.
  44. Freeman E, Sammel M, Lin H, Nelson D. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-82.
  45. Steinberg E, Rubinow D, Bartko J, Fortinsky P, Haq N, Thompson K, *et al.* A cross-sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 973-80.
  46. Soules M, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, *et al.* Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76: 874-8.
  47. Halbreich U, Kahn L. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs* 2001; 15 (10): 797-817.
  48. Schmidt P, Nieman L, Danaceau M, Tobin M, Roca C, Murphy J, *et al.* Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414-20.
  49. Khine K, Luff J, Rubinow D, Schmidt P. The perimenopause and mood disorders. *Primary Psychiatry* 2003; 10: 44-7.
  50. Schmidt P. Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1052: 27-40.
  51. Sherwin B. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336-343.
  52. Parry B, Meliska C, Martínez L, Basavaraj N, Zirpoli G, Sorenson D, *et al.* Menopause: neuroendocrine changes and hormone replacement therapy. *J Am Med Womens Assoc* 2004; 59: 135-45.
  53. Morrison M, Kallan M, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406-12.
  54. Parry B. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 23-7.
  55. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
  56. Turgeon J, McDonnell D, Martin K, Wise P. Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science* 2004; 304: 1269-73.
  57. Rossouw J, Prentice R, Manson J, Wu L, Barad D, Barnabei V, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
  58. Ettinger B, Barrett-Connor E, Hoq L, Vader J, Dubois R. When is it appropriate to prescribe postmenopausal hormone therapy? *Menopause* 2006; 13: 404-10.
  59. Duval F, Lebowitz B, Macher J. Treatments in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 191-206.
  60. Kop M, De Tychev C, Vivot M. Ménopause, dépression et narcissisme: Approche comparée à travers le test de Rorschach. *Psychologie Française* 1991; 36: 265-76.

---

Correspondencia:  
 Fabrice Duval MD.  
 AF2R-Centre Hospitalier  
 68250 Rouffach. France  
 Fono/Fax: 0389787020  
 E-mail: f.duval@ch-rouffach.fr