Scientific & Educational Medical Journal

Scienti ic & Education Medical Journal / Vol. 1, N° 1, 2021

CC BY NC SA

Explicación neurobiológica desencadenantes de alteraciones Psiquiátricas dependientes de las diferentes etapas hormonales de la mujer

Cathy Gissella Urzola Tirado[1] ,Aury Stella Carrasquilla Romero[2] Adriana Marcela Restrepo Cortés[3] María Isabel Eraso Orbes[4] Andrea del Pilar Ruiz Camacho[5]

1 Cathy Gissella Urzola Tirado. MD; Universidad del Sinú Cartagena; cathy_urzola@hotmail.com
2 Aury Stella Carrasquilla Romero.MD; Universidad del Sinú Cartagena; ausca22@gmail.com
3 Adriana Marcela Restrepo Cortés.MD; Universidad Santiago de Cali; amareco0292@gmail.com
4 María Isabel Eraso Orbes; Universidad libre- Secciónal cali; Isabel_erasoorbes@hotmail.com
5 Andrea del Pilar Ruiz Camacho; Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A, andreadelpilar_rc@hotmail.com

Historia del Artículo:
Recibido el 23 de septiembre de 2020
Aceptado el 29 de noviembre de 2020
On-line el 16 de diciembre de 2020

Palabras Clave:
Cambios hormonales, mujer, vulnerabilidad, neurobiológico, psiquiátrico, menopausia, fisiopatológicos, estudio de género, neurobiológica, depresión.

Keywords:
Hormonal changes, woman, vulnerability, neurobiological, psychiatric, menopause.

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. Si bien, las mujeres afrontan síntomas físicos y emocionales característicos de cada etapa de su vida, siendo algunos muy severos como para ser diagnosticados como trastornodisfórico 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 antecedentes del mismo, están en riesgo para episodios recurrentes o recaída, si se discontinúan los medicamentos antidepresivos; 3) Los cambios hormonales durante el período del postparto, pueden gatillar síntomas de depresión postparto; 4) Casi la mitad de las mujeres peri menopáusicas están clínicamente deprimidas y sobre un tercio, experimenta su primer episodio de depresión en el período perimenopáusico. Durante esta revisión sistemática de la literatura serán identificados todos esos episodios fisiopatológicos inevitables del ciclo de la mujer,a su vez responsables del creciente aumento de eventos depresivos mayores, entre otras patologías psiquiátricas.

Abstract

Women are about twice as likely as men to suffer from depression. It has been hypothesized that reproductive events (eg, premenstrual, pre-, and postpartum, menopausal transition) may represent periods of vulnerability for depression, in part, due to high sensitivity to intense hormonal fluctuations. Although women face physical and emotional symptoms characteristic of each stage of their life, some of which are too severe 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 can 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. During this systematic review of the literature, all those unavoidable pathophysiological episodes of the woman's cycle will be glimpsed, in turn responsible for the increasing increase in major depressive episodes among other psychiatric pathologies.

*** Autor para correspondencia:**
Aury Stella Carrasquilla Romero-Universidad del Sinú Cartagena, e-mail: ausca22@gmail.com

Cómo citar:
Urzola Tirado et al. Explicación neurobiológica desencadenantes de alteraciones Psiquiátricas dependientes de las diferentes etapas hormonales de la mujer. S&EMJ. Año 2021; Vol. 1: 20-32.

Objetivo

Determinar el verdadero rol psiconeurobiológico de las diferentes etapas de la mujer.

Método

Se realizó una búsqueda sistemática con términos *Mesh*, en bases de datos *PubMed*, *Cinicalkey*, *Medscape*, *Lilacs, The New England Journal of Medecine y Google Academics* desde enero 2020 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos, revisando en promedio 400 artículos, dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios metacéntricos y revisiones bibliográficas, se seleccionaron un total de 36 artículos, los que incluían la tipificación neurobiológica convencional y no convencional de la asociación con enfermedades de origen psiquiátrico.

Introducción

El estudio del género y sus efectos en la salud psicológica es un fascinante y creciente campo de la investigación clínica. La exclusión de mujeres en la mayoría de estudios clínicos ha dado lugar a vacíos importantes sobre las enfermedades psicológicas y psiquiátricas y su tratamiento. Puesto que es un ser complejo a nivel sociológico, esto permite colegir que desde que la mujer nace, pasando por la pubertad y hasta la menopausia, emerge en un entorno hormonal que influye y determina su estado psicológico, manteniéndolo con o sin equilibrio. 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, titulada "El temperamento y sus trastornos" (subtitulada: "Las glándulas endocrinas"), 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. (1).

La Organización Mundial de la Salud,(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 tienes 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. 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. (2).

El género puede afectar virtualmente todos los aspectos de la psicopatología, incluida la prevalencia de enfermedades mentales, la expresión de los síntomas, el curso de la enfermedad, las modalidades de búsqueda de ayuda por parte de los pacientes y la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, uno de los más consistentes hallazgos epidemiológicos, es que la depresión unipolar es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. Las mujeres son también más proclives a experimentar trastornos de ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria. Las tasas de trastorno afectivo bipolar son similares en ambos sexos, pero las mujeres tienden más a desarrollar un ciclaje rápido y a presentar mayor proporción de episodios depresivos y fases mixtas. Aunque el alcoholismo es mucho más prevalente en los hombres, la tasa de mortalidad es mayor en las mujeres. Por otro lado, las mujeres están más expuestas a circunstancias ambientales adversas (como abuso sexual), que pueden conducir a cuadros clínicos específicos. Resulta claro que la compleja relación entre género y patología mental, las diferencias biológicas entre hombres y mujeres y cómo éstas interactúan con factores socioculturales para producir la enfermedad mental, son temas relevantes de investigación, aun en sus comienzos. (3-4).

Neurobiological Explanation Triggers of Psychiatric Alterations Dependent On The Different Hormonal Stages Of Women

Objective

Determine the true pisco-neurobiological role of the different stages of women.

Method

A systematic search with Mesh terms was carried out in PubMed, Cinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medecine and Google Academics databases from January 2020 to date. A wide variety of articles was found, reviewing an average of 140 articles, including systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies and bibliographic reviews, a total of 36 articles were

selected, which included neurobiological typing Conventional and unconventional association with diseases of psychiatric origin.

Introduction

The study of gender and its effects on mental health is a fascinating and growing field of clinical research. The exclusion of women from most clinical trials has led to significant gaps in mental illness and its treatment. Since it is a complex being at a sociological level, this indicates that from the time a woman is born through puberty and until menopause, she emerges in a hormonal environment that influences and determines her.

psychological state, maintaining it with or without balance. It is understandable then that hormonal changes or imbalances, and especially sex steroids, during the different stages of a woman's hormonal life, have repercussions on the regulation of the processes involved in humor, cognition and behavior. The influence of hormones on affective states and on character is an old theme and has been at the origin of many speculative theories. By way of illustration, in a work that appeared in 1929, entitled "Temperament and its disorders" (subtitled: "The endocrine glands"), Léopold-Levy explained the differences in temperament between men and women by hormonal activity. According to him, women are "in a state of relative insufficiency of the virilogenic glands, such as the adrenal glands, which explains their fatigue and lower energy." On the contrary, the "increased function of her thyroid gland" explains her "artistic taste" and her "delicacy of spirit, but also her nervousness and emotionality that leads to anguish." On the contrary, man, who has a "more active adrenaline", has "greater energy and a firmer will; he is less nervous, but also less delicate". Based on epidemiological data, the risk of depression is two times higher in women than in men.

The WHO estimates that 24% of women will be affected by a "characterized" depression throughout their lives, (against 13% of men). Different studies show that women have twice a greater risk than men of having a major depressive episode during the year, and that they are equally more exposed to relapses and chronic depression[1]. The common thread of this presentation is that the increase in the prevalence of thymic disorders in women is associated with specificities of reproductive life that are periods sensitive (or vulnerable) to depression (Figure 1). This is the case of the premenstrual period, pregnancy and postpartum, or even menopause. However, the notion of sensitive stages in women should not make us forget that the pathophysiology of depression is multifactorial and associates psychosocial and personality stressors. The particular hormonal status of women constitutes a source of biological vulnerability.

Gender can affect virtually all aspects of psychopathology, including the prevalence of mental illness, the expression of symptoms, the course of the illness, the modalities of patients seeking help, and the response to treatment. For example, one of the most consistent epidemiological findings is that unipolar depression is twice as common in women as in men. Women are also more likely to experience anxiety disorders and eating disorders. The rates of bipolar affective disorder are similar in both sexes, but women are more likely to develop rapid cycling and have a higher proportion of depressive episodes and mixed phases. Although alcoholism is much more prevalent in men, the death rate is higher in women. On the other hand, women are more exposed to adverse environmental circumstances (such as sexual abuse), which can lead to specific clinical pictures. It is clear that the complex relationship between gender and mental pathology, the biological differences between men and women, and how they interact with sociocultural factors to produce mental illness are relevant research topics, even in their early stages.

Contexto histórico de la caracterización por género

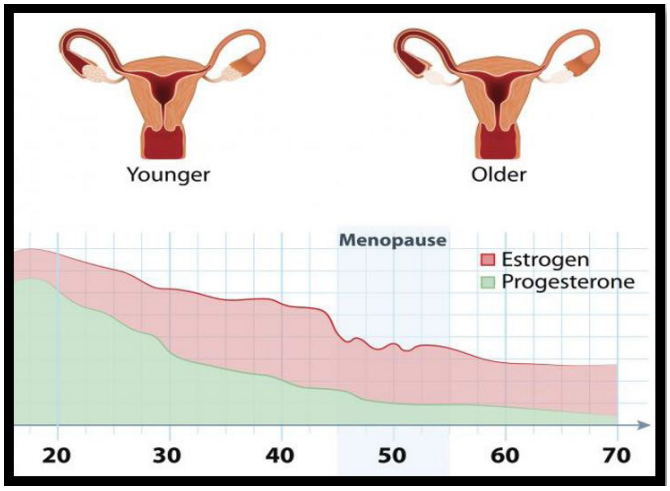
El término sexo se ha utilizado fundamentalmente para clasificar Psicopatología y género: visión longitudinal e histórica a través del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de la Revista Colombiana de Psiquiatría (5), a los seres humanos en relación con sus órganos reproductivos y el complemento cromosómico, es decir, características genéticas y biológicas ligadas a los cromosomas sexuales XX o XY. Las diferencias morfológicas y funcionales se establecen de inicio durante la fertilización, a la que sigue la diferenciación gonadal y, finalmente, la manifestación del fenotipo masculino o femenino definitivo durante la pubertad (6-7). El *milieu*[1] de las hormonas reproductivas es un ejemplo de la diferencia entre hombres y mujeres; sin embargo, los efectos del sexo se extienden más allá del sistema reproductivo. El término género, por otra parte, se refiere a la auto representación de las personas como hombres o mujeres, a las representaciones psicosociales del vivir como un hombre o como una mujer. Incluye, por lo tanto, aspectos biológicos, psicológicos y sociales y sus complejidades; en realidad, es un rasgo distintivo.

El sexo de una persona está genéticamente determinado en el momento de la concepción y no es cuestión de elección. Sin embargo, la forma en que un hombre o una mujer viven dentro del género asignado puede actuar de muchas y diferentes direcciones. El género está influido por estilos de socialización sugeridos o enseñados por los padres, escuelas o pares; por la ubicación y la calidad de la vivienda; por la disponibilidad y acceso a la educación, o por el tipo de juguetes y ropa que se ofrecen al niño. Todos estos factores —al lado de muchos otros— contribuyen a conformar la identidad y a delinear las características del yo, del ego o del *self*[2], que puede ser fuerte y resistente o frágil y vulnerable (6). Así, el género es resultado de un complejo proceso de interacción entre el genoma y el ambiente, interacción que tiene lugar durante diferentes períodos del desarrollo y culmina con la expresión de un fenotipo determinado, que incluye las características conductuales del individuo. (8-9).

[1] Medio ambiente o contexto.

[2] En psicología hace referencia a: "sí mismo".

Figura 1: Ciclo Hormonal femenino.



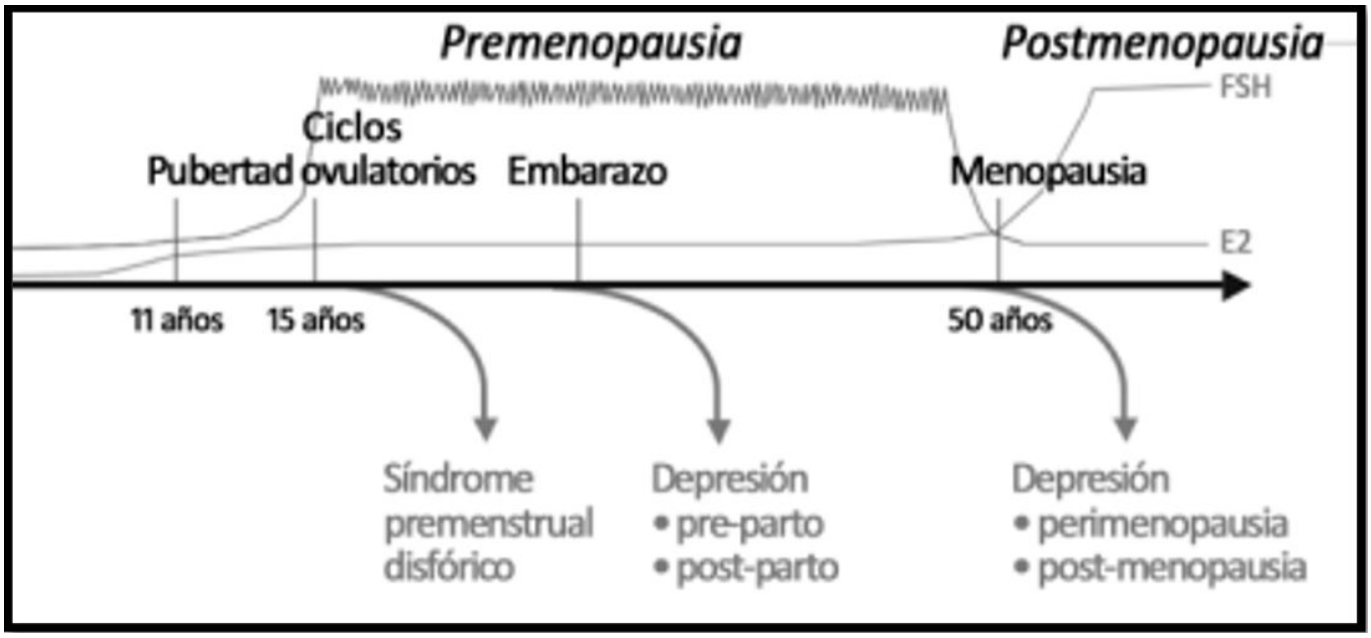
Fuente: Vol. 2 /2020 de la ASCG.

Aspectos neurobiológicos influyentes y explicativos

1. Papel 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. La gonadotropina estimula la producción hipofisaria de gonadotropinas: Hormona folículo 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 hormona hipotalámica liberadora de corticotropina CRH, el ácido γ-aminobutírico 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 de gonadotropina 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 esta, 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 gonadotrofinas está asegurado por los efectos 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 hormona luteinizante (LH) estimula la progesterona, sintetizada por el cuerpo lúteo. A lo largo del embarazo, el papel de esta hormona 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 un ritmo circadiano, aunque ciertos estudios hayan mencionado una tendencia al aumento nocturno (más claro en la mujer al inicio de la fase folicular). (10).

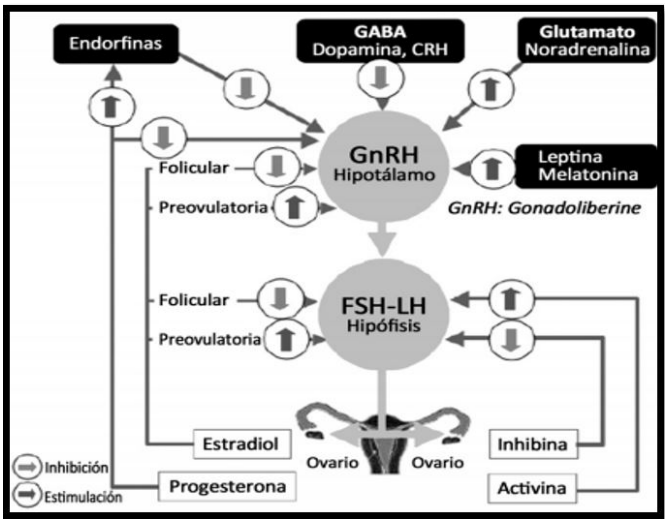
2. El síndrome disfórico premenstrual (SDP): Generalidades clínicas: Clínicamente este síndrome asocia síntomas tímicos, ansiosos y somáticos en el origen de una alteración marcada de la calidad de vida, social y funcional, que necesita un tratamiento médico. Sin embargo, este síndrome es objeto de una 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 síndrome disfórico premenstrual: • 1983: El Instituto Nacional de la Salud Mental (INSM), propone, los primeros criterios diagnósticos (evaluación diaria de los síntomas; cuestionario auto aplicado). en 1987: La Asociación

Figura 2: Principales etapas de la vida hormonal de la mujer y vulnerabilidad a la depresión.



Fuente: *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 2019.*

Figura 3: Regulación del eje gonadotrópico de la mujer.



Fuente: 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 2019.

Psicológica Americana (APA) propone en el DSM-III-R los criterios del *Late Luteal Phase Dysphoric Disorder*. En 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: el comportamiento cíclico 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. (10-11).

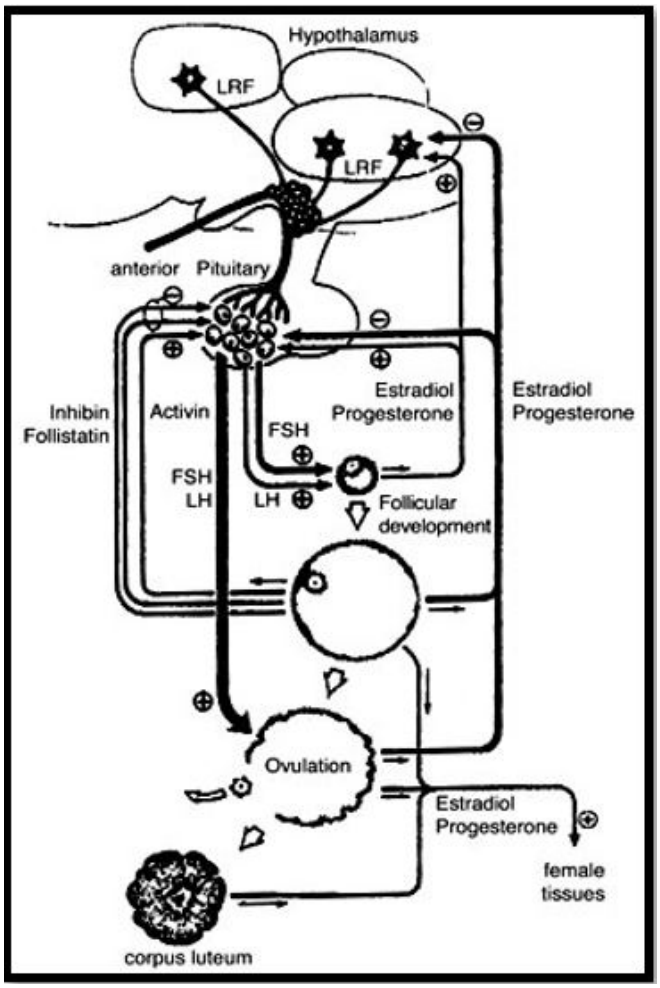
La noción de intervalo libre de síntomas (de al menos una semana), La alteración significativa de la calidad de vida: La intensidad de los trastornos, conlleva una molestia notable. Esta noción ha sido confirmada más tarde por varios estudios que coinciden en el hecho de que la alteración de la calidad de vida es tan severa como aquella ocasionada por otros trastornos psiquiátricos reconocidos. Este criterio es pues determinante en el diagnóstico. De hecho, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV (DSM-IV por sus siglas en inglés); ubica 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 (4,6). 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 de que el síndrome disfórico premenstrual era una entidad que no figuraba en la lista de la Clasificación Internacional de las Enfermedades número 10,(CIE-10), del Sistema diagnóstico oficial de la Organización Mundial de la Salud,(OMS), y que los criterios diagnósticos estaban mal establecidos en Europa, por lo cual 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 El síndrome disfórico premenstrual (SDP). (13-14).

Figura 4: Caracterización clínica durante los periodos de la perimenopausia y menopausia.

Perimenopausia	A nivel clínico: - Menstruaciones irregulares o amenorrea prolongada que dura menos de 12 meses - Irregularidades menstruales de más de 7 días (respecto a lo que es habitual en esa mujer) con o sin amenorrea mayor a 3 meses - Periodo de amenorrea de entre 3 y 11 meses A nivel hormonal: - Nivel de FSH > 25 IU/l - Nivel de estradiol < 40 pg/ml
Menopausia	A nivel clínico: - Amenorrea de 12 o más meses de duración sin una causa que lo justifique A nivel hormonal: - Nivel de hormona folículoestimulante (FSH) > 40IU/l - Nivel de estrógenos < 25 pg/ml

Fuente: *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 2019.*

Figura 5: Eventos hormonales del trastorno disfórico premenstrual.

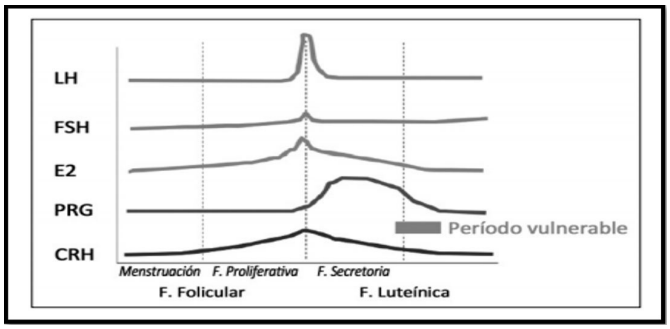


Fuente: Asociación Americana de Ginecología. 2019.

Este síndrome es reconocido sobre todo 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 (7,8); por ejemplo, en el Japón ésta sería del 1,2% (10). 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 síndrome disfórico premenstrual (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). (15-16).

3. Relaciones entre el eje corticotrópico (HPA) y el ciclo menstrual: Existe un pico de hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (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 hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) en el SDP. Con relación a los controles se ha encontrado: A) Una disminución de los niveles de ACTH y de cortisol (16-18). B) Un aumento de la respuesta de la ACTH a la prueba de la CRH (que reflejaría una hipersensibilidad de los receptores CRH secundaria a una disminución de secreción de la CRH endógena) (16). C) Una ausencia de respuesta plasmática de cortisol y de ACTH al estrés en la fase luteína. (17).

Figura 6: Interacciones entre el ciclo menstrual y la actividad del eje corticotrópico (HPA).



Fuente: Asociación Americana de Ginecología/2019.

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 (20). 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" y la rapidez de acción de los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), sugiere que el efecto terapéutico pone en juego otras sinapsis 5-HT, diferentes a aquellas que actúan en el efecto antidepresivo/ansiolítico. (17).

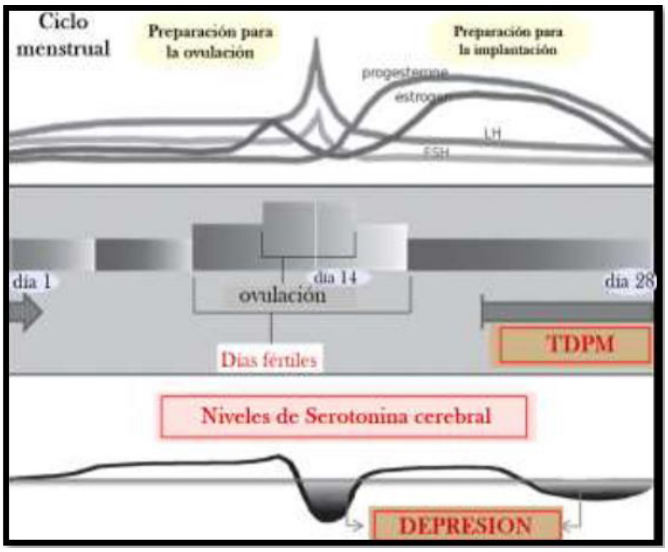
Posibles explicaciones etiológicas

Aunque existen factores que inciden los trastornos disfóricos premenstruales, las explicaciones etiológicas 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. Otras implicaciones son la de disregulación de sistemas neuromoduladores implicados en la regulación del humor, como: 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 y factores psicosociales.

Figura 7: Acción cerebral de las hormonas sexuales femeninas.



Fuente: Asociación Americana de Ginecología. (AAG)./2019.

Desde un punto fisiopatológico, el hecho esencial es que este síndrome desaparece en los ciclos anovulatorios, ya sean espontáneos o inducidos por análogos de la GnRH (10). 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) , y un aumento en la respuesta de la LH a la prueba al estradiol . (17).

En su estudio Thys Jacobs et al, 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 sobre todo 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 la prueba del E2 (0,04 mg/kg IM en fase folicular precoz) es más amplio en el SDP. 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). (10). 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 . El aumento de la LH por la prueba del E2 podría, pues, ser compatible también con una disminución del tono GABA y un aumento del tono glutamaérgico (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). (19-20).

• **Hipótesis cronobiológica**: hace referencia a 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. (26-28); en el síndrome premenstrual se ha encontrado un adelantamiento de la fase y una disminución de la secreción nocturna (29,30); entre las mujeres menopáusicas deprimidas se ha encontrado una secreción aumentada. (28). 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. (31). De hecho, entre las deprimidas los valores de melatonina durante el embarazo y el postparto no son diferentes. Son las mujeres estándar, 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. (21-22).

Subyacencia de la depresión en los diferentes ciclos femeninos:

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 (21) sostiene que 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%21 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 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 acontece 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. 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 (23), 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%). (23).

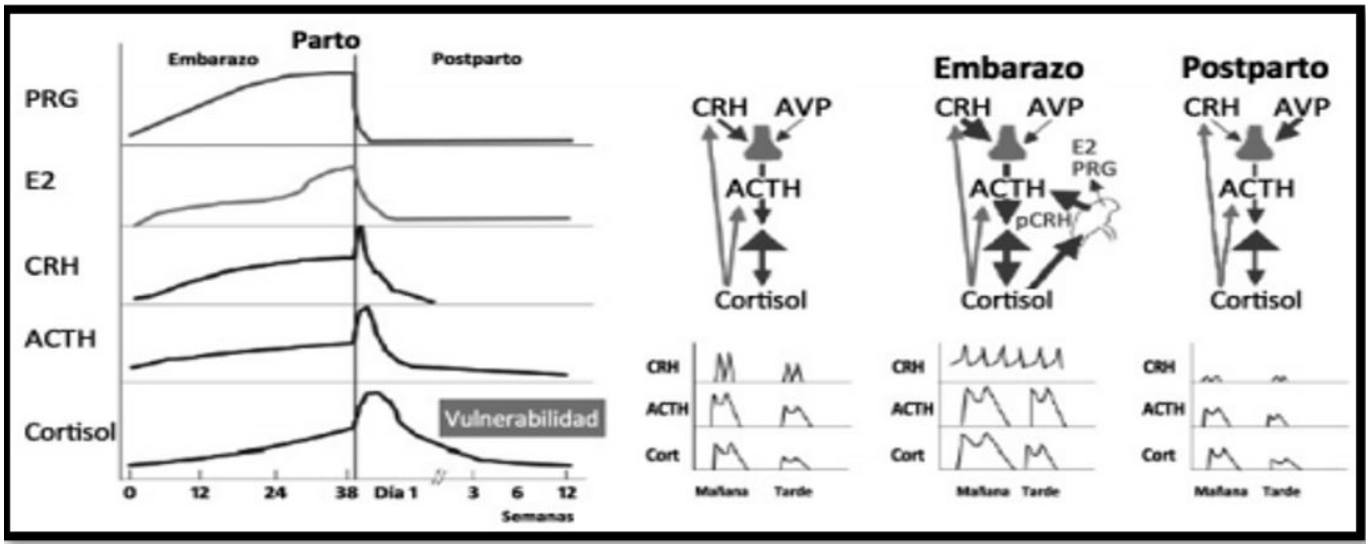
Variaciones hormonales a lo largo del embarazo y el postparto: En este caso se asocia principalmente con de los ejes gonadotrópico y corticotrópico que pueden ser útiles en la comprensión de ciertos aspectos fisiopatológicos de la depresión, tanto en el curso del embarazo como en el postparto. El Eje gonadotrópico a lo largo de todo el embarazo, hace existente 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. Eje corticotrópico.

La segunda mitad del embarazo está asociada a una hiperactividad del eje HPA con una hipercortisolemia marcada. Las cifras son próximas a las de un Cushing. La CRH de origen placentario (o pCRH) está en el origen de esta hipercortisolemia. 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 a la prueba de la dexametasona (DST) en el postparto muy precoz. 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, muestran 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. (24). Además, existiría también una disminución de prolactina (PRL) (independientemente del estatus de lactancia). No obstante, esta alteración de la prolactina no puede explicarse por la disminución la actividad HPA, puesto que el cortisol inhibe la prolactina. En el mismo orden de ideas la inmunidad celular está paradojalmente 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. (23-24).

Menopausia: Según un estudio realizado en 1945. (32), 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 vienen 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 puntajes de riesgos genómicos (PRG).

La postmenopausia (o menopausia confirmada) sigue

Figura 8: Evolución de las secreciones hormonales de los ejes gonadotrópico y cortitrópicos a lo largo del embarazo.



Fuente: *Chrousos et al*. 2010.

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 y dos veces más importante entre las mujeres que jamás han tenido una depresión y el riesgo de recidiva depresiva, es catorce veces más grande que en la premenopausia. Ciertos factores predictivos de depresión en la perimenopausia se han referido (25):

- Episodios anteriores de depresión.
- La presencia del síndrome disfórico premenstrual.
- Una depresión postparto.
- Un período largo de irregularidad en los ciclos.
- La presencia de oleadas de calor.
- El tabaquismo.
- El hecho de no ser casada. Sin embargo, otros autores rechazan el valor predictivo de estos factores.

Perimenopausia: Un período de alto riesgo Independientemente de la noción de episodios depresivos anteriores, la perimenopausia es un período de alto riesgo para depresión. Este período de vulnerabilidad comprende la fase tardía de las bases neurobiológicas, la perimenopausia y el primer año de la postmenopausia. 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 (35), 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). (27-28-29).

Abordaje terapéutico recomendado

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, benzodiacepinas (alprazolam), clomipramina, fluoxetina. Por ahora sólo se pueden prohibir los diuréticos, actualmente se privilegian varias estrategias (29-30):

1. Supresión de la ovulación con danazol (200 mg) que es una antigonadotrópico que inhibe la FSH y la LH (sin embargo, los efectos secundarios digestivos son frecuentes).
2. Agonistas de la GnRH, que provocan una "pseudomenopausia"; este abordaje no es satisfactorio a largo plazo fundamentalmente a causa del riesgo de osteoporosis.
3. La depo-medroxiprogesterona (MPA) no induciría síntomas de menopausia, pero sí un fuerte aumento de peso.
4. Administración de antidepresivos: de tipo ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, clommipramina 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.
5. Combinar estrógenos y antidepresivos; estrógenos; se ha sugerido la hipótesis de que la administración de estos, actuarían 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 y estaría más bien ligada a interacciones con la noradrenalina y la serotonina central. El antidepresivo opción uno es la fluoxetina (10 a 40 mg/día durante ocho semanas), sería más eficaz entre las mujeres postmenopáusicas que la administración de 17β-E2 vía oral solo (31-32).

Durante el embarazo y el postparto se sugiere contemplar manejo 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. En general, los antidepresivos utilizados son los ISRS (desde el primer trimestre), la venlafaxina, inclusive los

Tabla 1: Factores etiopatogénicos implicados en la depresión durante la perimenopausia.

Factores hormonales	Factores psicosociales y culturales
- Descenso de estradiol - Aumento de hormona folículoestimulante - Aumento de hormona luteinizante	- Personalidad previa - Connotaciones culturales de la menopausia - Presencia de acontecimientos vitales negativos

Fuente: 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 2019.*

Tabla 2: Principales características clínico - biológicas de la perimenopausia y de la postmenopausia.

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. ↘	

Fuente: *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 2019.*

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. Pero 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 se 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). (33).

Así mismo, 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; sin embargo, la mayoría de las mujeres estudiadas tenían entre 60 y 79 años y tenían un índice de masa corporal (IMC) elevado. 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. 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. (34).

Finalmente, la psicoterapia brinda diferentes orientaciones, por ello se utilizan en la práctica clínica diaria con frecuencia en estos cuadros clínicos, especialmente las intervenciones de apoyo. Sin embargo, faltan estudios que valoren específicamente la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento de los síntomas depresivos en la perimenopausia. 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 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. (35-36).

Conclusiones

Los cambios hormonales a los que se enfrenta la mujer en sus diferentes estadios de vida, hacen parte de una cotidianidad, aun hoy por hoy poco explorada, la que se interrelaciona de manera directa con puntos gatillos, que determinada situación desencadenante; puede hacer debutar con una patología psiquiátrica incipiente o por el contrario con un situación refractaria de las preexistentes; por tal razón, sigue siendo un gran reto para los profesionales de la salud este abordaje, especialmente para el ginecólogo y el siquiatra que tienen ese primer contacto decisorio con la paciente. 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 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 estrategias 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. (37).

La perimenopausia es considerada como un periodo vital de mayor vulnerabilidad depresiva; se cree que esto puede deberse a los cambios en las concentraciones

Tabla 3: Ejemplos de escenarios clínico-terapéuticos entre pacientes premenopáusicas y menopáusicas (según Soares y Zitek.2019).

I. Escenario clínico-terapéutico N° 1
A. Clínica: Primer episodio depresivo (ligero a moderado) en perimenopausia con síntomas vasomotores predominantes
B. Estrategias terapéuticas posibles:
1. Antidepresivo indicado para los síntomas depresivos y somáticos
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
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)
4. Asociación estradiol-antidepresivo
II. Escenario clínico-terapéutico N° 2
A. Clínica: Historia de depresión; exacerbación en la perimenopausia
• Tratamiento en curso con ISRS con noción de una buena respuesta anterior a esta clase farmacológica
• Presencia de síntomas vasomotores importantes
B. Estrategias terapéuticas posibles:
1. Reajuste de la dosis del antidepresivo (ISRS)
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
3. Si no hubiera respuesta a la asociación estradiol-antidepresivo (dosis ajustada) => cambio por un antidepresivo dual
III. Escenario clínico-terapéutico N° 3
A. Clínica: Depresión en postmenopausia (menopausia instalada después de varios años)
Noción de síntomas vasomotores,
Presencia de una disfunción sexual, libido débil
Existencia de una mala calidad de sueño (exacerbada por la menopausia)
B. Estrategias terapéuticas posibles:
1. Antidepresivos con un débil impacto sexual (ej. tianeptina, duloxetina [...])
2. Estradiol: poco efecto sobre el ánimo en este contexto; en cambio indicado para mejorar la disfunción sexual y la observancia al tratamiento antidepresivo
3. Trastornos del sueño: medidas de higiene, técnicas cognitivas, melatonina

Fuente: *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 2019.*

circulantes de las hormonas gonadales, así como a factores psicosociales y culturales. Diversas investigaciones han demostrado el impacto que tiene la clínica depresiva en la perimenopausia sobre la calidad de vida, y la necesidad de prescribir el tratamiento más adecuado (antidepresivos y/o psicoterapia) para el paciente, valorando la indicación de la terapia hormonal sustitutiva tras sopesar riesgos/beneficios.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales:

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así. como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos:

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado:

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación:

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es):

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. Soc Sci Med 2020;52(3):345-56.
2. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. J Affect Disord 2020; 45:19-30.
3. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. J Affect Disord 2020; 74:5-13.
4. Miller K. Encyclopedia and Dictionary of Medicine, Nursing, and Allied Health, 7th edition. 2020, Elsevier.
5. Gaviria EL., Renato RD. Psicopatología y género: visión longitudinal e histórica a través del DSM. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2020. Vol. 49. Núm. 3. Páginas 135-220
6. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. 2020. "Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause". J Clin Epidemiol 51(12):1271-76.
7. Kaufman DL, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Shapiro S. Cigarette smoking and age of natural menopause. American Journal of Public Health 2020;70(4):420-22.
8. Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. 2020, Elsevier.
9. Blake J: Menopause: evidence-based practice. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020; 20:799-839.
10. Freeman EW, Samuel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychyatry 2006;63:375-82. [Links]
11. Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, Steffens DC, McBride CM, Skinner CS, et al. Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. Psychosom Med 2020; 63:603-8.
12. Gyllstrom ME, Schereiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020; 21:275-92.
13. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. Prospectively measured levels of serum FSH, estradiol and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. J Clin Endocrinol Metab 2020; 84:4025-30.
14. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab 2020;81:2742-45.
15. Santoro N. The menopause transitions. Am J Med 2020;118(12 Suppl):8S-13S.
16. Rannevik G, Jeppsson S, JohnellO, et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. Maturitas 2020;21:103-13.
17. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, et al. Hot flushes. Lancet 2020 Dec;360: 1851-61.
18. Freedman RR. Physiology of hot flushes. Am J Human Biol 2020; 13:453-64.
19. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hotflushes. Am J Obstet Gynecol 2020; 181:66-70.
20. Dzaja A, Arber S, Hislop J, et al. Women's sleep in health and disease. J Psychiatr Res 2020 Jan;39(1):55-76.
21. Moe KE. Hot flushes and sleep in women. Sleep Med Rev 2020 Dec;8(6):487-97.
22. Szoeke CE, Cicuttini F, Guthrie J, et al. Self-reported arthritis and the menopause. Climacteric 2020 Mar;8(1):49-55.
23. Dennerstein Lorraine, Lehert Philippe, Burger Henry, et al. Sexuality. Am J Med 2020;118(12 Suppl):59S-63S
24. Leiblum Sandra R, Koochaki Patricia E, Rodenberg Cynthia A, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). Menopause 2006;13(1):46-56
25. Kaufert PA, Gilbert P & Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. Maturitas 2020;14:143-55.
26. Woods NF, Mariella A, Mitchell ES. Patterns of depressed mood across the menopausal transition: approaches to studying patterns in longitudinal data. Acta Obstet Gynecol Scand 2020;81:623-32
27. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors

of depression in women in transition to menopause. Arch Gen Psychiatry 2004;61(1):62-70.
28. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. Am J Psychiatry 2019;160:1842-46
29. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. Arch Gen Psychiatry 2019;60(1):29-36.
30. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. Climacteric 2019;4:243-49.
31. 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 2019; 165: 1551-8.
32. 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 2019; (Spec No): 1-107.
33. Deutsch H. La psychologie des femmes. Tome 2, Paris: PUF, 2019.
34. Accortt E, Freeman M, Allen J. Women and major depressive disorder: Clinical perspectives on causal pathways. J Women's Health (Larchmt) 2019; 17: 1583-90.
35. 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 2019; 63 (4): 385-90.
36. Schmidt P, Haq N, Rubinow D. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. Am J Psychiatry 2018; 161: 2238-44.
37. Stewart D, Boydell K. Psychologic distress during menopause: Associations across the reproductive life cycle. Int J Psychiatry Med 2018; 23: 157-62.