

El uso de los estrógenos en el tratamiento de los trastornos mentales

J. Usall i Rodié

San Juan de Dios. Servicio de Salud Mental. El Prat. Barcelona

Use of estrogens in the treatment of mental disorders

Resumen

La relación entre las hormonas sexuales femeninas y los diversos trastornos psiquiátricos ha sido poco estudiada hasta estas últimas décadas; sin embargo, en los últimos años han ido apareciendo numerosos trabajos que examinan la influencia de los estrógenos en la aparición, pronóstico y tratamiento de los trastornos mentales. Aunque los datos son todavía preliminares, se podría concluir que los estrógenos pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión posparto y en la depresión relacionada con la menopausia, especialmente en la menopausia quirúrgica. En la actualidad no existen pruebas de la utilidad del tratamiento estrogénico en los trastornos depresivos no relacionados con el ciclo reproductivo. Respecto a su utilidad en la esquizofrenia, se podría considerar la posibilidad de añadir tratamiento estrogénico en los casos en que las pacientes con esquizofrenia experimenten un empeoramiento de los síntomas, claramente relacionado con las fluctuaciones de los niveles hormonales a lo largo del ciclo menstrual, o en pacientes resistentes a la medicación neuroléptica. También podría ser útil el tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes posmenopáusicas.

Palabras clave: Tratamiento estrogénico. Depresión. Esquizofrenia. Menopausia. Depresión posparto.

Summary

The relationship between female sex steroids and mental disorders was not thoroughly studied until the last decades. However, in recent years, many studies have appeared that evaluate the influence of estrogens on the onset, outcome and treatment of mental disorders.

Although the data are still preliminary, it could be concluded that the estrogens can be useful in the treatment of postpartum depression and menopause related depression, especially if surgically induced. There is still no support for the usefulness of estrogen treatment in non-reproductive related mood disorders. Regarding its utility in schizophrenia, several studies have considered the possibility of adding estrogen treatment in the cases in which patients with schizophrenia experience a worsening of their symptoms clearly related with the fluctuations of the hormonal levels during the menstrual cycle or in patients with resistant forms of the illness. Furthermore, hormone replacement therapy could be useful in some postmenopausal schizophrenic women.

Key words: Estrogen treatment. Depression. Schizophrenia. Menopause. Postpartum depression.

INTRODUCCIÓN

La relación entre las hormonas sexuales femeninas y los diversos trastornos psiquiátricos ha sido poco estudiada hasta estas últimas décadas. Sin embargo, para un mejor manejo de los trastornos mentales en las mujeres, cada vez parece ser más necesario el conocimiento del ciclo hormonal de la mujer y de los cambios hormonales que se producen a lo largo de éste. En los últimos años han ido apareciendo numerosos trabajos que examinan la influencia de los estrógenos en la aparición, pronósti-

co y tratamiento de los diversos trastornos psiquiátricos. En un futuro cercano podría pensarse en una colaboración entre profesionales de psiquiatría y de ginecología y obstetricia que ayudaría a un mejor abordaje de aquellas pacientes que pudieran beneficiarse de la utilización de hormonas sexuales en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

En este artículo se revisará la relación entre los estrógenos y diversos trastornos psiquiátricos, poniendo un especial énfasis en los aspectos relacionados con el tratamiento.

ESTRÓGENOS Y NEUROTRANSMISORES

Las hormonas gonadales determinan los patrones de desarrollo femeninos y masculinos e influyen en la fisiología tanto por vía genómica como a través de mecanis-

Correspondencia:

Judith Usall i Rodié
Centre de Salut Mental El Prat
Av. Verge de Montserrat, 24, 2.ª planta
08820 El Prat de Llobregat (Barcelona)
Correo electrónico: j_usall_2000@yahoo.com

mos de membrana. Las hormonas sexuales afectan las funciones neuronales regulando la síntesis y la actividad de enzimas, neurotransmisores, receptores y efectores.

1. Los sistemas dopaminérgicos cerebrales son sexualmente dimórficos. En algunas áreas ricas en dopamina existen receptores para progesterona y estrógenos. Los estrógenos parecen tener efectos de membrana rápidos a corto plazo a través de la alteración de la función en la sinapsis dopaminérgica y también unos efectos genómicos a más largo plazo, modificando la síntesis de los receptores de dopamina¹. Estudios en animales han mostrado que los estrógenos tienen propiedades antidopaminérgicas, ya que reducen las concentraciones de dopamina y la sensibilidad de los receptores de dopamina D₂^{2,3}.
2. Existen abundantes evidencias de estudios de investigación básica que muestran que los estrógenos modulan en múltiples aspectos la neurotransmisión de serotonina. Los estrógenos regulan a la baja los receptores 5-HT₂, incrementan la liberación de catecolaminas endógenas desde el hipotálamo e inhiben la monoamino oxidasa. En estudios con animales se ha hallado que los niveles de 5-HT aumentan por el desplazamiento del triptófano (precursor de la 5-HT) de la albúmina y los estrógenos aumentan el número de lugares disponibles para el transporte activo de 5-HT hacia las células cerebrales⁴.
3. Los esteroides también son potentes moduladores bimodales del receptor GABA-A. Dado que este receptor controla la excitabilidad neuronal, su regulación tiene importantes consecuencias fisiológicas y farmacológicas. Algunos metabolitos de la progesterona (3 α -5 tetrahidroprogesterona [THP] y 3 α -5 tetrahidrodeoxicorticosterona) son agonistas del receptor GABA-A, mientras que el sulfato de pregnenolona (PS) y el sulfato de la dehidroepiandrosterona (DHEAS) son antagonistas de este receptor. La distribución cerebral de esteroides gabaérgicos es sexualmente dimórfica. Durante la fase luteal y en el embarazo los niveles de THP en plasma y cerebro están aumentados y ejercen una acción sedativa y ansiolítica. Es posible que su descenso premenstrual o posparto pueda explicar un empeoramiento de la ansiedad similar al observado por abstinencia de benzodiazepinas⁵. Los estrógenos también parecen tener un efecto de regulación al alza del receptor GABA-A. Por tanto, las fluctuaciones de progesterona, THP y estrógenos durante el ciclo menstrual pueden contribuir a los cambios que se producen en el ánimo en algunas mujeres⁶.

TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

La depresión es más prevalente en mujeres que en hombres (relación 2:1) y, además, tiene diferentes características clínicas y pronóstico. Diversos estudios

longitudinales realizados en pacientes con depresión han mostrado que las mujeres presentan con más frecuencia que los hombres un curso más crónico y con recurrencias más frecuentes y prolongadas. También se ha hallado una mayor comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos en mujeres. Las diferencias en la respuesta al tratamiento son todavía poco concluyentes; en general, las mujeres pueden presentar con más frecuencia efectos secundarios a las dosis habituales y se debe tener en cuenta la necesidad de ajustar la medicación en el período premenstrual y si se toman hormonas sexuales⁷.

Estrógenos en el tratamiento de la depresión posparto

En el período de posparto la incidencia de ingresos psiquiátricos aumenta de forma significativa en los primeros 6 meses respecto a otros períodos de la vida de la mujer⁸.

La depresión posparto suele tener un inicio entre las 2-4 semanas después del parto, y a las consecuencias negativas para la madre que se derivan de la gravedad propia de la depresión se añaden las consecuencias negativas potenciales para el desarrollo cognitivo emocional del recién nacido. Las tasas de prevalencia para la depresión posparto parecen oscilar entre 12-15%⁹. La aparición del primer episodio depresivo coincidiendo con el puerperio es frecuente, y las mujeres con un trastorno depresivo previo tienen un riesgo aumentado de desarrollar una depresión durante el posparto. Una historia de depresión posparto previa aumenta de forma importante el riesgo de otros episodios depresivos puerperales¹⁰.

Diversos estudios han hallado una respuesta positiva a la administración de estrógenos en la depresión posparto¹¹ y en la psicosis puerperal¹². En un estudio reciente¹³, 23 pacientes que sufrían depresión posparto fueron tratadas con 17 β -estradiol sublingual durante 8 semanas. Se midieron las concentraciones de estradiol en sangre basal semanalmente. Se halló que en la evaluación basal las pacientes tenían unos niveles bajos de estradiol. Las pacientes mejoraron de forma importante a partir de la primera semana y los niveles de estradiol aumentaron. Al final de la segunda semana, 19 de las pacientes mostraban una recuperación clínica de la depresión (según la puntuación de la escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS).

También parece que la administración de estrógenos de forma profiláctica después del parto en mujeres de alto riesgo de desarrollar una enfermedad afectiva durante el posparto reduce de forma importante el riesgo de recaídas. Sichel et al.¹⁴ trataron de forma profiláctica a 11 mujeres con antecedentes de trastorno afectivo severo con estrógenos a dosis altas inmediatamente después del parto y redujeron las dosis de hormonas en 4 semanas. Las pacientes se mantuvieron asintomáticas durante el año de seguimiento.

Estrógenos en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual

El trastorno disfórico premenstrual se puede considerar un subtipo más grave del síndrome premenstrual. En este trastorno predominan los síntomas afectivos y de ansiedad y éstos interfieren en el funcionamiento social de las pacientes.

Los tratamientos que han mostrado una clara efectividad en el trastorno disfórico premenstrual son los anti-depresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los tratamientos que inhiben la ovulación, como análogos de la GnRH, parches de estradiol y danazol¹⁵. Los estrógenos han sido utilizados en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual con resultados dispares. Dos estudios^{16,17} que compararon 17 -estradiol y noretisterona con placebo hallaron que el tratamiento hormonal era más efectivo. Otro estudio que utilizó estrógenos conjugados¹⁸, sin embargo, no halló que éstos fueran más efectivos que el placebo.

Aunque se ha utilizado también el tratamiento con anticonceptivos, no parece que éstos mejoren los síntomas depresivos y en algunas pacientes pueden empeorarlos¹⁹.

Estrógenos en el tratamiento de la depresión asociada a la menopausia

Menopausia y depresión

La perimenopausia se define como el período en que la duración del ciclo menstrual varía debido a frecuentes períodos anovulatorios, con una fluctuación importante de los niveles de hormonas gonadales circulantes, y es el intervalo comprendido entre los ciclos menstruales ovulatorios regulares y el cese completo de la función ovárica. La menopausia es el cese permanente de la menstruación como resultado de la pérdida de la actividad folicular del ovario y se considera establecida después de 12 meses de amenorrea espontánea.

La posible relación entre la perimenopausia, la menopausia y la aparición de trastornos afectivos es un tema controvertido. En general, los estudios longitudinales en población general no han encontrado que durante la perimenopausia exista un incremento del riesgo de depresión en la mayoría de mujeres^{20,22}. Los estudios en mujeres que acuden a consultas ginecológicas, por el contrario, sí encuentran una más alta prevalencia de síntomas depresivos en mujeres durante la perimenopausia. Se ha hallado también que existe más riesgo de depresión en la menopausia quirúrgica que en la natural²¹. Parece, por último, que las mujeres con antecedentes de síndromes afectivos relacionados con los cambios hormonales, como los relacionados con la toma de anticonceptivos hormonales, el trastorno disfórico premenstrual o la depresión posparto, sí pueden tener un riesgo más elevado de presentar depresión coincidiendo con la perimenopausia²³. En general, se puede concluir que si algunos estudios han encontrado que la aparición de depresión mayor está ligeramente asociado con la perimenopausia, sin

embargo, a partir de la menopausia el riesgo de depresión no sólo no aumenta, sino que disminuye²⁴.

Tratamiento estrogénico de la depresión asociada con la menopausia

La eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo en la mejora del estado de ánimo es todavía un tema de debate. El hecho de que muchos de los estudios realizados no distingan claramente entre mujeres en la perimenopausia o posmenopausia dificulta la interpretación de los resultados. Un estudio de metaanálisis cualitativo²⁵ halló que los estrógenos parecían ser efectivos en el tratamiento de los síntomas depresivos asociados tanto con la perimenopausia como con la posmenopausia, pero los resultados más consistentes se hallaron en el tratamiento de la depresión en mujeres con menopausia quirúrgica y en los casos de depresión leve.

Un estudio doble ciego, controlado con placebo y que utilizó escalas para medir la depresión, halló que la administración de estrógenos era útil para mejorar el estado de ánimo en mujeres con menopausia natural y que presentaban síntomas de depresión, pero que no cumplían criterios de depresión mayor²⁶. Otros estudios que sí han hallado que la terapia estrogénica sustitutiva puede ser útil en trastornos depresivos son:

1. Schmidt et al.²⁷ evaluaron en un estudio doble ciego la eficacia del estradiol en el tratamiento de depresión mayor y menor en mujeres perimenopáusicas. Después de 3 semanas de tratamiento hormonal sustitutivo se encontró una diferencia significativa en la mejora de los síntomas depresivos entre las mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo y las tratadas con placebo.
2. En otro estudio más reciente, de Rasgon et al.²⁸, 16 pacientes que cumplían criterios de depresión mayor recibieron tratamiento hormonal sustitutivo (10 lo recibieron en monoterapia y seis pacientes como tratamiento asociado a fluoxetina por falta de respuesta). Todas las pacientes mejoraron de la depresión (medida con la Escala para la Depresión de Hamilton) después de la primera semana de tratamiento. De las pacientes que recibieron tratamiento hormonal sustitutivo en monoterapia, en seis pacientes se halló una remisión del episodio depresivo, tres respondieron parcialmente y una paciente no respondió a las 8 semanas. De las seis pacientes que recibieron fluoxetina y tratamiento hormonal sustitutivo, una paciente experimentó una remisión y cinco pacientes una respuesta parcial.
3. Soares et al., en un estudio doble ciego²⁹, compararon el efecto de 17 -estradiol transdermal y de placebo durante 12 semanas en 50 pacientes en la perimenopausia con depresión (depresión mayor, menor y distimia). Las pacientes mostraron una buena respuesta al tratamiento hormonal, independientemente del diagnóstico.

Estos estudios parecen sugerir, además, que el efecto antidepressivo del tratamiento hormonal sustitutivo es independiente de sus efectos en las manifestaciones físicas de la perimenopausia como los sofocos.

El hecho de que los estrógenos puedan inducir la aparición de ciclos rápidos, o al menos predisponer a la aparición de ciclos rápidos inducidos por tricíclicos, parece apuntar también a un efecto antidepressivo de éstos. En cambio, la progesterona puede suprimir ciclos rápidos³⁰. Además, la adición de progesterona puede disminuir el efecto beneficioso sobre el ánimo de los estrógenos²⁵.

También se han realizado estudios que evaluaban la eficacia de la utilización de terapia estrogénica como tratamiento potenciador de la medicación con antidepressivos en mujeres posmenopáusicas y los resultados han sido controvertidos. Mientras que en un estudio con mujeres ancianas con depresión que recibían fluoxetina se encontró una interacción positiva entre la adición de estrógenos al tratamiento y la respuesta terapéutica³¹, otro estudio no confirmó estos resultados³².

Un tratamiento prometedor en el campo de la terapia estrogénica son los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, SERM, que son compuestos estrogénicos que no afectan el tejido mamario ni uterino. El raloxifeno es uno de primera generación y parece actuar sobre la dopamina y la serotonina de manera similar a los estrógenos conjugados³³. Todavía no existen estudios sobre su utilidad en los trastornos psiquiátricos. Un estudio interesante es el realizado por Jarkova et al.³⁴, quienes en un estudio doble ciego para evaluar la acción del raloxifeno en la prevención de la osteoporosis estudiaron, además, el efecto de éste en el estado de ánimo en un subgrupo de mujeres que no presentaban depresión. Se evaluaron los síntomas depresivos con la Escala de Hamilton y se halló que en las mujeres en tratamiento con raloxifeno las puntuaciones de la escala descendían, mientras que no fue así en las tratadas con placebo.

Estrógenos en el tratamiento de los trastornos depresivos no relacionados con la menopausia

Existen pocos estudios que hayan evaluado la utilidad de la terapia estrogénica en monoterapia como tratamiento de la depresión no relacionada con la menopausia y ninguno de ellos halló que fuese útil. Un estudio doble ciego con placebo que utilizó dosis altas de estrógenos conjugados en 40 pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con depresión grave³⁵ halló que, aunque las pacientes mejoraban más con el tratamiento estrogénico que con placebo, las pacientes no se recuperaron totalmente de la depresión.

Respecto a la utilización de estrógenos como tratamiento potenciador en depresiones resistentes, los pocos estudios realizados que añadieron estrógenos a pacientes que no respondían a tratamiento con antidepressivos tricíclicos hallaron resultados negativos²⁵.

Como conclusiones, y aunque los resultados son preliminares, parece que los estrógenos solos o asociados a

antidepressivos podrían ser útiles en el tratamiento de la depresión posparto y en la depresión relacionada con la menopausia, especialmente en la menopausia quirúrgica. En la actualidad no existen pruebas de la utilidad del tratamiento estrogénico en los trastornos depresivos no relacionados con el ciclo reproductivo.

TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS DE LA ESQUIZOFRENIA

La evidencia de que la esquizofrenia en mujeres es menos frecuente, tiene un inicio más tardío y suele tener un curso menos grave³⁶, ha hecho que diversos autores hayan propuesto la «hipótesis estrogénica» de la esquizofrenia. Esta hipótesis propone la existencia de un efecto protector de los estrógenos en las mujeres con vulnerabilidad a presentar la enfermedad.

Esta hipótesis ha sido contrastada en diversos estudios. Diversos trabajos han hallado que los niveles de estrógenos en mujeres esquizofrénicas son significativamente más bajos que en mujeres sanas³⁷, y que el inicio de la enfermedad o las recaídas aparecían con más frecuencia coincidiendo con las fases del ciclo menstrual con niveles bajos de estrógenos³⁸. Riecher-Rosler et al.³⁷ estudiaron a 32 pacientes con esquizofrenia ingresadas por un episodio agudo y que tenían una historia de ciclos menstruales regulares. Los resultados fueron que la mayoría de pacientes tenían unos niveles más bajos de estradiol y progesterona comparadas con mujeres sanas. Además al estudiar la correlación entre las diferentes fases del ciclo menstrual y la sintomatología encontraron que durante la fase del ciclo con niveles bajos de estrógenos empeoraba la sintomatología y durante la fase con niveles altos mejoraba (con la excepción de los síntomas de ansiedad y depresión). Otros autores han hallado resultados parecidos^{39,40}. En un estudio más reciente, sin embargo, Choi et al.⁴¹, que también investigaron la evolución de la sintomatología a lo largo del ciclo menstrual en 30 pacientes con esquizofrenia ingresadas, hallaron que en el período premenstrual empeoraban los síntomas más afectivos y somáticos, mientras que en los síntomas psicóticos no se hallaban diferencias significativas.

Un trabajo interesante es el de Hoff et al.⁴², quienes estudiaron la asociación entre los niveles de estrógenos y progesterona y diversas funciones cognitivas en una muestra de 22 pacientes con esquizofrenia. Los resultados indicaron que niveles más elevados de estrógenos se asociaban a un mejor rendimiento en diversas áreas cognitivas, especialmente las relacionadas con la memoria. No hallaron, sin embargo, ninguna correlación entre niveles de estrógenos y síntomas psicóticos.

El efecto modulador de los estrógenos sobre el sistema dopaminérgico ha inducido a estudiar la posibilidad del uso terapéutico de éstos en pacientes con esquizofrenia.

En un estudio abierto realizado por Kulkarni et al.⁴³ se añadió estradiol al tratamiento de 11 mujeres premenopáusicas con sintomatología psicótica aguda y se obtuvo una mejoría más rápida de los síntomas psicóticos. Estas

diferencias, sin embargo, se atenuaban a los 15 días de tratamiento y la recuperación final era igual en uno y otro grupo. En un estudio más reciente de Kulkarni et al.⁴⁴ se investigó la utilidad de añadir tratamiento estrogénico en forma de estradiol transdermal a un tratamiento neuroléptico estándar en un estudio doble ciego, comparándolo con añadir placebo al tratamiento neuroléptico y hallaron que la respuesta al añadir el estrógeno era significativamente mejor. Un estudio de Lindamer et al.⁴⁵ examinó la psicopatología de pacientes con esquizofrenia posmenopáusicas y hallaron que las pacientes que estaban en tratamiento hormonal sustitutivo tomaban dosis más bajas de tratamiento antipsicótico y presentaban menos síntomas negativos, mientras que no se hallaron diferencias en los síntomas positivos.

Algunos estudios abiertos han demostrado que el tratamiento estrogénico puede ser también útil en el tratamiento de la discinesia tardía⁴⁶.

Como conclusiones, y aunque los datos son muy preliminares todavía, algunos estudios apuntan a que los estrógenos asociados al tratamiento neuroléptico podrían ser útiles en los casos en que las pacientes con esquizofrenia experimenten un empeoramiento de los síntomas claramente relacionado con las fluctuaciones de los niveles hormonales a lo largo del ciclo menstrual o en pacientes resistentes a la medicación antipsicótica. También podría ser útil el tratamiento hormonal sustitutivo en pacientes posmenopáusicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994;5(1):27-42.
- Di Paolo T, Bedard E, Bedard DJ. Influence of gonadal estrogens on human and monkey cerebrospinal fluid homovanillic acid concentrations. *Clin Neuropharmacol* 1989;12:60-6.
- Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991;38:125-34.
- Biegon A. Effects of steroid hormones on the serotonergic system. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:427-32.
- Majewska MD. Neurosteroids: endogenous modulators of the GABA-A receptor: mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 1992;38:379-95.
- Majewska MD. Sex differences in brain morphology and pharmacodynamics. En: Jønsdottir MF, Halbreich U, Hamilton J, editores. *Psychopharmacology and women*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
- Usall J. Diferencias de género en los trastornos del estado de ánimo: una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(4):269-74.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987;150:662-73.
- O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression—a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:37-54.
- Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 2001;158:587-93.
- Gregoire AJP, Kumar R, Everitt B, Henderson AF, Studd JW. Transdermal oestrogen treatment of severe postnatal depression. *Lancet* 1996;347:930-3.
- Ahokas A, Aito M, Rimon R. Positive treatment effect of estradiol in postpartum psychosis: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:166-9.
- Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17 β -estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:332-6.
- Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, Rutenber A, Rosenbaum JF. Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995;38:814-8.
- Ericksson E, Sundbland Ch, Yonkers KA, Steiner M. Premenstrual dysphoria and related conditions: symptoms, pathophysiology and treatment. En: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson, editores. *Mood disorders in women*. London: Martin Dunitz, 2000; p. 270-93.
- Magos AL, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous oestradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *Br Med J* 1986;292:1629-33.
- Watson NR, Studd JW, Savvas M, et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet* 1989(2):730-2.
- Dhar V, Murphy BEP. Double-blind randomized crossover trial of luteal phase estrogens (premarin) in the premenstrual syndrome (PMS). *Psychoneuroendocrinology* 1990;15:489-93.
- Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving, and other symptoms. *J Psychosom Res* 1993;37:195-202.
- Panay N, Studd JWW. Menopause and the central nervous system. *Eur Menopause J* 1996;3:242-9.
- Alder B. The perimenopause. En: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, editores. *Mood disorders in women*. London: Martin Dunitz, 2000.
- Montero I, Ruiz I. Depresión y menopausia. En: Leal C, editor. *Trastornos depresivos en la mujer*. Barcelona: Masson, 1999.
- Steward De, Boydell KM. Psychological distress during menopause: association across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:157-62.
- Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 4):15-24.
- Yonkers KA, Bradshaw KD, Halbreich U. Oestrogens, progestins and mood. En: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson, editores. *Mood disorders in women*. London: Martin Dunitz, 2000; p. 207-32.
- Saletu B, Brandstatter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, et al. Double blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology* 1995;122:321-9.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
- Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtayan C, Elman S, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 7):45-8.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in pe-

- rimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(6):529-34.
30. Parry BL. Hormonal basis of mood disorders in women. En: Frank E, editor. *Gender and its effects on psychopathology*. Washington: American Psychiatric Press, 2000; p. 3-21.
 31. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial: Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:97-106.
 32. Amsterdam J, García-España F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55:11-7
 33. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:115-28.
 34. Jarkova NB, Martenyi F, Masanauskaitė D, Walls EL, Smetnik VP, Pavo I. Mood effect of raloxifene in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;42(1):71-5.
 35. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y. Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:550-4.
 36. Usall J, Busquets E, Araya S, Ochoa S, Gost A. Diferencias de género en la esquizofrenia. Una revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;3:178-85.
 37. Riecher-Rössler A, Häfner H, Dutsch-Stroebel M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology?. *Schizophr Bull* 1994;20(1):203-14.
 38. Riecher-Rössler A, Häfner H, Maurer K, Stummbaum M, Schmidt R. Schizophrenia symptomatology varies with serum estradiol levels during menstrual cycle. *Schizophr Res* 1992;6:114-5.
 39. Hallonquist JD, Seeman Mv, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1993;33(3):207-9.
 40. Huber TJ, Rollnik J, Wilhelms J, von zur Mühlen A, Emrich HM, Schneider U. Estradiol levels in psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:27-35.
 41. Choi SH, Kang SB, Joe SH. Changes in premenstrual symptoms in women with schizophrenia: a prospective study. *Psychosom Med* 2001;63(5):822-9.
 42. Hoff AL, Kremen WS, Wieneke MH, Lauriello J, Blankfeld HM, Faustman WO, et al. Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1134-9.
 43. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res* 1996;20:247-52.
 44. Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, et al. Estrogen-a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48(1):137-44.
 45. Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, Jeste DV. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms?. *Biol Psychiatry* 2001;49(1):47-51.
 46. Glazer W, Naftolin F, Morgenstern H, Barnea ER, MacLusky NJ, Brenner LM. Estrogen replacement and tardive dyskinesia. *Psychoneuroendocrinology* 1984;10:345-50.