

C. Iglesias García¹
 S. Ocio León²
 J.C. Ortigosa Digón³
 M.J. Merino García⁴
 M.J. Alonso Villa⁵
 L. Fernández Palicio⁶
 J.L. Alonso Rionda³
 F. García Fernández⁷
 L. Rodríguez Colubi³
 A. Toimil Iglesias⁸

Comparación de la efectividad de venlafaxina en pacientes deprimidas peri y postmenopáusicas

¹Servicio de Psiquiatría
 Hospital Valle del Nalón
 Langreo (Asturias)

⁵Servicio de Salud del Principado de Asturias
 Area VI
 Llanes (Asturias)

²Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias
 Area VII
 Mieres (Asturias)

⁶Clinica Santa Susana
 Oviedo (Asturias)

³Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias
 Area IV
 Oviedo (Asturias)

⁷Servicio de Salud del Principado de Asturias
 Area VI
 Villaviciosa (Asturias)

⁴Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias
 Area V
 Gijón (Asturias)

⁸Fundación Sanatorio Adaro
 Langreo (Asturias)

Introducción: el presente trabajo estudia la diferencia en la eficacia y tolerabilidad de un antidepresivo inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina –IRNS– sobre los síntomas psico-físicos de pacientes climatéricas con trastorno depresivo mayor, comparando la respuesta del grupo de pacientes perimenopáusicas con la de las postmenopáusicas.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico. Se estudió una muestra de mujeres entre 45 y 55 años, diagnosticadas de trastorno depresivo mayor, y tratadas ambulatoriamente. Como fármaco de estudio se utilizó la Venlafaxina clorhidrato a las dosis consideradas adecuadas por el investigador. La eficacia sobre los síntomas depresivos se valoró mediante medidas repetidas de los valores obtenidos en la escala de Hamilton de Depresión (Ham-D) y la valoración de los síntomas menopáusicos mediante la administración del Índice Menopáusico de Blatt-Kupperman (IMB).

Resultados: iniciaron el estudio 36 mujeres de las que 35 finalizaron el mismo. El rango de edad fue de 47 a 55 años y la media de 50,8 años. Durante las 24 semanas de duración del estudio, se observó una mejoría clínica significativa, tanto en los síntomas depresivos como en los climatéricos. Cuando se comparó el patrón de mejoría según la situación menstrual de las pacientes no se observaron diferencias significativas entre las pacientes perimenopáusicas y postmenopáusicas. La única diferencia encontrada fue una tasa de efectos adversos mayor en las perimenopáusicas.

Conclusión: La Venlafaxina fue eficaz en el tratamiento de síntomas depresivos y climatéricos independientemente de la situación menstrual de las pacientes con una tolerancia ligeramente peor en perimenopáusicas.

Palabras clave:
 Depresión, menopausia, climaterio, Venlafaxina, mujer.

Actas Esp Psiquiatr 2010;38(6):326-31

Comparison of the effectiveness of venlafaxine in peri and postmenopausal patients with major depressive disorder

Introduction: This study examines the difference in the efficacy and tolerability of an antidepressant inhibiting the reuptake of norepinephrine and serotonin –IRNS– on climacteric patients diagnosed of major depressive disorder, comparing the therapeutic response between perimenopausal and postmenopausal patients.

Methods: Observational, prospective, open-label, multicenter study 24 weeks study. The sample consisted of women between 45 and 55 years diagnosed of major depressive disorder. The study drug was venlafaxine extended release at doses according to the investigator's clinical criteria. The efficacy was assessed using repeated measures of the scales: Hamilton Depression Rating Scale and Blatt-Kupperman Menopausal Index.

Results: 36 depressed women were included in the study and 35 completed it. The patient's age range was 47 to 55 years old. Throughout the study, a significant clinical improvement in depressive and hormonal symptoms was seen. The comparison of the pattern of improvement, according to the menstrual status of the

Correspondencia:
 Celso Iglesias
 Servicio de Psiquiatría, Hospital Valle del Nalón
 C/ Jove y Canella 1. Langreo. 33900
 Asturias (Spain)
 Correo electrónico: icelso@yahoo.es

patients, showed no significant difference between pre and postmenopausal patients. Perimenopausal women reported a higher rate of adverse events.

Conclusion: The Venlafaxine was effective in treating depressive and hormonal symptoms regardless of the menstrual status of climacteric patients with a slightly worse tolerance in perimenopause.

Key words:

Depression, menopause, climacteric, venlafaxine extended release, women.

INTRODUCCION

La menopausia se define como "el cese permanente de la menstruación debida a la pérdida de la actividad folicular ovárica". La perimenopausia abarca un período inmediatamente anterior a la menopausia y el año posterior a la misma. El término climaterio es más inespecífico que los anteriores e incluye la transición menopáusica y un período no especificado tras el último período menstrual¹. El climaterio es un período de la vida de la mujer con diferentes etapas marcadas por cambios hormonales que van: desde una gran variabilidad en los niveles de las hormonas reproductivas en la perimenopausia², hasta la deprivación estrogénica propia del estado postmenopáusico. Los cambios hormonales (disminución del estradiol e hipogonadismo) producen alteraciones dinámicas en los tejidos tanto reproductivos como no reproductivos que se asocian con alteraciones en la situación de salud psico-física de las mujeres³⁻⁶. Aunque con cierto grado de controversia, se asume que la perimenopausia es un período de la vida de la mujer con alta vulnerabilidad depresiva⁷.

Investigaciones clínicas han mostrado que existe asociación entre las hormonas reproductivas y la respuesta a fármacos antidepresivos, de forma que: las modificaciones en los niveles de hormonas reproductivas provocan empeoramientos agudos de los procesos depresivos y disminuyen la eficacia de los tratamientos antidepresivos⁷⁻¹⁰; la persistencia de síntomas residuales tras un tratamiento con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina (ISRS) es significativamente más frecuente en las mujeres postmenopáusicas^{11, 12}; y los estrógenos a dosis bajas pueden potenciar el efecto de los ISRS en mujeres perimenopáusicas deprimidas^{13, 14}. La implicación de los estrógenos en las modificaciones fisiológicas que se producen del sistema nervioso central y las interacciones existentes entre las hormonas reproductivas y los principales sistemas de neurotransmisión¹⁵, pudieran explicar, al menos en parte, esta asociación.

La mayoría de los datos de eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los trastornos depresivos en el climaterio se centran en el período postmenopáusico, existiendo pocos datos referidos a la perimenopausia¹⁶⁻¹⁸. Solamente un es-

tudio evalúa el impacto del "estatus menopáusico" en la respuesta a ISRS¹¹; y otro, utilizando fluvoxamina (ISRS) y milnacipran (antidepresivo Inhibidor de la recaptación Noradrenalina y Serotonina -IRNS-) compara la efectividad antidepresiva de ambos productos entre un grupo mujeres menores de 45 años y otro con edad igual o superior a 45 años¹⁹.

El presente trabajo estudia la diferencia en la eficacia y tolerabilidad de la Venlafaxina de liberación prolongada (VXR), un antidepresivo IRNS, sobre los síntomas psico-físicos de pacientes climatéricas con trastorno depresivo mayor, comparando la respuesta terapéutica en las pacientes perimenopáusicas y postmenopáusicas.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, abierto y multicéntrico, de 24 semanas de duración. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de referencia, no recibiendo financiación externa para su realización. Se incluyeron mujeres en tratamiento psiquiátrico ambulatorio que cumplieran los siguientes criterios: tener entre 45 y 55 años, presentar irregularidades menstruales o haber tenido el último período menstrual en los últimos 5 años y presentar una puntuación mayor de 15 en la escala "Índice Menopáusico de Blatt-Kupperman" (IMBK)²⁰. Otros criterios de inclusión fueron: tener un diagnóstico clínico DSM-IV de trastorno depresivo que, a juicio del investigador, pudiera beneficiarse del tratamiento con VXR, no haber tomado ningún antidepresivo durante el último mes, no estar siendo tratada con terapia hormonal sustitutiva, y no haber tenido modificaciones en cualquier otro de los tratamientos recibidos en los 3 meses previos a la inclusión. Se consideraron criterios de exclusión: embarazo o lactancia, alteraciones menstruales por causas no fisiológicas, psicoterapia iniciada en los últimos 3 meses, enfermedades físicas o mentales graves, riesgo suicida y tratamiento previo o intolerancia conocida a la VXR.

Tras la inclusión se comenzó el tratamiento con VXR, de forma abierta, según la posología recomendada en la ficha técnica. La dosis podía ser modificada a criterio del investigador en cualquier momento del estudio. Se realizaron evaluaciones en la visita inicial (el día en el que se inició el tratamiento con VXR) y en las semanas 12 y 24 del estudio. Las medidas de resultados utilizadas fueron la escala de Hamilton para la depresión (Ham-D₁₇)^{21, 22} y el IMBK. Se realizó una evaluación sistemática de los efectos secundarios en cada visita del estudio mediante la recogida y valoración de: los acontecimientos adversos comunicados y las retiradas o abandonos del estudio.

Todos los pacientes que: cumplieran los criterios de inclusión/exclusión, habían firmado el consentimiento informado

Puntuación	IMBK		HAM-D ₁₇	
	Media	IC (95%)	Media	IC (95%)
Basal	27,31	24,3-30,2	22,0	19,0-24,9
Mes 3	16,34	13,7-18,9	9,7	7,9-11,6
Mes 6	12,34	9,7-14,9	7,02	5,4-8,5

	Postmenopausia (n=23)		Perimenopausia (n=13)		P
	Media	IC (95%)	Media	IC (95%)	
Puntuación en el Índice Menopáusico del Blatt-Kupperman					
Basal	29,82	25,7-33,9	22,92	20,4-25,3	0,018
Mes 3	18,09	14,3-21,8	13,38	10,6-16,1	0,072
Mes 6	13,0	9,2-16,7	11,23	8-14,4	0,5
Puntuaciones en la escala Ham-D ₁₇					
Basal	23,00	19,1-26,8	19,62	15-24,2	0,26
Mes 3	10,31	7,8-12,7	8,84	5,6-12,0	0,44
Mes 6	6,86	5,0-8,6	7,30	4-10,5	0,78

y recibido, al menos, una dosis de la medicación del estudio, fueron incluidas en el análisis estadístico por intención de tratar. Se obtuvieron datos descriptivos de todas las variables, tanto cualitativas (frecuencias absolutas y relativas) como cuantitativas (media, desviación estándar e intervalos de confianza si seguían una distribución normal o, en caso contrario, mediana, mínimo, máximo y rango intercuartílico). El análisis de la evolución de la puntuación de las escalas de evaluación en los distintos momentos, se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas de un factor (tiempo) con tres niveles (visita basal, mes 3 y mes 6) y dos variables dependientes (puntuaciones IMBK y Ham-D₁₇). Se utilizó el programa estadístico SPSS 12.0 for Windows (SPSS Inc).

RESULTADOS

De las 36 pacientes incluidas en el estudio, 35 (97,2%) finalizaron el mismo; una paciente fue retirada por pérdida de seguimiento. El rango de edad de las participantes fue de 47 a 55 años, con una mediana de 50 años y una media 50,83 años (IC_{95%}=[50,03-51,63]). El 86,1% vivían con su propia familia, y el 55,6% se dedicaban a las labores domésticas. En cuanto a su historia médica: 14 pacientes (51,9%), manifestaron no haber tenido ningún problema físico significativo y

23 (63,9%) no habían presentado problemas mentales previos al episodio depresivo actual. Trece pacientes (36,1%) estaban en el período perimenopáusico y 23 pacientes (63,9%) en la postmenopausia (habían tenido la última regla más de un año antes de la inclusión en el estudio). El tiempo medio transcurrido tras la última menstruación en las pacientes menopáusicas fue de 2,3 años (DE=1,86; rango= 1-8 años) y el tiempo medio tras el inicio de las irregularidades menstruales en las perimenopáusicas fue de 1,91 años (DE=1,88; rango= 4 meses-7 años). Cinco pacientes (13,9%) habían sido tratadas del episodio actual con antidepresivos ISRS, que fueron retirados, por falta de eficacia, en algún momento de la evolución anterior al mes previo a la inclusión en el estudio; este dato fue obtenido por los investigadores retrospectivamente a partir de las notas de la historia clínica. La utilización de benzodiacepinas estaba permitida; su utilización disminuyó significativamente ($\chi^2= 13,2$; $p=0,001$) desde el inicio del estudio, momento en el que eran consumidas por 25 pacientes (69,4%), hasta el final del mismo, en el que las consumían 21 pacientes (58,3%). Las dosis medias de VXR utilizadas fueron: 139,2 mg/d (DE=51,9) en la visita inicial, 163,2 mg/d (DE=91,3) en el mes 3, y 167,6 mg/d en el mes 6. Aunque las dosis utilizadas en pacientes perimenopáusicas fueron superiores a las utilizadas en postmenopáusicas, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La evolución de las variables primarias de eficacia (Ham-D₁₇ e IMBK) en el grupo completo de pacientes estudiadas puede verse en la Tabla 1. La Tabla 2 y las Figuras 1 y 2 muestran los datos comparativos de las pacientes peri y postmenopáusicas. Las mujeres postmenopáusicas presentaban, al inicio y en la fase media del estudio, una puntuación en el nivel de síntomas hormonales (IMBK) significativamente más alta que las perimenopáusicas ($p < 0,038$). En cuanto a la sintomatología depresiva, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. Durante las 24 semanas de duración del estudio, se observó una mejoría clínica concretada en la disminución significativa de las puntuaciones de las dos escalas utilizadas, de forma que las puntuaciones de la visita 2 fueron significativamente más bajas que las basales y las puntuaciones de la visita 3 significativamente más bajas que las de la visita 2 (Tabla 3). Cuando se comparó el patrón de mejoría según el estatus menopáusico, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados.

Cuatro pacientes (11,1%) reportaron acontecimientos adversos (tres de intensidad leve y uno moderado) que fueron: disminución de la libido ($n=1$), estreñimiento ($n=1$), exantema ($n=1$) y náuseas ($n=1$). La proporción de acontecimientos adversos fue significativamente diferente según la situación menstrual de las pacientes ($p=0,005$); así, mientras la tasa de acontecimientos adversos en el grupo de mujeres postmenopáusicas fue del 0%, en las perimenopáusicas fue del 30,8%.

DISCUSIÓN

Las características de nuestra muestra coinciden con la mayoría de datos previos en cuanto a los síntomas climatéricos^{9, 23, 24}, ya que las mujeres postmenopáusicas presentaban, en el momento de la inclusión, más síntomas climatéricos que las mujeres perimenopáusicas. Pero, contrariamente a lo que cabría esperar, no encontramos diferencias en la intensidad de los síntomas depresivos, lo que plantea la posibilidad de sesgos en la muestra, que pueden ser debidos a: el rango de edad incluido, el pequeño tamaño muestral y la falta de control sobre aspectos que pueden influir en la situación clínica general como la situación social, los estilos de vida, y la intensidad de los síntomas vasomotores^{4, 10}.

En cuanto a la eficacia, no encontramos diferencias en el patrón de respuesta a VXR en las pacientes perimenopáusicas comparadas con las postmenopáusicas: ni en los síntomas hormonales, ni en los afectivos. Aunque los resultados de los estudios previos no son totalmente coincidentes, los datos sugieren que los antidepressivos serotoninérgicos selectivos perderían efectividad tras los cambios hormonales que tienen lugar en el climaterio^{25, 26}, necesitando suplemento estrogénico para mantener el nivel de eficacia que obtienen en mujeres premenopáusicas^{27, 28}. La justificación a este

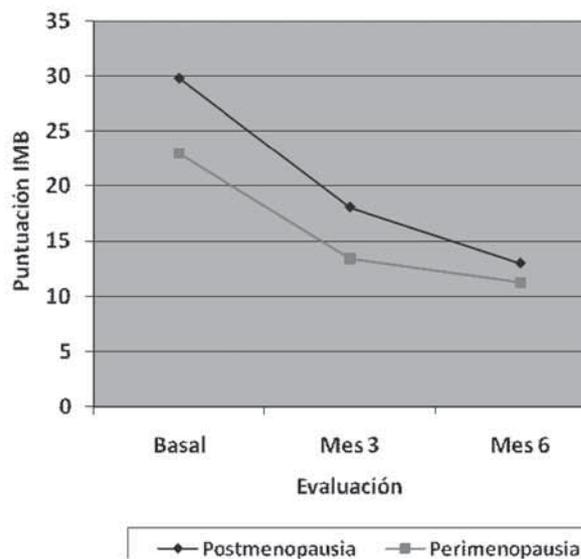


Figura 1

Perfil de la situación clínica, medida mediante el IMBK en los tres periodos de evaluación del estudio, separadas las pacientes según la situación menstrual

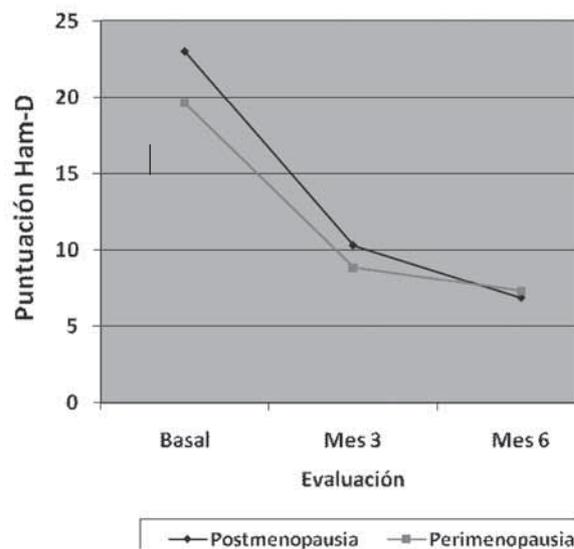


Figura 2

Perfil de la situación clínica, medida mediante el Ham-D₁₇ en los tres periodos de evaluación del estudio, separadas las pacientes según la situación menstrual

hecho vendría dada por los datos de estudios *in vivo* e *in vitro* sobre la relación recíproca entre estrógenos y neurotransmisión serotoninérgica²⁹. Los estrógenos aumentan la producción de triptófano-hidroxilasa³⁰ (enzima limitante en la producción de serotonina desde el triptófano), incrementando la concentración de serotonina³¹, y también inhiben la

Tabla 3		Comparaciones dos a dos de la evaluación del nivel sintomatológico, medido mediante las escalas IMBK, HAM-D ₁₇ en las diferentes evaluaciones			
Evaluación	Evaluación de comparación	Diferencia entre medias	Error típico	P	
IMBK	Basal				
	Mes 3	10,90	1,23	0,000	
	Mes 6	14,67	1,54	0,000	
Mes 3	Mes 6	3,76	0,69	0,000	
Ham-D ₁₇	Basal				
	Mes 3	11,58	1,40	0,000	
	Mes 6	14,14	1,46	0,000	
Mes 3	Mes 6	2,55	0,45	0,000	

expresión del gen del transportador de serotonina (SERT) aumentando el tiempo en que la serotonina permanece disponible en las sinapsis y espacios intersticiales³².

En cuanto a los antidepresivos IRNS han demostrado una menor dependencia de aspectos hormonales. Han mostrado eficacia similar en hombres y mujeres³³; y, cuando se han estudiado específicamente los tratamientos realizados en mujeres, existen datos que sugieren que la eficacia antidepresiva de los IRNS se mantiene independientemente del estatus menopáusico¹⁹: mostrándose también eficaces en el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia^{34, 35}. La explicación a este hecho diferencial no es sencilla, ya que los estrógenos incrementan la actividad de la noradrenalina en el cerebro, mediante la disminución de la recaptación y por la inhibición de las enzimas: MAO y COMT³⁶. No obstante, cabe hipotetizar, que la merma en la eficacia de los agentes noradrenérgicos producida por el hipopostrogenismo sería menor que la de los antidepresivos serotoninérgicos, debido a que: a diferencia de lo que sucede con la serotonina, los estrógenos solo potencian la acción noradrenérgica a través de la inhibición de la recaptación y metabolismo de noradrenalina, sin afectar a su producción; mientras que en el caso de la serotonina los estrógenos influyen, tanto en el metabolismo como en la producción.

La peor tolerancia encontrada por nosotros en mujeres perimenopáusicas coincide con datos de un estudio previo en el que se utilizó imipramina y pudiera deberse a la situación de fluctuaciones hormonales que se producen en este período²⁵. Esta circunstancia tiene implicaciones clínicas, debido a la alta tasa de abandonos del tratamiento antidepresivo y debería hacernos considerar a las mujeres perimenopáusicas como un grupo de riesgo en el que se deberían incrementar las medidas para prevenir los efectos adversos. No obstante, los datos de tolerancia deben ser evaluados con cautela por la posibilidad de que los efectos adversos se confundan con síntomas climatéricos³⁷.

El presente estudio tiene limitaciones metodológicas debidas su carácter abierto y la falta de grupo control. A estas hay que sumar: la imposibilidad de controlar los efectos del paso del tiempo que puede ser un factor que, por sí mismo, modifique los síntomas objeto de estudio³⁸; y la valoración exclusivamente clínica de los efectos adversos. La utilización de criterios clínicos para el diagnóstico de la menopausia vendría justificada por la inespecificidad de las pruebas de laboratorio disponibles^{6, 39}.

En conclusión, el presente muestra que la VXR es eficaz en el tratamiento tanto de síntomas depresivos como de vasomotores en pacientes climatéricas diagnosticadas de trastorno depresivo mayor. No se encontraron diferencias en el patrón de eficacia en función de su estatus menstrual (peri o postmenopausia). Los datos también revelan que la tolerabilidad, siendo buena en ambos grupos, fue peor en las pacientes perimenopáusicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. W. H.O. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization technical report series 1996;866:1-107.
2. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, Burger HG, Baksheev L, Robertson DM. Menopause transition: Annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89:2763-9.
3. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of general psychiatry* 2006;63:375-82.
4. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Archives of general psychiatry* 2006;63:385-90.
5. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation

- of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *The American journal of psychiatry* 2004;161:2238-44.
6. Parry BL. Perimenopausal depression. *The American journal of psychiatry* 2008;165:23-7.
 7. Garcia-Portilla MP. Depression and perimenopause: a review. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:213-21.
 8. Harvey AT, Silkey BS, Kornstein SG, Clary CM. Acute worsening of chronic depression during a double-blind, randomized clinical trial of antidepressant efficacy: differences by sex and menopausal status. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68:951-8.
 9. Blumel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Cordova AT, Binfa LE, Bonilla HG, et al. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004;49:205-10.
 10. Dennerstein L, Smith AM, Morse C, Burger H, Green A, Hopper J, et al. Menopausal symptoms in Australian women. *The Medical journal of Australia* 1993;159:232-6.
 11. Cassano P, Soares CN, Cusin C, Mascarini A, Cohen LS, Fava M. Antidepressant response and well-being in pre-, peri- and postmenopausal women with major depressive disorder treated with fluoxetine. *Psychotherapy and psychosomatics* 2005;74:362-5.
 12. Iglesias C, Alonso M. Residual symptoms in depression. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:101-5.
 13. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry* 2005;66:774-80.
 14. Rasgon NL, Altschuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan C, Elman S, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *The Journal of clinical psychiatry* 2002;63(Suppl 7):45-8.
 15. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 16. Freeman MP, Hill R, Brumbach BH. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *Journal of women's health (2002)* 2006;15:857-61.
 17. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause New York* 2006;13:780-6.
 18. Iglesias C, Pato E, Ocio S, Ortigosa JC, Santamarina S, Merino MJ, et al. Treatment with venlafaxine extended release for climacteric women with depression or anxiety diagnosis. An open-label study. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:137-42.
 19. Naito S, Sato K, Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Kamata M, et al. Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2007;61:421-7.
 20. Blatt MH, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome; failure of effective control as measured by menopausal index. *AMA* 1953;91:792-9.
 21. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *The British journal of social and clinical psychology* 1967;6:278-96.
 22. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas luso-espanolas de neurologia psiquiatria y ciencias afines* 1986;14:324-34.
 23. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause New York* 2008;15:223-32.
 24. Tangen T, Mykletun A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study (HUNT-II). *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 2008;29:125-31.
 25. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *The American journal of psychiatry* 2000;157:1445-52.
 26. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *Journal of women's health (2002)* 2005;14:609-16.
 27. Westlund Tam L, Parry BL. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? *Journal of affective disorders* 2003;77:87-92.
 28. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biological psychiatry* 1995;37:434-41.
 29. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine reviews* 1999;20:279-307.
 30. Bethea CL, Mirkes SJ, Shively CA, Adams MR. Steroid regulation of tryptophan hydroxylase protein in the dorsal raphe of macaques. *Biological psychiatry* 2000;47:562-76.
 31. Blum I, Vered Y, Lifshitz A, Harel D, Blum M, Nordenberg Y, et al. The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Israel journal of medical sciences* 1996;32:1158-62.
 32. Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Brain research* 1998;53:120-9.
 33. Roca M, Baca E, Prieto R, Garcia-Calvo C. Gender differences in clinical profile, response and remission of depressive patients treated with venlafaxine extended release. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36:82-9.
 34. Pae CU, Park MH, Marks DM, Han C, Patkar AA, Masand PS. Desvenlafaxine, a serotonin-norepinephrine uptake inhibitor for major depressive disorder, neuropathic pain and the vasomotor symptoms associated with menopause. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:75-90.
 35. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2006;295:2057-71.
 36. Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 1997;48:S16-9.
 37. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depression and anxiety* 2005;22:94-7.
 38. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstetrics and gynecology* 2008;111:127-36.
 39. Bastian LA, Smith CM, Nanda K. Is this woman perimenopausal? *Jama* 2003;289:895-902.