

M. P. García-Portilla

Depresión y perimenopausia: una revisión

Área de Psiquiatría
Universidad de Oviedo
Centro de Investigación Biomédica en Red
de Salud Mental, CIBERSAM
Oviedo

La prevalencia de los síntomas y trastornos depresivos a lo largo de la vida es elevada, particularmente en la edad media. A partir de la adolescencia, las mujeres presentan un riesgo 1,5-3 veces mayor que los hombres de padecer trastornos depresivos. Tradicionalmente, se asume que la transición a la menopausia, o perimenopausia, es un período de mayor vulnerabilidad depresiva, aunque los datos no son del todo concluyentes. Este período parece asociarse a la aparición tanto de síntomas depresivos como de trastornos depresivos *de novo*, particularmente si existen antecedentes de depresión. Respecto a la etiopatogenia se han postulado mecanismos genéticos, hormonales, psicológicos y socioculturales, aunque no existen resultados definitivos que apoyen cualquiera de estas hipótesis. El abordaje terapéutico de la depresión en la perimenopausia está determinado principalmente por su gravedad, implicando el tratamiento con fármacos antidepresivos y/o psicoterapia. El tratamiento mantenido con terapia hormonal sustitutiva (estrógenos) está en discusión.

Palabras clave:
Depresión. Perimenopausia. Estrógenos.

Actas Esp Psiquiatr 2009;37(4):213-221

Depression and perimenopause: a review

Depressive symptoms and disorders are highly prevalent throughout life, particularly in the middle-aged. From adolescence, women have a 1.5-3 times higher risk than men of suffering different depressive disorders. Traditionally, it has been assumed that transition to menopause, or perimenopause, is a period of higher depressive vulnerability, although there is some degree of controversy. This period seems to be associated with the appearance of both depressive symptoms and *de novo* depressive disorders, particularly if a background of depression exists. With re-

gard to its etiopathogeny, genetic, hormonal, psychological and sociocultural factors have been suggested, but there are no solid data that support any of these explanations. Treatment basically depends on the severity of the disorder and includes antidepressants and/or psychotherapy. Maintained treatment with hormone replacement therapy (estrogens) is under discussion.

Key words:
Depression. Perimenopause. Estrogens.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas depresivos y los trastornos depresivos son muy frecuentes a lo largo de la vida, particularmente en la edad media. La depresión mayor¹ y la depresión menor² son dos fuentes muy importantes de incapacidad en los países desarrollados. La tasa de síntomas depresivos en mujeres en la edad media de la vida oscila entre el 8 y 40%^{3,4}. La prevalencia-vida de depresión mayor es de un 17%, siendo el doble en la mujer que en el hombre⁵. Asimismo, se estima que la prevalencia de depresión menor es el doble que la de la depresión mayor⁶.

La menopausia natural *per se* no tiene consecuencias negativas para la mayoría de mujeres sanas⁷. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de las mujeres no presentan una depresión clínica durante la transición a la menopausia o perimenopausia parece ser éste un período de mayor vulnerabilidad depresiva⁸, asociándose a la aparición tanto de síntomas depresivos como de trastornos depresivos *de novo*^{9,10}. Se trata de un período en el que factores hormonales, culturales y sociofamiliares podrían ejercer una influencia «depresógena». Así, las mujeres que presentan una menopausia precoz, definida como aquella menopausia no quirúrgica que se da antes de los 40 años, podrían experimentar un descenso más acusado de la función ovárica y de los estrógenos que las mujeres con menopausia más tardía¹¹. En el estudio de Liao et al.¹², el 74% de las mujeres con menopausia precoz fueron clasificadas como depresivas, aunque

Correspondencia:
María Paz García-Portilla González
Universidad de Oviedo
Facultad de Medicina, Psiquiatría
c/ Julián Clavería 6
33006 Oviedo
Correo electrónico: albert@uniovi.es

esta relación también podría ser debida a las connotaciones culturales negativas —por ejemplo, infertilidad— que tiene la misma. Por otra parte, la posmenopausia parece no asociarse a un incremento del riesgo depresivo³.

Se han señalado como factores de riesgo de depresión en las mujeres en la edad media de la vida los antecedentes de depresión¹³, la presencia de sofocos y una mayor duración de la perimenopausia³, la historia de síntomas depresivos premenstruales o de depresión posparto¹³, y las circunstancias vitales estresantes¹⁴. Sin embargo, la mayoría de estos factores de riesgo lo son también durante otros estadios vitales, es decir, no son específicos de la depresión en la perimenopausia⁸.

La perimenopausia *per se* parece ser un factor de riesgo independiente de depresión en las mujeres de mediana edad. Los estudios señalados anteriormente sugieren que algunas mujeres tendrían una mayor vulnerabilidad a los descensos u oscilaciones bruscas de estrógenos. A pesar de que distintas teorías (teoría del efecto dominó, teoría psicosocial, etc.) han intentado encontrar una vinculación causal entre depresión y perimenopausia, aún no hay hallazgos consistentes que las soporten. Tampoco hay evidencias suficientes para sustentar que la sintomatología depresiva perimenopáusica es diferente cualitativa o cuantitativamente de la clínica depresiva durante otro período vital. Finalmente, aún no está claramente esta-

blecido cuál es el mejor tratamiento de los trastornos depresivos perimenopáusicos.

Definiciones

La falta de uniformidad en la definición de lo que se considera perimenopausia y de los instrumentos de medición de los distintos trastornos depresivos dificulta la comparabilidad entre los distintos estudios⁸. A continuación recordaremos las definiciones de los conceptos más utilizados en los estudios sobre depresión y perimenopausia, definiciones que aparecen sintetizadas en la tabla 1.

El término climaterio, procedente del griego *klimater* y que significa escalón o peldaño, hace referencia al cese de la capacidad de procreación y no es equivalente al de menopausia¹⁵.

La menopausia se define clínicamente como el tiempo en el que una mujer presenta amenorrea de 12 o más meses de duración sin una causa que lo justifique¹¹, siendo la edad media de 51 años en Estados Unidos¹⁶. Desde un punto de vista hormonal se caracteriza por un nivel de hormona folículoestimulante (FSH) mayor a 40 IU/l y de estrógenos de menos de 25 pg/ml¹⁷.

Finalmente, la perimenopausia se define desde el punto de vista endocrinológico por un nivel de FSH > 25 IU/L y de

Tabla 1		Climaterio, perimenopausia y menopausia: definiciones clínica y endocrinológicas
Término	Definición clínica y endocrinológica	
Climaterio	Cese de la capacidad de procreación No es equivalente a menopausia	
Perimenopausia	Clínicamente: tres definiciones - 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 - Período de amenorrea de entre 3 y 11 meses Endocrinológicamente: - Nivel de FSH > 25 IU/l - Nivel de estradiol < 40 pg/ml	
Menopausia	Clínicamente: - Amenorrea de 12 o más meses de duración sin una causa que lo justifique Endocrinológicamente: - Nivel de hormona folículoestimulante (FSH) > 40 IU/l - Nivel de estrógenos < 25 pg/ml	

estradiol < 40 pg/ml¹⁶. Desde el punto de vista clínico, tres definiciones son las más usadas: la primera, como el período referido por la mujer con menstruaciones irregulares o amenorrea prolongada que dura menos de 12 meses¹⁸, en segundo lugar, aquel período de tiempo con irregularidades menstruales de más de 7 días (respecto a lo que es habitual en esa mujer) con o sin amenorrea mayor a 3 meses¹⁹ y, finalmente, un período de amenorrea de entre 3 y 11 meses²⁰. La separación entre premenopausia precoz y tardía tiene una menor utilidad práctica. En un estudio longitudinal de 2.569 mujeres de entre 45 y 55 años se identificó que los dos síntomas que mejor definían el inicio de la perimenopausia eran una amenorrea de 3-11 meses y una mayor irregularidad menstrual²¹.

Respecto a la definición del término depresión, hay que tener en cuenta que los investigadores han usado diferentes definiciones e instrumentos para su valoración-diagnóstico. Así, aunque la mayoría de estudios se han centrado en el trastorno depresivo mayor, los síntomas depresivos subsindrómicos podrían tener un impacto significativo en la (peri)menopausia²². Las entrevistas diagnósticas estructuradas son el método más fiable de diagnóstico de los trastornos depresivos⁸. Uno de los instrumentos más utilizado para evaluar la sintomatología depresiva en los estudios de población general es el Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) questionnaire, que ha sido validado en numerosos países²³.

Otra de las limitaciones en el estudio de la depresión en la perimenopausia es que pocos estudios usan mediciones endocrinológicas fiables del envejecimiento ovárico e instrumentos estándar para el diagnóstico de la depresión¹⁸.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor prevalencia de depresión en las mujeres que en los hombres en todo el mundo es uno de los hallazgos mejor documentados de la epidemiología psiquiátrica, siendo de 1,5 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres para la depresión mayor, la distimia, la depresión breve recurrente y la depresión menor²⁴. Sin embargo, en un estudio realizado en Estados Unidos encontraron que esta diferencia de género no era constante y que dependía del grupo racial-étnico²⁵, ya que el incremento de sintomatología depresiva pospuberal sólo se daba en las niñas caucásicas y no en las de origen hispano o afroamericano.

La diferencia de género se empieza a dar a partir de la adolescencia²⁶. Esto sugiere la implicación de las hormonas sexuales, ya que se han encontrado cambios anímicos en situaciones en las que hay cambios de las hormonas sexuales, como es el caso de la menopausia²⁷, de la terapia hormonal substitutiva (THS)²⁸, o del uso de anticonceptivos orales²⁹. Sin embargo, en el caso de la depresión mayor, se necesitan más estudios para poder establecer un vínculo causal sólido entre las alteraciones hormonales

asociadas a estas situaciones y la misma, pues puede haber otros factores implicados²⁵. La única situación en la que parece haber un vínculo causal sólido entre el cambio hormonal y la depresión mayor es en el posparto³⁰, lo cual parece relacionado con la presencia de historia familiar de depresión²⁴.

Aunque puede que se haya sobrevalorado la importancia de los síntomas afectivos durante el climaterio, en clínicas especializadas en menopausia se han señalado tasas de depresión de hasta el 44 %³¹. Por otra parte, en un estudio preliminar se ha encontrado que un 68% de las mujeres con un trastorno bipolar presentarían al menos un episodio depresivo durante la perimenopausia³². En el mismo estudio no encontraban un aumento del riesgo de recaída de las fases maníacas.

CLÍNICA

La posmenopausia parece no estar asociada a un incremento del riesgo depresivo³. Sin embargo, la transición a la menopausia o perimenopausia, parece ser un período de mayor vulnerabilidad depresiva⁸. Este período se asocia a la aparición tanto de síntomas depresivos³³ como de trastornos depresivos *de novo*^{9,34,10} particularmente si había antecedentes de depresión¹⁸. Aun así, algunos autores sugieren que la perimenopausia no es un factor de riesgo importante para desarrollar depresión mayor^{35,18}. En este último estudio¹⁸ se realizó el seguimiento de 29 mujeres premenopáusicas asintomáticas hasta 6-12 meses después del último período menstrual. El riesgo de presentar depresión era 14 veces mayor en los 12 meses previos y posteriores de la fecha del último período menstrual. Sin embargo, la mayoría de las mujeres no presentaron depresión durante el período de estudio. En un estudio reciente tampoco se encontró ninguna evidencia en este sentido³⁶. Los autores sugerían que aquellas mujeres que tienen una vulnerabilidad familiar y que se enfrentan a un número mayor y más grave de acontecimientos vitales estresantes serían las que tendrían más probabilidades de presentar una depresión.

Algunos de los factores de riesgo que se han relacionado con la presencia de síntomas depresivos o depresión en la perimenopausia son tener historia de inestabilidad afectiva o síntomas depresivos^{37,38}, historia de síndrome premenstrual^{39,40}, un menor nivel educativo y económico⁴¹, menopausia quirúrgica³⁸, y una mayor duración de la perimenopausia, lo cual pudiera ser secundario a una exposición prolongada a las fluctuaciones hormonales^{3,38}. También se ha relacionado con la presencia de síntomas típicos de la perimenopausia, como los sofocos, el insomnio, la ansiedad, los problemas sexuales –incluida la sequedad vaginal– y urogenitales, etc. Así, en un estudio con mujeres de 40 a 60 años, las mujeres que presentaban síntomas vasomotores tenían una mayor probabilidad de presentar síntomas depresivos que aquellas que no presentaban clínica vasomotora, incluso después de controlar

por historia de depresión⁴². Los meses inmediatamente anteriores y posteriores al último período menstrual –que serían los de mayor riesgo depresivo– se caracterizan por un descenso acusado de los estrógenos⁴³. Esto sugiere que los factores endocrinos relacionados con la perimenopausia pudieran estar directamente relacionados con la presentación de clínica depresiva⁸. De todos modos, aún no se puede establecer que los síntomas depresivos sean secundarios a los cambios hormonales de la menopausia^{44,14}.

Respecto a la cuestión de si la sintomatología depresiva perimenopáusica es diferente cuantitativa o cualitativamente de la clínica depresiva durante otro período vital, hay autores que así lo han sugerido⁴⁵. Sin embargo, en un estudio casos-control no encuentran ninguna diferencia entre la depresión perimenopáusica y la depresión pre-perimenopáusica, salvo que el grupo depresivo pre-perimenopáusico puntuaba significativamente más en «retraimiento emocional» valorado utilizando la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), lo cual podría indicar la presencia de un mayor nivel de anhedonia³⁶.

MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

Numerosas hipótesis han sido sugeridas, siendo las principales la presencia de estresores en la vida media, las alteraciones hormonales, los síntomas vasomotores perimenopáusicos, la imagen corporal y autoestima, y los factores genéticos²² (tabla 2).

Factores genéticos

Es muy probable que los factores genéticos interaccionen con los ambientales para que la depresión perimenopáusica tenga lugar en determinadas mujeres y no en otras. Se ha descubierto que las mujeres que tienen el alelo corto (SS) del polimorfismo citosina-adenina del gen del receptor B-estrogénico tienen un riesgo siete veces mayor de síntomas vasomotores y 13 veces mayor de síntomas psicológicos que aquellas mujeres que tienen el alelo largo⁴⁶.

En un interesante estudio casos-control se encontró que un 15,1 % de las mujeres perimenopáusicas no-depresivas, comparado con un 44 % de las mujeres perimenopáusicas depresivas ($p = 0,009$), presentaban antecedentes familiares de depresión³⁶. En el mismo estudio también se encontró que la incidencia de historia familiar de depresión en el grupo de mujeres depresivas perimenopáusicas era mayor que en el de las mujeres pre-perimenopáusicas depresivas, y sin embargo, las primeras no presentaban una mayor incidencia de historia personal de depresión que las segundas. Esto sugiere que los cambios hormonales y los acontecimientos vitales estresantes de la edad media pudieran inducir un primer episodio depresivo en aquellas mujeres vulnerables. Es posible que esa vulnerabilidad sea de tipo genético, pero se necesitan más estudios al respecto.

Factores hormonales

En una interesante carta al editor de la *British Medical Journal* en el año 1990, un grupo de ginecólogos londinenses se quejaba amargamente de la opinión psiquiátrica generalizada de que los estrógenos eran irrelevantes tanto para explicar la etiología como para el tratamiento de la depresión en las mujeres y la tendencia a atribuir la misma a las causas ambientales⁴⁷. Los autores hacían referencia al exceso de depresión en el sexo femenino desde la pubertad y a la escasa frecuencia de la depresión en el primer trimestre del embarazo, caracterizado por un nivel elevado y estable de estrógenos. El desarrollo de las neurociencias en las dos últimas décadas ha permitido un cierto viraje en esta postura.

Los estrógenos aumentan los niveles de serotonina y la actividad de la noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC). Los receptores estrogénicos se encuentran distribuidos por todo el cerebro y se ha sugerido que los estrógenos tendrían un papel regulador del humor²². Algunos autores han señalado que las fluctuaciones de los niveles de estradiol en la transición a la menopausia y su influencia sobre la serotonina podrían mediar la presencia de ánimo depresivo^{48,49}.

Tabla 2 Factores etiopatogénicos implicados en la depresión en la perimenopausia		
Factores genéticos	Factores hormonales	Factores psicosociales y culturales
- Alelo corto del polimorfismo citosina-adenosina del gen del receptor B-estrogénico	- Estradiol - Hormona foliculoestimulante - Hormona luteinizante - Dehidroepiandrosterona	- Personalidad previa - Connotaciones culturales de la menopausia - Presencia de acontecimientos vitales negativos

En un estudio se encontró que el descenso de la clínica depresiva seguía un curso paralelo al descenso de la FSH, por lo que los autores sugerían que la depresión perimenopáusica podría reflejar alteraciones episódicas de la función ovárica, limitando la utilidad de los estudios transversales⁵⁰. En otro estudio, las mujeres que presentaban una elevación rápida de los niveles de FSH —un signo de envejecimiento ovárico— tenían una mayor probabilidad de presentar depresión, y los síntomas depresivos similares al síndrome premenstrual eran más frecuentes a medida que los niveles de estradiol eran mayores³⁵. Las alteraciones del nivel de estradiol, particularmente los descensos bruscos, también se han relacionado con los síntomas psicológicos perimenopáusicos⁵¹. También se ha encontrado que las mujeres perimenopáusicas deprimidas tienen una concentración más baja de dehidroepiandrosterona matutina⁵².

Numerosos estudios avalan la hipótesis de que hay mujeres que tendrían una vulnerabilidad especial a la clínica depresiva durante la perimenopausia²². Se ha hipotetizado que algunas mujeres serían más vulnerables a la clínica depresiva en épocas de cambio hormonal como puede ser el periodo premenstrual, el embarazo o la perimenopausia^{53,51}. Acabamos de señalar que las mujeres con síndrome premenstrual también tienen un riesgo mayor de depresión. En un estudio prospectivo³⁹, el riesgo de ánimo depresivo, síntomas menopáusicos y problemas para dormir era del doble. Por otra parte, en un estudio de seguimiento se encontró que las mujeres que tenían historia de depresión a lo largo de su vida presentaban unos niveles más elevados de FSH y hormona luteínica (LH), y menores niveles de estradiol, lo cual sugiere que presentarían un inicio más precoz del declive de la función ovárica³⁴.

Hay poca información sobre cuál es la relación de los síntomas de la menopausia con las alteraciones hormonales que se dan en la transición a la misma⁵⁴. Sin embargo, incluso en estudios en los que no se encontraba una relación entre los síntomas depresivos y la perimenopausia, sí que se encontraba una asociación entre la presencia de síntomas perimenopáusicos como los sofocos y los síntomas depresivos^{3,14,55}, sugiriendo que la alteración hormonal pudiera mediar ambos tipos de síntomas. En otro estudio, a pesar de que tampoco se encontraba una asociación significativa entre los niveles de estradiol durante la menopausia y síntomas depresivos medidos con el CES-D, sí que se encontró una relación significativa entre la depresión y los sofocos, sudores nocturnos y problemas para dormir⁴⁴. Estos autores sugerían una «efecto/teoría dominó» según la cual la depresión o algunos síntomas depresivos —como el insomnio, la disforia o las dificultades de concentración— serían secundarios a los síntomas vasomotores hormonales, como los sofocos o sudores nocturnos. Otros autores también han sugerido que los síntomas depresivos podrían ser debidos a la disforia secundaria a los síntomas vasomotores y al aumento de los factores estresantes psicosociales durante este período⁵⁶. Sin embargo, en un estudio casos-control en el que se comparaba un grupo de mujeres perimenopáusicas depresivas (n = 50) con un grupo de mujeres premenopáusicas con depresión mayor (n = 48) y con un grupo control de peri-

menopáusicas no-depresivas (n = 53), no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre los sudores nocturnos (considerados la principal causa de sintomatología depresiva, actuando a través de la pérdida de calidad del descanso nocturno) y la gravedad de la clínica depresiva³⁶. Los autores critican la asunción previa de que la depresión perimenopáusica podría ser debida a los sudores nocturnos y sofocos, ya que en su estudio la presencia de síntomas vasomotores no precedía la presencia y gravedad de la depresión.

Un factor a tener en cuenta en todos estos estudios es que las mujeres fumadoras podrían ver adelantada la fecha de la menopausia hasta en 1 año debido al efecto antiestrogénico del hábito tabáquico¹¹.

Factores psicosociales y culturales

La menopausia se da en una época de la vida que conlleva una serie de connotaciones culturales, sociales y personales que pueden influir en el estado anímico de la mujer. La teoría psicosocial defiende que la presencia de síntomas afectivos durante la perimenopausia puede explicarse por los problemas maritales, las enfermedades físicas y los problemas económicos⁵⁷. Sin embargo, en un estudio casos-control no se encontró ninguna diferencia respecto al nivel de educación, problemas maritales o nivel económico cuando se comparaba un grupo de mujeres perimenopáusicas depresivas con otro de no-depresivas³⁶.

Por otra parte, es un tiempo en el que se dan una serie de factores estresantes, como por ejemplo el síndrome del nido vacío, tener que cuidar de padres añosos o enfrentarse a su muerte, etc., que pueden influir en el humor y estados depresivos. Schmidt et al. encontraron que el síndrome del nido vacío no estaba relacionado con la presencia de depresión perimenopáusica, pero sí encontraron que, independientemente de la presencia de sofocos, las mujeres perimenopáusicas deprimidas referían con frecuencia significativamente mayor la presencia de eventos vitales negativos y una menor autoestima cuando se las comparaba a un grupo de mujeres perimenopáusicas no deprimidas⁵⁸. Por otra parte, un buen soporte sociofamiliar podría servir como factor de protección, particularmente en las mujeres vulnerables.

Un factor crítico y que ha sido pobremente estudiado es la personalidad previa y los estilos adaptativos de las mujeres perimenopáusicas. En un estudio se encontró que las mujeres que catalogaban a la menopausia como un acontecimiento estresante se caracterizaban por un mayor neuroticismo, por una mayor búsqueda de soporte social, y por una mayor evitación y menor tendencia a la agregación⁵⁹.

Finalmente, también hay que tener en cuenta el medio cultural de la mujer, pudiéndose hipotetizar que la sintomatología depresiva sería más frecuente en las culturas en las que la menopausia tiene connotaciones negativas y viceversa. Hay culturas en las que la menopausia acarrea un mayor respeto y

autoridad, mientras que en otras tiene connotaciones negativas²². En un estudio se encontró que las mujeres de India, Singapur y China presentaban una menor tasa de síntomas vasomotores y urogenitales, pero mayor de síntomas psicológicos durante la menopausia que las mujeres caucásicas⁶⁰. En otro estudio se encontró que los síntomas depresivos se relacionaban con una actitud negativa hacia la menopausia, pero también con niveles bajos de educación, percepción de status económico, estado de salud y soporte social⁴¹.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

En cuanto al abordaje terapéutico de la depresión durante la perimenopausia, los principales retos son la capacidad de identificar qué mujeres están en riesgo de presentar clínica depresiva y la elección del tratamiento que ofrezca el mejor resultado terapéutico con menos efectos secundarios⁶¹. Respecto a la primera cuestión, aunque sería muy interesante poder usar sistemáticamente instrumentos de *screening* para detectar a las mujeres en riesgo, Whooley et al. encontraron que la respuesta afirmativa a una de las siguientes preguntas: «En las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido decaída, deprimida o desesperanzada?» y «En las 2 últimas semanas, ¿se ha sentido sin interés o desganada para hacer cosas?» tenía el mismo valor predictivo que el CES-D, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero⁶². Aquellas mujeres consideradas «de riesgo» serían posteriormente entrevistadas clínicamente de cara a establecer o descartar un diagnóstico sólido de depresión mayor.

En cuanto a la decisión de cuál es el tratamiento más adecuado, hay numerosos factores a tener en cuenta, como son la gravedad del trastorno, la propia opinión de la paciente, o la presencia de patología somática o factores de riesgo que contraindiquen el uso de algunos fármacos.

Psicoterapia

No hay prácticamente estudios en los que se haya valorado la eficacia de la psicoterapia en el tratamiento de los síntomas depresivos o de la depresión mayor en la perimenopausia⁶¹. En un estudio, no centrado únicamente en la perimenopausia, en el que se pedía la opinión a expertos sobre el mejor tratamiento antidepressivo en las mujeres, la psicoterapia se dejaba como coadyuvante del tratamiento farmacológico cuando la clínica era grave, había un mayor equilibrio entre quienes opinaban que los fármacos, la psicoterapia y otras estrategias debían de ser de elección en los casos de clínica moderada, y finalmente, se sugería la psicoterapia como tratamiento de primera elección para aquellos casos menos graves⁶³.

Fármacos antidepressivos

Aún no hay una recomendación clara de cuál es el tipo de antidepressivo –tricíclicos o heterocíclicos, inhibidores se-

lectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN), alfa 2-antagonistas, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)– que ofrece un mejor resultado clínico, de impacto de enfermedad en términos de funcionamiento y calidad de vida, o de coste.

La mayor parte de los casos de depresión (fundamentalmente los leves y moderados) son manejados adecuadamente en atención primaria. Los antidepressivos convencionales han demostrado ser eficaces a las 6 semanas en mujeres peri o posmenopáusicas, recomendándose un período de mantenimiento de 6-12 meses tras la mejoría clínica⁶¹. Se ha señalado que los ISRS serían más eficaces cuando la clínica depresiva es primaria y no va acompañada de los síntomas vasomotores ni otros síntomas menopáusicos²². Con respecto a los antidepressivos duales IRSN, se tienen datos de un estudio observacional con venlafaxina que sugieren que este antidepressivo mejora el estado general, reduce los síntomas depresivos y puede reducir los síntomas vasomotores en pacientes depresivas perimenopáusicas⁶⁴.

En aquellos casos que no se objete ninguna o escasa respuesta clínica tras 6 semanas de tratamiento a dosis adecuadas, se podría elevar la dosis del tratamiento durante 2-4 semanas más (sobre todo si ha habido alguna respuesta)²². Pero en el caso de que tras 8-12 semanas de tratamiento a dosis máximas no se encontrará una respuesta adecuada, se debería cambiar el antidepressivo por otro de la misma clase o diferente o ser derivado al psiquiatra. Se calcula que sólo el 50% de los sujetos con depresión mayor que son tratados en atención primaria responden al primer antidepressivo, un 20% dejan de tomarlo por los efectos secundarios y un 30% lo abandona por falta de respuesta.

Tratamiento hormonal sustitutivo

Aún no está claramente establecido el papel del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en los trastornos del humor perimenopáusicos⁶⁵. Se ha sugerido que un THS de corta duración (3-6 semanas) podría aliviar la sintomatología depresiva asociada a los síntomas vasomotores durante la perimenopausia^{53, 66, 67}.

En un estudio longitudinal (8 años) con 231 mujeres premenopáusicas sin historia previa depresiva se encontró que la transición a la menopausia se asociaba a un riesgo incrementado de síntomas depresivos y de trastornos depresivos, relacionados con incrementos «intrasujeto» de la FSH y la LH, niveles menores de inhibina B y una mayor variabilidad en los niveles de FSH y de estradiol. Los autores sugerían que los síntomas depresivos pudieran ser debidos a una desestabilización de las fluctuaciones típicas del estradiol relacionadas con el envejecimiento. Esto es interesante, pues sustenta la hipótesis de que los procesos depresivos perimenopáusicos podrían ser tratados con estrógenos^{68,69}, a pesar

de que la depresión perimenopáusica no parece ser secundaria a un nivel de estrógenos^{9,70}, sino más bien a su variabilidad. En un estudio realizado en mujeres que habían tenido la menopausia hacía 5-10 años no se objetivó ninguna mejoría de la clínica depresiva con el tratamiento con estradiol⁷¹. Tal y como señala⁸, parece que la eficacia antidepresiva de los estrógenos en la perimenopausia y su ineficacia en la menopausia sugiere que los trastornos depresivos perimenopáusicos se deben a cambios en las hormonas (descenso brusco o fluctuaciones) más que a una deficiencia de estrógenos propiamente dicha.

CONCLUSIONES

1. La perimenopausia es considerada por la mayoría de los autores como un período de mayor vulnerabilidad depresiva, tanto de síntomas depresivos como de trastornos depresivos *de novo*.
2. Algunos estudios sugieren que la depresión en la perimenopausia tendría características clínicas específicas, especialmente un mayor retraimiento emocional.
3. Desde un punto de vista etiopatogénico estarían implicados tanto factores genéticos, como hormonales, psicosociales y culturales.
4. El abordaje terapéutico de la depresión en la perimenopausia implica en función del nivel de gravedad estrategias farmacológicas y/o psicoterapéuticas. A pesar de la aceptación generalizada del papel de las fluctuaciones hormonales en la depresión perimenopáusica, no existen en la actualidad datos concluyentes sobre el papel del tratamiento hormonal sustitutivo en su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. López AD, Murray, CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-43.
2. Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 1994;55 (Suppl.):18-28.
3. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994;4:214-20.
4. 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* 2001;52(3):345-56.
5. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
6. 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* 1997;45:19-30.
7. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Kelsey SF, Costello EJ, et al. Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged healthy women. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:345-51.
8. Schmidt PJ. Mood, depression, and reproductive hormones in the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118 (Suppl 12B):54-8.
9. 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 Psychiatry* 2006;63:375-82.
10. 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* 2002;81: 623-32.
11. Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000;35:3-9.
12. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167-74.
13. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:157-62.
14. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, Dudley E. Mood and the menopausal transition. *J Nerv Ment Dis* 1999;187:685-91.
15. Torres Hernández P, Gutiérrez Rojas L, Robles Rodríguez I. Trastornos afectivos en los ciclos hormonales de la mujer. *Salud Mental. Aten Primaria* 2005;6:1-8.
16. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr* 2005;10: 471-78.
17. Gracia CR, Samuel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S, Nelson DB. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause* 2005;12:128-35.
18. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161(12):2238-44.
19. Binfa L, Castelo-Branco C, Blumel JE, Cancelo MJ, Bonilla H, Munoz I, et al. Influence of psycho-social factors on climacteric symptoms. *Maturitas* 2004;48(4):425-31.
20. Owens JF, Matthews KA. Sleep disturbance in healthy middle-aged women. *Maturitas* 1998;30(1):41-50.
21. Brambilla DJ, McKinlay SM, Johannes CB. Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol* 1994;140:1091-95.
22. Gyllstrom ME, Schreiner PJ, Harlow BL. Perimenopause and depression: strength of association, causal mechanisms and treatment recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:275-92.
23. Knight RG, Williams S, McGee R, Olanoff S. Psychometric properties of the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in a sample of women in middle life. *Behav Res Ther* 1997;35:373-80.
24. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003;74:5-13.
25. Hayward C, Gotlib IH, Schraedley PK, Litt IF. Ethnic differences in the association between pubertal status and symptoms of depression in adolescent girls. *J Adolesc Health* 1999;25:143-49.
26. Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med* 1998;28:51-61.

27. Hunter M, Battersby R, Whitehead M. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986;8:217-28.
28. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22(3):189-212.
29. Cullberg J. Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations. A double blind comparison with a placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1972; 236 (Suppl.):1-86.
30. Wisner KL, Peindl K, Hanusa BH. Relationship of psychiatric illness to childbearing status: a hospital-based epidemiologic study. *J Affect Disord* 1993;28:39-50.
31. Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 1994;164:513-16.
32. Marsh WK, Templeton A, Ketter TA, Rasgon NL. Increased frequency of depressive episodes during the menopausal transition in women with bipolar disorder: Preliminary report. *J Psychiatr Res* 2008;42(3):247-51.
33. Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, Schocken M, Kravitz HM, Cordal A. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women. *Am J Epidemiol* 2003;158:347-56.
34. 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* 2003;60:29-36.
35. 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.
36. Ozturk O, Eraslan D, Mete HE, Ozsener S. The risk factors and symptomatology of perimenopausal depression. *Maturitas* 2006;55(2):180-6.
37. Amore M, Di DP, Papalini A, Berti A, Palareti A, Ferrari G, Chirico C, De AD. Psychological status at the menopausal transition: an Italian epidemiological study. *Maturitas* 2004;48:115-24.
38. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Leher P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004;11:563-68.
39. Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004;103:960-66.
40. Novaes C, Almeida OP. Premenstrual syndrome and psychiatric morbidity at the menopause. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999;20:56-7.
41. Choi H, Lee D, Lee K, Kim H, Ham E. A structural model of menopausal depression in Korean women. *Arch Psychiatr Nurs* 2004;18:235-42.
42. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, Reilly CJ, Carlson K, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause* 2002; 9:392-98.
43. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1495-501.
44. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243-49.
45. Schmidt PJ, Roca CA, Bloch M, Rubinow DR. The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:91-100.
46. Takeo C, Negishi E, Nakajima A, Ueno K, Tatsuno I, Saito Y, et al. Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor-beta gene with menopausal symptoms. *Gend Med* 2005;2:96-105.
47. Studd JW, Watson NR, Montgomery J. Depression and the menopause. *BMJ* 1990;300:1653.
48. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge? *Biol Psychiatry* 1998;44:798-811.
49. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998;44:839-50.
50. Daly RC, Danaceau MA, Rubinow DR, Schmidt PJ. Concordant restoration of ovarian function and mood in perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:1842-46.
51. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003;74:67-83.
52. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St CL. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:907-20.
53. Boyd RC, Amsterdam JD. Mood disorders in women from adolescence to late life: an overview. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:515-26.
54. Freeman EW, Samuel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol* 2007; 110:230-40.
55. 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* 2001;63:603-8.
56. Burt VK, Altshuler LL, Rasgon N. Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry* 1998;6:121-32.
57. Ballinger CB. Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatry* 1990;156:773-87.
58. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR, Danaceau MA. Stressful life events, personal losses, and perimenopause-related depression. *Arch Womens Ment Health* 2004;7:19-26.
59. Bosworth HB, Bastian LA, Rimer BK, Siegler IC. Coping styles and personality domains related to menopausal stress. *Womens Health Issues* 2003;13:32-8.
60. Chim H, Tan BH, Ang CC, Chew EM, Chong YS, Saw SM. The prevalence of menopausal symptoms in a community in Singapore. *Maturitas* 2002;41:275-82.
61. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 2005;118 (Suppl. 12B):93-7.
62. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:439-45.
63. Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001;7:185-208.
64. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms

- in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22(2):94-7.
65. Pearlstein T, Rosen K, Stone AB. Mood disorders and menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:279-94.
66. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2003;160:1519-22.
67. Schmidt PJ. Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. *Ann NY Acad Sci* 2005;1052:27-40.
68. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtayan C, Elman S, Rapkin AJ. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (Suppl. 7):45-8.
69. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.
70. 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.
71. Morrison MF, Kallan MJ, Ten HT, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406-12.