

# Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia

**Mónica Flores Ramos<sup>1</sup>**  
**Martha Ontiveros Uribe<sup>2</sup>**

## Resumen

*Introducción:* La perimenopausia es el intervalo de irregularidades menstruales que precede directamente a la menopausia; también es llamada “transición a la menopausia”. Se caracteriza por cambios biológicos y psicosociales. Durante este período se presentan síntomas vasomotores, pérdida de densidad ósea, alteraciones sexuales, deterioro en la función cognoscitiva y síntomas psiquiátricos como ansiedad y depresión. El papel de las hormonas gonadales en la ocurrencia de estos síntomas se encuentra bien documentado a partir de estudios en animales y en humanos. *Objetivo:* Revisar la literatura en relación con la depresión en la perimenopausia y la influencia de las hormonas gonadales en ella. *Método:* Revisión de bases de datos en PubMed, Medscape y Ovid, usando las palabras clave: menopausia, perimenopausia, depresión y hormonas gonadales. *Resultados:* Se encontraron estudios que sustentan la relación existente entre los síntomas depresivos y la perimenopausia, así como entre la depresión en la perimenopausia y la depresión en el posparto y el período premenstrual; el efecto de las hormonas gonadales en el cerebro y el uso de terapia hormonal de reemplazo en la depresión perimenopáusica. *Conclusión:* La relación entre cambios hormonales y síntomas depresivos está bien documentada, pero aún no se conoce el mecanismo fisiopatológico que subyace a este fenómeno.

**Palabras clave:** perimenopausia, menopausia, depresión, hormonas gonadales.

**Title: Gonadal Hormones and Perimenopausal Depression**

## Abstract

*Introduction:* Perimenopause is the interval of irregular menstrual activity which directly precedes menopause, it is also called “menopausal transition”. It is characterized by biological and psychosocial changes. A spectrum of symptoms is present during perimenopause including vasomotor symptoms, loss of bone density, sexual dysfunction, a decline in cognitive function and psychiatric symptoms. The role of gonadal hormones in these symptoms is well documented in animal and human research. *Objective:* To review the literature focusing on perimenopause and gonadal hormones. *Methods:* Search of PubMed, Medscape, and Ovid databases using the key words perimenopause, menopause, depression and gonadal hormones.

---

<sup>1</sup> Maestra en Ciencias. Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México.

<sup>2</sup> Jefa de Hospitalización, Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente, México.

**Results:** The findings support the relationship between perimenopause and depressive symptoms, also between perimenopause depression and postpartum/premenstrual period depressive symptoms, the influence of gonadal hormones in the brain and usefulness of hormonal therapy for perimenopausal depression. **Conclusions:** The relationship between hormonal changes and depressive symptoms is well documented, however the physiopathologic process that causes this phenomenon is unknown.

**Key words:** Perimenopause, menopause, depression, gonadal hormones.

## Introducción

La relación entre el ciclo vital de la mujer y los padecimientos psiquiátricos se ha estudiado ampliamente. Se sabe, por ejemplo, que la menarca coincide con la emergencia de síntomas afectivos en la mujer y que existe una proporción mayor de mujeres que de hombres que sufren depresión durante su vida fértil. Así mismo, es bien sabido que el posparto es un período de riesgo para presentar cuadros depresivos. En este artículo revisamos los cambios hormonales que se presentan durante la perimenopausia y su relación con síntomas y trastornos afectivos. Inicialmente trataremos de aclarar el término perimenopausia, para poder después resaltar la importancia de este período en la psicopatología de la mujer.

## Conceptos generales

El uso de múltiples términos que se refieren al período que cir-

cunda la última menstruación de la mujer se presta a confusión. En general, existe un acuerdo en que la última menstruación es la menopausia; sin embargo, solamente es posible evaluarla de forma retrospectiva, una vez que ha pasado un año del último período menstrual.

Anteriormente se consideraba que la menopausia marcaba un aumento en los síntomas depresivos en la mujer, incluso se hablaba de una “melancolía involutiva”, caracterizada por agitación, insomnio, ideas de culpa y preocupaciones somáticas. Sin embargo, el término fue removido del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM), debido a que estudios posteriores demostraron que la menopausia no incrementa el riesgo de sufrir depresión. Al parecer, el período conocido como perimenopausia es el factor que dispara los cuadros depresivos (1,2).

La perimenopausia es el tiempo comprendido entre el cese total de la menstruación (menopausia) y el período en que la mujer presenta ciclos menstruales regulares (premenopausia). Dicho de otra manera, es el intervalo de períodos menstruales irregulares que antecede a la menopausia, por lo que también es nombrada como transición a la menopausia.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la perimenopausia es el período que precede la menopausia; que inicia con cambios biológicos, endocrinos y clínicos, y que finaliza un año después del

último período menstrual. Los criterios aceptados actualmente para el diagnóstico de la perimenopausia son: un cambio en la duración del ciclo menstrual de más de 7 días, un incremento notable en el flujo menstrual o un cambio en la duración de la menstruación (3). Otros autores (4,5) han validado la definición de perimenopausia en estudios longitudinales, como un período de 3 a 11 meses de amenorrea o cambios en la regularidad menstrual en los 12 meses previos, en mujeres de 45 a 55 años de edad.

Algunas pruebas de laboratorio pueden ser útiles para hacer diagnóstico de perimenopausia. Por ejemplo, se sugiere que una sola medición de la hormona foliculoestimulante (FSH)  $\geq 14$  UI/litro es diagnóstica de perimenopausia (6). Sin embargo, debido a que durante esta etapa existen variaciones en las concentraciones de esta hormona (7), no podemos considerar que una medición de esta sirva de marcador para la mencionada entidad. Hasta el momento se acepta que la edad y la regularidad de los ciclos, conjuntamente con la sintomatología, constituyen la base del diagnóstico (8).

Generalmente la perimenopausia ocurre entre los 45 y los 50 años de edad. Los períodos irregulares en mujeres entre 45 y 55 años son predictivos de menopausia dentro de los siguientes 3 años, con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 76%. En el Massachusetts Women's Health Study (9) se observó que la media de presentación

de la perimenopausia es de 47,5 años, con una duración media de 3,8 años. A la edad de 45 años el 40% de todas las mujeres han comenzado o terminado su transición perimenopáusica, y a los 55 años sólo el 2% de las mujeres son premenopáusicas.

### **Perimenopausia y síntomas clínicos**

Durante la perimenopausia, la mujer puede cursar con sintomatología propia de esta etapa, como síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, alteraciones de la sexualidad, pérdida de la densidad ósea y disminución en las funciones cognitivas. Todas estas manifestaciones se han estudiado en relación con los cambios hormonales propios de este período; sin embargo, la fisiopatología que subyace a los síntomas no se conoce del todo. En cuanto a los síntomas psiquiátricos, se tienen aún menos datos científicos que ayuden a comprender su relación con las fluctuaciones hormonales.

Un 23,6% de las mujeres entre 45 y 49 años de edad reporta dificultades para dormir y un 39,7% sufre este problema alrededor de los 50 años (10). Los problemas reportados incluyen dificultad para iniciar el sueño, sueño inquieto y despertares frecuentes. Las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas reportan problemas del sueño con mayor frecuencia que las mujeres premenopáusicas. La presencia de cuadros de ansiedad y depresión en

la perimenopausia pueden también ser la causa y no la consecuencia de las alteraciones del sueño.

Otra característica importante de la perimenopausia es la presencia de síntomas vasomotores, como oleadas de calor y sudoración nocturna. Se ha observado que cuando se presentan estos síntomas, el riesgo de sufrir depresión aumenta considerablemente (11). Se ha propuesto que la depresión ocurre debido a que los síntomas vasomotores interrumpen el sueño de forma repetida; por lo tanto, causan alteraciones en el ánimo de forma indirecta (12). En contraparte, se propone que la depresión en la perimenopausia puede no ser causada por los efectos de los síntomas vasomotores sobre el sueño. En cambio, podría ocurrir que tanto los síntomas vasomotores como la depresión sean marcadores de la sensibilidad a los cambios en las cantidades de estrógenos (13).

### **Endocrinología de la perimenopausia**

La perimenopausia se caracte-riza por una serie de cambios en las concentraciones de las hormonas gonadales, que refleja la disfunción en los ovarios y el cese próximo de la función reproductiva. A medida que el número de folículos contenidos en los ovarios decrece, se disminuye la respuesta a la FSH secretada por la pituitaria. Esto conlleva un aumento en las cantidades de FSH como consecuencia de un intento de

la glándula pituitaria por estimular los folículos resistentes (14). Sin embargo, debido a que el desarrollo folicular es errático durante esta etapa, las concentraciones séricas de FSH pueden fluctuar ampliamente en cada ciclo ovárico.

El perfil de producción de estrógenos y sus cantidades también se ven alterados durante el período perimenopáusico. Las concentraciones de estradiol permanecen relativamente estables o tienden a aumentar con la edad, hasta el inicio de la perimenopausia, y a permanecer así hasta la perimenopausia tardía, al parecer como consecuencia de las cantidades elevadas de FSH (7). El 17-β-estradiol, producido en las células de la granulosa de los ovarios, disminuye de forma importante; mientras la estrona (que se produce por la conversión de testosterona y androsten-diona) se convierte en el principal tipo de estrógeno circulante.

En consecuencia, se observa un incremento en el índice estrona/estradiol (15). Al igual que ocurre con la FSH, las concentraciones circulantes de estrógenos varían durante esta transición, con una caída más precipitada cercana al último período menstrual. Se debe hacer hincapié en que la perimenopausia es un proceso dinámico, con cambios paulatinos y no un evento que ocurre de forma abrupta.

### **Depresión y perimenopausia**

La transición a la menopausia se ha relacionado con la presencia

de síntomas afectivos. En un estudio de cohorte de cuatro años de duración, Freeman y cols. (2) encontraron que los síntomas depresivos aumentan durante la transición a la menopausia y disminuyen en mujeres posmenopáusicas. Así mismo, en un estudio longitudinal con 2.103 mujeres, Maartens y cols. (16) también encontraron un incremento de los síntomas depresivos en la transición de pre a perimenopausia y de perimenopausia a menopausia.

Otro estudio llevado a cabo por Harlow y cols. (17) reportó que de todas las mujeres inicialmente premenopáusicas, aquellas que pasaron a la perimenopausia presentaron un primer episodio depresivo en una proporción tres veces mayor que aquellas mujeres de edad similar que permanecieron en la premenopausia.

Debido al incremento de los síntomas depresivos durante este período de la vida de la mujer, diversos autores han sugerido que las fluctuaciones en las cantidades de las hormonas gonadales podrían ser responsables de los cambios anímicos en la mujer (18). Además, existen otros factores que apoyan esta teoría, como la mejoría observada de pacientes que presentan síntomas depresivos en la perimenopausia cuando se administran estrógenos (19,20) y la relación existente entre depresión en la perimenopausia y depresión en otros períodos de fluctuaciones hormonales como el posparto y el período premenstrual (21-23).

Sin embargo, también se sabe que durante el período perimenopáusico existen cambios psicosociales que pueden influir en la presencia de síntomas psiquiátricos. Schmidt, Haq y Rubinow (24) sostienen que los eventos que ocurren durante la perimenopausia tardía causan el incremento de la depresión en este período, ya que no observaron diferencias en las mediciones hormonales en relación con las mujeres perimenopáusicas sin depresión.

Una teoría integradora, propuesta por Rasgon y cols. (14), dice que en el período perimenopáusico existe un incremento en la susceptibilidad a los síntomas psiquiátricos, que puede deberse a los efectos neuroendocrinos de la disminución de las concentraciones de estrógenos, a la experiencia subjetiva de síntomas somáticos resultantes de esta disminución hormonal o a la ocurrencia de eventos en esta etapa de la vida de la mujer. Los autores sugieren que se requieren más estudios para aclarar esta controversia. Además, es importante seguir ciertos lineamientos en la evaluación clínica de mujeres en la perimenopausia para poder llegar a conclusiones certeras (25).

### **Efecto de las hormonas gonadales en el cerebro**

El conocimiento actual sostiene que los esteroides gonadales pueden afectar los sistemas cerebrales, y mediar en la presencia de ansiedad

o depresión en múltiples partes de este. Los estudios en animales han demostrado que en las fases de proestro (caracterizadas por la liberación de estrógenos y el inicio de la secreción de progesterona), las ratas muestran mucho menor ansiedad que las ratas en otras etapas del ciclo. De la misma manera, la desesperanza (en un modelo de nado forzado) es menor en el proestro y el estro (26).

También en animales se observa un aumento del recambio de norepinefrina y dopamina inducida por estrógenos durante el proestro (27). En ratas castradas aumenta la liberación de noradrenalina y disminuye la liberación de dopamina, con efectos contrarios al administrar estrógenos exógenos (28). El sistema serotoninérgico, igualmente, es afectado por los esteroides gonadales (29), y la administración tanto de estrógenos como de progesterona en ratas castradas afecta de forma positiva el sistema serotoninérgico (30). Por otro lado, se sabe que los estrógenos modifican la concentración y disponibilidad de serotonina, a través del aumento en la degradación de la monoamino oxidasa (31).

Los datos reportados en animales sugieren que en el humano los cambios en las concentraciones de hormonas gonadales pueden afectar el estado de ánimo; sin embargo, no es sencillo realizar estudios experimentales en humanos y confirmar esta teoría. Pese a esto, existen muchos indicios indirectos

sobre el efecto de las hormonas en los cambios del ánimo en la mujer, como son los estudios de reto con D-fenfluramina y los hallazgos de mejoría en los síntomas depresivos con el tratamiento con terapia hormonal de reemplazo.

### **Hormonas gonadales y cambios en el estado de ánimo**

Se considera que la deficiencia de estrógenos puede desempeñar un papel importante en la depresión en la mujer (32). En un estudio comparativo, Young y cols. (33) observaron que, en general, las concentraciones séricas de hormonas reproductivas eran normales en mujeres premenopáusicas con depresión o sin esta; sin embargo, las concentraciones de estradiol eran significativamente menores en mujeres deprimidas, en comparación con mujeres sin depresión, de la misma edad.

Los mismos autores reportan una vida media menor de la hormona luteinizante (LH) en mujeres con depresión, tanto en la fase folicular como en la fase lútea. Schmidt y cols. (34), quienes evaluaron específicamente a mujeres en la perimenopausia, no concuerdan con los resultados anteriores, ya que no encontraron diferencias significativas en las cantidades basales de hormonas gonadales en mujeres deprimidas, en comparación con mujeres sin depresión. Es de gran importancia que en este trabajo las mujeres deprimidas fueron seleccionadas de tal modo que se

encontraban en su primer episodio depresivo.

La cuantificación basal de hormonas gonadales en mujeres perimenopáusicas deprimidas ha mostrado resultados contradictorios; sin embargo, la evaluación de los cambios en las concentraciones circulantes de hormonas podría ser de mayor importancia en relación con los síntomas afectivos. Existe un estudio (2) donde se registra que las concentraciones crecientes de FSH se asocian con disminución en los síntomas depresivos y donde los cambios en las cantidades de estradiol se relacionan con un incremento de los síntomas depresivos.

De los mismos autores, un estudio reciente (35) encuentra que en las mujeres en transición a la menopausia, las concentraciones incrementados de FSH y LH, y la variabilidad aumentada de las concentraciones de estradiol, FSH y LH se asocian significativamente con un aumento en los síntomas depresivos. Lo anterior, de acuerdo con las puntuaciones en la Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos de Depresión (CES-D).

Un estudio que evaluó la actividad de las hormonas gonadales y el sistema serotoninérgico, llevado a cabo por Rajewska y cols. (36), encontró que en mujeres en edades entre 38 y 46 años los síntomas menopáusicos eran de mayor intensidad en mujeres deprimidas, al compararse con mujeres no deprimidas; así mismo, las pacientes deprimidas tenían menores concentraciones de

estradiol y más de FSH. Ante el reto con D-fenfluramina, se observó un incremento significativo de prolactina y el cortisol en mujeres sanas, y un decremento de estos en mujeres deprimidas; además, una relación entre las concentraciones basales de estradiol y FSH con la magnitud de la respuesta de prolactina y cortisol a D-fenfluramina.

### **Relación entre depresión en la perimenopausia y otros trastornos afectivos**

La ocurrencia de episodios depresivos y otros trastornos psiquiátricos durante etapas específicas del ciclo reproductivo de la mujer, como el período premenstrual, el posparto y la perimenopausia, han llevado a diversos autores a postular que dichos trastornos podrían tener una base fisiopatológica común (37). Se sugiere que las fluctuaciones hormonales en estos períodos podrían ser los disparadores de síntomas afectivos (38). Pese a que esto aún es controvertido, algunos estudios apoyan el hecho de que cambios hormonales pueden subyacer a problemas como el trastorno disfórico premenstrual y la depresión posparto.

En poblaciones clínicas se ha observado que las mujeres que reportan síntomas afectivos durante la perimenopausia también refieren síntomas premenstruales (22,23,39). Además, en mujeres que sufren trastorno disfórico premenstrual se ha visto que la supresión ovárica con leuprolide (un agonista de la hor-

mona liberadora de gonadotropinas) puede reducir los síntomas.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó la eficacia del leuprolide contra el placebo en mujeres con síndrome premenstrual encontró una disminución significativa de los síntomas (25). En ese mismo estudio se añadió posteriormente de forma aleatorizada estradiol o progesterona a 10 pacientes, y se observó una significativa recaída en los síntomas premenstruales. Los autores concluyen que las mujeres con síndrome premenstrual tienen una respuesta anormal a los cambios hormonales.

Un estudio similar al anterior, en mujeres con antecedentes de depresión en el posparto, afirmó que la supresión de las hormonas gonadales incrementa de forma significativa los síntomas depresivos en mujeres con antecedentes de depresión posparto; pero no en aquellas sin dichos antecedentes (28). Por otro lado, también se han observado concentraciones basales disminuidas de estradiol sérico en pacientes crónicamente deprimidas en el posparto. Dichas pacientes responden de forma adecuada al tratamiento con 17-β-estradiol (40,41).

### **Terapia hormonal de reemplazo y depresión**

Existen diversos estudios que han tratado de evaluar la eficacia del tratamiento de los síntomas depresivos con la terapia hormonal de reemplazo (THR). Estos estudios tie-

n en diversa metodología, definiciones diferentes en cuanto a menopausia, métodos diferentes en la medición y definición del estado hormonal, falta de instrumentos diagnósticos y de medición estandarizados y diferencias en las dosis y vías de administración de las hormonas (15). Sin embargo, los datos apuntan a que un uso adecuado de hormonas puede llevar a la mejoría de síntomas afectivos durante la perimenopausia.

Se ha observado que la THR tiene un efecto antidepresivo, al usarse como monoterapia o como tratamiento coadyuvante en mujeres perimenopáusicas (42,43). Por su parte, Soares (20) realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, donde comparó el estradiol transdérmico con el placebo en pacientes perimenopáusicas con depresión mayor, distimia o depresión menor. El autor encontró una remisión de la depresión en el 68% de las pacientes tratadas con estradiol, mientras solamente el 20% de las pacientes tratadas con placebo responde. Schmidt y cols. (19) hallaron resultados similares, lo que corrobora la eficacia de la THR en el tratamiento de los síntomas depresivos. Sin embargo, debido a que las bases neurobiológicas de la interacción estrógenos/antidepresivos aún no son claras, es necesario realizar más estudios al respecto (44).

### **Conclusiones**

El aumento en los síntomas afectivos durante el período peri-

menopáusico ha sido documentado ampliamente en los últimos años. Se cree que esto puede deberse a los cambios en las concentraciones circulantes de las hormonas gonadales. Pese a que el fenómeno es muy complejo y a que los factores socioculturales tienen un gran peso en este período de transición, existen diversos hallazgos que respaldan la hipótesis hormonal.

Los estudios tanto en animales como en humanos han mostrado que los cambios en las concentraciones hormonales influyen en el comportamiento; sin embargo, aún no comprendemos el fenómeno fisiopatológico que lleva al aumento en la incidencia de síntomas depresivos durante el período perimenopáusico. Es necesario realizar más estudios al respecto, para poder incidir en la prevención y el tratamiento adecuado de pacientes que padecen depresión durante este período de la vida.

## Referencias

1. 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(3):214-20.
2. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(1):62-70.
3. Moyer P. Menopause and depression. Abstract NR768. APA 157th Annual Meeting; 2004.
4. Brambilla DJ, McKinlay SM, Johannes CB. Defining the perimenopau- se for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol.* 1994;140(12):1091-5.
5. Dudley EC, Hopper JL, Taffe J, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric.* 1998;1(1):18-25.
6. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(9):843-8.
7. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:257-75.
8. Bastian LA, Smith CM, Nanda K. Is this woman perimenopausal? *JAMA.* 2003;289(7):895-902.
9. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas.* 1992;14(2):103-15.
10. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Lenzi PL, Lugaresi E. Insomnia: an epidemiological survey. *Clin Neuropharmacol.* 1985;8 Suppl 1:S49-54.
11. 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. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(4):385-90.
12. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol.* 1977;4(1):31-47.
13. 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(6):392-8.
14. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: Epidemiology and Phenomenology. *CNS Spectr.* 2005;10(6):471-8.
15. Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs Aging.* 2003;20(2):85-100.
16. Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increa-

- sed depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas*. 2002;42(3):195-200.
17. 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(1):29-36.
  18. Sherwin B. Menopause, early aging, and elderly women. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, editors. *Psychopharmacology and women, sex, gender and hormones*. Washington : American Psychiatric Press; 1996. p. 225-37.
  19. 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(2):414-20.
  20. 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(6):529-34.
  21. Haynes P, Parry BL. Mood disorders and the reproductive cycle: affective disorders during the menopause and premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(3):313-8.
  22. Novaes C, Almeida OP, de Melo NR. Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric*. 1998;1(4):264-70.
  23. Stewart DE, Boydell KM. Psychologic distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med*. 1993;23(2):157-62.
  24. 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.
  25. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New Eng J Med*. 1998;338(4):209-16.
  26. Manzo Denes J, editor. *Neuroetología: La década del cerebro y la conducta animal*. Veracruz: Universidad Veracruzana; 2002.
  27. Etgen AM, Karkanias GB. Estrogen regulation of noradrenergic signaling in the hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(5-7):603-10.
  28. Ansonoff MA, Etgen AM. Evidence that oestradiol attenuates beta-adrenoceptor function in the hypothalamus of female rats by altering receptor phosphorylation and sequestration. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(11):1060-6.
  29. Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliuomini S, Lenzi E, Casarosa E, et al. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr*. 2005;10(6):449-57.
  30. Mendelson SD, McKittrick CR, McEwen BS. Autoradiographic analyses of the effects of estradiol benzoate on [<sup>3</sup>H]paroxetine binding in the cerebral cortex and dorsal hippocampus of gonadectomized male and female rats. *Brain Res*. 1993;601(1-2):299-302.
  31. Luine VN, McEwen BS. Effect of oestradiol on turnover of type A monoamine oxidase in brain. *J Neurochem*. 1977;28(6):1221-7.
  32. Shors TJ, Leuner B. Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord*. 2003;74(1):85-96.
  33. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(12):1157-62.
  34. Schmidt PJ, Murphy JH, Haq N, Danaceau MA, St Clair L. Basal plasma hormone levels in depressed perimenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(8):907-20.
  35. Freeman EW, Sammel 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(4):375-82.

36. Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(4):705-9.
37. Feld J, Halbreich U, Karkun S. The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive-related disorders. *CNS Spectr*. 2005;10(6):461-70.
38. Rapkin AJ, Mikacich JA, Pop VJ. Reproductive mood disorders. *Primary psychiatry*. 2003;10(12):31-40.
39. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):133-7.
40. Ahokas A, Kaukoranta J, Aito M. Effect of oestradiol on postpartum depression. *Psychopharmacology*. 1999;146(1):108-10.
41. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(5):332-6.
42. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):774-80.
43. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan 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.
44. Stahl SM. Augmentation of antidepressant by estrogen. *Psychopharmacol Bull*. 1998;34(3):319-21.

Recibido para evaluación: 27 de noviembre de 2007

Aceptado para publicación: 20 de mayo de 2008

Correspondencia

Mónica Flores Ramos

Departamento de Psiquiatría y Salud Mental

Universidad Nacional Autónoma de México

Montecito 38, piso 29, oficina 33

Col. Nápoles, C. P. 03810

México, D. F., México

[flores\\_ramos@hotmail.com](mailto:flores_ramos@hotmail.com)