

Los trastornos mentales relacionados a la edad reproductiva de la mujer: una nueva propuesta en el campo de la salud mental

Mónica Flores-Ramos*

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes

Resumen

Recientemente, un grupo de autores ha sugerido la existencia de trastornos mentales en la mujer que pueden agruparse como trastornos relacionados a la etapa reproductiva (TRER), caracterizados por el momento en que ocurren (relacionados con el proceso reproductivo), una vulnerabilidad compartida entre éstos y una fisiopatología común. Las manifestaciones clínicas o la sintomatología de los TRER pueden ser diferentes entre mujeres, pero consistentes para cada mujer en particular y siempre están presentes durante los periodos de la vida reproductiva como el embarazo, el posparto, el periodo premenstrual y la perimenopausia. Se sugiere que la fisiopatología de estos trastornos comprende una asociación entre los cambios hormonales y las alteraciones de los neurotransmisores, así como una adaptación anormal a los cambios hormonales en mujeres vulnerables. En el presente trabajo nos proponemos describir las características clínicas y los tratamientos existentes para los TRER, así como el mecanismo fisiopatológico propuesto para ellos y opciones farmacológicas para su tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Trastorno mental. Mujer. Disforia premenstrual. Depresión posparto. Perimenopausia.

Abstract

Recently, a research group has suggested the existence of women's disorders that may be grouped together as reproductive-related disorders, characterized by their timing (related to reproductive processes), shared vulnerability, and a common pathophysiology. Symptoms of reproductive-related disorders could be different among women, but are consistent within each individual woman and always present during reproductive-life periods including pregnancy, postpartum, and the premenstrual and perimenopausal periods. An association between hormonal changes and affective disorders is suggested as a pathophysiology process of reproductive-related disorders, with an abnormal adaptation to hormonal changes in vulnerable women. In this paper we describe some characteristics of premenstrual dysphoria disorder, postpartum depression, and perimenopausal depression. A proposed pathophysiology of these disorders is described and pharmacologic options for treatment are also reviewed.

KEY WORDS: Mental disorder. Women. Premenstrual dysphoria. Postpartum depression. Perimenopausal depression.

Correspondencia:

*Mónica Flores-Ramos

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes
Soledad 25-2

Col. Florida, C.P. 01030, México, D.F.

E-mail: flores_ramos@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-09-2010

Fecha de aceptación: 12-01-2011

Introducción

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los trastornos afectivos y de ansiedad son más comunes en las mujeres que en los hombres en una proporción de 2 a 1¹, lo cual podría deberse a una serie de factores sociales y culturales; sin embargo, también se ha comparado la tasa de depresión en países con culturas diversas, encontrándose una proporción similar de cuadros depresivos entre hombres y mujeres². En México, la prevalencia reportada de depresión es similar a la encontrada en otros países, observándose por igual que los trastornos afectivos afectan con mayor frecuencia a las mujeres, siendo la razón de morbilidad específica para depresión de 2.5 mujeres por cada hombre³. Estos hallazgos son predominantes durante la vida reproductiva de la mujer⁴, y se relacionan de manera directa con los niveles circulantes de estrógenos⁵, por lo que se propone que ésta y otras hormonas gonadales⁶, así como los aspectos psicosociales, pueden ser los causantes de la mayor prevalencia de trastornos afectivos en mujeres que en hombres.

La observación de que algunas mujeres son vulnerables a sufrir síntomas psicológicos de intensidad suficiente para considerarse trastornos mentales ante algunos cambios hormonales ha llevado a un grupo de autores a sugerir que podríamos agruparlos como *Reproductive-Related Disorders* (RRD) o TRER⁷. Dentro de este grupo se incluyen los trastornos durante el embarazo, trastornos en el puerperio, síndrome premenstrual (SPM) y trastornos durante la perimenopausia. La definición propuesta de los TRER es: un grupo de entidades diagnósticas caracterizadas por el momento de su ocurrencia (ligado al proceso reproductivo), fenomenología diversa, asociaciones epidemiológicas y vulnerabilidad compartida.

Este grupo de trastornos llevan a una elevada carga de enfermedad en las mujeres, por lo que su estudio cobra gran importancia, asimismo, los trastornos perinatales contribuyen con un 6% de los *Disability Adjusted Life Years* (DALYS) totales en las mujeres en edad fértil, a lo que debería agregarse la contribución del trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Recientemente se ha hecho mucho énfasis en la atención de la salud mental de la mujer como una estrategia de salud pública efectiva para reducir la carga de la enfermedad mental en la comunidad⁸.

En el presente trabajo nos proponemos a realizar una descripción breve de cada uno de estos trastornos, de su prevalencia y de los factores asociados a

su presencia; asimismo, esbozamos la fisiopatología propuesta para ellos.

Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

El síndrome premenstrual se caracteriza por una serie de signos y síntomas que ocurren unos días previos a la menstruación, pero siempre dentro de la fase lútea y se presenta en un 15-20% de las mujeres^{9,10}. El TDPM se considera una forma severa del SPM cuyas manifestaciones primordiales son psicológicas y su gravedad es de intensidad suficiente para ocasionar deterioro en todas las áreas de funcionamiento de la mujer. Este subtipo del SPM afecta a un 3-8% de las mujeres.

Los síntomas clásicos del SPM y de su forma severa, el TDPM, incluyen irritabilidad, furia, cambios de ánimo, depresión, tensión/ansiedad, distensión abdominal, dolor mamario y fatiga¹¹. En las mujeres con TDPM se ha documentado un impacto negativo sustancial en aspectos sociales, ocupacionales y personales, así como en las actividades de la vida diaria y la calidad de vida¹².

Para hacer el diagnóstico tanto del SPM como del TDPM se requiere una evaluación prospectiva de los síntomas y la presencia de éstos en al menos dos ciclos menstruales consecutivos o en evaluaciones clínicas frecuentes; además de la confirmación de un periodo libre de síntomas durante la fase folicular del ciclo¹¹. También pueden utilizarse algunos instrumentos para ayudarse al diagnóstico clínico, como son el registro diario de la severidad de los problemas, el registro premenstrual del impacto y severidad de la menstruación, el calendario de experiencias premenstruales y el reporte diario de síntomas, entre otros¹³.

Las opciones farmacológicas para el tratamiento del TDPM incluyen el uso de anticonceptivos, especialmente los que contienen drospirenona en combinación a etinilestradiol¹⁴, aunque se considera que el tratamiento de elección son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)^{15,16}, tanto de forma continua como intermitente¹⁷.

Depresión posparto

El término de depresión posparto se refiere a un episodio depresivo mayor no psicótico que inicia durante las cuatro primeras semanas después del parto, de acuerdo a los criterios del DSM-IV¹⁸; otros autores¹⁹ sugieren que se deben considerar 6-12 semanas

después del parto o incluso de 6 a 12 meses después. Algunas pacientes presentan síntomas depresivos después del parto de moderada intensidad y de carácter pasajero, sin alcanzar a cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV para depresión mayor; a esta condición se le conoce como *maternity blues* o *baby blues* y se considera que no requiere tratamiento farmacológico. La incidencia de mujeres con depresión posparto que cumplen los criterios del DSM-IV se ha reportado desde un 0.5 hasta un 57% en estudios internacionales; la explicación que se da a tanta disparidad en los reportes es la diferente metodología utilizada en los estudios de investigación, así como las marcadas diferencias culturales, sociales y conceptuales que llevan a diferencias al hacer el diagnóstico²⁰. En nuestro país, los reportes también son muy dispares, ya que se ha reportado una incidencia de tristeza materna o *maternity blues* del 1.8%²¹, así como una prevalencia de depresión posparto del 32.6%²², en estudios con el mismo instrumento de medición pero en poblaciones de características diferentes. Existen también cifras intermedias como la reportada por Espíndola, et al., del 17.8% que coinciden con una serie de reportes internacionales²³.

Se sabe que existen diferentes factores relacionados con la presencia de depresión en el periodo posnatal tales como un nivel socioeconómico bajo²⁴, edad materna joven²⁵, pocos años de estudio²² y una mala relación con la pareja²⁶. Un pobre apoyo social y la presencia de eventos estresantes recientes también incrementan el riesgo a sufrir depresión en el posparto^{27,28}. Asimismo, la historia psiquiátrica previa es de gran importancia, ya que el antecedente de cuadros depresivos previos y de depresión posparto previa, así como de depresión durante el embarazo, aumentan considerablemente el riesgo de sufrir depresión en el periodo posnatal^{29,30}. Además de los factores psicosociales que influyen en la depresión materna, debemos pensar en los factores hormonales que podrían predisponer a las mujeres a sufrir trastornos afectivos. Sabemos que después del parto los niveles estrogénicos caen bruscamente, lo que también se ha considerado un factor de riesgo en el desarrollo de depresión posparto³¹.

El tratamiento farmacológico de la depresión posparto representa un reto para el clínico, ya que es muy importante considerar el riesgo-beneficio del uso de antidepresivos durante la lactancia o de la suspensión de la lactancia materna y de los beneficios que ésta provee al recién nacido. Para las mujeres que prefieren no tomar fármacos para poder amamantar a sus bebés, se puede sugerir psicoterapia en el periodo

posparto que ha demostrado ser efectiva³⁰. En el caso de que se utilicen antidepresivos, es importante considerar las probables consecuencias que estos fármacos tienen sobre el bebé. Se sabe hasta el momento que los fármacos que llegan a la leche materna en mayor proporción son la fluoxetina y el citalopram, mientras que la sertralina, la fluvoxamina y la paroxetina se encuentran en concentraciones menores en la leche materna³². El citalopram puede ocasionar alteraciones del sueño en el bebé y la fluoxetina ocasiona llanto, alteraciones del sueño y vómito en niños alimentados al seno materno³³.

Depresión en la transición a la menopausia

En el periodo perimenopáusicos se incrementan los síntomas depresivos en un 10% de las mujeres³⁴. En un estudio de cohorte realizado por Harlow, et al.³⁵ se observó que las mujeres que cursan la perimenopausia presentaron un primer episodio depresivo en una proporción tres veces mayor, que aquellas mujeres de edad similar en la premenopausia. Otros estudios han confirmado esta observación, reafirmando que la perimenopausia es un periodo de vulnerabilidad para sufrir episodios depresivos.

Como en cada etapa de la vida de la mujer, la perimenopausia tiene características específicas que llevan a mayor riesgo para sufrir depresión, por ejemplo, sabemos que este periodo puede acompañarse por una serie de pérdidas para la mujer como la pérdida del empleo, de la capacidad para reproducirse, de los hijos que abandonan el hogar, entre otras. Dentro de los aspectos psicosociales que han sido documentados como factores de riesgo para sufrir depresión en la perimenopausia, encontramos «el síndrome del nido vacío»³⁶, la actitud que las mujeres tienen ante la menopausia³⁷, y el estrés cotidiano³⁸, entre otros. Schmidt y Rubinow³⁹ sostienen que los eventos que ocurren durante la perimenopausia tardía son la causa del incremento de la depresión en este periodo.

De acuerdo a Rasgon, et al.⁴⁰, en el periodo perimenopáusicos existe un incremento en la susceptibilidad a los síntomas psiquiátricos que puede deberse a los efectos neuroendocrinos de la disminución de los niveles 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.

La historia psiquiátrica previa también influye en la ocurrencia de un cuadro depresivo en la perimenopausia.

Se sabe que existe un incremento de riesgo en mujeres con historia familiar de depresión, historia de *blues* posparto e historia de abuso sexual, pero sobre todo se ha observado una relación entre TDPM y depresión en la transición a la menopausia⁴¹⁻⁴³. Las pacientes que sufren depresión durante la perimenopausia tienen con mayor frecuencia antecedente de TDPM en comparación a las mujeres que no sufren depresión en este periodo⁴⁴.

En relación a la importancia que los cambios hormonales propios de este periodo tienen en la ocurrencia de depresión aún no existen estudios concluyentes, aunque contamos con una serie de reportes que han sugerido que la disminución de niveles de estradiol⁴⁵, los niveles incrementados de hormona foliculoestimulante (FSH)⁴⁶ y la alta variabilidad en los niveles de estrógenos, FSH y hormona luteinizante (LH) se asocian de forma significativa a puntuaciones elevadas en las escalas de síntomas depresivos⁴⁷.

El tratamiento de la depresión en la perimenopausia debe considerar la presencia de síntomas vasomotores, de alteraciones del sueño y de la sexualidad en la mujer deprimida. Se sabe que las mujeres premenopáusicas responden mejor a ISRS que a los antidepresivos tricíclicos⁴⁸, o a los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina⁴⁹; sin embargo, esta diferencia parece perderse en el periodo posmenopáusicos en donde no existe el efecto estrogénico que se considera que es un coadyuvante de los fármacos serotoninérgicos, por lo que podríamos suponer que las mujeres responden por igual a todos los antidepresivos. Si consideramos la presencia de síntomas vasomotores, una buena opción serían los fármacos duales, ya que tendrían tanto un efecto en el ánimo como en la disminución de los síntomas vasomotores^{50,51}. Por último, aún no se ha mostrado eficacia de la sustitución hormonal para el tratamiento de los síntomas depresivos^{52,53}, aunque sí existe un efecto coadyuvante de esta hormona para incrementar la eficacia de los fármacos antidepresivos⁵⁴.

Fisiopatología sugerida de los trastornos relacionados a la etapa reproductiva

Este grupo de trastornos tiene como característica esencial que ocurren en etapas de cambios hormonales importantes; por lo que la hipótesis de que las fluctuaciones hormonales influyen en las vías neuroquímicas ligadas a la depresión se ve fortalecida. Los estudios en animales y clínicos también sustentan esta afirmación⁵⁵. Se sabe que existen receptores para

hormonas gonadales como los estrógenos y la progesterona en regiones cerebrales involucradas en la regulación del ánimo y la conducta como la corteza prefrontal, el hipocampo, el tálamo y el tallo cerebral⁵⁶; y diversos autores han revisado la influencia que tienen las hormonas gonadales a nivel cerebral⁵⁷⁻⁵⁹, así como las interacciones moleculares de los estrógenos en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico⁶⁰.

Las observaciones epidemiológicas, los estudios básicos y los hallazgos clínicos han llevado a sugerir que existe un grupo de mujeres vulnerables a sufrir trastornos afectivos durante las etapas de cambios hormonales. Deecher, et al.⁶¹ proponen que la capacidad disminuida para reaccionar y mantener la homeostasis funcional ante cambios en los niveles de estradiol y progesterona predispone a algunas mujeres a sufrir trastornos del ánimo. Asimismo, Halbreich⁶² propone una fisiopatología común en los TRER consistente en: una vulnerabilidad genética marcada por los eventos de vida y que es empeorada por el efecto acumulado de los cambios hormonales y los episodios disfóricos, y una mala adaptación a los cambios hormonales.

Conclusiones

Existe un grupo de trastornos mentales que se relacionan con ciertas etapas de la vida reproductiva de la mujer, a saber el embarazo, el periodo posparto, la fase lútea del ciclo menstrual y la perimenopausia. Este grupo de trastornos comparten una vulnerabilidad y fisiopatología, se presentan con síntomas diversos y siempre en momentos específicos de la vida reproductiva, por lo que se les ha llamado trastornos relacionados a la etapa reproductiva. Es importante considerarlos en el momento de evaluar a una mujer, ya que su reconocimiento podría contribuir a la prevención de nuevos episodios en periodos de cambios hormonales, y nos permite proponer estrategias de tratamiento efectivas que pueden estar enfocadas al problema psiquiátrico y a la adaptación hormonal. Los trastornos relacionados a la etapa de la vida reproductiva son actualmente un tema que ha cobrado importancia en el ámbito clínico, como un problema de salud pública y como un amplio campo de investigación.

Bibliografía

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results for the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
2. Weissman M, Bland R, Joyce P, et al. Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord*. 1993;29:77-84.

3. Caraveo-Anduaga J, Colmenares E, Saldivar G. Morbilidad psiquiátrica en la ciudad de México: prevalencia y comorbilidad a lo largo de la vida. *Salud Mental*. 1999;22:62-7.
4. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.
5. Douma SL, Husband C, O'Donnell ME, et al. Estrogen-related mood disorders. Reproductive life cycle factors. *Adv Nurs Sci*. 2005;28(4):364-75.
6. Flores-Ramos M, Ontiveros Uribe M. Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. *Rev Colomb Psiquiat*. 2008;37(2):236-46.
7. Halbreich U. Women's Reproductive-Related Disorders (RRDs). *J Affect Disord*. 2010;122:10-3.
8. Blehar MC. Women's mental health research: the emergence of a biomedical field. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2:135-160.
9. Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. The prevalence, impairment, impact and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(S3):1-23.
10. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychological Medicine*. 2002;32(1):119-32.
11. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;9(2):157-60.
12. Borenstein J, Dean BB, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Report Med*. 2003;48(7):515-24.
13. Futterman LA, Rapkin AJ. Diagnosis of premenstrual disorders. *J Reprod Med*. 2006;51(s4):349-58.
14. De Berardis D, Serroni N, Salerno RM, Ferro FM. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinyl estradiol. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(4):585-90.
15. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 2000;95:1-9.
16. Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs*. 2004;18:453-68.
17. Flores-Ramos M, Ontiveros Uribe M, Cortes Sotres J. Comparación entre el tratamiento continuo y el intermitente con citalopram para el trastorno disfórico premenstrual. *Salud Mental*. 2003;26(3):37-45.
18. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición. Washington, DC, 1994.
19. O'Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol*. 1984;93:158-71.
20. Halbreich U, Karkun S. Cross cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. *J Affective Disord*. 2006;91:97-111.
21. Romero-Gutiérrez G, Dueñas de la Rosa EM, Regalado-Cedillo CA, Ponce-Ponce de León AL. Prevalencia de tristeza materna y sus factores asociados. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(1):53-7.
22. Alvarado-Esquivel C, Sifuentes-Alvarez A, Estrada-Martínez S, et al. Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México. *Gac Med Mex*. 2010;146(1):1-9.
23. Espindola JG, Morales F, Mota C, et al. Calibración del punto de corte para la escala de depresión perinatal de Edinburgo en pacientes obstétricas del Instituto Nacional de Perinatología. *Perinatol Reprod Hum*. 2004;18(3):179-86.
24. Reck C, Struben K, Backenstrass M, et al. Prevalence, onset and comorbidity of postpartum anxiety and depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:459-68.
25. Figueiredo B, Pacheco A, Costa R. Depression during pregnancy and the postpartum period in adolescent and adult Portuguese mothers. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10:103-9.
26. Carter W, Grigoriadis S, Ross LE. Relationship distress and depression in postpartum women: literature review and introduction of a conjoint interpersonal psychotherapy intervention. *Arch Womens Ment Health*. 2010;13(3):279-84.
27. Davey HL, Tough SC, Adair CE, Benzies KM. Risk factors for sub-clinical and major postpartum depression among a community cohort of Canadian women. *Matern Child Health J*. 2008; DOI: 10.1007/s10995-008-0314-8.
28. Piacentini D, Leveni D, Primerano G, et al. Prevalence and risk factors of postnatal depression among women attending antenatal courses. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2009;18(3):214-20.
29. McCoy SJ, Beal JM, Saunders B, et al. Risk factors for postpartum depression: a retrospective investigation. *J Reprod Med*. 2008;53:166-70.
30. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:1191-6.
31. Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2003;15:231-42.
32. Buró VK. Mood disorders in women: focus on postpartum. *Women's health in Psychiatry*. 2006;2:6-12.
33. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding. *Biol Psychiatry*. 2000;47:164-5.
34. Burt VK, Altschuler LL, Rasgon N. Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;6:121-32.
35. Harlow BL, Wise L, Otto M, et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:29-36.
36. Soares CN, Cohen LS. The perimenopause and mood disturbances: an update. *CNS Spectr*. 2001;6:167-74.
37. Sommer B, Avis N, Meyer P, et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med*. 1999;61(6):868.
38. Depression at perimenopause: more than just hormones. *Harvard Women's Health Watch*. 2008;15(10):1-2.
39. 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.
40. Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS Spectrums*. 2005;10(6):471-8.
41. Stewart DE, Boydell KM. Psychological distress during menopause: associations across the reproductive cycle. *Int J Psychiatry Med*. 1993;23:157-62.
42. Novaes C, Almeida OP, De Melo NR. Mental health among perimenopausal women attending a menopause clinic: possible association with premenstrual syndrome? *Climacteric*. 1998;1:264-70.
43. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, et al. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):133-7.
44. Flores-Ramos M, Heinze G, Silvestri-Tomassoni R. Association between depressive symptoms and reproductive variables in a group of perimenopausal women attending a menopause clinic in México city. *Arch Womens Ment Health*; 2010;13(1):99-105.
45. Young EA, Rees Midgley A, Carlson NE, et al. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:1157-62.
46. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavior correlates. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):127-36.
47. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:62-70.
48. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1445-52.
49. Berlanga C, Flores-Ramos M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. *J Affective Disord*. 2006;95:119-23.
50. Archer DF, DuPont C, Constantine G, Pickar J, Olivier S. Desvenlafaxine succinate (DVS), a novel serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, improves mood and menopausal symptoms in women with hot flashes (HFS) associated with menopause. *Fertil Steril*. 2007;88(S2):46-62.
51. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, et al. Treatment of depression and menopause related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:943-50.
52. Soares CD, Almeida OP, Joffe H, et al. 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.
53. Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: Effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging*. 2006;27(1):141-9.
54. Rasgon N, Altschuler LL, Fairbanks LA, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment for major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 suppl 7:45-8.
55. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female cycle: A continuum of vulnerability?. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(4):331-43.
56. Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, et al. Estrogen, menopause and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci*. 2006;26:10332-48.
57. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*. 1998;44:839-50.
58. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*. 1999;20:279-307.
59. Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, et al. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr*. 2005;10:449-57.
60. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry*. 1998;44:839-50.
61. Deecher D, Andree TH, Sloan D, et al. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinol*. 2008;33:3-17.
62. Halbreich U. Hormones and depression-conceptual transitions. En: Halbreich, U. (Ed.), *Hormones and Depression*. Nueva York: Raven Press; 1987. p. 1-20.