

Estrategias para el manejo de la depresión en la edad mediana*

CLAUDIO N SOARES**, MD, PHD, FRCPS, MBA

La depresión afecta a uno de cada cinco adultos en América del Norte. Las mujeres están más afectadas que los hombres, posiblemente debido a la genética, las estrategias de afrontamiento y las variaciones hormonales. Sin embargo, el concepto de una depresión asociada a la menopausia sigue siendo un tema complejo y controvertido. Aunque la terapia hormonal no se recomienda como tratamiento de primera línea para la depresión en mujeres de mediana edad, la terapia hormonal basada en estrógenos puede minimizar la necesidad de mejorar la respuesta a antidepresivos o terapias basadas en el comportamiento en mujeres perimenopáusicas seleccionadas.

Un paradigma de la depresión en las mujeres sugiere que algunas (pero no todas) las mujeres experimentan una mayor vulnerabilidad para la depresión en ciertas etapas (o ventanas) de sus ciclos de vida reproductiva.¹ Como tal, los episodios depresivos relacionados con la reproducción probablemente estarían asociados con un aumento de la sensibilidad a cambios en el medio hormonal premenstrual, durante el período posparto o durante la transición de la menopausia.

Un sinnúmero de condiciones pueden afectar negativamente el funcionamiento a lo largo de los años de mediana edad, aunque ciertos factores parecen modular más directamente el riesgo de depresión (condiciones médicas comorbilidades, síntomas vasomotores, problemas de sueño, eventos estresantes de la vida). Sin embargo, pocos ensayos clínicos grandes se han centrado en la depresión en la mitad de la vida de las mujeres.

Sobre la base de nuestros conocimientos actuales, ¿qué principios podrían guiar diagnósticos y tratamientos más precisos para la depresión en mujeres de mediana edad o incluso contribuir a su prevención?

Tener en cuenta los síntomas depresivos y la depresión clínica. La carga asociada con un trastorno depresivo mayor (TDM) es innegable; sin embargo, los síntomas depresivos (por ejemplo, estado de ánimo bajo, disminución del disfrute con las actividades habituales) que no cumplen plenamente los criterios diagnósticos de la depresión basados en la duración y/o gravedad también deben abordarse porque afectan la salud general y causan deterioro psicosocial.

Mire en la ventana derecha. Estudios transversales y prospectivos han investigado el vínculo entre distintos estados de la menopausia y los síntomas depresivos y TDM (nueva aparición o recurrente). Estudios transversales encontraron síntomas depresivos hasta en el 70% de las mujeres durante la perimenopausia en comparación con el 30% en los años de la premenopausia. Los estudios longitudinales también han confirmado un mayor riesgo de síntomas depresivos y TDM durante los años de la perimenopausia y posmenopausia temprana, incluso en mujeres sin episodios depresivos previos.²⁻⁴

Búsqueda continua de factores de riesgo. Los estudios longitudinales han identificado factores de riesgo para la depresión de la mediana edad que parecían penetrar a lo largo de la vida; ellos podrían actuar como moderadores y representar un continuo riesgo

* Tomado de NAM PRACTICE PEARLS con permiso.

** Queen's University School of Medicine, Kingston, Ontario, Canadá.

para la depresión. Incluyen características demográficas/socioeconómicas (desempleo, educación baja, ser negro o hispano); factores relacionados con la salud (mayor índice de masa corporal, tabaquismo, mala salud causada por condiciones crónicas); y factores psicosociales (bajo apoyo social, antecedentes de ansiedad, factores de estrés múltiples). Entre todos, un episodio depresivo previo, con o sin componente hormonal (síndrome premenstrual previo o depresión posparto), es un fuerte predictor para la depresión de la mediana edad.³⁻⁶

Busque también la ventana de factores relacionados con el riesgo. Además de los factores de riesgo a lo largo de toda la vida, los investigadores han indagado factores relacionados con el tiempo relacionados con el contexto para la depresión de la mediana edad. Una vez más, los estudios transversales y longitudinales han sido fuentes valiosas para identificar factores mediadores o precipitantes. Estos incluyen variaciones hormonales (fluctuaciones más amplias en los niveles de hormona folículo estimulante y estradiol a lo largo del tiempo, en lugar de agotamiento hormonal), síntomas somáticos (síntomas vasomotores, problemas del sueño), salud general (funcionamiento defectuoso) y estrés psicosocial (pérdida de apoyo social, eventos estresantes de la vida-no solo la magnitud y el número de eventos, sino también el momento en que ocurren).³⁻⁶

Mantenga un ojo a largo plazo. Dos estudios prospectivos han examinado con elegancia las trayectorias de los síntomas depresivos a lo largo de la transición de la menopausia y más allá: el *Study of Women Across the Nation* (SWAN)⁷ y *Australian Longitudinal Study on Women's Health*.⁸ Los investigadores del SWAN examinaron el curso de la depresión durante 13 años de seguimiento y confirmaron la progresión en algunas mujeres hacia una condición más persistente o recurrente, incluso para nuevos casos de depresión. Los problemas del sueño y los acontecimientos angustiosos de la vida estaban relacionados con una depresión más persistente / recurrente. En el estudio Australiano, se identificaron patrones distintos para los síntomas depresivos durante un seguimiento de 15 años: aquellos con síntomas depresivos altos o crecientes estables con el tiempo (alre-

dedor del 10%) probablemente presentaban un continuo de factores de riesgo (diagnóstico previo o tratamiento de la depresión, problemas socioeconómicos desafiantes) y/o factores de riesgo relacionados con el contexto (perimenopausia prolongada o menopausia inducida quirúrgicamente). Los síntomas depresivos o TDM en mujeres de mediana edad podrían ser el resultado de la exposición combinada a factores de riesgo tanto a largo como a corto plazo (relacionados con el contexto). Esta información podría ayudar a involucrar a los pacientes y colegas en las discusiones sobre los factores de riesgo y la prevención de la depresión antes y durante los años de mediana edad.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento basadas en la evidencia para la depresión en los años de mediana edad?

- Los antidepresivos siguen siendo el tratamiento de primera línea para la depresión durante los años de mediana edad, en particular para aquellos con episodios previos y aquellos que reportan síntomas severos, deterioro funcional significativo y/o que expresan ideación suicida. Para los episodios recurrentes, una respuesta previa a un agente o clase de antidepresivo específico debe guiar a los médicos sobre qué probar primero. Para los nuevos casos o para los pacientes sin tratamiento previo, los datos existentes apoyan el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), incluyendo fluoxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, duloxetina y desvenlafaxina.
- Al elegir un antidepresivo para la depresión de mediana edad, mirar más allá de la eficacia. Los informes publicados no apoyan la superioridad de ningún agente antidepresivo o clase particular para la depresión de la mediana edad. Sin embargo, hay puntos importantes a considerar cuando se elige un antidepresivo para esta población. Primero, busque los datos disponibles sobre eficacia y tolerabilidad. A pesar de algunas limitaciones metodológicas, se han publicado informes sobre

paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, duloxetine, y desvenlafaxina que podrían discutir de manera informada con sus pacientes. En segundo lugar, una mayor tolerabilidad y la reducción de los efectos adversos (funcionamiento sexual, cambios de peso) podrían ser activos fuertes y facilitar la adherencia al tratamiento a agentes como el escitalopram o la desvenlafaxina. En tercer lugar, considere beneficios adicionales debido a la mejora de los síntomas relacionados con la menopausia, como sofocos, dolor (citalopram, escitalopram, duloxetine, venlafaxina, paroxetina, desvenlafaxina) y sueño (paroxetina, escitalopram, mirtazapina). Por último, evalúe el riesgo de interacciones medicamentosas para cada una de sus opciones, especialmente a la luz de los múltiples medicamentos que a menudo se recetan a las mujeres de mediana edad.

- **¿Qué pasa con las terapias basadas en estrógenos?** El estrógeno puede ser considerado un potenciador del estado de ánimo, que actúa a través de diferentes vías para regular la síntesis, el metabolismo y la actividad general de los neurotransmisores (dopamina y norepinefrina) que son cruciales para la regulación del estado de ánimo.⁹ Los ensayos aleatorios han documentado la eficacia antidepressiva del 17 α estradiol transdérmico durante la perimenopausia. Para depresión inicial o recurrente, con o sin síntomas vasomotores concomitantes.¹⁰ Un ensayo aleatorio de mujeres en posmenopausia temprana halló que el estrógeno conjugado oral (pero no el estradiol transdérmico) era útil para mejorar los síntomas del estado de ánimo en las mujeres no deprimidas.¹¹ Sin embargo, las intervenciones hormonales parecen ineficaces para el manejo de la depresión clínica en mujeres posmenopáusicas. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la transición de la menopausia podría no solo ser una ventana crítica de riesgo para la depresión (similar a las ventanas de vulnerabilidad para eventos cardiovasculares y cognitivos) sino también una ventana de oportu-

nidad para aprovechar las terapias basadas en estrógeno para sus efectos antidepressivos.

- **¿Existe una secuencia o algoritmo de tratamiento preferido?** Dada la escasez de datos sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, las terapias basadas en estrógenos no se recomiendan como opciones principales para la depresión en mujeres de mediana edad. Otras opciones, incluyendo los antidepressivos y las terapias de comportamiento cognitivo, siguen siendo los tratamientos de primera línea en cualquier momento de la vida. No obstante, los clínicos deben considerar la adaptación de estrategias de tratamiento para tratar múltiples dominios de síntomas. Un argumento se puede hacer para un breve ensayo (2 a 4 semanas) de la gestión de hormonas basadas en estrógenos para las mujeres perimenopáusicas que experimentan síntomas depresivos significativos o depresión clínica y concurrentes, molestos síntomas vasomotores. Si es útil y bien tolerada, tal terapia puede minimizar la necesidad de potencialmente la respuesta primaria a los antidepressivos o técnicas basadas en el comportamiento. Cuando la terapia con estrógenos se utiliza en mujeres perimenopáusicas, se debe combinar con una dosis de progestina que sea suficiente para suprimir la ovulación (por ejemplo, anticonceptivos orales a dosis bajas de estrógeno-progestina, si no hay contraindicaciones o formulaciones con dosis más bajas de estrógeno: etinilestradiol 5 mg / acetato de noretindrona 1 mg o estradiol 1 mg / 0,5 mg de acetato de noretindrona).

Referencias

1. Rubinow DR, Schmidt PJ. Gonadal steroids, brain, and behavior: role of context. *Dialogues Clin Neurosci* 2002;4:123-137.
2. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198-206.
3. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during

midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med* 2015;45:1653-1664.

4. 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;63:375-382.
5. 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;61:62-70.
6. 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;63:385-390.
7. Bromberger JT, Kravitz HM, Youk A, Schott LL, Joffe H. Patterns of depressive disorders across 13 years and their determinants among midlife women: SWAN mental health study. *J Affect Disord* 2016;206:31-40.
8. Hickey M, Schoenaker DA, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study [published online ahead of print August 22, 2016]. *Menopause*.

9. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety* 2015;32:539-549.
10. 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;58:529-534.
11. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.

Declaraciones de intereses

Dr. Soares no reporta relaciones financieras relevantes.

Esta no es una posición oficial de NAMS. Es responsabilidad del autor.

Los médicos deben individualizar y estar pendientes de nuevos datos publicados. The Publisher at: journalpermissions@lww.com