Consenso. Parte I

Guías para evaluación y tratamiento de depresión perimenopausica: recomendaciones

PAULINE M. MAKI, PHD,[1] SUSAN G. KORNSTEIN,MD,[2] HADINE JOFFE, MD, MSC,[3] JOYCE T. BROMBERGER, PHD,[4] ELLEN W. FREEMAN, PHD,[5] GEENA ATHAPPILLY, MD,[6] WILLIAM V. BOBO, MD, MPH,[7] LEAH H. RUBIN, PHD,[8] HRISTINA K. KOLEVA, MD,[9] LEE S. COHEN, MD,[10] CLAUDIO N. SOARES, MD, PHD, MBA,[11]. ON BEHALF OF THE BOARD OF TRUSTEES FOR THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY (NAMS) AND THE WOMEN AND MOOD DISORDERS TASK FORCE OF THE NATIONAL NETWORK OF DEPRESSION CENTERS

Abstract

There is a new appreciation of the perimenopause – defined as the early and late menopause transition stages as well as the early postmenopause - as a windowof vulnerability for the development of both depressive symptoms and major depressive episodes. However, clinical recommendations on how to identify, characterize and treat clinical depression are lacking. To address this gap, an expert panel was convened to systematically review the published literature and develop guidelines on the evaluation and management of perimenopausal depression. The areas addressed included:

1) epidemiology; 2) clinical presentation; 3) therapeutic effects of antidepressants; 4) effects of hormone therapy; and 5) efficacy of other therapies (eg, psychotherapy, exercise, and natural health products). Overall, evidence generally suggests that most midlife women who experience a major depressive episode during the perimenopause have experienced a prior episode of depression. Midlife depression presents with classic depressive symptoms commonly in combination with menopause symptoms (ie, vasomotor symptoms, sleep disturbance), and psychosocial challenges.

Menopause symptoms complicate, co-occur, and overlap with the presentation of depression. Diagnosis involves identification of menopausal stage, assessment of co-occurring psychiatric and menopause symptoms, appreciation of the psychosocial factors common in midlife, differential diagnoses, and the use of validated screening instruments. Proven therapeutic options for depression (ie, antidepressants, psychotherapy) are the front-line treatments for perimenopausal depression. Although estrogen therapy is not approved to treat perimenopausal depression, there is evidence that it has antidepressant effects in perimenopausal women,

1 Departments of Psychiatry, Department of Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago IL USA
2 Department of Psychiatry and Institute of Women's Health, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA USA
3 Connors Center for Women's Health and Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital and Dana Farber Cancer Institute/ Harvard Medical School, Boston, MA, USA
4 Department of Epidemiology, Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
5 Departments of Obstetrics & Gynecology, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
6 Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Bedford MA; Harvard Medical School, Boston MA USA
7 Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
8 Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD USA
9 University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA USA
10 Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA USA
11 Department of Psychiatry, Queen's University School of Medicine, Ontario CA.

particularly those with concomitant vasomotor symptoms. Data on estrogen plus progestin are sparse and inconclusive.

Key words: antidepressants, depression, depressive symptoms, estrogen, menopause, perimenopause, psychotherapy.

Resumen

Hay una nueva apreciación de la perimenopausia, definida como las etapas de transición temprana y tardía de la menopausia, también como la posmenopausia temprana, como una ventana de vulnerabilidad para el desarrollo de síntomas depresivos y episodios depresivos mayores. Sin embargo, las recomendaciones clínicas sobre cómo identificar, caracterizar y tratar la depresión clínica están faltando.

Para abordar esta brecha, se convocó un panel de expertos para revisar sistemáticamente la literatura publicada y desarrollar lineamientos sobre la evaluación y manejo de la depresión perimenopáusica. Las áreas abordadas incluyeron:

1) epidemiología; 2) presentación clínica; 3) efectos terapéuticos de los antidepresivos; 4) efectos de la terapia hormonal; y 5) la eficacia de otras terapias (por ejemplo, psicoterapia, ejercicio y productos naturales para la salud).

En general, la evidencia sugiere que la mayoría de las mujeres de mediana edad que experimentan un episodio depresivo mayor durante la perimenopausia han tenido un episodio previo de depresión. La depresión de la mediana edad se presenta con síntomas depresivos clásicos comúnmente en combinación con síntomas de la menopausia (es decir, síntomas vasomotores, trastornos del sueño) y problemas psicosociales.

Los síntomas de la menopausia se complican, coexisten y se superponen con la presentación de la depresión. El diagnóstico implica la identificación de la etapa menopáusica, la evaluación de los síntomas psiquiátricos y de la menopausia (los cuales son concurrentes), apreciación de los factores psicosociales comunes en la mediana edad, diagnósticos diferenciales y el uso de pruebas de detección con instrumentos validadas.

Las opciones terapéuticas probadas para la depresión (es decir, antidepresivos, psicoterapia) son la primera línea de tratamientos para la depresión perimenopáusica. Aunque la terapia con estrógenos no está aprobada para tratar la perimenopausia, existe evidencia de que tiene efectos antidepresivos en mujeres perimenopáusicas, particularmente en aquellas con síntomas vasomotores concomitantes. Los datos sobre estrógeno más progestina son escasos y no concluyentes.

Palabras clave: antidepresivos, depresión, síntomas depresivos, estrógeno, menopausia, perimenopausia, psicoterapia.

La existencia de síntomas del estado de ánimo relacionados con las hormonas o «ventanas de vulnerabilidad» para personas relacionadas con la reproducción:

La depresión a lo largo del ciclo de vida femenino ha ganado atención en las últimas décadas.[1,2] Hallazgos epidemiológicos, datos en animales y observaciones clínicas han arrojado algo de luz en las hipótesis mecanicistas plausibles sobre por qué algunas, pero no todas las mujeres, pueden ser particularmente sensibles a los cambios en el medio hormonal experimentados premenstrualmente, durante el período posparto o durante la transición de la menopausia.[3-9]

La noción de una depresión asociada a la menopausia, sin embargo, ha sido objeto de debate clínico y científico durante años.

La falta de consenso sobre este tema también ha llevado a una falta de claridad en cómo evaluar y tratar la depresión en mujeres.

Para hacer frente a esta brecha durante la transición menopáusica y el período posmenopáusico y proporcionar directrices para la atención de la salud, profesionales de la sociedad de menopausia de América del Norte (NAMS) y la Red Nacional de Centros de Depresión y el Grupo de trabajo sobre mujeres y trastornos del estado de ánimo (NNDC) colaboraron en convocar a un panel de expertos de 11 miembros para revisar sistemáticamente la literatura científica sobre trastornos depresivos y síntomas depresivos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas y desarrollar guías clínicas.

El panel abordó cinco temas relacionados con los síntomas depresivos y trastornos depresivos durante la perimenopausia, que incluyen: 1) epidemiología; 2) presentación clínica; 3) efectos terapéuticos de los antidepresivos; 4) efectos de la terapia hormonal (TH); y 5) eficacia de otras terapias (p. ej., psicoterapia, ejercicio y productos naturales para la salud). Esta revisión no se centró en los beneficios del estado de ánimo de la TH y los tratamientos no hormonales para síntomas vasomotores (VMS), ya que están cubiertos en la Declaraciones de posición de NAMS del 2017.[10,11]

Las pautas generales para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD) están disponibles;[12] por lo tanto, esas cuestiones no están cubiertas aquí. En cambio, estas pautas se enfocan en temas relacionados específicamente con los síntomas y trastornos depresivos en mujeres de mediana edad.

Metodología

Los miembros del panel revisaron la literatura publicada relacionada con mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas en las siguientes áreas: epidemiología de los síntomas depresivos y trastornos depresivos (JB, LR); la presentación clínica de la depresión (HJ, GA); los efectos terapéuticos de la medicación antidepresiva en la depresión clínica (LC, HK); los efectos de la terapia hormonal sobre la depresión (CS); y el efecto de otras terapias en la depresión (WB, EF). Cada subgrupo de expertos revisó la literatura publicada (Medline / PubMed / PsychInfo / EMbase) para estudios clínicos relevantes utilizando términos de búsqueda (véase cada sección a continuación), luego escribieron un resumen de su revisión de la literatura y redactaron un conjunto de recomendaciones clínicas.

Estas fueron compartidas con cada miembro del panel por correo electrónico para retroalimentación y cada subgrupo fue asignado a que revisara cuidadosamente otra área temática. Los copresidentes del panel (PM, SK) redactaron un conjunto de pautas basadas en las opiniones en la literatura.

Los miembros del panel examinaron las directrices y votaron un conjunto final de recomendaciones. Las pautas preliminares fueron presentados en la Reunión Anual NAMS 2016 y el Congreso Mundial de Salud Mental de la Mujer 2017, y la retroalimentación de esas presentaciones se incorporó en el examen final de las directrices, incluida la adición de una sección sobre poblaciones específicas para abordar temas relacionados con la depresión, la histerectomía con o sin ooforectomía y la insuficiencia ovárica primaria.

Se revisó la literatura (solo en inglés) en cada sección, de manera sistemática para publicaciones entre 1980 y 2015. Cada sección incluyó una búsqueda con los siguientes términos: «depresión», «deprimido», «depresivo», «ansiedad» o «estado de ánimo» en combinación con los términos «perimenopausia», «transición menopáusica», «menopausia», «posmenopáusica», «premenopausia» o «midlife (edad mediana)», así como términos adicionales y criterios de inclusión/exclusión específicos de esa sección.

Adicionalmente se utilizaron términos de búsqueda para cada área temática, incluida la epidemiología («epidemiología», «prevalencia» o «riesgo»), la presentación clínica («síntomas», «presentación», «diagnóstico», «análisis», «escalas»), los antidepresivos («antidepresivo», «SSRI», «SNRI»), la terapia hormonal («estrógeno terapia», «terapia hormonal», «terapia de reemplazo hormonal», «estrógeno» y «estradiol») y otras terapias («psicoterapia», «terapia electroconvulsiva», «neuromodulación», «estimulación magnética transcraneal», «estimulación del nervio vago», «estimulación cerebral profunda», «luminoterapia», «terapia de luz brillante», «privación del sueño», «terapia de estela», «acupuntura», «ejercicio»,

«Hypericum perforatum», «la hierba de St John», «cimifuga racemosa», «Black cohosh», «S-adenosil-L-metionina», «SAMe», «fitoestrógenos», «ginseng», «ginkgo biloba», «folato», «L-metilfolato» y «ácidos grasos omega 3»).

Cada una de las tres secciones de intervención incluyó solamente aquellos ensayos clínicos que reclutaron selectivamente mujeres con depresión clínica y estudios que examinaron los beneficios del estado de ánimo en mujeres no deprimidas.

La sección de epidemiología abordó las siguientes tres preguntas con revisiones sistemáticas: *1) En los estudios transversales, ¿cuál es la relación entre el estadio de la perimenopausia y los síntomas depresivos? 2) En los estudios longitudinales, ¿cuál es la relación entre la etapa perimenopáusica y los síntomas depresivos? 3) En los estudios longitudinales, ¿cuáles son los factores de riesgo para los síntomas/trastornos depresivos en la perimenopausia?*

Se aplicaron los cuatro criterios de inclusión: 1) muestras de vivienda en la comunidad, no entornos clínicos, 2) tamaño de la muestra 200, con 50 o más en cada etapa de la menopausia, 3) un estudio de depresión estándar con una puntuación de corte validada para indicar «síntomas depresivos» o el uso de una entrevista clínica estructurada para indicar «trastorno depresivo diagnosticado» y 4) especificación y aplicación de criterios estándar para determinar el estado de la menopausia (p. ej., Stages of Reproductive Aging WorkshopPlus 10 [STRAW þ10][13] o Study of Women's Health Across the Nation [SWAN][14]; criterios específicos de irregularidad, número de periodos perdidos, último sangrado). Utilizamos la definición de perimenopausia a partir de los criterios STRAWþ10, donde la perimenopausia se define como las etapas temprana y tardía de la transición de la menopausia, así como la posmenopausia temprana.

Teniendo en cuenta que esta definición difiere de SWAN, donde perimenopausia incluye la perimenopausia temprana y tardía, pero no la posmenopausia y además, dado que el estudio SWAN proporciona el período de seguimiento más largo –13 años de seguimiento para una muestra de mujeres de 42 a 52 años al inicio del estudio–, es importante reconocer que este cuerpo de trabajo incluye mujeres con una edad máxima de 65 años y no está destinado a abordar el tema de depresión geriátrica.

Adicionalmente, las siguientes dos secciones se agregaron siguiendo la retroalimentación de NAMS: 4) ¿Es la histerectomía, con y sin ooforectomía, un factor de riesgo para síntomas/trastornos de la depresión? y 5) ¿Está la insuficiencia ovárica prematura (IOP) vinculada a la depresión?

La sección sobre la presentación de la depresión aborda estas preguntas:

1) ¿Existe una presentación clínica única o característica de trastornos depresivos durante la transición a la menopausia?

2) ¿Cómo se diagnostica la depresión durante la transición de la menopausia? ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la depresión durante la transición menopáusica?

3) ¿Qué síntomas ocurren comúnmente con depresión en mujeres de mediana edad?

4) ¿Cuáles son los desafíos psicosociales únicos asociados a la transición menopáusica que podrían contribuir a los síntomas depresivos? y

5) ¿Qué medidas de tamizaje han sido validadas para evaluar la depresión y los síntomas depresivos?

Se evaluaron estudios que se publicaron en una revista revisada por pares, publicada en el idioma inglés, y que utilizan una escala de detección validada o estándar para evaluar uno o más de los siguientes aspectos:

i) síntomas menopáusicos, ii) sufrimiento psicológico, iii) trastornos depresivos, iv) síntomas depresivos, v) síntomas y estado de ánimo y vi) calidad de vida durante la menopausia.

La sección sobre antidepresivos abordó cuatro preguntas:

1) ¿Cuáles son los efectos terapéuticos de los antidepresivos en los principales episodios depresivos (MDE) en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas?

2) ¿Existen diferencias en la eficacia entre tipos de antidepresivos en el tratamiento de la peri o posmenopausia en mujeres con TDM?

3) ¿Tienen respuesta clínica a los antidepresivos y difieren según el estado de la menopausia?

4) ¿La terapia con estrógenos hace mejorar la respuesta antidepresiva en mujeres peri o posmenopáusicas con DMD?

Solo se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios: a) uso de instrumentos validados para medir la depresión (p. ej., Escala de Clasificación de depresión de Hamilton, [HDRS], Grado de depresión de Montgomery-Asberg escala [MADRS], Inventario de depresión de Beck [BDI], Cuestionario de salud Paciente-9 [PHQ-9]).

La sección sobre terapia hormonal abordó las siguientes preguntas:

1) ¿Tiene la TH un efecto sobre los trastornos depresivos en mujeres perimenopáusicas?

2) ¿Tiene la TH un efecto sobre trastornos depresivos en mujeres posmenopáusicas? y

3) la TH previene los síntomas depresivos durante la transición menopaúsica?

La sección fue guiada por una reciente y completa revisión sistemática sobre la eficacia de las intervenciones con estrógenos.[15] Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

1) administración clínica de TH basada en estrógenos y

2) evaluación de los síntomas del estado de ánimo/depresión con instrumentos estandarizados.

Estudios de no intervención y estudios de preparados que no son a base de estrógenos o agentes hormonales análogos (moduladores selectivos del receptor de estrógeno [SERM]) fueron excluidos de una consideración ulterior. Además, siguiendo una retroalimentación de NAMS, se agregó una sección sobre anticonceptivos hormonales para las mujeres perimenopáusicas.

La sección acerca de otras terapias sobre depresión abordada y la eficacia de las modalidades de tratamiento en clases incluyen:

1) psicoterapias,

2) terapias somáticas/físicas (tratamientos neuromoduladores, terapia de luz, ejercicio) y

3) productos naturales (es decir, terapias nutracéuticas y productos botánicos/terapias herbales).

Epidemiología de síntomas depresivos y trastornos depresivos en mujeres de edad mediana

En los estudios transversales, ¿cuál es la relación entre etapa perimenopáusica y síntomas depresivos?

Numerosos estudios transversales han abordado si las mujeres perimenopáusicas demuestran una mayor prevalencia de o están en riesgo de síntomas depresivos en comparación con mujeres premenopáusicas.

Los tamaños de muestra en estas secciones transversales en los estudios oscilaron entre 376 y 6.383 mujeres (mediana, 927), y la mayoría de las muestras incluyeron mujeres de entre 40 y 60 años, representando a seis países diferentes, una gama de etnias, y una gama de logros educativos.

Aunque todos los estudios tenían un tamaño de muestra adecuado para proporcionar una estimación de prevalencia aceptable de síntomas depresivos elevados en la muestra global, comparaciones de elevación de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas versus premenopáusicas pueden haber tenido poca potencia en muestras con una baja prevalencia de síntomas depresivos elevados y muestra relativamente pequeña.

El enfoque analítico varió, con algunos estudios que informaron resultados ajustados y otros no ajustados. Ocho de los doce estudios incluidos encontraron que los síntomas depresivos elevados fueron significativamente más prevalentes en la perimenopausia versus mujeres premenopáusicas, y seis de ellas se ajustaron para covariables.[16-20] Estos estudios sugieren que del 45% al 68% de las mujeres perimenopáusicas reportan síntomas depresivos elevados comparadas con 28% a 31% de las mujeres premenopáusicas[17,20]. En cuanto a la perimenopausia intempestiva, 28% a 47% de las mujeres

reportaron síntomas depresivos elevados[16,19], y la probabilidad de síntomas depresivos elevados en esta etapa fue mayor que en la etapa premenopáusica. En una gran cohorte de mujeres étnicamente diversas, las mujeres que habían tenido menopausia temprana mostraron un aumento de 1,74 veces en las probabilidades de presentar síntomas depresivos durante la perimenopausia temprana[19], y entre las mujeres hispanas hubo un aumento de 2,45 veces.[16]

Es difícil concluir si las mujeres en la etapa de la perimenopausia tardía muestran síntomas depresivos elevados en los dos estudios transversales que incluyeron específicamente a este grupo de mujeres; uno incluyó solo 57 mujeres en esta etapa[19] y el otro solo examinó los síntomas depresivos de forma continua.[21]

En estudios longitudinales, ¿cuál es la relación entre etapa perimenopáusica y síntomas depresivos?

Estudios longitudinales prospectivos de tres cohortes estadounidenses abordaron si la etapa perimenopáusica es un período de mayor riesgo tanto de síntomas depresivos como de trastornos depresivos, medidos por entrevistas clínicas de diagnóstico. Estas cohortes incluyen el SWAN,[14,22-24] el Estudio Penn del envejecimiento ovárico (POAS),[25-28] y el Estudio de salud de la mujer de mediana edad de Seattle.[29]

Comparados con estudios transversales, los estudios longitudinales están diseñados de manera más óptima para abordar la asociación entre la etapa de transición de la menopausia y la depresión, así como la dirección de la asociación.

Los tamaños de las muestras en los estudios longitudinales variaron de 151 a 3.302 (mediana, 332), y la mediana de seguimiento fue 7 años (rango, 3-15 a). Las mujeres a través de los estudios fueron étnicamente diversas y principalmente bien educadas. De los 11 estudios longitudinales revisados, seis (54%) sugieren un mayor riesgo de síntomas depresivos durante la transición,[14,24,26,27,29,30] con estimaciones de un aumento de 1,30 a 1,55 de probabilidad de los síntomas depresión en la transición temprana y el aumento de 1,71 a 2,89 en la transición tardía.[14,24,27] Dos estudios indican que en mujeres sin historia previa de depresión,[26,27,30] la transición plantea un mayor riesgo de síntomas depresivos elevados que siguen siendo premenopáusicos, especialmente en aquellas con antecedentes de eventos adversos en la vida[30] o síntomas vasomotores (SVM) durante la perimenopausia.[30] Aunque la mayoría de estudios están centrados en la transición menopáusica, los POAS examinaron el riesgo en relación con el período menstrual final (FUM). Cuando un número considerable de mujeres alcanzó la posmenopausia en el POAS, el riesgo de síntomas depresivos elevados fue significativamente mayor antes de la FUM, con un menor riesgo después de la FUM.[25] Las mujeres con mayor racismo y diversidad económica muestran que no está claro el mismo riesgo de TDM, ya que el sesgo de selección puede afectar las estimaciones de la depresión de nueva aparición, particularmente en estudios que seleccionan mujeres sin antecedentes de MDD.[31]

Dos estudios longitudinales evaluaron el riesgo de un MDE durante la transición de la menopausia utilizando la Evaluación de la Atención Primaria de los trastornos mentales (POAS)[27] o la Entrevista clínica estructurada para la depresión (SWAN).[22] En análisis ajustado, el SWAN informó que las mujeres tenían de dos a cuatro veces más probabilidad de experimentar un episodio depresivo mayor durante la transición de la menopausia y la posmenopausia temprana mientras que no se encontró un mayor riesgo durante estos períodos en el POAS.[26,27] En el POAS, pocas mujeres hicieron la transición perimenopáusica tardía y posmenopáusica, por lo que hay mayor confianza en los hallazgos relacionados con la perimenopausia precoz que más adelante en la transición.[26,27] En SWAN, las mujeres en mayor riesgo de MDE durante y después de la transición de la menopausia fueron aquellas con un historial de TDM antes de la mediana edad.[23,32] De hecho, en los estudios más grandes no han encontrado que el riesgo de un episodio de TDM durante la transición se incremente cuando no hay historia previa de MDD.[23] Un estudio longitudinal de SWAN comparó factores de riesgo para un episodio de MDD en 151 mujeres con antecedentes de MDD en comparación con 274 mujeres sin antecedentes de TDM.[23] Mujeres con un historial de MDD tenían un mayor riesgo de desarro-

llar MDD durante la mediana edad en comparación con las mujeres sin una historia de MDD (59% vs. 28%).[23] Además, el riesgo de MDD era superior en la etapa perimenopáusica versus premenopáusica solo para mujeres con antecedentes de TDM.[23] En general, el riesgo elevado para el TDM en la perimenopausia en comparación con la premenopausia fue visto principalmente entre las mujeres con una historia de MDD, con evidencia inconsistente de un mayor riesgo en mujeres sin TDM antes de la mediana edad.

En estudios longitudinales, ¿cuáles son los factores de riesgo para síntomas/trastornos depresivos durante la perimenopausia?

Estudios longitudinales de los Estados Unidos, Holanda y Australia revelaron una amplia gama de factores de riesgos para los síntomas y trastornos depresivos. Estos incluyen características demográficas (problemas financieros; desempleo; étnico, negro, hispano o japonés; ser menor de 50 años; baja educación); síntomas somáticos (SVM, síntomas molestos, problemas de sueño); temas relacionados con la salud (depresión previa, mala autoestima, salud previa, quejas premenstruales, síndrome premenstrual severo, uso de medicamentos psicotrópicos, alto índice de masa corporal, historia de «melancolía» posparto, nuliparidad, uso actual de antidepresivo, tabaquismo, historial de ansiedad, condición médica crónica, bajo rol de funcionamiento debido a problemas físicos); factores psicosociales (muerte del compañero, vida estresante mayor, actitudes negativas hacia el envejecimiento y la menopausia, molestias diarias, bajo apoyo social, alta ansiedad de riesgo, pocos amigos cercanos, tendencia a rumiar); y hormonas (media y variabilidad en la hormona estimulante del folículo [FSH] y estradiol, e inhibina). Evidencia de una asociación entre los SVM y el estado de ánimo depresivo es inconsistente.

En el estudio SWAN existe una fuerte asociación entre SVM y síntomas depresivos elevados[14], pero solo un límite de asociación significativa ($p < 0{,}10$) entre SVM frecuentes y un episodio de MDD.[21] Los POAS encontraron el patrón opuesto de resultados, con una asociación significativa entre SVM y MDE, pero no síntomas depresivos.[27] Las inconsistencias pueden ser debido a las diferentes definiciones de SVM (por ejemplo, cualquiera ? 6 días/2 semanas) y a la forma en que se evaluó el TDM. Para SVM la asociación es principalmente con síntomas depresivos, más que MDD. En general, las exposiciones múltiples y variables, incluyendo características socioeconómicas, individuales psicológicas y sociales, y los factores de salud, están asociadas con mayor riesgo de síntomas depresivos y TDM durante la transición de la menopausia.

¿Es la histerectomía con y sin ooforectomía un factor de riesgo para los síntomas/trastornos depresivos?

Estudios que examinan la asociación entre depresión e histerectomía con o sin ooforectomía han dado lugar a resultados mixtos.[33-37] En un ensayo aleatorio temprano de TE o TE más terapia con andrógenos en mujeres premenopáusicas depresivas, los síntomas empeoraron inmediatamente después de la histerectomía con ooforectomía, y mejoró significativamente más con TE o TE más terapia con andrógenos que el placebo[36,38].

El metaanálisis de los estudios publicados antes de 2012 identificó 22 estudios aceptables para inclusión (tamaño máximo de muestra = 1.162 mujeres; seguimiento máximo =12 años) y finalizado en que los síntomas de la depresión fueron significativamente reducidos después de la histerectomía.[33] Sin embargo, los análisis cuantitativos combinaron mujeres posmenopáusicas y mujeres con ooforectomía, lo que excluye la consideración de los efectos de suspensión de estrógenos en la depresión en mujeres premenopáusicas.

Los estudios longitudinales desde entonces han revelado un elevado riesgo de depresión después de una histerectomía con y sin conservación ovárica.[34,35] Por ejemplo, un estudio de 5.336 mujeres del Australian Longitudinal Study on Women's Health encontró que el riesgo de síntomas depresivos elevados fue 20% mayor en mujeres con histerectomía y conservación de ovario y 44% mayor en mujeres con histerectomía sin conservación ovárica en comparación con las mujeres sin una histerectomía.[35] Las

mujeres con TE en ese estudio informaron mayores niveles de síntomas depresivos que las mujeres sin TE.

Sin embargo, debido a que este no fue un ensayo aleatorio de TE, esta asociación podría no reflejar un efecto causal de la TE en la depresión, pero en su lugar podría indicar que se prescribió TH para tratar síntomas depresivos, aunque sus síntomas depresivos persistieron. Un estudio basado en una población de 8.441 mujeres taiwanesas seguidas hasta por 10 años reveló que comparando las mujeres sin histerectomía con aquellas con histerectomía, estas tenían un riesgo 78% mayor de síntomas depresivos elevados y un 84% de riesgo de MDD.[34]

¿Se relaciona la insuficiencia ovárica prematura con la depresión?

La insuficiencia ovárica prematura o insuficiencia ovárica primaria (IOP) es un síndrome clínico definido por la pérdida de actividad ovárica antes de los 40 años y afecta al 1% de las mujeres.[39] Existen pocos estudios que examinen la prevalencia de la depresión en mujeres con IOP. La prevalencia de por vida de la depresión fue significativamente mayor en las mujeres con 46, XX IOP espontáneos (54,5%) comparadas con la población general (20%) y ocurrió comúnmente antes como después del inicio de la irregularidad menstrual –un síntoma para las primeras etapas de la insuficiencia ovárica–.[40] Además de los síntomas de la menopausia, la preocupación por la fertilidad y, a largo plazo, por las consecuencias para la salud se asocia con una reducción de bienestar psicológico en mujeres con IOP.[41,42].

Presentación clínica de la depresión

¿Existe una presentación clínica única o característica de trastornos depresivos durante la transición a la menopausia?

La depresión durante la mediana edad se presenta con síntomas depresivos clásicos, comúnmente en combinación con síntomas menopaúsicos específicos y desafíos psicosociales. La transición menopaúsica y la etapa posmenopáusica temprana son etapas reproductivas asociadas con un mayor riesgo de MDE22 y también son ventanas transitorias de vulnerabilidad para el desarrollo de síntomas depresivos por debajo del umbral.[26,27,29,30,43,44] La transición menopáusica generalmente se extiende de 4 a 8 años; sin embargo, el inicio de la transición de la menopausia, en comparación con otras transiciones reproductivas, es menos distinto y refleja cambios hormonales subyacentes que preceden a los marcadores clínicos por un período variable de tiempo.[45] Las dificultades para establecer la asociación temporal de la aparición de cambios de humor con los marcadores menstruales de la transición de la menopausia pueden en parte explicar la relativa escasez de datos que describen presentaciones únicas de depresión clínica durante y después de la transición menopáusica.[46] Además, aunque los grandes avances han sido hechos para asegurar la estandarización, históricamente no ha sido una falta de consistencia en la definición de la depresión durante la transición de la menopausia, distinguiendo las severidades de la depresión en esta etapa y utilizando herramientas de calificación uniformes[47].

¿Cómo se diagnostica la depresión durante la transición menopaúsica?

El diagnóstico integral de trastornos depresivos durante la mediana edad puede implicar una identificación de la etapa de la menopausia, así como la valoración clínica de los síntomas depresivos y otras condiciones psiquiátricas. El diagnóstico diferencial de depresión durante la transición de la menopausia y después de la cirugía incluye MDD, depresión subsindrómica, trastorno de ajuste, sufrimiento psicológico, duelo, depresión bipolar, y causas médicas generales de la depresión. Más mujeres que experimentan un MDE durante la transición de la menopausia han tenido una historia de MDD; por lo tanto, el episodio representa la recurrencia de su enfermedad.

El MDD durante la transición de la menopausia es menos común. Durante la transición de la menopausia y la posmenopausia, una mujer puede experimentar más pérdidas en comparación con las anteriores etapas de su vida. Del mismo modo, ella también puede experimentar factores de estrés únicos en su etapa de la mediana edad (por ejemplo, cuidar el envejecimiento de los padres, a veces mientras cuidan a

los niños; cambios de carrera); por lo tanto, el trastorno de duelo y ajuste son importantes para considerar en el diagnóstico diferencial.

Algunas mujeres también pueden experimentar angustia psicológica relacionada con la conciencia del envejecimiento, los cambios corporales asociados con envejecimiento reproductivo y las condiciones de salud concurrentes[48].

Aunque la menopausia quirúrgica puede presentar inquietudes acerca de fertilidad y envejecimiento prematuro, datos que rodean la menopausia quirúrgica asociación con mayor o menor riesgo de estrés psicológico está en gran parte mezclada[49].

El estrés psicológico debe diferenciarse de la depresión subsindrómica o depresión menor.[50] La depresión menor se caracteriza por exhibir dos a cuatro síntomas de un MDE, incluyendo disforia o anhedonia, con angustia asociada y/o deterioro funcional.

Los cambios de humor también son comunes durante la transición menopáusica.[51] Una historia psiquiátrica previa, y la delineación colateral y cuidadosa de los síntomas, puede ayudar a diferenciar cambios de humor comúnmente experimentados durante la menopausia.

El trastorno bipolar es también común en la transición menopáusica. Los estudios han demostrado una mayor probabilidad de exacerbación del estado de ánimo (depresión del estado de ánimo, así como la elevación) en aquellas mujeres con antecedentes de trastorno bipolar durante la menopausia tardía, la transición y la posmenopausia temprana[52].

¿Qué síntomas coexisten comúnmente con la depresión en mujeres de mediana edad?

Varios síntomas comunes de la transición de la menopausia y la posmenopausia natural o quirúrgica (SVM, sueño y trastornos sexuales, cambios de peso/energía, cambios cognitivos, y síntomas urinarios) coexisten y se superponen con la presentación de la depresión durante esta etapa. La depresión en sí puede presentarse con sueño, y dificultades de apetito sexual, energía y concentración. Los SVM y trastornos del sueño son especialmente comunes y pueden ser grave después de la menopausia quirúrgica.[54,55] Una evaluación de la ocurrencia concomitante de síntomas depresivos y los síntomas de la menopausia se realizó a través de un análisis de agrupación en una muestra de 797 mujeres sin antecedentes de TDM que participaron en los ensayos del estudio MSFlash.[56] Al inicio del estudio, hubo dos grupos de síntomas que incluyeron mujeres con elevados síntomas depresivos. En un grupo (14% de la muestra total), los síntomas depresivos elevados se agruparon con altos niveles de insomnio, muy baja calidad de sueño y moderadamente altos SVM. En un grupo más pequeño (7% de la muestra total), los síntomas depresivos elevados se agruparon con ansiedad elevada, pero mínimamente con otros síntomas. En el grupo caracterizado por el nivel más alto de SVM (11% de la muestra), los síntomas depresivos fueron bajos, lo que indica que los síntomas depresivos no están presentes de manera uniforme, incluso cuando los SVM son graves.

Debido a que estos mismos síntomas también pueden ser secundarios a la menopausia, se vuelve difícil de analizar contribuyendo etiologías, aportaciones relativas de cada etiología, y potenciales efectos aditivos.[53,57] Además, los síntomas únicos de la transición de la menopausia y la posmenopausia, incluyendo SVM y sequedad vaginal, tienen el potencial de magnificar o complicar los síntomas individuales y la experiencia clínica global de trastornos depresivos durante esta etapa.[58] Además, la depresión puede afectar la apreciación de un individuo del grado de la molestia de los síntomas somáticos comúnmente encontrados durante la transición de la menopausia; por lo tanto, se amplía aún más el efecto de los síntomas en la calidad de vida[59].

Síntomas vasomotores y sueño

Se ha estudiado la interrelación entre los síntomas depresivos, SVM, y los trastornos del sueño. La teoría del dominó afirma que los sudores nocturnos pueden estar relacionados causalmente con los disturbios del sueño que, a su vez, están relacionados causalmente con síntomas depresivos.[60] Estudios posteriores han apoyado algunos aspectos de esta teoría y cuestionaron a otros.[61] Un estudio que examina los

efectos de SVM en el sueño a través de la inducción por el agonista de liberador de gonadotropinas demostró una relación causal entre SVM y dificultad para dormir.[62] En la cohorte de POAS, donde todas las mujeres eran premenopáusicas al inicio del estudio, los síntomas depresivos fueron más propensos a preceder a SVM en la transición menopaúsica entre las mujeres que no tenían experiencia de cualquiera de los síntomas antes de la transición; los hallazgos que desafían las relaciones causales de la teoría de dominó como explicación universal de la asociación entre estos síntomas[63].

Estudios experimentales que examinan la relación del estado de ánimo con SVM concurrente y trastornos del sueño han usado agonistas liberadores de gonadotropina para inducir síntomas en mujeres sanas no deprimidas[64] y, por separado, han aleatorizado mujeres con un MDE a terapia de estrógeno o placebo.[65,66] Estos estudios han demostrado que para mujeres sin MDE, la aparición de síntomas depresivos con los agonistas hormonales está relacionada con la aparición de perturbación del sueño, específicamente la interrupción del sueño, y con el inicio de SVM nocturnos, pero no SVM diurnos.[64] En contraste, entre mujeres con MDE aleatorizado a terapia con estrógenos, los síntomas depresivos mejoran en concierto con la mejora en la alteración del sueño, pero no en asociación con SVM.[66] Estudios epidemiológicos han demostrado de manera similar que los SVM están vinculados con riesgo de desarrollar síntomas depresivos posteriores,[24,26,65,66] pero no MDE,[23,26] aunque hay una tendencia estadística hacia una asociación de SVM con posterior aparición de primeros inicios en toda la vida de MDD en el SWAN[23]. Y un estudio POAS temprano mostró una asociación significativa entre SVM y nuevos inicios de MDD.[27] En conjunto, estos estudios experimentales y epidemiológicos proporcionan evidencia de que la relación entre los síntomas depresivos y SVM difiere entre aquellas mujeres con y sin MDE, con asociaciones observadas casi exclusivamente entre aquellas sin MDE.[67] La alteración del sueño se ha relacionado con la depresión en mujeres de mediana edad. En mujeres con SVM, las características del sueño que distinguen a aquellas con versus aquellas sin el trastorno depresivo incluye latencia prolongada del inicio del sueño, y reducción de la calidad percibida del sueño, la eficiencia del sueño, y duración total del sueño.[61] Sobre la base de estos estudios, parece que los SVM están relacionados causalmente con la dificultad para dormir.

La dificultad para dormir, a su vez, parece estar asociada con síntomas depresivos.[64,66] La transición de la menopausia y la posmenopausia natural o quirúrgica temprana pueden superponerse y los síntomas compuestos son comunes a la depresión.

Cognición:

La depresión y la menopausia en sí pueden ejercer efectos sobre la concentración, lo que dificulta su desenredo de aportaciones individuales. [53,57] Quejas subjetivas de cambios cognitivos son comunes durante la transición menopaúsica; estudios longitudinales del SWAN proporcionan alguna validación objetiva de las quejas subjetivas porque demuestran un deterioro transitorio en el aprendizaje durante la transición a la menopausia.[68] Los síntomas depresivos y la ansiedad concurrentes se asociaron con una velocidad de procesamiento más lenta y la ansiedad también se asoció con peor memoria, pero los síntomas no representaron un menor rendimiento en la perimenopausia tardía en comparación con la premenopausia.[69] Consistente con el SWAN, los POAS demostraron una disminución en el aprendizaje y el recuerdo en mujeres que transitaron a través de la menopausia incluso después de tener en cuenta la edad, la depresión, la ansiedad y otros factores.

Eso puede influir en la cognición.[70] En mujeres de mediana edad con depresión también puede presentarse una ralentización cognitiva concurrente y los déficits en la codificación y, por lo tanto, tienen el potencial de amplificar los cambios cognitivos existentes durante la transición menopáusica.[69,71]

Fatiga:

Además de los rasgos neurovegetativos seleccionados de la depresión (disminución de energía, aumento del apetito), pueden superponerse quejas subjetivas compuestas de fatiga así como aumentos de peso comúnmente reporta-

dos durante y después de la transición a la menopausia.[72]

Función sexual:

Cambios genitourinarios que acompañan la menopausia pueden afectar la función sexual y el deseo[73].

La disminución de la libido también puede ser un síntoma de depresión.[74]

El doble efecto de la depresión y la transición de la menopausia en el deseo sexual y el rendimiento puede ser un efecto aditivo;[75] esto puede ser especialmente cierto para la menopausia quirúrgica.[76,77]

Incontinencia urinaria:[80-82]

Existe una pequeña e inconsistente literatura que sugiere una asociación bidireccional entre la incontinencia urinaria y la depresión en mujeres de mediana edad. Estudios de cohorte han encontrado que los síntomas depresivos son un factor de riesgo para la incontinencia urinaria persistente.[78,79] Otros estudios transversales han informado que las mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria tienen más probabilidades de tener síntomas depresivos y de ansiedad[80]. En contraste, otros estudios no han observado un vínculo claro entre la depresión y la incontinencia urinaria en mujeres de mediana edad con depresión.[22,23] La base de esta asociación potencial no se entiende, pero podría estar relacionada con la disminución de los niveles de serotonina en el sistema nervioso central que se han correlacionado con el aumento de la frecuencia urinaria y contracciones de la vejiga[81,82].

¿Cuáles son los desafíos psicosociales únicos asociados con la transición de la menopausia que podrían contribuir a síntomas depresivos?

Los factores psicosociales observados durante la menopausia, la transición y la posmenopausia pueden ser exclusivos de la mediana edad.

Los estudios postulan los síntomas depresivos, previamente denominados «melancolía involutiva»,[83] expresión que surgió de un fenómeno de «nido vacío». Es decir que las mujeres pueden ser propensas a síntomas depresivos cuando los niños abandonan el hogar.[84] Esta teoría desde entonces ha sido refutada con datos empíricos que sugieren una mejoría del bienestar en las mujeres cuando los niños se van del hogar y ningún efecto del retorno de los hijos adultos («puerta giratoria») sobre el estado de ánimo.[85] No obstante, la menopausia puede representar un momento singularmente desafiante para las mujeres.

Las mujeres se enfrentan a una serie de factores estresantes que incluyen el cuidado de padres ancianos, la muerte de los padres, enfermedad médica en sí mismas y en la familia, además de las secuelas emocionales y físicas de la menopausia quirúrgica y otros problemas de salud que son comunes en esta etapa de la vida, los niños que abandonan el hogar, y cambios en el estado civil con el inicio del parto a una edad cada vez más tardía; así, las mujeres se enfrentan a menudo con la doble responsabilidad de criar niños pequeños en medio del cuidado del envejecimiento de los padres mientras navegan por sus carreras y consiguen desafíos.

Estas múltiples demandas a menudo se enfrentan sin apoyos, en lugar de identificar o abordar la angustia consiguiente colocada en una mujer durante esta etapa.

¿Qué medidas de tamizaje se han validado para la evaluación de la depresión y síntomas depresivos?

Hay varias medidas de tamizaje general validadas para la clínica, incluido –pero no exclusivo– el PHQ-9, que puede ser utilizado para la determinación categórica de los diagnósticos de trastornos del estado de ánimo.

Durante la transición de la menopausia como lo son en otras poblaciones, en entornos de investigación, cuestionarios como el del Centro de Estudios Epidemiológicos, Escala de Depresión (CES-D), así como el Inventario Rápido de Depresores Sintomatología-autoinforme, también puede ser útil para capturar la gravedad de los síntomas y son predictivos, aunque no diagnósticos, de DMD durante la mediana edad.[86,87] Es importante señalar que varios síntomas comunes de la transición de la menopausia (SVM, cambios cognitivos, alteraciones del sueño) pueden afectar la puntuación.

HDRS también se utiliza comúnmente en estudios de investigación, y es administrado por un médico.[88] Un trastorno del estado de ánimo específico para la menopausia.

La escala aún no existe, pero otras escalas de medición específica de los síntomas y la calidad de vida (QOL) de la menopausia han sido validadas.

Los parámetros más generales pueden ser útiles. La Escala de Calificación de Menopausia (MRS) incorpora un rango de medidas perimenopáusicas que incluyen pero no son exclusivas del estado de ánimo, la libido y la sequedad vaginal.[89] La escala de calidad de vida específica de la menopausia (MENQOL) evalúa e identifica aspectos psicológicos y parámetros somáticos que afectan la calidad de vida durante la transición de la menopausia.[90] Otras escalas de uso común incluyen la Escala climática de Greene y escala de calidad de vida.[91,92]

Aunque estas escalas abordan dominios de síntomas psiquiátricos, no distinguen la angustia de la depresión mayor o depresión subsindrómica. Además, tampoco capturan necesariamente la duración de los síntomas o el efecto de alteración del estado de ánimo en la función.

Efectos terapéuticos de medicamentos antidepresivos para la depresión clínica en mujeres peri y posmenopáusicas

¿Cuáles son los efectos terapéuticos de los antidepresivos sobre MDE en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas?

Dos grandes ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, examinaron la eficacia de la desvenlafaxina para el TDM en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas y definieron el uso de Criterios de STRAW.[93,94] El tratamiento a corto plazo con dosis de 50 mg y 100-200 mg de desvenlafaxina condujo a significativas mejoras en los síntomas depresivos en comparación con placebo.[93,94] Análisis *post hoc* de datos agrupados de estos ensayos mostraron una mejoría significativa con desvenlafaxina en los subgrupos de perimenopáusicas y posmenopáusicas, incluyendo una menor carga de síntomas y unas mayores tasas de remisión.[95,96] Hasta la fecha, no se han estudiado otros antidepresivos en grandes ensayos aleatorios controlados con placebo de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas bien definidos con TDM.

Ha habido una serie de pequeños estudios abiertos de otros antidepresivos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; citalopram, escitalopram, vortioxetina), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN; venlafaxina, duloxetina) y mirtazapina para tratar el TDM en la perimenopausia y mujeres posmenopáusicas, que han demostrado un efecto positivo en el estado de ánimo, así como SVM, sueño, ansiedad y dolor.[97-99,100-103] Bupropión, un inhibidor de la recaptación norepinefrina-dopamina (NDRI), a veces se prescribe solo o en combinación con un SSRI/SNRI para mujeres perimenopáusicas porque no produce tanto aumento de peso, disfunción sexual o somnolencia como ISRS/ISRS[104]. Sin embargo, no hay ECAs de bupropión en la mujer perimenopáusica.

¿Existen diferencias en la eficacia entre los tipos de antidepresivos en el tratamiento de mujeres peri o posmenopáusicas con TDM?

Un gran ensayo aleatorizado doble ciego comparó el SNRI desvenlafaxina y el SSRI escitalopram en MDD en mujeres posmenopáusicas definidas utilizando criterios de STRAW; no se observó diferencia significativa en la eficacia después de 8 semanas de tratamiento de fase aguda, ni después de 6 meses de fase de tratamiento de continuación.[105] Estos hallazgos estuvieron en contraste con un análisis previo de un gran conjunto de datos agrupados por sexo y edad (usando un límite de 50) comparando las tasas de remisión con venlafaxina, ISRS o placebo que encontró una ventaja significativa en tasas de remisión que favorecen la venlafaxina SNRI sobre los SSRI en mujeres mayores.[106] Otros análisis *post hoc* de datos de ensayo clínico sobre el estado de la menopausia definida por edad no mostraron diferencias en la eficacia de la SNR venlafaxina frente a la ISRS fluoxetina en mujeres más jóvenes o mayores.[107] Del mismo modo, un conjunto de análisis de ensayos de etiqueta abierta no mostró diferencias en tasas de res-

puesta a la reboxetina, sertralina o venlafaxina en mujeres mayores y jóvenes.[108] Algunos estudios han observado un efecto superior de un ISRS sobre un inhibidor de la captación (NRI) tricíclico o norepinefrínico en mujeres premenopáusicas, pero no se encontraron diferencias en mujeres posmenopáusicas en estos estudios[109-111].

¿Existen respuestas clínicas a los antidepresivos según el estado de la menopausia?

Los estudios han examinado si existen diferencias en la respuesta de los antidepresivos en mujeres premenopáusicas frente a posmenopáusicas, y todos utilizan la edad como una variable proxy para el estado de la menopausia. En el análisis combinado de los ensayos clínicos de venlafaxina, ISRS y placebos discutidos anteriormente, se observó una respuesta más pobre a los ISRS en la posmenopausia en comparación con las mujeres premenopáusicas, mientras que la respuesta a venlafaxina no difirió según el estado de la menopausia[106]. Otro análisis agrupado no mostró diferencias en la respuesta antidepresiva a ningún bupropión o ISRS por estado de menopausia,[112] ni tampoco una gran estudio de venlafaxina y fluoxetina.[107] Al igual que en el estudio Thase 2005[106], varios estudios abiertos han demostrado una resistencia relativa a los ISRS y otros antidepresivos en mujeres posmenopáusicas versus premenopáusicas; otros[113-115] no encontraron una diferencia por estado de menopausia.[111,116-118] Solo un estudio examinó el estado de la menopausia como un predictor de la recurrencia de la depresión durante el tratamiento con antidepresivos; las tasas de recurrencia de la TDM durante el tratamiento con venlafaxina o fluoxetina no difirieron en mujeres premenopáusicas versus posmenopáusicas[107].

¿El tratamiento con estrógenos mejora la respuesta antidepresiva en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas?

Dos análisis *post hoc* de estudios aleatorizados controlados con placebo de ISRS en mujeres mayores con MDD encontraron una intervención entre el uso de la terapia concomitante de estrógeno y el efecto del tratamiento antidepresivo, lo que sugiere que el estrógeno puede aumentar la respuesta antidepresiva a los ISRS en mujeres deprimidas posmenopáusicas.[119,120] Dos ensayos pequeños de etiqueta abierta mostraron una respuesta mayor o acelerada a los ISRS en mujeres posmenopáusicas que también tomaron estrógeno,[121,122] mientras los otros estudios no mostraron diferencias en las tasas de respuesta o remisión en mujeres con depresión peri o posmenopáusicas tratadas con ISRS que tomaron versus no tomaron estrógeno[123,124]. En el análisis del gran conjunto de datos de los ensayos de venlafaxina, ISRS y placebo que se discutió anteriormente, el uso concomitante de TH en mujeres posmenopáusicas eliminó la disparidad en las tasas de respuesta a los ISRS en las mujeres pre vs. posmenopáusicas; la TH no afectó las respuestas a la venlafaxina.[106] En un pequeño estudio ciego controlado con estrógeno, el aumento de estrógenos mejoró la respuesta antidepresiva en mujeres perimenopáusicas con TDM en remisión parcial.[125]

Referencias

1. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815-22.
2. Soares CN, Maki PM. Menopausal transition, mood, and cognition: an integrated view to close the gaps. *Menopause* 2010;17:812-4.
3. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:599-611.
4. Arpels JC. The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996;41:633-9.
5. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biological Psychiatry* 1998;44:839-50.
6. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry* 2011;72:e1563-e1569.
7. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32:119-32.

8. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:3-8.

9. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371:1200-10.

10. The 2017 hormone therapy position statement of The North AmericanMenopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53.

11. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22:1155-72.

12. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder third edition. *Am J Psychiatry* 2010;167:1.

13. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop þ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19:387-95.

14. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007;103:267-72.

15. 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;32:539-49.

16. Bromberger JT, Harlow S, Avis N, Kravitz HM, Cordal A. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middleaged women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am J Public Health* 2004;94:1378-85.

17. Brown JP, Gallicchio L, Flaws JA, Tracy JK. Relations among menopausal symptoms, sleep disturbance and depressive symptoms in midlife. *Maturitas* 2009;62:184-9.

18. Lin HL, Hsiao MC, Liu YT, Chang CM. Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population-based study in Taiwan. *Climacteric* 2013;16:381-6.

19. Maki PM, Rubin LH, Cohen M, et al. Depressive symptoms are increased in the early perimenopausal stage in ethnically diverse human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virusuninfected women. *Menopause* 2012;19:1215-23.

20. Timur S, Sahin NH. The prevalence of depression symptoms and influencing factors among perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:545-51.

21. Mauas V, Kopala-Sibley DC, Zuroff DC. Depressive symptoms in the transition to menopause: the roles of irritability, personality vulnerability, and self-regulation. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:279-89.

22. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med* 2011;41:1879-88.

23. 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;45:1653-64.

24. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal MAKI ET AL 14 Menopause, 2018;25(10). The North American Menopause Society Copyright _ 2018 The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited. transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:598-607.

25. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatry* 2014;71:36-43.

26. 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;63:375-82.

27. 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.

28. Morrison MF, Freeman EW, Lin H, Sammel MD. Higher DHEA-S (dehydroepiandrosterone sulfate) levels are associated with depressive symptoms during the menopausal

transition: results from the PENN Ovarian Aging Study. *Arch Womens Ment Health* 2011;14: 375-82.

29. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell S. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-32.

30. 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;63:385-90.

31. Harlow BL, MacLehose RF, Smolenski DJ, et al. Disparate rates of newonset depression during the menopausal transition in 2 community based populations: real, or really wrong? *Am J Epidemiol* 2013;177:1148-1156.

32. Bromberger JT, Kravitz HM, Matthews K, Youk A, Brown C, Feng W. Predictors of first lifetime episodes of major depression in midlife women. *Psychol Med* 2009;39:55-64.

33. Darwish M, Atlantis E, Mohamed-Taysir T. Psychological outcomes after hysterectomy for benign conditions: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:5-19.

34. Chou PH, Lin CH, Cheng C, et al. Risk of depressive disorders in women undergoing hysterectomy: A population-based follow-up study. *J Psychiatr Res* 2015;68:186-91.

35. Wilson L, Pandeya N, Byles J, Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;1-12.

36. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-9.

37. Gibson CJ, Joffe H, Bromberger JT, et al. Mood symptoms after natural menopause and hysterectomy with and without bilateral oophorectomy among women in midlife. *Obstet Gynecol* 2012;119:935-41.

38. Sherwin BB, Gelfand MM. Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:325-35.

39. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POIWebber L, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926-37.

40. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278-E287.

41. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167-74.

42. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428-37.

43. Dennerstein L, Guthrie JR, Clark M, Lehert P, Henderson VW. A population-based study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* 2004;11:563-68.

44. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-44.

45. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol* 1992;4:37-46.

46. Kornstein SG, Young EA, Harvey AT, et al. The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women. *Menopause* 2010;17:828-39.

47. Harsh V, Meltzer-Brody S, Rubinow DR, Schmidt PJ. Reproductive aging, sex steroids, and mood disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17:87-102.

48. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001;91:1435-42.

49. Shifren JL, Avis NE. Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality. *Menopause* 2007;14:586-91.

50. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-51). *American Psychiatric Pub*; 2013.

51. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal

transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111:127-36.

52. Marsh WK, Gershenson B, Rothschild AJ. Symptom severity of bipolar disorder during the menopausal transition. *Int J Bipolar Disord* 2015;3:35.

53. Soares CN, Taylor V. Effects and management of the menopausal transition in women with depression and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 9):16-21.

54. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003;10:19-28.

55. Wilson LF, Pandeya N, Byles J, Mishra GD. Hot flushes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: The role of hysterectomy with ovarian conservation. *Maturitas* 2016;91:1-7.

56. Woods NF, Hohensee C, Carpenter JS, et al. Symptom clusters among MsFLASH clinical trial participants. *Menopause* 2016;23:158-65.

57. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198-206.

58. Joffe H, Soares CN, Cohen LS. Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:563-80.

59. Seritan AL, Iosif AM, Park JH, DeatherageHand D, Sweet RL, Gold EB. Self-reported anxiety, depressive, and vasomotor symptoms: a study of perimenopausal women presenting to a specialized midlife assessment center. *Menopause* 2010;17:410-5.

60. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977;4:31-47.

61. Joffe H, Soares CN, Thurston RC, White DP, Cohen LS, Hall JE. Depression is associated with worse objectively and subjectively measured sleep, but not more frequent awakenings, in women with vasomotor symptoms. *Menopause* 2009;16:671-9.

62. Joffe H, Crawford S, Economou N, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist model demonstrates that nocturnal hot flashes interrupt objective sleep. *Sleep* 2013;36:1977-85.

63. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:728-34.

64. Joffe H, Crawford SL, Freeman MP, et al. Independent Contributions of Nocturnal Hot Flashes and Sleep Disturbance to Depression in Estrogen-Deprived Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3847-55.

65. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.

66. Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1044-E1054.

67. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014;77:111-7.

68. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-57.

69. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2010;171:1214-24.

70. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3829-38.

71. Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:111-9.

72. Baune BT, Stuart M, Gilmour A, Wersching H, Arolt V, Berger K. Moderators of the relationship between depression and cardiovascular disorders: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:478-92. Perimenopausal Depression Guidelines *Menopause*, 2018;25(10), 15 Copyright 2018 The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

73. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P.

Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063-8.

74. Derogatis LR, Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2008;5:289-300.

75. Prairie BA, Wisniewski SR, Luther J, et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep, and sexual problems in midlife women: cross sectional data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:119-26.

76. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254-61.

77. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006;24:3576-82.

78. Maserejian NN, Minassian VA, Chen S, Hall SA, McKinlay JB, Tennstedt SL. Treatment status and risk factors for incidence and persistence of urinary incontinence in women. *Int Urogynecol J* 2014;25:775-82.

79. Devore EE, Minassian VA, Grodstein F. Factors associated with persistent urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209: 145e1-6.

80. Cagnacci A, Palma F, Carbone MM, Grandi G, Xholli A. Association between urinary incontinence and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2017;24: 77-84.

81. Lai HH, Shen BX, Rawal A, Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *Bmc Urology* 2016;16:60.

82. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002;59:30-6.

83. Kraepelin E. Psychiatrie; ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 8, vollständig umgearb. Aufl. ed. Leipzig: Barth; 1909.

84. Harkins EB. Effects of Empty Nest Transition on Self-Report of Psychological and Physical Well-Being. *J Marriage Fam* 1978;40:549-56.

85. Dennerstein L, Dudley E, Guthrie J. Empty nest or revolving door? A prospective study of women's quality of life in midlife during the phase of children leaving and re-entering the home. *Psychol Med* 2002;32:545-50.

86. Knight RG, Williams S, McGee R, Olaman 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.

87. Reilly TJ, MacGillivray SA, Reid IC, Cameron IM. Psychometric properties of the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2015;60:132-40.

88. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.

89. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.

90. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 2008;61:107-21.

91. Greene JG. Factor Analytic Study of Climacteric Symptoms. *J Psychosom Res* 1976;20:425-30.

92. Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. *Menopause* 2002;9:402-10.

93. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musgnung JJ, Guico-Pabia CJ. Shortterm efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebocontrolled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1088-96.

94. Clayton AH, Kornstein SG, Dunlop BW, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1010-17.

95. Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major

depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:281-90.

96. Kornstein SG, Clayton A, Bao W, Guico-Pabia CJ. Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause* 2014;21:799-806.

97. Joffe H, Groninger H, Soares CN, Nonacs R, Cohen LS. An open trial of mirtazapine in menopausal women with depression unresponsive to estrogen replacement therapy. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:999-1004.

98. 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.

99. Soares CN, Poitras JR, Prouty J, Alexander AB, Shifren JL, Cohen LS. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry* 2003;64: 473-79.

100. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13:780-86.

101. 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;22:94-7.

102. Freeman MP, Hill R, Brumbach BH. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:857-61.

103. Freeman MP, Cheng LJ, Moustafa D, et al. Vortioxetine for major depressive disorder, vasomotor, and cognitive symptoms associated with the menopausal transition. *Ann Clin Psychiatry* 2017;29:249-57.

104. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259-66.

105. Soares CN, Thase ME, Clayton A, et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause* 2010;17:700-11.

106. Thase ME, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein SG. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:609-16.

107. Kornstein SG, Pedersen RD, Holland PJ, et al. Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:62-8.

108. Eker SS, Kirli S, Akkaya C, Cangur S, Sarandol A. Are there differences between serotonergic, noradrenergic and dual acting antidepressants in the treatment of depressed women? *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:400-8.

109. 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.

110. Martenyi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:227-32.

111. Vermeiden M, van den Broek WW, Mulder PG, Birkenhager TK. Influence of gender and menopausal status on antidepressant treatment response in depressed inpatients. *J Psychopharmacol* 2010;24:497-502.

112. Papakostas GI, Kornstein SG, Clayton AH, et al. Relative antidepressant efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: gender-age interactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:226-9.

113. Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:405-7.

114. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* 2006;93:53-60.

115. Pae CU, Mandelli L, Kim TS, et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother* 2009;63:228-35. Maki et al. 16 Menopause, 2018;25(10). The North American Menopause Society Copyright 2018. The North American Menopause Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

116. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *Am J Psychiatry* 2002;159:1848-54.

117. Parker G, Parker K, Austin MP, Mitchell P, Brotchie H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies. *Psychol Med* 2003;33:1473-7.

118. Cassano P, Soares CN, Cusin C, Mascarini A, Cohen LS, Fava M. Antidepressant response and well-being in pre-, peri- and postmenopausal women with major depressive disorder treated with fluoxetine. *Psychother Psychosom* 2005;74:362-5.

119. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:97-106.

120. Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:393-9.

121. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L. Estrogen-replacement therapy for depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:1738.

122. Zanardi R, Rossini D, Magri L, Malaguti A, Colombo C, Smeraldi E. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:400-5.

123. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55:11-7.

124. Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, et al. Do Menopausal Status and Use of Hormone Therapy Affect Antidepressant Treatment Response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR_D) Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:121-31.

125. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:774-80.