Una mirada fresca al estado de ánimo, las hormonas y la menopausia

Taking a fresh look at mood, hormones, and menopause

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

La depresión, con o sin ansiedad concomitante, es una de las afecciones médicas más comunes del mundo. La depresión afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres y puede causar un deterioro significativo. Se han reconocido ventanas de vulnerabilidad relacionadas con la fase reproductiva para la depresión (nueva o recurrente), incluida la transición a la menopausia. La depresión de la mediana edad probablemente está influenciada por factores relacionados o no con la menopausia. Los antidepresivos y la terapia cognitiva conductual siguen siendo opciones de tratamiento de primera línea para el trastorno depresivo mayor moderado a severo en cualquier momento, con eficacia y tolerabilidad comprobadas en mujeres de mediana edad. El estradiol transdérmico también puede ser parte del arsenal de tratamiento, pero su uso como profilaxis contra los síntomas depresivos de la mediana edad, aunque prometedor, merece una mayor investigación.

Depresión en las mujeres: ¿por qué debería importarnos?

La depresión con o sin ansiedad es una de las condiciones más incapacitantes en todo el mundo, que afecta a aproximadamente 300 millones de personas (datos de la OMS) y a menudo conduce a una carga sustancial (personal, social, económica). Las mujeres se ven desproporcionadamente más afectadas que los hombres, pues experimentan un riesgo dos veces mayor (en promedio) a lo largo de su vida.[1] Tal aumento en el riesgo podría explicarse en parte por las diferencias en la genética y los determinantes socioeconómicos de la salud, las diferentes estrategias de afrontamiento y la sensibilidad a las fluctuaciones hormonales.

En las últimas dos décadas, hemos sido testigos de un cambio de paradigma en nuestra comprensión de los trastornos del estado de ánimo en las mujeres. La investigación ha demostrado que algunas, pero no todas las mujeres, pueden experimentar una mayor vulnerabilidad a la depresión en ciertas etapas reproductivas (o ventanas) a lo largo de la vida.[2] El concepto de ventanas de vulnerabilidad respalda la noción de episodios depresivos relacionados con la fase reproductiva. Tales episodios podrían estar parcialmente asociados con una mayor sensibilidad a los cambios en el medio hormonal que ocurren durante la fase lútea del ciclo menstrual, el período posparto y la transición a la menopausia.[3]

Clínicamente, se debe hacer una distinción entre los síntomas depresivos (que no cumplen completamente los criterios para la depresión) y los trastornos depresivos mayores (MDD); episodios nuevos o recurrentes). Los síntomas depresivos (bajo estado de ánimo, disminución de la motivación y del disfrute de las actividades habituales, interrupción del sueño) ocurren con más frecuencia que el MDD; si son crónicos, también conducen a un deterioro psicosocial y a una peor calidad de vida.[4] Los episodios de trastorno depresivo mayor (inicio nuevo o recurrente), aunque son menos comunes que los

* Queen's University School of Medicine, Kingston, Ontario. Released December 10, 2019.

síntomas depresivos, aún ocurren con mayor frecuencia durante las ventanas de vulnerabilidad; algunos sugieren un riesgo de MDD de 2 a 4 veces mayor durante la transición a la menopausia en comparación con los años premenopáusicos o posmenopáusicos.[5]

Todavía existe cierta controversia en torno a la existencia de depresión asociada a la menopausia como una entidad clínica distinta. Es innegable que las mujeres de mediana edad pueden experimentar y verse afectadas negativamente por síntomas vasomotores (VMS), problemas de sueño, cambios en el funcionamiento sexual y una miríada de eventos estresantes de la vida. Sin embargo, diagnosticar la depresión en la mediana edad puede ser un desafío debido a los diferentes enfoques metodológicos.

Factores de riesgo relacionados con el continuo versus factores de riesgo relacionados con la ventana

Los factores de riesgo de MDD y síntomas depresivos durante los años de la mediana edad se pueden clasificar en dos grupos: 1) factores de riesgo relacionados con el continuo y 2) factores de riesgo relacionados con la ventana.

Los factores de riesgo relacionados con el continuo tienen mayor probabilidad de ser generalizados a lo largo de la vida y actuar como factores moderadores. Estos incluyen factores demográficos o socioeconómicos (p. ej., desempleo, baja educación); factores relacionados con la salud (p. ej., mayor índice de masa corporal, ser fumador, tener afecciones médicas crónicas); y factores psicosociales (por ejemplo, poco apoyo social, eventos estresantes de la vida). El predictor más fuerte para MDD durante los años de la mediana edad es un episodio depresivo previo; un historial de síntomas del estado de ánimo relacionados con las hormonas (síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual o depresión posparto) está moderadamente relacionado con síntomas depresivos durante la transición a la menopausia.

Los factores de riesgo relacionados con las ventanas parecen estar relacionados con el tiempo o el contexto y probablemente actúen como factores precipitantes. Incluyen variaciones hormonales durante la transición (fluctuaciones más amplias en los niveles de hormona foliculoestimulante y estradiol); síntomas de la menopausia (presencia/gravedad de SVM y trastornos del sueño); salud disminuida (peor salud general y baja función debido a condiciones médicas crónicas); y estresores psicosociales (eventos vitales estresantes, particularmente cuando ocurren cerca de la transición a la menopausia).

Comprender la contribución de distintos factores de riesgo a la aparición y gravedad de los síntomas depresivos y/o MDD durante los años de la menopausia es esencial para las estrategias terapéuticas personalizadas, tanto hormonales como no hormonales.

¿Cuándo debemos considerar las hormonas, los antidepresivos y las psicoterapias?

Los antidepresivos y las psicoterapias basadas en el comportamiento (p. ej., terapia cognitivo-conductual, TCC) siguen siendo los tratamientos de primera línea para el TDM en cualquier momento de la vida, incluidos los años de la mediana edad. Como regla general, para los episodios recurrentes, una respuesta previa a un antidepresivo específico (agente, clase) debe guiar las decisiones para el inicio farmacológico. Para aquellos que experimentan un nuevo inicio de depresión, aquellos sin experiencia al tratamiento, o aquellos que han tenido una respuesta parcial/nula a los antidepresivos en el pasado, la evidencia existente respalda la eficacia y la tolerabilidad de varios inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, incluyendo fluoxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, duloxetina, desvenlafaxina y vortioxetina, a las dosis habituales.[5]

Aunque ningún agente ha demostrado una eficacia superior para el tratamiento de la depresión de la mediana edad, se deben tener en cuenta algunos puntos clave. Primero, los datos sobre tolerabilidad y adherencia al tratamiento podrían guiar la discusión inicial, particularmente cuando la disfunción sexual y los cambios en el metabolismo o el peso son importantes preocupaciones concurrentes. En segundo lu-

gar, los datos sobre la eficacia de algunos agentes para la mejora de los síntomas relacionados con la menopausia (sofocos, dolor, sueño interrumpido) y la calidad de vida en general podrían aportar aún más a la discusión, aunque las dosis para los síntomas de la menopausia tienden a ser más bajas que las dosis utilizadas para tratar MDD. Por último, los datos sobre seguridad de los medicamentos (p. ej., interacciones farmacológicas) deben considerarse porque a menudo se requieren múltiples medicamentos prescritos a mujeres en la mediana edad.[7] Las intervenciones basadas en el comportamiento, como la TCC (sola o en combinación con antidepresivos) han demostrado eficacia para la depresión y los síntomas relacionados con la menopausia, incluidos los problemas del sueño y las molestias vasomotoras.[8] Brindar a las pacientes opciones para buscar medicamentos, terapia conductual, o ambas, ha demostrado mejora los resultados.

Las terapias basadas en estrógenos, particularmente el estradiol transdérmico (0,05-0,1 mg/d) han mostrado efectos antidepresivos similares a los observados con los agentes antidepresivos clásicos, particularmente para mujeres perimenopáusicas con MDD con o sin VMS concomitante. El estradiol transdérmico se incluyó en las Guías clínicas de 2016 de la Red canadiense para los tratamientos del estado de ánimo y la ansiedad (CANMAT) como un tratamiento de segunda línea (evidencia de nivel 2) para el tratamiento de MDD durante la perimenopausia.[9] Sin embargo, la misma intervención hormonal no logró mostrar eficacia para el MDD en mujeres posmenopáusicas, lo que sugiere que la transición a la menopausia podría no solo ser una ventana crítica de riesgo de depresión, sino también una oportunidad para los beneficios antidepresivos del estrógeno durante la mediana edad.[6]

Un ensayo aleatorizado investigó la eficacia del estrógeno en la prevención de la aparición de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas tempranas.[10] Las participantes (n= 172) recibieron estradiol transdérmico (0,1 mg/día) más progesterona micronizada oral intermitente (200 mg/día para 12 días cada 3 meses o placebo [parches y pastillas] durante 12 meses). Aquellas que recibieron terapia hormonal activa (TH) tuvieron menos probabilidades de desarrollar síntomas depresivos en comparación con las mujeres que recibieron placebo (32,3% vs. 17,3%; RR, 2,5; intervalo de confianza del 95%, 1,1-5,7; P = 0.03). Las mujeres en la perimenopausia temprana y las mujeres que habían experimentado eventos vitales más estresantes en los 6 meses anteriores a la intervención se beneficiaron más de esta estrategia preventiva. Los síntomas vasomotores y la historia previa de MDD no modificaron el efecto preventivo de la TH contra los síntomas depresivos.

Los médicos deben considerar todas las opciones disponibles para determinar mejor los tratamientos individualizados para mujeres sintomáticas de mediana edad. Con base en los datos existentes, las pautas y la opinión de expertos, se puede argumentar para un breve ensayo inicial (2 a 6 semanas) de estradiol transdérmico para una mujer perimenopáusica que se presenta con SVM molestos y síntomas depresivos concurrentes. La terapia con estradiol también puede ser una estrategia de primera línea apropiada para aquellas mujeres con depresión que no pueden o no desean iniciar el tratamiento con antidepresivos. Después de la breve prueba inicial de estrógenos, la necesidad de tratamiento antidepresivo (ya sea en monoterapia o en combinación con estrógenos) y/o terapias basadas en el comportamiento podrían ser reevaluada. Los datos sobre el efecto de varios progestágenos (progestágenos versus progesterona) en los trastornos depresivos relacionados con la perimenopausia son bastante escasos; se usó progesterona micronizada oral intermitente en algunos ensayos, con buena tolerabilidad. Si fuera necesario, se podrían considerar otras estrategias de tratamiento emergentes para la depresión, como la estimulación magnética transcraneal y la ketamina, a pesar de la falta de estudios específicos sobre la depresión en la mediana edad.

El uso profiláctico de la TH contra los síntomas depresivos durante la transición a la menopausia es prometedor, particularmente para las mujeres que experimentan eventos estresantes de la vida o para aquellas con antecedentes de síntomas del estado de ánimo relacionados con la fase reproductiva. Sin embargo, su adopción más amplia dependerá de más estudios y ensayos

más grandes para confirmar la eficacia y seguridad de dicho enfoque.

Referencias

1. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:599-611.
2. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:331-343.
3. Schiller CE, Johnson SL, Abate AC, Schmidt PJ, Rubinow DR. Reproductive steroid regulation of mood and behavior. *Compr Physiol 2016*;6:1135-1160.
4. Pietrzak RH, Kinley J, Afifi TO, Enns MW, Fawcett J, Sareen J. Subsyndromal depression in the United States: prevalence, course, and risk for incident psychiatric outcomes. *Psychol Med* 2013;43:1401-1414.
5. Soares CN. Depression and menopause: current knowledge and clinical recommendations for a critical window. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40:239-254.
6. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198-206.
7. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al; 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. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause* 2018;25:1069-1085.
8. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:913-920.
9. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry* 2016;61:588-603.
10. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149-157.

Declaraciones

Dr. Soares informa que es consultor y pertenece a la junta asesora en Lundbeck, Otsuka; y que recibe apoyo para la investigación de Ontario Research Fund, Ontario Brain Institute, AHSC AFP Innovation Fund.