

Psychiatric Times

El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y la salud mental de la mujer: SOP, trastorno disfórico premenstrual y perimenopausia

Janna S. Gordon-Elliott, MD, Carrie L. Ernst, MD, Madeleine E. Fersh, MD, Elizabeth Albertini, MD, Shari I. Lusskin, MD y Margaret Altemus, MD

La Dra. Gordon-Elliott es Profesora Adjunta de Psiquiatría Clínica, Hospital Presbiteriano de Nueva York/Facultad de Medicina Weill Cornell; la Dra. Ernst es Profesora Asociada de Psiquiatría, Facultad de Medicina Icahn, Hospital Mount Sinai, Nueva York; la Dra. Fersh es Profesora Adjunta de Psiquiatría, Long Island Jewish Medical Center/Facultad de Medicina Hofstra Northwell, Hempstead, NY; la Dra. Albertini es Profesora Adjunta de Psiquiatría, Facultad de Medicina Icahn, Hospital Mount Sinai; la Dra. Lusskin es Profesora Clínica de Psiquiatría, Obstetricia, Ginecología y Ciencias de la Reproducción, Facultad de Medicina Icahn, Hospital Mount Sinai; la Dra. Altemus es Profesora Asociada de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT.

Existen numerosos trastornos psiquiátricos más prevalentes en las mujeres durante la edad reproductiva y en etapas de la vida asociadas con cambios hormonales. Se ha vinculado al sistema neuroendócrino, incluidos los circuitos cerebrales centrales, las funciones gonadales y otros órganos blanco, con el desarrollo de trastornos psiquiátricos, como los trastornos cognitivos, del estado de ánimo y de ansiedad.

El eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) coordina un circuito de retroalimentación estrictamente regulado que consta de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producida por el hipotálamo; la hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) de la adenohipófisis y los esteroides sexuales estrógeno, progesterona y andrógenos, producidos principalmente por el ovario, el cuerpo lúteo y las glándulas suprarrenales (**Tabla 1; Figura**). Se postula que las alteraciones cíclicas y episódicas en el eje HHG a lo largo del ciclo menstrual y durante momentos importantes para la salud reproductiva, como el embarazo y la menopausia, alteran la sensibilidad de los sistemas de neurotransmisión y la función de circuitos neuronales de maneras que incrementan la vulnerabilidad de algunas mujeres a los síntomas psiquiátricos.

En este artículo se revisa la función neuroen-

dócrina básica y se analiza la base empírica de la contribución hormonal a los síntomas psiquiátricos en el síndrome de ovario poliquístico (SOP), el trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y la perimenopausia. Se proponen estrategias para psiquiatras, tanto para la evaluación clínica como para el tratamiento de pacientes de sexo femenino con disfunción neuroendócrina y se estudia la función de las terapias hormonales en el agravamiento o mejoramiento de los síntomas neuropsiquiátricos de estos trastornos (**Tabla 2**).

Síndrome de ovario poliquístico

El SOP es uno de los trastornos endócrinos más comunes en mujeres en edad fértil y es la causa principal de irregularidad menstrual e infertilidad anovulatoria. En los EE.UU., la

prevalencia es de 6% a 15%, según los criterios que se empleen para el diagnóstico.

¹ Los signos principales del SOP incluyen hiperandrogenemia, irregularidades menstruales/oligoovulación o anovulación y ovarios poliquísticos. Las mujeres que padecen SOP también suelen presentar alteraciones metabólicas tales como la disminución de la sensibilidad a la insulina y la obesidad.

Presentación y cuadro clínico

Los problemas característicos del SOP se dividen en anomalías reproductivas/menstruales, hiperandrogenemia y disfunción metabólica. La hiperandrogenemia se determina clínicamente por el hirsutismo, el acné y la alopecia androgénica; o bioquímicamente por niveles elevados de testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona o androstenediona.

Los trastornos en la ovulación y la anovulación causan las anomalías menstruales típicas del SOP, entre ellas, oligomenorrea/amenorrea y hemorragia uterina disfuncional (sangrado intermenstrual y menorragia). La infertilidad es común y suele ser necesario estimular la ovulación para lograr la concepción. Se observa un aumento del índice de abortos espontáneos, partos prematuros, hipertensión gestacional y diabetes gestacional, independientemente del peso.

Las mujeres que padecen SOP tienen un riesgo elevado de sufrir cáncer endometrial debido a una exposición menos frecuente a aumentos ovulatorios de progesterona y sangrado menstrual. También tienen mayor tendencia a la obesidad, con índices que varían en función de factores ambientales y culturales.¹ La resistencia a la insulina afecta a más de tres cuartas

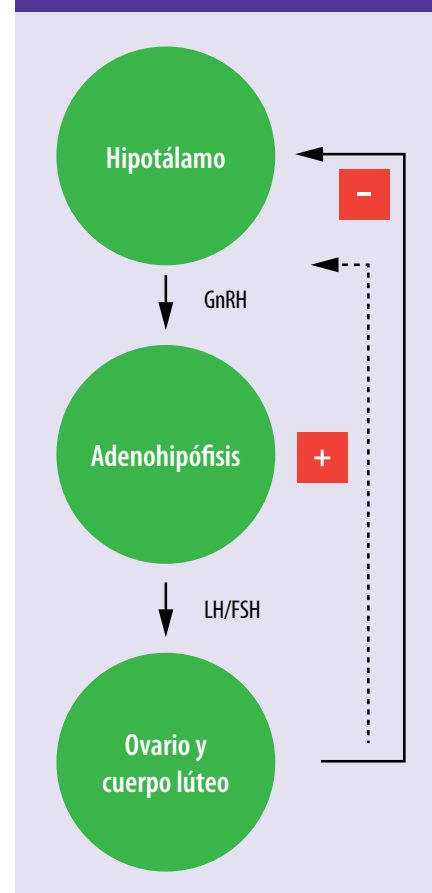
partes de las mujeres con SOP, incluso a aquellas que son delgadas. Los índices de diabetes tipo 2 y diabetes gestacional son más altos en las mujeres con SOP, al igual que el síndrome metabólico.² Las irregularidades menstruales del SOP pueden mejorar a medida que las mujeres envejecen y disminuyen sus niveles de andrógenos.

Es posible que las mujeres con antecedentes de SOP presenten hiperandrogenemia persistente y alteraciones metabólicas después de la menopausia y que experimenten síntomas vasomotores más leves durante la transición menopáusica.

Etiopatogenia

El SOP parece ser un trastorno multifactorial con contribuciones genéticas y ambientales.^{1,2} La producción excesiva de andrógenos en el ovario causa hiperandrogenemia y la maduración y el cese prematuro de maduración de los folículos, lo que crea la morfología poliquística característica del ovario. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia agravan aún más la producción de andrógenos ováricos ya que estimulan las células de la teca ovárica para que produzcan andrógenos en respuesta a la LH y alteran el control central de las gonadotropinas. Los andrógenos circulantes pueden modular negativamente y positivamente los sistemas del ácido gama-aminobutírico (GABA) y N-metil-D-aspartato (NMDA), respectivamente.³

Figura.
Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal



El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que activa la producción y la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) en la adenohipófisis, que estimulan la producción de esteroides, estrógeno (E2) y progesterona (P) en el ovario. El ciclo menstrual normal está controlado por una retroalimentación negativa predominante de E2 (línea continua). A mitad del ciclo, aumenta el nivel de E2, que ejerce una retroalimentación positiva en el sistema (línea de puntos) y promueve el incremento de LH, que desencadena la ovulación y la producción del cuerpo lúteo.

Tabla 1. Principales hormonas del eje HHG

Hormona	Fuente	Acción
GnRH	Hipotálamo	Estimula la liberación de LH y FSH
FSH	Adenohipófisis	Estimula la liberación de E2
LH	Adenohipófisis	Estimula la ovulación
E2	Ovario	Desarrollo folicular, revestimiento uterino
Progesterona	Ovario (fuente menor), cuerpo lúteo, placenta	Mantiene el revestimiento uterino

HHG: hipotálamo-hipófiso-gonadal; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; E2: estradiol.

Implicaciones para la salud mental

Las afecciones mentales son prevalentes en el SOP.^{2,4}

Es posible que el hirsutismo y la obesidad afecten negativamente la imagen corporal y que quienes los padecen no se sientan atractivas; la disfunción menstrual y la anovulación pueden provocar inquietudes sobre la identidad femenina; y los problemas de fertilidad pueden causar sufrimiento emocional y afectar las relaciones.

Tabla 2 - Resumen del tratamiento del SOP, el trastorno disfórico premenstrual y la perimenopausia

Síndrome de ovario poliquístico

- Examinar mujeres en edad reproductiva para detectar SOP; indicadores: ciclos irregulares, problemas de fertilidad, exceso de vello corporal, acné, sobrepeso/obesidad, diabetes/resistencia a la insulina
- Coordinación con médico de cabecera o ginecólogo: pérdida de peso, anticonceptivos orales, metformina, antiandrógenos (espironolactona, flutamida), tratamiento estético para el hirsutismo y el acné, tratamiento de fertilidad
- Evaluación de salud mental para mujeres con SOP: atracones u otras alteraciones de los hábitos de alimentación, alteraciones de la autoestima y la imagen corporal, trastornos depresivo y de ansiedad
- Tratamiento psiquiátrico: evitar el valproato, tratar la depresión y ansiedad concomitantes y la angustia psicológica, tratamiento/derivación para síntomas o trastornos de alimentación

Trastorno disfórico premenstrual

- Detección: estado de ánimo y cambios de comportamiento durante la fase lútea, uso de calificaciones prospectivas diarias durante un mínimo de 2 ciclos
- Tratamiento y control: modificaciones del estilo de vida (sueño, ejercicio, manejo del estrés), IRS (sintomático o continuo), anticonceptivos orales que contengan drospirenona, administración continua de anticonceptivos orales (omitiendo el placebo), tratamiento sintomático breve con benzodiazepinas, control de riesgo elevado de depresión en la perimenopausia

Perimenopausia

- Evaluación y tratamiento psiquiátricos: control de nueva aparición de depresión o empeoramiento/recurrencia de trastornos depresivos preexistentes, para cambios cognitivos subjetivos u objetivos; tratamiento antidepressivo para la depresión, los IRS pueden mejorar los síntomas vasomotores; coordinación con médico de cabecera o ginecólogo para la evaluación de riesgos/beneficios de la sustitución de E2 por tiempo limitado (con progesterona, si el útero está intacto) para la depresión o problemas neurocognitivos.

SOP: síndrome de ovario poliquístico; IRS, inhibidor de la recaptación de serotonina; E2, estradiol.

Al parecer, hay mayores índices de depresión y ansiedad asociados con características del SOP, incluidos la obesidad y los signos de hiperandrogenemia. También se ha asociado el SOP con menor puntaje en las escalas de calidad de vida y mayor puntaje de distrés. Los trastornos de alimentación, en particular, los atracones, parecen ser más comunes en mujeres con SOP que en grupos control.

Se han observado vinculaciones entre el trastorno bipolar y el SOP, lo que parece guardar una relación muy estrecha con el uso del valproato. Existen limitadas evidencias convincentes de que las mujeres que sufren trastorno bipolar sean más propensas a padecer SOP que las mujeres que no presentan ese trastorno, cuando no se las trata con valproato.⁵ En un estudio en que se evaluaron anomalías menstruales e hiperandrogenemia en mujeres con trastorno bipolar, no se observó que ninguna de las dos mediciones fuera significativamente más elevada en pacientes con trastorno bipolar que en un grupo de control.⁶

Por otra parte, es posible que el trastorno bipolar sea más común entre las mujeres con SOP que en la población en general. En un estudio de detección de mujeres con SOP se observaron mayores índices de trastorno bipolar que en mujeres que no padecían SOP, independientemente del tratamiento con valproato, si bien las

conclusiones son limitadas debido al tamaño de muestra, la falta de un grupo de control y la falta de criterios diagnósticos estandarizados del SOP.⁷

El efecto moderador del valproato sobre el riesgo de sufrir SOP es más evidente, aunque existen las mismas limitaciones en cuanto a la inconsistencia de los criterios diagnósticos del SOP y las diferencias metodológicas entre estudios. El valproato parece incrementar el riesgo de padecer SOP en mujeres con epilepsia, población con altos índices de referencia de SOP y anomalías reproductivas, riesgo que estaría relacionado con el efecto de la actividad epiléptica en la función hipotalámica.

Se ha estudiado la asociación entre el valproato y la incidencia y la prevalencia de SOP en mujeres con trastorno bipolar. Son más altos los índices de SOP en mujeres tratadas con valproato que en aquellas a las que se administran otros agentes antimaníacos.⁵

Es posible que el valproato contribuya al SOP alterando la producción de andrógenos y el metabolismo y funcionamiento de la insulina, y es menos probable que esa alteración sea un efecto directo del aumento de peso. Si bien no se conoce a ciencia cierta la relación específica entre el valproato y el SOP y su importancia clínica, quienes lo recetan deberían ser cons-

cientes de este posible riesgo al tomar decisiones relativas al tratamiento.

En el contexto de otros efectos negativos o no deseados, tales como el aumento de peso, la pérdida de cabello y la teratogenicidad en caso de embarazo, se deben considerar cuidadosamente los tratamientos alternativos antes de recetar valproato a mujeres en edad reproductiva.

Tratamiento

El tratamiento debe abordar los signos comunes del SOP: disfunción menstrual, infertilidad, acné e hirsutismo, trastorno metabólico y afecciones mentales. Los aspectos reproductivo, dermatológico y metabólico del síndrome deben ser tratados por un médico de cabecera o especialista pertinente.

Se recomienda la pérdida de peso a las mujeres con sobrepeso u obesas que presentan SOP, ya que esta puede estar asociada con la mejora directa del funcionamiento reproductivo, la salud metabólica y el aspecto físico. Para mujeres que no buscan activamente un embarazo, la anticoncepción hormonal es el tratamiento de primera línea. El estrógeno de los anticonceptivos orales suprime la hiperandrogenemia y la

exposición cíclica a la progestina previene la hiperproliferación endometrial. La metformina ha demostrado ser beneficiosa para el funcionamiento menstrual, el peso y la sensibilidad a la insulina. Los antiandrogénicos, como la espironolactona y la flutamida, puede mejorar los signos cutáneos de la hiperandrogenemia y la función menstrual.⁸ Se puede recurrir a tratamientos estéticos para mejorar el acné y el hirsutismo. En casos resistentes al tratamiento, es posible que el médico recomiende la supresión hipofisaria de las hormonas gonadales o la cirugía. La estimulación de la ovulación y otros tratamientos de fertilidad suelen ser necesarios para quienes buscan un embarazo.

Se deben identificar y tratar activamente los trastornos psiquiátricos, que incluyen ansiedad, depresión y trastornos de la alimentación. El psiquiatra desempeña un papel fundamental en el manejo de los pacientes con SOP y debe estar bien informado sobre el trastorno, dada su prevalencia entre las mujeres en edad reproductiva. Además de la identificación y el tratamiento de los trastornos mentales concomitantes en mujeres con SOP diagnosticado, el profesional de salud mental debe evaluar si se presentan signos de SOP tales como anomalías menstruales y signos dermatológicos en mujeres que presentan depresión, ansiedad, trastorno bipolar y trastornos de la alimentación. Si se facilita la derivación apropiada a un médico de cabecera para continuar la evaluación y el tratamiento y la consulta a especialistas, es posible aumentar la cantidad de mujeres con SOP a las que se diagnostica y se brinda la atención necesaria, lo que tiene importantes implicaciones para la salud reproductiva, metabólica y mental.

Trastorno disfórico premenstrual

Los síntomas psicológicos y físicos que se presentan en la segunda mitad del ciclo menstrual comprenden el síndrome premenstrual (SPM) y el TDPM, que es más grave. Los síntomas comunes incluyen hinchazón, cambios de estado de ánimo, letargo, irritabilidad, sensibilidad o tensión mamaria, ansiedad y sensibilidad al rechazo.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos define el SPM como la presencia en los 5 días previos a la menstruación de al menos un síntoma físico o emocional que causa deterioro del funcionamiento social u ocupacional y que debe repetirse durante 3 ciclos consecutivos, como mínimo.⁹

Para el diagnóstico del TDPM, según el DSM-5, se requieren al menos 5 síntomas de una lista de síntomas psicológicos, físicos y de comportamiento, confirmados mediante el uso de calificaciones diarias prospectivas (por ejemplo, el registro diario de la gravedad de los problemas) durante un mínimo de 2 ciclos. Los síntomas, que deberían aparecer en la semana previa a la menstruación y estar ausentes en gran medida después de la menstruación, deben estar presentes en la mayoría de los ciclos, causar deterioro y distinguirse del agravamiento de otro trastorno mental o médico. Las mujeres que no menstrúan debido a una histerectomía o a un dispositivo intrauterino pueden ovular de todos modos y sufrir TDPM si sus síntomas siguen un patrón coherente con un ciclo menstrual.

Epidemiología y factores de riesgo

Aunque hasta el 85% de las mujeres que menstrúan pueden experimentar al menos un síntoma relacionado con la menstruación, en estimaciones conservadoras se indica una prevalencia del 5% para los trastornos premenstruales significativos desde el punto de vista clínico.¹⁰ El TDPM afecta a mujeres de diferentes culturas y etnias.

Entre los factores asociados con el diagnóstico de SPM y TDPM, cabe mencionar el aumento de peso, antecedentes de trauma o abuso sexual y trastornos psiquiátricos adicionales que incluyen otros trastornos depresivos, trastornos de ansiedad y trastornos por consumo de sustancias.

Las mujeres con antecedentes de SPM/TDPM pueden tener un riesgo elevado de sufrir depresión posparto y durante la perimenopausia. Por otra parte, parece haber una contribución genética a la susceptibilidad al TDPM.¹⁰

Etiopatogenia

El TDPM se presenta exclusivamente en las mujeres que ovulan y se cree que, para ello, debe existir una fluctuación de las hormonas gonadales. Ningún estudio ha demostrado diferencias significativas en ninguna hormona específica en mujeres que padecen TDPM; por lo tanto, las teorías principales postulan que la expresión clínica del TDPM se relaciona con una mayor sensibilidad a cambios en las hormonas gonadales y su modulación de sistemas de neurotransmisión, predominantemente, de la serotonina y el GABA.¹¹

Se han observado diferencias en la actividad de la serotonina, mejora de los síntomas en respuesta a agonistas de la serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) y agravamiento de los síntomas en respuesta a los antagonistas de la serotonina, así como depleción del precursor de la serotonina, triptófano, en mujeres con cambios de humor premenstruales.¹⁰

También se han relacionado las diferencias de sensibilidad al metabolito de la progesterona, alopregnanolona, –agonista del receptor GABA sensible al estrés– y de regulación de ese metabolito, con los síntomas de TDPM.³

Tratamiento

A pesar de la falta de pruebas sólidas, el tratamiento de primera línea del TDPM consiste en modificaciones del estilo de vida (es decir, higiene del sueño, ejercicio, manejo del estrés).⁹ La psicoterapia, por ejemplo, las terapias cognitivo-conductuales, puede ayudar a las mujeres a evitar los factores de estrés y tolerar mejor la angustia durante los días en que presentan síntomas. Para síntomas moderados a graves, se recomiendan los IRS (incluidos los ISRS e IRSNA), cuyo índice de respuesta llega hasta el 70%. Las dosis pueden resultar eficaces en el extremo inferior de la dosis terapéutica para la depresión, pero en general se necesitan dosis moderadas. Los IRS se pueden administrar durante la fase lútea o al comienzo de los síntomas, o se pueden administrar continuamente a lo largo del mes. El cronograma de administración se puede guiar por factores tales como la regularidad del ciclo y del síntoma, el perfil de los efectos adversos y la preferencia personal.

A diferencia de la depresión, los beneficios de los IRS en el TDPM se observan poco después de la primera dosis y, aparentemente, las pacientes a las que se les administra en la fase lútea no experimentan síntomas de abstinencia cuando se interrumpe cada mes la administración.

Si los síntomas persisten tras un ensayo adecuado de IRS, se recomienda terapia hormonal con una combinación oral de etinilestradiol y la progestina drospirenona para la supresión de la ovulación.

La drospirenona puede resultar muy eficaz en el tratamiento del TDPM por sus efectos antiandrogénicos; sin embargo, el riesgo de ocasionar una tromboembolia venosa parece ser más alto que en otras progestinas.

Hay pruebas de que la administración continua de anticonceptivos orales, omitiendo los días de la píldora de placebo durante varios meses consecutivos, alivia los síntomas, probablemente debido a una mejor supresión de la ovulación. Los agentes antiandrogénicos, como la espironolactona, la finasterida y la flutamida, pueden ser útiles para mujeres a las que no se puede administrar IRS ni terapias hormonales. El uso breve de alprazolam durante el período sintomático también puede beneficiar a algunas mujeres. Tal vez sea necesario administrar el antagonista de la GnRH, leuprolida, con estrógeno y progesterona suplementarios o eliminar quirúrgicamente los ovarios en casos resistentes al tratamiento.

Perimenopausia

La transición menopáusica ocurre cuando hay cantidad reducida de folículos ováricos, niveles reducidos de inhibina B secretada por los folículos y un aumento de la producción de FSH en la adenohipófisis. Los ciclos menstruales se vuelven más largos y de duración más variable y prevalecen los ciclos no ovulatorios. Descienden los niveles de progesterona y los niveles de estrógeno fisiológico (estradiol [E2]) se vuelven más variables que con los ciclos premenopáusicos.

Posteriormente, cesan los ciclos menstruales y cae la producción ovárica de E2 y progesterona a niveles mínimos, lo que caracteriza el estado posmenopáusico.

El período perimenopáusico puede estar asociado con síntomas vasomotores, alteraciones en el funcionamiento sexual y cambios cognitivos y de estado de ánimo.

Depresión y perimenopausia

Los trastornos depresivos son el doble de comunes en las mujeres, con índices que divergen en la pubertad y vuelven a converger en el período posmenopáusico.

Al parecer, algunas mujeres son más propensas a síntomas y trastornos depresivos en momentos específicos del ciclo reproductivo, como durante la fase lútea del ciclo menstrual, el período posparto y la perimenopausia.

Además de esos datos epidemiológicos, en estudios básicos y traslacionales se han observado conexiones entre esteroides gonadales y neurotransmisores, factores neurotróficos e inflamación, el eje hipotálamo-hipófisis-supra-

renal (HHS) y sistemas cerebrales relacionados con el procesamiento emocional.^{12,13}

En su conjunto, la investigación disponible sugiere que los cambios en las hormonas ováricas desempeñan un papel clave en el desarrollo de síndromes depresivos en al menos un subconjunto de mujeres.

Si bien la mayoría de las mujeres no experimentan una depresión significativa durante la perimenopausia, puede aumentar al doble el riesgo de depresión durante este período.

Las mujeres con antecedentes de depresión puede correr un mayor riesgo de sufrir una recurrencia durante la transición menopáusica.

Se ha asociado el grado de fluctuaciones en los niveles de E2 y FSH y la gravedad de los síntomas vasomotores informados por las pacientes con un riesgo más elevado de padecer depresión perimenopáusica.¹⁴

Esas conclusiones sugieren que se pueden desarrollar síntomas del estado de ánimo en respuesta a niveles hormonales muy variables en función de la capacidad del cerebro para adaptarse a esas fluctuaciones.

La conclusión de que la terapia con estrógenos beneficia a las mujeres perimenopáusicas con depresión, mientras que el estrógeno exógeno no parece mejorar la depresión en etapas tardías del período posmenopáusico, respalda también la premisa de que lo que desencadena los síntomas depresivos es la inestabilidad de los esteroides gonadales y los factores tróficos y no una deficiencia hormonal primaria.¹⁵

Las hormonas ováricas pueden contribuir a la depresión perimenopáusica de varias maneras. El E2 eleva los niveles de serotonina y norepinefrina disponibles reduciendo la degradación y aumentando la síntesis, modula el transportador y los receptores de recaptación de serotonina y puede afectar los niveles de neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro. El E2 parece estar implicado en los circuitos de recompensa.¹⁶ El E2 y la progesterona actúan en áreas del cerebro asociadas con el estado de ánimo y el procesamiento emocional, como la corteza prefrontal, el hipocampo y el tronco encefálico.

La depresión perimenopáusica puede estar relacionada con la disfunción del sistema del GABA y el eje HHS en respuesta al estrés en presencia de fluctuaciones de nivel de las hormonas ováricas y los neuroesteroides.

Las opciones para el tratamiento farmacológico de la depresión perimenopáusica incluyen

antidepresivos y terapia hormonal. A pesar de algunas inconsistencias en la literatura, parece observarse una ventaja en la sustitución de E2 en mujeres que se encuentran en el período perimenopáusico, mientras que no se registró mejoría en mujeres que han llegado a la menopausia, lo que sugiere un “margen crítico” para la sustitución de E2 en trastornos depresivos.

La eficacia del E2 puede estar relacionada con la estabilización de los niveles de estrógenos y FSH circulantes. El E2 transdérmico puede resultar más eficaz que las formulaciones orales, aunque existen discrepancias en la literatura. Las progestinas exógenas, indicadas si la paciente tiene el útero intacto, pueden reducir el efecto antidepresivo de la terapia con E2.

La terapia hormonal en la menopausia conlleva un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos y cáncer -entre otros riesgos- aunque se pueden considerar las pruebas del uso a corto plazo (es decir, 5 años) durante el período perimenopáusico y la menopausia temprana tras analizar cada riesgo y beneficio con el médico de la paciente.

Se ha demostrado la eficacia de los IRS en mujeres con depresión perimenopáusica y estos pueden tener la ventaja adicional de mejorar los síntomas vasomotores.

No se registran estudios comparativos entre terapias hormonales y antidepresivos para la depresión perimenopáusica.

... aprender a reconocer, evaluar y tratar o derivar al especialista correspondiente mejorará la capacidad del profesional de salud mental para atender las necesidades de las mujeres a lo largo del ciclo reproductivo como prestador, enlace y defensor.

Cognición y perimenopausia

Existen incertidumbres sobre el efecto de la transición menopáusica en el funcionamiento neurocognitivo, aunque hay literatura incipiente sobre el efecto de las hormonas ováricas y los neuroesteroides en el cerebro que envejece.

Mientras que es posible que las mujeres notifiquen cambios tales como deterioro de la memoria y la concentración, son pocos los estudios que demuestran cambios específicos en los perfiles neurocognitivos.

La deficiencia estrogénica ya sea en el período de la menopausia natural o debido a una ovariectomía previa a la menopausia, parece estar asociada con el deterioro cognitivo.

Esta conclusión está respaldada por estudios convincentes realizados en seres humanos y animales y ha despertado el interés en la terapia estrogénica tras la menopausia para prevenir o mejorar el deterioro cognitivo vinculado con la edad.

Los posibles beneficios del estrógeno en la cognición pueden estar mediados por efectos en el sistema de la acetilcolina, el funcionamiento de la corteza prefrontal y la densidad de espinas dendríticas.

En los primeros estudios sobre el uso posmenopáusico de estrógenos exógenos se sugiere una reducción del riesgo de trastornos cognitivos, que luego fue cuestionada por los resultados de la Iniciativa por la Salud de las Mujeres, que indicó que, en algunos grupos, no había ni beneficios cognitivos ni aumento del riesgo de deterioro cognitivo.¹⁷ Las teorías actuales sugieren que –al igual que con la depresión– puede haber un período crítico para el tratamiento estrogénico durante la perimenopausia o la posmenopausia temprana (entre los 50 y los 60 años) que pueden mejorar la cognición y/o prevenir el deterioro cognitivo relacionado con la edad, tal vez con un beneficio que se sostiene mucho después del cese de la terapia hormonal.

En comparación, el inicio del tratamiento con estrógenos en la etapa posmenopáusica tardía (entre los 65 y los 79 años) puede estar asociado con un aumento del riesgo de padecer trastornos neurocognitivos.

Si bien no hay una indicación aprobada para el uso posmenopáusico del tratamiento hormonal para la cognición, se debería considerar este tratamiento hasta la edad promedio de la menopausia natural para mujeres sometidas a

menopausia quirúrgica temprana o con menopausia prematura.

Actualmente, no se poseen suficientes datos para recomendar la terapia hormonal a mujeres que experimentan la menopausia natural a la edad prevista.

Se sugiere que, si una mujer decide comenzar el tratamiento debido a los síntomas de la menopausia, como síntomas vasomotores, sequedad vaginal o inestabilidad del estado de ánimo, el uso a corto plazo puede tener un beneficio adicional en su salud neurocognitiva.

Conclusión

Las mujeres registran índices más altos de diversos trastornos psiquiátricos comunes y parecen estar expuestas a un riesgo elevado durante la edad reproductiva y momentos de transición específicos del ciclo reproductivo. Se ha relacionado a las hormonas hipofisarias y ováricas con estas diferencias específicas del sexo y la fase. El profesional de salud mental debe estar bien informado sobre las presentaciones psiquiátricas prevalentes relacionadas con el funcionamiento reproductivo, incluidas aquellas que se revisan en este artículo.

Valorar el efecto del eje HHG en la neurobiología y la salud mental y aprender a reconocer, evaluar y tratar o derivar al especialista correspondiente mejorará la capacidad del profesional de salud mental para atender las necesidades de las mujeres a lo largo del ciclo reproductivo como prestador, enlace y defensor.

Las autoras agradecen a la Academia de Medicina Psicosomática (APM) su ayuda para hacer realidad este artículo. La APM es el hogar profesional de los psiquiatras que prestan asistencia colaborativa para tender puentes entre la salud física y la salud mental.

Más de 1200 miembros ofrecen tratamiento psiquiátrico en hospitales generales, centros de atención primaria y centros médicos ambulatorios para pacientes que presentan comorbilidades.

Referencias

1. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH, et al. Poly cystic ovarian syndrome: an updated overview. *Front Physiol.* 2016;7:124.
2. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
3. Crowley SK, Girdler SS. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharmacol.* 2014;231:3619-3634.
4. esta CE, Mansson M, Palm C, et al. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinol.* 2016;73:196-203.
5. Bilo L, Meo R. Polycystic ovary syndrome in women using valproate: a review. *GynecolEndocrinol.* 2008;24:562-570.
6. Reynolds-May MF, Kenna HA, Marsh W, et al. Evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder compared to healthy controls. *Bipolar Disord.* 2014;16:37-47.
7. Klipstein KG, Goldberg JF. Screening for bipolar disorder in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *J Affect Disord.* 2006;91:205-209.
8. Paradisi R, Fabbri R, Battaglia C, Venturoli S. Ovulatory effects of flutamide in the polycystic ovary syndrome. *GynecolEndocrinol.* 2013;29:391-395.
9. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual dysphoric disorder. *PsychiatrClin North Am.* 2017;40:201-216.
10. Yonkers KA, Simoni MK. Premenstrual disorders: an expert review. *Am J Obstet Gynecol.* May 2017; Epub ahead of print.
11. Backstrom T, Bixo M, Stromberg J. GABAA receptor-modulating steroids in relation to women's behavioral health. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:92-98.
12. Borrow AP, Cameron NM. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders. *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry.* 2014;54:13-25.
13. Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, et al. Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *Am J Psychiatry.* 2015;172:227-236.
14. Joffe H, Hall JE, Soares CN, Hennen J, et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. *Menopause.* 2002;9:392-398.
15. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause.* 2014;21:198-206.
16. Nestler EJ, Carlezon WA Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry.* 2006;59:1151-1159.
17. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289:2651-2662.

Encontrá todos los artículos del **Psychiatric Times** en: <http://www.ojoclinico.net/psychiatric-times/>

