

**Pablo Luis Martino [1]**

**Miguel Angel De Bortoli [2]**

Perimenopausia: revisión de sus implicancias anímicas y cognitivas. Una encrucijada psico-neuro-endocrina.

Perimenopause: review of their implications in mood and cognition. A psycho-neuro-endocrine crossroads.

Perimenopausa: revisão da suas implicações animicas e cognitivas. Uma encruzilhada psico-neuro-endócrina.

[1] Magíster en Psicoimmunoneuroendocrinología. Becario de Investigación de la Universidad Nacional de San Luis. Jefe de Trabajos Prácticos de la Universidad Nacional de Rosario. República Argentina. Contacto: p.martino@hotmail.com

[2] Doctor en Bioquímica. Profesor Titular Consulto de la Universidad Nacional de San Luis. República Argentina.

*Resumen*

La perimenopausia se caracteriza por riesgo incrementado para patología urogenital, cardiovascular y ósea. No obstante, también afecta el sistema nervioso central. Por ello se realizó una revisión teórica orientada al análisis de la incidencia de depresión y dificultades cognitivas en mujeres perimenopáusicas. Se procedió mediante el reporte de resultados de artículos originales localizados en las bases de datos Pubmed, Wiley Online Library y Sciencedirect. Una posible mayor susceptibilidad a depresión y/o problemas cognitivos en perimenopausia sería el resultado de una reducción de los efectos cerebrales benéficos garantizados hasta ese momento por las hormonas ováricas (mecanismos neuroendocrinos), como así también, consecuencia de una valoración negativa de la menopausia y cambios sociales disruptivos. Además, si bien la perimenopausia aumenta la vulnerabilidad a la depresión, los porcentajes son difíciles de precisar debido a que los estudios adoptan metodologías de medición disímiles. En el plano cognitivo, son frecuentes las quejas de memoria. Sin embargo, las evidencias de una merma en el rendimiento cognitivo objetivo no son concluyentes. Se sugiere mayor investigación al respecto

Palabras clave: Climaterio femenino; Perimenopausia; Menopausia; Cognición; Depresión; Envejecimiento reproductivo; Salud de la mujer; Psiconeuroendocrinología; Estrógeno; Progesterona; Memoria.

*Abstract*

Perimenopause is characterized by greater risk for urogenital, cardiovascular and bone diseases. However, the central nervous system is also affected during perimenopause. So, this paper reviews the evidence on the incidence of depression and cognitive difficulties in perimenopausal women. We proceeded through the reports results of original papers located at the databases of Pubmed, Wiley Online Library and Sciencedirect. A possible greater susceptibility to depression or to cognitive problems in perimenopause would result from a reduction of the brain benefits guaranteed until that moment for the ovarian hormones (neuroendocrinological mechanisms), as well as, result of a negative assessment of the menopause and disruptive social changes. Moreover, while perimenopause increases vulnerability to depression, the percentages are difficult to pinpoint because the studies adopt dissimilar measurement methodologies. At the cognitive level, there are frequent complaints of memory. However, evidence of a decline in cognitive performance objective is inconclusive. More research is suggested.

Key words: Female climacteric; Perimenopause; Menopause; Cognition; Depression; Reproductive aging; Women's Health; Psychoneuroendocrinology; Estrogen; Progesterin; Memory.

*Resumo*

Perimenopausa é caracterizada por um aumento do risco de patología urogenitais, cardiovascular e óssea. Não obstante, também afecta o sistema nervoso central. Portanto, foi realizada uma análise teórica orientada avaliação da incidência de depressão e dificuldades cognitivas em mulheres na perimenopausa. Nós procedemos ao relatar resultados de artigos originais localizados nas bases de dados Pubmed, Wiley Online Library e Sciencedirect. Um possível aumento da susceptibilidade à depressão e / ou problemas cognitivos na perimenopausa que resultaria de uma redução dos efeitos benéficos do cérebro até então garantidas pelos hormônios ovarianos, bem como uma consequência de uma avaliação negativa da menopausa e as mudanças sociais disruptivos) Além disso, enquanto a perimenopausa aumenta a vulnerabilidade à depressão, os percentuais são difíceis de identificar devido ao que os estudos adotam diferentes metodologias de medição (auto-relato vs. critérios clínicos). No nível cognitivo, há queixas frequentes de memória. No entanto, a evidência de um declínio no desempenho cognitivo objetivo é inconclusiva. Mais pesquisa é sugerido.

Palavras chaves: Climatério feminino; Perimenopausa; Menopausa; Cognição; Depressão; Envelhecimento reprodutivo; Saúde da Mulher; Psiconeuroendocrinologia; Estrógeno; Progesterona; Memória.

Existen ciertas dificultades a la hora de conceptualizar con precisión la perimenopausia y establecer sus diferencias con los términos climaterio y menopausia. Tratando de disipar habituales confusiones, es conveniente hacer referencia a las definiciones de la vida reproductiva de la mujer, conforme a las recomendaciones de la International Menopause Society (Utian, 1999). Por empezar, el término climaterio femenino alude a un período normal o fisiológico, caracterizado por una regresión en la función ovárica y representando el pasaje desde la vida reproductiva a la vida no reproductiva. A menudo se utiliza el término menopausia como homólogo al término climaterio. Sin embargo, la menopausia refiere específicamente al último período menstrual experimentado por la mujer climaterica, cuya aparición se ubica alrededor de los 50 años, variando la media de edad según la región geográfica (Palacios, Henderson, Siseles, Tan y Villaseca, 2010). A su vez, la perimenopausia, responde al momento inmediatamente previo y posterior a la menopausia. Puede comenzar varios años antes de la menopausia. Se inicia aproximadamente a los 35 años y se extiende hasta un año después de la última

menstruación (International Menopause Society, 1999 en Sanchez-Borrego 2001). Este amplio periodo se caracteriza por oscilaciones endócrinas (disminución de estrógenos y progesterona, e incremento de la hormona folículo estimulante o FSH), ovocitos con menor capacidad reproductiva e irrupción de malestares que se van haciendo clínicamente más significativos.

La perimenopausia es un período vital caracterizado por frecuentes dificultades en distintos aparatos y sistemas corporales, con presencia de sofocos, síntomas urogenitales y un riesgo incrementado para trastornos cardiovasculares y osteoporosis. Se ha llegado a informar una prevalencia de sofocos superior al 75% (Williams et al., 2008).

Desde el punto de vista fisiopatológico, las alteraciones experimentadas por las mujeres climatericas, están fuertemente vinculadas a la disminución en los niveles de las hormonas ováricas. Específicamente el período perimenopáusico es considerado el epicentro de las oscilaciones de estrógenos y progestágenos (Sanchez-Borrego, 2001).

Ahora bien, hasta aquí se ha hecho mención exclusiva a las manifestaciones clínicas periféricas del

climaterio (aparato reproductor, corazón, huesos, etc). Sin embargo, y particularmente en la perimenopausia, podrían también presentarse dificultades comportamentales. Al respecto, el National Institute of Health (2005), advierte que los padecimientos comportamentales o psicológicos en perimenopausia son subvalorados y no gozan de la misma atención clínica que los padecimientos de tipo periféricos.

En base a lo que se ha señalado, el objetivo del presente trabajo radicó en emprender un análisis teórico centrado en la incidencia de depresión y dificultades cognitivas en mujeres perimenopáusicas.

### Método

Se empleó una revisión teórica haciendo referencia a resultados de artículos que abordaron la presencia de depresión y dificultades cognitivas en mujeres perimenopáusicas. Los artículos referenciados fueron extraídos de las bases de datos Pubmed, Wiley Online Library y Sciencedirect. Se decidió oportuno organizar el trabajo en dos apartados. En primer lugar, se describieron y analizaron algunas evidencias

epidemiológicas respecto a la incidencia de depresión y a dificultades en el rendimiento cognitivo durante la perimenopausia, y en segundo lugar, se profundizó en los mecanismos patogénicos involucrados en la generación de psicopatología en perimenopausia.

### Perimenopausia y depresión

La OMS estima que para el año 2020 la depresión mayor se convertirá en la segunda causa de discapacidad mundial, ubicándose tan sólo después de las patologías cardiovasculares (Murray y López, 1996). Sumado a ello, la depresión es más prevalente en mujeres que en varones. Desde la adolescencia las mujeres tienen entre un 1,5 y 3 veces más chances que los hombres de desarrollar depresión en algún momento de su vida, creciendo el riesgo hacia la mediana edad. Cabe preguntarnos, ¿Qué indica la evidencia epidemiológica actual respecto a la presencia de depresión durante la perimenopausia?

Es preciso comenzar señalando que varios estudios de diseño longitudinal, tras un seguimiento desde la fase de premenopausia hasta la posmenopausia,

reportaron mayor sintomatología depresiva durante la perimenopausia (Freeman et al., 2004; Freeman, Sammel, Lin y Nelson, 2006; Maartens, Knottnerus y Pep, 2002). Estos estudios procedieron a la medición de depresión a través de la aplicación de pruebas de auto-informe (ej. escala de depresión de Hamilton). Investigaciones de corte transversal (Bromberger, 2001; Chedraui, Perez-López, Morales y Hidalgo, 2009), que también utilizaron pruebas de auto-informe, informaron resultados similares a los estudios longitudinales previamente mencionados. Por ejemplo, Bromberger et al. (2001), aplicaron un cuestionario ad hoc para la medición de "aflicción psicológica" sobre una muestra de 16.065 sujetos y efectivamente las mujeres perimenopáusicas obtuvieron mayor puntaje para el referido constructo en comparación a mujeres pre y posmenopáusicas.

Sumado a lo anterior, investigaciones de diseño longitudinal informaron de un mayor cumplimiento de criterios diagnósticos para episodio depresivo mayor y/o trastorno depresivo mayor (TDM) en aquellas mujeres que atravesaban la perimenopausia (Cohen, Soares, Vitonis, Otto y Harlow, 2006; Freeman et al., 2006;

Harlow, Wise, Otto, Soares y Cohen, 2003; Schmidt, Haq y Ruminow, 2004). Describiendo con mayor detalle alguno de los referidos artículos, Schmidt et al. (2004) encontraron que de 29 mujeres inicialmente premenopáusicas y asintomáticas, hubo una incidencia de 9 episodios de depresión a posteriori en la perimenopausia. A raíz de ello, los autores destacan 14 veces más riesgo de padecer depresión en los 24 meses circundantes a la menopausia (perimenopausia), que en los 31 años previos de premenopausia. De todos modos debe considerarse que se trató de una muestra relativamente pequeña. Coincidentemente, Cohen et al. (2006), hicieron un seguimiento de 460 mujeres premenopáusicas sin antecedentes de episodios depresivos. Las mujeres que finalmente ingresaron en perimenopausia duplicaron el riesgo de padecer episodios depresivos. Estos resultados son similares con los obtenidos por Freeman et al. (2006), quienes informaron que las mujeres perimenopáusicas tenían dos veces y media más chances de cumplir criterios diagnósticos para depresión en perimenopausia comparado con la fase de premenopausia. Por su parte, en un trabajo de corte transversal, Steinberg et al.

(2008) estudiaron 116 mujeres perimenopáusicas con depresión, informando que la mayoría de los episodios depresivos mayores o menores irrumpieron durante la perimenopausia tardía.

**Tabla I. Principales factores de riesgo de depresión en perimenopausia**

Factores de riesgo	Estudios observacionales de referencia
Sofocos o síntomas vasomotores	Cohen et al., 2006; Woods et al., 2008
Trastornos del sueño	Cheng et al., 2008; Moreno-Frías, Figueroa-Vega y Malacara, 2014
Antecedentes de depresión	Woods et al., 2008
Trastorno disfórico premenstrual	Freeman et al., 2004
Conflictos de pareja, divorcio o separación	Schei, Guthrie, Dennerstein y Alford, 2006

En la tabla I se presentan los factores que permiten predecir un mayor riesgo de desarrollar depresión durante la perimenopausia.

### Perimenopausia y dificultades cognitivas

La perimenopausia ha sido a menudo asociada a quejas subjetivas de memoria. La mayoría de las investigaciones señalan que entre un tercio y dos tercios de las mujeres perimenopáusicas reconocen dificultades mnésicas (Obermeyer y Sievert, 2007; Sullivan y Fugate, 2001).

Simultáneamente, se han implementado en años recientes una serie de estudios que hicieron uso de pruebas objetivas (tests neurocognitivos) para la detección de fallas cognitivas durante el climaterio. Los resultados obtenidos fueron divergentes. Algunos trabajos longitudinales (Fuh, Wang, Lee, Lu y Juang, 2006; Meyer et al., 2003) y transversales (Luetters, 2007), no encontraron una disminución del rendimiento cognitivo en mujeres perimenopáusicas, a excepción de la función ejecutiva fluidez verbal (Fuh et al., 2006). Sin embargo, Greendale et al. (2009), llevaron adelante un estudio de diseño multicéntrico longitudinal, evaluando por 4 años a una amplia muestra (n=2362) de mujeres en transición menopáusica, reportando dificultades en memoria episódica y aprendizaje verbal durante

la perimenopausia de fase tardía. No se registró ese deterioro en otras etapas de la vida reproductiva femenina previas a la menopausia (premenopausia y perimenopausia temprana), ni tampoco en etapas posteriores a la menopausia (posmenopausia). Los autores sugieren que en la fase de posmenopausia el rendimiento cognitivo parecería regresar a un estado premenopáusico. Esto habilita a suponer que el rendimiento cognitivo de la mujer de mediana edad decaería considerablemente durante la perimenopausia (de fase tardía) y que además podría ser transitorio y característico de dicha fase.

Tres años más tarde, Weber, Mapstone, Staskiewicz y Maki (2012), dispusieron de 75 mujeres perimenopáusicas, a las cuales se les aplicaron las pruebas d2, Retención de dígitos, Secuenciación verbal, Fluencia verbal y Aprendizaje verbal auditivo de Rey. Además se recolectaron medidas de autoinforme en problemas de memoria, otros síntomas climatéricos prevalentes y medidas hormonales (estradiol y FSH). Los autores revelaron que las quejas subjetivas de memoria no se vincularon a fallas objetivas en la memoria episódica verbal. Sin embargo, sí se registró

un rendimiento deficitario en el sistema memoria de trabajo y otros procesos atencionales-ejecutivos. Estos resultados indicarían que muchas de las quejas subjetivas de memoria en mujeres menopáusicas, podrían no referir exclusivamente al sistema de memoria episódica, sino más bien a la memoria de trabajo y otros procesos ejecutivos, es decir a procesos cognitivos dependientes de la actividad de la corteza prefrontal (CPF). Simultáneamente los problemas de memoria se relacionaron positivamente a síntomas depresivos, quejas somáticas y alteraciones del sueño.

Epperson, Sammel y Freeman (2013) emprendieron un estudio longitudinal en 403 mujeres, haciendo un seguimiento por distintos estadios de la vida reproductiva de la mujer, evaluando las funciones cognitivas memoria verbal y velocidad de procesamiento, y controlando la influencia de la edad cronológica. Entre los principales resultados reportados se indicó una disminución en la performance de memoria verbal al avanzar hacia la menopausia, de manera independiente al envejecimiento normal. Durante ese mismo año Weber, Rubin y Maki (2013), mediante una investigación transversal, señalaron un peor rendimiento de la memoria episódica verbal y de

la memoria de trabajo durante el primer año posterior al último período menstrual, en comparación a mujeres de etapas reproductivas previas.

### **Depresión y dificultades cognitivas durante la perimenopausia: mecanismos patogénicos**

A continuación se describen algunos de los principales mecanismos que ayudarían a explicar la mayor susceptibilidad al padecimiento de alteraciones mentales (depresión y problemas cognitivos) durante la perimenopausia. Se detallan dos clases de mecanismos: neuroendocrinos y psicosocioculturales.

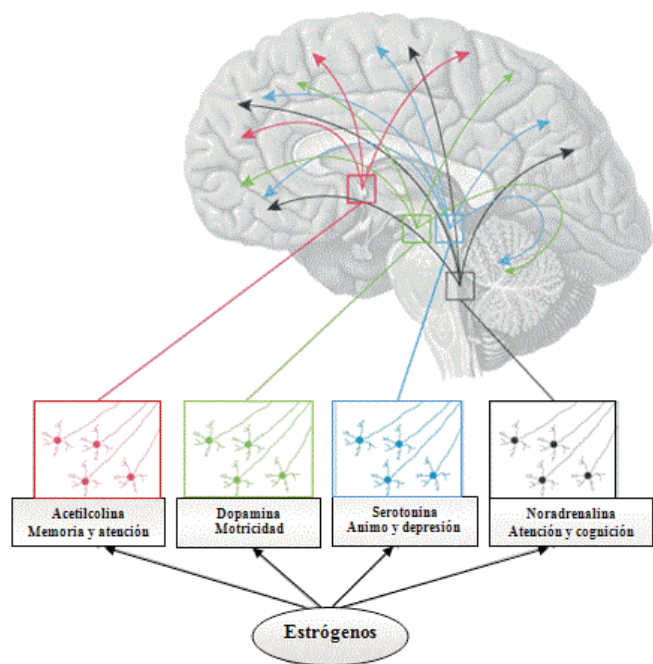
#### **a. Mecanismos neuroendocrinos**

La perimenopausia implica una etapa vital atravesada por un descenso marcado en los niveles de hormonas sexuales gonadales. Los valores de estradiol disminuyen hasta ubicarse por debajo de 40 pg/ml (Blake, 2006). Lo cierto es que la reducción en los niveles de las hormonas ováricas (hipogonadismo), tanto de estrógenos como de progestágenos, podría explicar buena parte de las consecuencias negativas

de la perimenopausia en el comportamiento. Para comprender el impacto ocasionado por el declive de las hormonas ováricas en el comportamiento, es menester señalar algunas de sus propiedades y efectos en el SNC. En tal sentido, el SNC es altamente sensible a la actividad de los estrógenos (Cui, Shen, y Li, 2013; Maki y Dumas, 2009; McEwen, Akama, Spencer-Segal, Milner y Waters, 2012). Hay presencia de receptores estrogénicos en la amígdala (AMG), el hipocampo (HIP) e inclusive en la CPF (Maki, 2005; McEwen et al., 2012; Shanmugan y Epperson, 2014; Shugrue, Lane y Merchenthaler, 1997). La elevada presencia de receptores de estrógenos en el tejido nervioso conlleva a considerar la influencia de los estrógenos en las funciones cerebrales superiores.

Entre sus acciones cerebrales, los estrógenos modulan el metabolismo de variados sistemas de neurotransmisión (Figura 1). Pueden optimizar la biodisponibilidad de neurotransmisores y/o ejercer cambios en la concentración de sus receptores. En este sentido, una de las acciones más referenciadas, consiste en la facultad de los estrógenos de incrementar los niveles de neurotransmisores monoaminérgicos tras la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO)

**Figura 1. Sistemas de neurotransmisión vinculados a la acción de los estrógenos. Fuente: basado en McEwen (2003)**



(Ma, Violani, Villa, Picoti y Maggi, 1995). En cuanto a la neurotransmisión colinérgica, los estrógenos aumentan la actividad de la enzima acetiltransferasa en los núcleos del procencéfalo basal, aumentando los niveles de acetilcolina (Luine, 1985).

En la figura 1 se detallan los sistemas de neurotransmisión asociados a la acción de los estrógenos.

Los estrógenos también favorecen el aumento de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y NGF (factor de crecimiento neural) e inhiben la neurotoxicidad inducida por el aminoácido excitatorio glutamato. De esa manera los estrógenos promueven factores neurotróficos y una acción neuroprotectora. Se han documentado relaciones positivas entre los niveles de estrógenos y el crecimiento de prolongaciones dendríticas de la región CA1 en el hipocampo, incremento de la sinaptogénesis en ratas adultas (Foy, Baudry, Akopian y Thompson, 2010) y aumento de la tasa de neurogénesis (Mclure, Barha y Galea, 2013; Tanapat, Hastings, Reeves y Gould, 1999).

En cuanto a la progesterona, se reportó la presencia de receptores para progesterona en el

hipocampo, el área preóptica y la corteza frontal (Guerra Araiza, Cerbón, Morimoto y Camacho-Arroyo, 2000). En el plano cerebral, se atribuye a la progesterona y a sus metabolitos (alopregnanolona) efectos sedativos, anticonvulsivantes y ansiolíticos (Reddy, O' Malley y Rogawsky, 2005). Además la progesterona y/o sus metabolitos estimulan la síntesis de mielina, reparación de axones dañados y actúan no solo a nivel neuronal, sino también sobre las células gliales, disminuyendo la reactividad de los astrocitos luego de una lesión cerebral y reduciendo la actividad inflamatoria de la microglías (Baulieu y Schumacher, 2000; Diotel et al, 2011; Schumacher et al, 2007). Las evidencias referidas, inclinan a pensar que la progesterona no es una hormona abocada de forma exclusiva a la gestación, sino que interviene en el sistema de neurotransmisión gabaérgico y además confiere neuroprotección. Todo esto presupone un posible rol regulador de la progesterona en el ánimo y la cognición.

En fin, los estrógenos y la progesterona propinan múltiples efectos benéficos en el SNC, aportando neuroprotección y neuromodulación. De esta manera las hormonas ováricas influirían considerablemente

en los procesos más complejos del psiquismo, como en la regulación de las emociones, la conducta y la cognición (Foy et al., 2010; Li, Cui y Shen, 2014; Maki y Dumas, 2009; McEwen et al., 2012; Reddy et al., 2005). Por lo tanto es coherente aguardar que la reducción drástica de estas hormonas durante la perimenopausia, provoque una pérdida de dichos efectos neurales benéficos, y con ello tarde o temprano una merma en el funcionamiento mental normal, incrementando la vulnerabilidad a la depresión y a problemas cognitivos.

### b. Mecanismos psicosocioculturales

El abordaje de los mecanismos psicosocioculturales generadores de psicopatología durante el climaterio femenino constituye una tónica muy antigua y de extenso desarrollo. Ya hacia la mitad del siglo XX, mediante un posicionamiento psicoanalítico, Helene Deutsch (1945) enunció que la mujer pierde durante la menopausia todo aquello que supo ganar en la pubertad. Desde un enfoque psicológico cognitivo-conductual, la proximidad a la menopausia supone una serie de creencias y pensamientos negativos tales como “la pérdida del atractivo sexual”, “el comienzo de

la vejez” o “una mayor proximidad a la muerte”. En los últimos 15 años diversas investigaciones que evaluaron el constructo “actitud hacia la menopausia”, demostraron que aquellas mujeres con una actitud negativa hacia la menopausia padecían mayor sintomatología respecto de las mujeres con actitud positiva (Bauld y Brown, 2009; Bloch, 2002; Oloffson y Collins, 2000; Yanikkerem, Koltan, Tamay y Dikayak, 2012). Por ejemplo, Bloch (2002) evaluaron 51 pacientes de entre 40 y 63 años de edad. Una actitud negativa hacia la menopausia se relacionó positivamente con dolores de cabeza y un descenso del ánimo, independientemente de los niveles de estrógeno. De manera similar, Bauld y Brown (2009) examinaron 116 mujeres de entre 45 y 55 años hallando que las mujeres con actitud negativa hacia la menopausia manifestaban tras ser examinadas a través de la escala de puntuación menopáusica, una mayor intensidad de síntomas clásicos menopáusicos como los sofocos y las molestias urogenitales.

Muchas de los pensamientos y creencias sobre el climaterio y la menopausia se encuentran directamente condicionadas por la cultura en la que vive la mujer que atraviesa referido período vital. Por este motivo la sintomatología menopáusica varía

de acuerdo el medio cultural donde se experimenta (Anderson, Yoshizawa, Gollschewski, Atogami y Courtney, 2004), incrementándose la sintomatología en aquellas culturas que menosprecian el pasaje de la vida reproductiva a la vida no reproductiva. Particularmente la cultura occidental mantiene un culto por la juventud y la belleza, y por el contrario exhibe una valoración peyorativa de la menopausia, asemejando este fenómeno fisiológico (normal) a un proceso patológico (Díaz, 2002, en Larroy, Gutierrez y León, 2004).

Por otro lado, los cambios sociales que atraviesan muchas mujeres hacia la mitad de la vida, contribuirían a la manifestación de psicopatología. Uno de los constructos más conocidos y controvertidos al respecto, es el “síndrome del nido vacío”. Fue introducido en la literatura psicológica a mediados de la década del setenta y principios de los ochenta (Powell, 1977), y se refiere a los sentimientos de soledad y/o culpa ocasionados por la partida de los hijos del hogar materno, situación frecuentemente coincidente desde un punto de vista cronológico con el climaterio femenino. Otro cambio social frecuente que suele aquejar a las mujeres de mediana edad, corresponde a tener que



convertirse en “cuidadoras” de sus padres u otros familiares enfermos, representado un factor de estrés sostenido e intenso. El meta-análisis efectuado por Pinquart y Sorensen (2003) informó que los individuos en condición de cuidadores tienden a una peor salud mental y física que los controles (no cuidadores), con mayor agravamiento de la salud cuando el cuidado se efectúa sobre pacientes con demencia. Un tercer suceso vital generador de malestar psicológico en mujeres de mediana edad corresponde a los cambios del estado civil, en particular el divorcio y la viudez. Este último acontecimiento es más frecuente en mujeres que en hombres, debido a que los hombres tienen una menor expectativa de vida que las mujeres y por lo general mayor edad que sus conyugues. El divorcio y la viudez pueden convertirse en factores de estrés difíciles de gestionar (Urtz, Caserta y Lund, 2012), ya que ante la ausencia del conyugue, se debe afrontar un proceso de reorganización emocional, económico y social.

En fin, tanto la influencia cultural hacia una valoración negativa de la menopausia, como el atravesamiento de situaciones sociales cambiantes, incrementarían la vulnerabilidad a un estado de estrés crónico y depresión en perimenopausia, y producto de

ese clima emocional desfavorable, también emergerían dificultades en el plano cognitivo.

### Discusiones

Varios estudios observacionales indicaron que en la perimenopausia se incrementa la posibilidad de padecer depresión. No obstante, los niveles de depresión reportados fueron muy divergentes. A los fines de comprender estas diferencias, es útil considerar las disímiles modalidades de evaluación de depresión adoptadas por cada uno de los trabajos revisados. Algunos estudios utilizaron instrumentos de auto-informe y midieron sintomatología depresiva (Bromberger, 2001; Chedraui et al., 2009; Freeman et al. 2004; Freeman et al., 2006; Maartens et al., 2002), mientras que otras investigaciones se valieron de criterios clínicos y midieron depresión clínica (Cohen et al., 2006; Freeman et al., 2006; Harlow et al., 2003; Schmidt et al., 2004). Estas diferencias metodológicas dificultan la posibilidad de indicar con precisión cuál es el riesgo real de depresión en perimenopausia. Prueba de ello es el estudio de Freeman et al. (2006), quienes informaron que las mujeres perimenopáusicas tenían 4

veces más posibilidades de obtener puntuación elevada en la escala de depresión CED-S en comparación a las mujeres premenopáusicas. Sin embargo al considerar en la misma investigación la incidencia del trastorno depresivo mayor (depresión clínica) como variable de estudio, las mujeres perimenopáusicas tenían dos veces y media más chances de cumplir criterios para trastorno depresivo mayor que las mujeres premenopáusicas. Es decir, si bien en la perimenopausia aumentaría la depresión, cuando esta variable se evalúa con instrumentos de auto-informe (ej. escala de depresión de Hamilton), tiende casi a duplicarse el reporte de depresión respecto de la aplicación de criterios clínicos (ej. criterios diagnósticos DSM V).

En cuanto al rendimiento cognitivo, entre un tercio y dos tercios de la población femenina perimenopáusicas ha reportado quejas de memoria (Obermeyer y Sievert, 2007; Sullivan y Fugate, 2001). Sin embargo, los estudios que evaluaron el rendimiento cognitivo objetivo (mediante tests neurocognitivos) arrojaron resultados divergentes, con algunos trabajos que efectivamente informaron dificultades en memoria episódica verbal, fluencia verbal y memoria de trabajo (Epperson et al., 2013; Fuh et al. 2006; Greendale et

al., 2009; Weber et al., 2013), y otros estudios que no hallaron referidas dificultades (Luetters et al., 2007; Meyer et al., 2003). Asimismo entendemos que los estudios destinados a poner a prueba el rendimiento cognitivo objetivo en perimenopausia, son escasos, y que se han limitado a la evaluación reiterada de solo algunos dominios cognitivos (velocidad de procesamiento, memoria episódica verbal, fluencia verbal y memoria de trabajo). Pensando en futuras investigaciones, es menester incrementar el estudio de los aspectos cognitivos (mediante la administración de tests psicométricos) en mujeres perimenopáusicas. Además, teniendo en cuenta que la investigación básica señala que la actividad de la CPF es especialmente sensible al declive de hormonas ováricas, sería importante profundizar en las funciones ejecutivas en perimenopausia, ya que solo han sido consideradas la fluencia verbal y memoria de trabajo.

Respecto a los mecanismos patogénicos, el aumento de susceptibilidad a la depresión y las dificultades cognitivas durante la perimenopausia, podrían ser el resultado de la combinación tanto de mecanismos neuroendocrinos como psicosocioculturales. Vale aclarar que si bien en

el actual trabajo se presentan los mecanismos neuroendocrinos y psicosocioculturales en apartados separados, esto responde exclusivamente a los fines de aportar mayor claridad expositiva a los lectores. En cambio, sostenemos recíprocas interacciones entre los mecanismos neuroendocrinos y psicosocioculturales. Presumimos que algunos acontecimientos sociales cambiantes que acontecen hacia la mitad de la vida (como la partida de los hijos o la necesidad de cuidar a los padres enfermos), sumado a la percepción peyorativa de la menopausia, pueden significar estresores de difícil afrontamiento. No obstante, esa dificultad de afrontamiento puede verse agravada por el declive de estrógenos y progestágenos.

Por último, es valioso señalar que la perimenopausia es un proceso normal que acompaña al desarrollo vital de toda mujer. En ese contexto, es posible un descenso de ánimo y/o dificultades cognitivas. Mientras esos cambios comportamentales no afecten significativamente la calidad de vida de dichas mujeres o en otras palabras no adquieran relevancia, no será motivo de atención clínica, recomendando sí en cambio el mantenimiento de hábitos saludables como la práctica de ejercicio físico,

una dieta equilibrada y actividad social, a los fines de reducir la susceptibilidad a un agravamiento de dichos síntomas comportamentales.

### Conclusiones

Durante la perimenopausia y como resultado de la interacción de mecanismos neuroendocrinos y psicosocioculturales, se incrementa la vulnerabilidad a la depresión. Los valores de depresión reportados por la literatura científica oscilan de acuerdo a la metodología implementada para su medición, con un mayor reporte de depresión en los estudios que hacen uso de cuestionarios de auto-informe en comparación a las investigaciones que adoptan criterios clínicos. Por otro lado, si bien hay evidencia de alteraciones cognitivas objetivas en perimenopausia, el estado de conocimiento actual es discrepante y limitado. Por lo tanto se sugiere incrementar la investigación al respecto mediante la administración de tests neurocognitivos.

Received: 23/02/2015

Accepted: 09/06/2015

### Referencias

- Anderson, D., Yoshizawa, T., Gollschewski, S., Atogami, F. y Courtney, M. (2004). Relationship between menopausal symptoms and menopausal status in Australian and Japanese women: preliminary analysis. *Nurs Health Sci*, 6(3), 173-80. Doi: 10.1111/j.1442-2018.2004.00190.x.
- Bauld, R. y Brown, R.F. (2008). Stress, psychological distress, psychosocial factors, menopause symptoms and physical health in women. *Maturitas*, 62(2), 160-5. Doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.004.
- Baulieu, E. y Schumacher, M. (2000). Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*, 65(10-11), 605-12. Doi: 10.1016 / S0039-128X (00) 00173-2.
- Blake, J. (2006). Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 20(6), 799-839. Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.07.001.
- Bloch, A. (2002). Self-awareness during the menopause. *Maturitas*, 41(1), 61-8. Doi: 10.1016/S0378-5122 (01)00252-3.
- Bromberger, J.T., Meyer, P.M, Kravitz, M.H., Sommer, B., Cordal, A. Powell, L. Ganz, P.A. y Sutton-Tyrrell, K. (2001). Psychologic Distress and Natural Menopause: A Multiethnic Community Study. *Am J Public Health*, 91(9), 1435–1442. Doi: 10.2105 / AJP.91.9.1435.
- Chedraui, P., Pérez-López, F.R., Morales, B. y Hidalgo, L. (2009). Depressive symptoms in climacteric women are related to menopausal symptom intensity and partner factors. *Climacteric*, 12(5), 395-403. Doi: 10.1080 /13697 130902718150.
- Cheng, M.H., Hsu, C.Y., Wang, S.J., Lee, S.J., Wang, P.H. y Fuh, J.L. (2008). The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study. *Menopause*, 15(5), 958-62. Doi: 10.1097/gme.0b013e3 18160dafa.

- Cohen, L.S., Soares, C.N., Vitonis, A.F., Otto, M.W. y Harlow, B.L. (2006). Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*, 63(4), 385-90. Doi: 10.1001/archpsyc.63.4.385.
- Cui, J., Shen, Y. y Li, R. (2013). Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in molecular medicine*, 19(3), 197-209. Doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007.
- Deutsch, H. (1945). *The Psychology of Women*. New York: Grune & Stratton.
- Diotel, N., Servili, A., Gueguen, M., Mironov, S., Pellegrini, E., et al. (2011). Nuclear Progesterone Receptors Are Up-Regulated by Estrogens in Neurons and Radial Glial Progenitors in the Brain of Zebrafish. *PLoS ONE* 6(11), e28375. Doi: 10.1371/journal.pone.0028375.
- Epperson, C.N., Sammel, M.D. y Freeman, E.W. (2013). Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(9), 3829–3838. Doi: 10.1210/jc.2013-1808.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Liu, L., Gracia, C.R., Nelson, D.B. y Hollander, L. (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*, 61(1), 62-70. Doi: 10.1001/archpsyc.61.1.62.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Lin, H. y Nelson, D.B. (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63(4), 375-82. Doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375.
- Foy, M.R., Baudry, M., Akopian, G.K. y Thompson, R.F. (2010). Regulation of hippocampal synaptic by estrogen and progesterone. *Vitam Horm*, 82, 219-39. Doi: 10.1016/S0083-6729(10)82012-6.
- Fuh, J.L., Wang, S.J., Lee, S.J., Lu, S.R. y Juang, K.D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*, 53(4), 447–453. Doi: 10.1016/j.maturitas.2005.07.009.

- Greendale, G.A., Huang, M.H., Wight, R.G., Seeman, T., Luetters, C., Avis, N.E. Johnston, J. y Karlamangla, A.S. (2009). Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*, 72, 1850–1857. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a71193.
- Guerra-Araiza, C., Cerbón, M.A., Morimoto, S. y Camacho-Arroyo, I. (2000). Progesterone receptor isoforms expression pattern in the rat brain during the estrous cycle. *Life Sci*, 66(18), 1743-52. Doi: 10.1016/S0024-3205(00)00497-5.
- Harlow, B.L., Wise, L.A., Otto, M.W., Soares, C.N. y Cohen, L.S. (2003). Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry*, 60(1), 29-36. Doi: 10.1001/archpsyc.60.1.29.
- Larroy, C., Gutierrez, S. y León, L. (2004). Tratamiento cognitivo-conductual de la sintomatología asociada a la menopausia. *Avances en psicología Latinoamericana*, 22, 77-88.
- Li, R., Cui, J. y Shen, Y. (2014). Brain sex matters: Estrogen in cognition and Alzheimer's disease. *Mol Cell Endocrinol*, 389 (1-2), 13-21. Doi: 10.1016/j.mce.2013.12.018.
- Luetters, C., Huang, M.H., Seeman, T., Buckwalter, G., Meyer, P.M., Avis, N.E., Sternfeld, B., Johnston, J.M. y Greendale, G.A. (2007). Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J. Women Health*, 16(3), 331-44. Doi: 10.1089/jwh.2006.0057.
- Luine, V.N. (1985). Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol*, 89(2): 484-90. Doi: 10.1016/00144886(85)90108-6.
- Ma, Z.Q., Violani, E., Villa, F., Picotti, G.B. y Maggi, A. (1995). Estrogenic control of monoamine oxidase A activity in human neuroblastoma cells expressing physiological concentrations of estrogen receptor. *Eur J Pharmacol*, 284(1-2), 171-6. Doi: 10.1016/0014-2999(95)00387-Z.

- Maki, P.M. (2005). Estrogen effects on the hippocampus and frontal lobes. *Int. J. Fertil. Womens Med*, 50, 67-71.
- Maki, P.M. y Dumas, J. (2009). Mechanisms of action of estrogen in the brain: insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies. *Semin Reprod Med*, 27(3), 250-9. Doi: 10.1055/s-0029-1216278.
- Maartens, L.W.F., Knottnerus, J.A. y Pep, V.J. (2002). Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas*, 42(3), 195–200. Doi: 10.1016/S0378-5122(02)00038-5.
- McEwen, B. (2003). Estrogen effects on the brain: much more than sex. *Karger Gazzete*, 66.
- McEwen, B.S., Akama, K.T., Spencer-Segal, J.L., Milner, T.A. y Waters, E.M. (2012). Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci*, 126(1), 4-16. Doi: 10.1037/a0026708.
- McClure, R.E., Barha, C.K. y Galea, L.A. (2013). 17 $\beta$ -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav*, 63(1), 144-57. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.09.011.
- Meyer, P.M., Powell, L.H., Wilson, R.S., Everson-Rose, S.A., Kravitz, H.M., Luborsky, J.L., Madden, T., Pandey, D. y Evans, D.A. (2003). A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology*, 61(6), 801-6. Doi:10.1212/01.WNL.0000079051.91602.E2.
- Moreno-Frías, C., Figueroa-Vega, N. y Malacara, J.M. (2014). Relationship of sleep alterations with perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Menopause*, 21(9):1017-22. Doi: 10.1097/GME.0000000000000206.
- Murray, C.J.L. y Lopez, A.D. (1996). *The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

- National Institutes of Health. (2005). States of the science conference consensus statements: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*, 142(12 pt1), 1003-13.
- Olofsson, A.S. y Collins, A. (2000). Psychosocial factors, attitude to menopause and symptoms in Swedish perimenopausal women. *Climacteric*, 3(1), 33-42. Doi: 10.3109/13697130009167597.
- Obermeyer, C.M. y Sievert, L.L. (2007). Cross-cultural comparisons: midlife, aging, and menopause. *Menopause*, 14(4), 663-667. Doi:10.1097/gme.0b013e318 09ff503.
- Palacios, S., Henderson, V.W., Siseles, N., Tan, D. y Villaseca, P. (2010). Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*, 13(5), 419-28. Doi: 10.3109 / 13697137.2010.507886
- Pinquart, M. y Sorensen, S. (2003). Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 18(2), 250-67. Doi: 10.1037/0882-7974.18.2.250.
- Powell, B. (1977). The Empty Nest, Employment, and Psychiatric Symptoms in College-Educated Women. *Psychology of women quarterly*, 2(1), 35-43. Doi: 10.1111/j.1471-6402.1977.tb00570.x.
- Reddy, D.S., O'Malley, B.W. y Rogawski, M.A. (2005). Anxiolytic activity of progesterone in progesterone receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 48(1), 14-24. Doi: 10.1016 / j.neuropharm.2004.09.002.
- Sánchez-Borrego, R. (2001). *Perimenopausia. El climaterio desde su inicio*. Madrid: Schering España S.A.
- Schei, B., Guthrie, J.R., Dennerstein, L. y Alford, S. (2006). Intimate partner violence and health outcomes in mid-life women: a population-based cohort study. *Arch Womens Ment Health*, 9(6), 317-24. Doi: 10.1007/s00737-006-0156-6.
- Schumacher, M., Guennoun, R., Stein, D.G. y De Nicola, A.F. (2007). Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair. *Pharmacol Ther*, 116(1), 77-106. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.06.001.

- Schmidt, P.J., Haq, N. y Rubinow, D.R. (2004). A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry*, 161(12), 2238-44. Doi:10.1176/appi.ajp.161.12.2238.
- Shanmugan, S. y Epperson, C.N. (2014). Estrogen and the Prefrontal Cortex: Towards A New Understanding of Estrogen's Effects on Executive Functions in the Menopause Transition. *Hum Brain Mapp*, 35(3), 847-865. Doi: 10.1002/hbm.22218.
- Shughrue, P., Lane, M. y Merchenthaler, I. (1997). Comparative distribution of estrogen receptor- $\alpha$  and - $\beta$  mRNA in the rat central nervous system. *J comp Neurol*, 388(4), 507-25. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19971201).
- Steinberg, E.M., Rubinow, D.R., Bartko, J.J., Fortinsky, P.M., Haq, N., Thompson, K. y Schmidt, P.J. (2008). A cross-sectional evaluation of perimenopausal depression. *J Clin Psychiatry*, 69(6), 973-80. Doi: 10.4088/JCP.v69n0614.
- Sullivan, M. y Fugate, W. (2001). Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Womens health gen based med*, 10(4), 351-62. Doi: 10.1089/152460901750269670.
- Tanapat, P., Hastings, N., Reeves, A. y Gould, E. (1999). Estrogen Stimulates a Transient Increase in the Number of New Neurons in the Dentate Gyrus of the Adult Female Rat. *The Journal of Neuroscience*, 19(14), 5792-5801.
- Utz, R., Caserta, M. y Lund, D. (2012). Grief, Depressive Symptoms, and Physical Health Among Recently Bereaved Spouses. *Gerontologist*, 52(4), 460-471. Doi: 10.1093/geront/gnr110.
- Utian, W.H. (1999). The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric*, 2(4), 284-6.



- Weber, M.T., Mapstone, M., Staskiewicz, J. y Maki, P.M. (2012). Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause*, 19(7), 735-41. Doi: 10.1097/gme.0b013e318241fd22.
- Weber, M.T., Rubin, L.H. y Maki, P.M. (2013). Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause*, 20(5), 511-7. Doi: 10.1097/GME.0b013e31827655e5.
- Williams, R.E., Kalilani, L., DiBenedetti, D.B., Zhou, X., Granger, A.L., Fehnel, S.E., Levine, K.B., Jordan, J. y Clark, R.V. (2008). Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*, 11(1), 32-43. Doi: 10.1080/13697130701744696.
- Woods, N.F., Smith-DiJulio, K., Percival, D.B., Tao, E.Y., Mariella, A. y Mitchell, S. (2008). Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 15(2), 223-232. Doi: 10.1097/gme.0b013e3181450fc2.
- Yanikkerem, E., Koltan, S.O., Tamay, A.G. y Dikayak, S. (2012). Relationship between women's attitude towards menopause and quality of life. *Climacteric*, 15(6), 552-62. Doi: 10.3109 / 13697137.2011.637651.