

Aspectos psiconeuroendócrinos de la perimenopausia, menopausia y climaterio*

Trastornos depresivos y cognitivos. Aspectos clínicos y terapéuticos

Stella Bocchino

Médica Psiquiatra. Profesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina. Jefe del Servicio de la Clínica Psiquiátrica en el Hospital de Clínicas.

Correspondencia:
Gral. Andrés Gómez 1668.
bocchino@adinet.com.uy
Fax: 401-9158

Resumen

La incidencia de la depresión en la menopausia es un dato controvertido. Algunos autores señalan que durante la menopausia la disminución de hormonas sexuales, sobre todo los estrógenos, afecta la función cognitiva, el estado de ánimo y predispone a los trastornos depresivos. Otros autores afirman que la menopausia natural –a diferencia de la quirúrgica– no aumenta el número ni la intensidad de los episodios depresivos mayores. La mayoría acepta que sí parecen estar aumentados los síntomas depresivos menores y aislados durante la perimenopausia.

El presente trabajo aborda los avances en el conocimiento de esta entidad clínica, investigando sus factores etiopatogénicos, su presentación clínica y las estrategias propuestas para su tratamiento, desde una visión integrativa, que incluye los factores psiconeuroinmunoendocrinológicos, y los sociales, de esencial valor en esta etapa vital.

Palabras clave

*Menopausia
Depresión
Deterioro cognitivo
Síntomas vasomotores
Sofocos
Terapia de reemplazo hormonal
Psiconeuroinmunoendocrinología*

Summary

The incidence of the depression in the menopause is a controversial fact. Some authors point out that during the menopause, the decrease of sexual hormones, mainly the estrogens, affects the cognitive function, the affective state, and it predisposes to the depressive dysfunctions. Other authors affirm that natural menopause –contrary to the surgical one– it doesn't increase the number neither the intensity of the major depressive episodes. Most accepts that the smallest and isolated depressive symptoms during the perimenopause seems to be increased.

The present work approaches the advances in the knowledge this clinical entity, investigating its etiopathogenic factors, its clinical presentation and the therapeutical approach proposed for this disorder, from a integrative viewpoint, including the psychoneuroinmologic and endocrinologic factors, and the social ones, of essential value in this vital stage.

Key words

*Menopause
Depression
Cognitive impairment
Vasomotor symptoms
Hot flushes
Hormonal replacement therapy
Psychoneuroinmunoendocrinology*

* Trabajo presentado en las XIV Jornadas Científicas en Psiquiatría. Montevideo. Setiembre 2004. Actualizado y adaptado para su publicación.

Introducción

La menopausia corresponde a una etapa de la vida de la mujer cargada de diferentes connotaciones, generalmente peyorativas, implicando un disvalor. Esta etapa se asocia con la enfermedad, la depresión, el deterioro físico y cognitivo. Implica una serie de pérdidas, en lo biológico, psicológico y social, y los duelos que en torno a estas pérdidas la mujer debe elaborar, ponen a prueba su estabilidad y su capacidad para enfrentar frustraciones, pero sale enriquecida y aprende de la experiencia¹.

Las culturas imprimen características peculiares que hacen que las mujeres de distintas épocas y diferentes partes del mundo, vivan en forma distinta esta etapa que da una impronta particular al envejecimiento, y aunque existen cambios universales, cada mujer la transita de una manera especial, que depende, sobre todo, de sus características personales, de los logros que ha alcanzado y del entorno psicosocial en que vive.

En el presente trabajo se estudia los avances en el conocimiento de esta etapa, sobre todo en la incidencia de trastornos depresivos, las hipótesis etiopatogénicas de los mismos, y se propone un algoritmo para su abordaje terapéutico.

Climaterio. Menopausia. Perimenopausia. Conceptos

El climaterio es un proceso normal que describe la transición entre la etapa reproductiva y no reproductiva, incluyendo los años de declinación de la función ovárica. En el climaterio se diferencian dos momentos: el primero corresponde a la perimenopausia, y acontece algunos años antes del segundo momento, que es la menopausia².

La menopausia natural corresponde a la última menstruación y cese de la vida fértil. En general se presenta cerca de los 50 años, aunque es variable para cada mujer.

Aunque es controvertido, para algunos autores, el diagnóstico de certeza se establece cuando

los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) se mantienen en cifras sobre 40 IU/L, permaneciendo los niveles de estradiol por debajo de 25 pg/ml³. El estradiol disminuye 35 veces, la estrona 10 y la dihidrotestosterona 1,5 veces. Las principales fuentes de estrógenos dejan de ser los ovarios, y pasan a ser las suprarrenales y el tejido graso⁴. Otros autores desaconsejan usar los niveles hormonales para determinar la menopausia, porque a menudo no se corresponden con los ciclos menstruales de las mujeres perimenopáusicas⁵.

Metcalfe et al.⁶ estudiaron ocho mujeres perimenopáusicas durante varias semanas antes y después de la menopausia, midiendo las excreciones urinarias de FSH, hormona luteinizante (LH), estrógenos y pregnandiol y, aunque encontraron variaciones, no objetivaron claros cambios hormonales durante el momento de la menopausia.

Algunos autores han propuesto la utilidad de usar la escala de Greene (Greene Climacteric Scale) a fin de validar los estudios, encontrando que puede ser de utilidad para identificar el estadio de las pacientes en una de las tres etapas: pre, peri y posmenopausia, sobre la base de las diferencias que aparecen en las sub escalas psicológicas, somáticas y vasomotoras⁷.

La perimenopausia abarca un lapso de un año antes y otro después de la última menstruación. Esta etapa se ha vuelto foco de interés, pues parece corresponder a la etapa en que las mujeres presentan mayor sintomatología³.

Al llegar la perimenopausia la mujer comienza a experimentar diversos cambios fisiológicos como dismenorrea; síntomas por privación hormonal, como sofocos, sudoración nocturna, sequedad de piel y mucosas; y cambios psicológico-psiquiátricos: cognitivos, conductuales, del rendimiento intelectual y del humor⁸.

Por tales razones, los motivos de consulta más frecuentes en la perimenopausia son: ansiedad, irritabilidad, depresión, embotamiento, trastornos mnésicos, disminución del rendimiento general, insomnio de conciliación y/o mantenimiento^{8,9}.

Menopausia y deterioro cognitivo

Es frecuente que las quejas de pérdida de memoria y de disminución del rendimiento intelectual y físico formen parte de los síntomas de la menopausia, igual que las “tuforadas de calor” y disminución de la libido¹⁰.

El cerebro es un órgano con una gran cantidad de receptores estrogénicos. Con relación a la acción de los esteroides gonadales, en el SNC vale la pena recordar que: *“más del 90% de los receptores de estrógenos se hallan fuera de los órganos sexuales, existiendo una gran cantidad de ellos en el cerebro”*¹¹.

Durante el climaterio, el descenso y cese de la producción de estrógenos ocasionan cambios que se traducen en síntomas variados. Se postula que el descenso del tenor de esteroides sexuales es un factor importante en la producción de diversos trastornos, como la depresión y el deterioro cognitivo. El creciente interés en el estudio de la influencia de las hormonas sexuales en la función cerebral ha centrado la atención en la terapia de reemplazo hormonal (TRH)¹².

Los estrógenos pueden influenciar la función cognitiva a través de diferentes acciones. La administración de estrógenos aumenta el flujo sanguíneo cerebral y cerebelar, incrementa el metabolismo de la glucosa y mejora la actividad colinérgica, que es clave en el aprendizaje y la memoria. Se postula que la terapia de reemplazo hormonal puede reducir el riesgo de desarrollar demencia de Alzheimer, y que los progestágenos y andrógenos podrían tener también un rol en el control de los trastornos del estado de ánimo¹².

En la demencia de Alzheimer existe una pérdida neuronal muy significativa a nivel del hipocampo¹³.

Experiencias en ratas mostraron que la ooforectomía disminuye la concentración de dendritas en el hipocampo, fenómeno que puede prevenirse mediante terapia con estrógenos. Los estrógenos se muestran como neuroprotectores. El 17 β estradiol tiene efectos protectores sobre las neuronas colinérgicas, favoreciendo la expresión de neurotrofinas. Se ha observado que con la terapia estrogénica se incrementan los niveles de colina acetil transferasa en la base del cerebro y el

hipocampo, lo que constituiría la base de la mejora en el rendimiento cognitivo¹³.

Se sabe que en la menopausia el hipoestrogenismo resultante de la falla ovárica determina reducción de la biodisponibilidad de los neurotransmisores, lo que podría estar en la base de la depresión y del deterioro en el rendimiento cognitivo. Se ha observado que disminuyen considerablemente los niveles de adrenalina, acetilcolina, histamina, glutamato, aspartato, glicina, β alanina, taurina y otros. Con relación a estos hallazgos, se han propuesto diversos efectos neuroprotectores de los estrógenos a nivel cerebral^{15, 8, 13}: favorecen el crecimiento de dendritas, promueven la sinaptogénesis, aumentan la concentración de colina acetil transferasa en las neuronas colinérgicas, incrementan la expresión de neurotrofinas, activan el mecanismo de procesamiento no amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide (aumenta la actividad de la α -secretasa), protegen del daño y muerte celular inducidos por estrés oxidativo. Los resultados de estudios de neuroimagen funcional muestran que la TRH tiene efectos directos sobre las regiones neuroanatómicas directamente correlacionadas con los procesos cognitivos. Estos aparecen mejorados por la TRH en los testados.

La falla hormonal y el cese de las funciones reproductivas pueden influenciar la neurotransmisión y actividad cognitiva de las mujeres menopáusicas. El cerebro femenino, uno de los principales efectores de los estrógenos, puede sufrir una modificación negativa en su homeostasis, afectando las conductas del diario vivir. Por eso, la degeneración de la neurotransmisión puede exponer a la mujer que atraviesa esta etapa vital a disturbios psicológicos, algunos de los cuales están frecuentemente asociados a las “tuforadas de calor” debidas al hipoestrogenismo. Muchos estudios han mostrado la influencia de los estrógenos en el cerebro femenino, y tratan de explicar cómo la TRH actúa sobre el humor, la energía vital y las actividades cognitivas.

A pesar de las bondades de la terapia estrogénica, su uso se halla muy cuestionado actualmente. Aunque la actividad de los estrógenos a nivel cerebral parece tener una influencia positiva en la neuromodulación y en la prevención de ciertas patologías a nivel

psicológico, y a pesar de mejorar el humor y brindar sensación de bienestar a la mujer menopáusica, la administración convencional de TRH no representa un tratamiento efectivo para la depresión de las mujeres en esta etapa, y, por otro lado, a pesar de los hallazgos descritos a nivel de la neurotransmisión, y aunque se cree que la terapia estrogénica es beneficiosa para el funcionamiento cognitivo, la hipótesis de que el tratamiento con estrógenos protege a la mujer del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer no está probada¹⁴.

Depresión en la menopausia

Evolución histórica

Inicialmente, se consideró que la depresión de la menopausia podía incluirse dentro de la “melancolía de la involución”, entidad que Kraepelin describió en 1896, y se la describió como “una forma de depresión que comienza en la menopausia y se caracteriza por una personalidad rígida, con agitación pero sin manía, con ideas delirantes nihilistas e hipocóndricas y de evolución variable...” Esta entidad fue incluida en el DSM-I y DSM-II, pero fue suprimida en el DSM-III^{3, 8}.

Siempre se asociaron los cambios hormonales con aumento de incidencia de trastornos de ansiedad y del humor. Actualmente, algunos autores parecen concordar en que los desórdenes afectivos no aumentan su incidencia en la menopausia^{3, 13, 15}, pero sí son más frecuentes en el período premenopáusico, aunque esto no es aceptado por todos³. Coope, por ejemplo, afirma que si bien la depresión es frecuente en las mujeres de mediana edad, no está específicamente asociada con los cambios hormonales que acontecen en la menopausia¹⁶.

Otros autores proponen que los desórdenes depresivos y de ansiedad existen, pero son transitorios en la menopausia, por lo que la mayoría de las mujeres puede sortearlos sin usar antidepressivos, ansiolíticos ni terapia de reemplazo hormonal¹⁷.

Un estudio en mujeres de 45 a 54 años evidenció que los síntomas climatéricos y no el período o estado de menopausia estaban asociados a altas tasas de síntomas depresivos. Los factores asociados a aumento de

síntomas depresivos fueron: sedentarismo, bajos ingresos, uso de TRH con combinación de estrógenos y progesterona y presencia de síntomas climatéricos, sobre todo trastornos del sueño, cambios del humor y trastornos de la memoria¹⁸.

En suma, mientras que algunos autores señalan que durante la menopausia la disminución de hormonas sexuales, sobre todo los estrógenos, afecta la función cognitiva, el estado de ánimo y predispone a los trastornos depresivos, otros afirman que la menopausia natural –a diferencia de la quirúrgica– no aumenta el número ni la intensidad de los episodios depresivos mayores. Las fallas son más severas en la menopausia quirúrgica, por ser muy brusca; en la menopausia natural, los ovarios continúan produciendo andrógenos que son aromatizados a estrógenos. Parecería haber más acuerdo en que lo que sí estarían aumentados son los síntomas depresivos menores y aislados durante la perimenopausia^{3, 15, 19, 20}.

También existe controversia en cuanto a las manifestaciones semiológicas de los episodios depresivos en esta etapa. Algunos autores sostienen que si acontecen episodios depresivos mayores, éstos no se manifiestan clínicamente en forma diferente de los que aparecen en otras etapas de la vida^{3, 15, 19, 20}.

Otros autores, como Benazzi²¹, encuentran diferencias en la depresión asociada a este período. Observó que las mujeres cuya depresión se había iniciado luego de los 40 años, tenían una duración menor de la enfermedad, presentaban menos recurrencias, había menos pacientes con formas atípicas, menor número de pacientes presentaba formas bipolar II, y mayor número padecía depresión unipolar, a diferencia de las mujeres cuya depresión había comenzado antes de los 40 años. La depresión de inicio en hombres luego de los 40 años tenía significativamente menor duración de la enfermedad, y también menos pacientes presentaban formas atípicas que las que se habían iniciado antes de los 40. Concluyó que la frecuencia diferente entre la forma bipolar II y la unipolar sugiere que la biología de la depresión en las mujeres menopáusicas puede diferir de las no menopáusicas, y que estas diferencias deben estar relacionadas con la menopausia.

Con relación a la edad, Harlow et al.²² encontraron una asociación significativa entre edad de la menopausia y depresión. Observaron que las mujeres que tenían su menopausia natural antes de los 40 años, tenían más frecuentemente antecedentes de desórdenes depresivos tratados en los años previos a la menopausia.

Evaluación clínica

La evaluación clínica de la paciente y su abordaje terapéutico integral es una tarea esencialmente interdisciplinaria.

Se citan como factores de riesgo de depresión durante el climaterio^{3, 8}:

- Historia previa de depresión.
- Historia de disforia relacionada con anticonceptivos orales.
- Historia de trastornos disfóricos premenstruales (TDPM).
- Historia de depresión post parto.
- Síntomas vasomotores severos.
- Mala calidad del sueño.
- Perimenopausia prolongada (más de 27 meses).
- Menopausia quirúrgica (histerectomía con ooforectomía).
- Disfunción tiroidea.
- Bajo nivel educacional.
- Pérdidas significativas
- Problemas crónicos de salud.

El TDPM debe concebirse como marcador de riesgo de trastornos en la menopausia. Las mujeres que presentan TDPM tienen mayor riesgo de presentar sudoración nocturna, “sofocos”, humor depresivo, trastornos del sueño y descenso de la libido en la peri y posmenopausia. Por otra parte, el TDPM disminuye en la perimenopausia²³. Se postula que el tratamiento de las mujeres que padecen síntomas premenstruales y menstruales puede menorar su calidad de vida en la menopausia^{24, 25}.

En la evaluación de los trastornos afectivos en la perimenopausia es necesario:

– Realizar una anamnesis exhaustiva, investigando la presencia de factores de riesgo y sintomatología específica: sofocos, sudores nocturnos. Investigar trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, desempeño general. Es importante obtener la percepción subjetiva y objetiva, para lo cual es esencial entrevistar a familiares de la paciente.

– Realizar un examen clínico completo, descartando patología autoinmune, cardíaca, neoplásica.

– Solicitar consulta con ginecólogo, a fin de obtener una evaluación ginecológica exhaustiva.

– Examen endocrinológico, siendo esencial evaluar la función tiroidea y el metabolismo glucídico. Últimamente se asigna cada vez mayor relevancia al rol de las hormonas sexuales en modular la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa debido al aumento de la prevalencia de alteraciones metabólicas y de la diabetes mellitus tipo 2 con el avance de la edad, habiéndose observado diferencias de género en las alteraciones del metabolismo glucídico. Por otro lado, la composición corporal está estrechamente asociada con la sensibilidad a la insulina. El aumento de la grasa corporal, particularmente en el compartimiento visceral, es un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2. A lo largo de la vida se hacen evidentes las diferencias sexuales en la composición corporal, y/o en la sensibilidad a la insulina. Las hormonas ováricas influyen la sensibilidad a la insulina a través del ciclo menstrual, durante el embarazo, y en el climaterio. Igualmente, los estrógenos y progestágenos usados como anticonceptivos y en la terapia de reemplazo hormonal, afectan la regulación del metabolismo glucídico²⁶.

Hipótesis etiológicas de los trastornos depresivos en el climaterio

Durante el climaterio, el rápido declinar del tenor hormonal produce cambios neuroendócrinos en diferentes áreas del cerebro, los cuales, a su vez, se traducen en la sintomatología que puede aparecer en esta etapa:

– A nivel hipotalámico el descenso del nivel estrogénico da lugar a los síntomas vasomotores, desórdenes en las conductas alimentarias y alteración de la presión arterial.

– A nivel del sistema límbico en general, los cambios producidos por el descenso estrogénico dan lugar a trastornos psicológicos como depresión o fluctuaciones del estado de ánimo, ansiedad e irritabilidad¹².

Las alteraciones del estado de ánimo en esta etapa han sido objeto de múltiples estudios, postulándose diferentes hipótesis para explicar la relación entre depresión y menopausia^{5, 8, 15}:

1. Acción directa de las fluctuaciones de los niveles de hormonas sexuales sobre el cerebro

Se ha consignado un significativo valor a las fluctuaciones en los niveles de hormonas sexuales. En realidad, este es un factor que puede explicar la mayor incidencia de la depresión unipolar en la mujer con respecto al varón, así como los TDPM, pues es comprensible que los cambios frecuentes de las concentraciones hormonales puedan determinar una mayor labilidad en el cerebro femenino¹¹.

El cerebro es un órgano efector de hormonas esteroideas, tiene receptores específicos para ellas y además, puede fabricarlas. El término “neuroesteroide” se aplica a estos esteroides sintetizados en el cerebro¹³.

Las hormonas sexuales actúan en el cerebro a través de dos mecanismos fundamentales:

a) Mecanismo lento o genómico: mediante acción sobre receptores intranucleares, induciendo modificaciones genéticas, modulando la síntesis, liberación y metabolismo de muchos neuropéptidos y neurotransmisores. El SNC tiene receptores altamente específicos para estrógenos, progesterona y andrógenos. Se ha observado receptores de estrógeno y progesterona en neuronas y células gliales. Las áreas con mayor concentración de receptores estrogénicos son: corteza, sistema límbico, cerebelo, locus ceruleus, hipotálamo, amígdala y área preóptica.

b) Mecanismo rápido no genómico, influenciando la excitabilidad eléctrica y la función sináptica por activación de receptores de membrana. Existen receptores de membrana para estrógenos y progesterona. Uno de ellos está representado por el sistema receptorial GABA¹³.

La identificación del cerebro como una fuente de producción de neuroesteroides moduladores de la función cerebral, sugiere que las modificaciones en el humor y el rendimiento cognitivo que ocurren en las mujeres posmenopáusicas, podrían estar relacionadas con la modificación de los niveles de neuroesteroides, particularmente alopregnenolona y DHEA, las cuales son GABA-A agonista y antagonista, respectivamente. Por otro lado, se ha identificado a los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), que son compuestos que activan los receptores de estrógeno con efectos tanto estrogénicos como antiestrogénicos sobre tejidos específicos²⁷.

Otros autores²⁸ formulan la hipótesis de que los efectos fisiológicos clásicamente atribuidos a los estrógenos podrían ser consecuencia de cambios en la eficacia de la serotonina y distribución de sus receptores, relacionados con los estrógenos. En los seres humanos la serotonina ha sido típicamente considerada un neurotransmisor; sin embargo, también tiene funciones como hormona en algunas especies. Esta acción hormonal de la serotonina tiene consecuencias en sistemas fuera del SNC. Las fluctuaciones en los niveles de estrógenos durante los ciclos hormonales, y a lo largo de la vida, producen cambios predecibles en los sistemas serotoninérgicos en los mamíferos hembras. Estos autores, integrando datos de la endocrinología, biología molecular, neurociencias, y epidemiología, proponen que la serotonina puede mediar los efectos de los estrógenos. En el SNC, los estrógenos influyen la transmisión del dolor, las cefaleas, los vértigos, náuseas y depresión, los cuales son conocidos efectos del sistema serotoninérgico. Fuera del SNC, los estrógenos producen cambios en la densidad ósea, en la función vascular y en la autoinmunidad, todos ellos consistentes con los efectos serotoninérgicos²⁸.

Los trastornos del sueño son muy importantes en el climaterio. El sueño puede ser afectado

indirectamente, en virtud de la sudoración nocturna y los “sofocos”, pero también puede ser afectado directamente a través de la alteración de la regulación cerebral del ritmo circadiano²⁹.

Los estrógenos pueden corregir la concentración de neurotransmisores luego de la menopausia, influyendo sobre su síntesis, liberación y catabolismo en el SNC. La concentración de enzimas para la biosíntesis y catabolización de los neurotransmisores está regulada por el nivel de estrógenos circulantes; en condiciones de hipoestrogenismo las enzimas biosintéticas frenan su acción, mientras que las enzimas catabolizadoras, como la MAO y la COMT aumentan¹³.

Los estrógenos inducen la liberación de catecolaminas endógenas en el hipotálamo. Por otro lado, incrementan el transporte de serotonina y aumentan el nivel de triptofano libre en el cerebro, desplazándolo de su unión a la albúmina plasmática^{8, 30}.

2. “Efecto dominó” o teoría del dominó

Los síntomas depresivos estarían causados por los fenómenos vasomotores, los que provocarían afectación del sueño y descanso nocturno, con la consecuente fatiga, disminución del rendimiento diurno e irritabilidad. Se asigna especial valor a los sudores nocturnos como predictores de trastornos depresivos en la perimenopausia: en un estudio se encontró que 80% de las mujeres perimenopáusicas con síntomas depresivos presentaba sudores nocturnos, mientras que sólo los presentaba el 49% de mujeres sin depresión. En estos casos podría usarse TRH por breve período si no hay contraindicaciones^{5, 31}.

Modernamente se le asigna mucha importancia a los trastornos del sueño en esta etapa. La mayoría de los autores considera que los sudores nocturnos juegan un papel relevante en los síntomas climatéricos en general, y en la depresión en particular.

Terashima K. et al., en un estudio polisomnográfico, encontraron que el insomnio que frecuentemente sufren las pacientes menopáusicas parece ser similar al de los pacientes que padecen trastorno de ansiedad generalizada acompañado de severo desorden del sueño. Aseguran que estos datos sirven de

base a la distinción clínica entre el insomnio de la menopausia y el insomnio asociado con trastornos psiquiátricos³².

Shaver y Zenk³³ señalan la obesidad, hipertensión arterial, ronquidos, cefaleas y somnolencias diurnas como factores significativos que obligan al clínico a despistar alteraciones del sueño en las mujeres menopáusicas, las cuales pueden estar en la base de muchos de los síntomas climatéricos.

Krystal et al.³⁴ han pensado, incluso, que algunos de estos trastornos podrían asociarse con las apneas de sueño, que se consideran como posibles causas de la depresión.

En resumen: los esteroides gonadales pueden actuar: directamente sobre el SNC o, indirectamente, influyendo sobre los sistemas de neurotransmisores (serotonina, dopamina y noradrenalina), o actuando sobre los ejes neuroendócrinos hipotálamo hipófisis adrenal (HHA), o sobre el ritmo circadiano.

3. Hipótesis psicosociales

El estrés psicosocial puede afectar los valores de los esteroides gonadales durante el climaterio y menopausia y, de este modo, influir sobre el estado de ánimo. El tránsito por esta etapa dependerá en parte del valor que la cultura o el medio asignen a la fertilidad y la maternidad, así como a la belleza y juventud de la mujer. Las mujeres de niveles socioeconómicos y culturales más bajos parecen tener mayor sintomatología afectiva en la perimenopausia^{5, 8, 15}.

Hunter et al.³⁵ encontraron que ciertos síntomas psicológicos y somáticos ocurrían juntos en síndromes específicos. Algunos de esos síntomas, como los vasomotores y las dificultades sexuales, eran mejores predictores del estado menopáusicos, mientras que otros, como los síntomas psicológicos y somáticos, ocurrían significativamente asociados con factores psicosociales.

La experiencia de la menopausia es distinta en cada mujer y lleva la impronta de las diferentes culturas³⁶⁻³⁸. No todos los sentimientos vinculados con esta etapa son negativos. Deeks y McCabe³⁹ hicieron notar la sensación de bienestar de algunas mujeres que atraviesan este período, vinculada sobre todo con expectativas personales, sociolabo-

rales y familiares cumplidas. Por otra parte, la satisfacción marital y buen manejo de la menopausia aumentan la calidad de vida de la mujer en esta etapa⁴⁰.

En su estudio, Chang y Cha⁴¹ evidenciaron que en las mujeres la depresión estaba significativamente influenciada por la ocupación, el estatus económico y la menopausia. Observaron que el 59% de la varianza en la depresión estaba claramente vinculada al estrés (53%), a síntomas climatéricos (3%), a la armonía matrimonial (2%) y a la promoción de conductas saludables (1%).

Illanes et al.⁴² encontraron en Chile que la falta de instrucción y de un trabajo remunerado constituían importantes factores de riesgo para la aparición de síntomas depresivos en las mujeres climatéricas. También observaron que las mujeres con bajo nivel de instrucción que presentaban síntomas depresivos, tenían riesgo elevado de presentar síntomas somáticos.

Harlow et al.⁴³ corroboraron la prevalencia de depresión en la premenopausia, y la relación de los síntomas depresivos con el estado civil, el fumar cigarrillos, la nuliparidad y los síntomas premenstruales.

Otros estudios demostraron la necesidad de la red comunitaria y familiar de sostén, comprobándose su incidencia en la aparición de depresión en esta etapa vital⁴⁴.

Tratamiento de la depresión en la perimenopausia

1. Estrategias no farmacológicas

Las estrategias no farmacológicas van cobrando cada vez mayor jerarquía. Se basan en educación, dieta, ejercicio, combinadas con técnicas cognitivo comportamentales para manejo del estrés. Muchas veces el clínico no tiene en cuenta el cambio en el estilo de vida, orientando a hábitos más saludables, y sin embargo, es la indicación príncipes en el abordaje terapéutico, dado que se ha probado el aumento del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas obesas y sedentarias. Junto con el nivel de instrucción, el practicar actividad física y disponer de tiempo libre disminuyen los síntomas, y aumentan la

sensación de bienestar^{41, 45-50}.

Hyde et al.⁵¹ han estudiado la vinculación de los “sofocos” con hábitos modificables, como el fumar, el índice de masa corporal y el consumo de alcohol, y encuentran que existe una relación significativa, que debería tenerse en cuenta en el tratamiento. También se debe evaluar la red comunitaria y familiar de sostén, pues se ha comprobado su importancia⁴⁴.

2. Estrategias farmacológicas

Terapia de reemplazo hormonal

Es actualmente controvertida. La mayoría de los autores desaconsejan su uso como terapia de primera línea, reservándose para casos en que las otras estrategias terapéuticas han sido ineficaces; sin embargo, la investigación y polémica continúan.

Existe una guía elaborada sobre la base del consenso de expertos (año 2001) para el tratamiento de la depresión en la mujer, incluida la depresión de la perimenopausia⁵. Se señala, en primer lugar, que no todas las manifestaciones de la perimenopausia deben tratarse. Existen criterios principales para recomendar tratamiento, que se basan en: la severidad de los síntomas depresivos e historia de depresión previa.

En esta guía, el 69% de los expertos recomendó TRH como de primera elección cuando el trastorno depresivo perimenopáusico es el primero en la vida de la mujer, y cuando la depresión es de intensidad moderada a severa. Los antidepresivos fueron recomendados como de primera elección por la mayoría de los expertos para el episodio perimenopáusico si la depresión es severa o si el episodio representa la recurrencia de un trastorno del humor preexistente⁵.

La TRH con estrógenos ha mostrado su eficacia en controlar bochornos, disminuir la osteoporosis, la atrofia urogenital e incontinencia. Es una estrategia terapéutica a considerar, sobre todo en las mujeres que padecen sofocos o sudores nocturnos que afectan la calidad del sueño, con todas las consecuencias que esto trae aparejado (“efecto dominó”)³¹.

Los efectos positivos de los estrógenos sobre el estado de ánimo se hallan probablemente relacionados con su efecto estimulante de los

sistemas adrenérgico y serotoninérgico¹².

La TRH se asocia con beneficios a nivel cerebral, como el favorecer la regeneración neuronal, la síntesis de factores neurotróficos, mayor depuración de amiloide y mayor flujo sanguíneo cerebral.

Autores uruguayos han encontrado mejoría en el perfil lipídico y en la calidad de vida⁵². Otros investigadores evidenciaron beneficios en el control de la presión arterial, además de los efectos antidepresivos⁵³. En cambio, Vestergaard et al.⁵⁴ encuentran que la TRH es eficiente para controlar las tuforadas de calor, la sequedad vaginal y síntomas relacionados con estas condiciones, pero no evidenciaron efectos sobre la presión arterial.

La terapia estrogénica de reemplazo es útil en pacientes con síntomas depresivos leves a moderados, sobre todo si presentan síntomas vasomotores severos, con irritabilidad, insomnio y trastornos de concentración y no tienen historia de trastornos psiquiátricos previos. Si no se constata mejoría en 2 ó 3 semanas, se aconseja iniciar farmacoterapia antidepresiva³.

La mayoría de las mujeres tiene el útero intacto, por lo que debe agregarse progesterona (para prevenir la hiperplasia y el cáncer endometrial) y hay estudios que señalan a los progestágenos como causantes de depresiones iatrogénicas.

Existen estudios que muestran menos síntomas depresivos y menos irritabilidad en las mujeres posmenopáusicas que reciben TRH⁵⁵.

Algunos autores encuentran que muchas pacientes con depresiones resistentes al tratamiento con antidepresivos responden cuando se agrega TRH; otros evidencian tasas de respuesta similares en mujeres con y sin TRH^{56, 57}.

Existen otros síntomas climatéricos que pueden ser tratados con estrógenos tópicos, como la sequedad vaginal. Para el incremento de la libido se ha propuesto terapia con testosterona, pero son pocos autores los que se ocupan de esta indicación. El hecho de que la testosterona se transforme en estradiol, mediante aromatización, agrega a esta indicación el riesgo intrínseco de la terapéutica con estrógenos¹⁶.

A pesar de todas las bondades de la TRH, hoy nadie discute que aumenta el riesgo de patología cardiovascular y de cáncer ginecológico, por lo que debe usarse por breves períodos y con información adecuada a la paciente^{58, 59}.

Luego de estos hallazgos, han comenzado a ensayarse los fitoestrógenos, que poseen efectos estrógeno-símil y algunos autores afirman que pueden ser beneficiosos en los síntomas climatéricos de ansiedad, irritabilidad, cefaleas y sofocos. Sin embargo, los informes que se poseen hasta el momento son contradictorios⁶⁰. También se postula que los progestágenos, clonidina y los ISRS pueden disminuir los sofocos⁶¹.

En general, la TRH va siendo reservada para las mujeres que padecen sofocos intensos, con sudoración nocturna que afecta la calidad de sueño, y cuando la TRH es la única que logra aliviar la sintomatología vasomotora.

Antidepresivos ISRS

Como se ha explicitado, la TRH también ha mostrado su utilidad para tratar depresiones leves, pero los antidepresivos, sobre todo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), son más seguros a largo plazo³.

Los ISRS se usan cuando el desorden cumple los criterios de trastorno depresivo mayor. Como ya se observó, las depresiones en esta etapa no suelen diferir clínicamente de las observadas en otros períodos de la vida, y responden bien a los ISRS. Estos fármacos pueden complementarse con TRH en aquellas pacientes que tengan severos síntomas de privación estrogénica, aunque los ISRS se han mostrado útiles para el tratamiento de los sudores nocturnos, que constituyen los síntomas más molestos, y los que podrían estar implicados en la patogenia de la depresión en esta etapa vital⁵.

Lamentablemente, hasta este momento ninguno de los tratamientos conocidos para los síntomas menopáusicos es ideal⁶².

3. Aproximaciones psicoterapéuticas

La menopausia acontece en un período de la vida en que muchas mujeres experimentan

cambios en sus roles sociales, en sus responsabilidades y en sus vínculos. En esta transición tan compleja, la menopausia no puede ser considerada meramente como el final de la menstruación o de la vida reproductiva, o como una etapa del envejecimiento femenino. No puede ser comprendida ni explicada sólo desde el punto de vista biológico, o psicológico y social. No se la debe concebir como una enfermedad, sino como un proceso modelado por factores histórico culturales del medio y de la historia biográfica propia de cada mujer.

Muchas veces en esta etapa, se asiste a la agravación o descompensación de una personalidad perturbada que ha deparado un pobre funcionamiento general en la vida de la paciente.

Por otro lado, existe poca disponibilidad de modelos identificatorios para la mujer en el mundo actual, para su desempeño como profesional, en roles de poder, que son los que, por razones cronológicas, la mujer logra alcanzar en esta etapa de su vida. Esta situación es más compleja de lo que a simple vista parece. Existe un entrecruzamiento real de factores psiconeuroinmunoendocrinológicos y sociales, lo cual exige una comprensión interactiva, globalizadora, que convoca la interdisciplina tanto en el estudio de la paciente como en el diseño de su abordaje terapéutico cuando este sea pertinente.

Con la información que hemos ido desarrollando, parece quedar claro que la implementación de un abordaje psicoterapéutico es una parte insoslayable del tratamiento, y en algunos casos, la dimensión esencial del mismo, o la única indicada. Exige inicialmente una evaluación general de los aspectos psicopatológicos constitutivos de la paciente, a fin de diseñar una estrategia acorde a sus necesidades y capacidades, redimensionando aspiraciones y estrategias (tanto de la paciente como del/la terapeuta).

Se debe evaluar el conocimiento que la paciente tiene sobre la menopausia, y por lo tanto, la necesidad de psicoeducación integrativa sobre esta etapa^{38, 63}. Se ha observado que un mejor conocimiento sobre los cambios que se van produciendo, disminuye significativamente el disconfort que las mujeres experimentan

en este período⁶⁴.

Por lo tanto, el terapeuta deberá realizar un análisis de situación, teniendo en cuenta múltiples factores, como nivel educativo y logros profesionales y familiares alcanzados, red de soporte, familiar y comunitario, indagar si existe el antecedente de trabajo psicoterapéutico en los años previos, que pueda servir de base para el necesario balance entre frustraciones y gratificaciones, duelos y proyectos de futuro. La terapeuta mujer debe tener en cuenta entrecruzamientos con su menopausia pasada, presente o futura, pero también posee ventajas innegables por su tránsito por esta etapa para implementar tratamientos de otras mujeres menopáusicas.

Algunos autores citan su experiencia con terapia cognitivo comportamental para disminuir las tuforadas de calor, mediante la reducción de la activación simpática central, la percepción del estrés y los pensamientos autocríticos⁶⁵.

Luego de la exhaustiva revisión realizada, hemos diseñado un algoritmo, que tiene la pretensión de representar las opiniones más consensuadas, y, a la vez, servir de guía en nuestra práctica clínica (Tabla 1). También podemos enumerar algunas conclusiones.

Conclusiones

La depresión unipolar es más frecuente en la mujer en cualquier etapa de su vida.

- Durante la perimenopausia parecen aumentar los síntomas depresivos, sin llegar a constituir TDM completos.
- En la etiología de estos cambios deben considerarse factores psicológicos y sociales además de los meramente biológicos.
- La TRH, panacea en el pasado, se debe manejar con extrema cautela, por los riesgos cardiovasculares y oncológicos que conlleva, y reservarla para los casos resistentes a otras terapéuticas.
- Se debe dar especial importancia a la implementación de un programa de ejercicios regulares, pues disminuye los factores de

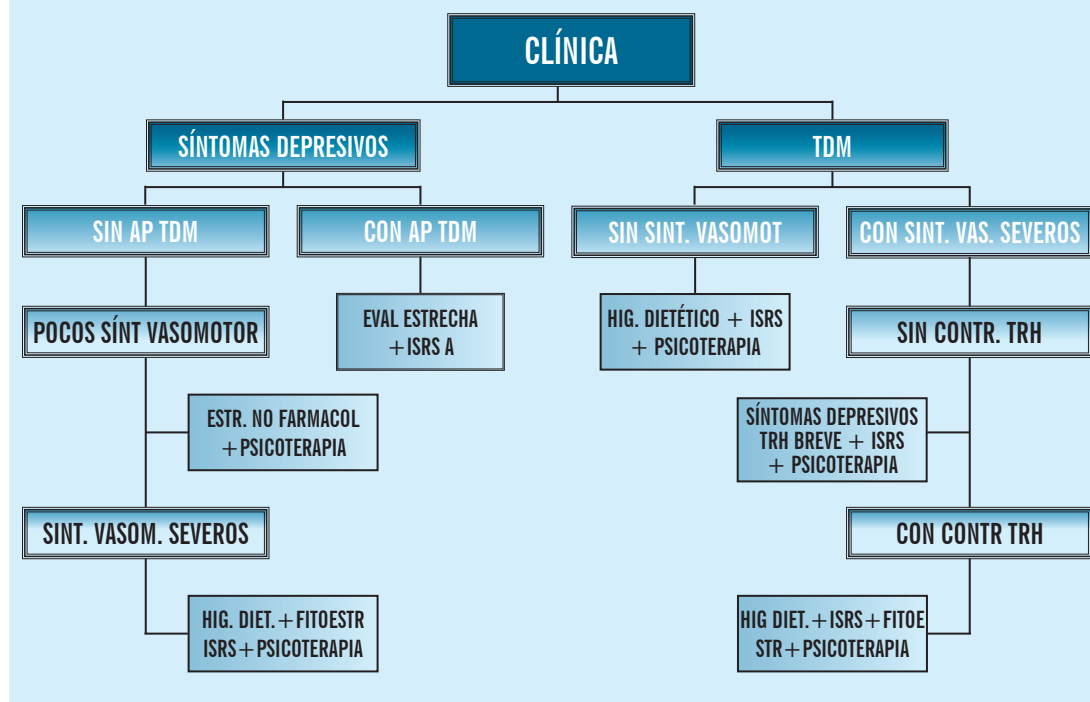
riesgo y aumenta la calidad de vida.

- La perimenopausia, menopausia y climaterio constituyen paradigmas del trabajo médico inter y transdisciplinario, y deben ser concebidos desde una perspectiva psiconeuroinmunoendocrinológica.

- Es necesario valorar a las pacientes con una visión integrativa, psiconeuroinmunoendocrinológica, y desde esta, diseñar e implementar las estrategias terapéuticas.

Algoritmo para el tratamiento de los desórdenes depresivos vinculados con el climaterio

Tabla 1



Referencias bibliográficas

1. **Bion W.** Aprendiendo de la experiencia. 2ª. reimp. México: Paidós; 199, p. 131.
2. **Veitez A, Márquez López-Matto A.** Psicopatología de la Mujer. En: Márquez López-Matto A y cols. Psiconeuroinmunoendocrinología. Nuevos dilemas para viejos paradigmas. Viejos dilemas para neoparadigmas. 1ª ed. Buenos Aires: Polemos; 2004, pp. 321-344.
3. **Jadresic E.** Depresión y ciclo reproductivo de la mujer. En: Retamal C. Depresión. Clínica y Terapéutica. 1ª ed. Santiago: Mediterráneo; 2003, pp. 139-163.
4. **Illa G.** Envejecimiento del sistema neuroendocrinológico. En: Márquez López-Matto A. Psiconeuroinmunoendocrinología. Nuevos dilemas para viejos paradigmas. Viejos dilemas para neoparadigmas. 1ª ed. Buenos Aires: Polemos; 2004, pp. 42-50.
5. **Joffe H, Soares CN, Cohen LS.** Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. In: Kornstein S, Clayton A. Psychiatr Clin N Am 2003; 26(3):563-580.
6. **Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH.** Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. Clin Endocrinol (Oxf) 1982; 17(5):489-94.

7. **Barentsen R, van de Weijer PH, van Gend S, Foekema H.** Climacteric symptoms in a representative Dutch population sample as measured with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas* 2001; 38(2):123-8.
8. **Ayubi-Moak I, Parry B.** Psychiatric Aspects of Menopause. Depression. In: Kornstein S, Clayton A. *Women's Mental Health*. 1ª ed. New York: The Guilford Press; 2002, pp. 132-143.
9. **Cohen LS, Soares CN, Joffe H.** Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118(12 Suppl 2):93-7.
10. **Devi G, Hahn K, Massimi S, Zhivotovskaya E.** Prevalence of memory loss complaints and other symptoms associated with the menopause transition: a community survey. *Gend Med* 2005; 2(4):255-64.
11. **Leal Cercós C, Crespo Hervás M.** Introducción. En: Leal Cercós C. *Trastornos depresivos en la mujer*. 1ª. ed. Barcelona: Masson; 1999, pp. 1-6.
12. **Genazzani AR, Spinetti A, Gallo R, Bernardi F.** Menopause and the central nervous system: intervention options. *Maturitas* 1999; 31(2):103-10.
13. **González Campos O.** Aspectos psiconeuroendócrinos del climaterio. En: Jadresic A, Ojeda C, Pérez G. *Psiconeuroendocrinología*. 1ª. ed. Santiago: Mediterráneo; 2000, pp. 77-90.
14. **Tinelli A, Menis T, Brotto F, Tinelli R, Tinelli FG.** Depression, menopause and hormonal replacement therapy (HRT). *Minerva Ginecol* 2003; 55(3):221-31.
15. **Montero Piñar I, Ruiz Pérez I.** Depresión y Menopausia. En: Leal Cercós C. *Trastornos depresivos en la mujer*. 1ª. ed. Barcelona: Masson; 1999, pp. 133-149.
16. **Coope J.** Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996; 23(2):159-68.
17. **Gartrell NK, Koh AS, Becker C, La Voy A, Rosen S, Thiemann S.** Prevalence of hormone replacement therapy and antidepressant use in peri- and postmenopausal women. *J Gend Specif Med* 2001; 4(1):60-3.
18. **Bosworth HB, Bastian L et al.** Depressive symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosom Med* 2001; 63(4): 603-608.
19. **Douma SL, Husband C, O'Donnell ME, Barwin BN, Woodend AK.** Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS Adv Nurs Sci* 2005; 28(4):364-75.
20. **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(12):2238-44.
21. **Benazzi F.** Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 2000; 69(5):280-3.
22. **Harlow BL, Cramer DW, Annis KM.** Association of medically treated depression and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1995; 141(12):1170-6.
23. **Bocchino S.** Salud mental de la mujer. Síntomas y trastornos premenstruales. Clínica y Tratamiento. *Rev Psiquiatr Urug* 2004; 681(1):78-89.
24. **Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng IL.** Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103:960-6.
25. **Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL.** Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. *The Harvard Study of Moods and Cycles. J Affect Disord* 2002; 70(2):125-32.
26. **Bruns CM, Kemnitz JW.** Sex hormones, insulin sensitivity, and diabetes mellitus. *ILAR J* 2004; 45(2):160-9.
27. **Bernardi F, Pluchino N, Stomati M, Pieri M, Genazzani AR.** CNS: sex steroids and SERMs. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:378-88.
28. **Rybackzyk LA, Bashaw MJ, Pathak DR, Moody SM, Gilders RM, Holzschu DL.** An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology. *BMC Womens Health* 2005; 5:12.

29. **Shaver JL.** Women and sleep. *Nurs Clin North Am* 2002; 37(4):707-18.
30. **Shively CA, Bethea CL.** Cognition, mood disorders, and sex hormones. *ILAR J* 2004; 45(2):189-99.
31. **Moline M, Broch L, Zak R.** Sleep Problems Across the Life Cycle in Women. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6(4):319-330.
32. **Terashima K, Mikami A, Tachibana N et al.** Sleep characteristics of menopausal insomnia: a polysomnographic study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58(2):179-85.
33. **Shaver JL, Zenk SN.** Sleep disturbance in menopause. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9(2):109-18.
34. **Krystal AD, Edinger J, Wohlgemuth W, Marsh GR.** Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Rev* 1998; 2(4):243-53.
35. **Hunter M, Battersby R, Whitehead M.** Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986; 8(3):217-28.
36. **Anderson D, Yoshizawa T, Gollschewski S, Atogami F, Courtney M.** Relationship between menopausal symptoms and menopausal status in Australian and Japanese women: preliminary analysis. *Nurs Health Sci* 2004; 6(3):173-80.
37. **Kripke DF, Jean-Louis G, Elliott JA et al.** Ethnicity, sleep, mood, and illumination in postmenopausal women. *BMC Psychiatry* 2004; 4(1):8.
38. **Abraham S, Llewellyn-Jones D, Perz J.** Changes in Australian women's perception of the menopause and menopausal symptoms before and after the climacteric. *Maturitas* 1994; 20(2-3):121-8.
39. **Deeks AA, McCabe MP.** Well-being and menopause: an investigation of purpose in life, self-acceptance and social role in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women. *Qual Life Res* 2004; 13(2):389-98.
40. **Yeo JH.** Correlational study on management of menopause, marital satisfaction, and quality of life in middle-aged women. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2004; 34(2):261-9.
41. **Chang HK, Cha BK.** Influencing factors of climacteric women's depression. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2003; 33(7):972-80.
42. **Illanes E, Bustos I, Lagos X, Navarro N, Muñoz S.** Associated factors to depressive symptoms and somatic symptoms in climacteric women in the city of Yemuco. *Rev Med Chil* 2002; 130(8):885-91.
43. **Harlow BL, Cohen LS, Otto MW, Spiegelman D, Cramer DW.** Prevalence and predictors of depressive symptoms in older premenopausal women: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(5):418-24.
44. **Kim JS, Shin KR.** A study on depression, stress, and social support in adult women. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2004; 34(2):352-61.
45. **Carels RA, Darby LA, Cacciapaglia HM, Douglass OM.** Reducing cardiovascular risk factors in postmenopausal women through a lifestyle change intervention. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13(4):412-26.
46. **Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ et al.** Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347:716-25.
47. **Kaplan JR, Manuck SB.** Ovarian dysfunction, stress, and disease: a primate continuum. *ILAR J* 2004; 45(2):89-115.
48. **Knopp RH.** Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 2002; 89 (12A):28E-34E; discussion 34E-35E.
49. **Gorodeski GI.** Update on cardiovascular disease in post-menopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16(3):329-55.
50. **Lee YW.** Depression in post menopausal women. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2003; 33(4):471-7.

51. **Hyde Riley E, Inui TS, Kleinman K, Connelly MT.** Differential association of modifiable health behaviors with hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women. *J Gen Intern Med* 2004; 19(7):740-6.
52. **Aguirre R.** Perfil clínico y resultados de la hormonoterapia de reemplazo en la población hospitalaria uruguaya. *Rev Med Uruguay* 2003; 19(9):53-65.
53. **Canada SA, Hofkamp M, Gall EP, Perlmutter LC.** Estrogen replacement therapy, subsyndromal depression, and orthostatic blood pressure regulation. *Behav Med* 2003 Fall;29(3):101-6.
54. **Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L et al.** Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure—a randomized controlled study. *Maturitas* 2003; 46(2):123-32.
55. **Olson MB, Bairey Merz CN, Shaw LJ et al.** Hormone replacement, race, and psychological health in women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE study. *J Womens Health* 2004; 13(3):325-32.
56. **MacQueen G, Chokka P.** Special issues in the management of depression in women. *Can J Psychiatry* 2004; 49(3 suppl 1):27-40.
57. **Parry BL, Meliska C, Martínez LF et al.** Menopause: neuroendocrine changes and hormone replacement therapy. *J Am Med Womens Assoc* 2004; 59(2):135-45.
58. **Cóppola F, Nader J, Aguirre R.** La terapia hormonal en la posmenopausia y las promesas incumplidas. *Rev Med Uruguay* 2004; 20:130-135.
59. **Cóppola F, Nader J.** Tratamiento hormonal sustitutivo. Avances en el cuidado de la salud de la mujer. *Arch Gin Obstet* 2002; 40(2).
60. **Kolarov G, Nalbanski B, Kamenov Z et al.** Possibilities for an individualized approach to the treatment of climacteric symptoms with phytoestrogens. *Akush Ginekol (Sofia)* 2001; 40(4):18-21.
61. **Hammar M, Nedstrand E, Wyon Y.** Few alternatives to estrogen replacement therapy for vegetative symptoms after menopause. *Lakartidningen* 2004; 101(18):1612-6.
62. **Ringa V.** Alternatives to hormone replacement therapy for menopause: an epidemiological evaluation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33(3):195-209.
63. **García FM, López V, Toronjo AM, Toscano T, Contreras A.** Evaluation of knowledge about climacteric in andalusian women. *Aten Primaria* 2000; 26(7):476-81.
64. **Lyndaker C, Hulton L.** The influence of age on symptoms of perimenopause. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33(3):340-7.
65. **Allen LA, Dobkin RD, Boohar EM, Woolfolk RL.** Cognitive behavior therapy for menopausal hot flashes: Two case reports. *Maturitas* 2006; 54(1):95-9.