

Transición a la menopausia

Ponderación de sintomatología habitualmente no estimada

SUSANA DELIA PILNIK

SECCIÓN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA
HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES (ARGENTINA)

Resumen

A pesar de que la evidencia es limitada, los médicos debemos abordar y preguntar sobre los cambios en la cognición, especialmente porque estos síntomas pueden interferir con el trabajo y sus relaciones durante la transición a la menopausia. Los estrógenos a nivel cerebral ejercen modulación sobre la serotonina, noradrenalina y el ácido gama aminobutírico (GABA), y esto se vincula con la sensación de bienestar, la preservación de la memoria y de la cognición. Los estrógenos parecerían ser capaces de mantener un sutil equilibrio entre las respuestas químicas del cerebro a factores intrínsecos como son los neurotransmisores y a factores extrínsecos como lo es por ejemplo el estrés. La transición menopáusica no se expresa solamente en cambios en la ciclicidad menstrual y/o síndrome vasomotor, sino en una serie de modificaciones en la esfera psicoafectiva en la que participan neurohormonas y neurotransmisores que generan sintomatología íntimamente vinculada con trastornos tímicos (humor), alteración de la conducta del sueño y trastornos depresivos. Todo lo expresado debe ser interpretado por el ginecólogo o el médico tratante a efectos de encontrar la terapia adecuada a cada situación.

Palabras clave

Menopausia; transición; trastornos tímicos; cognición.

Introducción

Las alteraciones del humor, sueño y cognición forman parte del síndrome climatérico; quizás no son de los síntomas más reconocidos, pero su presencia suele tener consecuencias negativas en la salud y comprometer seriamente la calidad de vida.

Pueden presentarse en forma aislada o conjunta, y a veces la presencia de uno de ellos desencadena los otros; por ejemplo, las alteraciones del sueño determinan trastornos en el humor y/o de cognición o viceversa.

Los médicos deberíamos incluir en el interrogatorio de la mujer climatérica preguntas específicas y puntuales acerca del sueño, el humor y la cognición, ya que ello nos permitiría su diagnóstico y manejo adecuado.

Clínica

Trastornos de cognición

Los trastornos de cognición representan aproximadamente el 60 % del motivo de consulta de las mujeres de mediana edad. La queja frecuente se refiere a tener problemas con la memoria y déficit de atención o de lenguaje durante la transición a la menopausia; sin embargo, pocos son los estudios realizados en este período del climaterio.

La razón de estos síntomas cognitivos no está del todo clara, aunque debemos recordar la necesidad de un metabolismo normal de la glucosa

para una mejor cognición. Siendo el estrógeno el que juega un papel clave en la regulación del metabolismo de la glucosa a nivel cerebral, su menor circulación en esta etapa se refleja en una reducción en la provisión y captación de glucosa a nivel cerebral, lo que podría explicar parcialmente los cambios observados en el desempeño cognitivo en la menopausia. A su vez, el metabolismo de la acetilcolina, un neurotransmisor crítico en los procesos de atención y memoria, es modulado por el estrógeno y también muestra cambios en este período.

El estudio SWAN, mediante pruebas de velocidad de procesamiento cognitivo evaluó durante cuatro años la memoria episódica verbal y la memoria de trabajo en las mujeres de mediana edad, encontrando una disminución temporal en la velocidad del procesamiento cognitivo y también en la memoria episódica verbal durante la perimenopausia, aunque se observó su recuperación luego en la posmenopausia.

Durante la transición menopáusica, el 62 % de una cohorte poblacional de 230 mujeres informaron problemas cognitivos subjetivos. Refirieron dificultad para recuperar palabras o números, olvidar el propósito de un comportamiento, perder el hilo de los pensamientos y pasar por alto las citas. Sin embargo, los estudios clínicos realizados en mujeres climatéricas mostraron un rendimiento sin alteraciones en las pruebas cognitivas, pero cuando se lo subdividió de acuerdo al status hormonal se vio que, las mujeres perimenopáusicas informaban más dificultades cognitivas subjetivas que las mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas, lo que llevó a pensar en la existencia de una ventana crítica beneficiosa, quizás, para implementar la terapia hormonal.

Luego de analizar los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud y Desarrollo del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, realizada en 1.315 mujeres, estos sugieren que los procesos hormonales y

no solo las fluctuaciones de corto plazo durante la transición a la menopausia están asociados con la memoria verbal y probablemente su mecanismo involucra la función del receptor β estrogénico.

Los resultados de los diferentes estudios son controvertidos e incluso algunos autores han llegado a plantear la existencia de una percepción subjetiva de deterioro cognitivo durante la transición a la menopausia. Existe un debate sobre si el deterioro cognitivo está relacionado con la edad y que comienza en la mediana edad, y que quizás, estos cambios en la cognición sean parte normal del proceso de envejecimiento. Probablemente se deba a que la mayoría de los estudios han utilizado pruebas cognitivas clínicas destinadas a revelar problemas graves de cognición, por lo tanto, es posible que los efectos más sutiles no se hayan podido detectar.

Las dificultades cognitivas suelen ser asociadas o potenciadas con la presencia de síntomas vasomotores, trastornos del sueño y alteraciones anímicas; si bien el análisis del estudio SWAN no confirmó estas asociaciones. Otros estudios, sin embargo, han encontrado que los sofocos medidos objetivamente, la mayor ansiedad, los síntomas depresivos subclínicos y la depresión clínica se asocian de forma independiente con peor rendimiento cognitivo durante la transición menopáusica.

Si los síntomas interfieren con la capacidad para funcionar en la vida cotidiana, se debería considerar la derivación para una evaluación cognitiva apropiada, aunque recordemos que la demencia en la edad promedio de la transición menopáusica es poco prevalente.

A pesar de que la evidencia es limitada, los médicos debemos abordar y preguntar sobre estos cambios en la cognición, especialmente porque estos síntomas pueden interferir con el trabajo y sus relaciones durante la transición a la menopausia.

Hasta la fecha no existe ningún ensayo que respalde el uso de la terapia hormonal durante la transición menopáusica para mejorar las dificultades cognitivas subjetivas.

Alteraciones del humor

Las alteraciones del estado anímico son otro motivo frecuente en la consulta de la paciente climatérica, la prevalencia de la depresión en esta etapa es entre el 34 y 40 %, dependiendo del estatus hormonal.

Las mujeres sufren más episodios de depresión y más recurrencias de cuadros depresivos en comparación con los hombres. La historia de algún episodio depresivo previo, el antecedente de depresión postparto o síndrome disfórico premenstrual favorecen una mayor predisposición a la depresión, especialmente durante la postmenopausia.

La presencia de síntomas vasomotores, las situaciones vitales negativas, el tabaquismo y el aumento de peso también se han asociado a síntomas depresivos, siendo difícil determinar si se trata de un trastorno primario o influenciado por otros factores.

Los estrógenos a nivel cerebral ejercen modulación sobre la serotonina, noradrenalina, y el ácido gama aminobutírico (GABA) y esto se vincula con la sensación de bienestar, la preservación de la memoria y de la cognición. Los estrógenos parecerían ser capaces de mantener un sutil equilibrio entre las respuestas químicas del cerebro a factores intrínsecos como son los neurotransmisores y a factores extrínsecos como lo es por ejemplo el estrés.

La progesterona también actúa a nivel del sistema nervioso central (SNC), a través de su metabolito, la allopregnenolona. Éste tiene la

capacidad de unirse al receptor GABA, que es clave en la regulación del estrés y del humor.

Se ha evaluado que ya desde la estrogenización prenatal (*programming fetal*) se induce la expresión de receptores estrogénicos tanto alfa como beta a nivel cerebral. Estos receptores se encuentran ampliamente expresados en el cerebro, y regulan en forma diferencial la actividad y activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) en la edad adulta.

La relación de los estrógenos y los receptores de glucocorticoides podrían dar una explicación a la mayor propensión a la depresión que se observa en las mujeres. El estrógeno, se sabe, es un potente estimulador de la secreción de corticosteroides en el organismo maduro.

Las mujeres posmenopáusicas expuestas a pruebas de laboratorio con estresores muestran una mayor respuesta en la activación del HPA comparada con los hombres. Diferentes investigaciones muestran que comparando con los hombres las mujeres triplican la respuesta al cortisol durante el envejecimiento.

El estudio Seattle Midlife Women's Health observó un aumento en los niveles de cortisol urinario nocturno durante la perimenopausia tardía con un descenso en la posmenopausia.

Altos niveles plasmáticos de cortisol se asocian a sofocos, depresión y síntomas de ansiedad, así como también con menor rendimiento cognitivo.

En la transición a la menopausia disminuyen y fluctúan la secreción estrogénica, esto ocurre en todas las mujeres con menopausia natural, sin embargo, los trastornos del estado anímico o depresión no los padecen todas las mujeres. Tratando de responder el porqué algunas mujeres en esta etapa son más susceptibles a padecer los trastornos del ánimo, analizaremos algunas de las teorías propuestas.

El receptor GABA es una pieza fundamental y necesaria para frenar la activación del eje HPA luego de la exposición al estrés; una de la hipótesis planteada es que algunas mujeres presentan una plasticidad insuficiente para regular la respuesta e inhibir la activación de dicho eje. Durante la transición a la menopausia las concentraciones tanto del estradiol y de la progesterona son fluctuantes, ejerciendo ambos modulación sobre el GABA, el cual desempeña un papel crítico para regular y limitar la activación del eje HPA luego de la exposición al estrés.

La desregulación del eje HPA debido a la deficiente plasticidad del receptor GABA podría explicar la mayor propensión a desarrollar alteraciones del estado de ánimo.

Otra de las teorías formula la hipótesis de que, durante el período de la transición a la menopausia, ciertos rasgos de personalidad favorecen mayor propensión a depresión o síntomas depresivos.

Los rasgos de personalidad son biológicamente determinados, estables e invariables a lo largo de la vida adulta, independientemente del género, raza y cultura. Existen cinco rasgos o factores principales, uno de ellos es el *neuroticismo* que está fuertemente relacionado con la ansiedad y síntomas depresivos. El estradiol participa de la modulación, síntesis, metabolismo y disponibilidad de la serotonina. La evidencia sugiere que hay una menor flexibilidad en la neurotransmisión serotoninérgica en aquellas personas con rasgo de neuroticismo, siendo quizás, ésta la clave para el desarrollo de dicha personalidad. La disminución de la secreción estrogénica en esta etapa puede explicar la mayor propensión a la depresión en estas mujeres.

Varios estudios han mostrado que la menarca temprana y la menopausia tardía, disminuyen el riesgo de depresión en la menopausia y posmenopausia. Se ha propuesto que el mayor tiempo de exposición a los

estrógenos endógenos podría ser un factor importante en la disminución del riesgo a desarrollar síntomas depresivos. Recientemente se publicó otro estudio que revela que no solamente la exposición más prolongada a los estrógenos endógenos implicaría un menor riesgo para desarrollar depresión en la transición a la menopausia, sino que además esta protección podría extenderse hasta diez años después de pasada la menopausia.

Durante la etapa de transición a la menopausia las concentraciones del estradiol son erráticas y fluctuantes, ocurriendo esto en todas las mujeres, sin embargo, la duración de la exposición al estradiol endógeno a lo largo de los años reproductivos varía ampliamente entre las distintas mujeres.

Durante la transición a la menopausia, parecería ser el período de mayor vulnerabilidad a la depresión.

Se observa un incremento entre 2 y 14 veces en la perimenopausia de riesgo a desarrollar un primer episodio depresivo. Sin embargo, el 50 % de las mujeres perimenopáusicas que padecen depresión, refieren haber tenido un episodio de depresión previo.

Según los datos del estudio Swan Mental Health, las mujeres tienen entre 2 a 4 veces más probabilidades de experimentar un episodio depresivo mayor durante la transición a la menopausia o en la posmenopausia temprana.

Las mujeres sin ansiedad previa mostraron más episodios de ansiedad durante la transición a la menopausia, independientemente de otros factores de riesgo, como por ejemplo los eventos estresantes, problemas de salud o síntomas vasomotores severos.

Las fluctuaciones hormonales, la transición y el inicio de la menopausia constituyen un período de mayor vulnerabilidad o «ventana de

vulnerabilidad» para el desarrollo de depresión o trastornos afectivos. Es muy importante interrogar sobre antecedentes de trastornos de ánimo a lo largo de toda la vida reproductiva.

La presencia de síntomas vasomotores se ha asociado con un riesgo mayor a padecer depresión. Sin embargo, no todos los estudios han mostrado esta asociación. Para algunos autores, los síntomas vasomotores y los síntomas depresivos comparten mecanismos comunes, pero no una relación causal.

El estrógeno modula la síntesis y captación de serotonina con impacto en las acciones neuromoduladoras, termorreguladoras y cardiovasculares. Los niveles fluctuantes y decrecientes de estrógeno que ocurre en la transición a la menopausia pueden alterar la actividad de la serotonina, de ahí que tanto los antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) hayan demostrado su eficacia en el tratamiento de los sofocos y también en la disminución del riesgo de ECV.

Numerosos estudios muestran que la depresión duplica aproximadamente el riesgo de desarrollar ECV. En mujeres posmenopáusicas sin antecedentes de ECV, la depresión se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.

El estrógeno es un potente antioxidante, en la menopausia se observa un aumento del estrés oxidativo —el desequilibrio entre la producción y destrucción de especies reactivas de oxígeno (ROS)— lo que podría explicar el envejecimiento vascular. El estrés oxidativo es mayor en las mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas, mientras que las usuarias de terapia hormonal muestran niveles más bajos de estrés oxidativo. También, la presencia de sofocos se correlaciona con niveles más altos de estrés oxidativo.

El aumento de ROS puede reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON), un modulador clave de la rigidez arterial y de la función vasodilatadora endotelial.

Por otro lado, se ha asociado a los síntomas depresivos y a la depresión mayor recurrente con mayor progresión de la calcificación de las arterias coronarias.

Se ha observado un incremento en muerte súbita y mayor riesgo a desarrollar un evento cerebrovascular agudo fatal y no fatal, cuando se asocian síntomas depresivos y evento cardiovascular en la post-menopausia, incluso en mujeres sin historia previa de enfermedad cardiovascular.

El estudio WISE (*Women's Ischemic Syndrome Evaluation*) encontró que las mujeres con depresión presentan niveles significativamente más elevados de proteína C reactiva e interleuquina 6; otros autores encuentran una clara asociación entre la depresión, hipertensión, diabetes con riesgo de accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica.

La American Heart Association, en el año 2014, publicó que la manifestación de depresión luego de un episodio coronario agudo se relaciona con incremento en la mortalidad con peor desenlace, por lo cual, sugiere catalogar a la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome coronario agudo y también como un factor de peor pronóstico cuando aparece luego de un evento cardiovascular.

La encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Surveys*), revela que, en las últimas dos décadas, aumentó la frecuencia de infarto de miocardio en mujeres más jóvenes (35-54 años), observándose además incremento de la presión arterial con hipercolesterolemia, lo que

lleva a duplicar la frecuencia de enfermedad cerebrovascular luego de la menopausia.

El riesgo de un evento cardíaco en pacientes con depresión es entre 2 a 5 veces mayor que en los pacientes no deprimidos. Sin embargo, solamente se diagnostican menos del 50 % en la consulta.

Los antecedentes de episodios depresivos previos, los síntomas vasomotores, las situaciones vitales negativas, el tabaquismo y el aumento de peso: cada uno de estos factores solos o asociados incrementan el riesgo cardiovascular.

Es importante identificar los factores que pueden servir como indicadores de un posible aumento del riesgo a desarrollar depresión, la falta de energía o de concentración, las alteraciones del sueño, los cambios de peso y la disminución de la libido, pueden ser atribuidos tanto a la transición a la menopausia, pero también pueden estar enmascarando una depresión.

En atención primaria, la evaluación inicial de la depresión debería realizarse en forma sistemática durante la etapa de la transición a la menopausia, momento de mayor riesgo, lo cual justifica ampliamente su pesquisa.

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la práctica clínica como en la investigación, son la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) y la Clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría (Manual Diagnóstico y Estadístico, DSM-5). Cabe aclarar que estos criterios diagnósticos deben ser aplicados por los profesionales calificados para tal fin, la derivación a psiquiatría y el trabajo en equipo permitirá diagnosticar y tratar adecuada y oportunamente la depresión mayor.

Sin embargo, por el impacto negativo que tiene en la salud la depresión, es importante que los ginecólogos y los médicos de atención primaria implementen alguna herramienta que les permita de forma sencilla y práctica detectar la depresión para poder derivar con la mayor celeridad posible.

Diferentes escalas, sin pretensión diagnóstica, son utilizadas en la práctica clínica con el objetivo de obtener una evaluación sintomática en un marco temporal. El Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Hamilton para la depresión (*Hamilton Rating Scale for Depression*), el Patient Health Questionnaire (PHQ)-2, entre otros. Una opción más práctica podría ser el uso de una breve consulta verbal como alternativa a la forma escrita del PHQ-2.

Un estudio muy interesante mostró que con solo dos preguntas contextualizadas en el último mes se pudieron detectar la mayoría de los casos de depresión; preguntaron «¿le ha molestado a menudo sentirse deprimido o desesperanzado?» y «¿le ha molestado el poco interés o placer en hacer las cosas?», ambas corresponden a ítems del PHQ-2, son sencillas, rápidas y fáciles de realizar y demostraron sensibilidad y especificidad similar a la aplicación completa del cuestionario PHQ-2.

El enfoque debe ser siempre interdisciplinario, debemos trabajar en equipo con psicólogos, psiquiatras, y abordar de manera integral el tratamiento de los diferentes factores de riesgo y el manejo adecuado de las emociones, evitar el aislamiento social y proporcionar herramientas para el abandono del alcohol y el cigarrillo.

Alteraciones del sueño

Al igual que los síntomas depresivos, los trastornos del sueño de esta etapa son muy prevalentes y deben formar parte de nuestro interrogatorio.

El sueño saludable es aquel que, adaptado a las demandas individuales, sociales y ambientales promueve el bienestar físico y mental, conservando un patrón de sueño-vigilia.

Una de las funciones clave del sueño es la homeostasis metabólica que permite la reparación y desintoxicación celular.

El estudio Sleep in America, en 2007, reveló que durante la transición a la menopausia el riesgo de trastornos de sueño se incrementa cerca de 3,4 veces, siendo la etiología probablemente multifactorial. Sin embargo, los síntomas vasomotores y la depresión podrían ser co-factores en la alteración de la calidad del sueño en las mujeres.

El Estudio de Salud de la Mujer a Través de la Nación (SWAN) mostró que la prevalencia de las alteraciones del sueño aumenta con la edad siendo entre 16 a 42 % antes de los 40 años aproximadamente, en la perimenopausia del 39 al 47 % y en la posmenopausia llega al 60 %.

Los trastornos del sueño en Latinoamérica sobre un total de 6.079 mujeres de entre 40 a 59 años, de once países latinoamericanos, reveló que casi el 57 % de las mujeres entrevistadas tenía insomnio y/o mala calidad de sueño, con mayor frecuencia en la postmenopausia. La presencia de síntomas vasomotores, ansiedad y depresión fueron factores de riesgo significativos relacionados con la presencia de trastornos del sueño dentro de las determinantes evaluadas. Los despertares nocturnos fueron el principal factor enunciado por las mujeres con alteración del sueño.

Sin embargo, la creencia de que el sueño empeora durante la menopausia es un tema controvertido ya que los cambios podrían estar relacionados con la fisiología del envejecimiento más que con los cambios observados durante la menopausia.

BAKER y cols. demuestran el fuerte vínculo entre las hormonas y el sueño, al analizar las alteraciones del sueño durante la transición a la menopausia temprana, tardía, posmenopausia y menopausia quirúrgica; ellos encontraron que las que habían sido sometidas a ooforectomía bilateral tuvieron un incremento de los síntomas superior y con mayores dificultades para dormir, comparadas con las mujeres que estaban transitando la perimenopausia y la postmenopausia.

Se cree que hay una relación bidireccional entre sueño y hormonas que determina, por un lado, que los ciclos de sueño y vigilia influyan sobre los esteroides ováricos y las gonadotrofinas como así también los esteroides ováricos y las gonadotrofinas influyen en los ciclos del sueño. La transición a la menopausia, con sus fluctuaciones hormonales, puede contribuir en el desarrollo de los trastornos del sueño.

En la sección Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, hicimos nuestra propia experiencia: participaron 135 mujeres posmenopáusicas entre 40 y 59 años, se completaron numerosas escalas para la evaluación de la calidad del sueño y encontramos una prevalencia de insomnio del 22,2 %, el 46,7 % tuvo deterioro de la calidad de sueño y la presencia de sofocos fue un factor que se asoció con mala calidad de sueño.

La carencia de sueño crónico se relaciona con un aumento en la enfermedad cardiovascular, depresión, ansiedad, alteraciones metabólicas (intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia y diabetes) y deterioro cognitivo.

En un meta-análisis de catorce estudios longitudinales en adultos se observó que a menor cantidad de horas de sueño, mayor obesidad central. Se observó un incremento del 25 % de obesidad en aquellas mujeres que duermen menos de 5 a 6 horas.

La reducción o restricción crónica del sueño lleva a modificaciones hormonales en leptina, disminución de los niveles de péptido Y con disminución del glucagón y, por otro lado, aumento de la grelina, generando en consecuencia un aumento en la ingesta.

La obesidad abdominal lleva a un estado inflamatorio general, que predispone al desarrollo de enfermedad cardiovascular, existiendo un círculo vicioso donde los trastornos metabólicos asociados con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina pueden agravar los trastornos del sueño.

El sueño tiene un efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis adrenal, los cambios bruscos en el ritmo de sueño inducen una disrupción en el ritmo diario de cortisol. Tanto las alteraciones del sueño como la privación y/o mala calidad del sueño, activan el eje hipotálamo hipófiso-adrenal lo que conduce a un aumento del cortisol, lo que a largo plazo favorece el desarrollo de los trastornos metabólicos y del estado de ánimo. Los trastornos del sueño pueden duplicar o triplicar el riesgo de ACV.

Otra de las consecuencias de las alteraciones del sueño está relacionada con el rendimiento cognitivo. Los trastornos del sueño afectan el aprendizaje verbal, la coordinación visomotora y la atención.

Por su prevalencia y consecuencias deberíamos incluir en el interrogatorio de la mujer climatérica los trastornos del sueño e incluir la consejería. Probablemente con pocas preguntas podamos orientarnos si estamos o no frente a un trastorno del sueño; preguntar si le cuesta

conciliar el sueño, si tiene sueño fraccionado en la noche y si se levanta descansada; son escasas preguntas que nos pueden orientar ya sea a la consejería o a su derivación. Por otro lado, las recomendaciones de lo que se denomina *higiene del sueño*, como establecer horario regular para el dormir y despertar, evitar alcohol, café, cigarrillo, comidas copiosas o picantes cuatro horas antes de acostarse, evitar siestas, dormir en ambientes silenciosos y oscuros, forman parte de algunas de las recomendaciones que podemos ofrecer en la consulta. La derivación oportuna, de ser necesario, redundará en un impacto positivo en la salud de la mujer.

Conclusiones

El ginecólogo, como médico de atención primaria de la salud de la mujer, debería tratar de identificar a las mujeres con trastornos del sueño, alteraciones cognitivas o trastornos del humor durante la transición a la menopausia. Incluir en la consulta preguntas que nos permitan detectar estos trastornos, aconsejar o realizar la derivación oportuna redundará en beneficio en la calidad y salud de nuestras pacientes. Quizás sea la oportunidad para resaltar la importancia de los hábitos saludables.

La asociación entre sueño, alteraciones del ánimo y cognición y su consecuencia sobre el riesgo cardiovascular son suficientemente importantes como para ampliar nuestro interrogatorio. Recordar siempre la atención multidisciplinaria.

Bibliografía

- (1) HOGERVORST E, WILLIAMS J, BUDGE M, et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000;101(3):485-512. <[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00410-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00410-3)>
- (2) FOX M, BERZUINI C, KNAPP LA, et al. Women's pregnancy life history and Alzheimer's risk: can immunoregulation explain the link? *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018;33(8):516-526. <<https://doi.org/10.1177/1533317518786447>>
- (3) GREENDALE GA, KARLAMANGLA AS, MAKI PM. The Menopause Transition and Cognition. *JAMA*. 2020;323(15):1495-1496. <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1757>>
- (4) EL KHOUDARY SR, GREENDALE G, CRAWFORD SL, AVIS NE, BROOKS MM, THURSTON RC, MATTHEWS K. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213-1227. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001424>>
- (5) PERTESI S, COUGHLAN G, PUTHUSSERYPPADY V, MORRIS E, HORNBERGER M. Menopause, cognition and dementia – A review. *Post Reprod Health*. 2019;25(4):200-206. <<https://doi.org/10.1177/2053369119883485>>
- (6) WEBER MT, MAKI PM, McDERMOTT MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;142:90-98. <<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>>
- (7) KUH D, COOPER R, MOORE A, RICHARDS M, HARDY R. Age at menopause and lifetime cognition. *Neurology*. 2018;90(19):e1673-e1681. <<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000005486>>
- (8) BLAZER DG, YAFFE K, LIVERMAN CT (eds.). *Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action*. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.
- (9) KARLAMANGLA AS, LACHMAN ME, HAN W, HUANG M, GREENDALE GA. Evidence for cognitive aging in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One*. 2017;12:e0169008. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169008>>
- (10) SOARES CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause*. 2014;21(2):198-206. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000193>>
- (11) GOLENBOCK SW, WISE LA, LAMBERT-MESSERLIAN GM, EKLUND EE, HARLOW BL. Association

between a history of depression and anti-müllerian hormone among late-reproductive aged women: the Harvard study of moods and cycles. *Womens Midlife Health*. 2020;6:9. <<https://doi.org/10.1186/s40695-020-00056-x>>

- (12) BROMBERGER JT, KRAVITZ HM. Mood and Menopause: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 Years. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2011;38(3):609-625. <<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.011>>
- (13) PATCHEV AV, WOLFF-MUSCATE A, FISCHER D, ALMEIDA OFX. Probing the role of estrogen receptor isoforms in neonatal programming of neuroendocrine and behavioral functions. *Endocrinology Studies*. 2011;1(2):12. <<https://doi.org/10.4081/es.2011.e12>>
- (14) SEEMAN TE, SINGER B, WILKINSON CW, MCEWEN B. Gender differences in age-related changes in HPA axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(3):225-240. <[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(00\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(00)00043-3)>
- (15) OTTE C, HART S, NEYLAN TC, MARMAR CR, YAFFE K, MOHR DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(1):80-91. <<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.002>>
- (16) GORDON JL, GIRDLER SS, MELTZER-BRODY SE, STIKA CS, THURSTON RC, CLARK CT, PRAIRIE BA, MOSES-KOLKO E, JOFFE H, WISNER KL. Ovarian Hormone Fluctuation, Neurosteroids, and HPA Axis Dysregulation in Perimenopausal Depression: A Novel Heuristic Model. *Am J Psychiatry*. 2015;172(3):227-236. <<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070918>>
- (17) GORDON JL, EISENLOHR-MOUL TA, RUBINOW DR. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression. *Clin Psychol Sci*. 2016;4(5):919-935. <<https://doi.org/10.1177/2167702616647924>>
- (18) MARSH WK, BROMBERGER JT, CRAWFORD SL, LEUNG K, KRAVITZ HM, RANDOLPH JF, JOFFE H, SOARES CN. Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause. *Menopause*. 2017;24(12):1351-1359. <<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000929>>
- (19) MCCRAE RR, COSTA PT Jr. Validation of the five factor model of personality across instruments and observers. *J Pers Soc Psychol*. 1987;52(1):81-90. <<https://doi.org/10.1037//0022-3514.52.1.81>>
- (20) LOKUGE S, FREY BN, FOSTER JA, SOARES CN, STEINER M. Depression in Women: Windows of Vulnerability and New Insights Into the link Between Estrogen and Serotonin. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):e1563-9.

<https://doi.org/10.4088/jcp.11com07089>

- (21) JYLHÄ P, ISOMETSÄ E. The relationship of neuroticism and extraversion to symptoms of anxiety and depression in the general population. *Depress Anxiety*. 2006;23(5):281-289. <https://doi.org/10.1002/da.20167>
- (22) JURCAK A, SZKUP M, WIEDER-HUSZLA S, GRZYWACZ A, SAMOCHOWIEC A, KARAKIEWICZ B, SAMOCHOWIEC J, GROCHANS E. The assessment of the relationship between personality, the presence of the 5HTT and MAO-A polymorphisms, and the severity of climacteric and depressive symptoms in postmenopausal women. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(4):613-621. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0497-0>
- (23) GAN Y, GONG Y, TONG X, SUN H, CONG Y, DONG X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0371-z>
- (24) VACCARINO V, JOHNSON BD, SHEPS DS, REIS SE, KELSEY SF, BITTNER V, et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2044-2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.069>
- (25) LICHTMAN JH, FROELICHER ES, BLUMENTHAL JA, CARNEY RM, DOERING LV, FRASURE-SMITH N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-1369. <https://doi.org/10.1161/cir.000000000000019>
- (26) PAN A, SUN Q, OKEREKE OI, REXRODE KM, HU FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011;306(11):1241-1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1282>
- (27) MAAS A, VAN DER SCHOUW YT, REGITZ-ZAGROSEK V, SWAHN E, APPELMAN YE, PASTERKAMP G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1362-1368. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr048>
- (28) ROSENGREN A, HAWKEN S, OUNPUU S, SLIWA K, ZUBAID M, ALMAHMEED WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-962.

[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17019-0)

- (29) SERRANO CV, SETANI KT, SAKAMOTO E, ANDREI AM, FRAGUAS R. Association between depression and development coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:159-164. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s10783>
- (30) TAWAKOL A, ISHAI A, AP TAKX R, FIGUEROA AL, ALI A, KAISER Y, TRUONG QA, JE SOLOMON C, CALCAGNO C, MANI V, TANG CY, MULDER WJ, MURROUGH JW, HOFFMANN U, NAHRENDORF M, SHIN LM, FAYAD ZA, PITMAN RK. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*. 2017;389(10071):834-845. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31714-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31714-7)
- (31) HILDRETH KL, OZEMEK C, KOHRT WM, BLATCHFORD PJ, MOREAU KL. Vascular dysfunction across the stages of the menopause transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*. 2018;25(9):1011-1019. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001112>
- (32) MAKI PM, KORNSTEIN SG, JOFFE H, BROMBERGER JT, FREEMAN EW, ATHAPPILLY G, BOBO WV, RUBIN LH, KOLEVA HK, COHEN LS, SOARES CN. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Women's Health*. 2019;28(2):117-134. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec>
- (33) CLAYTON AH, NINAN PT. Depression or Menopause? Presentation and Management of Major Depressive Disorder in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(1):PCC.08r00747. <https://doi.org/10.4088/pcc.08r00747blu>
- (34) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Trastornos mentales y del comportamiento. En: *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10*. Ginebra: OMS; 1996. <https://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume1.pdf>
- (35) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013.
- (36) KROENKE K, SPITZER RL, WILLIAMS JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- (37) ARROLL B, KHIN N, KERSE N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ*. 2003;327(7424):1144-1146. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1144>
- (38) BUYSSE DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*. 2014;37(1):9-17.

<https://doi.org/10.5665/sleep.3298>

- (39) KRAVITZ HM, JANSSEN I, BROMBERGER JT, et al. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep.* 2017;3(3):235–250. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0084-1>
- (40) KRAVITZ HM, KAZLAUSKAITE R, JOFFE H. Sleep, Health, and Metabolism in Midlife Women and Menopause: Food for Thought. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45(4):679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>
- (41) NATIONAL SLEEP FOUNDATION Website. 2007 women and sleep. Sleep in America polls.
- (42) BLÜMEL JE, CANOA A, MEZONES-HOLGUÍNA E, BARÓNA G, BENCOSMEA A, et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas.* 2012;72(4):359–366. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.05.011>
- (43) BAKER FC, ZAMBOTTI M, COLRAIN IM, BEI B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nature and Science of Sleep.* 2018;10:73–95. <https://doi.org/10.2147/nss.s125807>
- (44) VALIENSI M, BELARDO M, PILNIK S, IZBIZKY G, STARVAGGI A, CASTELO BRANCO C. Sleep Quality and Related Factors in Postmenopausal Women. *Maturitas.* 2019;123:73–77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.02.008>
- (45) WOLK R, SOMERS VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol.* 2007;92(1):67–78. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.033787>
- (46) BALBO M, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of Sleep and Its Disturbances on Hypothalamo -Pituitary -Adrenal Axis Activity. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:759234. <https://doi.org/10.1155/2010/759234>
- (47) HEPBURN M, BOLLU PC, FRENCH B, SAHOTA P. Sleep medicine: stroke and sleep. *Mo Med.* 2018;115(6):527–532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643347/>

