

ACTUALIZACION POR TEMAS

Climaterio y depresión*

Alfonso F. Martín del Campo Laurents**

Karen E. Herrera Ferrá***

Summary

This article is a summarized review of the bibliography on depression during the climacterium. Climacterium is considered as the transition phase between the woman's reproductive and non reproductive stage which usually appears around 35 years. It is characterized by vasomotor symptoms (hot flushes), and psychological symptoms (depression among others), which derive from two main components: oestrogen diminishment and psycho-socio-cultural factors. Though other hormones have been considered, such as TSH, prolactin, LH, FSH and GnRH, oestrogen is supposed to be the most determinant ethiological factor. This is a review on oestrogens and its physiology in behaviour, its mechanism of action and its relation with beta-endorphins. It is also a review on progestagens FH, LH, GnRH, TSH, TRH and prolactin.

We have found that the physiopathology of depression in the climacteric woman is mainly caused by oestrogen deficiency, and that oestrogens are not only one of the etiologies for depression during the climacterium, but they also participate in the depression of many other reproductive and non reproductive stages of the woman (e.g. menstruation, postpartum, hysterectomy with bilateral oophorectomy, etc). This suggests that the depressive manifestations that are present during the climacterium could represent the fluctuations of the oestrogens seric levels.

Resumen

Este artículo es una revisión resumida de la bibliografía en torno a la depresión en el climaterio. El climaterio se considera como la fase de transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva de la mujer, la cual se presenta, aproximadamente, a partir de los 35 años de edad. El climaterio se caracteriza por síntomas vasomotores (bochornos) y por síntomas psicológicos (depresión), entre otros. Esta sintomatología se deriva de dos componentes principales: la disminución de estrógenos y los factores psico-socio-culturales. A pesar de que se han considerado otras hormonas como la TSH, la prolactina, la LH, la FSH y la GnRH, la hormona que tiene más peso como factor etiológico es el estrógeno. Este estudio está enfocado a los estrógenos y a su fisiología en la conducta, a su mecanismo de acción y a su relación con las

beta-endorfinas. También trata brevemente de la progesterona, la FH, la LH, la GnRH, la TSH, la TRH y la prolactina.

Se encontró que la fisiopatología de la depresión en la mujer climaterica se debe, principalmente a la deficiencia estrogénica, y que los estrógenos no sólo son la etiología de la depresión en el climaterio, sino que también participan en la depresión que ocurre en muchas otras etapas reproductivas y no reproductivas de la mujer (i.e. menstruación, postparto, histerectomía con ooforectomía bilateral, etc.), lo que sugiere que el cuadro depresivo que se presenta durante el climaterio podría deberse a las fluctuaciones de los niveles séricos de los estrógenos.

1. Introducción

Según el DSM-IV, la depresión se caracteriza por un estado de ánimo deprimido y la pérdida del interés o del placer en casi todas las actividades durante un periodo mínimo de dos semanas, además de presentar cambios en el apetito, en el peso corporal, en el sueño y en la actividad psicomotora; disminución de la energía; sentimientos de inutilidad o culpa; dificultad para pensar, para concentrarse, y para tomar decisiones, así como pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida (1). Esta definición se aplica sobre todo a las mujeres en los años perimenopáusicos, por lo que la relación depresión-climaterio es nuestro punto de interés. Se sabe que durante la perimenopausia muchas mujeres sufren de estado de ánimo deprimido. Sin embargo, en un estudio de Weissman y colaboradores (1986) se observa que los diagnósticos que reciben más frecuentemente las mujeres entre los 35 y los 65 años son el episodio depresivo mayor y la distimia, por lo que también podemos decir que hay relación entre la depresión o el trastorno afectivo y el estatus climatérico (25, 46). El término "climaterio" se refiere a la etapa de envejecimiento de la mujer que comprende la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva, y representa la involución de los ovarios y los diferentes cambios hormonales relacionados con éstos. En la mayoría de las mujeres, estos cambios pueden empezar a aparecer entre los 35 y los 38 años, en cuyo caso se llama premenopausia. Posteriormente, aparece la menopausia entre los 44 y 55 años de edad, y finalmente, la postmenopausia que en general se presenta después de los 55 años (21). Obviamente estos rangos de edad únicamente

* Este trabajo se realizó con el apoyo del donativo CONACYT M-3277.

** Jefe del Laboratorio de Píscio-neuroendocrinología del Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101. Col. San Lorenzo Huipulco, 14370, México D.F.

*** Pasante del Servicio Social de la Carrera de Medicina. Universidad Anáhuac.

Correspondencia: Dr. José Martín del Campo, IMP.

sirven como guía para ubicar estas etapas, pero es importante recordar que este tipo de cambios no ocurre a una edad exacta. Durante el climaterio se presentan cambios endócrinos graduales que se manifiestan por trastornos en los ciclos menstruales hasta llegar a la amenorrea (ausencia de menstruación). Si esta amenorrea dura más de 6 meses, se considera que se ha llegado a la menopausia, la cuál es el resultado de un hipogonadismo manifestado por falta de secreción de hormonas esteroideas por el ovario.

Es bien sabido que durante el climaterio se presentan cambios desagradables tanto físicos como psicológicos, caracterizados, entre otros, por síntomas vasomotores (bochornos), diaforésis, dispareunia, secreción hemática vulvo-vaginal, prurito vulvar, frecuencia y urgencia urinaria, prolapso uterovaginal, cabello seco, hirsutismo menor de la cara, boca seca, cambio de voz, osteoporosis, reducción del tamaño de las mamas, disminución de la consistencia de las mismas, y depresión. (De la cuarta a la sexta década de la vida la relación de la depresión en las mujeres es de 4:1 con respecto a los hombres) (39). Sin embargo, esta sintomatología se ha manejado tradicionalmente con preparados hormonales de reemplazo. Cuando el diagnóstico clínico incluye, además, un episodio de depresión mayor, se agregan antidepresivos al tratamiento.

Las alteraciones psicológicas que se presentan más frecuentemente en este período son: falta de entusiasmo o de interés, irritabilidad, aprensión, insomnio, alteraciones de la libido, sentimiento de insuficiencia o falta de realización, pérdida de la capacidad de concentración o apatía, tensión, o ansiedad y fluctuaciones en el estado de ánimo. Estas alteraciones pueden acompañarse de manifestaciones somáticas, como vértigo, cefalea, disnea y fatiga. Las alteraciones psicológicas de este período se han clasificado como francas patologías psiquiátricas relacionadas con trastornos afectivos, como: síndrome orgánico afectivo, trastorno esquizoafectivo, trastorno afectivo, trastorno bipolar, ciclotimia, trastorno depresivo, depresión mayor, distimia, depresión atípica, depresión bipolar cíclica, trastorno afectivo estacional, de ajuste y de personalidad (5). Sin embargo, la irritabilidad, la excitabilidad, la depresión y la disminución de la concentración mejoran considerablemente cuando cesa la menstruación de las mujeres que usualmente presentaban cambios del estado de ánimo durante sus menstruaciones (30).

La sintomatología vasomotora y psicológica se deriva de dos componentes principales

1. *Disminución estrogénica por deficiencia de los folículos ováricos.* El número de estos folículos se reduce en las etapas ulteriores del desarrollo y en la etapa fetal. De los 6 a 7 millones de células germinales que hay en ambos ovarios a los 5 meses de gestación, sólo quedan 2 millones al momento del nacimiento. A los 6 meses de vida extrauterina, el número es de 400,000 y durante la vida sexual activa de la mujer se desarrollan aproximadamente 450 folículos primordiales en folículos vesiculares y ovulan. en tanto que miles de

óvulos se degeneran. Alrededor de los 45 años de edad sólo quedan pocos folículos primordiales para ser estimulados por la hormona estimulante folicular (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Así mismo el ovario produce pocos estrógenos debido al escaso número de folículos. El número de estos folículos disminuye paulatinamente hasta que se aproxima a cero al llegar a la menopausia (38).

2. *Factores psico-socio-culturales que influyen en la depresión durante el climaterio.* En la década de los años 80, Ballinger y cols (1985), Cooke y cols (1985) y Mckinlay y cols (1987) describieron la etiología de la depresión en la mujer climaterica basándose en los cambios psicológicos y socio-culturales por los que ésta atraviesa durante estos años. Estos cambios incluyen el sentimiento de pérdida de la femineidad, la incapacidad reproductora, el abandono del hogar por lo hijos, la pérdida del trabajo, la mala calidad de su vida marital, la pérdida del padre o de la madre en la infancia y, los sucesos relacionados con la reproducción y la función sexual (4, 14, 35). Sin embargo en la actualidad, estos sucesos se consideran como factores de riesgo para el desarrollo de cuadros depresivos, pero no como factores etiológicos. A esta lista podemos añadir otros factores de riesgo, como: la personalidad de la mujer y las alteraciones afectivas después de dar a luz, como la depresión postparto y haber padecido de depresión en alguna otra etapa de su vida anterior al climaterio (3, 8, 24, 45).

Otros factores implicados en las fluctuaciones del estado de ánimo durante este período son la hormona liberadora de la tiroides (TRH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), ya que en la mujer climaterica hay una elevación de estas hormonas similar a la que se presenta en los pacientes deprimidos, en quienes también se elevan los niveles séricos de TSH (5, 7) (este punto se discutirá en la sección 2.3).

Cabe destacar que en la mujer se han encontrado dos picos de incidencia en las alteraciones del estado de ánimo (5) (fig. 1). El primero se presenta en la pubertad y se caracteriza únicamente por sintomatología psicológica (fluctuaciones en el estado de ánimo), y el segundo en la menopausia, que se caracteriza por la combinación de la sintomatología psicológica y la somática (manifestaciones físicas y psicológicas durante el climaterio).

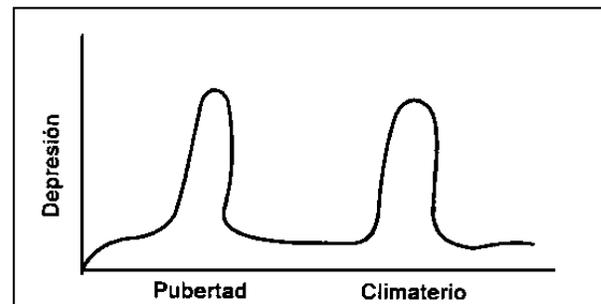


FIGURA 1. Picos de incidencia de la depresión en las mujeres.

Debido a la alta incidencia de este trastorno psiquiátrico en esta etapa, debemos hacer notar ciertos aspectos específicos que contribuyen al desarrollo de esta morbilidad.

Esta revisión tiene como objeto principal evaluar la etiología de la depresión durante el climaterio basándose en los estudios biológicos (hormonales), y así, tener un enfoque específico de los factores que pueden desempeñar un papel determinante en la depresión durante este periodo.

2. Aspectos hormonales del climaterio

2.1. Hormonas esteroideas

Como ya se mencionó, los estrógenos desempeñan un papel importante en la depresión que se presenta durante el climaterio. En este apartado trataremos de enfocar globalmente su fisiopatología en esta etapa.

La localización de los receptores de estrógeno en el cerebro tiene una íntima relación fisiológica con el sistema límbico y, por consiguiente, con el estado de ánimo. Estos receptores de estrógeno se encuentran localizados predominantemente en el área preóptica medial, en el núcleo de la estría terminalis, en el área hipotalámica anterior, en el hipotálamo ventromedial anterior, en el hipotálamo ventrolateral caudal, en el centro gris mediocerebral, en la amígdala y en la glándula pituitaria anterior (22).

Hay tres diferentes tipos de estrógenos (fig. 2)

1. El estriol, que es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona, y cuya conversión ocurre en el hígado. Este es el principal estrógeno circulante durante el embarazo, y es producido por la placenta de la siguiente manera: en las glándulas suprarrenales del feto se forma la dehidroepiandrosterona, que es transportada por la sangre fetal a la placenta, convirtiéndose en estradiol, en estrona y en el esteroide 16-hidroxi-dehidroepiandrosterona, el cuál se convierte, posteriormente, en estriol (22, 38).
2. El estradiol es el estrógeno circulante de mayor concentración y el más activo biológicamente en la mujer preclimática, ya que tiene una potencia 12 veces mayor que la estrona y 80 veces mayor que el estriol. Es derivado de la aromatización de la androstenediona adrenal de la grasa, del músculo,

de la piel, del hígado y del hipotálamo y, también se forma en las células tecales de los folículos de Graaf. Es el encargado de la fase proliferativa del ciclo endometrial (22, 38).

3. La estrona se convierte en el principal estrógeno circulante en la mujer menopáusica. Este estrógeno se caracteriza por ser, biológicamente, el estrógeno más débil. La estrona se deriva del estradiol por medio de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa, y al igual que el estradiol, se deriva de la grasa, del músculo, de la piel, del hígado y del hipotálamo (22, 38).

Mecanismo de acción

Los estrógenos circulantes penetran en la célula por difusión pasiva y se unen a un receptor citoplasmático que poseen las células blanco. Este receptor es una proteína 4S, la cual se modifica por la unión con la hormona, formando así un complejo de hormona-proteína 5S y, de esta manera, puede acceder al núcleo celular (traslocación). Una vez dentro del núcleo celular, el complejo se une a una secuencia específica de genes reguladores para activar o reprimir la formación de mRNA. Posteriormente, se inicia la transcripción del DNA (22) y comienza su producción a los pocos minutos. El resultado de la expresión de estos fenómenos genómicos codifica para varias proteínas, incluyendo las proteínas específicas (factores liberadores, hormonas o proteínas estructurales), las enzimas y los mismos receptores esteroideos y, por medio de este mecanismo, influye en la regulación del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal. Aunque la mayoría de los efectos esteroideos aparentemente están mediados por la activación de la transcripción nuclear del mRNA, y por lo tanto tienen un retraso apreciable (horas o días), algunos efectos de los esteroides parecen estar mediados a nivel de la membrana celular y son casi instantáneos. Estos incluyen los efectos electrofisiológicos de los estrógenos y los glucocorticoides en potenciales de acción de las neuronas individuales. Un ejemplo es la inhibición de la corta latencia de la liberación de ACTH. Hasta la fecha no se entiende el mecanismo de estos efectos mediados por la membrana.

Respecto a su interacción con las catecolaminas, se ha observado que los estrógenos disminuyen la actividad adrenérgica central actuando directamente en la síntesis, degradación y recaptura adrenérgica, lo cual es contrario a la acción de la progesterona (37). También se ha observado que en la corteza cerebral de las ratas ovariectomizadas el reemplazo con estradio disminuye los receptores β -adrenérgicos y serotoninérgicos (34, 43). Es importante hacer notar que el grado de interacción de las hormonas gonadales, las gonadotropinas, las catecolaminas y los neuropéptidos, es puramente cuestión de especulación en el desarrollo de las alteraciones afectivas y conductuales en el climaterio/menopausia. Sin embargo, y dado que en la menopausia disminuyen mucho los estrógenos, se puede pensar que los cambios en la función endócrina-reproductiva se acompañan por

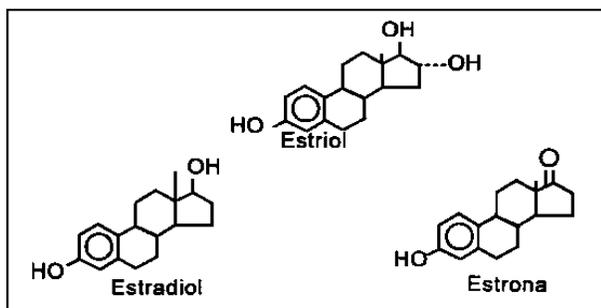


FIGURA 2. Representación química del Estriol y Estrona.

alteraciones discretas pero muy amplias en la actividad neurotransmisora del SNC que pudieran comprometer a los mecanismos importantes para la fisiopatología de los trastornos afectivos.

En varios estudios clínicos, se ha observado que los cambios en los niveles hormonales durante las diversas etapas de la vida reproductiva y no reproductiva de la mujer, dan como resultado cambios conductuales significativos. Por ejemplo, se ha observado sintomatología psiquiátrica en las mujeres con síndrome premenstrual (31); se informó de un caso de psicosis recurrente relacionada con la aparición del ciclo menstrual (18) y se han estudiado las bases hormonales de la conducta maternal en la rata, en donde se ha demostrado que la conducta maternal se desencadena en el momento en que los niveles elevados de estradiol se unen a los receptores localizados en el área preóptica del cerebro (40). Se ha demostrado que durante la fase preovulatoria mejora la creatividad en comparación con la fase lútea y los días de menstruación (16), se ha estudiado la relación que hay entre el ciclo menstrual y la conducta sexual y se encontró que durante la fase folicular y la ovulatoria aumenta el deseo sexual si se comparan con la premenstrual y la lútea (16); en este estudio, los autores refieren que al aumentar el deseo sexual durante la fase folicular se promueve la fertilidad ya que en esta fase es cuando el esperma tiene una mayor sobrevivencia (5-6 días), concluyendo que el deseo sexual de la mujer es mayor durante la fase fértil de su ciclo (16). Por otro lado, se han observado cambios conductuales en las mujeres jóvenes que recibían preparados hormonales por vía oral como método anticonceptivo. Estos cambios fueron principalmente las fluctuaciones de la irritabilidad, de la tensión y del vigor, demostrando así que los estrógenos exógenos también pueden modular la conducta de la mujer (48). Sherwin y cols (1985) hicieron un estudio de mujeres menopáusicas postquirúrgicas, y encontraron un mayor índice de depresión en las mujeres con histerectomía y ooforectomía en comparación con las mujeres intervenidas únicamente por histerectomía, ya que estas últimas aún conservaban el estímulo hormonal de los ovarios; así mismo, se reportó que las pacientes ooforectomizadas que recibían tratamiento, ya sea con estrógenos, andrógenos o ambos, tenían menor incidencia de depresión que el grupo control tratado únicamente con placebo (44), lo que indica, una vez más la importancia que tienen los estrógenos exógenos y endógenos en el estado de ánimo.

Otro indicador de que los trastornos afectivos en la menopausia tienen una base neurobiológica, es que el ciclo menstrual normal se caracteriza por periodos de alta secreción de estradiol. En la fase folicular estos periodos se intercalan con periodos cortos de baja secreción, mientras que en el climaterio, estos periodos de baja secreción son más prolongados debido a la mayor frecuencia de ciclos anovulatorios. En la menopausia, los niveles de estradiol y progesterona son casi nulos, por lo tanto, la mujer climaterica está expuesta a periodos más prolongados de baja secreción de estradiol y progesterona, lo cual podría explicar los cambios afectivos que se presentan en ella.

El estrógeno altera por sí solo la actividad neurotransmisora del cerebro: la caída de los niveles de estrógeno puede llevar a una baja actividad de neurotransmisores en el sistema nervioso central, ya sea por una reducción del triptofano, lo que lleva a una disminución de la serotonina (ya que el triptofano es el precursor de la serotonina) o bien, por la disminución de la sensibilidad de los receptores de la dopamina (34, 43). Los estrógenos pueden alterar la actividad de los neurotransmisores cerebrales de diversas maneras:

1. En el hipotálamo, el estradiol disminuye la síntesis de norepinefrina y la actividad del ácido glutámico descarboxilasa, y aumenta los receptores muscarínicos (34);
2. El estradiol altera la excitabilidad de las células piramidales del hipocampo *in vitro* y disminuye la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) cerebral (43).
3. Los estrógenos modulan la actividad del sistema neurotransmisor dopaminérgico en el sistema nervioso central, y cuando bajan los niveles de estrógenos circulantes, aumenta la sensibilidad de los receptores hipotalámicos para dopamina (47), es decir, al disminuir la concentración de estrógenos circulantes, los receptores de la dopamina se vuelven más sensibles a la estimulación dopaminérgica. Estos hallazgos se han relacionado con la psicosis postparto (47). Se sabe que al formar el complejo hormona-receptor, los receptores de las hormonas esteroideas interactúan con la cromatina de manera que regulan la transcripción genética (40). Ahora bien, la dopamina induce una transcripción en el receptor estrogénico similar a la del estradiol, que es su ligando natural (40). Por lo tanto, es interesante saber que un mismo receptor puede ser activado por hormonas esteroideas o por aminas y que ambas pueden alterar la transcripción genética.

Etgen y Karkanas estudiaron el mecanismo por medio del cual el estradiol (E2) y la progesterona regulan la liberación de norepinefrina en el hipotálamo, y encontraron que al administrar a las ratas E2 y progesterona por vía sistémica, se promovía la posición de lordosis para la copulación (lo que demuestra el efecto conductual de los estrógenos), aumentaba la densidad de receptores a la oxitocina y se modificaba la distribución de estos receptores en el hipotálamo ventromedial. Así mismo, la liberación de oxitocina estimula la liberación noradrenérgica en el hipotálamo ventromedial, por lo tanto, parece ser que las hormonas esteroideas (estrógeno y progesterona) modulan la conducta sexual en la hembra por medio de la secreción de norepinefrina en el hipotálamo (17). Otros estudios refieren que la implantación de estradiol en el hipotálamo ventrolateral de los cobayos induce una respuesta de la conducta sexual para la copulación (10) (induce la respuesta de lordosis en la hembra). Estos autores demuestran la importancia de los estrógenos en el hipotálamo ventromedial y ventrolateral para inducir la conducta sexual femenina. Por otro la-

do, los estudios en ratas macho demuestran que la testosterona implantada en la médula espinal ocasiona erección, penetración y movimientos pélvicos, mientras que el estradiol implantado no causó ninguna respuesta en la conducta sexual (9).

Cardozo y cols (1987) y Montgomery y cols (1987), hicieron un estudio clínico en mujeres menopáusicas con implantes hormonales (estrógenos). Los autores encontraron que las pacientes presentaban una respuesta satisfactoria en la sintomatología menopáusica, incluyendo los síntomas psicológicos (fatiga, pérdida de la autoestima, depresión) (13, 36). Todo esto indica que ocurre un cambio en la conducta de la mujer durante las diferentes etapas reproductivas y no reproductivas de su vida, que depende de las diferentes concentraciones de hormonas sexuales según la etapa reproductiva por la que atraviesen.

Paralelamente, se han efectuado estudios en torno de las beta-endorfinas y los estrógenos. Los efectos conductuales y afectivos inducidos por agonistas opiáceos, como la beta-endorfina, son sentimientos de bienestar, euforia y placer (32), mientras que los efectos de la naloxona (antagonista opiáceo) en el estado de ánimo son el aumento de la irritabilidad y de la tristeza, menor sociabilidad, menor relajación y mayor fatiga. Estos efectos son más notables en los pacientes con depresión (33). Por otro lado, se encontró que los niveles plasmáticos de péptidos opiáceos, como la beta-endorfina (B-EP) y la beta-lipoproteína (B-LPH), se encuentran relacionados con las diferentes etapas reproductivas y no reproductivas de la mujer (menstruación, embarazo, puerperio y climaterio) (19). Durante la edad reproductiva (desde la aparición de la menstruación hasta el climaterio), los niveles de estos péptidos se encuentran elevados, mientras que en la menopausia tienden a disminuir. La liberación de B-EP es regulada, entre otros, por la serotonina. La serotonina estimula la secreción basal de B-EP y los estrógenos aumentan la producción de serotonina (19).

Otros estudios (20) demuestran que el tratamiento de reemplazo con estrógenos en la menopausia aumenta los niveles plasmáticos de B-EP y B-LPH, además de mejorar la sintomatología vasomotora de la menopausia, lo que significa que las endorfinas participan, mediante un mecanismo no del todo claro, en la fisiología de los diferentes eventos reproductivos y no reproductivos de la mujer.

Dada la alta incidencia de depresión que hay en las mujeres de la cuarta a la sexta década de su vida, en comparación con los hombres, se trató de encontrar alguna diferencia neurofisiológica en relación con la depresión entre los hombres y las mujeres de esta edad. Se estudiaron en la rata los esteroides sexuales en etapa fetal, enfocándose en la actividad enzimática estrogénica antes y después del nacimiento. Se encontró que la formación de estrógenos en el cerebro del feto es principalmente neuronal y, en menores cantidades, glial, y que la actividad de la enzima aromatasa es mayor en el feto macho que en el feto hembra (26). Sin embargo, la aromatasa es posteriormente regulada (etapa postnatal) por los andrógenos (26), lo que indica que hay más actividad de la enzima aromatasa durante la vida del macho que du-

rante la vida de la hembra. Esto podría aplicarse a los seres humanos para explicar la alta morbilidad de depresión en las mujeres.

Por otro lado, sabemos que la progesterona se forma en el ovario, en particular por células del cuerpo lúteo y por la placenta en el embarazo. La progesterona estimula el hipotálamo ventromedial y las membranas celulares del área tegmental ventral para facilitar la conducta sexual en el hamster hembra (15). Se propone la unión al receptor GABA_A y la modulación en el paso del cloro a la célula (15) como mecanismo de acción de la progesterona.

Se indica que las células inmunorreactivas del receptor de progestágenos son estradiol-dependientes y son esenciales para que la progesterona induzca una respuesta conductual de lordosis para la copulación (10). Estos datos pueden explicar por qué disminuye la libido en las mujeres climáticas. La progesterona desempeña un papel importante en la inducción de la respuesta sexual, y en la mujer climática hay una clara deficiencia de progesterona.

2.2 Hormona Luteinizante (LH), Hormona Estimulante Folicular (FSH) y Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH)

Las dos hormonas de la pituitaria encargadas de regular las gónadas son la FSH y la LH; a ambas hormonas se les denomina gonadotropinas. Estas hormonas son reguladas por la GnRH, que se localiza en la eminencia media del hipotálamo. La liberación de la GnRH está influenciada por descargas de catecolaminas y serotonina (34).

Las gonadotropinas son las glicoproteínas responsables de que las gónadas formen células germinales y de que secreten esteroides sexuales.

En condiciones basales, la secreción de LH y FSH es episódica, es decir, se secreta una cantidad constante cada 20-60 minutos (29, 34) y esta pulsación coincide con otra pulsación en el hipotálamo para secretar GnRH. Cuando se efectúa una ooforectomía aumenta la frecuencia y amplitud de la secreción de la LH (29). La naturaleza específica del proceso de retroalimentación del estradiol en la secreción pulsátil de la LH es tiempo y dosis-dependiente. Después de administrar estradiol se observan tres estadios en la liberación de LH. Primero, una supresión inicial (retroalimentación negativa), en la que la supresión de estradiol es producida por un efecto en la pituitaria o en el hipotálamo para suprimir la respuesta de la GnRH. Este efecto puede ser bloqueado con la administración de fármacos que bloqueen la neurotransmisión alfa-adrenérgica o dopaminérgica. El segundo estadio, consiste en una estimulación breve pero explosiva (retroalimentación positiva) que se inicia cuando se suspende la retroalimentación negativa o primer estadio; es decir, cuando aumenta la secreción de LH de manera similar a una descarga masiva como la que induce la ovulación. El periodo de latencia para el inicio de este estadio depende de los niveles de estradiol; mientras más elevados sean éstos, más rápidamente se libera la LH, ya que el estradiol actúa de manera directa sobre la hipófisis (retroalimentación

positiva), pues estimula la producción de GnRH. Por último, el tercer estadio consiste en una supresión crónica en caso de que se mantenga la estimulación con estradiol. La retroalimentación de los estrógenos es muy compleja: es tiempo y dosis-dependiente, incluye efectos inhibidores y excitadores y refleja acciones en diversos sitios del eje hipotálamo-hipófisis.

La L-dopa y los péptidos opiáceos inhiben la secreción de LH, mientras que un antagonista de la dopamina aumenta la secreción de LH.

En la mujer climatérica hay deficiencia de secreción por parte de las gónadas, por consiguiente, hay un aumento de LH y FSH, por lo que las hormonas gonadotrópicas están reguladas por las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) mediante un mecanismo de retroalimentación negativa (34).

Huerta y cols (1995) hicieron un estudio en mujeres perimenopáusicas en el que relacionaron la actividad sexual, la funcionalidad familiar y los niveles plasmáticos de FSH. Encontraron que las mujeres que presentaban pérdida de interés sexual, mala calidad de vida marital y niveles bajos de FSH, padecían de depresión (25). Sin embargo, hay estudios en donde se afirma que no hay ninguna alteración en el eje hipotálamo-pituitario-gonadal en las mujeres premenopáusicas deprimidas (2), lo que da pie para seguir investigando sobre este tema.

2.3 Hormona Liberadora de la Tiroides (TRH) y Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH)

La TRH es un tripéptido (piroglutamihistidilprolinamida), sintetizado por neuronas peptidérgicas parvocelulares en el hipotálamo. La TRH estimula las células basófilas en la glándula pituitaria (tirótrofos). El efecto estimulador de la TRH se inicia por la unión de la molécula de TRH con los receptores específicos en las células productoras de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la hormona pituitaria, y actúa directamente en la membrana celular (22). A nivel de segundo mensajero, la TRH estimula la producción de AMP cíclico (AMPc), el cual activa una cascada de enzimas que tiene como resultado la secreción de TSH. Este mecanismo del AMPc se repite para producir las hormonas tiroideas T3 o Tri-iodotironina, y T4 o Tiroxina en la glándula tiroides. Otro mecanismo implicado en la liberación de TSH es la recaptura del calcio por el receptor de TRH (37). Además, el calcio interactúa en el sistema de la fosfodiesterasa para la fosforilación protéica, es decir, al unirse el complejo molécula-receptor de la TRH se activa la unión de la fosfodiesterasa a la membrana celular; de esta manera hidroliza el 4,5 bifosfato de fosfatidilinositol, convirtiéndolo en 4-fosfato fosfatidilinositol y estimulando la fosforilación protéica. En la secreción de la TSH intervienen tres factores: 1) la secreción de TRH en la eminencia media del hipotálamo (activa al eje hipotálamo-hipófisis-tiroides), 2) los niveles plasmáticos de T4 libre y T3 libre, y 3) la conversión periférica de T4 a T3 por la glándula pituitaria. El factor liberador de la TSH actúa en el sistema nervioso central (SNC) estimulando la liberación ACTH y de las catecolaminas por medio de un mecanismo dependiente del factor li-

berador de corticotropina (12), y estimulando los folículos tiroideos para secretar hormonas tiroideas en la periferia. La T3 y T4 cuentan con receptores localizados ampliamente en el cerebro, se fijan directamente en las proteínas receptoras del núcleo celular y regulan la función de operadores genéticos, es decir, activan los mecanismos genéticos para formar las proteínas intracelulares. El gen neuronal RC3 en el RNA mensajero es importante para el desarrollo cerebral, y si se altera, se producen alteraciones tiroideas relacionadas con las alteraciones mentales, como son los trastornos de la memoria, la somnolencia o el insomnio, y la hiperactividad (27). Las hormonas tiroideas tienen un mecanismo de retroalimentación negativo regulador de la síntesis y secreción hormonal. Este mecanismo consiste en la interacción del hipotálamo (liberador del TRH) y de la glándula pituitaria (liberadora de la TSH) con la glándula tiroides (liberadora de T3 y T4). Las hormonas liberadas por la tiroides que se encuentran libres en el plasma inhiben el sistema hipotálamo-pituitaria, ocasionando así la disminución de la liberación de TSH por la adenohipófisis, y actúan en el hipotálamo para inhibir la síntesis y liberación de la TRH (fig. 3) (22, 28, 34). Se ha encontrado que los niveles más altos de receptores de T4 se encuentran en el cerebelo y en el tálamo, y los niveles más bajos están distribuidos uniformemente, en el resto de las regiones cerebrales; mientras que los niveles más elevados de los receptores de T3 se encuentran en el tálamo, y los niveles más bajos están en el bulbo olfatorio, en el hipotálamo y en la amígdala (28). Esta evidencia sugiere que el tálamo es un blanco importante para la acción de ambas hormonas tiroideas, ya que cuenta con un gran número de receptores para T3 y T4.

Como el tálamo tiene relación fisiológica con el sistema límbico (el sistema encargado de las emociones), se explica el que haya relación entre los niveles de las hormonas tiroideas y las posibles fluctuaciones del estado de ánimo, no sólo en el climaterio y en la depresión, sino también en la sintomatología psiquiá-

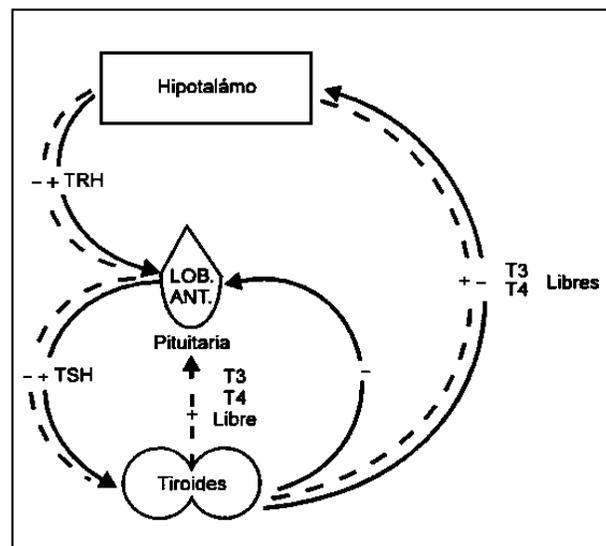


FIGURA 3. Eje Hipotálamo-Pituitaria-Tiroides.

trica que presentan las pacientes con hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Se ha encontrado que la TRH puede estimular la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (E-HPA) (42) y que, junto con la serotonina, ejerce un efecto sinérgico (42).

En la mujer climática no deprimida la TSH se encuentra elevada. Sin embargo, la T3 no está disminuida. Esto difiere en las mujeres climáticas deprimidas y en los pacientes con depresión mayor, quienes presentan una disminución de TSH, de T3 y T4 (7), lo que indica anomalías funcionales en el eje hipotálamo-pituitaria-tiroides. Así mismo, en estos pacientes aumentan los niveles de cortisol y prolactina (7). Se sabe que en los pacientes deprimidos se abate la respuesta de la TSH a la TRH como resultado de la disminución de la sensibilidad pituitaria a la TRH. Esto es ocasionado por el exceso de secreción de TRH y por la disminución del número de los receptores de TRH (6). Por otro lado, se han reportado anticuerpos anti-tiroideos en los pacientes psiquiátricos (deprimidos) (23), lo que puede coadyuvar a la manifestación de anomalías en la función del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides.

Esto no quiere decir que la TSH sea un factor determinante en la depresión de la mujer climática, si se considera a la depresión en esta etapa como un síntoma del climaterio, sino que las alteraciones en la TSH de la mujer climática deprimida se deben a que forman parte de una depresión desencadenada o desenmascarada como tal por la aparición del climaterio, es decir, la mujer climática que presenta depresión durante el climaterio tiene niveles séricos de TSH similares a los de los pacientes con depresión mayor, lo que sugiere que la TSH en el climaterio no contribuye a la depresión, pero puede ser un factor importante para desencadenarla en esta etapa en una mujer previamente predispuesta a desarrollar depresión, y esta depresión se "activa" al unirse con otros factores, como son la caída de niveles de estrógenos o por la influencia psico-socio-cultural. Esto no excluye la relación existente entre los trastornos afectivos y las hormonas tiroideas, ya que la localización de receptores para estas hormonas se encuentra vinculada fisiológicamente con el sistema límbico y el aumento o la disminución de las concentraciones hormonales se reflejan en los cambios afectivos, pero habrá que replantearse el papel que desempeñan *per se* estas hormonas en el climaterio.

2.4 Prolactina

Los lactrótropos son células que secretan prolactina (hormona protéica), y se localizan en la parte anterior de la adenohipófisis (34). En los mamíferos es esencial la prolactina para estimular la producción de leche. Sus valores normales son de 5 a 25 ng/ml con un promedio de 13 ng/ml en las mujeres en edad fértil (34). Así como en las otras hormonas hipofisarias, la secreción de la prolactina está regulada por el hipotálamo, sin embargo, difiere en un aspecto: el hipotálamo estimula la producción de las demás hormonas de la hipófisis anterior, pero, en especial, inhibe la pro-

ducción de prolactina, ya que la producción de leche sólo se presenta en la lactancia debido a los niveles elevados de prolactina. Estos niveles se han considerado como los responsables de inducir la conducta maternal (11). Si se bloquea el sistema portal hipotálamo-hipofisario aumenta la secreción de prolactina, mientras que disminuye la producción del resto de las hormonas de la hipófisis anterior (22).

Se ha descrito que la secreción de la prolactina inhibe la dopamina por medio de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el metabolito de la TRH: el His-prodiketopiperizina (34).

Los factores que estimulan la secreción de prolactina son la TRH, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la oxitocina y los estrógenos (34). En la mujer climática aumentan los niveles de TRH, por lo que hay mayor producción de prolactina. Otros factores que aumentan la secreción de prolactina son: el estrés, las convulsiones y el sueño (34).

La prolactina, al unirse a receptores específicos, inhibe la conversión de las catecolaminas, y también regula la osmolaridad sérica (22). En la gestación, en la lactancia, en el climaterio y en la edad geriátrica se encuentran elevados los niveles de prolactina. En la edad avanzada, la prolactina aumenta sus niveles basales debido a que disminuyen los niveles de dopamina, por lo tanto, la inhibición dopaminérgica disminuye (34). Así, al haber mayores niveles de prolactina es mayor la inhibición de la conversión de las catecolaminas, lo que sugiere que al haber menos cantidad de catecolaminas circulantes, habrá mayor predisposición a la depresión tanto en el climaterio como en estas otras etapas de la vida. Por lo tanto, la prolactina tampoco es *per se* un factor determinante en la depresión del climaterio.

3. Conclusiones

Podemos concluir que el climaterio se presenta como una variedad de cambios fisiológicos de índole hormonal, particularmente, las hormonas esteroideas que aparentemente desempeñan el papel principal en la sintomatología del climaterio, tanto física como psicológicamente. Los estrógenos son los responsables de las fluctuaciones en el estado de ánimo en las diferentes etapas de la vida de la mujer. Estas fluctuaciones anímicas dependen de la concentración hormonal en la etapa reproductiva o no reproductiva por la que esté atravesando la mujer. En este caso, enfocándonos al climaterio, podemos concluir que las alteraciones psicológicas que presenta la mujer en esta etapa, no dependen exclusivamente de las variables psicocioculturales, sino que, en gran parte, dependen de la disminución de las concentraciones plasmáticas de las hormonas esteroideas GnRH, LH y FSH, lo que repercute en la actividad de los neurotransmisores y a nivel del SNC (sistema límbico). En relación con las hormonas tiroideas (TSH y TRH) se ha indicado su acción en el SNC. Estas actúan directamente en el tálamo, que, a su vez, se relaciona fisiológicamente con el sistema límbico. De ahí que las fluctuaciones

hormonales se manifiesten como alteraciones en el estado de ánimo. Sin embargo, su acción en la fisiopatología de la depresión en el climaterio no está bien definida, sino que más bien apoya el hecho de que durante el climaterio, las alteraciones séricas de estas hormonas están determinadas por una serie de cambios neurofisiológicos no manifestados aún como depresión, pero al interactuar con otros factores durante el climaterio (estrógenos y factores psico-socio-culturales) desarrollan o desenmascaran un estado anímico potencialmente depresor. Este mismo mecanismo podría apicarse a la prolactina, a pesar de que su acción dentro del climaterio es más específica ya que

actúa directamente en el metabolismo de las catecolaminas. Sin embargo, esta hormona se considera como un factor agregado a la gran fuerza que ejercen los estrógenos en la fisiopatología de la depresión en el climaterio. Por lo tanto, la depresión en el climaterio está sustentada por varios factores: el hormonal, como factor etiológico, el cual ha demostrado una gran participación en la depresión climatérica según sean sus concentraciones plasmáticas, las cuales dependen de la etapa reproductiva o no reproductiva por la que atraviese la mujer, y en un segundo plano, los factores psicosocioculturales como factor predisponente.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV*. Washington, 1994.
2. AMSTERDAM J D, MAISLIN G, ROSENZWEIG M, HALBRECHT U: Gonadotropin (LH and FSH) response after submaximal GnRH stimulation in depressed premenopausal women and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*, 20:311-321, 1995.
3. AVIS NE, BRAMBILLA D, MCKINLAY SM, VASS K: A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts women's health study. *Ann Epidemiol*, 4:214-220, 1994.
4. BALLINGER CB, SMITH AHW, HOBBS PR: Factors associated with psychiatric morbidity in women- a general practice survey. *Acta Psychiatr Scand*, 71:272-280, 1985.
5. BALLINGER CB: Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatry*, 156:773-787, 1990.
6. BANKI C, BISSETTE G, ARATO M, NEMEROFF C: Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 145:1526-1531, 1988.
7. BARTALENA L, PLACIDI GF, MARTINO E, FALCONE M, PELLEGRINI L y cols: Nocturnal serum Thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to the TSH-relating hormone: dissociated behavior in untreated depressives. *J Clin Endocrinol Metab*, 71:650-655, 1990.
8. BAUM E: Psychosocial influences on the time of onset of the menopause and complaints during the early postmenopause. *Psychosom-Med-Psychol*, 40:200-206, 1990.
9. BEYER C, GONZALEZ G: Effects of sex steroids on sensory and motor spinal mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*, 19:517-527, 1994.
10. BLAUSTEIN JD, TETEL MJ, NIELSEN KH, DELVILLE Y, TURCOTTE JJ: Hypothalamic ovarian steroid hormone-sensitive neurons involved in female sexual behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 19:505-516, 1994.
11. BRIDGES R, MANN P: Prolactin-brain interactions in the induction of maternal behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 19:611-622, 1994.
12. BROWN M, CARVER-MOORE K, GRAY T, RIVIER C: Thyrotropin-releasing factor-induced adrenocorticotropin secretion is mediated by corticotropin-releasing factor. *Endocrinology*, 125:2558-2562, 1989.
13. CARDQZO L, GIBB D, STUDD J, TUCK S, THOM M y cols: The use of hormone implants for climacteric symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 1:336-337, 1984.
14. COOKE DJ: Psychosocial vulnerability to life events during the climacteric. *Br J Psychiatry*, 147:71-75, 1985.
15. DEBORLD J, FRYE C: Progesterone and the neural mechanisms of hamster sexual behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 19:563-579, 1994.
16. DENNERSTEIN L, GOTTS G, BROWN J, MORSE C, FARLEY T y cols: The relationship between the menstrual cycle and female sexual interest in women with PMS complaints and volunteers. *Psychoneuroendocrinology*, 19:293-304, 1994.
17. ETGEN A, KARKANIAS G: Estrogen regulation of norenergic signaling in the hypothalamus. *Psychoneuroendocrinology*, 19:603-610, 1994.
18. FELTHOUS AR, ROBINSON DB, CONROY RW: Prevention of recurrent menstrual psychosis by an oral contraceptive. *Am J Psychiatry*, 137:245-246, 1982.
19. GENAZZANI AR, PETRAGLIA F, FACCHINETTI F, GENAZZANI AD, BERGANASCHI M: Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas*, 1:35-48, 1987.
20. GENAZZANI AR, PETRAGLIA F, FACCHINETTI F, GRASSO A, ALESSANDRINI G: Steroid replacement increases beta-endorphin and beta-lipoprotein plasma levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest*, 26:153-159, 1988.
21. GREENE JG, COOKE DJ: Life stress and symptoms at the climacterium. *Br J Psychiatry*, 136:486-491, 1980.
22. GUYTON: *Tratado de Fisiología Médica*. Mcgraw-hill, Ed. Interamericana, México, 1992.
23. HAGGERTY J, EVANS D, GOLDEN R, PEDERSEN C, SIMON J y cols: The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 27:51-60, 1990.
24. HAY AG, BANCROFT J, JOHNSTONE EC: Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry*, 164:513-516, 1994.
25. HUERTA R, MENA A, MALACARA JM, DIAZ J: Symptoms at perimenopausal period: its association with attitudes toward sexuality, life-style, family function, and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology*, 20:135-148, 1995.
26. HUTCHISON J, BEYER C: Gender specific brain formation of estrogen in behavioural development. *Psychoneuroendocrinology*, 19:529-542, 1994.
27. IÑIGUEZ M, RODRIGUEZ A, IBARROLA N, MORREALE G, BERNAL J: Adult rat brain is sensitive to Thyroid hormone. *J Clin Invest*, 90:554-558, 1992.
28. JOFFE R, NOBREGA J, KISH S, CALVO L: Regional thyroid hormone levels in rat brain. *Psychoneuroendocrinology*, 19:773-778, 1994.
29. KARSCH F: Central actions of ovarian steroids in the feedback regulation of pulsatile secretion of luteinizing hormone. *Ann Rev Physiol*, 49:365-382, 1987.
30. KHAN, PACE JE, COX ML, GAU DW, COX SA y cols: Climacteric symptoms in healthy middle-aged women. *Br J Clin Pract*, 48: 240-242, 1994.
31. MAGOS AL, BREWSTER E, SINGH R, O'DOWD T, BRINCAT M y cols: The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynecol*, 93:1290-1296, 1986.

32. MARTIN DEL CAMPO A: El papel del sistema opiáceo endógeno en el síndrome depresivo y en el afecto de sujetos normales. *Salud Mental*, 17:44-49, 1994.
33. MARTIN DEL CAMPO A, McMURRAY GM: Effect of 12-hour infusion of naloxone on mood and cognition in normal male volunteers. *Biol Psychiatry*, 32:344-353, 1992.
34. MARTIN J, REICHLIN S: *Clinical Neuroendocrinology*. Contemporary Neurology Series. Boston, 1987.
35. MCKINLAY J, MCKINLAY S, BRAMBILLA D: The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health and Social Behavior*, 28:345-363, 1987.
36. MONTGOMERY JC, BRINCAT M, TAPP A, APPLEBY L, VERSI E y cols: Effects of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet*, 7:297-299, 1987.
37. NEMEROFF C: *Neuroendocrinology*. CRC press Inc. USA, 1992.
38. NOVAK: *Tratado de Ginecología*. Mcgraw-hill Interamericana, México, 1991.
39. PERUGI G, MUSETTI L, SIMONINI E, PIAGENTINI F, CASSANO GB y cols: Gender-mediated clinical features of depressive illness: the importance of temperamental differences. *Br J Psychiatry*, 157:35-841, 1990.
40. POWER RF, MANI SK, CODINA J, CONNEELYO, O'MALLEY B: Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science*, 254: 1636-1639, 1991.
41. ROSENBLATT J, WAGNER C, MORRELL J: Hormonal priming and triggering of maternal behavior in the rat with special reference to the relations between estrogen receptor binding and ER mRNA in specific brain regions. *Psychoneuroendocrinology*, 19:543-552, 1994.
42. SAPHIER D, WELCH J, FARRAR G, NGUYEN N: Interactions between serotonin, thyrotropin-releasing hormone, and substance P in the CNS regulation of adrenocortical secretion. *Psychoneuroendocrinology*, 19:779-797, 1994.
43. SCHMIDT P, RUBINOW D: Menopause related affective disorders: a justification for further study. *Am J Psychiatry*, 148:844-852, 1991.
44. SHERWIN B, GELFAND M: Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology*, 10:325-335, 1985.
45. STEWART D, BOYDELL KM: Psychological distress during menopause: Associations across the reproductive life cycle. *Int J Psychiatry Med*, 23:157-162, 1993.
46. WEISMAN MM, MYERS JK, LEAF GL, TISCHLER, HLZER CE: The affective disorders: Results from the Epidemiologic Catchment Area Study (ECA). En: *New Results in Depression Research*. Hippius H, Klerman GK, Matussek N (ed). Springer-Verlag, 1986.
47. WIECK A, KUMAR R, HIRST AD, MARKS MN, CAMPBELL I C y cols: increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ*, 303:613-616, 1991.
48. WOPSLEY A: A prospective study of the effects of the progestagen content of oral contraceptives on measures of affect, automatization, and perceptual restructuring ability. *Psychopharmacology*, 67:289-296, 1980.