

Estradiol transdérmico y progesterona micronizada para prevenir depresión

Transdermal estradiol and micronized progesterone for preventing depression

Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psych.* 2018;75(2): 149-57.

Resumen. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, los investigadores examinaron la eficacia del estradiol transdérmico más progesterona micronizada intermitente (TE + PMI) versus placebo en la prevención de la aparición de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas y mujeres posmenopáusicas tempranas no deprimidas de 45 a 60 años.

Un objetivo secundario fue identificar las características iniciales que podrían predecir cualquier efecto beneficioso del estado de ánimo de TE + PMI.

Las participantes recibieron TE (0,1 mg / d) o placebo transdérmico durante 12 meses. También se administró PMI oral (200 mg/día durante 12 días) cada 3 meses a mujeres que recibían TE activo.

Las principales medidas de resultado fueron puntuaciones en el Centro de Estudios Epidemiológicos-Escala de Depresión (CES-D), evaluadas al inicio y meses 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 después de la aleatorización, y la incidencia de síntomas de depresión clínicamente significativa, definidos como un puntaje CES-D de al menos 16.

De las 172 participantes (edad media, 51 años), 43 desarrollaron síntomas depresivos clínicamente significativos. Las mujeres asignadas a placebo tenían más probabilidades que las asignadas a TE + PMI de puntuar al menos 16 en el CES-D al menos una vez durante la fase de intervención (32,3% frente a 17,3%, $p = 0,03$) y tenían una media de CES más alta. Puntaje D durante el período de intervención: $P = .03$.

La etapa reproductiva basal moderó el efecto del tratamiento de modo que los beneficios del TE + PMI versus el placebo fueron evidentes en las mujeres en la transición temprana de la menopausia ($P < .001$) pero no en la transición tardía de la menopausia ($P = .23$) o en mujeres posmenopáusicas ($P = .92$).

Los eventos de vida estresantes en los 6 meses anteriores a la inclusión al estudio también moderaron el efecto del tratamiento en la puntuación media del CES-D, de manera que los beneficios del TE + PMI en el estado de ánimo aumentaron con un mayor número de eventos. Los niveles basales de estradiol y los síntomas vasomotores (SVM), un historial de depresión y un historial de abuso no moderaron los efectos del tratamiento.

COMENTARIO

Los clínicos han notado que además de los síntomas vasomotores y otros síntomas fisiológicos, algunas mujeres de mediana edad pueden experimentar una amplia gama de trastornos del estado de ánimo, incluida la depresión, durante la transición a la menopausia (TM).¹

La identificación de los síntomas psicológicos en estas mujeres puede ser compleja porque el envejecimiento reproductivo se produce en conjunto con el envejecimiento cronológico, lo que resulta en una combinación de factores que pueden afectar el estado de ánimo. Estos incluyen estilos de vida, padres ancianos, niños adultos con problemas de adultos, imagen corporal, pérdida de fertilidad y sus implicaciones, y dificultades de relación y sexuales.

Algunas investigaciones sugieren que la depresión y los trastornos del estado de ánimo de nueva aparición en mujeres de mediana edad pueden ser el resultado de niveles fluctuantes de estradiol y que el enfoque debe estar en el momento y la identificación de este período vulnerable en la TM para determinar la intervención adecuada. La importancia de identificar esta vulnerabilidad no debe subestimarse en la práctica clínica.

En este novedoso estudio longitudinal realizado por Gordon y sus colegas, los investigadores plantearon la hipótesis de que, debido a que la terapia hormonal (TH) se ha demostrado eficaz en el tratamiento del estado de ánimo depresivo en algunas mujeres durante la TM y la posmenopausia temprana, TE + PMI podría ser eficaz para prevenir la aparición de estado de ánimo depresivo en mujeres perimenopáusicas no deprimidas y posmenopáusicas tempranas.

Descubrieron, entonces, que el uso de TE + PMI en mujeres en los primeros de la TM evitaba el desarrollo de síntomas depresivos clínicamente significativos y que estos beneficios aumentaban con un mayor número de eventos vitales estresantes.

También encontraron, mediante una breve entrevista clínica que determinó la etapa de la menopausia y la prevalencia de eventos estresantes de la vida, que fueron capaces de identificar a las mujeres que muy probablemente se beneficiarían de TE + PMI. Este ensayo bien diseñado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, tiene implicaciones importantes para los médicos que tratan mujeres deprimidas de mediana edad o a aquellas que están en riesgo de depresión durante la TM.

Está bien documentado que los trastornos del estado de ánimo y el riesgo de depresión clínica aumentan durante la TM. Varios estudios han encontrado que más mujeres se deprimen durante la perimenopausia que en la premenopausia y tienen un mayor aumento de los síntomas del estado de ánimo durante esta etapa.² Sin embargo, algunos datos convincentes de un estudio prospectivo de 13 años encontraron que las mujeres que no tenían antecedentes de depresión tenían un menor riesgo de sufrir un trastorno depresivo mayor (MDD) durante la

TM que aquellas que tenían antecedentes de MDD.³

Además, los datos mostraron que aunque la TM aumenta el riesgo de MDD recurrente, este perfil de riesgo es diferente para un inicio de la vida de MDD.³ Un factor de riesgo adicional para el primer MDD o una recurrencia de MDD parece ser un historial de o una predisposición para el trastorno de ansiedad. Esta investigación confirma los datos de que las mujeres con antecedentes de depresión pueden no solo ser más vulnerables a la depresión en la TM sino que también pueden estar en mayor riesgo de tener un episodio depresivo mayor.²

Gordon y sus colaboradores descubrieron que los efectos de TE + PMI eran beneficios directos para los síntomas depresivos separados de los efectos positivos de la TH sobre los SVM. Debido a que sus hallazgos, los investigadores confirman la probabilidad de un estado de ánimo deprimido en mujeres posmenopáusicas y posmenopáusicas tempranas, y por lo tanto sugieren que los médicos deben considerar el uso profiláctico de TE + PMI para prevenir síntomas depresivos clínicamente significativos en un grupo apropiado de mujeres.

Aunque algunos datos muestran que la TH puede ser efectiva durante la TM para aliviar y mejorar los síntomas depresivos, es preocupante que los autores sugieran que TE + PMI podría usarse profilácticamente, no solo en aquellas mujeres «en riesgo» sino también generalmente en mujeres «médicamente elegibles» durante las etapas posmenopáusicas y posmenopáusicas tempranas para prevenir la posible aparición de síntomas depresivos mediante la estabilización de las fluctuaciones características de estrógenos de la TM.

Muchas mujeres se quejan de síntomas depresivos en la TM, pero solo algunas (entre el 15% y el 25%) padecen una primera aparición de MDD en la vida^{3,4}. Además, la investigación ha encontrado que la TM no afecta positivamente a la vida diaria en muchas mujeres de mediana edad.⁵

Una revisión de la conferencia del Instituto Nacional del Envejecimiento sobre síntomas depresivos y quejas cognitivas en el TM encontró que la mayoría de las mujeres en transición

menopáusica no se quejan de síntomas depresivos serios.¹ Por lo tanto, aunque el subgrupo de mujeres es muy sensible a los cambios en los niveles hormonales, puede ser más vulnerable a la depresión y debe ser identificado y monitoreado específicamente durante la TM; no se recomienda que se prescriba TH *per se* como una medida preventiva para los síntomas depresivos.

De hecho, está claramente establecido en la Declaración de Posiciones de Terapia Hormonal de 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia que a pesar de cierta evidencia de que la TH puede tener un efecto beneficioso sobre el estado depresivo en mujeres perimenopáusicas, hay datos y evidencia insuficientes para prescribir un antidepresivo.⁶

Aunque algunas investigaciones encontraron una mejora en los trastornos depresivos en ciertas mujeres que usan TH, otras no mostraron ninguna, lo que sugiere que el tratamiento con estrógenos *per se* puede no ser tan eficaz para un trastorno depresivo. Dos estudios basados ??en la población sugieren que las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que usan TH tenían peores síntomas del estado de ánimo que las que no la usaban². Además, algunos estudios muestran que las progestinas específicas pueden contrarrestar los efectos beneficiosos del estrógeno e incluso pueden contribuir a la depresión.⁷ Sin embargo, hay datos de que esto no se aplica a la progesterona micronizada,⁸ por lo que el uso de PMI puede ser una fortaleza de este estudio.

Aunque este estudio interesante e importante demuestra los beneficios profilácticos de TE + PMI en mujeres perimenopáusicas tempranas y arroja más luz sobre los efectos antidepresivos del estradiol en la regulación del humor durante la TM, los médicos deben tener cuidado de no extrapolar estos hallazgos indiscriminadamente al prescribir TH. Los médicos no deberían simplemente asignar un diagnóstico al aumento de los trastornos del estado de ánimo porque una mujer está en transición a la menopausia. Es importante analizar la etiología de estos trastornos del estado de ánimo.

Algunas preguntas específicas pueden proporcionar al médico algunas respuestas sobre

si el aumento de los síntomas depresivos que experimenta el paciente se debe a los cambios fluctuantes de los niveles hormonales durante la TM o si hay problemas no resueltos relacionados con una miríada de factores que se presentan en esta etapa de la vida.

Se necesita más investigación para comprender mejor la asociación entre los niveles hormonales cambiantes en la TM y un mayor riesgo de depresión para identificar a las mujeres que pueden estar en mayor riesgo de trastorno depresivo y las que pueden beneficiarse de los efectos antidepresivos del tratamiento con estrógenos en estado anímico.

Referencias

1. Freeman EW. Depression in the menopause transition: risks in the changing hormone milieu as observed in the general population. *Women's Midlife Health*. 2015;1(2): doi 10.1186/s40695-015-0002-y.
2. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Associations between psychological well-being, mental health, and hormone therapy in perimenopausal and postmenopausal women: results of two population-based studies. *Menopause*. 2013;20(6):667-76.
3. Bromberger JT, Schott L, Kravitz HM, Joffe H. Risk factors for major depression during midlife among a community sample of women with and without prior major depression: are they the same or different? *Psychol Med*. 2015;45(8):1653-64.
4. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385-90.
5. Brown L, Bryant C, Judd FK. Positive well-being during the menopausal transition: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(4):456-69.
6. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
7. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and

postmenopausal women: a narrative review.
Menopause. 2015;22(5):564-78.

8. Fischer B, Gleason C, Asthana S. Effects of hormone therapy on cognition and mood. *Fertil Steril*. 2014;101(4):898-904.

Nicole Jaff, PhD, NCMP
Menopause Counselor,
The Wits Donald Gordon Medical Centre
Department of Chemical
Pathology, Faculty of Health
Sciences, University of the
Witwatersrand Research Scientist, the Aurum
Institute Johannesburg, South Africa

Declaración de Conflicto de Intereses

El Dr. Jaff no manifiesta relaciones financieras relevantes.