

El estado de ánimo de la mujer durante su ciclo reproductivo

María Raquel Huerta Franco*

Summary

International and Mexican population findings repeatedly confirm that women diagnosed with mood disorders greatly outnumber men, being one of the most consistent findings in psychiatric research. The risk that women will experience an affective episode associated with her female gender, may be surpassed only by the high risk associated with a family history of affective disorders. Despite the clear association between gender and affective disorders, the causes are decidedly unclear. The reasons for this lack of understanding are complex, but stem largely from the limitations that have prevented researchers from studying the specific vulnerability factors for mood disorders in women: a widely varying set of hypotheses that attempt to explain the suspected cause, incidence, symptoms, and comorbidities from various perspectives. Several complex factors, however have prevented attempting the study of why are so vulnerable to mood disorders. This prevented article examines the problems associated with the study of affective disorders in women and reviews the results of studies in the Mexican population comparing it with the international data. This article discusses the frequency and intensity of symptoms of depression, anxiety, non-specific symptoms of depression and self-esteem in the different biological stages of women's life. The differences between the biology of men and women are described, and the potential biological, social, psychological, and environmental factors that might particularly promote the development of the women's mood disorders are presented.

Key words: Depression, anxiety, self esteem, females gender.

Resumen

Los frecuentes hallazgos de las investigaciones internacionales y en la población mexicana en el campo de la psiquiatría, confirman repetidamente que los trastornos afectivos de la mujer sobrepasan en número a los reportados en el hombre. La mujer, por el solo hecho de pertenecer al sexo femenino, tiene más riesgo de experimentar con mayor frecuencia síntomas de depresión y ansiedad, lo que sólo puede ser superado por los antecedentes familiares de alteraciones afectivas. A pesar de que hay una clara asociación en el sexo femenino con la mayor frecuencia con que se presenta la ansiedad, los cambios en el comportamiento y la baja autoestima, la causa no se ha definido completamente. Las razones son complejas y se dispersan debido a las limitaciones metodológicas que impiden estudiar los factores que hacen que la mujer sea más susceptible a presentar estos problemas. Actualmente diversas hipótesis intentan explicar las causas, la incidencia y la prevalencia de los problemas afectivos desde

varias perspectivas (biológica, psicológica y sociocultural). En este artículo se presentan los resultados de los estudios en la población femenina mexicana y de la de diversas partes del mundo. Se dan datos sobre la frecuencia y el grado de intensidad de los síntomas de depresión, ansiedad, estrés, no específicos de la depresión, premenstruales, y característicos de la autoestima de la mujer durante las diferentes etapas de su ciclo reproductivo. Se comparan los resultados de algunos estudios en hombres y mujeres. Además, se discute el efecto de los factores biológicos, como las hormonas gonadales y sus metabolitos, en la modulación de los neurotransmisores y sus relaciones con las alteraciones afectivas. También se tratan otros factores, como los ambientales y los del estilo de vida propia de la mujer.

Palabras clave: Depresión, ansiedad, autoestima, género femenino.

Introducción

Los resultados de diversas investigaciones demuestran que las mujeres presentan con mayor frecuencia alteraciones afectivas en comparación con los hombres (57). Aunque no hay un factor causal directo, en las diversas hipótesis que intentan explicar estas diferencias intervienen factores biológicos (hormonales, genéticos), sociales, ambientales y del estilo de vida de la mujer (15,16,26,27,63). Las diferencias en el comportamiento entre el sexo masculino y el femenino se deben, en gran medida, a la acción de la organización neuronal durante la etapa prenatal, que depende de las hormonas sexuales (60).

Se ha confirmado que las alteraciones afectivas de la mujer comienzan desde su adolescencia; por ejemplo, Fisher y col. (18), indican que los cambios en el estado de ánimo y las alteraciones en el comportamiento y la función social son significativamente más frecuentes en las adolescentes (49.8%) que en las mujeres adultas (34.4%). En otros estudios se demostró que la edad de la menarquía es un factor de vulnerabilidad para que las jóvenes experimenten problemas de depresión, ansiedad, percepción de estrés y baja autoestima, aunque los resultados de otros estudios varían de acuerdo con el tipo y el tamaño de la población estudiada, la edad y la escolaridad de las mujeres, y las diferentes metodologías empleadas para estudiar la edad de la menarquía y los aspectos psicológicos evaluados (18,51).

En la mujer en edad reproductiva son frecuentes las variaciones en el estado de ánimo durante el periodo premenstrual (20,22,30,45). Actualmente está en discusión si la interrelación de las hormonas sexuales y la

* División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Av. México-Xochimilco 101. San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F.

Recibido primera versión: 18 de octubre de 1999

Recibido segunda versión: 2 de mayo de 2000

Aceptado: 22 de mayo de 2000.

densidad neuronal, y las características en las conformaciones de los receptores de neurotransmisores son la causa del síndrome premenstrual (8,40).

En la perimenopausia, la mujer presenta mayores problemas de depresión que la mujer pre y posmenopáusica (5,63), aunque todavía está en controversia el papel que desempeñan los estrógenos en el control y tratamiento de los síntomas psicológicos que padecen estas pacientes (13,52). Otros factores, como el estilo de vida de la mujer, se relacionan con los problemas en su estado de ánimo. Se ha demostrado que las mujeres postmenopáusicas económicamente activas tienen menos índices de depresión que las que no trabajan (61). Además, los hábitos de alimentación, el ejercicio físico y la obesidad pueden influir en los problemas emocionales de la mujer perimenopáusica (41). Por ejemplo, se ha demostrado que las mujeres obesas tienen variaciones en el patrón pulsátil de la hormona foliculo estimulante (FSH) (28). Esta hormona aumenta con la edad de la mujer, y en este estudio se demuestra que tiene una relación positiva con los síntomas de depresión (26).

En esta revisión se presentarán los datos provenientes de diversas investigaciones en la población mexicana y en la de otros países, que demuestran las variaciones del estado de ánimo y del comportamiento de la mujer en las diferentes etapas de su ciclo reproductivo.

El estado de ánimo de las niñas y las adolescentes

Hace más de 30 años se creía que la depresión era propia de las mujeres menopáusicas y que raramente ocurría en niños y adolescentes. Recientemente se ha revisado la frecuencia con que se presenta la depresión en las personas de diversas culturas y se ha comprobado que es un problema muy común. Usualmente empieza a una edad más temprana de la que se creía. Por ejemplo, en un estudio longitudinal a tres años, para investigar las características de la depresión en 579 adolescentes de 11 a 14 años de edad, provenientes de Catalán Reus (área urbana de España de nivel socioeconómico medio), en el que se usaron las escalas de síntomas de depresión de Kovacs para niños, y la de Domenech y Polaino para padres de familia y profesores, además de los criterios del DSM-III-R, se demostró que las frecuencias de la depresión en las niñas y en los niños fueron 9.8%, 11.2% y 11.1% vs 9.8%, 8.0% y 9.5% en el primero, segundo y tercer año, respectivamente. A pesar de que la muestra se controló para el estado nutricional, el crecimiento y el desarrollo sexual de los sujetos, se demostró que la frecuencia de depresión mayor en las mujeres y en los varones (en los tres años de seguimiento) fueron 2.2%, 2.7% y 4.1% vs 0.9%, 0.3% y 0.6%, respectivamente. No se encontró que estuviera relacionado con la edad ni con el desarrollo sexual (10).

Sin embargo, la relación entre los síntomas de depresión y los factores biológicos, como el ciclo menstrual, se demuestra en los trabajos de Fisher y col. (18), quienes evaluaron la prevalencia y severidad de los síntomas físicos y emocionales durante el ciclo

menstrual de 207 adolescentes y 154 mujeres adultas. Utilizaron una forma de evaluación premenstrual (PAF), desarrollada por Halbreich y colaboradores, que refleja la variabilidad de los síntomas descritos en el periodo premenstrual. Los investigadores demuestran que los cambios en el estado de ánimo y las alteraciones en el comportamiento y la función social fueron significativamente más frecuentes en las adolescentes (49.8%) que en las mujeres adultas (34.4%). También demostraron que las frecuencias de comportamiento impulsivo en las adolescentes y en las mujeres adultas fueron de 37.7% y 25.6%, respectivamente.

En un estudio en la ciudad de León, Guanajuato, con 860 adolescentes, se demostró que hay una relación positiva entre el desarrollo sexual y los problemas de la afectividad. La muestra se obtuvo de 43 escuelas de la zona urbana de la ciudad. Se entrevistó a niñas y adolescentes de 19 escuelas públicas y privadas de clase alta (siete), media, (once) y baja (una). Los síntomas de tristeza, su interés en las actividades cotidianas (en la escuela, en los juegos y en la alimentación), sus dificultades para conciliar el sueño, las interrupciones del mismo y no dormir suficiente tiempo, así como los pensamientos o ideas suicidas, se calificaron de acuerdo con la Escala de Hamilton modificada por Bech-Rafaelsen (HSD/MES). La percepción de estrés se evaluó con la Escala de Percepción Global de Estrés de Cohen. El nivel temporal de ansiedad se midió con la escala de STAI de Spielberg; la autoestima, con la escala de Coopersmith y para conocer el estrés crónico o agudo se les interrogó basándose en los criterios del DSMIII-R (para niños y adolescentes). Nuestros resultados demostraron que las jóvenes completamente desarrolladas sexualmente (estadio V de Tanner), obtuvieron calificaciones más altas en los síntomas de depresión, ansiedad, y percepción de estrés, y menores calificaciones en el cuestionario de autoestima, que las niñas que aún no se habían desarrollado sexualmente por completo (estadios de desarrollo I a IV). Estos resultados continuaron siendo significativos aun cuando se controlaron los datos de la edad de las jóvenes (9).

En Victoria, Australia, Patton y col. (51) encontraron resultados similares cuando entrevistaron a 2525 adolescentes de 12 a 17 años, procedentes de 45 escuelas secundarias. En este estudio se utilizó una cédula de entrevista clínica computarizada revisada (CIS-R), para evaluar la morbilidad psiquiátrica de esta población no clínica. Los investigadores encontraron que el patrón de morbilidad psiquiátrica era diferente en las niñas y en los niños. Demostraron que las frecuencias de depresión y ansiedad aumentan en las jóvenes conforme aumentan sus años de escolaridad, lo cual no se observó en los niños. Estos investigadores concluyen que, en las niñas, la menarquía es un predictor potente de depresión y ansiedad, y demuestran que hay una relación positiva entre estos problemas y la edad a la que se presenta la menarquía en las adolescentes.

A pesar de las claras diferencias culturales y de calidad de vida de las jóvenes australianas, en comparación con las de las jóvenes de nuestro estudio, los resultados de uno y otro, demuestran que, probablemente, la madurez del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, con el consecuente aumento de la producción de hormo-

nas sexuales durante el brote puberal tiene efectos importantes en el sistema nervioso central de las adolescentes. En este estudio se demostró que las niñas que presentaron menarquía antes de los 10 años, tuvieron significativamente menor calificación en la escala de autoestima, y mayor calificación en la escala de ansiedad que las jóvenes en las que se presentó después de los 10 años (datos no publicados).

El problema consiste en identificar los factores causales que operan en ese momento del desarrollo sexual de las jóvenes. Los pocos estudios en los que se han examinado los cambios del estado de ánimo en relación con los cambios hormonales en las adolescentes, generalmente no indican que haya una relación directa entre los niveles hormonales y el estado de ánimo de las niñas y las adolescentes, por lo que Angold y Worthman (2), propusieron un modelo de psicopatología de los adolescentes. En éste demuestran que las niñas son más susceptibles a sufrir alteraciones de ánimo como resultado de la interacción de los factores biológicos, sociales y del desarrollo de acuerdo a como las interpretan los mismos adolescentes en relación con sus pares. Por ejemplo, en algunos estudios se demostró que la depresión infantil se relaciona con las conductas antisociales, en especial, con el riesgo de suicidarse (48,55). Los estudios anglosajones demuestran que las diferencias en los índices de depresión por género se observan entre los 13 y los 15 años de edad (54).

Se utilizó el calendario de Keye modificado para determinar la frecuencia con la que se presentan los síntomas físicos y emocionales durante el ciclo menstrual de las adolescentes procedentes de dos ciudades (León, Guanajuato, y Guadalajara, Jalisco) y se encontró que las adolescentes que habitan en las zonas urbanas de Guadalajara tenían problemas afectivos con más frecuencia que las adolescentes que habitan en zonas urbanas más pequeñas, como León (32). Se ha demostrado que entre los cambios físicos y biológicos que acompañan a la pubertad, la menarquía representa un suceso singularmente dramático; no sólo indica su capacidad reproductiva, sino que se acentúa por el ambiente social. Lackovic-Grgin y col. (38) probaron que las niñas que se desarrollan sexualmente más pronto tienen menos autoestima que aquellas que se desarrollan sexualmente más tarde. De acuerdo con estos informes, Herman (24) describió que el aspecto físico y la imagen corporal son especialmente importantes en la autoestima de las niñas y de las adolescentes, y añaden que para desarrollarse sanamente, las adolescentes deben tener una adecuada autoestima.

Aun con toda esta gama de información, la posibilidad de que el desarrollo puberal desempeñe un papel importante en el desarrollo de la morbilidad psiquiátrica no ha sido demostrada en grandes muestras representativas de la población. En un estudio realizado en una gran población de pacientes procedentes de diversas clínicas de atención médica no se pudo demostrar que el desarrollo puberal estuviera relacionado con la morbilidad psiquiátrica. Los autores concluyen que los resultados podrían estar sesgados por el tipo de muestra (la población clínica) y por falta de una medición sistémica y detallada del desarrollo puberal (2).

En este estudio se utilizó el método de Duke (9) para la autoevaluación del desarrollo sexual. A cada niña se le dieron instrucciones para que autoevaluara su desarrollo sexual desnuda frente a un espejo. Se ha demostrado que este método tiene una alta correlación con la evaluación directa del médico. En el estudio de Patton y col. (51) se utilizó una metodología similar a la nuestra para evaluar el desarrollo sexual, lo que pudiera explicar la similitud de los resultados.

En dos estudios de adolescentes y adultos jóvenes en los que interrogamos sobre aspectos relacionados con el estado de ánimo, se demostró que algunos síntomas de depresión y ansiedad se pueden relacionar, además de con el ciclo menstrual (30), con aspectos del estilo de vida de la mujer; por ejemplo las mujeres con mayor peso corporal tenían más síntomas físicos, como retención de líquidos, cefalea y dolor pélvico (30). Las jóvenes provenientes de familias nucleares, en las que predominaba la comunicación clara y directa, y el rol afectivo, económico y de protección estaba a cargo de los padres, fueron las que presentaron mejores calificaciones en las actitudes respecto a la sexualidad (25). En otro estudio en 511 estudiantes de la ciudad de León, de 12 a 18 años (249 mujeres y 262 varones), con escolaridad de 12 años promedio y de clase media baja, se encontró que los varones tenían más capacidad para identificar la tristeza y la alegría, manejaban mejor la ira y participaban más en grupo. Las mujeres, en cambio, eran más empáticas que los varones (31).

La información anterior señala los factores que pueden influir en la morbilidad psiquiátrica de los niños y los adolescentes, sin ignorar la importancia que puede tener la sobreproducción de hormonas gonadales durante el brote puberal de los jóvenes, que puede ser el disparador de los problemas psiquiátricos en los jóvenes con mayor vulnerabilidad. Por ello es importante hacer más estudios longitudinales en la población de adolescentes, controlando diversos factores como: el estado nutricional, el ambiente familiar, el entorno social y el estilo de vida de los jóvenes (la actividad física, el uso de medicamentos y el nivel de escolaridad entre otros).

La mujer en edad reproductiva

Durante los últimos días del ciclo menstrual el cuerpo amarillo se encuentra en regresión y empieza a disminuir la progesterona. En esta etapa, algunas mujeres sufren molestias que en ocasiones son muy severas y mal comprendidas por la sociedad y por el propio médico. Los síntomas son de naturaleza muy variada y de tipo físico y emocional (30,32). Por esto el síndrome ha sido clasificado en el DSM-IV (cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico) (3), de manera similar a la del diagnóstico: *trastorno disfórico al final de la fase lútea*, que se incluyó en el DSM-III precedente (4). Algunos investigadores proponen que los cambios al final de la fase lútea que refieren algunas mujeres, puede servir como modelo de la vulnerabilidad a deprimirse.

El síndrome premenstrual (SPM) se caracteriza por algunos cambios importantes en el estado de ánimo y en el comportamiento durante varios días, incluso du-

rante dos semanas antes de la menstruación, seguidos de alivio de los síntomas en la fase postmenstrual del ciclo. Aunque la severidad y la ocurrencia regular de los síntomas en la fase premenstrual son componentes esenciales del diagnóstico, esto no ha sido aceptado universalmente. El término SPM es muy impreciso y los médicos y la población general lo usan para describir no únicamente el síndrome severo que altera la función, sino también para describir los síntomas moderados y leves, y aun los cambios fisiológicos normales del ciclo menstrual.

De acuerdo con el Comité del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, más del 80% de las mujeres en edad reproductiva experimentan cambios premenstruales tanto físicos como de comportamiento (36). Sin embargo, estos son los normales y casi nunca producen incapacidad o alteraciones funcionales (58). Entre 20 y 40% de las mujeres experimentan algunos problemas premenstruales y sólo entre el 2 y el 10% tienen síntomas severos que alteren su trabajo y sus relaciones sociales (20,58,61).

En un estudio transversal se estudiaron 502 mujeres de las zonas urbanas y rurales del estado de Jalisco y Guanajuato. Ninguna de ellas buscaba tratamiento cuando se le entrevistó, eran eumenorréicas y aparentemente sanas, se usó la escala modificada de Keye para saber la frecuencia y el grado de intensidad de los síntomas físicos y emocionales. A cada una se le dieron instrucciones por escrito para que identificara la fase del ciclo en la que se encontraba cuando se le entrevistó. Las voluntarias calificaron sus síntomas por medio de una escala de 0 = sin problemas a 3 = síntoma severo. Los resultados indicaron que de 30 a 35% de las mujeres jóvenes experimentaban síntomas, y éstos eran más frecuentes en los últimos días de la fase lútea del ciclo menstrual (30). Los síntomas más comunes fueron: distensión abdominal, dolor en la región lumbosacra y en la pelvis, cefalea, fatiga, tristeza, llanto fácil, deseo de estar sola, inseguridad, depresión y ansiedad. En este estudio se demostró que las mujeres que habitaban en las zonas urbanas manifestaban un mayor grado de síntomas de depresión, irritabilidad, agresividad y de deseo sexual, que las mujeres de las zonas rurales. En las mujeres más jóvenes fueron más frecuentes la falta de concentración, la inseguridad, la debilidad, el deseo de estar sola y su insatisfacción con su apariencia física. Este último hallazgo lo confirmamos recientemente cuando evaluamos a las niñas pre y postpúberes. Estas últimas obtuvieron menores calificaciones en la Escala de Autoestima de Coopersmith (9). Pudiera ser que cuando las niñas completan su desarrollo sexual tienen variaciones cíclicas en las hormonas gonadales que desempeñan un papel importante en la modulación por diversas vías en los niveles periféricos y centrales de serotonina, noradrenalina y GABA. Aunque la misma pubertad puede actuar como factor desencadenante de los problemas emocionales en una persona biológicamente vulnerable, los síntomas parecen estar determinados por el interjuego de la variación cíclica hormonal y por el estilo de vida de la mujer (25,30,32). En un estudio reciente se sugirió que el estrés propio de la vida diaria, la socialización durante la menstruación, la expectativa de los sínto-

mas, y el estado de ánimo deprimido influyen en la sintomatología premenstrual (52,54).

Para explicar las alteraciones emocionales de estas pacientes se propusieron diversas hipótesis, como la privación de opioides endógenos (43). Se sabe que la fatiga y la depresión son resultado de la disminución de la actividad de los opioides por la norepinefrina, los cuales también pueden facilitar la retención de líquidos y los bochornos. Los sistemas de neurotransmisores que intervienen en la ansiedad (el GABA, el sistema noradrenérgico y el sistema de serotonina) son modulados por los esteroides gonadales en una forma complicada (23,50,52,57).

La serotonina es otra sustancia que aparentemente participa en el síndrome premenstrual (17,44). Este neurotransmisor interviene en la aparición de diversos trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión primaria. Se ha sugerido que la progesterona aumenta el recambio de serotonina, y que una semana antes de la menstruación disminuye la captación de serotonina plaquetaria. Por ello, la fluoxetina (antidepresivo) que inhibe la recaptura de serotonina es útil para controlar las molestias del SPM (17). Por lo anterior, se cree que el SPM resulta de una alteración emocional o psíquica subyacente, que se hace aparente con los cambios hormonales. Más del 50% de las pacientes con SPM tienen, o tendrán, depresión primaria, por lo que sería interesante estudiar las actitudes de las mujeres con síndrome premenstrual respecto a la sexualidad durante las diferentes fases del ciclo menstrual, ya que, probablemente, esté ligado a la función sexual de estas pacientes. Se ha demostrado que el SPM se relaciona con los cambios en la cronobiología de la mujer, ya que las que la padecen tienen alteraciones en los ciclos circadianos de prolactina, TSH y melatonina (49). El síndrome premenstrual es un ejemplo importante de las complejas interrelaciones neuroendócrinas.

Otros mecanismos que habrán de estudiarse son el papel en la fase lútea de los estrógenos y la progesterona en las mujeres con SPM, ya que en la actualidad no se sabe con precisión el papel que desempeñan estas hormonas. Schmidh y col. (59) demostraron que si se trata a las pacientes con SPM con acetato de leuprólide (un agonista GnRH) y se suprimen los niveles de estrógenos y progesterona, las calificaciones de la tristeza disminuyen mucho. Sin embargo, cuando se trata a las pacientes con este medicamento y estrógenos, la calificación de tristeza aumenta en forma significativa y se obtiene la misma respuesta si se trata a las pacientes con progesterona (59). Estos resultados sugieren que los estrógenos y la progesterona están implicados en la patogenia del SPM.

Aunque algunos investigadores han considerado que, probablemente, el SPM sea el estado de la interacción entre los esteroides ováricos y los neurotransmisores centrales (46), ni los neurotransmisores ni los esteroides ováricos involucrados han sido identificados claramente como factores causales del SPM (45). La eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y de las benzodiazepinas (alprazolam) en el tratamiento de las mujeres con SPM, sugiere que los sistemas serotoninérgico y GABA son de primordial importancia en las alteraciones fisiopatológicas del SPM. Esta hi-

pótesis se apoya en las evidencias de que las concentraciones de los receptores de serotonina fluctúan de acuerdo con los cambios en las concentraciones de estrógenos y progesterona (7), y que los metabolitos de la progesterona alteran la conformación y las características funcionales de los receptores GABA (40).

Se ha demostrado que los estrógenos y la progesterona son tan importantes como las variaciones en las concentraciones de los neurotransmisores centrales en la patofisiología del SPM. Debido a que el síndrome sólo se presenta en las mujeres en edad reproductiva y a que las fluctuaciones en los síntomas están fuertemente relacionados con el ciclo menstrual, la hipótesis de que estos esteroides intervienen en la patofisiología del SPM es obvia. Sin embargo, hay controversia sobre los resultados de los niveles de estrógenos y progesterona en los diversos estudios al comparar a las mujeres con SPM con los controles sanos. A pesar de la asociación temporal de los síntomas del SPM con las elevaciones o reducciones en los niveles séricos de progesterona durante la fase lútea del ciclo menstrual, tampoco el tratamiento con mifepristona (un antiprogéstágeno) mejoró los síntomas (19).

En el diseño de los estudios cuya metodología es realmente doble ciego, Mortola y col. (46) demostraron que aunque los estrógenos y la progesterona empeoran los síntomas, el cambio no excede al del placebo, por lo que hay suficiente evidencia que sugiera que los estrógenos tengan efectos negativos en el estado de ánimo y por ello desempeñen un papel importante en los síntomas que padecen las mujeres con SPM.

Otros investigadores han demostrado que las mujeres con SPM aumentan su consumo de carbohidratos (6), y sugieren que esto puede mejorar el estado de ánimo inducido por la serotonina. Sayegh y col. (56) demostraron que las bebidas ricas en carbohidratos mejoran los síntomas psicológicos y el apetito en las mujeres diagnosticadas con SPM. Los autores concluyen que los síntomas mejoraron aunque las mujeres hubieran seguido estando expuestas a las mismas condiciones de estrés en el trabajo y en el hogar. Este hallazgo coincide con que demuestra que reduciendo el triptofano empeoran los síntomas del SPM (44).

Los datos antes mencionados sugieren la necesidad de estudiar el efecto de la modulación recíproca entre los inhibidores de la recaptura de serotonina y los esteroides gonadales. Algunos de ellos son: i) la progesterona aumenta el recambio de serotonina (una semana antes de la menstruación disminuye la captación de este neurotransmisor en las plaquetas). ii) las concentraciones de los receptores de serotonina fluctúan con los cambios en las concentraciones de esteroides gonadales (estrógenos y progesterona); y iii) los metabolitos de la progesterona alteran la conformación y las características funcionales de los receptores GABA.

La mujer durante la perimenopausia y la postmenopausia

La menopausia es un fenómeno único de la especie humana que no se observa en los primates superiores.

La función ovárica y la capacidad reproductiva de la mujer cesa entre los 42 y los 55 años. En las mujeres caucásicas, la menstruación cesa entre los 50 y los 52 años, pero en México se indicó que la menopausia se presenta entre los 48 y los 49 años, la cual no varía ni siquiera en enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2 (39). Como la expectativa de la vida en la mujer es aproximadamente de 80 años, muchas de ellas viven una tercera parte de su vida con problemas físicos y emocionales. Las causas de estos síntomas todavía se discuten.

En la posmenopausia, el cambio endocrino más importante es la deficiencia de estrógenos, pero sus consecuencias pueden controlarse con la terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, Dennerstein y col. (15), sugieren que otras condiciones biológicas y psicológicas, como el estrés al que se somete la mujer postmenopáusica en su vida cotidiana, también influye en los síntomas de su padecimiento. Por ejemplo, estos investigadores indican que 11 o 12 años de educación académica se relacionan con un menor riesgo de que disminuya la función sexual en la postmenopausia (16).

Se estudiaron 81 mujeres premenopáusicas y 70 posmenopáusicas, empleando el instrumento de Hamilton-Bech-Rafaelsen para determinar la frecuencia con que se presentan los síntomas de depresión. Esta escala fue modificada por Bech, quien separó los síntomas no específicos de la depresión (SNEDD), como la pérdida del interés sexual, el aumento de peso y del apetito. También se interrogó sobre los problemas de ansiedad, basándose en los criterios del DSM-III, y sobre los síntomas del nido vacío (SNV), con once preguntas dicotómicas validadas para este propósito. Con este instrumento se interrogó a las mujeres acerca de su sensación de vacío por la separación de sus hijos, su inseguridad económica, la falta de incentivos en su vida y la falta de apoyo del esposo. Los resultados demostraron que 35% de las mujeres tenía síntomas de depresión, 34% presentó SNEDD, 39% tuvo altas calificaciones en los SNV y 42% presentó síntomas de ansiedad (26). Al comparar a las mujeres premenopáusicas con las mujeres posmenopáusicas, se demostró que estas últimas obtuvieron mayores calificaciones en las escalas de depresión y SNV (26).

En un segundo estudio se compararon las mujeres pre, peri y postmenopáusicas, y se demostró que los síntomas de depresión y ansiedad eran más frecuentes en las mujeres perimenopáusicas (27). Otros investigadores han señalado que el pico de la depresión se presenta en los años inmediatos a la menopausia (5,63).

La influencia de la transición reproductiva en los síntomas de las mujeres perimenopáusicas se demuestra en los hallazgos de Avis y col. (5) quienes señalan que los periodos mayores de 27 meses de perimenopausia se asocian con un mayor riesgo de presentar depresión. Wollersheim y col. (63), demostraron que las mujeres postmenopáusicas económicamente activas, tienen menos índices de depresión.

Algunos síntomas y cambios hormonales se pueden explicar por las condiciones metabólicas de la mujer. Por ejemplo, en las mujeres obesas varía el patrón pulsátil de las gonadotropinas (28). La conversión de

los esteroides adrenales en grasa puede explicar este proceso, por lo que las mujeres posmenopáusicas obesas tienen menos niveles de FSH y mayores niveles séricos de estrógenos. En contraste, las mujeres que han fumado durante mucho tiempo, presentan menos niveles de estrógenos y mayores niveles de FSH (33).

En este estudio se demostró que las mujeres posmenopáusicas más delgadas, tuvieron niveles más altos de hormona folículo-estimulante (FSH). También presentaron una disminución del interés sexual y más síntomas de depresión (26), aunque sería interesante estudiar el papel que desempeñan otras hormonas, como la insulina, la prolactina (27) y el cortisol (47) en los síntomas de las mujeres peri y postmenopáusicas.

Actualmente ha aumentado el número de evidencias en los estudios con modelos animales, que demuestran que hay diversos mecanismos neurobiológicos por medio de los cuales los estrógenos pueden ejercer un efecto neuroprotector y neurotrófico en el cerebro. Sin embargo, hay pocos estudios experimentales bien controlados, que demuestren los efectos de los estrógenos en la estructura y en la función cerebral de los seres humanos. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo longitudinal en el que se evaluaron 3128 mujeres, a las que se les examinó la función cognositiva y se les dividió de manera natural en usuarias de estrógenos y en no usuarias, se encontró que en las usuarias de estrógenos el índice de demencia senil tipo Alzheimer fue menor, y obtuvieron calificaciones más altas en la evaluación diagnóstica que indica que tienen menos deterioro cognositivo y menos demencia (13).

En los estudios de Komesaroff y col. (37), se demuestran otros efectos benéficos de los estrógenos, que en las mujeres perimenopáusicas atenúan la respuesta al estrés evaluada por la presión arterial, los glucocorticoides y las catecolaminas.

Al comparar los síntomas de las mujeres menopáusicas diabéticas, con las que no son diabéticas, con los instrumentos descritos anteriormente (26,27), se demostró que las mujeres diabéticas padecen más de depresión y del síndrome de nido vacío. En ese estudio, las mujeres con sobrepeso y resistencia a la insulina tuvieron más problemas de sueño y más síntomas de depresión (21,41). Pero aún no se ha demostrado el papel que desempeña el exceso de grasa corporal en los niveles de las hormonas sexuales y androgénicas, ni como éstas modulan el estado de ánimo y el comportamiento de las mujeres posmenopáusicas.

También hay que considerar cómo influye la personalidad de la mujer en los síntomas de la menopausia (1). Se encontró que hay una relación negativa entre las actitudes hacia la sexualidad de las mujeres peri y postmenopáusicas, y los síntomas de depresión, los síntomas no específicos de depresión, el síndrome del nido vacío y la ansiedad (26).

Por esta razón es importante considerar que los síntomas de las mujeres peri y posmenopáusicas, además de relacionarse con la disminución de los niveles de estrógenos, también se relacionan con las características del estilo de vida de la mujer, y con variables como las del índice de la masa corporal y los índices metabólicos.

Aún queda por estudiarse el papel que desempeñan los niveles hormonales de las mujeres posmenopáu-

sicas obesas y las de aquellas con un peso normal, en el estado de ánimo. Además, deben evaluarse los síntomas emocionales de las mujeres posmenopáusicas que han tenido un ovario poliquístico o hiperplasia adrenal de inicio tardío, ya que en ellas está aumentada la testosterona y la dehidroepiandrosterona. Esto último se relaciona con un estado de bienestar.

Las diferencias genéricas y los estados de ánimo

El diferente comportamiento de sexo masculino y del femenino se debe en gran medida a la organización neuronal durante la etapa prenatal, que depende de las hormonas sexuales (60). Esto no se ha demostrado en forma totalmente convincente en los seres humanos, pero la experimentación animal revela la importancia fundamental de los andrógenos en la diferenciación de género en muy diversas especies animales (55). Los testículos de la rata recién nacida, que equivale al periodo de la gestación de los seres humanos tienen una función transitoria y producen testosterona que deja un efecto permanente en la organización de los diversos circuitos neuronales. En la rata hembra la falta de testosterona neonatal permite la organización secretoria de las gonadotropinas en forma cíclica para regular la ovulación.

Las niñas que estuvieron expuestas a hormonas esteroideas con algún efecto masculinizante durante la gestación son más agresivas que las niñas que no estuvieron expuestas (53). La explicación biológica sobre las diferencias genéricas de la agresividad es similar a la de otras diferencias genéricas, como la preferencia por los juguetes, la capacidad espacial, el nivel de actividad, los aspectos ambientales y la orientación sexual. Los estudios criminológicos también revelan los efectos de la testosterona en el comportamiento de las mujeres en prisión (14).

En los hombres y en las mujeres hay diferencias interesantes en la lateralización cerebral y en la función cognositiva. Las mujeres, en general, son mejores en las tareas en las que intervienen la destreza verbal, la velocidad perceptual y la destreza manual fina, mientras que los hombres desempeñan mejor las tareas visual-espaciales y matemáticas. En la mayoría de los seres humanos, el hemisferio izquierdo se especializa en los procesos verbales, y el derecho, en los procesos espaciales. Estos procesos de lateralización son más fuertes en el hombre que en la mujer. Algunos investigadores sugieren que estas diferencias de lateralización entre los hombres y las mujeres se deben a la exposición de los hombres a la testosterona prenatal (11).

En muy diversas circunstancias, el hombre tiene más probabilidades de ser más agresivo que la mujer, obtener calificaciones más altas en las pruebas de agresividad y cometer más delitos con violencia. Esto puede tener una explicación psicológica, pero muchos investigadores se lo atribuyen a los factores biológicos. Por ejemplo, la exposición prenatal a los andrógenos induce cambios en el cerebro del feto varón, sensibilizándolo a los andrógenos circulantes en la etapa adulta. Otro ejemplo es el estudio del comportamiento agresivo en

diferentes modelos animales, los cuales indican que la agresión es un atributo predominantemente masculino. Este patrón se observa en los monos rhesus, pero no explica las diferencias genéricas.

Las mujeres tienen más alteraciones del estado de ánimo y más diferentes tipos de diagnósticos de comorbilidad que los hombres. Por ejemplo, es más probable que la mujer tenga fobias, ansiedad generalizada y trastornos de pánico (12,22). Se hizo un estudio en hombres y mujeres mayores de 40 años de edad; las mujeres se dividieron en pre, peri y postmenopáusicas. A los sujetos se les aplicaron cuestionarios sobre los síntomas de depresión, ansiedad y autoestima y sobre el síndrome del nido vacío ya descritos anteriormente (26,27). Nuestros resultados demostraron que las mujeres perimenopáusicas tuvieron más síntomas de depresión y ansiedad que los varones y que las mujeres premenopáusicas. La autoestima de las mujeres perimenopáusicas (evaluada con el instrumento de Coopersmith), también fue significativamente menor que la de los varones (29). En otro estudio obtuvimos resultados similares a éstos al comparar a los hombres y a las mujeres con diabetes del tipo dos, con los controles sanos (21). Sin embargo, al comparar a las mujeres diabéticas con el grupo control de mujeres sanas, las primeras presentaron más síntomas de depresión y de nido vacío, y menos autoestima.

La información anterior nos demuestra que hay una clara relación entre el género femenino y la mayor frecuencia con la que se presentan problemas en su estado de ánimo, sin embargo hay un grupo importante de mujeres que por sus problemas endocrino y metabólicos producen exceso de hormonas masculinas (33,34). Por ejemplo, en la hiperplasia adrenal de inicio tardío (33,34) y en el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que son dos patologías con un cuadro clínico similar (hirsutismo, amenorrea, acné, oligoovulación e infertilidad) con causas completamente diferentes. Son dos problemas endocrino-reproductivos cuyas manifestaciones clínicas se deben a la sobreproducción de andrógenos, sin embargo, sus efectos en el estado de ánimo y en el comportamiento de estas pacientes son poco conocidos si consideramos que la mujer sana eumenorréica produce pequeñas cantidades de andrógenos activos. Cuando los niveles de andrógenos están elevados, como en las patologías antes descritas, la mujer desarrolla características físicas masculinas, como el aumento de la masa muscular y la distribución de tejido adiposo de tipo androide. Los hallazgos psicológicos y la reacción al estrés también parecen ser de tipo masculino (8), por lo que algunos investigadores le dan gran importancia al manejo del estrés de estas mujeres (42). Otro problema relacionado con la sobreproducción de andrógenos es la hiperplasia adrenal congénita (HAC), que es el nombre común de los problemas que alteran la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. La causa principal es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, y se caracteriza por la alteración de los rasgos femeninos, que a veces presentan virilización. Entre la población suiza, la incidencia es de 1:10,000 nacimientos vivos. De cada 10 a 15 niños nacidos en Suiza cada año con deficiencia de 21 hidroxilasa, de 3 a 5 serán niñas con

virilización, a las que se les tendrá que someter a cirugía reconstructiva de los genitales externos. Resnick y col. (53) estudiaron los problemas de agresividad en tres muestras de sujetos con hiperplasia adrenal congénita que estuvieron expuestos a altos niveles de andrógenos en los periodos pre y postnatal; los controles eran parientes de la misma edad. Los adultos completaron el cuestionario de personalidad multidimensional, en el cual se incluyó una escala de agresión. Los investigadores demostraron que los varones mostraban una conducta más agresiva que las mujeres con esta misma enfermedad y, como era de esperarse, éstas eran más agresivas que sus controles sanos.

En conclusión, hay un porcentaje importante de mujeres que experimenta problemas afectivos y del estado de ánimo, que se manifiestan después de que la joven completa su desarrollo sexual. La edad de la menarquía representa un factor de vulnerabilidad para la morbilidad psiquiátrica. Los factores biológicos desempeñan un papel importante en los problemas afectivos de la mujer. Entre ellos, la producción de esteroides gonadales que caracteriza el brote puberal de las jóvenes, puede ser un factor modulador de neurotransmisores, los cuales tienen relación directa con el afecto y el estado de ánimo. En la mujer, en edad reproductiva con diagnóstico de síndrome premenstrual, la disminución de la producción de estrógenos y el exceso de progesterona y sus metabolitos (pregnenolona y alopregnenolona), o la elevación y la supresión de estas hormonas, tienen efectos moduladores sobre los neurotransmisores centrales de la serotonina, la noradrenalina y el GABA que, entre otros intervienen en las alteraciones afectivas de estas pacientes. Durante la peri y la posmenopausia intervienen los síntomas emocionales de las mujeres. Además de cesar la producción de estrógenos ováricos hay otros factores que interactúan en esta etapa del ciclo biológico de la mujer, como el deterioro de esta función y el aspecto físico de la mujer posmenopáusicas, su estructura y su función familiar, el apoyo de su esposo, el abandono del hogar por parte de los hijos, la enfermedad de los padres, el estilo de vida de la mujer (su nivel cultural, el ejercicio físico y la calidad y la cantidad de la alimentación).

Por lo anterior, es necesario hacer estudios de tipo longitudinal en los seres humanos, en los que se estudie el efecto modulador de los esteroides gonadales y los neurotransmisores. Sin embargo, al estudiar los modelos humanos, deben controlarse los siguientes factores: i) los biológicos (el sexo, la fase del ciclo menstrual, el tipo y la composición corporal, la manipulación hormonal, la hora del día y la estación, las mediciones de las hormonas periféricas o de las centrales; ii) el estilo de vida de la persona (su edad, su nivel cultural, su escolaridad, su ocupación, el ejercicio físico que practica, el tipo de alimentación, su estado civil y el uso de medicamentos); y iii) los métodos e instrumentos que se van a emplear para evaluar los factores biológicos (el desarrollo sexual) y afectivos (los criterios diagnósticos, los cuestionarios, los calendarios y las escalas). Estos aspectos son los que nos permiten interpretar de muy diversa manera las conclusiones de las investigaciones sobre los problemas afectivos que experimenta la mujer durante su ciclo reproductivo.

REFERENCIAS

1. ALFONSO-FERNANDEZ: Psicosis y psicomatosis de la vida genital femenina. En: *Fundamentos de la Psiquiatría actual*, 4a. edición. Paz Montalvo, España, 664, 1979.
2. ANGOLD A, WORTHMAN: Puberty onset of gender differences in rates of depression: a developmental, epidemiologic and neuroendocrine perspective. *J Affect Disord*, 29:145-158, 1993.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 4ª edición, Washington, 1994.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 3ª edición revisada, Washington, 1987.
5. AVIS NE, BRAMBILA 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.
6. BANCROFT J, COOK A, WILLIAMSON L: Food craving, mood, and the menstrual cycle. *Psychol Med*, 18:855-60, 1998.
7. BIEGON A, BERCOVITZ H, SAMUEL D: Serotonin receptor concentration during the estrous cycle of the rat. *Brain Res*, 187:221-5, 1980.
8. BJORN P: The android women a risky condition. *J Intern Med*, 239: 105-110, 1996.
9. BRIZUELA-GAMIÑO O, HUERTA R, MALACARA JM: Emotional changes at different stages of pubertal development in girls. Program & Abstracts, 80 Annual Meeting of the Endocrine Society, p 1-239, 1998.
10. CANALS J, MARTI-HENNEBERG, FERNANDEZ-BALLART J, DOMENECH E: A Longitudinal study of depression in an Urban Spanish Pubertal Population. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 4:102-111, 1995.
11. CLAUDE BA, BAILEY C: Spatial ability, handedness, and human sexual orientation. *Psychoneuroendocrinology*, 20:789-819, 1995.
12. COOKE DJ: A psychosocial study of the climacteric. En: Bione A, Wallance L (Eds). *Psychology and Gynecological Problem*. Tavistock Publications, pp. 243-265, Londres, 1984.
13. COSTA MM, REUS VI, WOLKOWITZ RO, MANFREDI F, LIEBERMAN M: Estrogen replacement therapy and cognitive decline in memory-impaired post-menopausal women. *Biol Psychiatry*, 46:182-188, 1999.
14. DABBS JM HARGROVE MF: Age, testosterone, and behavior among female prison inmates. *Psychosom Med*, 59:447-480, 1997.
15. DENNERSTEIN L, ASTBURY J, MORSE C: *Psychosocial and Mental Health Aspects of Women's Health*. World Health Organization, Ginebra, 1993.
16. DENNERSTEIN L, SMITH MA, MORSE CA, BURGER HG: Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstet Gynecol*, 15:59-66, 1994.
17. ELKIN M: Open trial for fluoxetine therapy for premenstrual syndrome. *South Med J*, 86:503-7, 1993.
18. FISHER M, TRIELLER K, NAPOLITANO B: Premenstrual symptoms in adolescents. *J Adolesc Health Care*, 10:369-375, 1989.
19. FREEMAN E, RICKELS K, SONDEHEIMER SJ, POLANSKY M: Ineffectiveness of progesterone suppository treatment for premenstrual syndrome. *JAMA*, 264:349-353, 1990.
20. FREEMAN E: Prevalence and risk factors of premenstrual syndrome. *Clin Adv Psychiatr Disord*, 7:13-16, 1993.
21. GARCIA-CAMPOS ML, HUERTA R: Estado de ánimo, satisfacción marital, práctica sexual y perfil de hormonas de pacientes con DMNID y controles sin la enfermedad. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)*, Congreso de ALAD 10:104, 1998.
22. GUTHRIE JR, DENNERSTEIN L, HOPPER JL, BURGER HG: Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol*, 88:437-42, 1996.
23. HALBREICH U: Premenstrual dysphoric disorders: A diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand*, 169:169-176, 1997.
24. HERMAN SI, LESTER D: Physical symptoms of stress, depression, and suicidal ideation in high school students. *Adolescence*, 29:525-541, 1994.
25. HUERTA-FRANCO R, DIAZ DE LEON J, MALACARA JM: Knowledge and attitudes toward sexuality in adolescents and their association with the family and other factors. *Adolescence*, 31:179-191, 1996.
26. HUERTA FR, MENA VA, MALACARA JM, DIAZ DE LEON J: Symptoms at perimenopausal period its association with attitudes toward sexuality, life-style, family function and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology*, 20:135-148, 1995.
27. HUERTA R, MENA A, MALACARA JM, DIAZ DE LEON J: Symptoms at the menopausal years: Their relationship with insulin, glucose, cortisol, FSH, prolactin, obesity and attitudes toward sexuality. *Psychoneuroendocrinology*, 20:851-864, 1995.
28. HUERTA R, MALACARA JM, NAVA LE, FAJARDO M, BOCANEGRA A, SANCHEZ J: High frequency FSH and LH pulses in obese menopausal women. *Endocrine*, 7:281-286, 1997.
29. HUERTA FR, NAVA EL, NAVA EM, MALACARA JM: Síntomas en mujeres perimenopáusicas y hombres de similar edad: su asociación con autoestima, actitudes a la sexualidad y satisfacción marital. XXXVI Reunión Anual de la Sociedad de Nutrición y Endocrinología. Programa General y Memorias, 19, 1996.
30. HUERTA-FRANCO MR, MALACARA JM: Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J Reprod Med*, 34:448-454, 1993.
31. HUERTA FR, MALACARA JM: Emociones y experiencia sexual en adolescentes. *Este País, Tendencias y Opiniones*, 86, mayo, 1998.
32. HUERTA-FRANCO MR, MALACARA JM, RIVERA-CISNEROS A, DIAZ-CISNEROS JF: Síntomas en adolescentes de dos ciudades de México y su asociación con el ciclo menstrual. *Ginecología y Obstetricia de México*, 62:146-151, 1994.
33. HUERTA R, DEWAILLY D, DECANter C, KNOCHENHAUER ES, BOOTS LR: 11 β -hydroxyandrostenedione and delta 5-androstenediol as markers of adrenal androgen production in patients with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*, 72:996-1000, 1999.
34. HUERTA R, DEWAILLY D, DECANter C, KNOCHENHAUER ES, BOOTS LR: Adrenocortical hyper-responsivity to ACTH: A mechanism favoring the normal production of cortisol (F) in 21-hydroxylase (21-OH) deficient non-classic adrenal hyperplasia (NCAH). *Fertil Steril* (en prensa).
35. JICK H, PORTER J, MORRISON SA: Relation between smoking and age of natural menopause. *Lancet*, 1:1354-1355, 1977.
36. JOHNSON SR: The epidemiology and social impact of premenstrual symptoms. *Clin Obstet Gynecol*, 30:367-376, 1987.
37. KOMESAROFF PA, ESLER MD, SUDHIR K: Estrogen supplementation attenuates glucocorticoid and catecholamine responses to mental stress in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:606-610, 1999.
38. LACKOVIC-GRGIN K, DEKOVIC M, OPACIC G: Pubertal status, interaction with significant others, and self-esteem of adolescents girls. *Adolescence*, 29:691-699, 1994.
39. LOPEZ-LOPEZ R, HUERTA R, MALACARA JM: Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause*, 6:174-178, 1999.
40. MAJEWSKA MD, HARRISON NL, SCWARTZ RD, BARKER JL, PAUL SM: Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232:1004-7, 1986.
41. MALACARA JM, HUERTA R, RIVERA B, ESPARZA S, FAJARDO ME: Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical and emotional symptoms and hormone profile. *Maturitas*, 28:35-45, 1997.

42. MARANTINES D: Management of polycystic ovary syndrome. *Nurse Pract*, 22:34-38, 1997.
43. MECZEKALSKI B, WARENİK-SZYMANİKIEWICZ A: Beta-endorphin physiologic role and menstrual cycle disorders. *Ginekol Pol*, 66:586-95, 1995.
44. MENKENS DB, COATES DEC, FAWCETT JP: Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord*, 32:37-44, 1994.
45. MORTOLA JF: Premenstrual Syndrome. Pathophysiologic considerations. *N Ing J Med*, 338: 256-257, 1998.
46. MORTOLA JF, GIRTON L, FISCHER U: Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab*, 72:252A-252F, 1991.
47. MORTOLA JF, LIU JH, GILLINS JC, RASMUSSED DD, YEN SS: Pulsatile rhythms of adrenocorticotropin (ACTH) and cortisol in women with endogenous depression evidence for increased ACTH pulse frequency. *J Clin Endo Metab*, 65:962-968, 1987.
48. MYER SW, BURKET RC, LYLES WB, STONE L, KEMPH JP: DSM-III diagnoses and offenses in committed female juvenile delinquents. *Bull Am Acad Psychiatry Law*, 18:47-54, 1990.
49. PARRY BL, BERGA SL, MOSTOFI N, KLAUBER MR, RESNICK A: Plasma melatonin circadian rhythms during the menstrual cycle and after light therapy in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *J Biol Rhythms*, 12:47-64, 1997.
50. PARRY BL, EHLERS CL, MOSTOFI N, y cols.: Personality traits in LLPDD and normal controls during follicular and luteal menstrual-cycle phases. *Psychol Med*, 26:197-202, 1996.
51. PATTON GC, HIBBERT ME, CARLIN J, SHAO Q, ROSIER M, CAUST J, BOWES G: Menarche and the onset of depression and anxiety in Victoria, Australia. *J Epidemiol Community Health*, 50:661-666, 1996.
52. PEARLSTEIN TB: Hormones and depression: What are the facts about premenstrual syndrome, menopause and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol*, 173:646-653, 1995.
53. RESNICK: Early androgen effects on aggression in children and adults with congenital adrenal hiperplasia. *Psychoneuroendocrinol*, 22:505-15, 1997.
54. ROBBINS DR, ALESS NE: Depressive symptoms and suicidal behavior in adolescents. *Am J Psychiatry*, 145-588-592, 1985.
55. ROSELLI CE, ABDELGADIR SE, RESKO JA: Regulation of aromatase gene expression in the adult rat brain. *Brain Res Bull*, 44:351-7, 1997.
56. SAYEGH R, SHIFF I, WURTMAN J, SPIERS P, McDERMOTT J, WURTMAN R: The effect of a Carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 86:520-528, 1995.
57. SHEAR MK: Anxiety disorders in women: Gender related modulation of neurobiology and behavior. *Semin Reprod Endocrinol*, 15:69-76, 1997.
58. STEINER M, WILKINS A: Diagnosis and assessment of premenstrual dysphoria. *Psychiatr Ann*, 26:571-575, 1996.
59. SCHMIDT PT, NIEMAN LK, DANACEAU MA, ADAMS LF, RUBINOW DR: Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New Eng J Clinic Med*, 338:209-216, 1998.
60. VAN GOOZEN SHM, COHEN-KETTENIS PT, GOOREN LJ, FRIJDA NH, VAN DE POLL NE: Gender differences in behavior: Activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 20:343-363, 1995.
61. WOODS NF, MITCHELL ES, LENTZ MJ: Social pathway to premenstrual symptoms. *Res Nurs Health*, 18:225-237, 1995.
62. WOODS S, MORTOLA J, CHAN Y-F, MOOSSAZADEH F, YAN S: Treatment of premenstrual syndrome and fluoxetine: A double blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol*, 80:339-344, 1992.
63. WOLLERSHEIM JP: Depression, women and the workplace. *Occup Med*, 8:787-795, 1993.

SALUD MENTAL

SUSCRIPCIONES 2000

	M.N.	US Dólares
– Suscripción anual para México	\$ 430.00	
– Estudiantes mexicanos con credencial vigente	\$ 250.00	
– Suscripción anual para instituciones en el extranjero (Annual subscriptions for institutions abroad)		110.00
– Suscripción anual para personas físicas en el extranjero (Personal subscriptions abroad)		90.00
– Números atrasados (past issues)	\$ 140.00	33.00

- El envío de la revista se hace por vía de superficie.
- Las suscripciones empiezan con el primer número de año
(Subscriptions begin with the first issue of calendar year)
- Las suscripciones se envían cuatro semanas después de haber recibido el pago
(Subscriptions begin 4 weeks following receipt of payment)
- Las reclamaciones para los ejemplares no recibidos deberán hacerse antes de que pasen 6 meses de la publicación de cada número
(Claims may be submitted to the publisher for missing issues in a period of 6 months after publication of each individual issue)

Correspondencia y suscripciones en:

Composición Editorial Láser, S.A. de C.V.
 Revista Salud Mental
 Lago Alberto 442-7, Col. Anáhuac
 11320 México D. F.
 Tels.: 260 02 50 y 260 00 48
 Fax: 260 00 48

Director de la Publicación:
 Dr. Ramón De La Fuente

No. ISSN: 0185-3325