

## **ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA MENOPAUSIA.**

Dra. María Blanca Ramos.

### Introducción.

El proceso de envejecimiento humano comienza muy temprano en relación a la duración cronológica de la vida. Este proceso se hace evidente en la segunda o tercera década de la vida, y por supuesto en el Siglo XXI, nadie podría considerar a una persona de 30 años vieja. El receso psicobiológico de deterioro inicia después de los 25 años. En el momento actual, los factores que han contribuido el estudio de la menopausia y su atención se deben principalmente a la disminución del índice de mortalidad y el aumento de los problemas de salud relacionados con el envejecimiento. Se calcula que en los países desarrollados más de 30% de las mujeres tienen una edad mayor de 50 años. En los Estados Unidos 35 millones se encuentran en la postmenopausia y un millón entran a este período cada año. (U.S. Congress of Technology Assesment). (Newton 2001)

La menopausia se define como el cese permanente por más de doce meses de la menstruación, secundaria a la pérdida de la actividad hormonal en el ovario.

Conforme avanza la menopausia se encuentra un aumento en gonadotropinas: hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), baja secreción ovárica de esteroides (estradiol y progesterona) y una disminución de por lo menos un 50% de la testosterona. Estos cambios dan lugar a un hipoestrogenismo, que finalmente culmina con el aumento de los niveles de andrógenos(Schmidta et al, 2009).

Los aspectos psicológicos en la menopausia pueden dividirse en tres grandes grupos: el primero relacionado con síntomas vasomotores (VMS), los propiamente derivados de la carencia de hormonas a nivel cerebral y los sociopsicológicos.

## *Neuroregulación cerebral.*

### *Los estrógenos.*

Los receptores estradiol 2 (llamados alfa y beta), se localizan preferentemente en la amígdala, hipocampo y en el sistema límbico. Su efecto es la regulación de la síntesis y metabolismo de monoaminas, especialmente en el eje de la serotonina. Los estrógenos actúan sobre los receptores nucleares como un factor de transcripción uniéndose como dímeros a la respuesta específica de los DNA y regulando la expresión en los genes; asimismo estimulan la proteína G y sus mecanismos. El estradiol inhibe el transportador de serotonina (SERT) mRNA, alterado sus niveles y la capacidad de unión; aumenta la captura de los receptores 5HT<sub>2a</sub> y mRNA, facilitando la regulación hacia abajo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> en la corteza frontal. El estradiol y la progesterona regulan la captura de los 5HT<sub>1A</sub>. El estradiol disminuye la actividad de los 5HT<sub>1A</sub> (regulación hacia abajo y su ensamble con la proteina G), y aumentando la expresión del gen de los receptores 5HT<sub>1A</sub>. (Schmidta et al, 2009)

Sus efectos como agonistas en los receptores serotoninérgicos, 5-HT, la regulación hacia arriba de los 5-HT<sub>1</sub> y hacia abajo de los 5-HT<sub>2</sub> dan como resultado la disminución de la monoaminoxidasa. La noradrenalina (NA) se aumenta a través de su recambio, por lo tanto, al disminuir la recaptura de NA, como efecto paralelo se disminuye la sensibilidad de los receptores de Dopamina<sub>2</sub>. Los estrógenos en condiciones normales inducen la renovación y crecimiento de las dendritas y las sinapsis en las neuronas del hipocampo, regulan los factores neurotróficos, y los neuropéptidos Y, junto con la liberación de corticotropina. Todo ello se encuentra relacionado con termorregulación, el apetito y su voracidad y la tensión arterial. (Prouty et al, 2005)

### *Progesterona.*

La acción de la progesterona coincide con los sitios estrogénicos del cerebro: el sistema límbico, amígdala y el hipotálamo. La progesterona tiene un efecto negativo en el ánimo, aumenta la irritabilidad y la disforia.

En mujeres postmenopáusicas la administración de progesterona produce sedación. En su forma de actato de medroxi-progesterona tiene pocos efectos en el ánimo (anticonceptivo). (Prouty et al, 2005)

### *Andrógenos.*

En la mujer los andrógenos se producen en las glándulas adrenales y los ovarios, incluyen la testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), los dos últimos son los esteroides adrenales de mayor concentración en el cuerpo. Disminuyen conforme avanza la edad.

En la premenopausia se producen en promedio 300 microgramos al día de testosterona provenientes de la glándula adrenal y del ovario. Los niveles disminuyen hasta un 50% en mujeres en la menopausia o con ooforectomía.

Los niveles de testosterona se asocian con el comportamiento agresivo. El pico máximo de secreción está alrededor de la ovulación, y de allí como consecuencia el aumento del apetito sexual, el número de masturbaciones y deseo por parejas sexuales.

El efecto modulador de DHEA en el ánimo puede explicarse por diferentes mecanismos: la biotransformación parcial en testosterona y estrógenos, su efecto en los receptores de ácido gamma-aminobutírico, cortisol y receptores serotoninérgicos. (Prouty et al, 2005)

En las mujeres existe un polimorfismo genético del gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR), del locus del transportador del gen de la serotonina (5-HTT). La combinación del polimorfismo derivado de los factores neurotróficos (5-HTTLPR) y el mal manejo de estrés dan como resultado un mayor riesgo de depresión a través de la vida. Los eventos estresantes pueden ser la pérdida de la confianza reflejo del deterioro por la edad, los problemas de relación mayor demanda de trabajo psicosocial, dificultades maritales y laborales. Las mujeres como un mecanismo de compensación social tienden a involucrarse más con el cuidado de los hijos, marido y parientes, lo que por si mismo aumentan su nivel de estrés social. (Cervilla et al 2007, Stein et al 2007, Kaufman et al 2006, Bouma et al 2007)

### *Neurocircuitos.*

A través del PET ( $H_2O_{15}$ ) y la resonancia magnética, se han podido examinar los efectos de los esteroides ováricos en el ciclo menstrual y el flujo cerebral.

Con estradiol y progesterona existe una regulación “hacia arriba” de la actividad cortical en las regiones prefrontales, parietales, temporales e hipocampo, áreas que intervienen con el estado afectivo. Las menopáusicas bajo tratamiento estrogénico, tienen un aumento de la activación del lóbulo parietal inferior durante la codificación no verbal, junto con una disminución significativa de la activación de la corteza prefrontal izquierda, el cíngulo anterior, el giro frontal medial y el giro precentral derecho. También ha sido posible observar que los esteroides gonadales tienen influencia en la regulación serotoninérgica del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), alterando la función de los receptores 5-HT<sub>1a</sub> y 5-HT<sub>2</sub> en la corteza y el hipocampo. Esto sugiere que los esteroides gonadales modulan la actividad neural relacionada con el estrés. A mayor estradiol mayor inhibición del eje y su reactividad al estrés. (Schmidta et al, 2009)

### *Los “Bochornos” y síntomas vasomotores como factor de riesgo.*

Los síntomas vasomotores (VSM) –conocidos como “bochornos” o “flachazos de calor” y sudores nocturnos, se han asociado a la osteopenia, atrofia del tracto urinario –que favorece las infecciones y la incontinencia urinaria-, aumento del riesgo cardiovascular, síntomas somáticos, disminución de la libido y pérdida de la elasticidad de la piel e insomnio. Son el principal indicador del inicio de la menopausia. Su llegada es en el tiempo más productivo de la mujer, y significa una lucha por mantener la funcionalidad y la calidad de vida (QOL). Por si mismos tienen un impacto psicológico negativo.

Las hormonas ováricas tienen influencia en los mecanismos de termorregulación en el hipotálamo a través de la serotonina y la norepinefrina.

Los bochornos se deben a la disminución de hormonas y su fluctuación en el cerebro y es visible por el cambio de coloración en la piel y sudoración.

Aproximadamente el 75% de las mujeres experimentan bochornos en la pre hasta la postmenopausia (Avis et al 1997). En EUA anualmente se reportan 50 millones de mujeres con bochornos. (Mohyl et al 1997)

La prevalencia de los bochornos varía de acuerdo al contexto socio cultural y la etnicidad. En un estudio llevado a cabo en los EUA (United States, Study Across the Nation, SWAN) en 16,000 mujeres; las afroamericanas (46%) hispánicas (34%), blancas (31%), chinas (21%), japonesas (18%) presentaban más VSM. (Gold et al 2000). La prevalencia en China es de un 10% como en otras poblaciones asiáticas. (Ho et al 1999)

El índice de masa corporal (IMC) puede predecir la aparición de VSM. Un IMC mayor a 27kg/m<sup>2</sup> y el ser afroamericano se asocia con un alto riesgo de VMS.

La mujer con antecedentes de tabaquismo, historia materna positiva de VSM, síndrome premenstrual en el transcurso de su vida, temperatura basal elevada, poca o nula actividad física, nivel socioeconómico bajo, niveles de estrógenos disminuidos con altos niveles de hormona folículo estimulante (FSH) tienen un riesgo mayor de VSM. (Gold et al 2000, Whiteman 2003)

Los bochornos se presentan tempranamente y van disminuyendo conforme avanza la menopausia. El riesgo de presentarlos es de 1.0 durante la premenopausia (1 a 2 años); 2.06 en la perimenopausia (transición temprana de la menopausia), 4.32 en la menopausia tardía, y 2.81 en la postmenopausia.

Los bochornos varían en intensidad, frecuencia y duración. Generalmente el 35% de las mujeres los experimentan entre 6 meses a dos años en promedio, un 26-29% entre 6 a 10 años, y otro 10-11% por más de 10 años (Berg et al 1988, Guthrie et al 1996)(Gold et al 2000). El 30% de todas las mujeres perimenopaúsicas perciben levemente bochornos, inclusive pasan desapercibidos, otro 30% los sufre en el día y el resto los padece de forma severa. El 95% de las mujeres tienen bochornos durante la menopausia, algunas los sienten más que otras, y este uno de los parámetros que utiliza la FDA para medir la eficacia en el tratamiento.

El 60% de las mujeres con depresión han experimentado bochornos y sudores nocturnos. (Feldman et al 1985) (Guthrie et al 1996) (Carpenter et al, 2004) En estudios longitudinales, se asocian con trastornos en el sueño y contribuyen a la fatiga, irritabilidad, sentimiento de vergüenza en público, ansiedad, fatiga, depresión y los trastornos de memoria. Los VSM aumentan con el estrés y la ansiedad ocasionando

bochornos incontrolables, y problemas en la autoimagen, problemas laborales, rupturas familiares y aislamiento. (Bromberger et al 2003, Bromberger et al 2003 a)

### *Insomnio.*

Se asocian con insomnio, dificultad para iniciar el sueño, despertar temprano con incapacidad de volverse a dormir (21%) apnea del sueño e hipopnea, privación del sueño total.

Las mujeres postmenopáusicas tienen de 2.6 a 3.5 veces más frecuentes problemas para dormir que las premenopáusicas. Existe una correlación muy alta entre los bochornos y los problemas en el sueño. Un sueño no reparador e inadecuado tiene consecuencias, si la causa es la sudoración nocturna y los bochornos, afectan el estado de alerta durante el día, hay menor actividad mental, disminución de la productividad, cansancio, irritabilidad, lo que puede afectar las relaciones familiares y sociales. (Amore et al 2004, Young et al 2003, Moe 2004)

### *Deterioro cognitivo.*

La edad influencia la habilidad de los 17-beta estradiol (E2) y el sistema colinérgico (receptores muscarínicos) a nivel cerebral localizados en el hipocampo. Los E2 modulan los procesos de atención primaria y visoespacial, la memoria episódica verbal, la memoria de evocación, la memoria reciente analizada a través de la lectura de un párrafo.

Ha sido posible determinar que los bochornos disminuyen el flujo cerebral en el hipocampo, lo que provoca problemas de memoria y cognición. Las mujeres tienen una disminución de la claridad mental y la memoria a corto plazo, aquellas que reciben terapia hormonal tienen mejores puntajes en las escalas de memoria. (Jacobs et al 1998, Sheperd et al 2001)

En el estudio del SWAN Study of Women's Health Across the Nation, las mujeres peri y postmenopáusicas tienen síntomas de olvidos en 41% vs 31% de premenopáusicas. Otros estudios como el de Seattle Midlife Women's Health Study (NAMS, 2004) reportan

que el 62% de las mujeres tienen cambios en su memoria, lo que podría considerarse como una indicación para terapia sustitutiva hormonal.

El tratamiento con estrógenos mejora los receptores E2 y atenúa los efectos negativos de las drogas anticolinérgicas y antimuscarínicas en la ejecución de la memoria, sólo en mujeres alrededor de los 55 años, pero no las mayores de 73 años.

Los bochornos nocturnos, la duración del sueño y la habilidad general verbal fueron índices de predicción sobre todo en la falla de la memoria de evocación inmediata y retardada para recordar una lectura. Como en otros muchos estudios, los bochornos no predicen la falta en la ejecución de la memoria verbal. La incapacidad para recordar las lecturas se debe en parte a la privación de sueño. (Nachtigall, 2004)(Deecher, 2005) (Uthian, 2005)

De acuerdo a diferentes estudios existe una disfunción más del lóbulo temporal que del frontal, de acuerdo a las diferentes pruebas psicológicas que valoran la memoria. En los patrones de neuroimagen se encontró una facilidad para el recuerdo a través de conceptos de historia gestalt, asociados con la memoria semántica. El lóbulo temporal izquierdo es más grueso en la población femenina, situación que favorece que los bochornos no interfieran del todo con la actividad del lóbulo temporal para recordar historias.

Los bochornos provocan alteraciones en el sueño en la primera mitad de la noche y en la segunda parte suprimen el sueño REM, lo que se asocia con los despertares nocturnos. En la primera parte del sueño, el sueño es más profundo por los estadios 3 y 4 de ondas lentas y es fundamental para la memoria y su ejecución. La privación del sueño altera la memoria verbal y se tiene una menor actividad cerebral crítica para la memoria de evocación verbal (lóbulo temporal izquierda y giro parahipocampal. (Pilah, 1999) (Freedmann, 2006)(Backhaus et al 2006)

Otro de los factores que se relaciona con los bochornos y la cognición es el cortisol, se ha detectado un aumento en sangre 20 minutos después de su inicio. Los niveles en cortisol urinario son mayores. La administración de cortisol produce un efecto negativo en la memoria verbal, pero reversible. Los niveles de cortisol durante la noche predicen el deterioro de la ejecución de la memoria. En jovencitas, el cortisol urinario en 24 horas

y la afluencia verbal están elevados durante la fase folicular comparada con la fase lútea. (Woods et al 2006) (Maki et al, 2008)

### *Trastornos afectivos.*

La prevalencia de trastornos depresivos en la mujer se estima en un 9%, en esa época se asocian condiciones relacionadas de miedo al envejecimiento, sentimiento de inutilidad, carencia afectiva, dificultades sociales, profesionales y maritales teniendo como consecuencia una reducida calidad de vida.

Los cambios se asocian a variables múltiples como son el ambiente, una sensibilidad elevada, cambio en el ingreso socioeconómico, estado marital, la cultura, estilo de vida, educación, e historia de síntomas depresivos, el llamado Síndrome del Nido Vacío. (Amore et al, 2004)

### *Irritabilidad*

La irritabilidad es uno de los problemas del ánimo que con mayor frecuencia presentan las mujeres durante el climaterio y la menopausia, está presente en un hasta el 70%.

Harlow apunta que el 23% de la irritabilidad se acompaña de síntomas depresivos, siendo la edad de aparición a partir de los 41 años, con un pico de 31.6% entre los 42 a 44 años. (Harlow et al 1999)

La irritabilidad se manifiesta por enojo, tensión, comportamiento hostil, sensibilidad, intolerancia, frustración, síntomas físicos, como la disforia, tristeza, vulnerabilidad, y alteraciones en la autoestima. La irritabilidad es uno de los síntomas que afecta más a las mujeres en sus actividades sociales.

Las mujeres que padecen de irritabilidad, describen el enojo como la sensación de estar “a punto de explotar”, deseos de gritarle a otros, irritable si las tocan, sentirse fuera de control, sentirse que el enojo “las invade”, dispuestas a criticar a otros, una mayor sensibilidad a los ruidos, en tono y volumen, coraje con ellas mismas, pérdida de control, tensión en todo el cuerpo, deseos de decir cosas que lastiman a otros sin querer, sentir que todo les molesta. Poco tolerante al menor estímulo y comportamiento



hostil. La escala de Born—Steiner Irritability Scale: Observer Rating es un buen instrumento para la medición de la irritabilidad. (Born et al 2008)

### *Alteraciones en el ánimo, tristeza y depresión.*

Las mujeres tienen una prevalencia mayor de depresión comparada con los hombres 21% v.s. 13% (Kessler, 1993) La OMS encontró que la depresión es una de las causas de salud que provoca mayor discapacidad y es la segunda causa de enfermedad en los EUA,(NIH, 2007) se calcula que aproximadamente 20 millones de americanos y 19 millones en la Comunidad Europea la padecen.

Según la OMS, en los sistemas primarios de atención a la salud general se encuentra hasta un 69%. (Ohayon, 2006)

Los factores de riesgo para padecer una depresión en la edad adulta es cinco veces mayor cuando se ha presentado en la juventud. Este riesgo aumenta cuando existe un segundo episodio en casi un 50%, más de dos episodios en un 70% y más de tres episodios en un 90%. La depresión es más frecuente en la perimenopausia y en la postmenopausia, por los cambios hormonales y se ha asociado con los bochornos. (Shmidta. 2009)

Dada la relación hormonal con la serotonina, en el periodo perimenopáusico aumenta la vulnerabilidad a episodios depresivos con o sin historia de trastornos afectivos. Los síntomas premenstruales entre 36-44 los años y en la menopausia temprana antes de los 40 tienen un aumento en problemas relacionados con el estado del ánimo. El estrés, y los problemas psicosociales en la edad madura aumentan el riesgo de una depresión. Los factores asociados a cambios en el estado de ánimo son; El fumar, poco ejercicio, dificultades económicas, bajo nivel de educación, problemas de salud, la falta de una pareja y encontrarse sin parientes. Las mujeres tienen múltiples actividades que involucran el cuidado de los hijos, marido y parientes, lo que por si mismo son factores que aumentan su nivel de estrés social. (Corrube et al 2006) (Bromberger et al 2003) (Bromberger et al 2004) (Leventhal, 2007) (Shmidta, 2009) (Prouty et al, 2005)

También se han asociado la depresión con los niveles colesterol total y los niveles de LDL en la perimenopausia y postmenopausia. La diferencia se debe indirectamente a la

baja de estrógenos. Engelberg sugiere que la disminución de colesterol puede disminuir la membrana de colesterol cerebral, una menor cantidad de lípidos microviscosos y una disminución en la exposición de los receptores serotoninérgicos en la membrana, lo que resulta una deficiencia en su funcionamiento. (Chen et al 2008)

Los síntomas emocionales que acompañan a la depresión son la sensación de pérdida de placer, pesimismo, tristeza, ansiedad, irritabilidad, indecisión, falta de interés o motivación y exceso de culpa.

Los síntomas relacionados con el comportamiento se manifiestan en la incapacidad para concentrarse, una pobre memoria, que contribuye a una reducción de la productividad, agitación psicomotriz, explosividad, enojo, fricciones interpersonales, accesos de llanto. Las quejas somáticas son cefalea, dolor y fatiga, disminución o aumento de apetito, algunas quejas de orden cardiovascular o gastrointestinal.

Los síntomas físicos son fatiga, pérdida de energía, insomnio, ganancia o pérdida de peso, palpitaciones, mareo, síntomas gastrointestinales, dolores abdominales, acidez, indigestión, diarrea, constipación, aturdimiento, fibromialgia, dolor en cuerpo, cefalea, dolor en el pecho, dolor articular crónico, dolor en piernas, pérdida del deseo sexual. (Bhatia et al, 1999) (Simon et al 1999) (Kroenke et al, 1994) (Bromberger 2004) (Leventhal 2007)

En las mujeres predomina la depresión de tipo unipolar, el subtipo depresivo del trastorno bipolar, y cicladotas rápidas del trastorno bipolar y la depresión estacional. (Parry et al 2001)

Tratamiento. La terapia hormonal al uso de antidepresivos es útil cuando existe en mujeres menopaúsicas depresiones refractarias al tratamiento. Cualquier antidepresivo está indicado para el tratamiento de los trastornos afectivos durante la menopausia. El uso de imipramina 300 mg día, fluoxetina 20 mg por día, fluvoxamina en 50 mg por día, disminuyen significativamente la experiencia de bochornos y síntomas depresivos. Los inhibidores selectivos de la serotonina y norepinefrina han recibido especial atención para las pacientes con síntomas VSM. Del 29 al 46% de las mujeres durante este periodo fallan en la respuesta a los antidepresivos en tiempo y dosis adecuada, y un 12 al 15% tienen una respuesta parcial. El reemplazo hormonal con estrógenos está

indicado en estos casos, aunque los niveles de estradiol sanguíneo no sean un factor que pueda predecir la respuesta a los antidepresivos en perimenopausia.

Los tratamientos alternativos con isoflavonas, suplementos alimenticio son de efecto limitado y dudoso. (Morgan et al 2007) (Rasgon et al 2007) (Lenventhal, 2007) (Schmidtlia 2009) (Fugate et al 2004)

### *Apoyo hormonal*

Los tratamientos con estradiol 100 µg 200 µg /d, transdermal han sido efectivos en la depresión premenstrual, en la depresión puerperal 200 µg/d y depresión perimenopáusica (entre 50 or 100 µg /d) por lo menos por cuatro semanas.

Mientras que los tratamientos con estrógenos orales como la estrona tienen poco efecto. Dada la baja de testosterona, los parches con 150 a 300 µg mejoran ánimo y ansiedad. (Parry et al 2001) (Prouty et al, 2005)

### *Bibliografía*

Amore M, Di Donato P, Papalini A, Berti A, Palareti A, Ferrari G, Chirico C, De Moe KE: Hot flashes and sleep in women. *Sleep Med Rev* 2004, 8:487-497.

Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM: Psychosocial, behavioral, and Elath factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 1997, 3:103-120.

Backhaus J, Junghanns K, Born J, Hohaus K, Faasch F, Hohagen F. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 2006;60:1324-1330

Bhatia SC, Bhatia SK. Depression in women: diagnostic and treatment considerations. *Am Fam Physician*. 1999;60:225-40

Bromberger JT, Assmann SF, Avis NE, et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohorte of pre- and perimenopausal women. *Am J epidemiol*. 2003;158:347-56

Bromberger JT, Harlow S, Avis N, Kravitz HM, Cordal A. Racial/ethnic differences in the prevalence of depressive symptoms among middle-aged women: the Study of Women's Health Across The Nation (SWAN). *Am J Public Health*. 2004;94:1378-85

Carpenter JS, Monahan PO, Azzouz F. Accuracy of subjective hot flush reports compared with continuous external skin conductance monitoring. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1322-26.

Corruble E, Falissard B, Gorwood P. Life events exposure before a treated major depressive episode depends on the number of past episodes. *Eur Psychiatry*. 2006;21(6):364-66

Chen, Chien-Chih;Huang, Tiao-Lai, MD, Gung Chang. Association of Serum Lipid profiles with Depressive and Anxiety Disorders in Menopausal Women *Horm Behav*. 2008 January;53(1):159-169.

Deecher DC:Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2005,14:434-448

Dooneief G, Gurland B, Mayeux R:Cognitive function in nondemented older women who took estrogen alter menopause. *Neurology* 1998,50:368-373

Dumas, Julie, Hancur-Bucci Catherine, Naylor Magda, Lena 1, Sites Cynthia 2, and Newhouse. Paul Estradiol Interacts with the Cholinergic System to Affect Verbal Memory in Postmenopausal Women: Evidence for the Critical. Period Hypothesis. *Horm Behav*. 2008 January;53(1):159-169

Feldman BM, Voda A, Grnseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurse Health* 1985;8(3):261-68

Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006;13:576-583.

Fugate SE, Church CO: Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004;38:1482-1499.

God EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R: Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-473.

Guthrie J, Dennerstein L, Burger H, Hopper J. Hot flashes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol*. 1996;88:437-42

Ho SC, Chan SG, Yip YB, Cheng A, Yi Q. Chan C: Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas* 1999, 33:219-227.

Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Aloysio D: Psychological status at the menopausal transition: an Italian Epidemiology Study. *Maturitas* 2004, 48:115-124

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disor.* 1993;29(2-3):85-96.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med.* 1994;3:774-97.

Leventhal Alexander, Jeanne. Quest for Timely Detection and treatment of Women with Depression. *J. Manag Care Pahlm*, 2007;13(9) suppl S-a); S3-S11.

Maki, Pauline, Drogos, Lauren L. Drogos, Rubin, Leah H. Rubin, Banuvar Suzanne, Shulman, Lee, Geller, Stacle E. Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause.* 2008;15(5):848-856.

Morgan ML; Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:774-80

Morgan m, Cook I, Rapkin A, Leuchter A. Neurophysiologic changes during estrogen augmentation in perimenopausal depression: *Maturitas.* 2007;56:54-60.

Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:774-80.

National Institute of Mental Health. The impact of mental illness on society. Available at: [http://masterdocs.com/fact\\_sheet\\_files/pdf/mental\\_illness.pdf](http://masterdocs.com/fact_sheet_files/pdf/mental_illness.pdf). Accessed June 3, 2007.

Nachtigall LE, Nachtigall MJ: Menopausal changes, quality of life, and hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2004, 47:485-488.

North American Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004, 11:11-33

Ohayon M, Schatzberg A. Fine-tuning our diagnosis and treatment of depression. Editorial. *J Psychiatr Res.* 2006;40(4):281-82.

Parry, B, Newton, Ruth. Chronobiological Basis of Female-Specific Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001,25(55);S102-108.

Plihal W, Born J. Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport* 1999;10:2741-2747. [PubMed: 10511433]

Rasgon N, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2007;41:338-43.

Schmidta, Peter; Rubinowb, David. Sex Hormones and Mood in the Perimenopause. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 October; 1179:70-85.

Shepherd JE: Effects of estrógeno on cognition mood, and degenerative brain diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001, 41:221-228.

Simon GE, Vonkorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An International study of the relation between somatic symptoms and depresión. *N engl J Med.* 1999;341:1329-35.

Uthian, Utian Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms inmenopause: A comprehensive review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005, 3:47-57

Woods NF, Carr MC, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Increased urinary cortisol levels Turing the menopause transition. *Menopause* 2006;13:212-221

Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeest C, Flaws JA: Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens Heath (Larchmt)* 2003, 12:459-472.(a)

Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA, Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003, 101:264-272

Young T, Finn L, Austin D, Peterson A:Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1181-1185.