



“Posible papel de la THM en la prevención de enfermedades neurodegenerativas de la mujer”

Congreso nacional SCHOMM.
Chile, 24-27.04.2024

Posible papel de la THM en la prevención de enfermedades neurodegenerativas de la mujer.

Prof. José Luis Neyro

Máster Internacional Climaterio y Menopausia.
Universidad de Madrid (UDIMA).
Sección de Relaciones con Hispanoamérica.
Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. España



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

www.neyro.com



- ❑ Licenciado en Medicina y Cirugía con el grado de Sobresaliente por la Universidad del País Vasco.
- ❑ Estudios de Doctorado y especialidad en Obstetricia y Ginecología por el Hospital Universitario Cruces de Bilbao. España
- ❑ Magister en Bioética por las Universidades de Las Palmas, de La Laguna y del País Vasco. España.
- ❑ Profesor del Máster Internacional en Climaterio y Menopausia de la Universidad de Madrid - UDIMA.
- ❑ Diploma de Experto en Menopausia por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia - SEGO.
- ❑ Profesor de postgrado de la Universidad Politécnica de Madrid - UPM.
- ❑ Profesor adjunto en Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - TecSalud del Tecnológico de Monterrey. México
- ❑ Maestro Latinoamericano en Endocrinología Ginecológica por la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica - ALEG.
- ❑ Asesor científico internacional de la Asociación Argentina de Menopausia y Andropausia - AAMA.
- ❑ Delegado para el País Vasco de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral - SEIOMM.
- ❑ Presidente de la Sección de relaciones con Hispanoamérica de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao - ACMB
- ❑ Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral - SIBOMM.



J.L. Neyro, MD, MSc, ExMpSEGO

Título de Máster
Universitario



UM[®] MÁSTER en Climaterio y Menopausia

100% online

**Dirigido a profesionales
comprometidos con
la Salud de la Mujer**

www.unimastercym.org

www.unimastercym.mx



5 Razones para ser MÁSTER



1

Acreditar una **formación universitaria de postgrado** que asegura su prestigio profesional

2

Facilitarle el manejo integral de la **Salud de la Mujer desde la perimenopausia.**

3

Convertirse en experto en el **tratamiento de las patologías** asociadas a la MENOPAUSIA: Cardiovasculares, óseas, oncológicas, SNC, etc...

4

Mejorar su Carrera profesional y su enfoque asistencial tanto en el ámbito público, como en el privado de los pacientes.

5

Obtener una **titulación académica universitaria** con reconocimiento internacional de forma cómoda y flexible desde su computadora.

Claves del MÁSTER:

- Dirigida a **Médicos Generalista**, Especialistas en **Ginecología** y médicos interesados en salud de la mujer.
- Calendario académico **flexible** y adaptado su agenda profesional y personal.
- Con múltiples herramientas tecnológicas avanzadas para **e-learning**: Un **campus virtual** líder en educación a distancia
- **Examen final** con el Tribunal Académico a través de **videoconferencia**.



ENSEÑANZA EN ESPAÑOL

Alumnos satisfechos
o muy satisfechos:

97%

Abandonos:
menos de

1%

Tiempo medio para
cursar:

11 meses

Programa académico



MÓDULOS

- I. TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES (TIC's) APLICADAS A LA SALUD
- II. INTRODUCCIÓN A LA MENOPAUSIA
- III. TRANSICIÓN MENOPÁUSICA
- IV. ABORDAJE TERAPÉUTICO
- V. RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL CLIMATERIO
- VI. RIESGO ONCOLÓGICO EN EL CLIMATERIO
- VII. OSTEOPOROSIS EN EL CLIMATERIO
- VIII. CLIMATERIO Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- IX. CALIDAD DE VIDA EN EL CLIMATERIO
- X. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN SALUD FEMENINA
- XI. TRABAJO FINAL DE MASTER, TFM: RESOLUCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**60 créditos
ECTS**

EXAMEN FINAL DE CASOS CLINICOS: MEDIANTE VIDEO CONFERENCIA



El Máster Universitario en Climaterio y Menopausia ofrece a Sdad. Chilena de Osteoporosis y Met. Mineral.

- BECAS parciales
- **Beca docente del 10% a asistentes al congreso SCHOMM'24.**
- Grupos de Alto Rendimiento Académico, GARA
- Grupos Médicos Familia, GMFA

Solicite información a info@unimastercym.org

o al **Prof. José Luis Neyro**

Coordinador Internacional de Tutorías

doctorneyro@gmail.com



www.mastermenopausia.es



Visita Virtual

Objetivos de la ponencia.



1. Revisar sucintamente la **función cerebral** durante la menopausia y el papel de E2 y P4 a ese nivel.
2. Verificar si la **mujer está realmente más afectada** por alteraciones del sueño o depresión durante la transición.
3. Confirmar si la THM podría representar algún papel en la **mejora de la QoL** mediada por esas circunstancias.
4. En ese contexto, establecer posibles **indicaciones alternativas de la THM** hoy, en relación con la cognición.
5. Evaluar posibles **nuevas propuestas terapéuticas** a la luz de la mejor evidencia científica en cognición.
6. Considerar la necesidad de ampliar las **posibilidades de THM en prevención** de enfermedades neuro - degenerativas.

THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.

THM y enfermedades neurodegenerativas

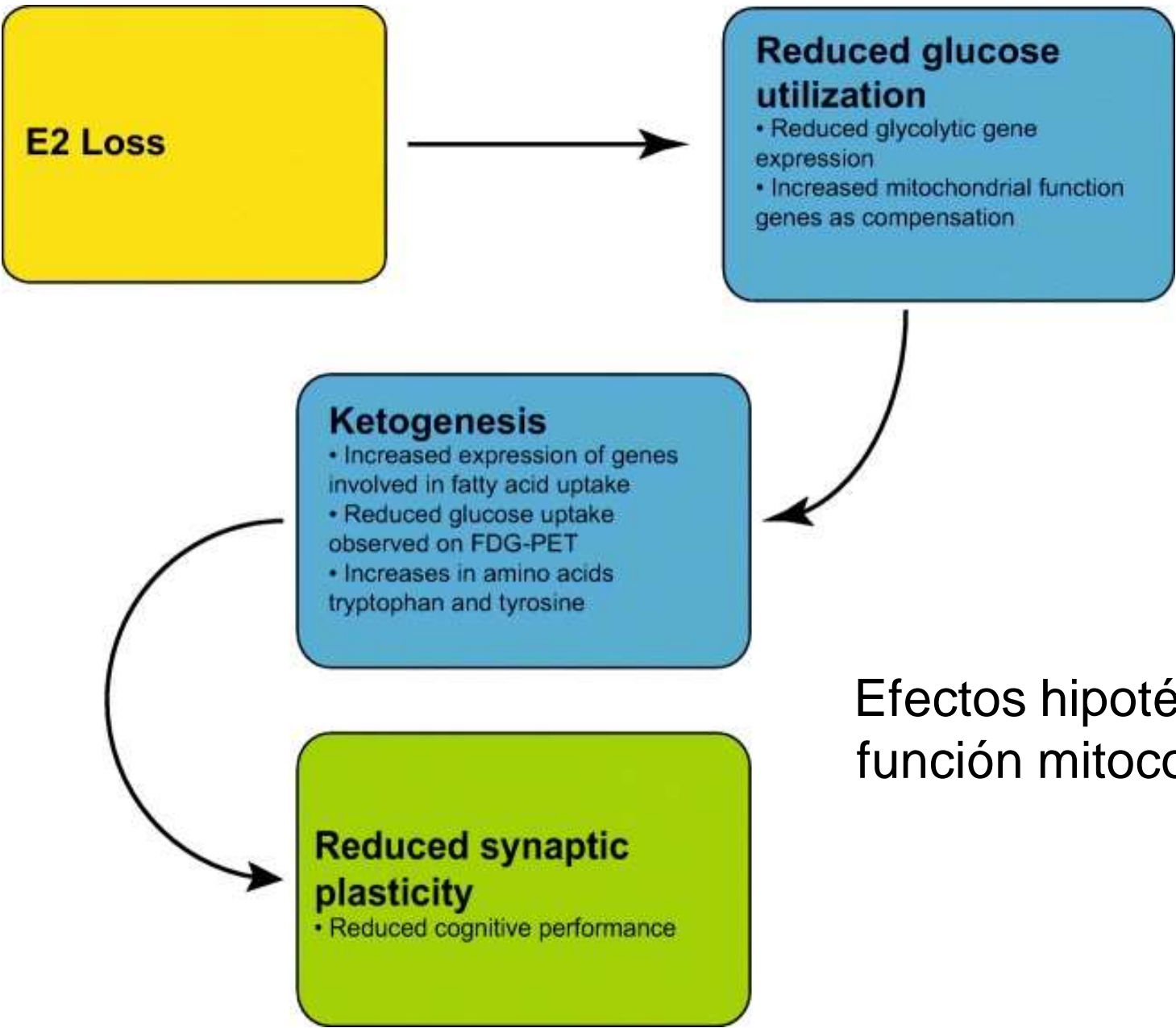
- La función cerebral durante la menopausia.**
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.

ESTRÓGENOS Y FUNCION CEREBRAL.

DISFUNCION MITOCONDRIAL.

1.- Hipótesis mitocondrial: a mayor edad mitocondrial, daño del DNA, por **estrés oxidativo**.

- ❖ Modelos experimentales demuestran Hipo-metabolismo secundario al **estrés oxidativo**, con cambios en la utilización de glucosa en SNC, metabolismo cetónico.
- ❖ E2 es esencial en mantener **bioenergética mitocondrial**.
- ❖ **Estudios con PET-FDG** han demostrado hipo-metabolismo en lóbulo parietal, prefrontal, cíngulo y lóbs. temporales en **pacientes menopáusicas que no recibían E2**.
- ❖ **Deficiencia de E2 correlaciona con reducción en la plasticidad sináptica.**



ESTRÓGENOS Y FUNCION CEREBRAL DISFUNCION MITOCONDRIAL

Efectos hipotéticos de la **pérdida de E2** sobre la función mitocondrial y la **utilización de glucosa**

ESTRÓGENOS Y FUNCION CEREBRAL.

Sistema DOPAMINÉRGICO.

2.- Hipótesis dopaminérgica: disfunción asociada con demencia, esquizofrenia y trastornos neurodegenerativos.

- ❖ Modelos experimentales **relacionan factores agonísticos dopaminérgicos con E2.**
- ❖ “Timing” menopáusico sugestivo de riesgo de desarrollo de Enfermedad de Parkinson.
- ❖ Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona a nivel cerebral provoca toxicidad: **E2 tiene efectos neuroprotectores.**
- ❖ Liberación de Neurotrofinas (BDNF - Factor neurotrófico derivado del cerebro) mediado por E2 en mesencéfalo, septum media, núcleo de Maynert. **Efecto Neuroprotector.**

THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.**
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.

ESTRÓGENOS 1/2

Efectos en el SNC.

- ❖ Receptores estrogénicos: Alfa y Beta. **Distribución amplia en todo el encéfalo.**
- ❖ **RE-β**, son abundantes en:
 - hipocampo,
 - corteza cerebral (**funciones cognitivas**),
 - precuneus.
- ❖ Receptores en membranas plasmáticas, **modulación de señales intracelulares.**
- ❖ Efectos indirectos: efectos en células gliales, flujo sanguíneo cerebral, transporte de glucosa.

ESTRÓGENOS 2/2

Efectos en el CNS.

- ❖ E actúan como **neurotróficos**, promoviendo la extensión neurítica y contribuyen a la plasticidad sináptica.
- ❖ **Disminuyen la formación de β -amiloide.**
- ❖ **Reducción de toxicidad neuronal** inducida por el estrés oxidativo.
- ❖ Modulación de varios circuitos:
 - dopaminérgico,
 - colinérgico y
 - serotoninérgico.


PROGESTERONA 1/2

Efectos en el SNC.

- ❖ Producida por Cuerpo Lúteo, pero también sintetizada en SNC.
- ❖ **Influye en activación cortical** durante ejecución de pruebas cognitivas.
- ❖ **Acciones genómicas intracelulares.**
- ❖ **Receptores de P4, en:**
 - & neo-cortex
 - & hipocampo
 - & tallo cerebral
 - & núcleos del cerebro anterior
 - & ganglios basales

PROGESTERONA 2/2

Efectos en el SNC.

- ❖ Neuronas serotoninérgicas: gran **expresión de RP**  conducta.
- ❖ Neuroprotección. **Actúa sinérgicamente con E2** para expresión de moléculas anti-apoptóticas.
- ❖ Su metabolito, **Alopregnanolona**, es agonista de receptores GABA_A.
- ❖ **PROPIEDADES “farmacológicas”**:
 - ❖ **Anticonvulsivantes**,
 - ❖ **ansiolíticas** e
 - ❖ **hipnóticas** (recuérdese la hipersomnia gestacional).

❑ Mecanismos implicados:

- modulación de
 - neuropéptidos,
 - neurotransmisores, y
 - síntesis de neuroesteroides,
- reducción de la apoptosis,
- modulación de
 - crecimiento neuronal y
 - plasticidad sináptica.

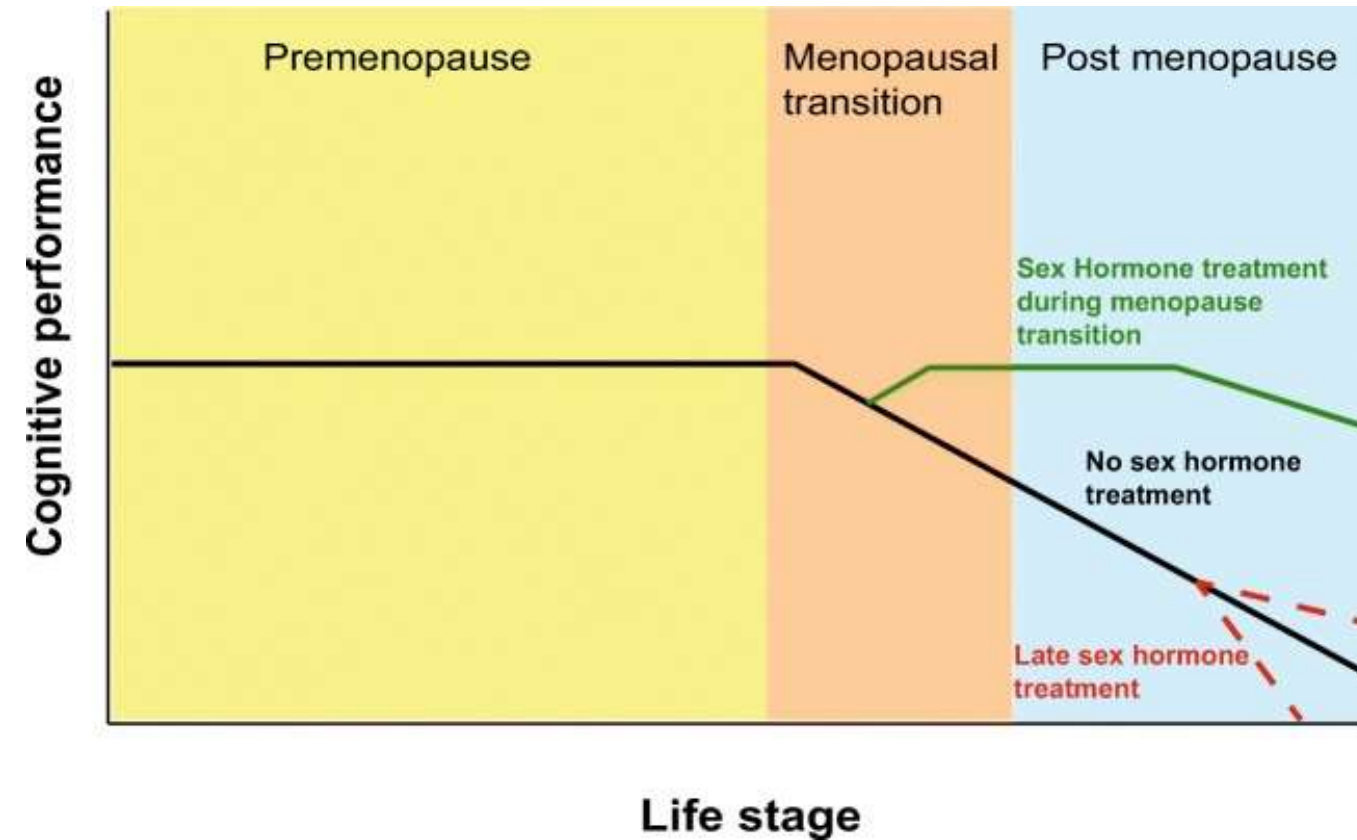
❑ Reducción de formación de Beta-amiloide.

❑ Evidencias neuroprotectoras de los SERM (tipo TAM o RLX)

ESTRÓGENOS 1/2

Neuroprotección.

Newhouse P, Albert K, Astur R, et al., Tamoxifen improves cholinergically modulated cognitive performance in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Dec;38(13):2632-43. doi: 10.1038/npp.2013.172. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23867982; PMCID: PMC3828534.



ESTRÓGENOS 2/2 Neuroprotección.

Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The Role of Estrogen in Brain and Cognitive Aging. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):649-665. doi: 10.1007/s13311-019-00766-9. PMID: 31364065; PMCID: PMC6694379.

☐ Testosterona ha mostrado:

- efectos antiinflamatorios en SNC (**reduce estrés oxidativo**).
- mejorar significativamente la memoria verbal en pacientes postmenopáusicas.

Newhouse P, Albert K, Astur R, et al., Tamoxifen improves cholinergically modulated cognitive performance in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Dec;38(13):2632-43. doi: 10.1038/npp.2013.172. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23867982; PMCID: PMC3828534.

OPEN Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition

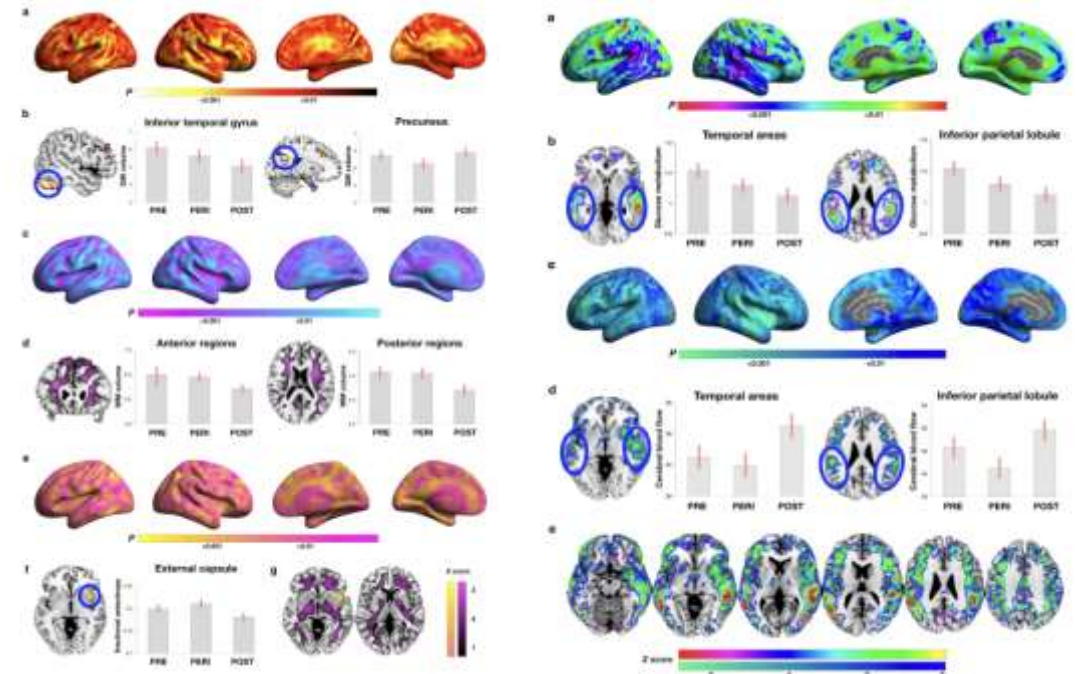
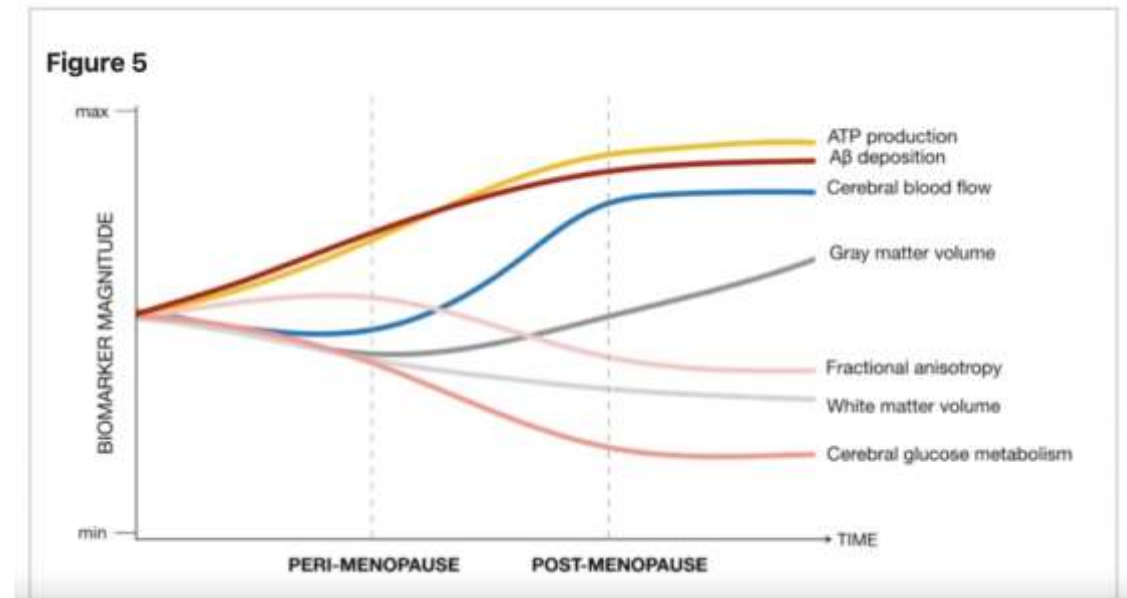
www.nature.com/scientificreports

❖ **Transición Menopáusica:** proceso neuroendócrino que impacta el envejecimiento de múltiples órganos incluyendo SNC.

❖ Estudios multimodales de Neuroimagen han indicado **diferencias sustanciales** en la estructura cerebral, conectividad y metabolismo energético **en las etapas PRE, PERI y POST Menopáusica.**

❖ Efectos de la menopausia demostrados en regiones del SNC que involucran procesos cognitivos, relacionados con el **envejecimiento endocrino más que con la edad cronológica.**

❖ PET FDG: múltiples **Biomarcadores identificados** con cambios en las fases menopáusicas.



THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?**
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.

MENOPAUSIA, FUNCIÓN OVÁRICA Y MITOS CIENTÍFICOS

“Los ovarios, después de muchos años de trabajo, no son capaces de retirarse a una vejez elegante, sino que se vuelven irritables, transmiten su irritación a los ganglios abdominales, que a su vez la transmiten al cerebro y producen trastornos en el tejido cerebral que se manifiestan en nerviosismo extremo o en verdaderos arranques de locura”



Commentary

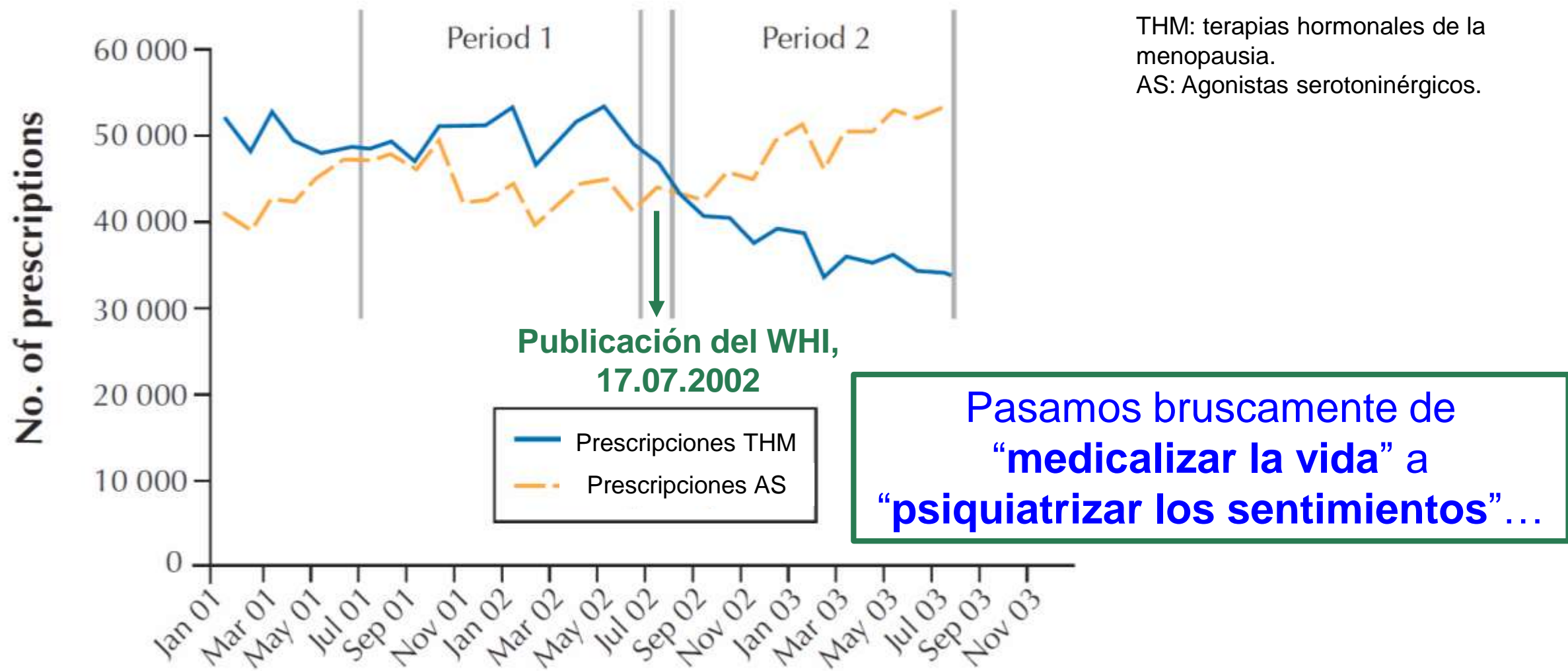
Commentaire

Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship

Roger S. McIntyre, Jakub Z. Konarski, Sophie Grigoriadis, Nancy C. Fan, Deborah A. Mancini, Kari A. Fulton, Donna E. Stewart, Sidney H. Kennedy

MHT and Antidepressant Prescription Patterns:

A Reciprocal Relationship

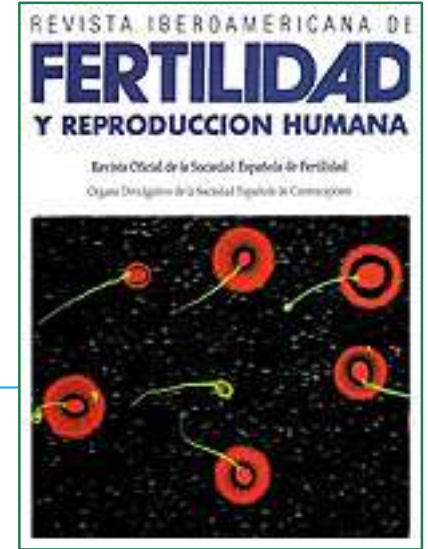


MENOPAUSIA

Repercusión de la menopausia en la calidad de vida

José Luis Neyro, Miguel Ángel Elorriaga.

*Servicio de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco.
EHU-UPV. Hospital de Cruces. Baracaldo*



Neyro JL, Elorriaga MA. Repercusión de la menopausia en la calidad de vida.
Rev Iberoam Contracep y Menop 2008; 10(3): 8-13



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Maturitas 52S (2005) S7–S22

MATURITAS

THE EUROPEAN
MENOPAUSE
JOURNAL

www.elsevier.com/locate/maturitas



Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic post-menopausal women

Javier Ferrer^{a,*}, José L. Neyro^b, Antonio Estevez^c

^a *Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Universitario Central de Asturias, Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo, Spain*

^b *Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital, de Cruces, Bilbao, Spain*

^c *Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital de Nuestra Señora de Valme, Sevilla, Spain*

Received 21 February 2005; accepted 21 June 2005

Información general sobre los beneficios del ejercicio físico y de la dieta mediterránea para la salud

Revisiones periódicas para realizar una prevención primaria de cáncer de cérvix así como el diagnóstico precoz de cáncer de mama

Estimular la práctica deportiva aeróbica y de reducción del peso

Estimular el abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo, el exceso de alcohol o café

Hacer evaluaciones periódicas de la masa ósea en relación con la historia familiar y personal

Utilización de la terapia hormonal del climaterio por la vía más cómoda, a baja dosis y durante el menor tiempo posible que sea preciso para suprimir la sintomatología

Considerar el uso de la fitoterapia y de las medicinas alternativas para el alivio para los síntomas vasomotores leves o moderados

Establecer y ofertar cuestionarios de evaluación de la calidad de vida en general, que incluyan ítems sobre la salud sexual

Personalizar la toma de decisiones terapéuticas en este período, considerando la adición de andrógenos al tratamiento hormonal, cuando existan alteraciones emocionales y de la libido

Recomendaciones generales de salud en el abordaje de la mujer durante el climaterio

Ferrer J, Neyro JL, Estévez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005; 52. Supl. 1: S7-22.

Neyro JL, Castelo-Branco C, Quereda F, et al. "Recomendaciones generales de salud en el abordaje de la transición perimenopáusica".

Obstet Gin Méx 2007; 75. 10: 560-71.

Neyro JL, Elorriaga MA. Repercusión de la menopausia en la calidad de vida. *Rev Iberoam Contracep Menop* 2008;10.3: 8-13



EDITORIAL

Papel de la terapia hormonal de la menopausia en la prevención de la depresión y la demencia tipo Alzheimer



La publicación del estudio que relaciona la terapia hormonal de la menopausia con la reducción de síntomas depresivos estimula, por lo tanto, a **efectuar una consulta de climaterio y menopausia con más enfoque en la búsqueda de síntomas depresivos** clínicamente significativos y, consecuentemente con ello, **ofrecer a la mujer la terapia hormonal de la menopausia cuando haya síntomas vasomotores aún moderados**, o cuando estamos ante un caso con factores de riesgo de pérdida de masa ósea o de fracturas por fragilidad.

EDITORIAL

Should Hormone Therapy Be Used to Prevent Depressive Symptoms During the Menopause Transition?

Hadine Joffe, MD, MSc; Martha Hickey, BA(Hons), MBChB, MSc, FRCOG, FRANZCOG, MD

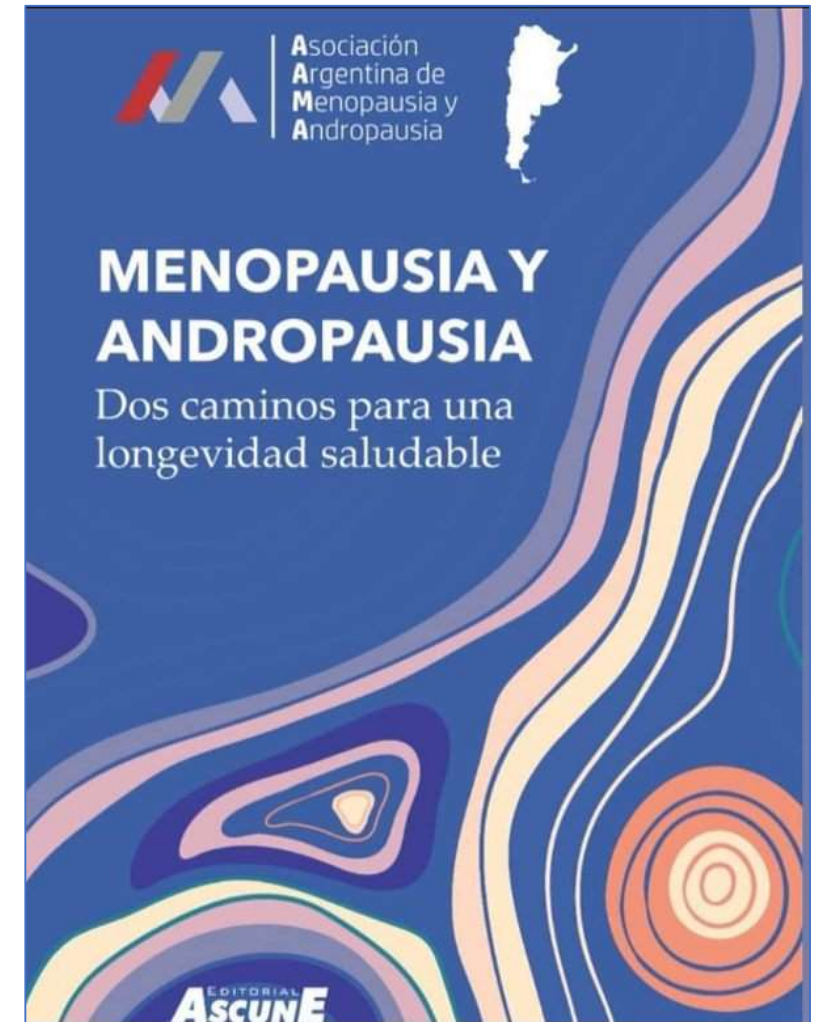
Mujeres y sus profesionales de la salud que están considerando la THM necesitan **sopesar los riesgos y los beneficios de forma individualizada**, lo que **va más allá de una “breve entrevista clínica”** que evalúa los patrones de sangrado menstrual y los acontecimientos vitales estresantes.

THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.**
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.

**UNIDAD XV:
“Papel actual de la terapia hormonal de la
menopausia en las enfermedades
neurológicas de la mujer en la transición
menopáusica”.**

José Luis Neyro,
Franklin José Espitia De La Hoz, Santiago Palacios



Neyro JL, Espitia de la Hoz FJ, Palacios S. Papel actual de la terapia hormonal de la menopausia en las enfermedades neurológicas de la mujer en la transición menopáusica. En Menopausia y Andropausia; dos caminos para una longevidad saludable. Unidad XV. ASCUNE Edit. ISBN 978-950-9124-99-8. Buenos Aires, Argentina, 01.2023.



JOURNAL ARTICLE ACCEPTED MANUSCRIPT

Disruption of sleep continuity during the perimenopause: Associations with female reproductive hormone profiles [Get access >](#)

Jamie Coborn, PhD, Anouk de Wit, MD, Sybil Crawford, PhD, Margo Nathan, MD, Shadab Rahman, PhD, MPH, Lauren Finkelstein, BA, Aleta Wiley, MPH, Hadine Joffe, MD MSc ✉

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, dgac447,
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgac447>

Published: 25 July 2022 **Article history ▼**

Coborn J, de Wit A, Crawford S, et al., Disruption of sleep continuity during the perimenopause: Associations with female reproductive hormone profiles, *J Clin Endocrinol & Metab*, 2022; dgac447, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac447>

La **interrupción del sueño** fue común

- (mediana de **1,5 despertares / noche**,
- WASO (vigilia después del inicio del sueño) **24,3 minutos** y
- SOL (latencia al inicio del sueño) **20,0 minutos**.

Más despertares se asociaron con

- niveles de **E2 en rango post-menopáusico** ($\beta = 0,14$, IC 95% 0,04 a 0,24, $p = 0,007$) y
- niveles más **altos de FSH** ($\beta = 0,12$, IC 95% 0,02 a 0,22, $p = 0,02$),
- progesterona ($\beta = -0.02$, IC 95% -0.06 a 0.01, $p = 0.20$) en modelos ajustados.

Las **hormonas femeninas no se asociaron con WASO o SOL**.



Conclusión



Las **asociaciones de más despertares con niveles más bajos de estradiol y más altos de FSH** respaldan una condición de **discontinuidad del sueño asociada con la perimenopausia** que está relacionada con **cambios en las hormonas** reproductivas femeninas, **independientemente de los síntomas vasomotores nocturnos y los síntomas depresivos.**

THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?**
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.



HHS Public Access

Author manuscript

Obstet Gynecol Clin North Am. Author manuscript; available in PMC 2019 December 01.

Published in final edited form as:

Obstet Gynecol Clin North Am. 2018 December ; 45(4): 663–678. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.007.

Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease

Joyce T. Bromberger^{1,2} and C. Neill Epperson^{3,4,5}

¹ Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

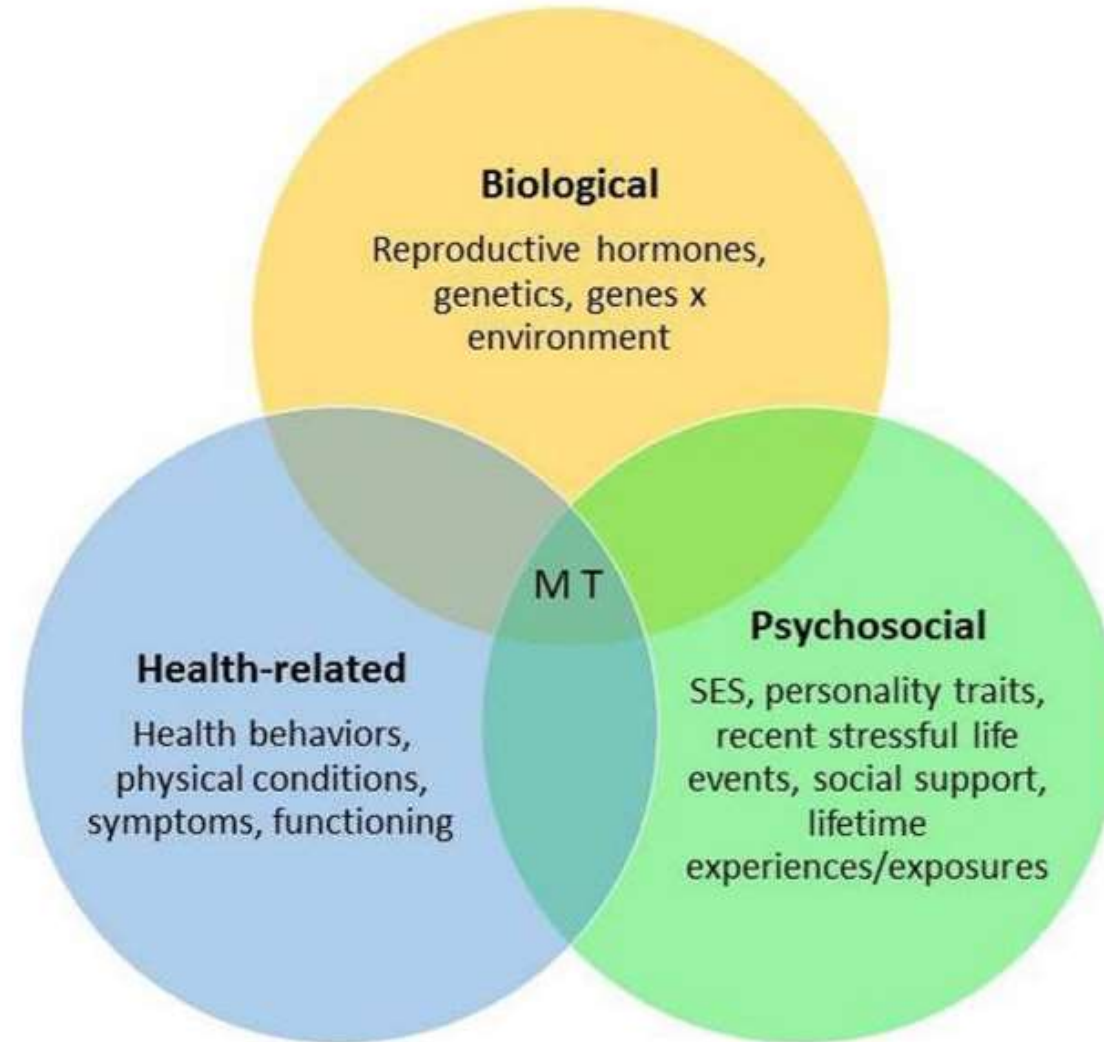
² Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

³ Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

⁵ Penn PROMOTES Research on Sex and Gender in Health, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Intersection of multiple risk factors for depression during the menopause transition (MT).



Trastorno depresivo mayor versus menor

CHARACTERISTICS	MAJOR	MINOR
Symptoms		
<i>Depressed mood (e.g., sad, hopeless)</i>	X	X
<i>Decreased interest or pleasure</i>	X	X
Weight change (>5% of body weight/month) or change in appetite	+/-	+/-
Sleep disturbance (insomnia/hypersomnia)	+/-	+/-
Fatigue	+/-	+/-
Feelings of worthlessness or excessive guilt	+/-	+/-
Difficulty concentrating	+/-	+/-
Psychomotor agitation or slowing	+/-	+/-
Recurrent thoughts of death	+/-	+/-
Number of Symptoms	5 or more	2-4
	Most days for at least 2 weeks	Most days for at least 2 weeks
Significant distress or impairment in function	X	X
Not attributable to physiologic effect of a substance, medication or general medical condition	X	X
Does not occur exclusively during a psychotic disorder	X	X

Tanto la depresión mayor como la menor requieren **uno de los dos síntomas distintivos** del estado de ánimo depresivo o disminución del interés o el placer en todas, o casi todas, las actividades.

Para ambos diagnósticos, los síntomas deben estar **presentes la mayor parte de los días durante un período de dos semanas**, causar angustia clínicamente significativa o deterioro social, ocupacional u otras áreas de función, y no ser atribuibles únicamente a otro trastorno, afección médica o sustancia.

Los **otros síntomas** se enumeran en +/- ya que no tienen que estar presentes, aunque **se requieren 5 síntomas** para el trastorno depresivo mayor, mientras que solo se requieren 2 a 4 síntomas para el trastorno depresivo menor.

FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIALES Y RELACIONADOS CON LA SALUD PARA LOS SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN Y/O **DEPRESIÓN DURANTE LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA**

CATEGORIES OF RISK	DOMAINS	SPECIFIC RISK FACTOR
Demographic	Race/ethnicity; Income; Education; Marital status	Minority status Low Income Low education attainment Unmarried, divorced, widowed
Psychological	Personality traits; Attitudes toward menopause, aging	Trait anxiety Pessimism Rumination
Social/environmental	Adverse life events; Chronic adverse conditions; Social relationships	Childhood and lifetime adversity, trauma Current stressful situations Poor social supports
Health-related	Health behaviors; Chronic conditions; Physical symptoms; Functioning	Smoking, Physical inactivity, Sleep disturbance or disorders Lifetime psychiatric disorder(s) Co-morbid medical conditions Chronic pain Vasomotor symptoms Limitations in functioning due to physical or emotional problems

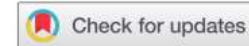
- ❑ Los estudios longitudinales, realizados en todo el mundo y en poblaciones diversas, confirman que las **mujeres tienen de 2 a 5 veces más probabilidades de experimentar un trastorno depresivo durante la perimenopausia** que en los años premenopáusicos tardíos.
- ❑ Se recomienda la **detección de síntomas o trastornos depresivos en el entorno de atención primaria** y se puede lograr fácilmente con escalas estándar calificadas por el paciente.
- ❑ El tratamiento para la depresión o los síntomas depresivos durante la peri y la posmenopausia temprana incluye el **uso de antidepresivos estándar, terapia hormonal y modificaciones conductuales** de los patrones de sueño y ejercicio.
- ❑ Dado que los factores estresantes / adversidades actuales y tempranos a menudo son factores contribuyentes, **muchas mujeres pueden beneficiarse de la psicoterapia** o la terapia cognitiva conductual o centrada en el trauma.

CONCLUSIONES




- ❑ Los síntomas y el **diagnóstico depresivos son comunes durante la transición de la menopausia** y la posmenopausia temprana.
- ❑ Están involucrados **múltiples factores psicosociales y biológicos**.
- ❑ La evaluación y el **tratamiento** de la depresión se pueden realizar en la práctica de **atención primaria** e,
- ❑ Incluye la consideración de la **terapia hormonal y los antidepresivos**, solos o en combinación, y la terapia cognitivo-conductual.



REVIEW



Pharmacotherapeutic approaches to treating depression during the perimenopause

Ricardo P. Garay ^{a,b}, Thomas Charpeaud^c, Susan Logan^d, Patrick Hannaert^e, Raul G. Garay^f, Pierre-Michel Llorca ^g
and Shefaly Shorey ^h

^aDepartment of Pharmacology and Therapeutics, Craven, France; ^bCNRS, National Centre of Scientific Research, Paris, France; ^cPsychiatry, Clinic of Grand Pré, Durtol, France; ^dDepartment of Obstetrics & Gynecology, National University Hospital, Singapore, Singapore; ^eINSERM U1082 (IRTOMIT), University of Poitiers, France; ^fGinecology, Model Clinic, Esquel, Argentina; ^gDepartment of Psychiatry, University Hospital, Clermont Ferrand, France; ^hAlice Lee Centre for Nursing Studies, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

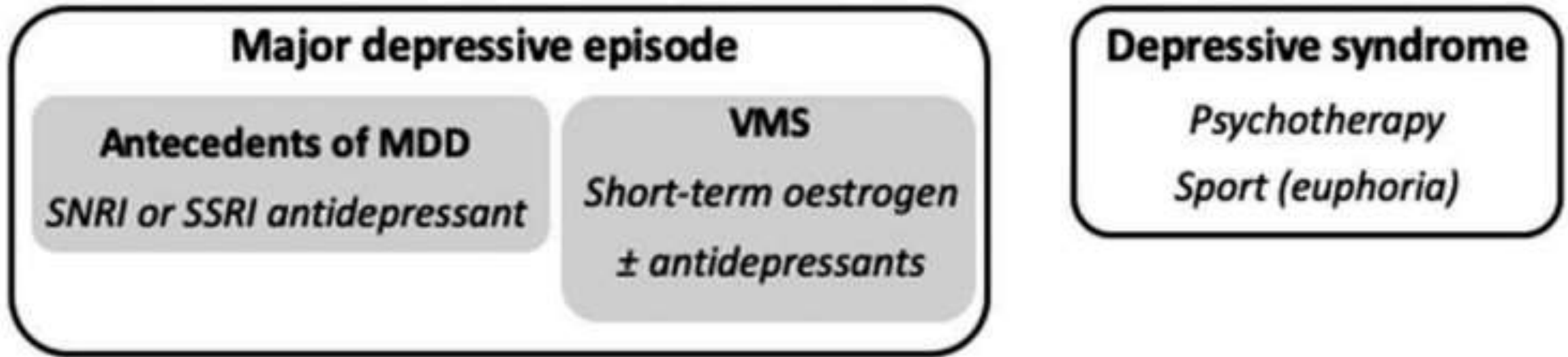
Compuestos en investigación en estudios clínicos recientes para la depresión perimenopáusica

Phase	Compound	Sponsor	Identifier	Primary outcome	Time frame	N ^a	Results or status
IV	<i>Estradiol</i> ^b	NIMH (USA) ^e	Ref. [25]	NP ^h	NP ^h	60	NP ^h
IV	<i>Estradiol</i> ^c	UNC (USA) ^f	NCT02255175	MID ⁱ	4W	102	October 2018 ^m
IV	<i>Gonadal steroids</i>	NIMH (USA) ^e	NCT00001231	NP ^h	NP ^h	1900	NP ^h
IV	<i>TSEC</i> ^d	UNC (USA) ^f	NCT03740009	MID ⁱ	3 W	25	December 2020 ^m
IV	<i>Raloxifene</i> <i>Rimostil</i>	NIMH (USA) ^e	NCT00030147	CES-D ^j	8 W	65	Not clinically significant ⁿ
IV	<i>Tibolone</i>	Alfred Hospital (AU)	Ref. [39]	MADRS ^k	12 W	44	*Versus placebo
II	<i>LY500307</i>	NIMH (USA) ^e	NCT03689543	HAM-D17 ^l	Ongoing	54	December 2022 ^m
I/II	<i>Pregnenolone</i>	UT Southwestern (USA) ^g	NCT03505905	MADRS ^k	16 W	140	March 2022 ^m

^aNumber of subjects. ^bEstradiol withdrawal. ^cEstradiol & progesterone. ^dTissue selective estrogen complex: bazedoxifene/conjugated estrogen. ^eNational Institute of Mental Health. ^fUniversity of North Carolina, Chapel Hill. ^gUniversity of Texas Southwestern Medical Center. ^hNP, not provided. ⁱMonetary Incentive Delay. ^jCenter for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D). ^kMontgomery-Asberg Depression Rating Scale. ^l17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17). ^mPrimary completion date (past or estimated). ⁿSee text. *Statistically significant (see text for details).

M, months. W, weeks.

Modelo de trabajo para el **tratamiento personalizado** de la depresión perimenopáusica.



La mayor prevalencia de depresión y síntomas depresivos durante la transición menopáusica se debe al menos a otras dos entidades clínicas específicas:

- **depresión asociada a hormonas y**
- **depresión psicosocial dependiente**

Menopause

The Journal of The North American Menopause Society

Articles & Issues Collections Videos For Authors Journal Info

Full Text Access for Subscribers:



Individual Subscribers

Log in for access



Institutional Users

Access through Ovid

Not a Subscriber?

Buy

Subscribe

Request Permissions →

Become a Society Member →

ORIGINAL STUDIES



Cite



Share



Favorites



Risk of high depressive symptoms after the final menstrual period: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

Kravitz, Howard M. DO, MPH^{1,2}; Colvin, Alicia B. PhD³; Avis, Nancy E. PhD⁴; Joffe, Hadine MD, MSc^{5,6}; Chen, Yuqing MPH³; Bromberger, Joyce T. PhD^{3,7}

Author Information

Menopause: July 2022 - Volume 29 - Issue 7 - p 805-815

doi: 10.1097/GME.0000000000001988



Kravitz HM, Colvin AB, Avis NE, et al.. Risk of high depressive symptoms after the final menstrual period: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).

Menopause. 2022 Jul 1;29(7):805-815. doi: 10.1097/GME.0000000000001988. PMID: 35796553; PMCID: PMC9268212.

Compared with premenopause, **postmenopause remains a period of increased risk for higher depressive symptoms**, especially for women with pre-FMP depressive symptoms.

Pre-FMP depressive symptom trajectories are highly predictive of postmenopause depressive symptoms independent of health and psychosocial factors.

Epidemiology and Psychiatric Sciences

[cambridge.org/eps](https://www.cambridge.org/eps)

Original Article

*An and Kim share co-first authorship.


Cite this article: An SY, Kim Y, Kwon R, Lim G-y, Choi HR, Namgoung S, Jeon SW, Chang Y, Ryu S (2022). Depressive symptoms and suicidality by menopausal stages among middle-aged Korean women. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **31**, e60, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S2045796022000439>

Received: 16 November 2021

Revised: 19 April 2022

Accepted: 4 July 2022

Depressive symptoms and suicidality by menopausal stages among middle-aged Korean women

Se Young An^{1,*}, Yejin Kim^{1,2,*}, Ria Kwon^{1,2}, Ga-young Lim^{1,2}, Hye Rin Choi^{1,2}, Sunju Namgoung^{1,3}, Sang Won Jeon⁴, Yoosoo Chang^{1,5,6}  and Seungho Ryu^{1,5,6}

¹Center for Cohort Studies, Total Healthcare Center, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ²Institute of Medical Research, Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon, Republic of Korea; ³Department of The Environmental Health Centre, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University School of Medicine, Wonju, Republic of Korea; ⁴Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea; ⁵Department of Occupational and Environmental Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea and ⁶Department of Clinical Research Design & Evaluation, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Republic of Korea

Abstract



An SY, Kim Y, Kwon R, et al. Depressive symptoms and suicidality by menopausal stages among middle-aged Korean women. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2022. 31, e60, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S2045796022000439>

Odd ratios^a (95% CI) of **suicidal ideation** by menopausal stage

	Menopausal stages				<i>p</i> for trend
	Pre-menopause	Early transition	Late transition	Post-menopause	
Number	22 454	7011	3924	11 788	
Cases (%)	1286 (5.73)	531 (7.57)	261 (6.65)	1158 (9.82)	
Age-adjusted OR	1.00 (reference)	1.34 (1.21–1.49)	1.15 (1.00–1.32)	1.66 (1.43–1.93)	<0.001
Multivariate-adjusted OR ^a					
Model 1	1.00 (reference)	1.33 (1.20–1.48)	1.15 (1.00–1.33)	1.61 (1.38–1.87)	<0.001
Model 2	1.00 (reference)	1.24 (1.12–1.38)	1.07 (0.93–1.24)	1.46 (1.25–1.70)	<0.001

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

^aEstimated from binomial logistic regression models. Multivariable model 1 was adjusted for age, centre, year of a screening exam, smoking status, alcohol intake, physical activity level, total energy intake, body mass index, educational level, antihypertensive medication, parity and age at menarche; model 2: model 1 plus an adjustment for sleep duration and quality.

45.177 women who underwent **regular health check-ups** between **2015-18** at Kangbuk Samsung Hospital

An SY, Kim Y, Kwon R, et al. Depressive symptoms and suicidality by menopausal stages among middle-aged Korean women. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 2022. 31, e60, 1–8. [https:// doi.org/10.1017/S2045796022000439](https://doi.org/10.1017/S2045796022000439)

THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?**
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.



Estradiol Fluctuation, Sensitivity to Stress, and Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Pilot Study

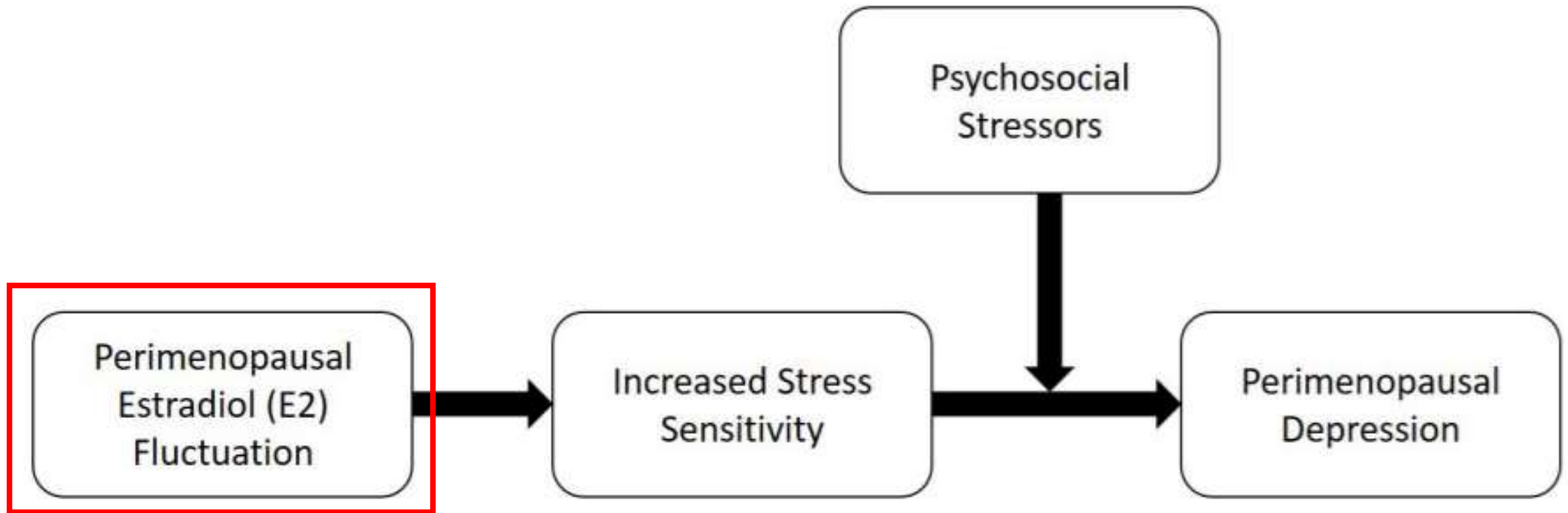
*Jennifer L. Gordon**, Alexis Peltier, Julia A. Grummisch and Laurie Sykes Tottenham

Department of Psychology, University of Regina, Regina, SK, Canada

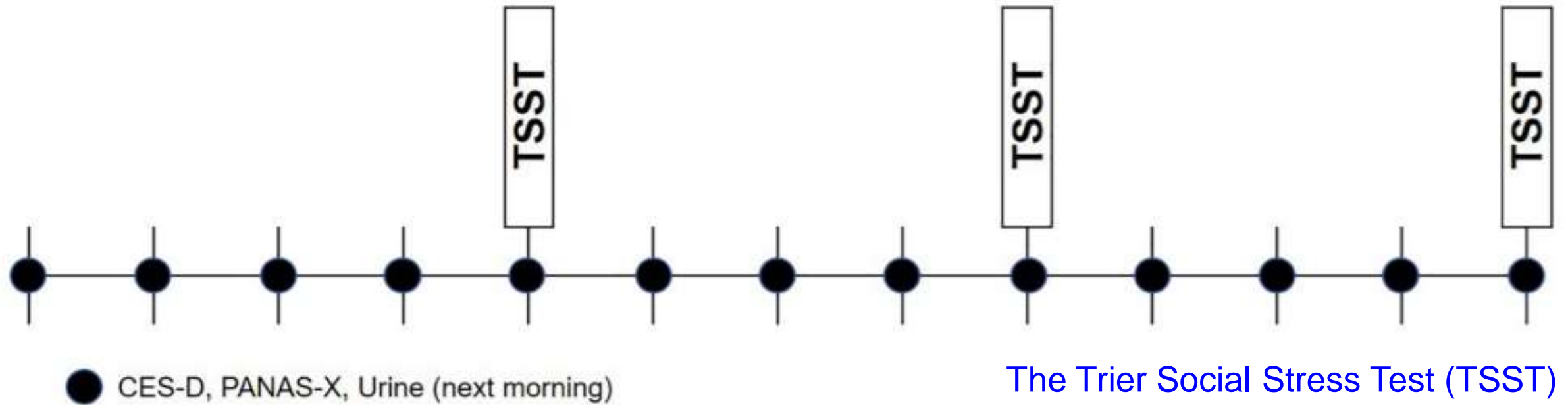
The menopause transition is associated with an increased risk of depressed mood. Preliminary evidence suggests that increased sensitivity to psychosocial stress, triggered by exaggerated perimenopausal estradiol fluctuation, may play a role. However,



Modelo teórico del desarrollo de la depresión perimenopáusica



Diseño del estudio – creación de stress y verificación de respuestas...



Diseñado para aprovechar la **vulnerabilidad de la respuesta al estrés** ante situaciones de evaluación social. Son **15 minutos** y se divide en componentes de 5 minutos:

- **presentación personal** de la participante de 5 minutos
- **componente aritmético mental**: se pide a la participante que cuente hacia atrás desde 1.022 de 13 en 13.
- **interrogatorio**, en el que se le dice al participante que el propósito de la prueba era **crear estrés** y que los resultados no son de ninguna manera un reflejo de sus habilidades personales.

Gordon JL, Peltier A, Grummisch JA and Sykes Tottenham L (2019) Estradiol Fluctuation, Sensitivity to Stress, and Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Pilot Study. *Front. Psychol.* 10:1319. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01319

Kirschbaum, C., Pirke, K. M., and Hellhammer, D. H. (1993). The 'trier social stress test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–81. doi: 10.1159/000119004.

The current pilot study suggests a protocol that may be useful for investigating the role of estradiol fluctuation in the development of perimenopausal depressive symptoms.


Periods of relative ovarian inactivity and estradiol stability in the menopause transition are associated with less self-reported negative mood and decreased sensitivity to psychosocial stress in a laboratory setting.

Este estudio piloto sugiere un protocolo que puede ser útil para investigar el **papel de la fluctuación del estradiol en el desarrollo de síntomas depresivos** perimenopáusicos.

Los períodos de relativa inactividad ovárica y **estabilidad del estradiol en la transición a la menopausia se asocian con un estado de ánimo autoinformado menos negativo** y una **menor sensibilidad al estrés** psicosocial en un entorno de laboratorio.



Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause

Megan Herson¹ · Jayashri Kulkarni² 

Accepted: 14 June 2022

© The Author(s) 2022

Abstract

Perimenopause marks the transition from a woman's reproductive stage to menopause. Usually occurring between 42 and 52 years of age, it is determined clinically by the onset of irregular menstrual cycles or variable cycle lengths. Women are at an increased risk of depression and anxiety during perimenopause and the menopausal transition. Depressive symptoms experienced in perimenopause are often more severe compared to pre- and post-menopause. During menopausal transition, the impact of fluctuating estrogen in the central nervous system (CNS) can have negative psychological effects for some women. Traditional first-line management of menopausal depression involves antidepressants, with modest outcomes. The positive effects of estrogen treatment in the CNS are becoming increasingly recognised, and hormonal therapy (HT) with estrogen may have a role in the treatment of menopausal depression. In this review we will outline the prevalence, impact and neurochemical basis of menopausal-associated depression, as well as hormone-based approaches that have increasing promise as effective treatments.

Herson M, Kulkarni J. Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause. *Drugs & Aging*. 2022 Jul. DOI: [10.1007/s40266-022-00962-x](https://doi.org/10.1007/s40266-022-00962-x). PMID: 35908135.





Los efectos anímicos y cognitivos de la menopausia son múltiples y **se necesitan con urgencia ensayos clínicos** mejor contruidos de las formas más nuevas de TH.

Todas las mujeres experimentan la menopausia y, lamentablemente, **muchas mujeres experimentan una depresión** debilitante.

Los tratamientos nuevos, efectivos y seguros con **TH son una opción obvia y se requieren más ensayos clínicos** para mejorar los resultados para muchas mujeres.

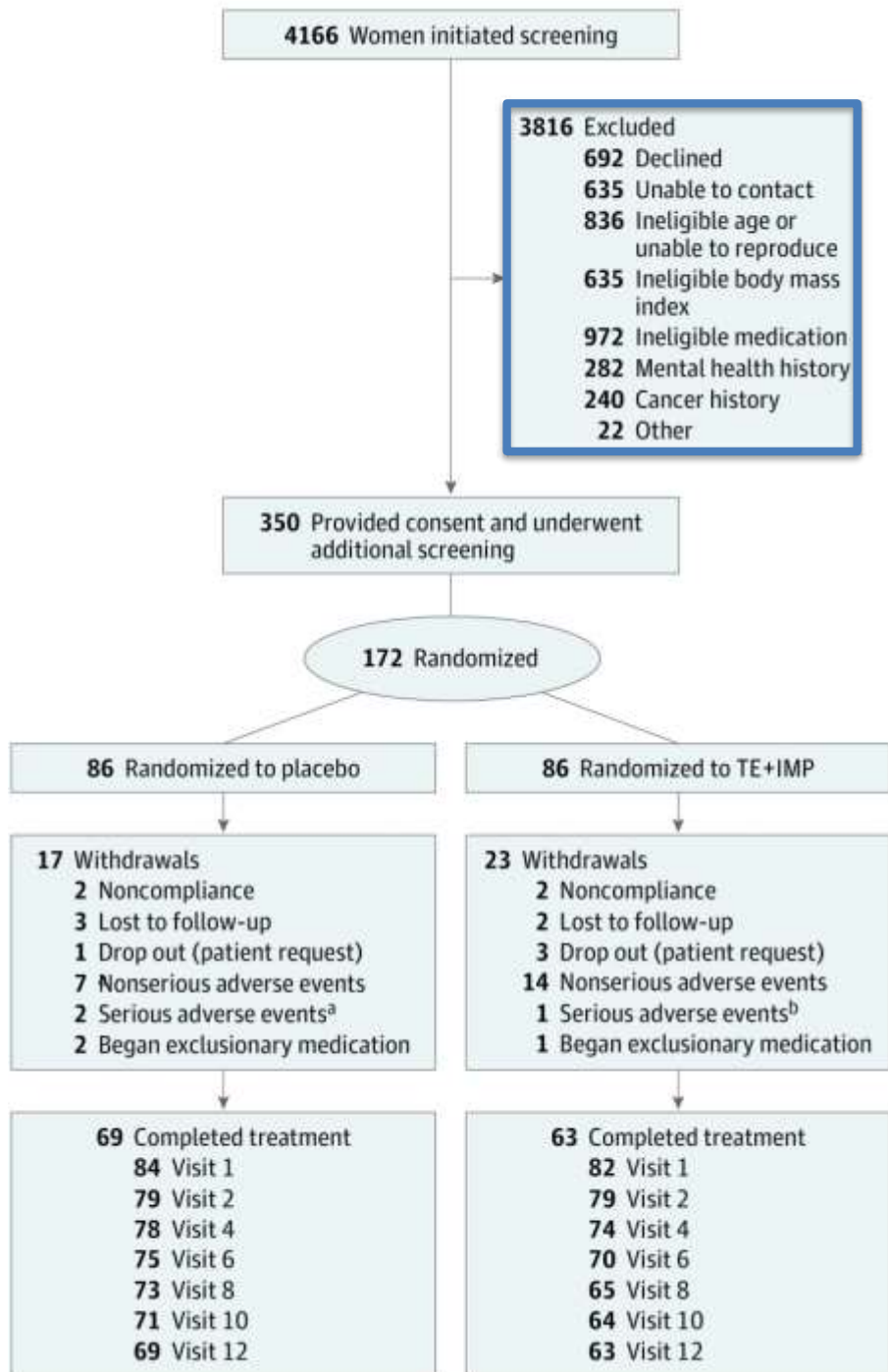
Research

JAMA Psychiatry | [Original Investigation](#)

Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition A Randomized Clinical Trial

Jennifer L. Gordon, PhD; David R. Rubinow, MD; Tory A. Eisenlohr-Moul, PhD; Kai Xia, PhD; Peter J. Schmidt, MD; Susan S. Girdler, PhD

Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al., Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial [published online January 10, 2018]. JAMA Psychiatry.



Características fundamentales de las personas seleccionadas:

- Ausencia de historia previa de trastornos mentales.
- Sin AP de cáncer.
- Exclusión por consumo de medicaciones u obesidad
- Solo **pacientes eutímicas**.

Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al., Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial [published online January 10, 2018]. JAMA Psychiatry.

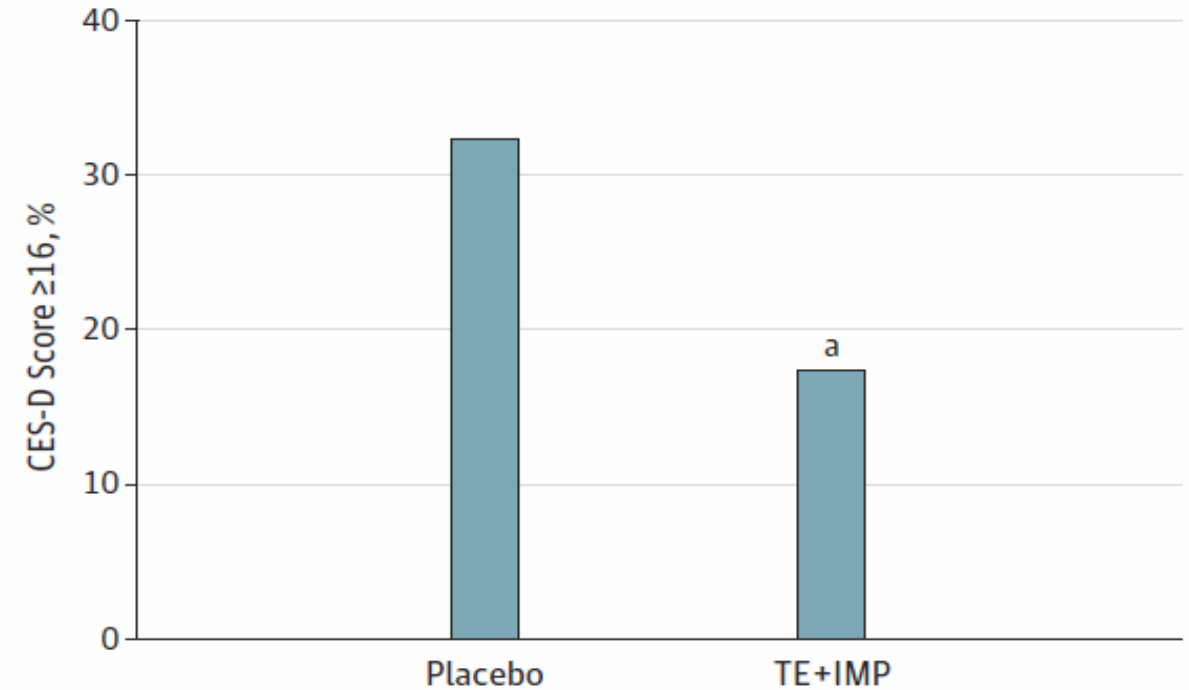
172 ♀ fueron inscritas y asignadas **aleatoriamente** a tratamiento con

- ❑ Parches de **0,1 mg de 17β estradiol** o parches de **placebo** durante 12 meses.
- ❑ También se administró **progesterona micronizada oral** (200 mg/d durante 12 días) **cada 2 a 3 meses** a las mujeres que recibieron TE + PNM intermitente (para proteger el endometrio), y
- ❑ se implementó un programa idéntico de píldoras de **placebo** para las mujeres del grupo placebo.

Evaluación de la **salud mental** y aparición de los **síntomas depresivos** mediante **cuestionarios** ad hoc al:

- Inicio del ECA,
- al de 1 mes tras aleatorización,
- a los 2 meses,
- a los 4 meses,
- a los 6 meses,
- a los 8 meses,
- a los 10 meses y
- a los 12 meses.

Figure 2. Rate of Clinically Significant Depressive Symptoms by Treatment, Adjusting For Baseline Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) Score and Mean Change in Vasomotor Symptom Bother



^a $P < .05$.

TE = terapia con estrógenos.

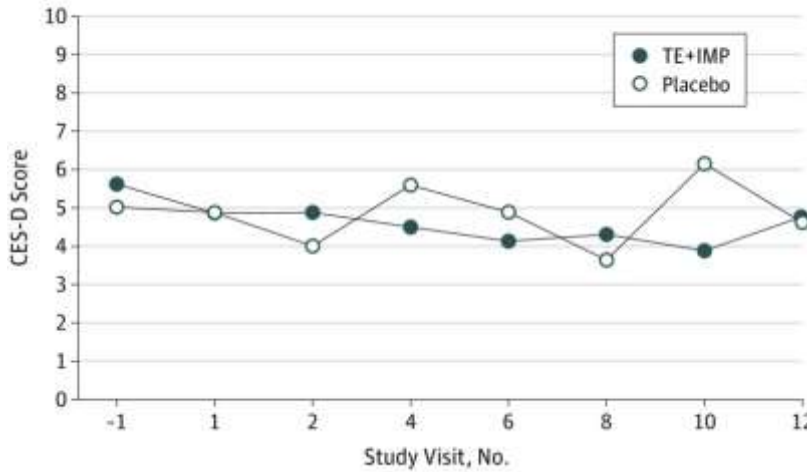
IMP = P4 Natural Micronizada intermitente

1

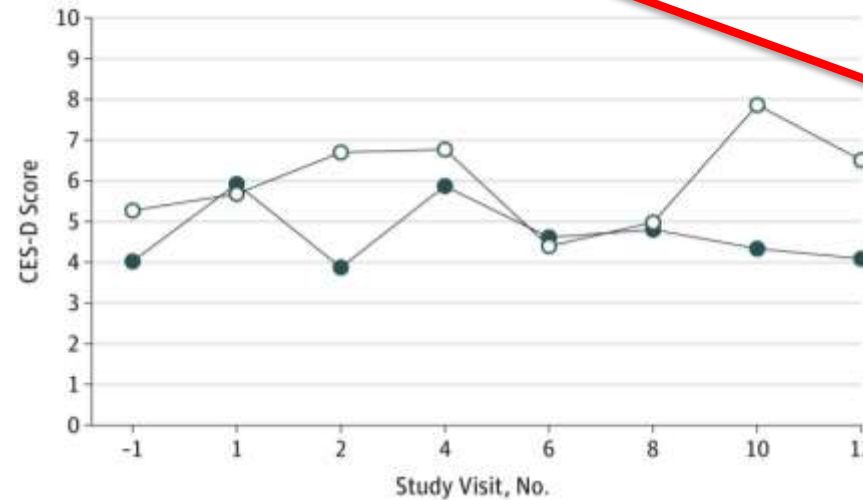
Estimaciones basadas en modelos del efecto del tratamiento en la puntuación CES-D a lo largo del tiempo en mujeres con 0, 1, 2 o más eventos vitales estresantes (SLE)

Cuanto mayor nivel de stress, mejor resultado de la influencia de la THM

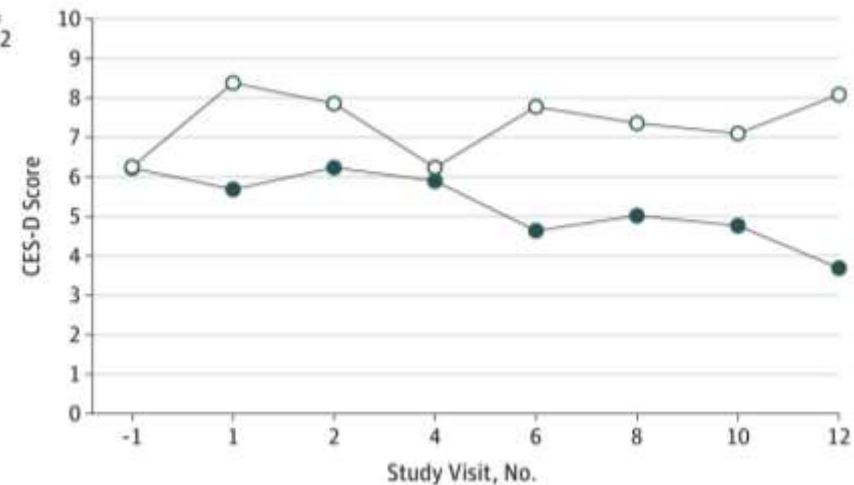
A Low-stress women (0 SLEs)



B Moderate-stress women (1 SLE)



C High-stress women (2+ SLEs)



Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al., Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial [published online January 10, 2018]. JAMA Psychiatry.

Las mujeres **perimenopáusicas** y posmenopáusicas tempranas tienen un **alto riesgo de desarrollar síntomas depresivos** clínicamente significativos.

Las mujeres **asignadas a placebo** tenían más probabilidades que las asignadas a THM de obtener una puntuación de al menos 16 en el CES-D al menos 1 vez durante la fase de intervención (32,3% frente a 17,3%; **[OR] 2,5**; IC del 95%, 1,1-5,7; $p = 0.03$) y tuvo una puntuación CES-D media más alta durante el período de intervención ($p = 0.03$).

12 meses de TE + PNM intermitente fueron más efectivos que placebo para **prevenir el desarrollo de síntomas depresivos** clínicamente significativos entre **mujeres perimenopáusicas inicialmente eutímicas** y posmenopáusicas tempranas.

Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial [published online January 10, 2018]. JAMA Psychiatry.



Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

Vol. 25, No. 10, pp. 000-000

DOI: 10.1097/GME.0000000000001174

This article is being co-published in the journals *Journal of Women's Health* and *Menopause*

© 2018 by Mary Ann Liebert, Inc and The North American Menopause Society

CONSENSUS RECOMMENDATIONS

Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations

Pauline M. Maki, PhD,^{1} Susan G. Kornstein, MD,^{2*} Hadine Joffe, MD, MSc,³ Joyce T. Bromberger, PhD,⁴ Ellen W. Freeman, PhD,⁵ Geena Athappilly, MD,⁶ William V. Bobo, MD, MPH,⁷ Leah H. Rubin, PhD,⁸ Hristina K. Koleva, MD,⁹ Lee S. Cohen, MD,¹⁰ Claudio N. Soares, MD, PhD, MBA,¹¹ on behalf of the Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers*

Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al., Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):117-134.

doi: 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30182804.

Estudios transversales de prevalencia o probabilidades de **síntomas depresivos** en la perimenopausia en comparación con la premenopausia

Study	N	Country	Sample age range or mean/SD	Outcome measure	Percent of sample with elevated symptoms	Stage		
						Early peri	Late peri	Combined early/late
Depressive symptoms								
Chim et al. ¹⁴⁶	495	Singapore	40-60	CES-D ^a	6%	na	na	ns
Bromberger et al. ¹⁶	3,015	US	42-52	CES-D	24%	↑ ^c	na	na
Juang et al. ¹⁴⁷	1,273	Taiwan	40-54	HADS-D	8%	na	na	ns
Gallicchio et al. ¹⁴⁸	634	US	45-54	CES-D	25%	na	na	ns
Tangen et al. ¹⁴⁹	6,383	Norway	42-58	HADS-D	-	na	na	↑
Zainal et al. ¹⁵⁰	3,934	Malaysia	45-60	CES-D	54%	na	na	↑
Brown et al. ¹⁷	639	US	45-54	CES-D	25%	na	na	↑ ^b
Yen et al. ¹⁵¹	672	Taiwan	40-60	CES-D	38%	na	na	ns ^d
Timur et al. ²⁰	685	Turkey	40-60	BDI	29%	na	na	↑ ^b
Maki et al. ¹⁹	1,170	US	30-65	CES-D	38%	↑	ns	na
Lin et al. ¹⁸	3,359	Taiwan	40-55	TDQ	5%	na	na	↑
Mauas et al. ²¹	376	US	35-60	BDI-II	-	↑ ^b	↑ ^b	na

↑= Increased odds compared to premenopausal stage.

^aCES-D 8-item scale, 7 cutoff.

^bUnadjusted analysis only provided.

^cHispanics only. Association in the overall sample just missed statistical significance.

^dOnly significant when examined CES-D scores categorically and continuously unadjusted.

BDI, Beck Depression Inventory, 17 cutpoint; BDI-II, Beck Depression Inventory II; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale, 20-item scale, 16 cutoff; HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale, 8 cutoff; ns, no significant difference; na, not applicable; peri, perimenopausal; PRIME MD, Primary Care Evaluation of Mental Disorders; SD, standard deviation; TDQ, Taiwanese Depression Questionnaire, 19 cutoff; US, United States.

Estudios longitudinales de probabilidades de **síntomas / trastornos depresivos** durante la perimenopausia en comparación con la premenopausia

Study	N	Length of follow-up (years)	Country	Age range or mean/SD at study entry	Outcome measure	Stage		
						Early peri	Late peri	Combined early/late
Depressive symptoms								
Avis et al. ¹⁵²	2,565	5	US	45-55	CES-D	na	na	ns
Maartens et al. ¹⁵³	2,103	3.5	Netherlands	51.8	EDS	na	na	ns
Freeman et al. ²⁷	332	4	US	35-47	CES-D	↑	↑	na
	152 ^a					↑	ns	na
Freeman et al. ²⁶	231 ^a	8	US	35-47	CES-D	na	na	↑
Cohen et al. ³⁰	460 ^a	3	US	36-45	CES-D	na	na	↑
Bromberger et al. ¹⁴	3,302	7	US	42-52	CES-D	↑	↑	na
Woods et al. ²⁹	302	15	US	33-55	CES-D	ns	↑	na
Bromberger et al. ²⁴	3,296	8	US	42-52	CES-D	↑	↑	na
Morrison et al. ²⁸	436	11	US	35-47	CES-D	↓	↓	na
Freeman et al. ²⁵	203 ^b	14	US	42.8 ± 3.1	CES-D	na	na	↑ compared to FMP
Depression Diagnosis								
Freeman et al. ²⁷	332	4	US	35-47	PRIME MD	ns	ns	na
Freeman et al. ²⁶	231 ^a	8	US	35-47	PRIME MD	na	na	ns
Bromberger et al. ³²	266 ^a					ns	ns	ns
Bromberger et al. ²²	221	10	US	42-52	SCID	na	na	↑
Morrison et al. ²⁸	436	11	US	35-47	PRIME MD	ns	↓	na
Bromberger et al. ²³	274 ^a	13	US	42-52	SCID	na	na	ns
	151 ^c					na	na	↑

BDI-II, Beck Depression Inventory II; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale, 20-item scale, 16 cutoff; EDS, Edinburgh Depression Scale, 12 cutoff; ns, no significant difference; na, not applicable; peri, perimenopausal; PRIME MD, Primary Care Evaluation of Mental Disorders; SCID, Structured Clinical Interview for the Diagnosis of DSM-IV Axis I Disorders; SD, standard deviation; US, United States.

^aWomen with no history of clinical depression at baseline.

^bCompared the effect of menopausal status in a different way, using final menstrual period as the point of comparison.

^cWomen with a history of clinical depression at baseline; no notations indicates samples that include women with and without clinical depression.

↑= Increased odds compared to premenopausal stage.

↓= Decreased odds compared to premenopausal stage.

Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al., Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):117-134. doi: 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30182804.

Ensayos aleatorios de **terapia hormonal para mujeres** peri y posmenopáusicas **depresivas**

Authors	Population Studied (Type, n)	Design	Intervention	Outcome Measures	Key findings
Schmidt et al., 2001	Perimenopause-related depression (n = 31)	DB, PL Parallel study followed by crossover, PL controlled	ET (transdermal E2), followed by MPA	HDRS, CES-D scores	ET led to significant improvements in depressive symptoms (HDRS and CES-D scores)
Soares et al., 2001	Perimenopause-related depression (n = 45)	DB, PL Parallel study	ET (transdermal E2)	MADRS scores	ET led to significant improvements in depressive symptoms (MADRS scores)
Rudolph et al., 2004	Postmenopausal women with mild/moderate depressive symptoms (n = 129)	DB, PL Parallel study	EPT (oral E2 valerate + progestin [dienogest])	HDRS scores	EPT led to improvements in HDRS scores; high attrition rates in both groups
Morrison et al., 2004	Postmenopausal women with depressive disorders (n = 57)	DB, PL Parallel study	ET (transdermal E2) followed by MPA	HDRS, CES-D scores	No differences with active treatment (both groups showed improvement)
Joffe et al., 2011	Mixed peri- and postmenopausal women with depressive symptoms, VMS and insomnia (n = 72)	DB, PL Parallel study	ET (transdermal E2), Zolpidem	MADRS, BDI, PSQI scores	No significant differences with respect to mood changes between treatment and PL groups

BDI, Beck Depression Inventory; CES-D, Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; DB-Double blind; EPT, estrogen-progestin therapy, E2, estradiol; ET, estrogen therapy; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MPA, medroxyprogesterone acetate; PL, placebo; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al., Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Feb;28(2):117-134. doi: 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30182804.

Terapia hormonal y depresión, según NAMS 2019.

- ❑ Existe alguna evidencia de que **ET tiene efectos antidepresivos** de magnitud similar a los observados con los clásicos agentes antidepresivos cuando se administran a personas deprimidas, mujeres perimenopáusicas con o sin SVM concomitante.
- ❑ La **terapia con estrógenos es ineficaz** como tratamiento para los trastornos depresivos **en mujeres posmenopáusicas**.
- ❑ Tal evidencia sugiere una posible ventana de oportunidad para la eficacia del uso de ET para el tratamiento de los trastornos depresivos **durante la perimenopausia**.
- ❑ Existe alguna evidencia de que la **ET mejora el estado de ánimo y mejora el bienestar en perimenopáusicas no deprimidas**.
- ❑ Los **anticonceptivos hormonales**, especialmente cuando se usan de forma continua, han mostrado algunos **beneficios para la regulación del estado de ánimo** y pueden mejorar los síntomas depresivos en las mujeres, acercándose a la menopausia.



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement



Petra Stute^{a,*}, Areti Spyropoulou^b, Vasilios Karageorgiou^c, Antonio Cano^d, Johannes Bitzer^e, Iuliana Ceausu^f, Peter Chedraui^g, Fatih Durmusoglu^h, Risto Erkkolaⁱ, Dimitrios G. Goulis^j, Angelica Lindén Hirschberg^k, Ludwig Kiesel^l, Patrice Lopes^m, Amos Pinesⁿ, Margaret Rees^o, Mick van Trotsenburg^p, Iannis Zervas^{b,1}, Irene Lambrinoudaki^{c,1}

^a Department of Obstetrics and Gynecology, University Women's Hospital, Bern, Switzerland

^b First Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

^c Second Department of Obstetrics and Gynecology, Aretaieio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

^d Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, University of Valencia and INCLIVA, Valencia, Spain

^e Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Basel, Switzerland

^f Department of Obstetrics and Gynecology I, "Dr. I. Cantacuzino" Hospital, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

^g Instituto de Investigación e Innovación de Salud Integral (ISAIN), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

^h Istanbul Medipol International School of Medicine, Istanbul, Turkey

ⁱ Department of Obstetrics and Gynecology, University Central Hospital, Turku, Finland

^j Unit of Reproductive Endocrinology, First Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

^k Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet and Department of Gynecology and Reproductive Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

^l Department of Gynecology and Obstetrics, University of Münster, Münster, Germany

^m Nantes, France Polyclinique de l'Atlantique Saint Herblain. F 44819 St Herblain France, Université de Nantes F 44093 Nantes Cedex, France

ⁿ Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

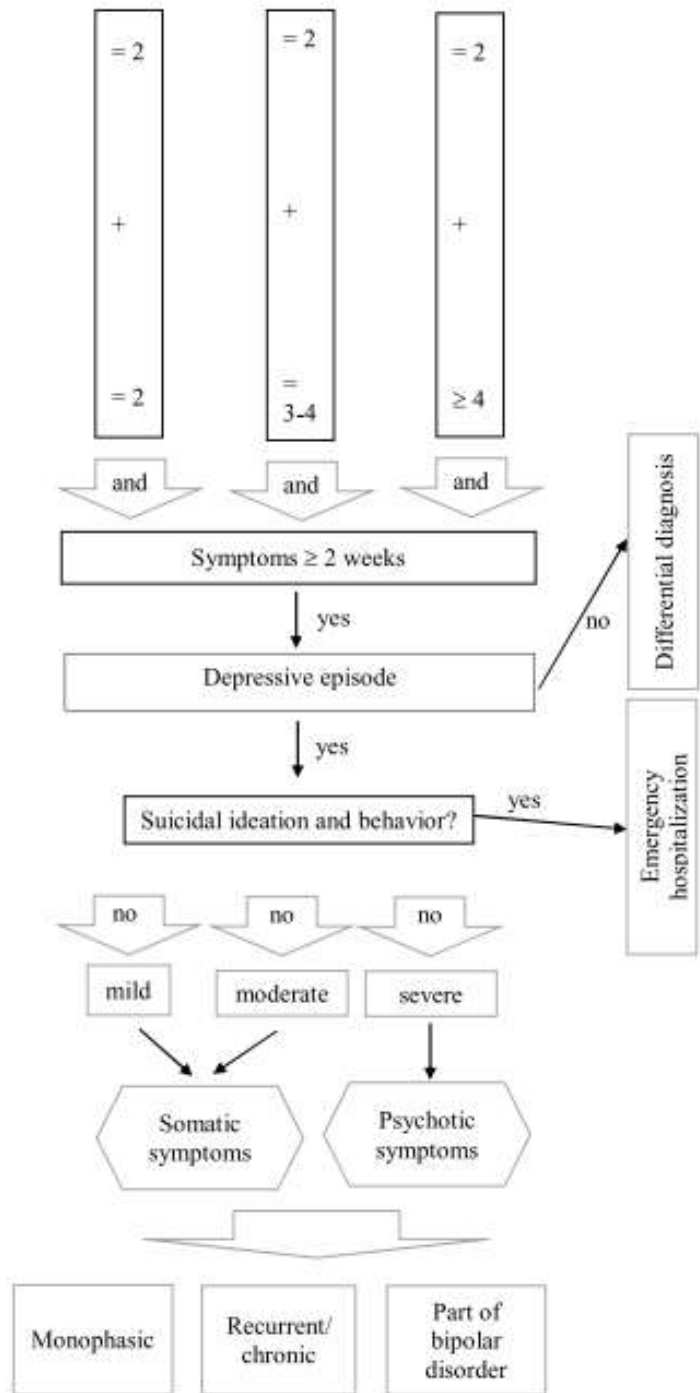
^o Women's Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK

^p Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital St. Poelten-Lilienfeld, Austria

Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, et al., Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*. 2020 Jan;131:91-101. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.002. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31740049.

- Main symptoms:
- depressed mood
 - loss of interest and enjoyment
 - reduced energy leading to increased fatigability and diminished activity

- Additional symptoms:
- reduced concentration and attention
 - reduced self-esteem and self-confidence
 - ideas of guilt and unworthiness
 - bleak and pessimistic views of the future
 - ideas or acts of self-harm or suicide
 - disturbed sleep
 - diminished appetite



Grade of severity

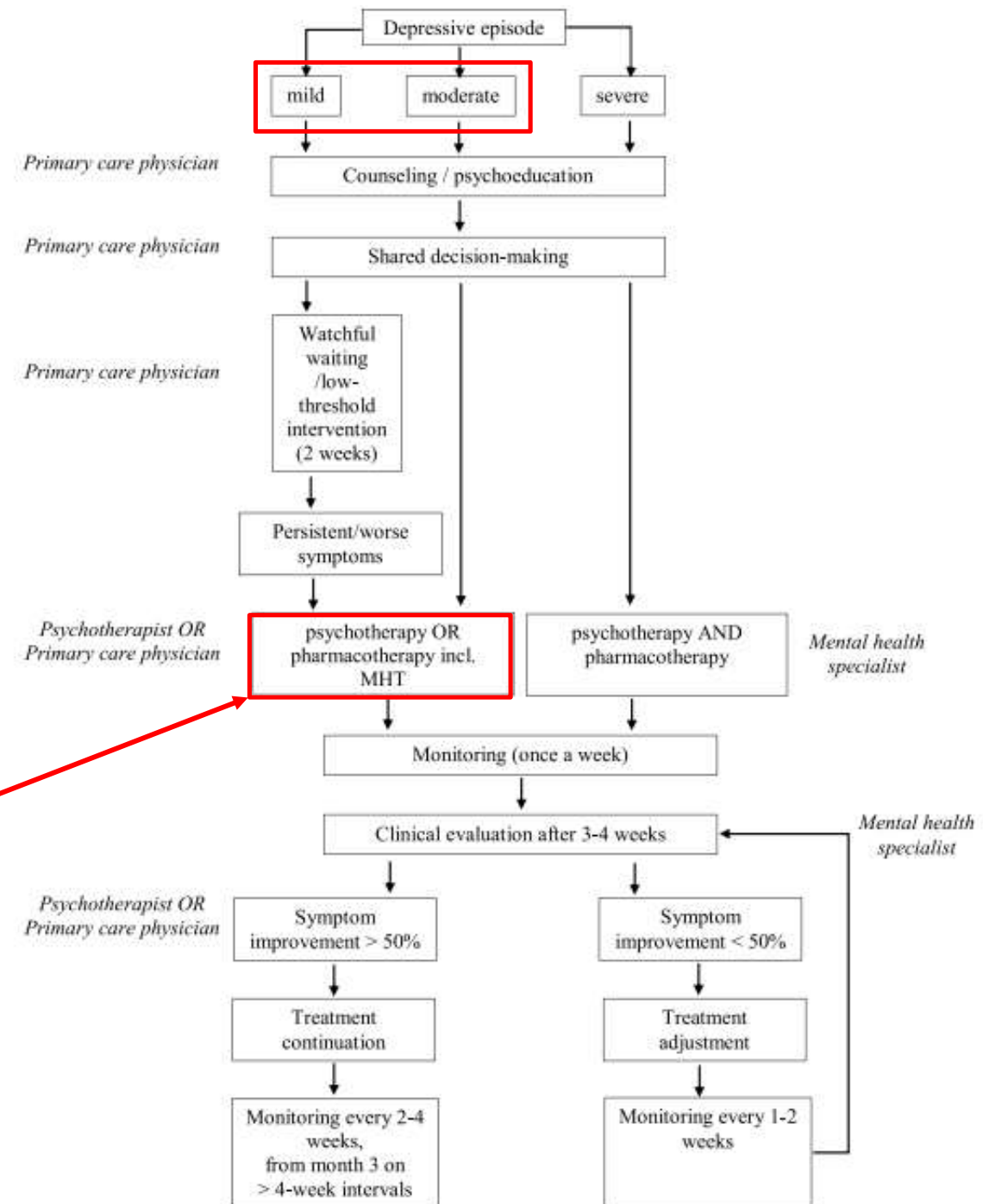
Additional symptoms

Course of disease

Criterios de diagnóstico para depresión y grados de gravedad.

Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, et al., Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. Maturitas. 2020 Jan;131:91-101. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.002. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31740049.

Algoritmo para el manejo de la depresión en mujeres peri y posmenopáusicas.



Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, et al., Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. Maturitas. 2020 Jan;131:91-101. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.002.Epub 2019 Nov 5. PMID: 31740049.

Terapia hormonal y depresión, según EMAS 2020.

- ❑ La transición a la **menopausia se asocia con un mayor riesgo de depresión** de nueva aparición y recurrencia de un trastorno depresivo previo.
- ❑ El manejo debe realizarse de acuerdo con las pautas locales con respecto a la **prestación de atención de salud mental** y debe incorporar las diversas opciones terapéuticas.
- ❑ La farmacoterapia aprobada comprende **antidepresivos** y, en algunos países, también hierba de San Juan.
- ❑ Existe alguna evidencia de que la **THM mejora los síntomas depresivos**.
- ❑ Si bien la **THM no está aprobada para el tratamiento de la depresión**, se puede considerar en mujeres perimenopáusicas deprimidas si no existen contraindicaciones.



THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.**
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.



Ovarian steroid hormones: A long overlooked but critical contributor to brain aging and Alzheimer's disease

Steven Jett¹, Eva Schelbaum¹, Grace Jang¹,
Camila Boneu Yopez¹, Jonathan P. Dyke², Silky Pahlajani^{1,2},
Roberta Diaz Brinton^{3,4} and Lisa Mosconi^{1,2*}

¹Department of Neurology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, United States,

²Department of Radiology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, United States,

³Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, AZ, United States, ⁴Department of Neurology, University of Arizona, Tucson, AZ, United States

OPEN ACCESS

EDITED BY

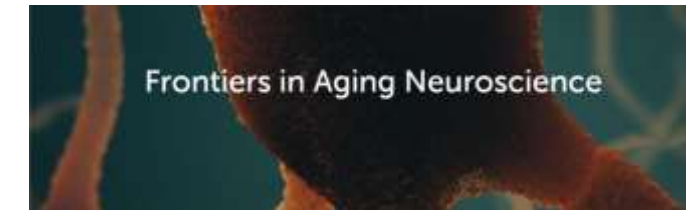
Ana María Genaro,
Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas (CONICET),
Argentina

REVIEWED BY

Alejandro O. Sodero,
CONICET Institute for Biomedical
Research (BIOMED), Argentina
Ivan Nalvarte,
Karolinska Institutet (KI), Sweden
Amandine Grimm,
University of Basel, Switzerland

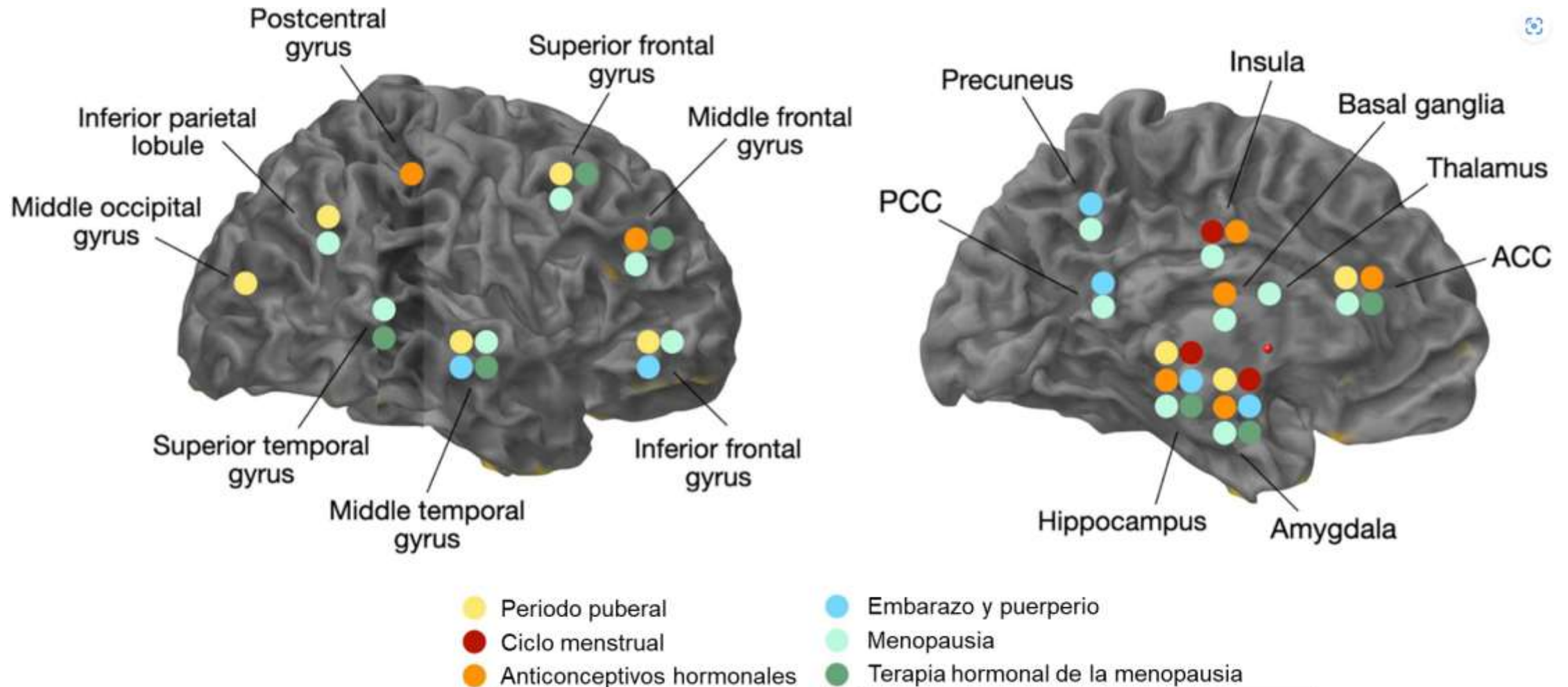
*CORRESPONDENCE

Lisa Mosconi
lim2035@med.cornell.edu



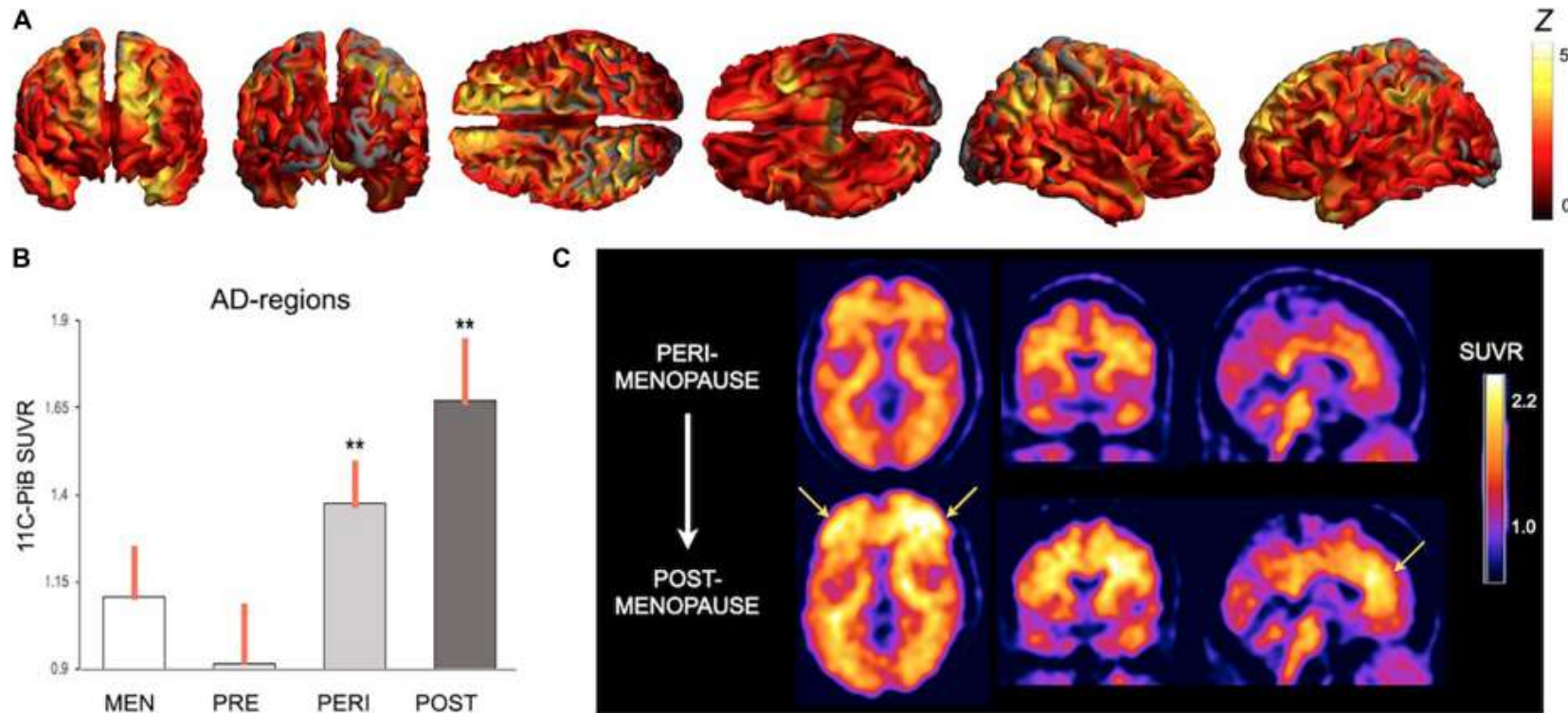
Jett S, Schelbaum E, Jang G, et al., Ovarian steroid hormones: A long overlooked but critical contributor to brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jul 19;14:948219. doi: 10.3389/fnagi.2022.948219. PMID: 35928995; PMCID: PMC9344010.

Descripción general de los **cambios volumétricos de la materia gris** relacionados con **cambios en los niveles de estradiol** y/o transiciones hormonales.



Jett S, Schelbaum E, Jang G, et al., Ovarian steroid hormones: A long overlooked but critical contributor to brain aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jul 19;14:948219. doi: 10.3389/fnagi.2022.948219. PMID: 35928995; PMCID: PMC9344010.

Efectos de la **menopausia** en el depósito de **β -amiloide** en el cerebro. Resumen de los estudios PET de compuesto B de Pittsburgh (PiB-PET) que muestran el estado de la menopausia y efectos sobre la deposición de $A\beta$



El depósito de β -A es progresivo durante la transición a la menopausia, como se evidencia en un caso representativo que se sometió a PiB-PET al inicio, cuando era perimenopáusica, y 3 años más tarde, cuando era posmenopáusica.

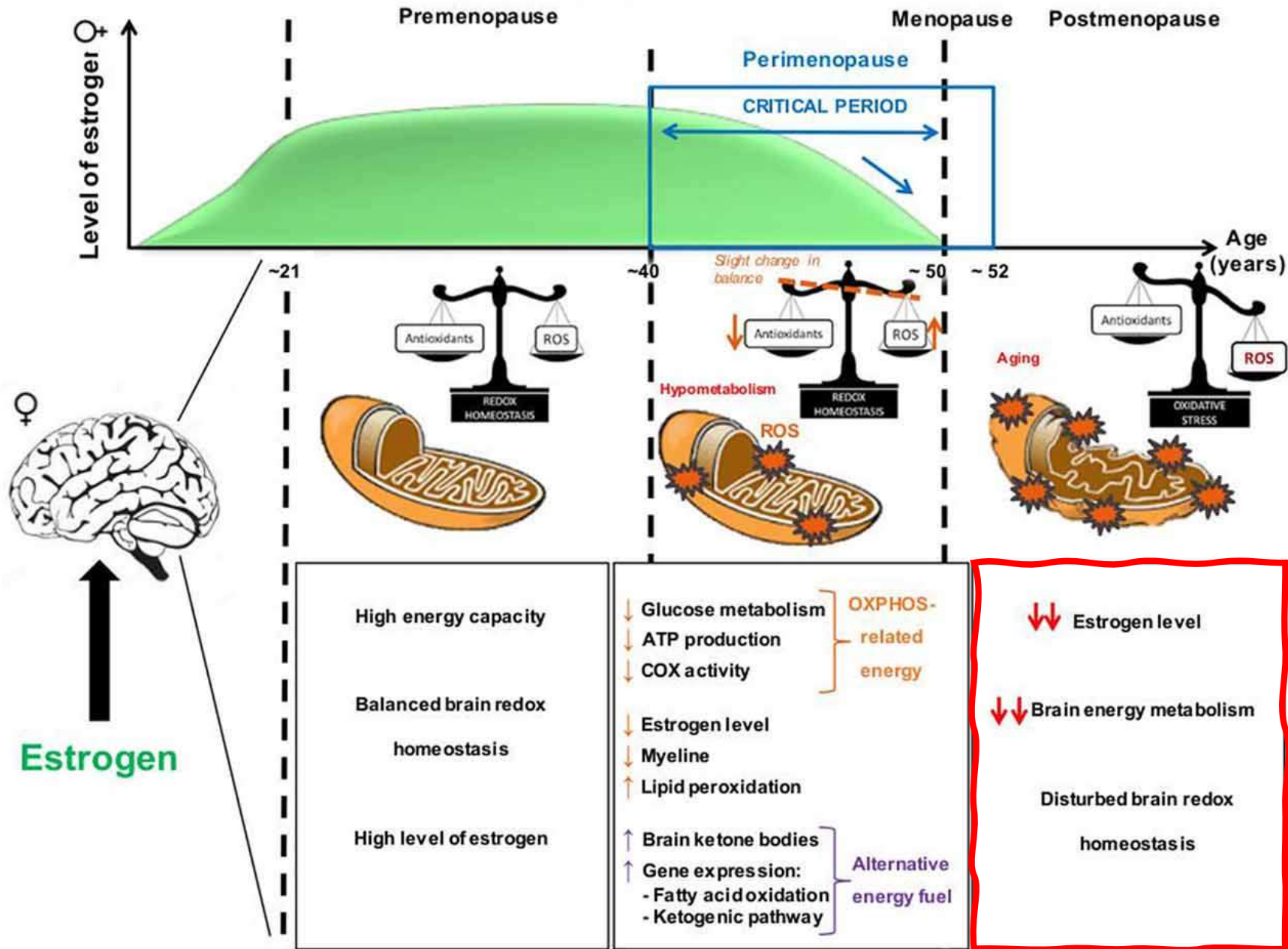


Mitochondria, Estrogen and Female Brain Aging

Imane Lejri^{1,2}, *Amandine Grimm*^{1,2} and *Anne Eckert*^{1,2*}

¹Neurobiology Lab for Brain Aging and Mental Health, Transfaculty Research Platform Molecular and Cognitive Neuroscience, University of Basel, Basel, Switzerland, ²Psychiatric University Clinics, University of Basel, Basel, Switzerland

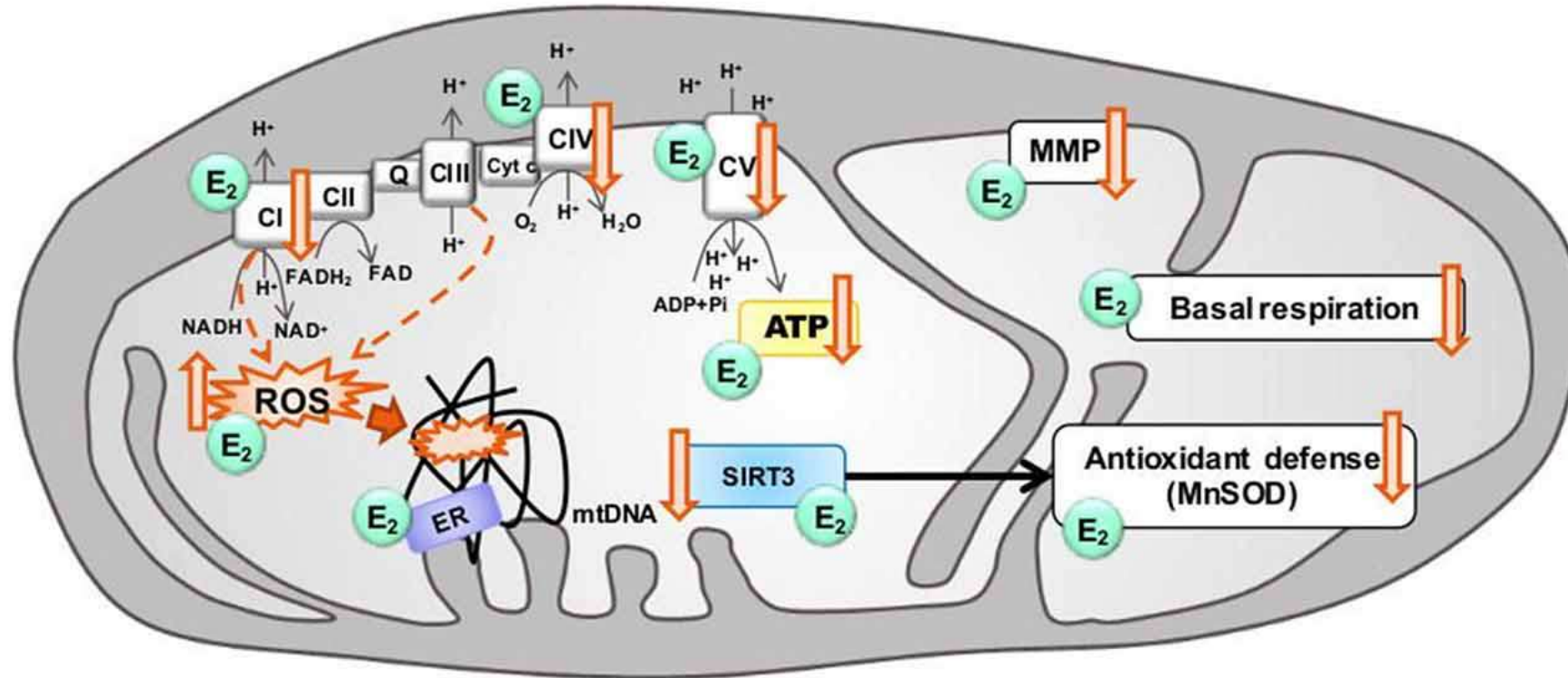
REPRODUCTIVE SENESCENCE



Secuencia potencial de eventos patológicos que ocurren a nivel mitocondrial durante el **envejecimiento** y «el **tiempo crítico**» de **disminución de E2** en el cerebro femenino

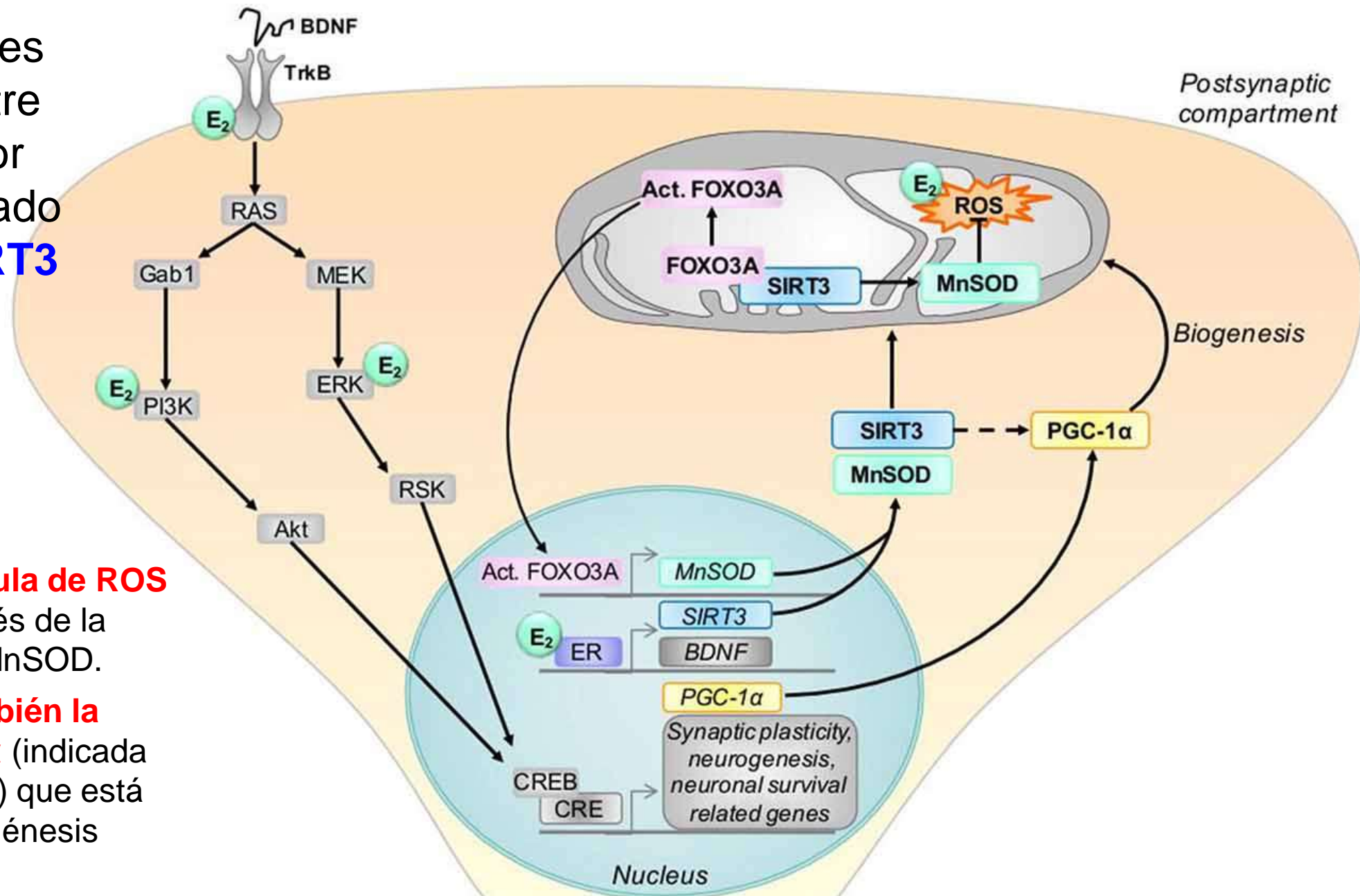
Lejri I, Grimm A and Eckert A (2018) Mitochondria, Estrogen and Female Brain Aging. Front. Aging Neurosci. 10:124. doi: 10.3389/fnagi.2018.00124

Modulación de la función mitocondrial en el envejecimiento por estrógenos.



Se ha demostrado que **E2** aumenta la actividad de la **cadena de transporte de electrones** (ETC), estabiliza el **potencial de membrana mitocondrial** (MMP), previene la producción de **especies reactivas de oxígeno** (ROS) y mejora la respiración basal y la producción de niveles de ATP.

Modelo de posibles interacciones entre **E2**, **BDNF** (factor neurotrófico derivado del cerebro) y **SIRT3** (Sirtuina 3).

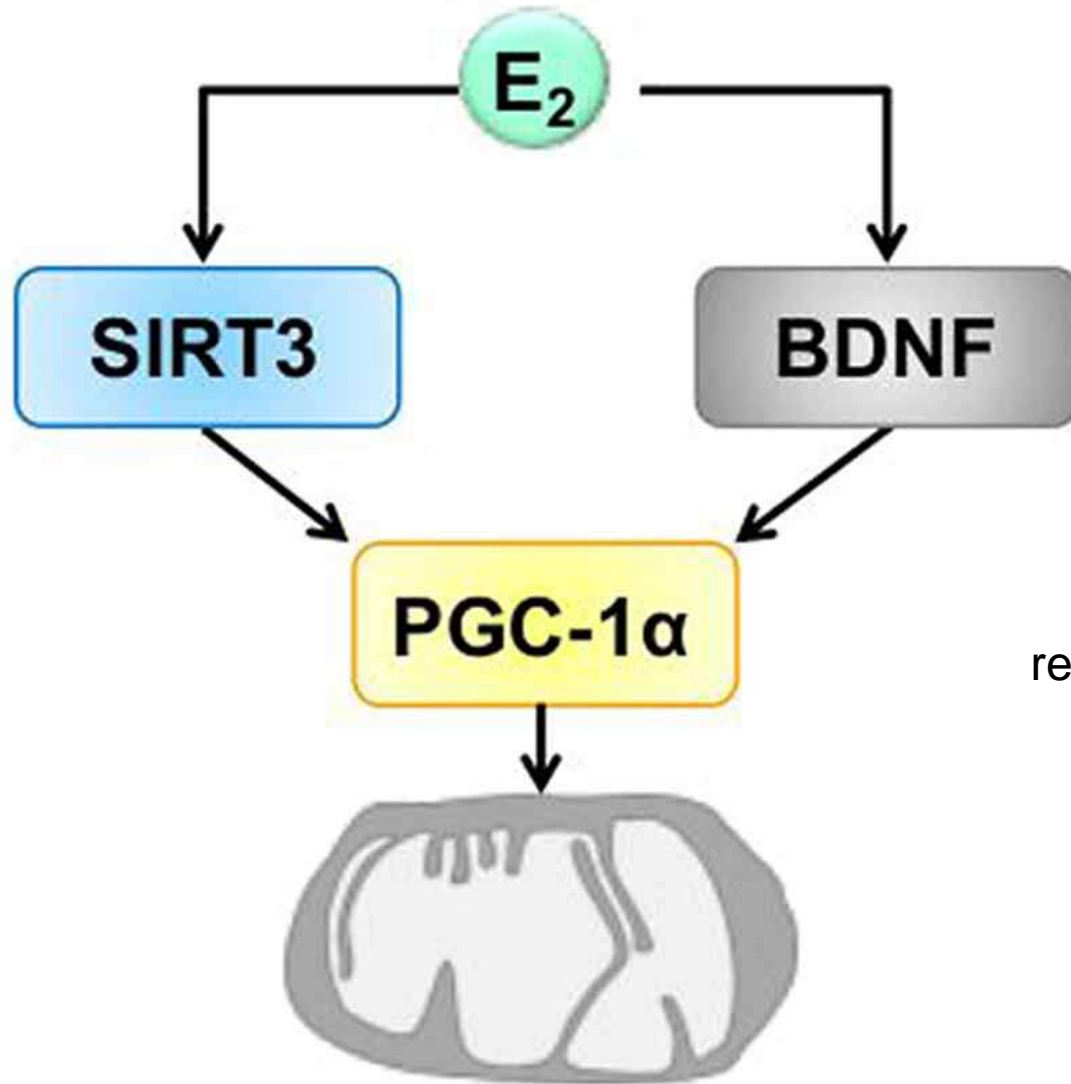


SIRT3 protege a la célula de ROS

directamente a través de la desacetilación de MnSOD.

SIRT3 regula también la expresión de PGC-1α (indicada por la flecha punteada) que está involucrada en biogénesis mitocondrial

Modelo hipotético de la convergencia de **BDNF** y **SIRT3** en las mitocondrias inducidas por estrógenos.



PGC-1α.

receptor gamma activado por proliferador coactivador 1-alfa

Published Ahead of Print on February 15, 2017 as 10.1212/WNL.0000000000003696

Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease

A prospective cohort study

OPEN

Bushra Imtiaz, MD,
MPH

Marjo Tuppurainen, MD,
PhD

Toni Rikkonen, PhD

Miia Kivipelto, MD, PhD

Hilkka Soininen, MD,
PhD

Heikki Kröger, MD, PhD

Anna-Maija Tolppanen,
PhD

ABSTRACT

Objective: To explore the association between postmenopausal hormone therapy (HT) and Alzheimer disease (AD).

Methods: Twenty-year follow-up data from the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention study cohort were used. Self-administered questionnaires were sent to all women aged 47–56 years, residing in Kuopio Province starting in 1989 until 2009, every 5th year. Register-based information on HT prescriptions was available since 1995. Probable AD cases, based on DSM-IV and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association criteria, were identified from the special reimbursement register (1999–2009). The study population included 8,195 women (227 cases of incident AD).

Table 1

Risk of developing Alzheimer disease (AD) among hormone therapy (HT) users (according to type of therapy used) in the whole cohort (n = 8,195)

HT	Incidence of AD/1,000 person-years	Model 1 AD		Model 2 AD	
Any HT use (register-based, since 1995)					
No	1.7	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Yes	1.4	1.10 (0.85-1.40)	0.488	1.10 (0.83-1.40)	0.588
Estrogen use (register-based, since 1995)					
No	1.7	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Yes	1.4	0.98 (0.74-1.30)	0.903	0.92 (0.68-1.20)	0.611
Combination therapy (register-based, since 1995)					
No	1.6	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Yes	1.4	1.10 (0.85-1.50)	0.406	1.10 (0.87-1.50)	0.325
Self-reported estrogen use					
No	1.7	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
Yes	1.5	1.00 (0.82-1.30)	0.750	0.99 (0.75-1.30)	0.928

Model 1: adjusted for age. Model 2: adjusted for age, body mass index, alcohol, smoking, physical activity, occupation status, number of births, menopause status, any cancer, and oophorectomy and hysterectomy.

Table 2

Risk of developing Alzheimer disease (AD) among hormone therapy (HT) users (register-based) with different durations of HT use in the whole cohort (n = 8,195)

	Incidence of AD/1,000 person-years	Model 1		Model 2	
		HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
Duration of estrogen use, y					
None	1.6	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
<1	1.3	0.89 (0.52-1.50)	0.670	0.85 (0.49-1.50)	0.572
1-3	1.6	1.20 (0.71-1.90)	0.539	1.10 (0.66-1.80)	0.728
3-5	1.6	1.20 (0.65-2.10)	0.583	1.10 (0.59-1.90)	0.797
5-10	1.3	0.88 (0.49-1.60)	0.675	0.78 (0.42-1.40)	0.425
>10	0.39	0.29 (0.04-2.10)	0.221	0.26 (0.03-1.80)	0.184
Duration of combination therapy use, y					
None	1.6	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
<1	2.2	1.60 (1.10-2.40)	0.018	1.70 (1.10-2.60)	0.011
1-3	1.3	1.00 (0.60-1.80)	0.889	1.10 (0.62-1.90)	0.786
3-5	0.45	0.35 (0.11-1.10)	0.072	0.36 (0.11-1.10)	0.080
5-10	1.6	1.40 (0.86-2.20)	0.172	1.40 (0.88-2.30)	0.148
>10	1.7	1.50 (0.65-3.30)	0.349	1.40 (0.64-3.30)	0.372

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Model 1: adjusted for age. Model 2: adjusted for age, body mass index, alcohol, smoking, physical activity, occupation status, number of births, menopause status, any cancer, and surgery.

Table 3

Risk of developing Alzheimer disease (AD) among women using postmenopausal hormone therapy (HT) (self-reported) in the whole cohort (n = 8,195)

Postmenopausal HT, y	Incidence of AD/1,000 person-years	Model 1		Model 2	
		HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
None	1.6	1.00 (reference)		1.00 (reference)	
<1	1.8	1.10 (0.69-1.80)	0.607	1.10 (0.69-1.80)	0.644
1-3	1.7	1.10 (0.76-1.50)	0.670	1.00 (0.72-1.50)	0.881
3-5	1.8	1.20 (0.76-1.80)	0.467	1.10 (0.73-1.80)	0.558
5-10	1.3	0.89 (0.61-1.30)	0.571	0.82 (0.55-1.20)	0.323
>10	0.97	0.62 (0.38-1.00)	0.070	0.53 (0.31-0.91)	0.021

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Model 1: adjusted for age. Model 2: adjusted for age, body mass index, alcohol, smoking, physical activity, occupation status, number of births, menopause status, any cancer, and surgery.

A **self administered baseline postal questionnaire** was sent to all women aged **47–56 years** who were residents of Kuopio Province, Eastern **Finland** (**n = 14,220**), in February 1989.
A total of **13.100 (92.1%) women responded**.

Our results do not provide strong evidence for a protective association between postmenopausal HT use and AD or dementia, although we observed **a reduced AD risk among those with long-term self-reported HT use**.

Nuestros resultados no proporcionan pruebas contundentes de una asociación protectora entre el uso de TH posmenopáusica y la EA o la demencia, aunque observamos un **riesgo de EA reducido entre aquellas que reportaron uso de TH a largo plazo**.



THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?**
- Conclusiones y pautas para la reflexión.



ORIGINAL ARTICLE | [ARTICLES IN PRESS](#), 104098

Menopausal symptoms and hormone therapy in women with multiple sclerosis: a baseline-controlled study

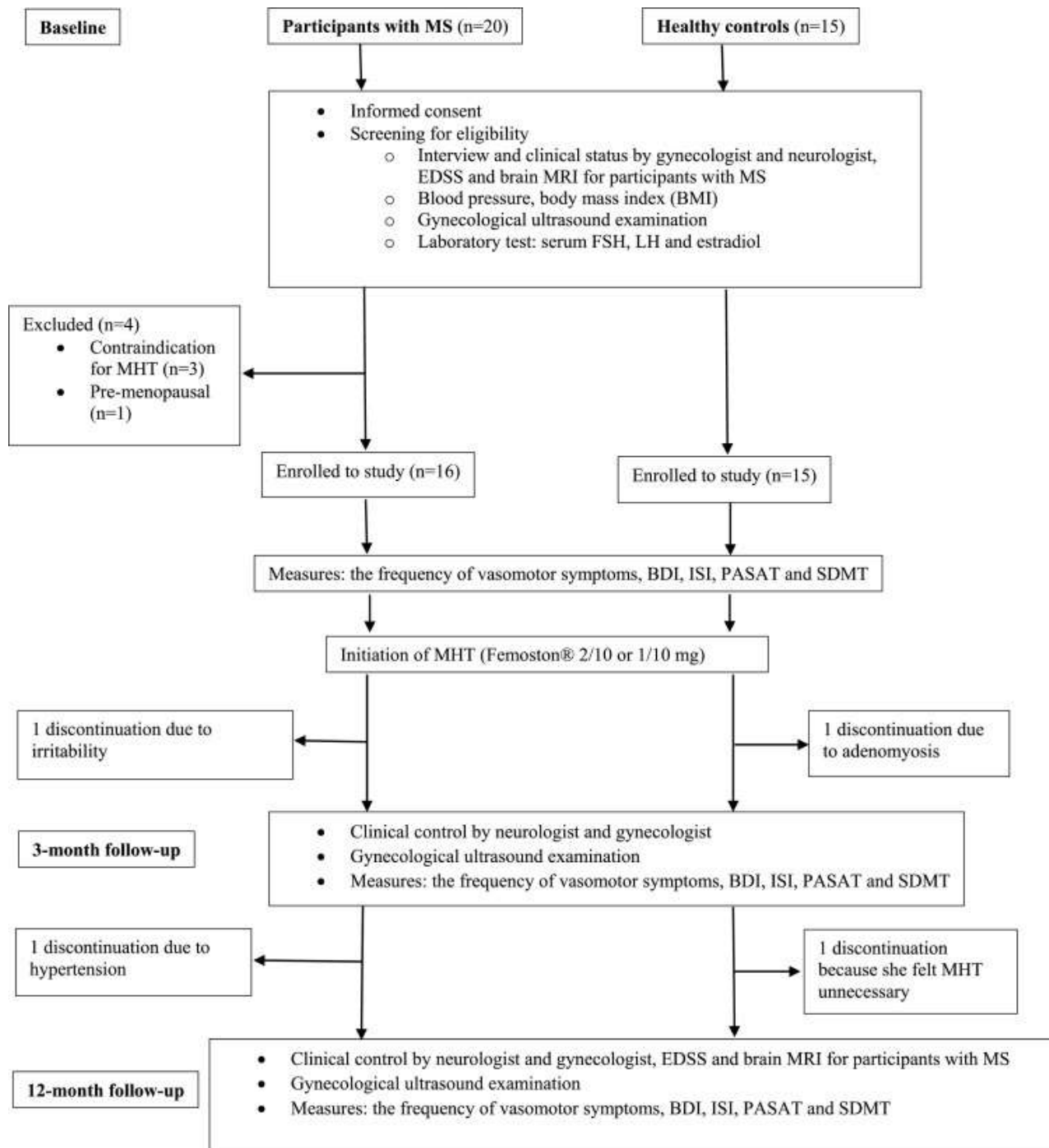
[Laura Juutinen](#)   • [Katja Ahinko](#) • [Helena Tinkanen](#) • [Eija Rosti-Otajärvi](#) • [Marja-Liisa Sumelahti](#)

Open Access • Published: August 08, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104098>



- ❑ Depression, sleep disturbances, and cognitive difficulties impair the **quality of life in people with multiple sclerosis (MS)**.
- ❑ Similar symptoms are also frequent **during the menopausal transition**.
- ❑ In clinical practice, it is important to consider the multifactorial causes of these overlapping symptoms and the potential benefits of menopausal hormone therapy (MHT).
- ❑ The objective of this study was **to evaluate vasomotor symptoms (VMS)**, mood, sleep, and cognition of menopausal women with and without MS **at baseline and during one year of MHT**.

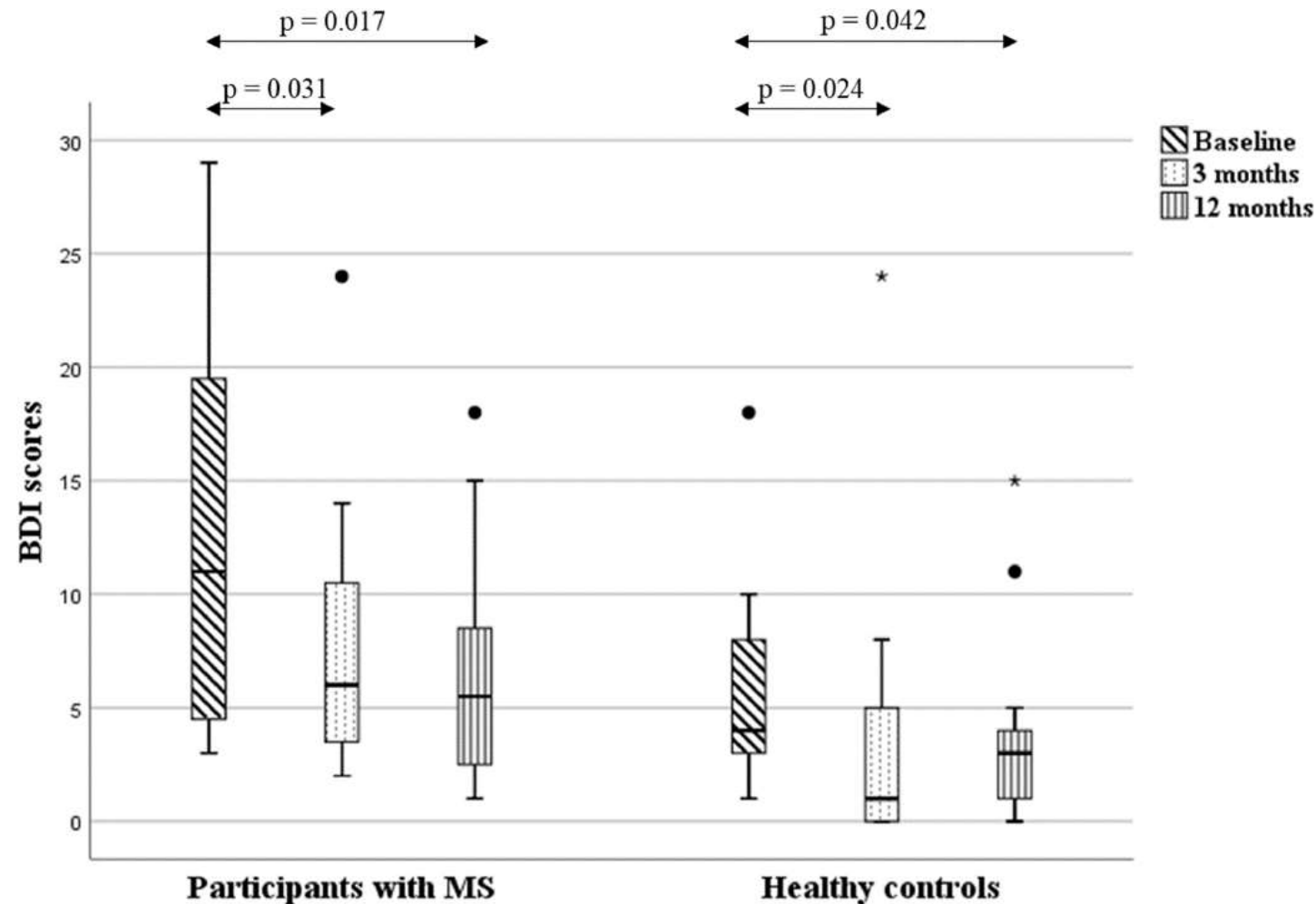
Flow chart of study protocol and progression.



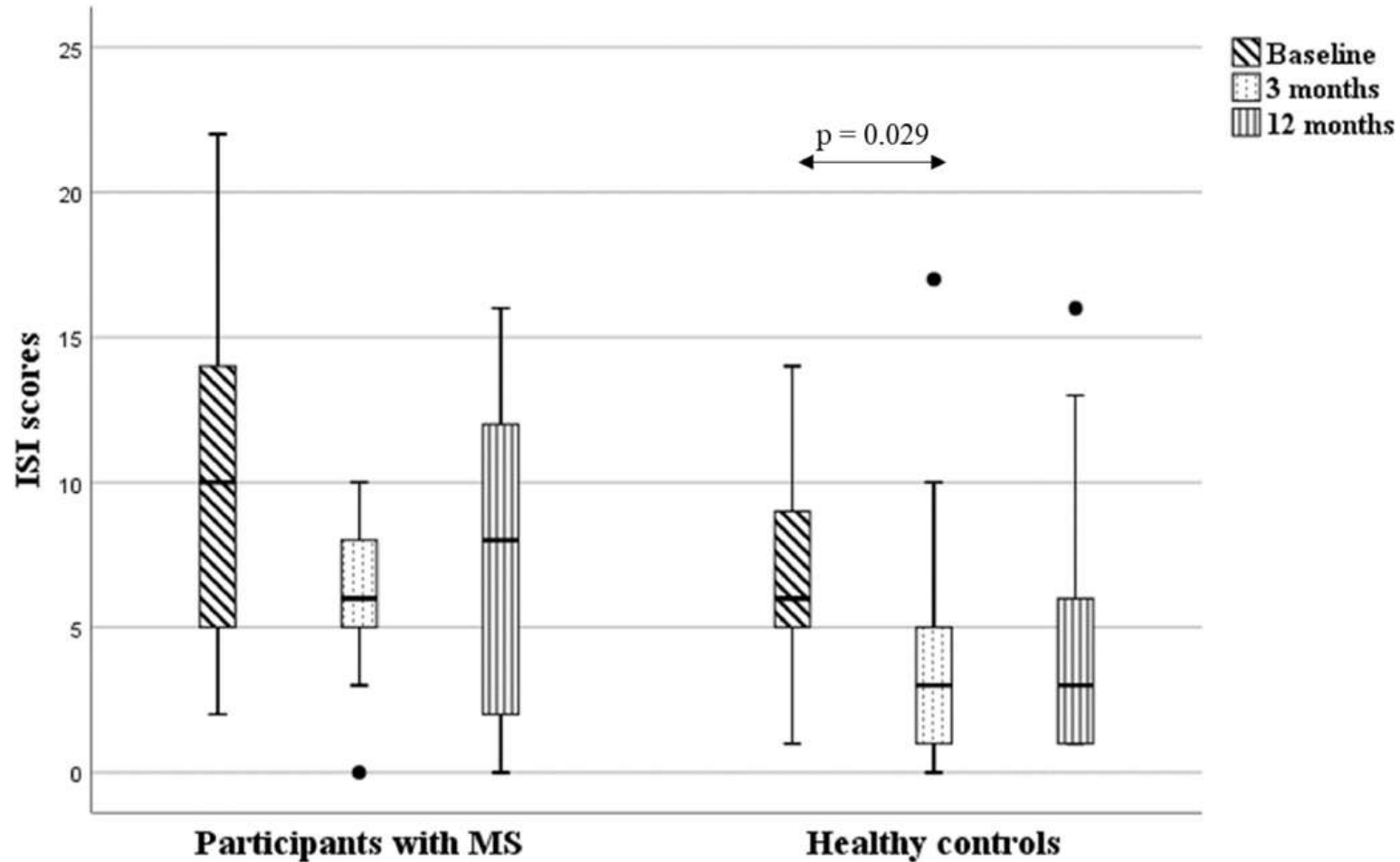
MS, multiple sclerosis; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MRI, magnetic resonance imaging; BMI, body mass index; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; MHT, menopausal hormone therapy; BDI, Beck Depression Inventory; ISI, Insomnia Severity

Juutinen L, Ahinko K, Tinkanen H, et al.,
Menopausal symptoms and hormone therapy in women with multiple sclerosis: a baseline-controlled study *Multiple Sclerosis and Related Disorders* DOI: 10.1016/j.msard.2022.104098

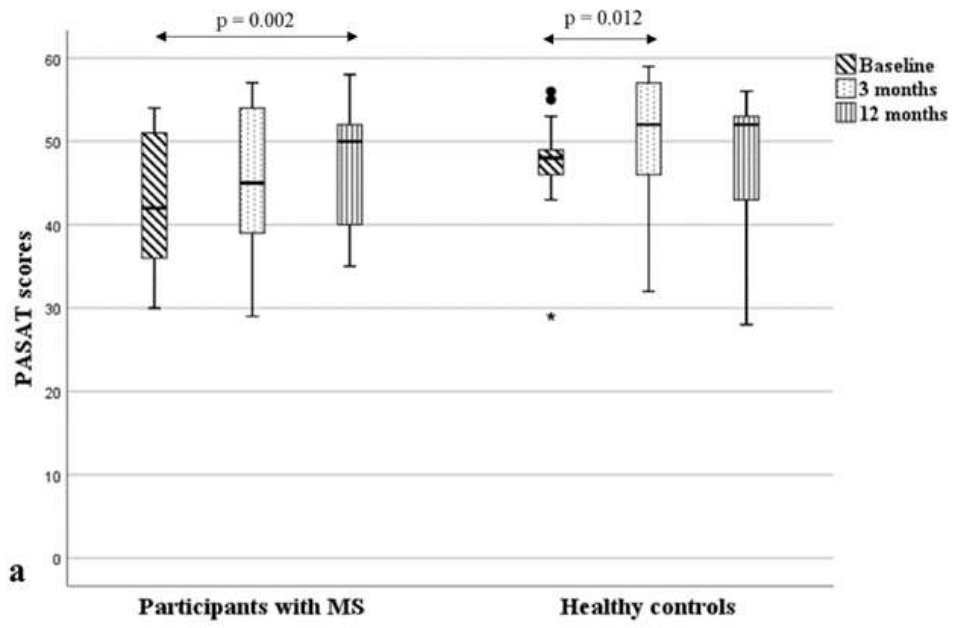
Boxplot showing median, interquartile range, minimum and maximum of **BDI (Beck Depression Inventory) scores** in participants with **MS** and **healthy controls**.



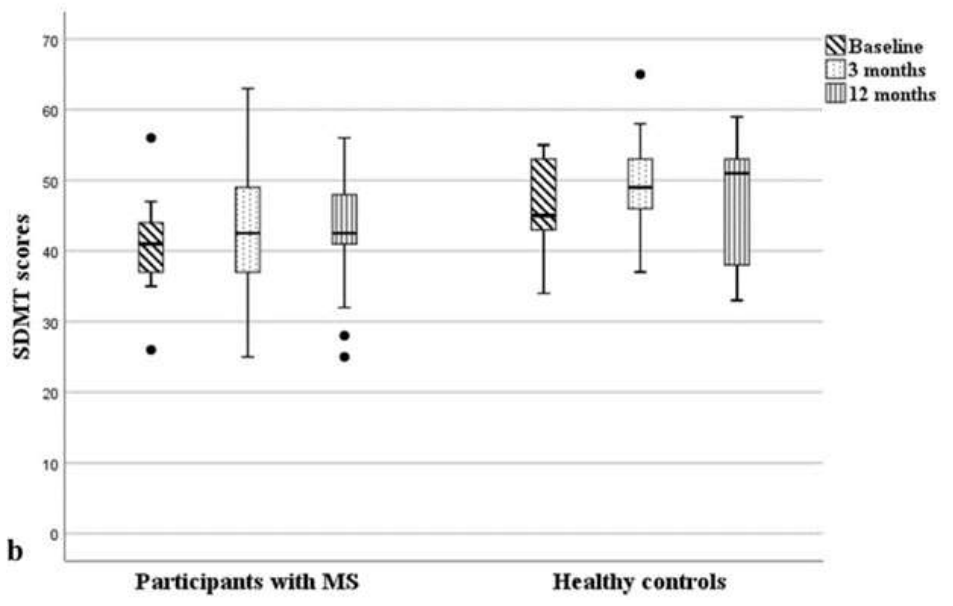
Boxplot showing median, interquartile range, minimum and maximum of **ISI (Insomnia Severity) scores** in participants with **MS** and **healthy controls**.



Boxplot showing median, interquartile range, minimum and maximum of



a) **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)** and



a) **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)** scores participants with MS and healthy controls.

Conclusion



1. Las **mejoras en los síntomas vasomotores, depresivos e insomnio observados durante un año de THM son alentadoras** y sugieren que se justifican estudios más grandes controlados con placebo de THM en mujeres con EM.
2. Cognitive implications were inconclusive because the findings in PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) likely result from practice effect.
3. **La THM no mostró ningún efecto adverso sobre la actividad de la EM** y se espera que el aumento de los datos de seguridad facilite el reclutamiento de pacientes para futuros estudios.

RESEARCH ARTICLE



Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy

Yu Jin Kim¹ | Maira Soto^{1,2} | Gregory L Branigan^{1,2,4} | Kathleen Rodgers^{1,2} |
Roberta Diaz Brinton^{1,2,3}

¹ Center for Innovation in Brain Science, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA

² College of Medicine, Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, Arizona, USA

³ College of Medicine, Department of Neurology, University of Arizona, Tucson,

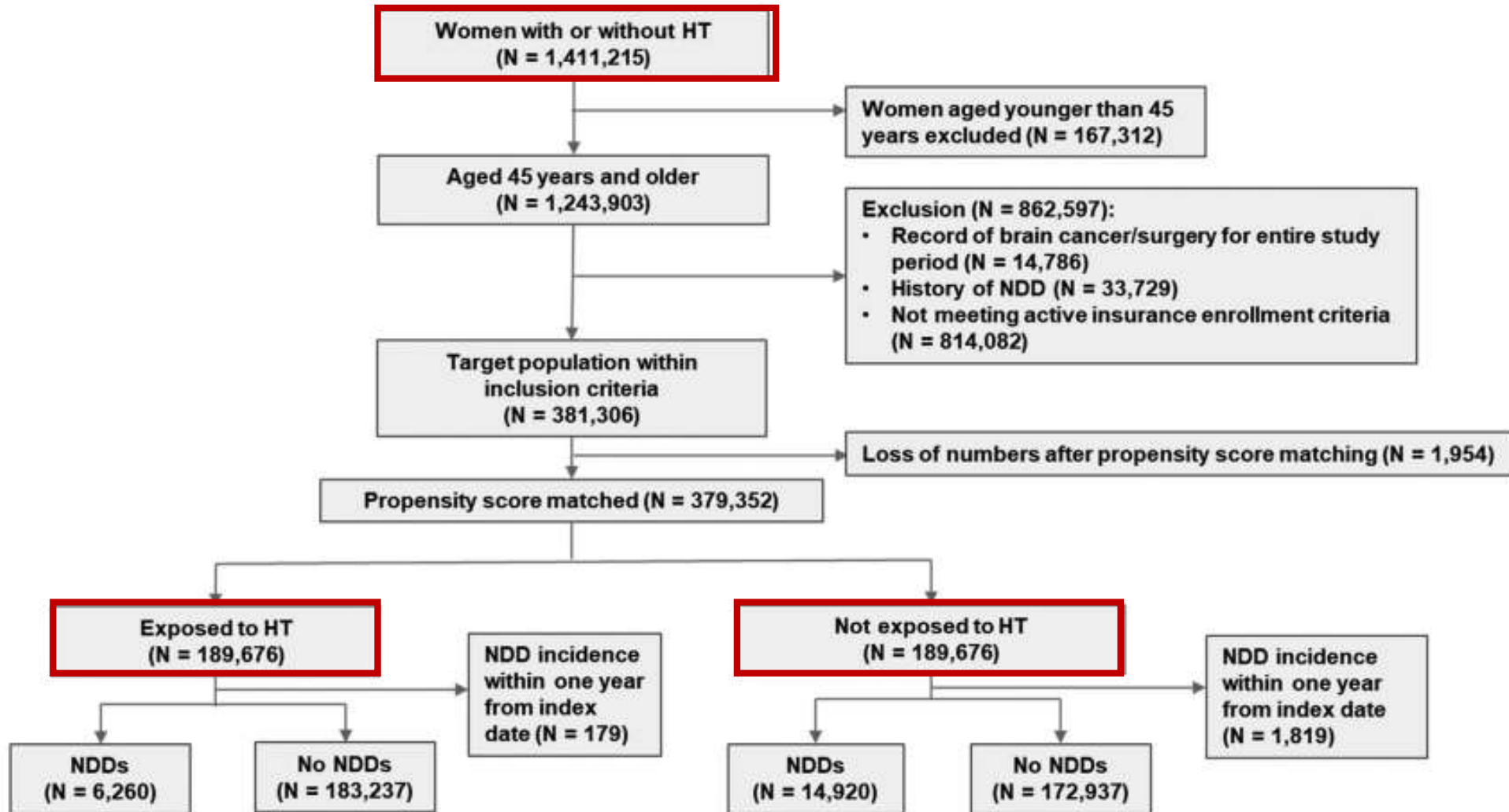
Abstract

Introduction: The impact of menopausal hormone therapy (HT) on age-associated Alzheimer's and neurodegenerative diseases (NDDs) remains unresolved. To determine the effect of HT, formulation, type, and duration on risk of NDDs, a retrospective analysis was performed using a 10-year Humana claims dataset.

Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement* (N Y). 2021 May 13;7(1):e12174. doi: 10.1002/trc2.12174. PMID: 34027024; PMCID: PMC8118114.

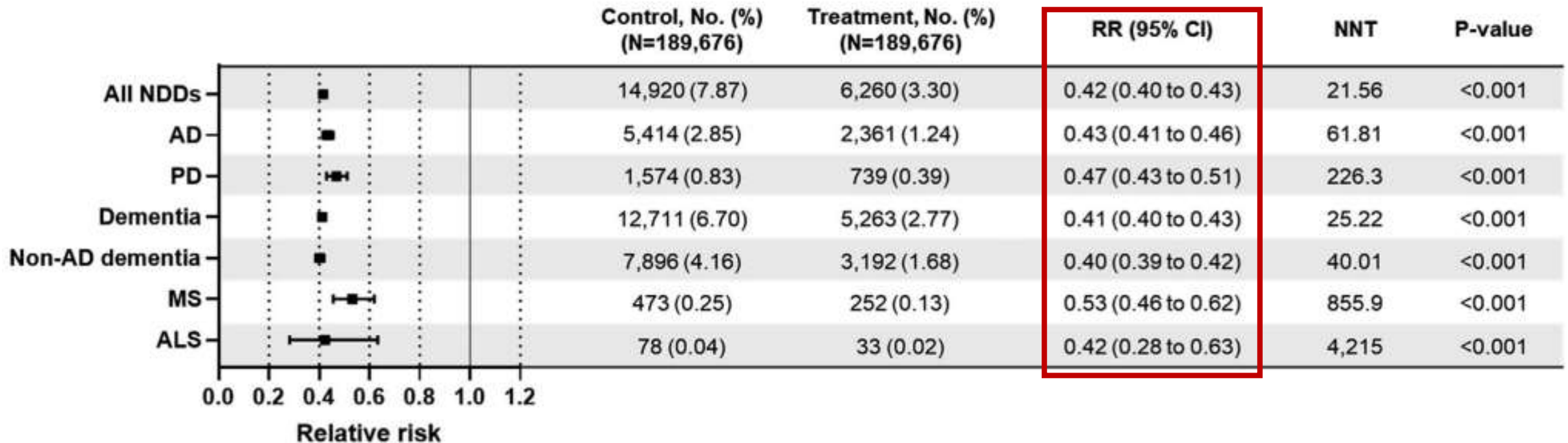


Diseño de estudio para un análisis retrospectivo de la asociación entre **terapia hormonal** (HT) menopáusica y el riesgo de **enfermedades neurodegenerativas** (NDD).



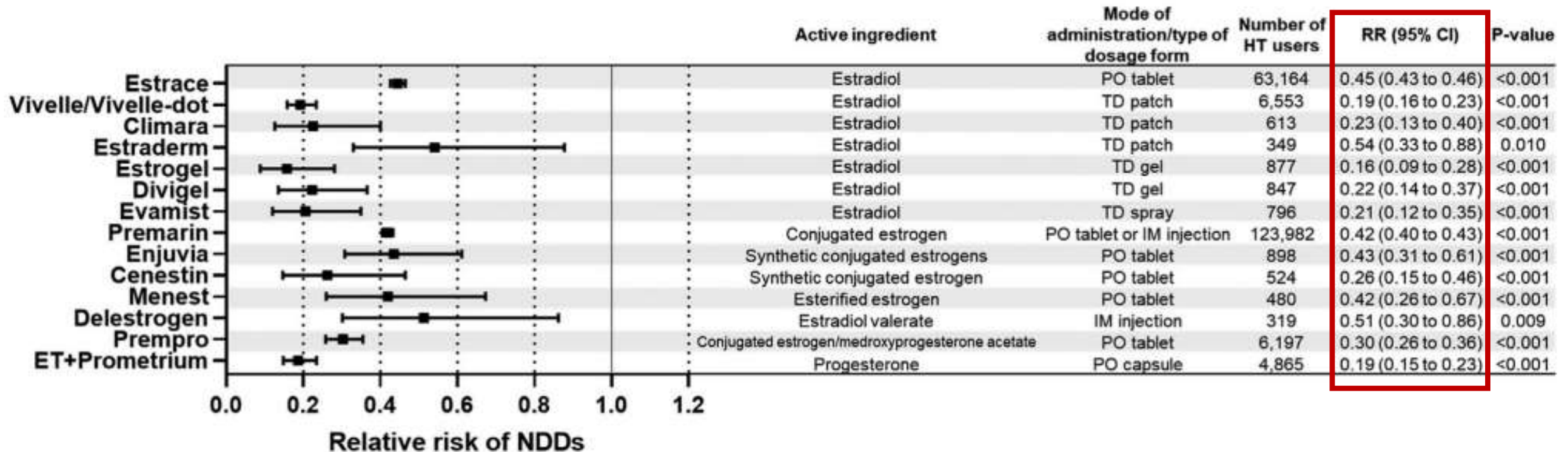
Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement* (N Y). 2021 May 13;7(1):e12174. doi: 10.1002/trc2.12174. PMID: 34027024; PMCID: PMC8118114.

Riesgo relativo (RR) de enfermedades neurodegenerativas combinadas (NDD), enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), demencia, esclerosis múltiple (MS) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS) en usuarias de terapia hormonal (HT) en la menopausia



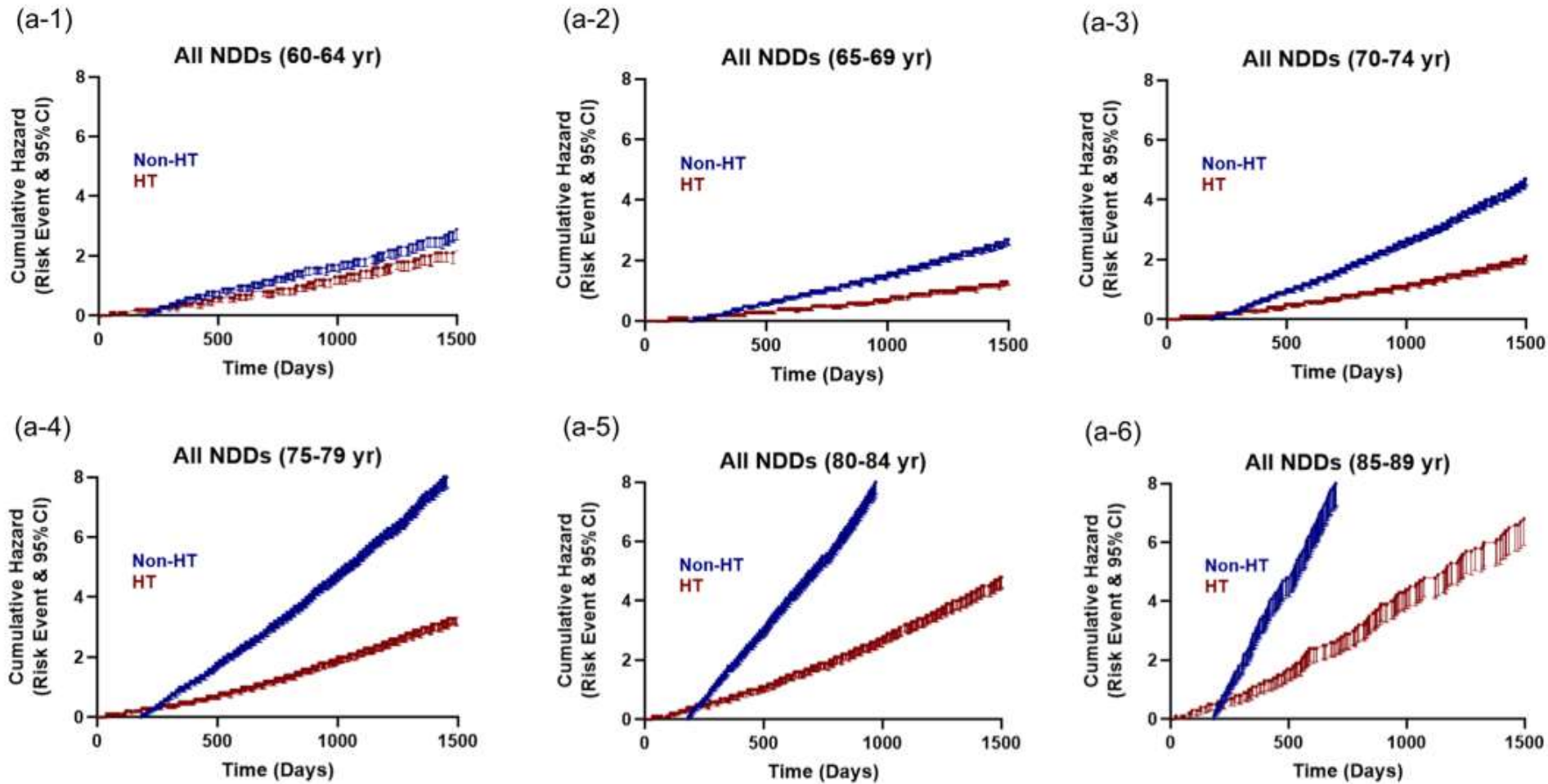
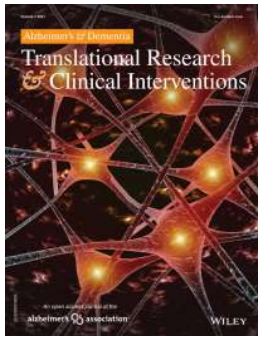
Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021 May 13;7(1):e12174. doi: 10.1002/trc2.12174. PMID: 34027024; PMCID: PMC8118114.

RR de combinado NDD en mujeres que reciben **diferentes tipos de TH**;
indica que el uso de TH se asoció con un
riesgo significativamente reducido de NDD.



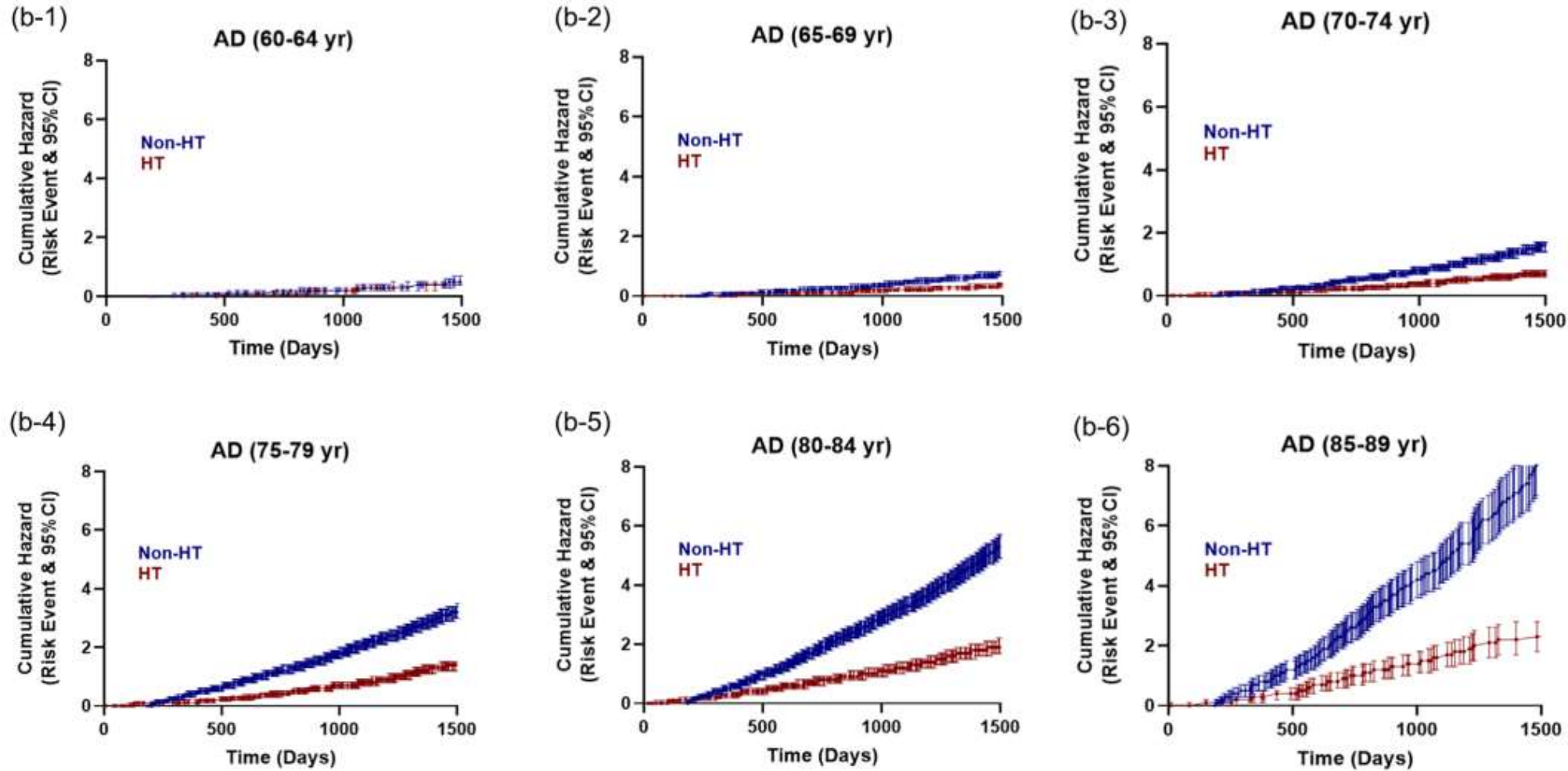
Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement* (N Y). 2021 May 13;7(1):e12174. doi: 10.1002/trc2.12174. PMID: 34027024; PMCID: PMC8118114.

Razones de **riesgo por edad** que indican un riesgo reducido de **enfermedades neurodegenerativas** (NDD, A), en mujeres a las que se les recetó al menos **una terapia hormonal aprobada FDA**



TH (rojas) en comparación con mujeres a las que **no se les recetó TH (azules)** en 6 diferentes grupos de edad

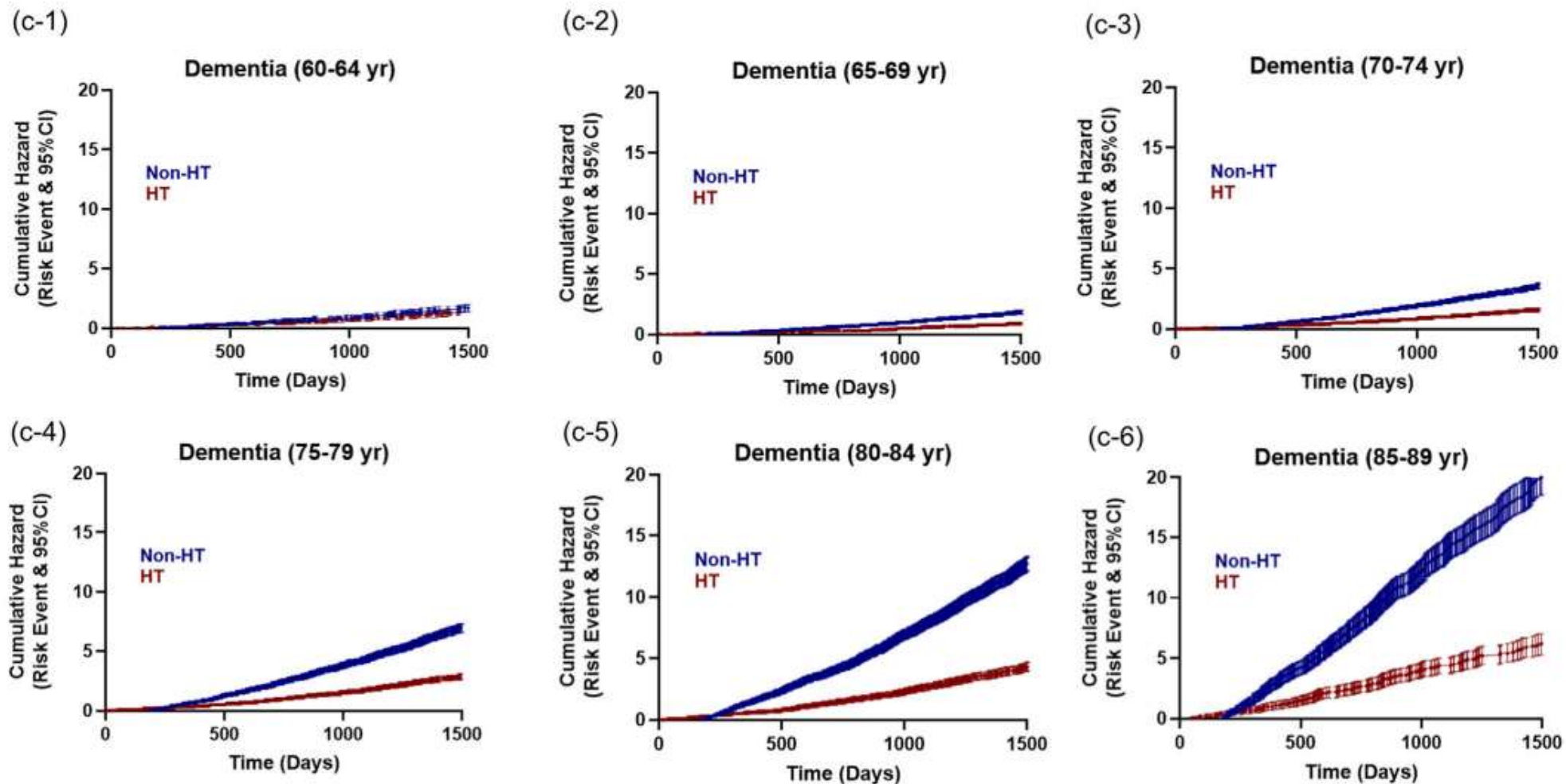
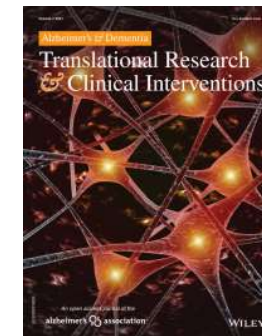
Cocientes de riesgos instantáneos **por edad** que indican un riesgo reducido de **enfermedad de Alzheimer (AD, B)** en mujeres a las que se les recetó al menos **una terapia hormonal aprobada FDA**



TH (rojas) en comparación con mujeres a las que **no se les recetó TH (azules)** en **6 diferentes grupos de edad**

Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement* (N Y). 2021 May 13;7(1):e12174. doi: 10.1002/trc2.12174. PMID: 34027024; PMCID: PMC8118114.

Razones de riesgo por edad que indican un riesgo reducido de **demencia (C)** en mujeres a las que se les recetó al menos **una terapia hormonal aprobada FDA**

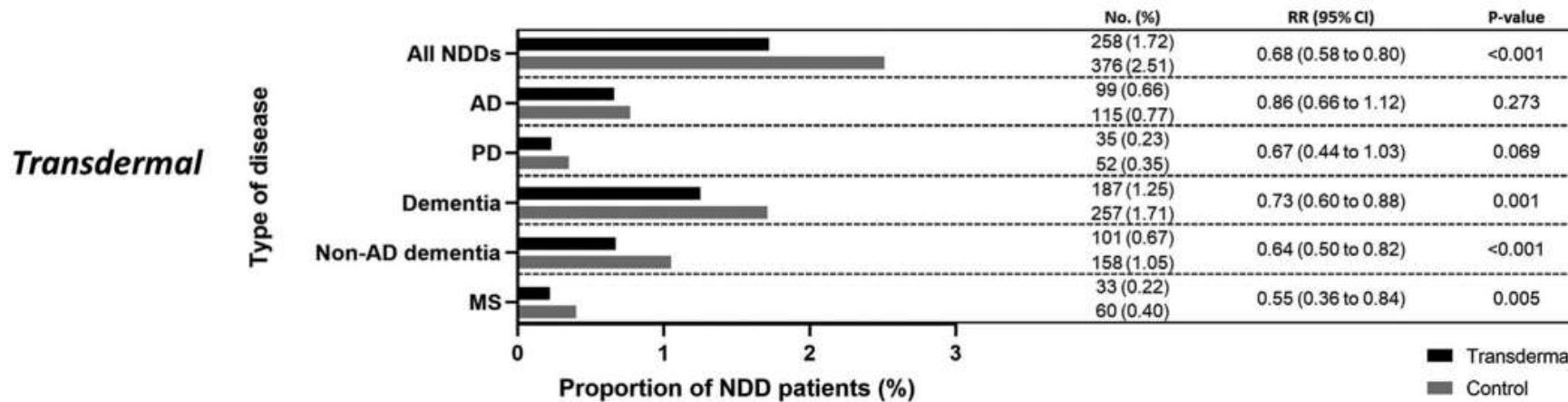
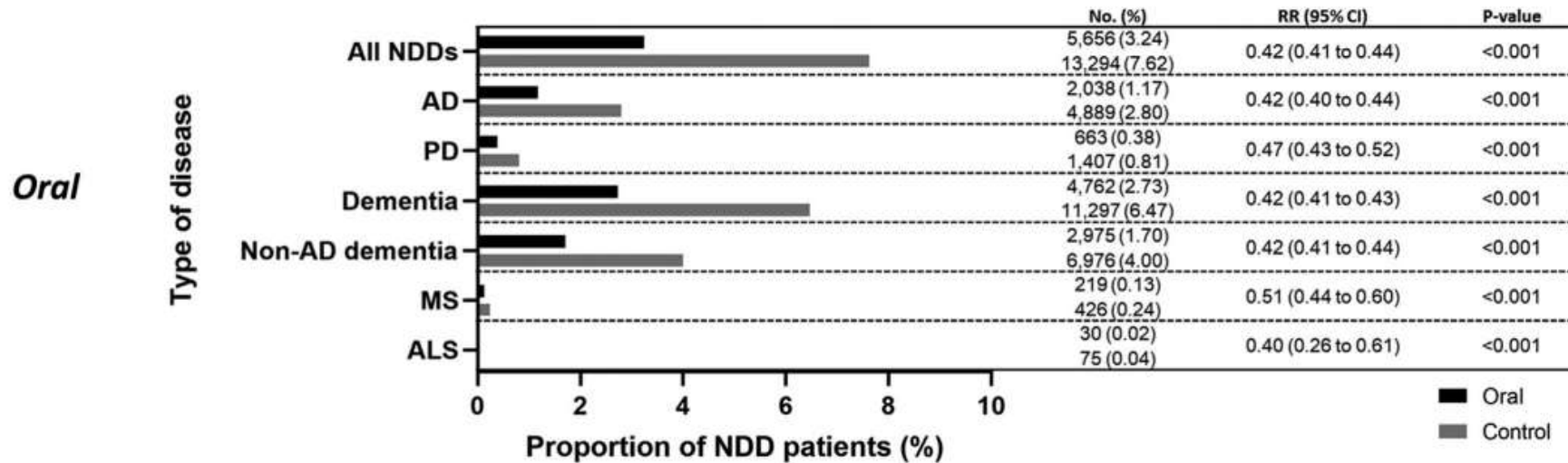


TH (rojas) en comparación con mujeres a las que **no se les recetó TH (azules)** en **6 diferentes grupos de edad**

Kim YJ, Soto M, Branigan GL, Rodgers K, Brinton RD. Association between menopausal hormone therapy and risk of neurodegenerative diseases: Implications for precision hormone therapy. *Alzheimers Dement* (N Y). 2021 May 13;7(1):e12174. doi: 10.1002/trc2.12174. PMID: 34027024; PMCID: PMC8118114.



Vía de administración de la terapia hormonal (TH) y riesgo relativo de enfermedades neurodegenerativas (END): (A) oral y (B) transdérmica.



La reducción del riesgo fue significativa para la demencia por cualquier causa y esclerosis múltiple (MS) en mujeres que recibieron TH oral o transdérmica.

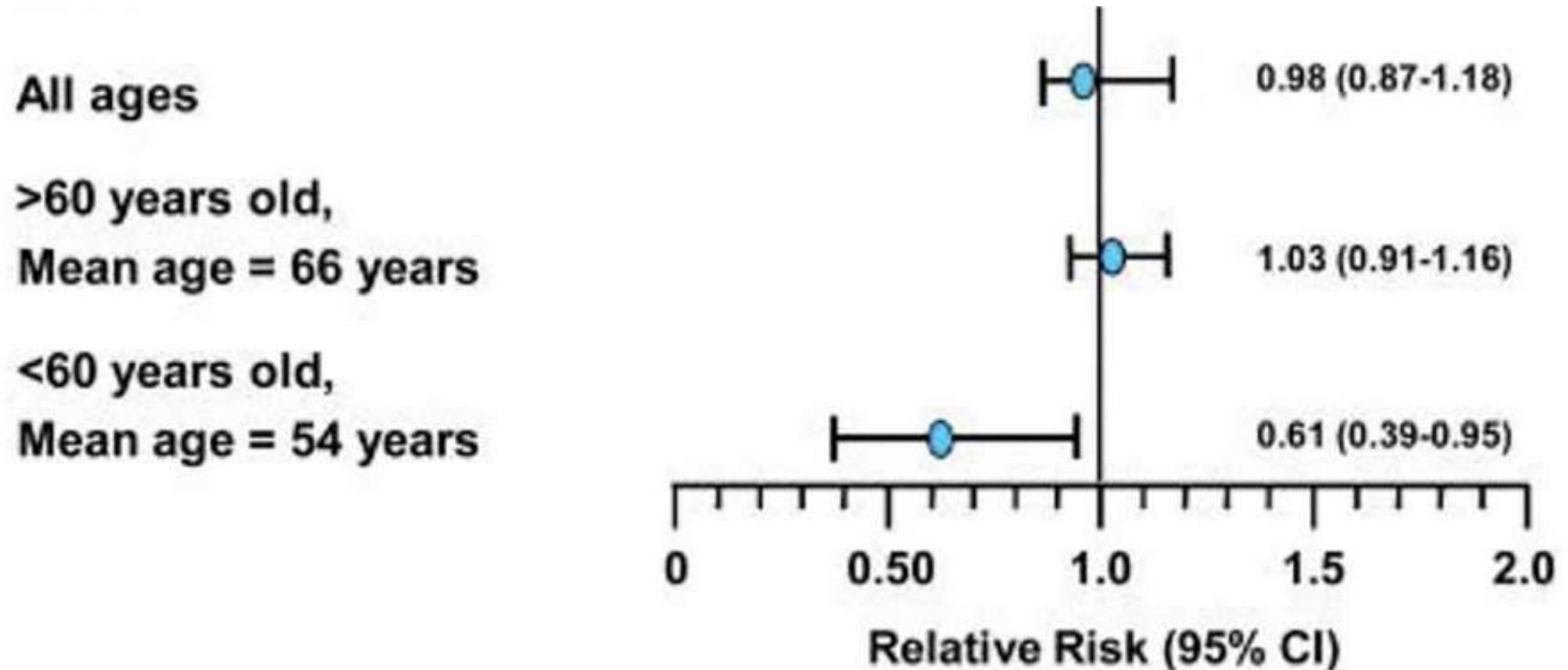
AD, enfermedad de Alzheimer; ALS, esclerosis lateral amiotrófica; PD, enfermedad de Parkinson

IC, confianza intervalo; RR, riesgo relativo

THM y enfermedades neurodegenerativas

- La función cerebral durante la menopausia.
- Esteroides sexuales y función cerebral; papel del E2 y la P4.
- ¿Existen razones alternativas para el empleo de la THM clásica?
- Sueño y menopausia: un caballo de batalla en clínica diaria.
- Menopausia y depresión: ¿casualidad o causalidad?
- THM y su papel en la depresión; ¿y las guías internacionales?
- Climaterio tardío, demencias (EA) y posible papel de la THM.
- ¿Mejora la THM la evolución de otras enfermedades neurológicas?
- Conclusiones y pautas para la reflexión.**

Relative risks (and 95% CI) for **total mortality** associated with **hormone replacement therapy**



meta-analysis of 30 randomized controlled trials in 26,708 women (followed for 119,118 women-years).

Reducción de mortalidad con THM

Características del estudio	Primer autor, año	OR (CI 95%)
Metanálisis de observacionales	Chen WY, 2006	0.78 (0.69-0.90)
Metanálisis de ECA	Chen WY, 2006	0.73 (0.52-0.96)
Cálculo bayesiano de metanálisis	Chen WY, 2006	0.72 (0.63-0.92)
Grupos combinados del WHI	Stefanick, ML, 2006	0.70 (0.62-0.82)
13 años, acumulado del WHI (CE)	Hsia J, 2006	0.78 (0.59-1.03)
13 años WHI (CE + MPA)	Hsia J, 2006	0.88 (0.70-1.10)
Metanálisis Cochrane solo ECA	Harman SM, 2014	0.70 (0.52-0.95)
DOPS E2 solo (ECA)	Post WS, 1991	0.66 (0.41-1.08)
DOPS E2/NETA secuencial ECA	Post WS, 1991	0.57 (0.30-1.08)
Registro finés pre WHI (observ)	Fournier A, 2008	0.57 (0.48-0.66)
Registro finés post WHI (observ)	Fournier A, 2008	0.46 (0.32-0.64)
Datos con E2 Finlandia (observ)	Santen RJ, 2012	0.63 (0.62-0.65)

Consistencia de los resultados para reducción de **mortalidad por todas las causas** con E o E+P durante al menos 5 años de **THM en mujeres edad < 60 años.**

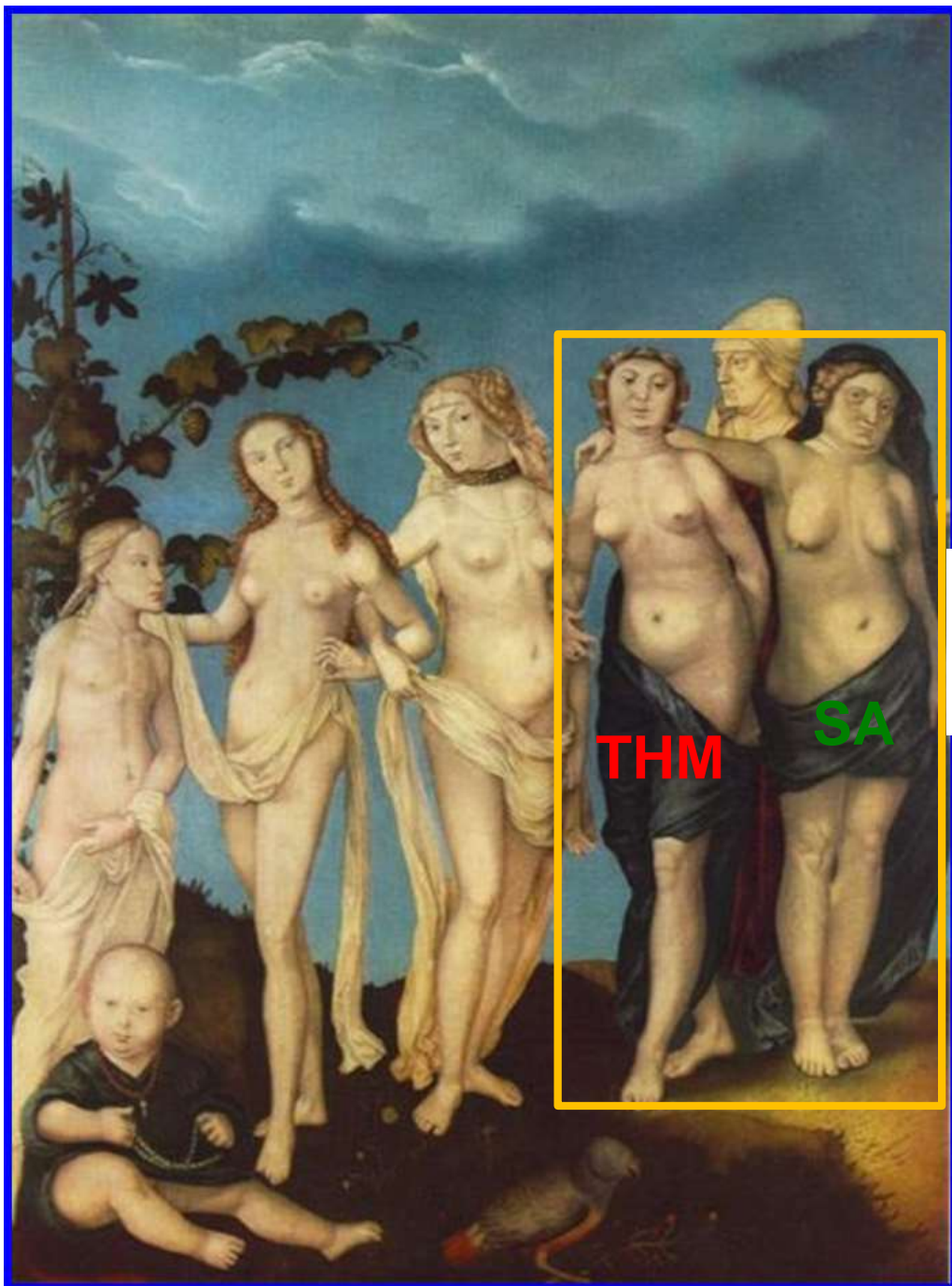
DOPS, Danish Osteoporosis Prevention Study

Lobo, R. Hormone-replacement therapy: current thinking. Nat Rev Endocrinol 13, 220–231 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164>

Esteroides sexuales y función cerebral.

CONCLUSIONES.

- ❑ Toda la evidencia disponible de estudios transversales sugieren **relaciones entre menopausia – depresión – déficit de cognición.**
- ❑ Los **estudios longitudinales con muy distintas poblaciones apuntan** en el mismo sentido
- ❑ La **THM parece mejorar todos los síntomas depresivos** y reducir el RR de diagnósticos de depresión.
- ❑ Existe alguna evidencia de que la **THM reduce el riesgo de desarrollar demencias** y enfermedad de **Alzheimer**, así como **mejorar la EM.**
- ❑ Tenemos **mecanismos de plausibilidad biológica** que explican todas esas acciones de los estrógenos a nivel cerebral.
- ❑ Son necesarios **ECA prospectivos y bien diseñados** que nos permitan avanzar en el futuro en estos extremos.



“Las siete edades de la mujer”
Hans Baldung.

Óleo sobre tabla, 96.5 x 74 cm.
Museum der Bildenden Künste.
Leipzig

**“Riesgo, incertidumbre e ignorancia han sido los males de nuestro tiempo.
Los pueblos y las personas que han tenido éxito se han preocupado de cambiar el tercer factor.
El riesgo y la incertidumbre son fijos”**

John Maynard Keynes, 1929

Título europeo de máster universitario

Máster en climaterio y menopausia



Ofrece:

- **BECAS** parciales para Hispanoamérica.
- Becas docentes **10% a asistentes al congreso SCHOMM'2024.**
- Grupos de Alto Rendimiento Académico, GARA
- Grupos Médicos Generalistas

Solicite información al

Prof. José Luis Neyro

Coordinador Internacional de Tutorías

doctorneyro@gmail.com

Más información y visita virtual en:

www.mastermenopausia.es

Avales:



info@unimastercym.org



Universidad Veracruzana

Posible papel de la THM en la prevención de enfermedades neurodegenerativas de la mujer



doctorneyro@gmail.com



[@doctorneyro](https://twitter.com/doctorneyro)



José L. Neyro



José Luis Neyro