

Uso simultáneo de anticonceptivos y terapia hormonal de reemplazo en mujeres que reciben psicofármacos. De la teoría a la práctica de la salud integral

Simultaneous use of contraceptives and hormone replacement therapy in women receiving psychoactive drugs. From theory to integral health practice

Silvina Mazaira¹, Mariana Giménez²

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.485>

Resumen

La sexualidad de las personas con trastornos mentales es una temática habitualmente teñida de prejuicios y estigma. Las mujeres con trastornos mentales severos presentan mayor vulnerabilidad a padecer enfermedades de transmisión sexual, ser víctimas de violencia de género y tener embarazos no intencionales. En adultas y adolescentes, las relaciones sexuales bajo la influencia del alcohol o de otras drogas, o en momentos de descompensación de su cuadro de base son a menudo no planificadas, con parejas de riesgo, sin métodos anticonceptivos y con menor capacidad para negociar prácticas sexuales seguras. Desde una perspectiva de género y de derechos humanos, en la atención de mujeres con trastornos mentales, es necesario incluir los derechos sexuales y reproductivos como parte del tratamiento. Por tal motivo, hablar con nuestras pacientes sobre sus deseos de tener hijos, o no, sobre su vida sexual y la provisión de un método anticonceptivo acorde a su elección y necesidades, forma parte de la consulta psiquiátrica. Los anticonceptivos hormonales están ampliamente utilizados a nivel global, constituyendo uno de los grupos de fármacos más prescritos. Se estima que más de 100 millones de mujeres los consumen para evitar el embarazo, como tratamiento de los sangrados abundantes, las menstruaciones dolorosas o el acné. Resultan de la combinación de derivados estrogénicos y progestágenos, o progestágenos solos. En esta revisión se focalizará en la descripción de los diversos métodos anticonceptivos hormonales, en la terapia hormonal de reemplazo y en las particularidades del uso simultáneo con psicofármacos en mujeres tratadas por trastornos psiquiátricos.

Palabras clave: Anticonceptivos - Estrógenos - Progestágenos - Terapia hormonal de reemplazo - Psicofarmacología.

Abstract

Sexuality in people with mental disorders is a topic usually tinged with prejudice and stigma. Women with severe mental disorders are more exposed to suffer sexually transmitted diseases, becoming victims of gender violence and being involved with unintended pregnancies. In adults and adolescents, sexual intercourse under the influence of alcohol or other drugs, or during worsening or exacerbation of baseline symptoms or condition, are often unplanned, unprotected, with casual partners from high risk groups, without contraceptive methods and with less capacity to agree or deny safe sexual practices. Sexual and reproductive rights as well as gender perspective need to be considered an integral part of women with mental disorders health being and treatment. For this reason, discussing with patients about their desire

RECIBIDO 8/11/2022 - ACEPTADO 15/1/2023

¹Médica especialista en psiquiatría. Hospital de Emergencias Psiquiátricas "T. de Alvear", Buenos Aires, Argentina. Docente del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA. Presidenta del Capítulo de Salud Mental y Psiquiatría Perinatal de APSA. Presidenta honoraria del Capítulo de Salud Mental de las Mujeres de APSA.

²Médica especialista en psiquiatría. Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero", Buenos Aires, Argentina. Docente del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Autora correspondiente:

Silvina Mazaira

smazaira20@gmail.com



or not to have children, their sexual life and provide them the most adequate options of contraceptive methods taking into consideration their needs so that and informed decision should be part of the psychiatric consultation. Hormonal contraceptives are widely used globally, being one of the most prescribed groups of drugs. It is estimated that more than 100 million women take oral contraceptives to prevent pregnancy, to treat menstrual pain and/or menstrual heavy bleeding or to control acne. Oral contraceptives result from the combination of estrogen and progestin derivatives, or progestins alone. This review will focus on the description of each hormonal contraceptive methods and hormone replacement therapy and the special features of their concomitant use with psychotropic drugs during treatment of women with psychiatric disorders.

Key words: Contraceptives - Estrogens - Progestins - Hormone replacement therapy - Psychopharmacology.

Introducción

Los trastornos mentales son altamente prevalentes. En Argentina, la prevalencia de vida de cualquier trastorno mental en mayores de 18 años de edad fue de 29,1 %, siendo los diagnósticos más frecuentes los trastornos de ansiedad (16,4 %) y los trastornos del estado de ánimo (12,6 %) (Stagnaro, 2018). Se ha demostrado en estudios epidemiológicos que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer trastornos afectivos y de ansiedad, con una probabilidad 1.3 a 2.6 veces mayor que los hombres (Seedat, 2009).

La edad de inicio de los trastornos mentales es temprana, siendo la mediana de edad de inicio de 20 años para la población argentina (Cía, 2018). Hay una superposición entre los trastornos mentales y el período de edad fértil de las mujeres, que persiste durante largo tiempo ya que tanto el curso de los síntomas como la duración de los tratamientos suelen ser prolongados.

En una encuesta realizada en el año 2017 en la ciudad de Buenos Aires el 22,4 % de la población general informó estar utilizando algún tipo de psicofármaco (Leiderman, 2018). Por otro lado, son las mujeres quienes más psicofármacos consumen (Li, 2017)..

Los anticonceptivos hormonales también son ampliamente utilizados. Según datos de la División de Población de las Naciones Unidas publicados en el año 2019, la tasa mundial de uso de anticonceptivos modernos (píldoras anticonceptivas, los productos inyectables y los implantes hormonales) para mujeres de entre 15 y 49 años fue del 58 %, siendo la tasa en Argentina del 66 % (UNFPA, 2019).

El empleo de terapia hormonal del reemplazo en mujeres menopáusicas es un tema que ha generado controversias y ha tenido sus cambios a lo largo de los años. En la actualidad la indicación se encuentra reservada para mujeres con síntomas disruptivos y sin contraindicaciones (NAMS, 2018).

Hormonas sexuales femeninas y trastornos psiquiátricos

El síndrome disfórico premenstrual, la depresión puerperal y los trastornos afectivos de la menopausia son cuadros clínicos en los que la susceptibilidad a las variaciones hormonales constituye un factor central. En el caso del síndrome premenstrual los síntomas se presentan únicamente en la fase premenstrual y se ha demostrado una alta sensibilidad a la fluctuación de hormonas y sus metabolitos, particularmente alopregnanolona. Con respecto a la depresión puerperal, existe un grupo de pacientes con inicio rápido de los síntomas restringido al periodo posparto en el que se ha sugerido una susceptibilidad particular a las fluctuaciones de niveles hormonales. Finalmente, y si bien existen resultados contrapuestos, algunos estudios postulan una asociación entre menopausia y depresión en mujeres sin historia previa de depresión (Kuhener, 2017).

Por otro lado, tanto para los estrógenos como para los progestágenos se han propuesto mecanismos que los vinculan con la respuesta al estrés y el desarrollo de ansiedad, pudiendo explicar al menos en parte la mayor frecuencia de trastornos de ansiedad en el sexo femenino. La evidencia sugiere que tanto los trastornos de ansiedad como los vinculados al estrés y trauma son más prevalentes y presentan síntomas más severos en mujeres que en hombres. A pesar de que existen diferencias socioeconómicas y en la exposición al trauma que contribuyen a explicar esta diferencia, los factores biológicos juegan un rol importante, incluyendo los cambios en los niveles de hormonas sexuales. De modo similar a lo que sucede en la depresión, las diferencias de frecuencia de acuerdo al sexo, emergen en la adolescencia y las mujeres tienen mayor riesgo no sólo para desarrollar trastornos de ansiedad sino también para presentar exacerbación de los síntomas durante las fases de su ciclo reproductivo que se caracterizan por bajos niveles hormonales.

Las hormonas sexuales podrían influir aumentando la vulnerabilidad al estrés y facilitando el mantenimiento de los síntomas una vez desarrollados. Se ha propuesto que serotonina y alopregnanolona podrían funcionar como ansiolíticos endógenos, siendo la modulación de serotonina y alopregnanolona por estradiol y progesterona uno de los mecanismos moleculares involucrados en este efecto (Li, 2017).

Por su parte, el cerebro puede considerarse como el órgano endócrino más importante, si se toman en cuenta las hormonas que se sintetizan en el hipotálamo. A su vez, las hormonas secretadas por las glándulas periféricas impactan en la actividad cerebral. En particular, las hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos) actúan sobre las neuronas, las sinapsis y las células gliales, regulando la supervivencia, la diferenciación y la conectividad de grupos específicos. Además, el cerebro es capaz de sintetizar neuroesteroides a partir del colesterol y de metabolizar los esteroides hormonales en derivados con capacidad de neuromodulación (Vega-Rivera, 2012). Actualmente se reconoce que la progesterona ejerce acciones neuroprotectoras, antiinflamatorias e inmunomoduladoras (De Nicola, 2011). Los estrógenos también han demostrado propiedades neuroprotectoras, especialmente en patologías relacionadas con el envejecimiento (Veiga, 2005).

Salud sexual y reproductiva en mujeres con trastornos mentales

La salud sexual se comprende desde el paradigma de la salud integral. En el año 2000, la Organización Mundial de la Salud, definió a la salud sexual como *la experiencia del proceso permanente de consecución de bienestar físico, psicológico y sociocultural relacionado con la sexualidad*.

El Programa Nacional de salud sexual y procreación responsable fue creado en el año 2003 a partir de la sanción de la Ley Nacional 25.673, en la cual se considera a la salud sexual como un derecho, y se garantiza a los ciudadanos la posibilidad de llevar una vida sexual saludable y gratificante, así como la posibilidad de elegir y acceder a información y asesoramiento en relación con la planificación del embarazo, métodos anticonceptivos, prevención y detección de enfermedades de transmisión sexual. Es una obviedad remarcar que las personas con trastornos mentales, en tanto sujetos de derecho, están contempladas en el marco de la ley y en los tratamientos que implementamos debemos garantizar el cumplimiento de sus derechos sexuales y reproductivos.

La sexualidad de las personas con trastornos mentales es una temática habitualmente teñida de prejuicios y estigma, ya que se las considera desinhibidas, promiscuas, o por el contrario, asexuadas. Las mujeres con trastornos mentales severos presentan mayor vulnerabilidad a padecer enfermedades de transmisión sexual, ser víctimas de violencia de género y tener embarazos no intencionales (Seeman, 2011). En adultas y adolescentes, las relaciones sexuales bajo la influencia del alcohol o de otras drogas, o en momentos de descompensación de su cuadro de base son a menudo no planificadas, con parejas de riesgo, sin métodos anticonceptivos y con menor capacidad para negociar prácticas sexuales seguras. Los adolescentes con historia de hospitalizaciones psiquiátricas inician las relaciones sexuales a una temprana edad, son menos propensos a usar preservativos, tienen mayores tasas de infecciones de transmisión sexual, presentan mayores tasas de embarazo no planificado y tienen más parejas sexuales que los adolescentes sin antecedentes de trastornos mentales. Las mujeres con trastorno bipolar también presentan altas tasas de embarazo no intencional y a más temprana edad (Marengo y col., 2015).

Como se desprende de lo anterior, y en consonancia con una perspectiva de género y de derechos humanos, en la atención de mujeres con trastornos mentales, es necesario incluir los derechos sexuales y reproductivos como parte del tratamiento. Por tal motivo, hablar con nuestras pacientes sobre sus deseos de tener hijos, o no, sobre su vida sexual y la provisión de un método anticonceptivo acorde a su elección y necesidades, forma parte de la consulta psiquiátrica.

Particularidades del uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con trastornos mentales

Como se señaló anteriormente, las mujeres con trastornos psiquiátricos representan un segmento muy vulnerable de la población en cuanto a la posibilidad de ser víctimas de violencia sexual, abusos, trata, y por consiguiente presentar embarazos no planificados con el consecuente riesgo que ello ocasiona, tanto para la mujer como para el desarrollo obstétrico. Por tal motivo es muy importante recalcar la necesidad de realizar una correcta anamnesis en lo referente al desarrollo y ejercicio de su sexualidad y tipo de prácticas sexuales, con el fin de poder orientar a la paciente en la elección del método anticonceptivo y del cuidado integral de su salud (García Esteve, 2017)

Es aconsejable insistir en la doble protección, es decir, el uso de un método anticonceptivo y el uso de

preservativo, ya que este último es el único método que previene las infecciones de transmisión sexual.

En lo referente al uso de anticonceptivos hormonales en las mujeres en tratamiento psiquiátrico, éstos se elegirán de acuerdo a la accesibilidad al método (canasta disponible de anticonceptivos en el sistema de salud en el cual se atiende), la preferencia de la paciente, la eficacia del método y la existencia o no de condiciones que contraindiquen el empleo de alguno de los fármacos en cuestión.

Los criterios médicos de elegibilidad (OMS) son una serie de recomendaciones basadas en la evidencia que sirven para tomar decisiones en cuanto a la elección del método más adecuado en diferentes situaciones según la información más actualizada. Las condiciones que afectan la elegibilidad para el uso de cada método anticonceptivo se ordenaron en 4 categorías (ver Tabla 1).

En la práctica clínica, se aconseja que con categorías 1 y 2, se puede utilizar el método elegido, mientras que con categorías 3 y 4 se prefiere evitar ese método.

Los criterios médicos de elegibilidad se actualizan periódicamente, y están disponibles en la web. Si bien una descripción exhaustiva de todas las condiciones excede el objetivo de este trabajo, se considerarán los parámetros que suelen estar comprometidos en las mujeres que padecen trastornos psiquiátricos. Se focalizará en los anticonceptivos hormonales, pero recordemos que el DIU de cobre, o la anticoncepción quirúrgica son métodos posibles que no presentan las complicaciones del uso de hormonas.

- **Edad:** en mayores de 40 años los anticonceptivos combinados poseen criterio 2. Se prefieren los anticonceptivos de progestágenos solo.
- **Lactancia:** los anticonceptivos combinados tienen criterio 4. Se indican anticonceptivos de progestágeno solo.

Tabla 1. Criterios médicos de elegibilidad según la OMS

Categoría	Condiciones
1	Una condición para la que no hay restricción en cuanto al uso del método anticonceptivo
2	Las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados
3	Los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método
4	Una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se utiliza el método anticonceptivo

- **Tabaquismo:** en mujeres mayores de 35 años y que fuman más de 15 cigarrillos por día hay que evitar los anticonceptivos combinados (criterio 4) y utilizar los de progestágenos exclusivamente.
- **Obesidad:** los anticonceptivos combinados o de progestágeno solo poseen criterio 2.
- **Múltiples factores de riesgo cardiovascular** (edad, tabaquismo, hipertensión, obesidad, dislipemia, diabetes): preferible evitar los anticonceptivos combinados (criterios 3 y 4), y utilizar los de progestágeno solo.
- **Hipertensión:** preferible evitar anticonceptivos combinados (criterios 3 y 4). Se eligen los de progestágeno solo.
- **Dislipemia sin otro factor de riesgo cardiovascular:** anticonceptivos combinados y de progestágeno solo presentan criterio 2.
- **Epilepsia** (interacciones con antiepilépticos): la epilepsia no es una contraindicación para el uso de anticonceptivos hormonales. El cuidado que requiere es por las interacciones con fármacos antiepilépticos.
- **Migrañas con aura en mayores de 35 años:** esta condición posee criterio 4, se prefiere evitar el uso de anticonceptivos hormonales.

Por último, deberemos evaluar en cada caso cuál es la mejor alternativa posible para la anticoncepción en cada paciente respetando la elección de la mujer. Las mujeres con esquizofrenia o trastorno bipolar con curso de la enfermedad signado por recaídas e internaciones frecuentemente presentan sobrepeso, diabetes tipo 2, tabaquismo y sedentarismo, condiciones que son riesgosas para el uso de anticonceptivos hormonales (Seeman, 2011). Por tal motivo, las opciones de métodos de larga duración, representan sin duda la mejor alternativa para lograr anticoncepción (inyectables, implante, DIU), ya que no dependen del factor de la usuaria para lograr su eficacia (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2019; Seeman, 2011) y no se han vinculado con empeoramiento de síntomas de la serie depresiva (Pagano, 2016).

Hormonas sexuales femeninas

Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

La síntesis de hormonas sexuales femeninas se realiza en los ovarios, órganos que forman parte del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). Este sistema gobierna el ciclo que se produce mes a mes en las mujeres, conocido como ciclo sexual femenino o ciclo menstrual.

El sistema hormonal femenino consta de 3 grupos de hormonas:

- la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) de origen hipotalámico,
- las hormonas adenohipofisarias: hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH),
- las hormonas ováricas: estrógenos y progesterona.

Control hipotalámico

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que produce la liberación de las hormonas hipofisarias FSH y LH. La producción de GnRH se realiza en neuronas localizadas en los núcleos arcuato, paraventricular y ventromedial del hipotálamo. Desde allí se transporta a través de las prolongaciones axonales hacia la zona pálida de la eminencia media, desde donde es secretada hacia el sistema porta hipotalámico-hipofisario (Dagklis, 2015).

La GnRH se secreta de manera pulsátil, siendo esta característica esencial para su función. Múltiples centros neuronales del sistema límbico transmiten señales a los núcleos hipotalámicos para modificar la frecuencia y la intensidad de los pulsos de GnRH (Hall, 2016), que cambian en las diferentes fases del ciclo menstrual, y controlan la síntesis FSH y LH (Dagklis, 2015).

Las acciones de retroalimentación a nivel hipotalámico son mediadas por sistemas neurosecretorios vecinos que poseen receptores para esteroides sexuales debido a que las neuronas productoras de GnRH no expresan receptores para progesterona y estradiol. Algunas neuronas liberan GABA y beta endorfinas disminuyendo los pulsos y otras estimulan los pulsos con glutamato, noradrenalina y kisspeptina (Dagklis, 2015).

Hormonas hipofisarias

La adenohipófisis contiene células gonadotropas que poseen receptores para GnRH y producen FSH y LH. Estas dos hormonas estimulan células efectoras en los ovarios que sintetizan hormonas sexuales (Richards, 2018).

Durante cada mes del ciclo sexual femenino ocurre un aumento y una disminución cíclicas de ambas hormonas. Al comienzo de cada ciclo las concentraciones de FSH y LH experimentan un aumento ligero a moderado, siendo el ascenso de FSH algo mayor y previo al de LH. Alrededor del día 12-13 ambas hormonas experimentan una caída debido a la retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos. En la mitad del ciclo, previo a la ovulación, se produce un aumento repentino y notable de LH (se multiplica 6 a 10 veces) y de FSH. La causa de este pico sería el efecto

de retroalimentación positiva peculiar que ejercen los estrógenos sobre la adenohipófisis cuando se elevan por encima de un nivel umbral (Hall, 2016; Brunton, 2019). Finalmente, durante la fase lútea, las concentraciones de FSH y LH bajan por la retroalimentación negativa que ejercen sobre la hipófisis y el hipotálamo las hormonas secretadas por el cuerpo lúteo.

En la fase folicular temprana, LH se liga a receptores ubicados en las células de la teca interna del ovario estimulando la producción de andrógenos (androstenediona, testosterona) y el crecimiento de los folículos. Durante la fase folicular tardía, LH se une también a receptores en las células de la granulosa promoviendo aún más la maduración folicular y la producción de inhibina (Dagklis, 2015).

En tanto que FSH se une en la fase folicular a receptores ubicados en las células de la granulosa del ovario e induce la aromatización de andrógenos sintetizados en las células de la teca interna, para producir estrógenos. En la fase folicular tardía FSH estimula la producción de inhibina y la unión de LH a sus receptores en las células de la granulosa (Dagklis, 2015).

FSH y LH actúan de forma sinérgica para producir la ovulación y luego LH convierte a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras principalmente de progesterona, surgiendo así el cuerpo lúteo.

En la fase lútea tardía, la caída de LH lleva a la transformación del cuerpo lúteo en cuerpo albicans que no posee capacidad de producir esteroides (Hall, 2016).

Hormonas ováricas

Las hormonas ováricas son esteroides producidos esencialmente a partir del colesterol sanguíneo. Se sintetizan primero andrógenos y progesterona en las células de la teca bajo el control de la LH. En la fase folicular, y antes de que estas dos hormonas puedan abandonar los ovarios, la FSH estimula la actividad de la enzima aromatasa de las células de la granulosa que convierten en estrógenos casi todos los andrógenos y gran parte de la progesterona (Hall, 2016).

Durante la fase folicular predomina la producción de estrógenos, con un máximo de secreción hacia el día 12-13 del ciclo. Luego de la ovulación, las células de la granulosa y de la teca producen principalmente progesterona (Dagklis, 2015). Sobre el final del ciclo sexual femenino, y en ausencia de embarazo, caen los niveles de ambas hormonas cuando el cuerpo lúteo degenera.

Estrógenos

En el plasma de la mujer solo hay cantidades significativas de tres estrógenos: β -estradiol, estrona y estriol.

El principal estrógeno secretado por los ovarios es el β -estradiol, originado a partir de los andrógenos en las células de la granulosa ovárica (Brunton, 2019). También se liberan pequeñas cantidades de estrona, pero la mayor parte de ella se forma en los tejidos periféricos a partir de los andrógenos secretados por las cortezas suprarrenales y por las células de la teca ovárica. El estriol es un estrógeno débil, producto oxidativo derivado tanto de estradiol como de la estrona, cuya conversión tiene lugar en el hígado (Brunton, 2019).

El estradiol es el estrógeno predominante durante el período premenopáusic. Después de la menopausia, el principal estrógeno circulante es la estrona. Durante el embarazo, la placenta produce estriol en grandes cantidades. La potencia estrogénica del β -estradiol es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol (Hall, 2016).

Los estrógenos circulan unidos por lo general a globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SBHG) y, en menor grado a la albúmina sérica (Brunton, 2019). Sólo una pequeña fracción (1-3%) circula en forma libre. Dado que la unión con la albúmina es de baja afinidad, estas hormonas pueden disociarse fácilmente a hormonas libres, por tal motivo se considera que el pool de hormona unida a la albúmina está disponible para acción biológica. Se estima que en una mujer con ciclos menstruales normales el 60% del estradiol circula unido a albúmina y el 38% a SHBG (Stanczyk, 2013). En tanto que el 16% de la estrona circula unida a SHBG y el 80% a albúmina (Kuhl, 2005).

La biotransformación hepática es rápida, siendo convertido el estradiol a estrona, y esta última a estriol, que es el principal metabolito urinario.

Los tres estrógenos se excretan por orina, junto con sus conjugados de glucurónido y sulfato. Pero también se someten a circulación entero-hepática vía conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, secreción biliar, hidrólisis en el intestino principalmente por enzimas bacterianas y finalmente reabsorción (Brunton, 2019). Este circuito retrasa la eliminación final y prolonga la vida media de eliminación del estradiol hasta las 13 a 20 hs. (Stanczyk, 2013).

Las acciones de los estrógenos se basan en mecanismos genómicos mediados por interacciones con los receptores de estrógenos nucleares ER α y ER β , pero también por mecanismos rápidos no genómicos que involucran receptores de membrana celular que se acoplan con proteínas G y pueden activar cascadas de señalización intracelulares.

La variabilidad en la expresión y distribución de ER α y ER β en los diversos tejidos y órganos puede explicar las grandes diferencias en la respuesta a diferentes estrógenos. A su vez, los diversos estrógenos difieren en su afinidad de unión a los receptores (Kuhl, 2005).

Consideraciones farmacológicas sobre los estrógenos

Además de los agonistas de estrógenos naturales como estradiol, estrona y estriol se utilizan otros estrógenos como el etinilestradiol y el mestranol.

El etinilestradiol es un derivado sintético de estrógenos humanos desarrollado para aumentar la potencia después de la administración oral. Se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media prolongada de 13 a 27 hs. Se metaboliza en hígado, principalmente por el CYP 3A4, y en menor medida por el CYP 2C9. Luego se conjugua con glucurónico mediante la enzima uridina-difosfato glucuroniltransferasa (UGT). El mestranol, luego de su absorción, se convierte rápidamente en el hígado a etinilestradiol.

Los estrógenos se absorben bien a través de la piel. Las formulaciones de administración transdérmica proporcionan una liberación lenta y sostenida de estrógenos y niveles en sangre más constantes que con la administración oral.

El metabolismo hepático de los estrógenos administrados por vía oral es mucho mayor que el de otras vías. Con la aplicación transdérmica se reduce el impacto sobre la síntesis de proteínas hepáticas, ya que no expone al hígado a altas concentraciones de estrógenos a través de la circulación portal (Kuhl, 2005).

Progesterona

La progesterona es secretada principalmente por el cuerpo lúteo durante la segunda mitad del ciclo sexual femenino, y durante el embarazo es producida por la placenta. En plasma circula unida a albúmina (80%) y en menor proporción a la globulina fijadora de corticosteroides (17%) (Kuhl, 2005). Tiene una vida media de eliminación de 5 minutos aproximadamente, siendo metabolizada principalmente en el hígado a metabolitos hidroxilados y conjugados de sulfato y glucurónido, que se eliminan en orina.

Las diversas acciones de la progesterona son provocadas por interacciones genómicas con los receptores de progesterona (PR), que existen en dos isoformas, PR-A y PR-B, y por interacciones rápidas no genómicas con sitios de unión a la membrana (Kuhl, 2005).

La acción biológica de los progestágenos depende de la presencia de estrógenos, ya que los estrógenos

juegan un papel clave en la inducción del receptor de progesterona, mientras que los progestágenos regulan negativamente la expresión del receptor de estrógenos (Kuhl, 2005).

Consideraciones farmacológicas sobre los progestágenos

Además de la progesterona natural, se encuentran disponibles cuatro tipos de progestágenos sintéticos activos por vía oral: los derivados de progesterona, los derivados de 19-norprogesterona, los derivados de 19-nortestosterona y el derivado de espironolactona (drospirenona). Todos ejercen actividades progestágenas y en algunos tejidos antiestrogénicas. Según su estructura química, pueden actuar como andrógenos débiles o antiandrógenos, glucocorticoides o antiminerlocorticoides.

La mayoría de las preparaciones utilizadas en la clínica contienen un progestágeno sintético que se puede utilizar en dosis relativamente bajas porque su inactivación es lenta debido a sus características estructurales. La progesterona, al administrarse vía oral, puede metabolizarse a más de 30 metabolitos, entre los cuales algunos ejercen actividades fisiológicas específicas. La vía más importante es la formación de 5α y 5β -pregnanolona con acción sedante luego de unirse al receptor GABA A. Otros metabolitos son 20-dihidroprogesterona, que tiene 25-50% de la potencia progestágena de la progesterona, 11-desoxicorticosterona, que es un mineralocorticoide potente, 17 α -hidroxiprogesterona y el producto final inactivo pregnanodiol (Kuhl, 2005).

Métodos anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales están ampliamente utilizados a nivel global. Se estima que más de 100 millones de mujeres los consumen para evitar el embarazo, como tratamiento de los sangrados abundantes, las menstruaciones dolorosas o el acné (Skovlund, 2016). Resultan de la combinación de derivados estrogénicos y progestágenos, o progestágenos solos. El mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación. Este efecto lo logran al inhibir la liberación de hormona GnRH hipotalámica, lo que disminuye la liberación de LH y FSH hipofisarias con la consecuente disminución de la síntesis gonadal de estrógeno y progesterona. A su vez, también disminuyen los niveles de alopregnanolona y pregnanolona en hipocampo y corteza cerebral. El mecanismo por el cual los anticonceptivos hormonales disminuyen los neuroesteroides no está del todo dilucidado (Porcu, 2019).

Habitualmente son bien tolerados, la mayoría de las mujeres que los consumen no reportan cambios o refieren un estado anímico de bienestar (Lundin, 2017). Pero otras mujeres experimentan irritabilidad y episodios afectivos del tipo de la depresión o de intensa labilidad emocional (con una prevalencia de 4 - 10 %), lo que es una frecuente causa de discontinuación (Porcu, 2019; Schaffir, 2016).

La asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y la depresión ha sido estudiada en algunos trabajos. En una revisión sobre este tema publicada por Bottcher y colaboradores en 2012, se mencionan algunas críticas en cuanto a la asociación propuesta ya que el término depresión se emplea en diversos artículos sin la rigurosidad de un sistema diagnóstico, así como las formulaciones de los anticonceptivos son muy variadas como para establecer conclusiones generalizadas. En otro trabajo, Worly y colaboradores (2018) estudiaron la posible asociación entre el uso de anticonceptivos de progestágeno solo y depresión, pero no pudieron establecer la relación entre ambas situaciones. Por tal motivo, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sostiene que las mujeres con depresión pueden utilizar cualquier método anticonceptivo hormonal, y señala que no hay ninguna contraindicación específica (ACOG, 2019).

Las mujeres que tienen episodios depresivos con reagudización premenstrual podrían beneficiarse con el empleo de anticonceptivos hormonales que suprimen las oscilaciones normales del ciclo sexual y disminuyen la irritabilidad o la labilidad propias de los síntomas premenstruales (Robakis, 2019). Por tal motivo, el uso de anticonceptivos hormonales continuos podría ser útil en mujeres que sufren de trastorno disfórico premenstrual, si bien hay que tener presente que este trastorno se asocia con una elevada respuesta al placebo, y que los estudios no son concluyentes. Parecería que los anticonceptivos hormonales disminuyen la intensidad de los síntomas premenstruales, aunque no los suprimen totalmente (Yonkers, 2017). Entre los compuestos hormonales, la drospirenona (anticonceptivo progestacional con acción antiandrogénica) tiene especial utilidad en el tratamiento de este trastorno (Robakis, 2019).

Estudios en ratas indican que el uso crónico de anticonceptivos hormonales combinados provoca una respuesta chata al estrés de la alopregnanolona y la corticosterona, lo cual sugiere una mayor vulnerabilidad al estrés y podría incrementar la susceptibilidad a los trastornos afectivos (Pluchino, 2013). En varios

estudios de cohorte prospectivos se encontró una asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales (en especial anticonceptivos de progestágeno solo) en mujeres adolescentes con un diagnóstico más temprano de depresión, consumo de psicofármacos e intentos de suicidio (Porcu, 2019; Skovlund, 2018; Wirehn, 2010). Esta asociación plantea la pregunta acerca de la seguridad del uso de hormonas sexuales sintéticas en un período vital en el cual todavía no se ha completado el desarrollo cerebral y físico.

Si bien se postula que los anticonceptivos hormonales tienen impacto a nivel cerebral, al modificar la neurotransmisión, la síntesis de factores neurotróficos, la síntesis de neuroesteroides, la memoria y el aprendizaje, la afectividad y el comportamiento social y sexual, los mecanismos por los cuales se realizan estas acciones no están claros y no han podido todavía ser replicados en estudios preclínicos (Pluchino, 2013). En algunos trabajos se pone el acento en la mayor predisposición de las mujeres a padecer trastornos afectivos o a sufrir cuadros de ansiedad, minimizando el potencial efecto negativo de los anticonceptivos, al sostener que los trabajos más antiguos utilizaban dosis mayores de hormonas sexuales, y que las píldoras más modernas han mejorado la tolerancia y el impacto negativo con las microdosis (Schaffir, 2016).

Descripción de los diversos anticonceptivos hormonales

Entre los anticonceptivos hormonales encontramos los siguientes tipos de acuerdo a su formulación (combinados de estrógenos y progestágenos o de progestágeno solo) y vía de administración como se detallan en la *Tabla 2*.

A la hora de elegir alguno de los diversos métodos, debemos tener en cuenta la eficacia anticonceptiva teórica, y la eficacia anticonceptiva de acuerdo al uso típico. Los métodos que dependen de la usuaria (recordar las tomas, o la fecha de inyección, o colocación adecuada) son los que tienen mayor diferencia entre la eficacia teórica con el uso perfecto y la eficacia en el uso habitual (*ver Tabla 3*).

Anticonceptivos combinados

Son compuestos de derivados estrogénicos y progestacionales. Los estrógenos utilizados son: etinilestradiol, valerato de estradiol y 17 β -estradiol. Los progestágenos: acetato de ciproterona, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodeno, drospirenona, dienogest, acetato de nomegestrol.

En la actualidad, en nuestro país se utilizan anticonceptivos de baja dosis, con concentraciones de etinilestradiol de 35, 30, 20 o 15 microgramos. El valerato de

Tabla 2. Anticonceptivos hormonales (tomado de Ministerio de Salud y Desarrollo Social: Métodos anticonceptivos, Guía para profesionales, 2019)

Composición hormonal	Tipo	Vía administración	Principal mecanismo anticonceptivo
Estrógeno + progestágeno	Anticonceptivos hormonales combinados	Oral: Anticonceptivos orales combinados	Anovulación
		Intramuscular: Anticonceptivo inyectable mensual	
		Anillos vaginales Parches dérmicos	
Progestágeno solo	Anticonceptivos orales de progestágeno solo (AOPS)	levonorgestrel, linesterol (vía oral)	No anovulatorio, producen alteración del moco cervical
		AOPS	desogestrel (vía oral)
	Anticonceptivos hormonales de progestágeno solo	Inyectable trimestral (IM) (acetato de medroxiprogesterona de depósito)	Anovulación
		Implantes subdérmicos (etonorgestrel y levonorgestrel)	Alteración del moco cervical, inhibición espermiática
		DIU con levonorgestrel	
Anticoncepción hormonal de emergencia		Oral: levonorgestrel	Anovulación

Tabla 3. Eficacia de los métodos anticonceptivos: uso habitual, uso correcto y continuidad en el uso (tomado de Ministerio de Salud y Desarrollo Social: Métodos anticonceptivos, Guía para profesionales, 2019)

MAC	% mujeres que tienen embarazo no intencional en el 1er año		% de mujeres que continúan el uso al año
	uso típico	uso perfecto	
Preservativo peneano	18	2	42
Preservativo vaginal	21	5	41
Anticonceptivo oral combinado y de progestágeno solo	9	0,3	67
Parche	9	0,3	67
Anillo vaginal	9	0,3	67
Diafragma	12	6	57
DIU de cobre	0,8	0,6	78
DIU con levonorgestrel	0,2	0,2	82
Inyectable combinado	3	0,05	56
Inyectable de progestágeno solo (AMPD)	6	0,2	56
Implante subdérmico	0,05	0,05	84
Ligadura tubaria	0,5	0,5	100
Métodos basados en el conocimiento de la fertilidad	24	0,4 – 5	47

estradiol se usa en dosis de 2 mg, y el 17 β -estradiol en 1,5 mg. (Ministerio de Salud y Desarrollo Social, 2019).

De acuerdo con las dosis de cada compuesto, los anticonceptivos orales combinados pueden ser:

- Combinados monofásicos (todos los comprimidos tienen las mismas dosis de estrógenos y progestágenos). Son los más ampliamente utilizados.
- Combinados trifásicos. El blíster tiene 3 tipos de comprimidos para cada etapa del ciclo.
- Combinados cuatrifásicos (las dosis de estrógenos son decrecientes y las de progestágenos son crecientes durante el ciclo).

Cualquier persona con capacidad de gestar sana y joven, o mayor de 35 años no fumadora puede utilizarlos. En las mujeres con trastornos mentales no es aconsejable el uso de los anticonceptivos orales en general, ya que la eficacia disminuye si no se toman correctamente, y la *compliance* a los tratamientos es de por sí compleja en estas pacientes.

En las siguientes condiciones se desaconseja el uso de anticonceptivos hormonales combinados (ACOG, 2019):

- Lactancia.
- Mujeres con patología cardiovascular.
- Hipertensión.
- Migraña.
- Diabetes.
- Hepatitis.

- Interacciones con ciertos medicamentos: rifampicina o rifabutina, antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina).
- Trombosis venosa o embolismo pulmonar
- Tumor de hígado.
- Antecedente de ACV.

Anticonceptivos de progestágeno solo

Estos anticonceptivos son utilizados cuando se debe evitar el uso de estrógenos. Son indicados en las siguientes situaciones:

- En postparto inmediato y durante la lactancia. No alteran la composición de la leche ni son perjudiciales para el bebé.
- Mujeres fumadoras mayores de 35 años.
- Mujeres con múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada.
- Antecedentes de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.
- Enfermedad cardíaca isquémica actual o pasada.
- Migraña sin aura.
- Antecedente de colestasis asociada al uso de anticonceptivos.

Es frecuente encontrar alteraciones en el patrón de sangrado, incluso amenorrea, pero sin relevancia clínica.

Interacciones entre las distintas clases de psicofármacos y los anticonceptivos hormonales

Es muy importante conocer las interacciones de los psicofármacos con los anticonceptivos hormonales, porque la consecuencia más relevante es la potencial pérdida de eficacia del anticonceptivo que puede ocasionar un embarazo no intencional.

Fármacos antiepilépticos

Hay dos mecanismos que pueden explicar la falla de la anticoncepción en mujeres epilépticas tratadas con anticonvulsivantes: la inducción enzimática y el aumento de la capacidad de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) para unirse a los progestágenos y así disminuir la fracción libre. Fármacos como el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina incrementan la concentración plasmática de la SHBG (Crawford, 2002).

Los fármacos antiepilépticos que son inductores enzimáticos de las enzimas del sistema CYP 450 hepático aceleran la metabolización de los anticonceptivos estrogénicos y ocasionan la disminución de la concentración plasmática del anticonceptivo con la consecuente pérdida de eficacia. Los inductores de amplio espectro también inducen otras enzimas metabolizadoras como la uridin-glucuronil-transferasa (UGT) y la enzima epóxido hidrolasa. Entre ellos se incluyen los siguientes fármacos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona (Zaccara, 2014). Por otra parte, oxcarbazepina, eslicarbazepina, felbamat, rufinamida, topiramato (en dosis mayores de 200 mg) y perampanel son inductores más débiles de un grupo más restrictivo de isoenzimas del CYP 450 y de UGT (Zaccara, 2014). Al aumentar el metabolismo de los anticonceptivos, disminuye su concentración plasmática lo que precipita que puedan ocurrir sangrados intermenstruales y pérdida de la capacidad anovulatoria. Se ha estudiado que con dosis mayores de etinilestradiol (50 microgramos) se podría suplir el efecto negativo sobre la ovulación, a expensas de una mayor exposición a efectos adversos por la carga estrogénica (Davis, 2011). Sin embargo, con la amplia canasta disponible de métodos anticonceptivos, en la práctica se prefiere evitar este tipo de anticonceptivos hormonales en mujeres tratadas con carbamazepina o antiepilépticos inductores enzimáticos.

La inducción enzimática es un proceso que requiere la síntesis de nuevas enzimas, lo cual demora unos días en producirse, no es inmediato. Es bueno tenerlo presente, ya que las posibles interacciones no

serán registradas con las primeras tomas. Asimismo, si el fármaco inductor es discontinuado, se observará un incremento en los niveles plasmáticos del segundo medicamento (con los posibles efectos adversos) al retornar a su nivel de metabolización habitual.

La *carbamazepina* es un fuerte inductor de las enzimas microsomales, en especial CYP 1A2, 2C9, 2B6, 3A4 y 3A3, lo cual estimula el metabolismo y disminuye los niveles plasmáticos de los sustratos de estas enzimas (entre los cuales se encuentran el etinilestradiol y levonorgestrel). También aumenta la unión de los estrógenos y progesterona a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SBHG), lo que contribuye a disminuir la droga libre farmacológicamente activa (Procyshyn, 2015).

La *oxcarbazepina* posee actividad inductora del CYP 3A4, lo cual interfiere con el metabolismo del etinilestradiol y levonorgestrel, que pueden disminuir sus concentraciones en un 50 % (Jufe, 2017).

El *topiramato* también provoca una disminución del nivel plasmático de anticonceptivos estrogénicos, disminuyendo su eficacia.

Las formulaciones anticonceptivas que pueden ser afectadas por la inducción de los antiepilépticos incluyen: los anticonceptivos orales combinados, el inyectable mensual combinado, los parches, el anillo vaginal, el implante subdérmico, la pastilla de anticoncepción de emergencia y la minipíldora (estos últimos anticonceptivos sólo de progestágenos). Se puede lograr la anticoncepción con dispositivos intrauterinos, con el anticonceptivo inyectable trimestral de progestágeno solo o con los métodos quirúrgicos (Reimers, 2016; ACOG, 2019).

La interacción entre *lamotrigina* y anticonceptivos orales compuestos por derivados estrogénicos es diferente. Los anticonceptivos producen una disminución de la concentración plasmática de lamotrigina de un 27 - 64 % por lo cual es esta droga la que pierde efectividad, con el consecuente riesgo de convulsiones cuando se la utiliza en epilepsia o de desestabilización afectiva en pacientes bipolares (Gaffield, 2011).

La lamotrigina utiliza la vía de la conjugación con glucurónico como principal vía metabólica. El mecanismo por el cual se produce la interacción es la inducción de la glucuronización de la lamotrigina que provoca el etinilestradiol (Zaccaro, 2014). Los derivados progestacionales no alteran la metabolización de la lamotrigina. Esta interacción tiene un patrón cíclico cuando se utilizan preparaciones de anticonceptivos trifásicos o cuatrifásicos, ya que se ha observado un aumento de la toxicidad de lamotrigina en la sema-

na en la cual los comprimidos tienen placebo o una concentración más baja de estrógenos (puede aumentar la concentración de lamotrigina en un 50 %). Este aumento en la concentración de lamotrigina en la semana libre de píldora revela que esta interacción, mediante la inducción de la vía de la UGT se produce más rápidamente que la de la inducción enzimática del CYP 450 (Christensen, 2007). Existen reportes de embarazos no intencionales en mujeres tratadas con lamotrigina, aunque las causas de las fallas en la anticoncepción no están explicitadas.

También se observa este tipo de interacción cíclica, aunque menos pronunciada, en mujeres que reciben ácido valproico y oxcarbazepina, ambas metabolizadas por glucuronización, mecanismo inducido por los estrógenos (Johnston, 2014; Zaccara, 2014).

Entre los fármacos antiepilépticos, el ácido valproico es un inhibidor enzimático de amplio espectro (inhibe la actividad de las isoenzimas UGT 1A4 y 2B7, del CYP 2C9, y más débilmente del CYP 2C19 y 3A4). La inhibición enzimática provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos afectados, y a diferencia de la inducción, es un proceso que ocurre inmediatamente (Zaccara, 2014).

El ácido valproico no posee actividad inductora del CYP 450, por lo cual no presenta interacciones que generen pérdida de eficacia anticonceptiva. El levetiracetam no es inductor enzimático y no se metaboliza por el sistema del CYP 450 (Sabers, 2011). La pregabalina, el gabapentin, la tiagabina, la lacosamida, el vigabatrim, la zonisamida, la etosuximida y las benzodiazepinas no afectan las concentraciones de anticonceptivos (Zaccara, 2014).

En la *Tabla 4* se detallan las interacciones entre anticonceptivos y fármacos antiepilépticos más significativas según criterios médicos de elegibilidad.

Benzodiazepinas

La interacción entre anticonceptivos y benzodiazepinas resulta en una disminución del metabolismo de las benzodiazepinas que utilizan la oxidación, como diazepam, clordiazepóxido, nitrazepam, por inhibición del metabolismo asociado a los estrógenos (Jufe,

2017; Ochs, 1987). Pueden provocar un aumento en la vida media del alprazolam de un 29 %. Por otro lado, el diazepam puede inhibir el metabolismo de los anticonceptivos combinados (Procyshyn, 2015). El lorazepam no presenta interacciones relevantes con los anticonceptivos hormonales (Robinson, 2002).

Antipsicóticos

Una situación que se repite en la práctica clínica es la creencia de las mujeres que están tomando antipsicóticos bloqueantes D2 (que pueden tener amenorrea o menstruaciones irregulares como efectos adversos) de que la ausencia de sangrado menstrual regular, sería indicio de anovulación y por consiguiente de protección anticonceptiva. Obviamente que esta creencia es falsa, ya que la hiperprolactinemia asociada a los bloqueantes D2 no produce anovulación, y carece de acción anticonceptiva.

Los estrógenos pueden potenciar la hiperprolactinemia asociada al tratamiento con antipsicóticos bloqueantes del receptor D2 (Jufe, 2017). Se describe un caso de aumento del nivel plasmático de clorpromazina (con temblores y disquinesias) luego del agregado de un anticonceptivo oral combinado (etinilestradiol y norgestrel). El etinilestradiol es un inhibidor del CYP 1A2 y 2C19, además de ser metabolizado por el CYP 3A4 (Procyshyn, 2015). También hay reportes de aumento de la concentración plasmática de clozapina (con mareos, letargo, embotamiento y convulsiones) luego de la inclusión de un anticonceptivo combinado que contenía etinilestradiol 35 microgramos (Procyshyn, 2015).

Antidepresivos

Los anticonceptivos orales pueden inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y aumentar su concentración plasmática, lo que puede ocasionar efectos adversos propios de los tricíclicos. Por el contrario, hay un reporte de inhibición del metabolismo del anticonceptivo provocado por amitriptilina (Procyshyn, 2015).

La terapia hormonal de reemplazo y los anticonceptivos hormonales pueden disminuir el metabolismo del bupropión a través del CYP 2D6 (Procyshyn,

Tabla 4. Criterios médicos de elegibilidad de anticonceptivos en mujeres que toman antiepilépticos

	Anticonceptivos orales e inyectables combinados	Anticonceptivo de progestágeno solo	AMPD (inyectable trimestral)	Implante
Fenitoína, primidona, CMZ, OXC, barbitúricos. Topiramato	CME: 3	CME: 3	CME: I	CME:2
Lamotrigina	CME: 3	CME: I	CME: I	CME: I

2015), lo que ocasiona una disminución en el efecto clínico del antidepressivo, ya que su acción está mediada mayormente por su metabolito hidroxibupropión (Palovaara, 2003, Damoiseaux, 2014).

La fluoxetina y la fluvoxamina pueden inhibir el metabolismo de los anticonceptivos orales y aumentar su concentración plasmática, y con ello sus efectos adversos (Procyshyn, 2015).

Se ha descrito que el hipericum (hierba de San Juan) puede inducir las enzimas del CYP 3A4 y acelerar el metabolismo de los anticonceptivos, con la consecuente disminución de la concentración plasmática y pérdida de eficacia (ACOG, 2019, Berry-Bibee, 2016).

Terapia hormonal de reemplazo en mujeres postmenopáusicas

La menopausia se define por el periodo menstrual final y marca el fin de la capacidad reproductiva de la mujer. Representa un proceso de envejecimiento reproductivo gradual que ocurre a una edad promedio de 51 años (Hall, 2015). La transición a la menopausia (perimenopausia) es un periodo de 10 a 15 años en el que las fluctuaciones de las hormonas gonadales se vuelven marcadas e impredecibles provocando irregularidades y finalmente el cese de los ciclos menstruales y la función ovárica (Toffol, 2015). El inicio de la perimenopausia está asociado con una disminución de hormonas inhibitoras de los ovarios, lo que conduce a aumentos de FSH y estrógenos para mantener la foliculogénesis. Estos cambios compensatorios dejan de ser suficientes en la medida que se produce mayor pérdida de la función ovárica y se produce mayor variabilidad en los niveles de ambas hormonas (Hall, 2015). En la perimenopausia tardía y los años posmenopáusicos se observa que mientras que los niveles de estrógeno y progesterona disminuyen, los niveles de FSH y LH aumentan (Maki, 2019) hasta 15 veces para FSH y 10 veces para LH (Hall, 2015).

La correlación causal entre los síntomas depresivos y la menopausia sigue siendo un tema de debate. Clínicamente se ha observado que los síntomas de la menopausia pueden exacerbar los síntomas depresivos y viceversa. Los cambios hormonales parecen tener una influencia específica en el origen del trastorno anímico. Las fluctuaciones en los niveles hormonales se han asociado a un aumento de la sintomatología depresiva, como ocurre en el síndrome disfórico premenstrual, en la depresión puerperal y en la depresión perimenopáusica (Zanardi, 2007). Estos trastornos del estado de ánimo que responden a las hormonas

a menudo ocurren en las mismas mujeres, constituyendo un subgrupo de mujeres más vulnerables a las oscilaciones hormonales (Kornstein, 2010).

La probabilidad de desarrollar depresión es 1,74 veces mayor en mujeres que cursan la perimenopausia temprana que en las premenopáusicas para aquellas con antecedentes de trastorno depresivo mayor (Kornstein, 2010). Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren mayor de riesgo de desarrollo de síntomas psiquiátricos incluso entre quienes nunca experimentaron depresión. Un estudio longitudinal encontró que las mujeres peri menopáusicas tenían 4 veces más probabilidades de experimentar síntomas depresivos clínicamente significativos y 2,5 más probabilidades de ser diagnosticadas de trastorno depresivo mayor (Maki, 2019).

La depresión durante la menopausia tiene un inicio y un curso más insidiosos y una etiología multifactorial (Graziottin, 2009). La constelación sintomática incluye síntomas depresivos clásicos que coexisten con síntomas específicos de la menopausia como los trastornos vasomotores, los trastornos del sueño y sexuales, cambios en el peso y el nivel de energía y síntomas urinarios (Maki, 2019).

Los estrógenos modulan la función serotoninérgica en el sistema nervioso central. Los receptores de estrógeno están presentes no solo en el hipotálamo sino también en el hipocampo, la amígdala, el *locus coeruleus*, el cerebelo, la hipófisis, el prosencéfalo basal, la corteza cerebral y las células gliales. Además, diferentes tipos de neuronas (colinérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas) responden a los estrógenos y la progesterona (Toffol, 2015). El estradiol aumenta la expresión de la enzima triptófano hidroxilasa-2 y el transportador de serotonina y disminuye la expresión del receptor de serotonina 1A y de las monoamino oxidasas A y B a través de la interacción con sus receptores intracelulares. De esta manera el estradiol modula la expresión de genes que regulan la neurotransmisión serotoninérgica, influyendo en la síntesis y degradación de serotonina y modulando a algunos de sus receptores (Hernández-Hernández, 2019). De manera similar, la progesterona participa del control de los sistemas serotoninérgico, colinérgico y opioide ejerciendo funciones neuroprotectoras y ansiolíticas (Toffol, 2015).

El uso de la terapia hormonal de reemplazo (THR) fue aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) en el año 1941, utilizándose inicialmente solo estrógenos. Años después, debido al aumento de los casos de cáncer de útero y endometrio, la THR incluyó a los

progestágenos. Hoy en día tiene un uso limitado debido a los riesgos que conlleva y se indica para controlar los síntomas relacionados con la menopausia a la dosis más baja y durante el periodo de tiempo más corto posible. Las indicaciones aprobadas por FDA incluyen: síntomas vasomotores, prevención de pérdida ósea, hipotrofenismo causado por hipogonadismo, ooforectomía y síntomas genitourinarios (NAMS, 2018).

La utilización de terapia hormonal de reemplazo en los cuadros depresivos continúa siendo controversial y los estudios han mostrado resultados contradictorios. El estudio de Thase (2005) mostró una respuesta más pobre a los ISRS en las mujeres mayores con respecto a las más jóvenes, pero la THR eliminó tal diferencia cuando fue administrada concomitantemente con el antidepresivo. En la misma línea, Zanardi y colaboradores (2007) hallaron que el grupo de mujeres que tomaba THR respondía mejor a los ISRS, sin diferencias entre quienes recibían estrógenos solos y quienes recibían estrógenos y progesterona.

En contraposición, Kornstein y colaboradores (2010) informaron que las mujeres menopáusicas que recibieron THR tenían mejor funcionamiento físico y menos características melancólicas, pero igual gravedad de depresión. En un análisis comparativo de respuesta a sertralina con y sin THR no se evidenció mayor mejoría de los síntomas depresivos en quienes recibían el tratamiento hormonal, pero si se produjeron efectos sobre la calidad de vida y la mejoría clínica global (Schneider, 2001). El estudio STAR*D utilizó citalopram y no mostró diferencias en las tasas de respuesta y de remisión entre las mujeres posmenopáusicas que recibían THR y las que no la recibían (Kornstein, 2013).

En su metaanálisis, Rubicow y colaboradores (2015) concluyen que existe alguna evidencia que respalda la eficacia antidepressiva del estradiol en la perimenopausia, pero no en mujeres posmenopáusicas. En los casos de depresión manifiesta y en la posmenopausia el efecto de mejoría del estado de ánimo con THR tiene una eficacia cuestionable (NAMS, 2018). Algunos autores postulan que puede haber un subgrupo de mujeres particularmente sensibles a los cambios hormonales para quienes la THR puede mejorar el resultado del tratamiento antidepressivo (Kornstein, 2010).

No existe un consenso claro sobre la posible acción contrapuesta del componente progestágeno sobre los efectos beneficiosos del estrógeno, probablemente debido a las diferentes preparaciones, dosis y vías de administración que existen en el mercado (Toffol, 2015).

Actualmente, la terapia hormonal sola parece ser eficaz en la depresión leve, mientras que los fármacos antidepressivos son necesarios en la depresión mayor. La recomendación clínica para las mujeres que cumplen con los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor debe ser la indicación de antidepressivos como tratamiento de primera línea. Mientras que para aquellas con síntomas perimenopáusicos depresivos leves la terapia estrogénica preferiblemente en gel o transdérmica, puede considerarse de primera línea (Graziottin, 2009; Leonhardt, 2019)

A su vez, los antidepressivos pueden ayudar a disminuir la frecuencia de síntomas vasomotores, aunque son menos efectivos que la terapia hormonal. La paroxetina cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de síntomas vasomotores.

Consideraciones finales

Para finalizar, queremos remarcar la importancia que tiene que los psiquiatras aborden el tema de la salud sexual con sus pacientes como parte del abordaje integral de la salud. Conocer los diversos métodos anticonceptivos disponibles y sus particularidades en mujeres en tratamiento psicofarmacológico permite orientarlas para una elección responsable y adecuada a su singularidad, que previene embarazos no planificados y las reconoce como sujetos de derecho. A su vez, en la postmenopausia, el uso concomitante de terapia hormonal de reemplazo y psicofármacos es una eventualidad posible, y conocerla es parte de nuestra tarea.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- ACOG Practice Bulletin No. 206. (2019). Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstetrics and gynecology*, 133(2), e128–e150. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003072>
- Berry-Bibee, E. N., et al (2016). Drug interactions between hormonal contraceptives and psychotropic drugs: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 650–667. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.011>
- Berry-Bibee, E. N., Kim, M. J., Tepper, N. K., Riley, H. E., & Curtis, K. M. (2016). Co-administration of St. John's wort and hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.010>
- Bolea-Alamanac, B., Bailey, S. J., Lovick, T. A., Scheele, D., & Valentino, R. (2018). Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(2), 125–133. <https://doi.org/10.1177/0269881117747578>
- Bookholt, D. E., & Bogers, J. P. (2014). Oral contraceptives raise plasma clozapine concentrations. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(3), 389–390. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000074>

- Bosak, M., Słowik, A., Iwańska, A., Lipińska, M., & Turaj, W. (2019). Co-medication and potential drug interactions among patients with epilepsy. *Seizure*, 66, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.014>
- Böttcher, B., Radenbach, K., Wildt, L., & Hinney, B. (2012). Hormonal contraception and depression: a survey of the present state of knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*, 286(1), 231–236. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2298-2>
- Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B. C. Goodman & Gilman (2019). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13ª Edición en español. McGraw-Hill. México.
- Chen, G., Lee, R., Højer, A. M., Buchbjerg, J. K., Serenko, M., & Zhao, Z. (2013). Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clinical drug investigation*, 33(10), 727–736. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>
- Christensen, J., et al. (2007). Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 48(3), 484–489. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00997.x>
- Cia, A.H., Stagnaro, J.C., Aguilar Gaxiola, S., et al. (2018). Lifetime prevalence and age-of-onset of mental disorders in adults from the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 53(4): 341–350. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1492-3>
- Crawford P. (2002). Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS drugs*, 16(4), 263–272. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216040-00005>
- Dagklis T., Ravanos K., Makedou K., Kourtis A. & Rouso D. (2015) Common features and differences of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male and female. *Gynecological Endocrinology*; 31(1):14-17. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.959917>
- Damoiseaux, V. A., Proost, J. H., Jiawan, V. C., & Melgert, B. N. (2014). Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: influence of female sex hormones and oral contraceptives. *Clinical pharmacokinetics*, 53(6), 509–519. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0145-2>
- Davis, A.R., Westhoff, C.L. and Stanczyk, F.Z. (2011). Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: Effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia*, 52: 243–247. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02917.x>
- De Nicola, A.F. et al. (2011). Desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en esteroides neuroactivos y neuroesteroides para el tratamiento de neuropatologías experimentales. *Acta Bioquím Clin Latinam*; 45(4): 599 – 719.
- Frizell, B., & Dumas, J. A. (2018). Examining the Relationship Between Neurosteroids, Cognition, and Menopause With Neuroimaging Methods. *Current psychiatry reports*, 20(11), 96. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0963-2>
- Gaffield, M. E., Culwell, K. R., & Lee, C. R. (2011). The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*, 83(1), 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.06.013>
- García-Esteve, L., Roca Lecumberri, A., Torres Giménez, A., Subirá Alvarez, S., Martín Santos, R. (2017). Planificación del embarazo en mujeres con trastornos mentales. En: García-Esteve, Valdés Miyar. *Manual de psiquiatría Perinatal. Guía para el manejo de los trastornos mentales durante el embarazo, posparto y lactancia*. Editorial Médica Panamericana.
- Giannini, A., Caretto, M., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2019). Optimizing quality of life through sex steroids by their effects on neurotransmitters. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 22(1), 55–59. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1543265>
- Gordon, J. L., et al. (2015). Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. *The American journal of psychiatry*, 172(3), 227–236. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070918>
- Graziottin, A., & Serafini, A. (2009). Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause international*, 15(2), 76–81. <https://doi.org/10.1258/mi.2009.009021>
- Hall J. E. (2015). Endocrinology of the Menopause. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(3), 485–496. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>
- Hall J. E. (2016) Guyton y Hall *Tratado de fisiología médica*. Edición en español de la decimotercera edición de la obra original en inglés Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Elsevier, España
- Haslemo, T., Refsum, H., & Molden, E. (2011). The effect of ethinylestradiol-containing contraceptives on the serum concentration of olanzapine and N-desmethyl olanzapine. *British journal of clinical pharmacology*, 71(4), 611–615. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03880.x>
- Hernández-Hernández, O. T., Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., & Jiménez-Rubio, G. (2019). Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression. *Current neuropharmacology*, 17(5), 459–471. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180628165107>
- Hillner K, Slattery D, Pletzer B (2019). Neurobiological mechanisms underlying sex-related differences in stress-related disorders: Effects of the neuroactive steroids on the hippocampus. *Frontiers in Neuroendocrinology* 55; 100796. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100796>
- Jensvold, M.F., Dan, C.E. (2001). Psychological aspects of the menstrual cycle. En: Stotland, N. Stewart, D.E. (eds). *Psychological aspects of women's health care*. The interface between psychiatry and obstetrics and gynecology. 2nd edition. American Psychiatric Press, Inc.
- Johnston, C. A., & Crawford, P. M. (2014). Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Current treatment options in neurology*, 16(5), 288. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0288-3>
- Jufe, G. (2017). *Psicofarmacología Práctica*. 4ta ed. Polemos.
- Kornstein, S. G., et al (2013). Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Journal of women's health*, 22(2), 121–131. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3479>
- Kornstein, S. G., Young, E. A., Harvey, A. T., Wisniewski, S. R., Barkin, J. L., et al (2010). The influence of menopause status and postmenopausal use of hormone therapy on presentation of major depression in women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 17(4), 828–839. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181d770a8>
- Kuchner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*, 4(2): 146–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Kuhl H. (2005). Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 8 Suppl 1, 3–63. <https://doi.org/10.1080/13697130500148875>
- Langer R. D. (2017). The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 20(2), 91–96. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1280251>
- Leiderman, E. (2018). Consumo de psicofármacos en la población general de la ciudad de Buenos Aires. Comparación 2005-2017. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*, Vol. XXIX: 313-318.
- Leonhardt, M. (2019). Low mood and depressive symptoms during perimenopause - Should General Practitioners prescribe hormone replacement therapy or antidepressants as the first-line treatment? *Post reproductive health*, 25(3), 124–130. <https://doi.org/10.1177/2053369119847867>
- Lewis, C. A., Kimmig, A. S., Zsido, R. G., Jank, A., Derntl, B., & Sacher, J. (2019). Effects of Hormonal Contraceptives on Mood: A Focus on Emotion Recognition and Reactivity, Reward Processing, and Stress Response. *Current psychiatry reports*, 21(11), 115. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1095-z>
- Li, S. H., & Graham, B. M. (2017). Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? *The potential role of sex hormones*. *The lancet. Psychiatry*, 4(1), 73–82. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30358-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30358-3)
- Lundin, C., et al. (2017). Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle- A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.033>

- Luscher, B., Mohler, H., (2019). Brexanolone, a neurosteroid antidepressant vindicates de GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000 Research* 2019, 8: 751. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18758.1>
- Maki, P. M., et al. (2019). Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *Journal of women's health* (2002), 28(2), 117–134. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7492>
- Marengo, E. et al (2015). Unplanned pregnancies and reproductive health among women with bipolar disorder. *J Affect Disord* 178; 201 – 205. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.033>
- Mendoza, N., & Sanchez-Borrego, R. (2014). Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas*, 78(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.02.017>
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación, Secretaría de Gobierno, Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva (2019). Métodos anticonceptivos. *Guía práctica para profesionales de la salud*. Actualización 2019.
- Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Friedman, H.L., Burstein, E.S., Locniskar, A., Harmatz, J.S., & Shader, R. (1987). Bromazepam pharmacokinetics: Influence of age, gender, oral contraceptives, cimetidine, and propranolol. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 41. <https://doi.org/10.1038/clpt.1987.72>
- Pagano, H. P., Zapata, L. B., Berry-Bibee, E. N., Nanda, K., & Curtis, K. M. (2016). Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 641–649. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.06.012>
- Palovaara, S., Pelkonen, O., Uusitalo, J., Lundgren, S., & Laine, K. (2003). Inhibition of cytochrome P450 2B6 activity by hormone replacement therapy and oral contraceptive as measured by bupropion hydroxylation. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 74(4), 326–333. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00202-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00202-9)
- Parry, B.L. (2000). Hormonal basis of mood disorders in women. En: Frank, E. *Gender and its effects on psychopathology*. American Psychiatric Press.
- Pluchino, N., Santoro, A., Casarosa, E., Wenger, J. M., Genazzani, A. D., Petignat, P., & Genazzani, A. R. (2013). Advances in neurosteroids: role in clinical practice. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 16 Suppl 1, 8–17. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.809647>
- Porcu, P., Serra, M., & Concas, A. (2019). The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Frontiers in neuroendocrinology*, 55, 100799. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100799>
- Procyshyn, R.M., Bezchlibnyk-Butler, K.Z., Jeffries, J.J. (editors) (2015). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 21st rev. ed. Hogrefe Publishing. <https://doi.org/10.1027/00474-000>
- Rajan, S., & Kreatsoulas, C. (2019). A review of menopausal hormone therapy: recalibrating the balance of benefit and risk. *Polish archives of internal medicine*, 129(4), 276–280. <https://doi.org/10.20452/pamw.4412>
- Reddy DS (2010). Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol*; 3(2): 183-192. <https://doi.org/10.1586/ecp.10.3>
- Reddy, D. S., & Estes, W. A. (2016). Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 37(7), 543–561. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.003>
- Reimers, A., Brodtkorb, E., & Sabers, A. (2015). Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*, 28, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.006>
- Richards J.S. (2018). The Ovarian Cycle. Vitamins and hormones 107:1-25. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.009>
- Riecher-Rössler, A. (2017). Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *The lancet. Psychiatry*, 4(1), 63–72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30379-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30379-0)
- Robakis, T., Williams, K. E., Nutkiewicz, L., & Rasgon, N. L. (2019). Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. *Current psychiatry reports*, 21(7), 57. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1034-z>
- Robinson, G. E. (2002). Women and psychopharmacology. *Medscape Women's Health eJournal*, 7(1), 264–266.
- Rodríguez Tabernero, L., Manzanares, M.A., Mendoza, N. (2015). *Farmacoterapia en Medicina de la Reproducción*. Manual Práctico. Editorial Médica Panamericana.
- Rossetti, M. F., Cambiasso, M. J., Holschbach, M. A., & Cabrera, R. (2016). Oestrogens and Progestogens: Synthesis and Action in the Brain. *Journal of neuroendocrinology*, 28(7), 10.1111/jne.12402. <https://doi.org/10.1111/jne.12402>
- Rubinow, D. R., Johnson, S. L., Schmidt, P. J., Girdler, S., & Gaynes, B. (2015). Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depression and anxiety*, 32(8), 539–549. <https://doi.org/10.1002/da.22391>
- Rudolph, L. M., Cornil, C. A., Mittelman-Smith, M. A., Rainville, J. R., Reame-Healey, L et al (2016). Actions of Steroids: New Neurotransmitters. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(45), 11449–11458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2473-16.2016>
- Sabers, A., & Christensen, J. (2011). No effect of oral contraceptives on the metabolism of levetiracetam. *Epilepsy research*, 95(3), 277–279. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.001>
- Schaffir, J., Worly, B. L., & Gur, T. L. (2016). Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*, 21(5), 347–355. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1217327>
- Schneider, L. S., Small, G. W., & Clary, C. M. (2001). Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 9(4), 393–399. <https://doi.org/10.1097/00019442-200111000-00007>
- Seedat, S., Scott, K.M., Angermeyer, M.C., et al. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (7): 785-795. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Seeman, M. V., & Ross, R. (2011). Prescribing contraceptives for women with schizophrenia. *Journal of psychiatric practice*, 17(4), 258–269. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000400263.52913.dc>
- Sidhu, J., Job, S., Singh, S., & Philipson, R. (2006). The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 61(2), 191–199. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02539.x>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception with Depression. *JAMA psychiatry*, 73(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., Lange, T., & Lidegaard, Ø. (2018). Association of Hormonal Contraception with Suicide Attempts and Suicides. *The American journal of psychiatry*, 175(4), 336–342. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060616>
- Soares, C. N., & Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *Journal of psychiatry & neuroscience*, 33(4), 331–343.
- Soares, C. N., Steiner, M., Prouty, M. S. N. (2005). Effects of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on the central nervous system during menopause. En: Stewart, D.E. (ed). *Menopause. A mental health practitioner's guide*. American Psychiatric Publishing Inc.

- Stagnaro, J. C., Cía, A. H., Aguilar Gaxiola, S., et al. (2018). Twelve-month prevalence rates of mental disorders and service use in the Argentinean Study of Mental Health Epidemiology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 53(2):121-129. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1475-9>
- Stahl, S.M. (2014). *Guía del prescriptor. Psicofarmacología esencial de Stahl*. 5ta edición. Cambridge University Press.
- Stanczyk, F. Z., Archer, D. F., & Bhavnani, B. R. (2013). Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*, 87(6), 706-727. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.12.011>
- Stern, T. A., Fava, M., Wilens, T. E., Rosenbaum, J. F. (2016). *Massachusetts General Hospital. Psychopharmacology and neurotherapeutics*. 1st edition, Elsevier.
- Thase, M. E., Entsuah, R., Cantillon, M., & Kornstein, S. G. (2005). Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. *Journal of women's health*, 14(7), 609-616. <https://doi.org/10.1089/jwh.2005.14.609>
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. (2018). *Menopause (New York, N.Y.)*, 25(11), 1362-1387. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>
- Toffol, E., Heikinheimo, O., & Partonen, T. (2015). Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*, 22(5), 564-578. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000323>
- Tsutsui K. (2016). How to contribute to the progress of neuroendocrinology: new insights from discovering novel neuropeptides and neurosteroids regulating pituitary and brain functions. *General and comparative endocrinology*, 227, 3-15. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.05.019>
- UNFPA, Fondo de Población de la Naciones Unidas (2019). Estado de la población mundial 2019. En: https://www.unfpa.org/es/informe_sobre_el_estado_de_la_poblacion_mundial_2019.
- Vega-Rivera, N.M., Fernández Guasti, J.A., Ramírez Rodríguez, G.B., Castro García, M., Estrada Camarena, E. (2012). Regulación de la neurogénesis hipocámpica por los estrógenos: su relación con la depresión. *Salud Mental*; 35: 527-533.
- Veiga, S., García Segura, L.M., Azcoitia, I. (2005). Neuroesteroides y esteroides sexuales en el sistema nervioso central. *Rev Arg Endoc y Metab*; 42(3): 73 - 89.
- Wiréhn, A. B., Foldemo, A., Josefsson, A., & Lindberg, M. (2010). Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nationwide population-based study. *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*, 15(1), 41-47. <https://doi.org/10.3109/13625181003587004>
- Worly, B. L., Gur, T. L., & Schaffir, J. (2018). The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*, 97(6), 478-489. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.01.010>
- Yeh, W. L., Lin, H. Y., Wu, H. M., & Chen, D. R. (2014). Combination treatment of tamoxifen with risperidone in breast cancer. *PLoS one*, 9(6), e98805.
- Yilmaz, C., Karali, K., Fodelianaki, G., Gravanis, A., Chavakis, T. et al (2019). Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Frontiers in neuroendocrinology*, 55, 100788. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100788>
- Yonkers, K. A., Cameron, B., Gueorguieva, R., Altemus, M., & Kornstein, S. G. (2017). The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *Journal of women's health*, 26(4), 321-328. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5941>
- Zaccara, G., & Perucca, E. (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 16(4), 409-431. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0714>
- Zanardi, R., Rossini, D., Magri, L., Malaguti, A., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2007). Response to SSRIs and role of hormonal therapy in post-menopausal depression. *European neuropsychopharmacology*, 17(6-7), 400-405. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.11.001>