

ANTICONCEPTIUS HORMONALS I RISC DE DEPRESSIÓ

BIENVENIDO CASTILLO, MARIA;¹ ALEGRET JORDÀ, MARTA

Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica. Secció de Farmacologia
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Universitat de Barcelona

Resum

Els anticonceptius hormonals conformen un dels grups terapèutics més utilitzats en l'actualitat. Malgrat això, existeix una gran controvèrsia sobre els efectes adversos que s'atribueixen al seu ús.

Un dels possibles efectes adversos més alarmant és l'aparició de depressió. Durant els últims anys s'han publicat estudis on s'avalua si aquesta relació es pot confirmar i atribuir-la a l'ús d'anticonceptius hormonals.

Amb aquesta memòria es pretén fer una revisió dels darrers estudis publicats i fer un recull bibliogràfic de com interaccionen les hormones implicades amb els neurotransmissors que poden estar relacionats amb l'aparició de la depressió. També es realitza un estudi sobre la tendència de prescripció d'anticonceptius hormonals a escala de Catalunya durant els darrers cinc anys.

Paraules clau: depressió, adolescència, hormones sexuals i anticonceptius hormonals.

Abstract

Hormonal contraceptives are one of the most-used therapeutic groups today. However, there is controversy surrounding the adverse effects attributed to their use. One of the most alarming possible adverse effects is depression. Studies have been published in recent years that assess whether this relationship can be confirmed and attributed to the use of hormonal contraceptives. This report aims to review the latest published studies and provide a bibliographic review of how sexual hormones interact with neurotransmitters, which may be linked to the appearance of depression. A study is also carried out on prescription trends for hormonal contraceptives in Catalonia for the last five years.

Keywords: depression, adolescence, sex hormones, hormonal contraceptives.

Resumen

Los anticonceptivos hormonales conforman uno de los grupos terapéuticos más utilizados en la actualidad. No obstante, existe una gran controversia sobre los efectos adversos que se atribuyen a su uso.

Uno de los posibles efectos adversos más alarmante es la depresión. Durante los últimos años se han publicado estudios en los que se evalúa si esta relación se puede confirmar y atribuir al empleo de anticonceptivos hormonales.

Con esta memoria se pretende hacer una revisión de los últimos estudios publicados, así como una compilación bibliográfica de cómo interaccionan las hormonas implicadas en los neurotransmisores que pueden estar relacionados en la aparición de la depresión. También se realiza un estudio sobre la tendencia de prescripción de anticonceptivos hormonales a escala de Cataluña durante los últimos cinco años.

Palabras clave: depresión, adolescencia, hormonas sexuales y anticonceptivos hormonales.

¹ Graduada en Farmàcia (bienvenidomaria1@gmail.com).

1. Introducció

Aproximadament un 9 % de les dones en època reproductiva fan servir algun dels mètodes d'anticoncepció hormonal (De Leo *et al.*, 2016). Els efectes adversos més comuns i de caràcter lleu relacionats amb aquest tipus de fàrmacs són canvis en el patró de sagnat, nàusees, cefalees, augment de pes per un augment de la retenció de líquids i sensibilitat mamària. Entre els poc freqüents destaca l'infart, el risc de tromboembolisme venós, accidents cerebrovasculars, càncer de coll d'úter, càncer de mama i aparició de trastorns psicològics com és la depressió.

És important tenir present que la depressió és una malaltia que presenta més incidència en dones que en homes. La diferència del risc de patir depressió en dones s'incrementa amb l'edat i s'estabilitza un cop passada la menopausa. Les diferències entre les taxes de depressió no es basen només en les qüestions biològiques, sinó també en les diferències socioeconòmiques, la distribució patriarcal de les feines i l'assignació de la dona a les tasques de «cures» (Junta de Andalucía, 2020). El fet de ser dona augmenta els factors de risc per presentar un problema de salut mental. Per aquest motiu és encara més necessari poder confirmar o desmentir que l'ús d'anticonceptius hormona (AH) sigui un desencadenant de la depressió (Faravelli *et al.*, 2013; Parker i Brotchie, 2010). Durant els darrers anys s'han publicat estudis (Anderl *et al.*, 2020; De Wit *et al.*, 2020; Skovlund *et al.*, 2016, 2018; Zettermark *et al.*, 2018) per comprovar si realment es pot relacionar la depressió amb el consum d'AH.

2. Objectius

L'objectiu d'aquesta memòria no és posicionar-se sobre si els anticonceptius hormona s'han de fer servir o no, sinó investigar la seva relació amb l'aparició de la depressió. En concret, s'han perseguit els objectius següents:

- Repassar la fisiologia del cicle reproductor femení, fent èmfasi en el funcionament de les principals hormones que intervenen en el cicle.
- Revisar la farmacologia i el mecanisme d'acció dels principals anticonceptius hormona que trobem al mercat.
- Fer una revisió de la patologia de la depressió i els diferents mecanismes implicats, fent incidència en els principals neurotransmissors afectats.
- Interpretar les diferències en les taxes de depressió des d'una perspectiva de gènere.
- Estudiar el paper que tenen les hormones sexuals en les emocions i les funcions cognitives.
- Fer una recerca dels darrers estudis publicats sobre la possible relació entre l'anticoncepció hormonal i la depressió.
- Analitzar la tendència de prescripció d'anticonceptius hormona dels darrers cinc anys en l'àmbit de Catalunya.

3. Material i mètodes

L'elaboració d'aquest treball s'ha realitzat amb una recerca seqüencial. S'han consultat llibres en línia relacionats amb la fisiologia, la fisiopatologia i la farmacologia. També s'ha fet una recerca bibliogràfica exhaustiva sobre el tema d'estudi a través d'una plataforma de base de dades, concretament el PubMed. Finalment, gràcies a la col·laboració del Servei de Pres-

tació Farmacèutica del Servei Català de la Salut, s'ha tingut accés a les dades de dispensacions de medicaments a través de la recepta electrònica i de la recepta en paper. L'anàlisi de dades s'ha realitzat mitjançant el programa Microsoft Excel.

4. Resultats

4.1. Regulació del cicle reproductor femení

Per entendre el mecanisme d'acció dels anticonceptius hormonals cal entendre la fisiologia del cicle reproductor femení, que es divideix en el cicle ovàric (correspon als canvis que succeeixen als fol·licles ovàrics) i en el cicle uterí (els canvis que succeeixen a l'endometri uterí).

Ambdós cicles estan regulats per l'eix hipotàlem-hipòfisi-ovari:

- Hipotàlem: es produeix l'alliberació de manera pulsàtil de l'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH).
- Hipòfisi anterior (adenohipòfisi): es produeix l'alliberació de l'hormona estimulante del fol·licle (FSH) i l'hormona luteïnitzant (LH). La FSH s'encarrega d'iniciar el creixement fol·licular, i la LH del desenvolupament addicional dels fol·licles ovàrics.
- Ovari: es produeix l'alliberació d'estrògen, progesterona, inhibina i l'hormona inhibidora mulleriana (AMH).

El cicle ovàric el podem dividir en diferents etapes en què el paper de les hormones secretades per l'ovari tenen un paper important en la seva regulació:

- 1) Fase fol·licular primerenca: el primer dia del cicle correspon al primer dia de la menstruació. En aquesta fase es produeix un augment de la secreció de GnRH, que produeix l'augment de FSH i LH. L'augment de FSH estimula la producció d'hormones esteroïdals, estrògens principalment (Tortora i Derrickson, 2018).
- 2) Fase fol·licular mitjana i tardana: la secreció dels estrògens arriba al seu pic màxim. També es produeix la inhibició de la secreció de FSH, però no la de LH, que arriba al seu pic màxim.
- 3) Ovulació: es produeix a les 16-24 hores del pic de LH. Durant aquest pic els nivells d'estrògens comencen a disminuir, però, en canvi, els nivells de progesterona van augmentant.
- 4) Fase luteïnitzant primerenca i mitjana: es produeix un augment de la producció de progesterona i també d'estrògens que provoca una retroalimentació negativa sobre l'hipotàlem i la hipòfisi anterior, inhibint la secreció de GnRH.
- 5) Fase luteïnitzant tardana i menstruació: hi ha una disminució de progesterona i estrògens, que provoca la desaparició del senyal de retroalimentació negativa a l'hipotàlem i a la hipòfisi. Es produeix un augment de GnRH, que simultàniament augmenta la secreció de FSH i LH.

4.2. Principals hormones implicades

La regulació del cicle ovàric i uterí està principalment controlada per la retroalimentació negativa i/o positiva que fan les hormones alliberades: estrògens (principalment estradiol) i progestàgens (principalment progesterona).

4.2.1. Estrògens

En el plasma de les dones s'han identificat fins a sis tipus d'estrògens diferents, i cal destacar-ne tres que es troben en quantitats significatives: 17β -estradiol (E2) i els seus metabòlits, estrona (E1) i estriol (E3).

La concentració plasmàtica d'estradiol va variant durant el cicle menstrual. A la fase fol·licular primerenca les concentracions són aproximadament de 50 pg/ml i augmenten fins a 350-850 pg/ml abans de l'ovulació.

Els estrògens s'uneixen a dos isoformes diferents dels receptors estrogènics, ER α i ER β . Aquests receptors són codificats en cromosomes diferents, amb una distribució tissular i funcions diferents.

4.2.2. Progestàgens

Al contrari que els estrògens, durant la fase fol·licular del cicle la síntesi de progesterona (P4) es produeix en baixes concentracions. És secretada principalment per les cèl·lules del cos luti. La pregnenolona segueix la via Δ^4 i gràcies a l'acció de LH es converteix en progesterona i 17α -hidroxiprogesterona.

La producció de progesterona és de 2-3 mg/dia abans de l'ovulació i de 20-30 mg/dia durant la fase lútea. Les concentracions plasmàtiques a la fase fol·licular són d'aproximadament 1 ng/ml; durant la fase lútea ascendeixen i van des de 5 ng/ml fins a 20 ng/ml.

La progesterona és metabolitzada ràpidament pel fetge, de manera que la via oral no és eficaç. S'han buscat derivats sintètics, les progestines, per millorar la biodisponibilitat i mantenir l'activitat per via oral (derivats de la 17α -hidroxiprogesterona, derivats de la 19-nortestosterona i derivats de l'espironolactona).

La síntesi dels receptors de progestàgens està regulada per l'acció prèvia dels estrògens; és a dir, són receptors que necessiten l'acció afavoridora prèvia de l'estrogen perquè després hi pugui actuar la progesterona. El receptor presenta dues isoformes, PR-A i PR-B, que varien en funció del teixit reproductor, la fase de desenvolupament i el nivell hormonal.

4.3. Anticonceptius hormonals

Els anticonceptius hormonals (AH) es van començar a comercialitzar el 1960. La majoria d'aquests preparats són una combinació d'estrogen i progestina que actua inhibint la secreció de gonadotropines per part de la hipòfisi. Quan disminueix la secreció de FSH i LH, se suprimeix l'ovulació. A més a més, la fracció de progestina produeix un augment del moc cervical que bloqueja la mobilitat dels espermatozoides (Katzung *et al.*, 2016).

Existeixen diferents tipus d'AH en funció de la composició (només progestàgens o combinats), de la dosi (monofàsics, bifàsics i trifàsics), del tipus d'estrogen i/o progestina que contenen i de la forma farmacèutica —comprimits per via oral, dispositius intrauterins (DIU), pegats transdèrmics, implants subcutanis i anells vaginals.

4.4. Fisiopatologia de la depressió

Segons el *Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals* (DMS-V), la depressió és un trastorn de l'estat d'ànim que ha de perdurar durant un mínim de dues setmanes. La perso-

na presentarà un estat deprimit d'ànim durant la major part del dia, que anirà acompanyat d'una manca de plaer per dur a terme aquelles activitats que normalment eren plaents. Es caracteritza per tristesa, ganes de plorar, cansament, pèrdua d'il·lusions, pèrdua de la gana, trastorns del son i baixa autoestima.

Els trastorns depressius són els trastorns mentals més freqüents en l'atenció primària. Entre un 10-20 % de la població general pot presentar símptomes depressius en algun moment de la seva vida. La prevalença de la depressió s'estima que és el doble en les dones que en els homes (Brunton *et al.*, 2019).

Existeixen diverses teories que ajuden a explicar les bases bioquímiques de la depressió:

- Hipòtesi monoaminèrgica: afirma que la depressió es deu a una deficiència funcional dels transmissors monoaminèrgics, noradrenalina (NA) i 5-hidroxitriptamina (5-HT) fonamentalment, en determinades àrees de l'encèfal.
- Hipòtesi dels receptors: es va veure que, encara que els efectes neuroquímics directes de la majoria d'antidepressius són molt ràpids (de minuts a hores), els efectes antidepressius triguen setmanes a aparèixer. Aquesta hipòtesi afirma que existeix una hipersensibilització dels receptors α_2 presinàptics, fet que provoca una disminució de la neurotransmissió serotoninèrgica a l'hipocamp. També s'observa un augment de la densitat de receptors 5-HT₂, que es pot interpretar com una resposta adaptativa a les reduccions de la concentració sinàptica de 5-HT existent en els trastorns depressius.
- Mecanismes neuroendocrins: relacionats amb un augment de la secreció de cortisol i un augment en la concentració de CRF (factor alliberador de corticotropina) (Rang *et al.*, 2016).
- Altres possibles mecanismes: relacionats amb factors neurotròfics, com el factor neurotròfic derivat de l'encèfal (BDNF) (Duman *et al.*, 1997). El tractament amb antidepressius durant 21 dies incrementa l'expressió de BDNF (Joffe i Cohen, 1998).

4.4.1. Influència de les hormones sexuals en la depressió

Les hormones ovàriques presenten efectes moduladors sobre la transmissió sinàptica, ja que interaccionen amb diferents neurones, com les serotoninèrgiques (5-HT), noradrenèrgiques (NA), gabaèrgiques (GABA), glutamaèrgiques, dopaminèrgiques (DA) i anticolinèrgiques (Joffe i Cohen, 1998; Toffoletto *et al.*, 2014).

En els apartats següents es presenten unes taules on s'especifiquen els possibles mecanismes mitjançant els quals les hormones sexuals podrien estar implicades en la modulació de l'estat d'ànim. En cada taula es mostra el sistema que és modulats a l'alça o a la baixa per cada tipus d'hormona, i a continuació l'efecte que aquest canvi produeix en diversos neurotransmissors, a la vegada implicats en la regulació de l'estat d'ànim.

4.4.1.1. Estrògens

TAULA 1. EFECTES DELS ESTRÒGENS RELACIONATS AMB L'ESTAT D'ÀNIM.
COMT: CATECOL-O-METILTRANSFERASA; GABA: ÀCID GAMMA-AMINOBUTÍRIC; MAO: MONOAMINOXIDASA; NMDA: ÀCID N-METIL-D-ASPÀRTIC; NGF: FACTOR DE CREIXEMENT NEURONAL; PKC: PROTEÏNA CINASA C.

Modulació	Efecte
↓MAO-A	Disminució de la degradació de monoamines (dopamina, adrenalina, noradrenalina i 5-HT entre d'altres) (Payne, 2003; Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
↓COMT	Disminució de la degradació de catecolamines (dopamina, adrenalina i noradrenalina) (Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
GABA	L'E2 podria potenciar o inhibir el sistema gabaèrgic (Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
↑NMDA	Augment de la densitat de receptors a l'hipocamp (Payne, 2003).
Glutamat	Regulació dels nivells de glutamat, neurotransmissor excitatori de l'SNC (Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
↑PKC	Augmenta la seva expressió (Payne, 2003).
↑NGF	Incrementa el BDNF (Joffe i Cohen, 1998).
↑Llocs d'unió imipramina	Millora la inhibició de la recaptació de monoamines (Sherwin, 1991).
↑Triptòfan lliure	Es pot metabolitzar en serotonina (Sherwin, 1991).
Regulació a la baixa dels receptors 5-HT2	La combinació d'estrògens amb antidepressius millora la regulació a la baixa dels receptors (Payne, 2003).

4.4.1.2. Progestàgens

TAULA 2. EFECTES DELS PROGESTÀGENS RELACIONATS AMB L'ESTAT D'ÀNIM.
COMT: CATECOL-O-METILTRANSFERASA; GABA: ÀCID GAMMA-AMINOBUTÍRIC; MAO: MONOAMINOXIDASA; NGF: FACTOR DE CREIXEMENT NEURONAL.

Modulació	Efecte
↓MAO-A	Disminució de la degradació de monoamines (dopamina, adrenalina, noradrenalina i 5-HT entre d'altres) al nucli dorsal del rafe en macacos (Sundström-Poromaa <i>et al.</i> , 2020; Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
↑MAO-A	Augment de l'activitat en zones hipotalàmiques en rates (Sundström-Poromaa <i>et al.</i> , 2020; Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
COMT	Pot augmentar o disminuir l'expressió de la COMT i afectar la degradació de catecolamines (Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
↑GABA	L'alopregnanolona (THP) interacciona amb el sistema gabaèrgic a través del receptor GABA _A . És un modulador al·lostèric positiu (Andréen <i>et al.</i> , 2009; Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
Glutamat	Regulació dels nivells de glutamat, neurotransmissor excitatori del SNC (Joffe i Cohen, 1998).
NGF	La P4 contrareasta l'estimulació estrogènica de BDNF (Toffoletto <i>et al.</i> , 2014).
↑Cortisol	En situacions d'estrès, la progesterona es converteix en cortisol. L'exposició a grans concentracions de cortisol i a l'estrès crònic podria provocar depressió (Sundström-Poromaa <i>et al.</i> , 2020).

4.5. Depressió i dones

Abans de la pubertat, la incidència de depressió major és la mateixa en nens que en nenes; en canvi, a l'adolescència aquesta situació canvia radicalment, fins al punt de ser el doble en noies que en nois.

No només l'adolescència és un període crític en l'aparició de trastorns de l'estat d'ànim, també ho són el part i la menopausa (Joffe i Cohen, 1998; Payne, 2003). A part, s'ha vist que hi ha noies que són més sensibles i vulnerables a les fluctuacions hormonals (Andréen *et al.*, 2009), i en aquest cas pot aparèixer la síndrome premenstrual (SPM) i el trastorn disfòric premenstrual (TDPM).

S'estima que aproximadament un 75-80 % de les dones en edat fèrtil experimentaran símptomes premenstruals al final de la fase lútia (és a dir, 8-10 dies abans de la menstruació) (Zlotnik *et al.*, 2011). Els canvis psicològics inclouen canvis emocionals (irritabilitat, inestabilitat emocional, malestar, problemes de concentració) i canvis físics (mal de cap, distensió abdominal, sensibilitat mamària, acne, retenció de líquid). L'aparició de l'SPM i del TDPM al final de la fase lútia coincideix amb l'inici de la disminució de les concentracions de progesterona. En el cas de l'SPM no és una patologia incapacitant; en canvi, el TDPM afecta un 3-8 % de dones i és una afecció angoixant, incapacitant i que respon a quadres depressius i que en la majoria de casos es troba infradiagnosticada. La interacció entre la progesterona i el sistema gabaèrgic, i la diferent resposta a les concentracions hormonals en dones amb TDPM podria explicar la gravetat de la patologia (Andréen *et al.*, 2009). S'ha vist que les dones amb TDPM presenten més risc de desenvolupar un trastorn de depressió major en un futur (Payne, 2003).

Es troben diferències també en la simptomatologia i les característiques de la depressió. En el cas de les dones, es reporta un augment de la gana, normalment lligat a un augment de pes. També es produeix un augment de la son i sensació de cansament. En canvi, en el cas dels nois amb trastorn depressiu, s'observa un augment del consum de substàncies, més impulsivitat i trastorns antisocials de personalitat (Kuehner, 2017; Weller *et al.*, 2006).

En atenció primària, 8 de cada 10 persones que consulten per símptomes als quals no se'ls troba causa mèdica (dolor inespecífic, problemes de son, cansament) són dones. A grans trets, les dones acudeixen més als centres d'atenció primària en situacions de malestar que els homes. Aquest fet també té importància en les diferències en les taxes d'incidència de depressió, ja que, si no es produeix la visita a un especialista, no es pot realitzar el diagnòstic de depressió (Kuehner, 2017; Weller *et al.*, 2006).

A més a més, l'existència de factors d'estrès, com una major taxa d'atur en dones que en homes, menys estabilitat laboral, violència de gènere i experiències d'abús infantil, entre d'altres, predisposa les dones a patir trastorns de la salut mental, com l'ansietat o la depressió (Kuehner, 2017). Les diferències no només s'observen en les taxes d'incidència, sinó també en la resposta als tractaments. Les dones són més propenses a respondre a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) que a antidepressius tricíclics, a diferència dels homes (Parker i Brotchie, 2010).

4.6. Tractament amb anticonceptius hormonals i depressió

Tot i fer més de cinquanta anys de la comercialització i l'ús dels anticonceptius hormonals, avui dia encara costa dilucidar els mecanismes que podrien afectar l'estat d'ànim. L'ús generalitzat d'AH ha de considerar-se com un factor modulador del delicat equilibri hormonal en

el cervell, ja que cada cop hi ha més proves que suggereixen que el seu ús es relaciona amb alteracions de l'estat d'ànim i el rendiment cognitiu (Toffoletto *et al.*, 2014).

S'estima que entre un 32-60 % de les dones finalitza el tractament amb anticonceptius hormonal al cap de 6 mesos per diverses raons. Aproximadament un 4-10 % de les usuàries d'anticonceptius hormonal reporten un estat d'ànim deprimit, irritabilitat i un augment de l'ansietat (Rosenberg i Waugh, 1998; Sanders *et al.*, 2001; Sundström-Poromaa *et al.*, 2020; Westhoff *et al.*, 2007).

En els darrers anys s'han elaborat i publicat estudis per avaluar si el tractament amb anticonceptius hormonal s'ha de considerar un factor de risc en l'aparició de la depressió.

A continuació es realitza una revisió dels articles més rellevants i dels seus resultats.

4.6.1. Associació de l'anticoncepció hormonal i depressió (Skovlund *et al.*, 2016)

El primer article es tracta d'un estudi de cohorts prospectiu que es va realitzar a Dinamarca durant catorze anys (des de l'1 de gener del 2000 fins al 31 de desembre del 2013). Durant aquest període de temps es va realitzar el seguiment de 1.061.997 dones de 15 a 34 anys amb una mitjana d'edat de 24,4 anys. L'objectiu de l'estudi va ser veure si l'exposició al tractament amb AH provocava un augment del consum d'antidepressius o un augment de diagnòstics de depressió.

En l'estudi es van avaluar les diferents formes farmacèutiques en comparació amb el grup de dones no usuàries d'AH.

Entre les dues variables que es van estudiar (primer ús d'antidepressius i primer diagnòstic de depressió), els resultats de la taxa d'incidència o risc relatiu (RR, *rate ratio*) són similars, per aquest motiu en aquesta memòria es farà referència només al primer d'aquests dos paràmetres. A continuació es desglossen els principals resultats obtinguts en relació amb les dones no usuàries d'anticonceptius hormonal, que presenten un RR per a ús d'antidepressius de 1 (referència). Les usuàries d'anticonceptius orals combinats presenten un RR de 1,2 (95 % IC, 1,22-1,25), mentre que en el cas dels formats de només progesterona l'RR és d'1,3 (95 % IC, 1,27-1,40).

Les formes farmacèutiques amb un RR més elevat en el consum d'antidepressius són les no orals combinades. El pegat transdèrmic presenta un RR de 2,0 (95 % IC, 1,76-2,18) i l'anell vaginal d'1,6 (95 % IC, 1,55-1,69).

Entre els anticonceptius orals combinats, pel que fa a la composició, els RR són molt semblants, excepte en la combinació etinilestradiol 0,05 mg / levonorgestrel 0,25 mg, que presenta un RR de primer ús d'antidepressius d'1,6 (95 % IC, 1,47-1,78) i, en canvi, en menor dosi (etinilestradiol 0,03 mg / levonorgestrel 0,15 mg) l'RR és d'1,3 (95 % IC, 1,22-1,29).

Els resultats estratificats per grups d'edat van mostrar que les adolescents són més sensibles a la influència dels anticonceptius hormonal en l'aparició de la depressió. Les adolescents de 15-19 anys presenten un RR d'1,8 (95 % IC, 1,72-1,88) en anticonceptius hormonal combinats (AHC) i un RR de 2,2 (95 % IC, 1,99-2,52) en formats que només contenen progestines. En canvi, les dones de 20-30 anys, presenten un RR relacionat amb els AHC d'1,4 (95 % IC, 1,29-1,47).

4.6.2. Associació de l'anticoncepció hormonal amb intents de suïcidi i suïcidis (Skovlund et al., 2018)

Posteriorment, els mateixos investigadors de l'estudi anterior van publicar un estudi sobre la relació entre els AH i els intents de suïcidi o suïcidis.

El suïcidi es relaciona amb la majoria dels trastorns mentals greus, i les persones que pateixen depressió presenten un risc 21 vegades superior que la població general (Navio Acosta i Pérez Sola, 2020).

L'estudi es va realitzar a Dinamarca i també va ser un estudi de cohorts prospectiu. Es va realitzar un seguiment de les dones que complien 15 anys durant el període de 1996 a 2013, en total s'hi van incloure 475.802 dones. La inclusió de dones a l'estudi en el moment en què complien 15 anys va fer que el temps de seguiment no fos el mateix per a totes les dones: la mitjana de temps sense pèrdues de seguiment va ser de 8,3 anys.

En comparació amb les no usuàries, l'RR d'un primer intent de suïcidi va augmentar ràpidament amb l'inici del tractament amb anticonceptius hormonaals, i es va mantenir el doble fins a un any després de l'inici.

En comparació amb les dones no usuàries, l'RR va ser d'1,97 (95 % IC, 1,85-2,20) per al primer intent de suïcidi i de 3,08 (95 % IC, 1,34-7,08) per al suïcidi. Els resultats també es van estratificar per grups d'edat, i l'RR del primer intent de suïcidi va ser màxim en la franja de 15-19 anys.

En analitzar els components dels anticonceptius hormonaals, es va veure que l'RR de primer intent de suïcidi per als AHC per via oral és d'1,91 (95 % IC, 1,79-2,03) i per a només progestàgens per via oral de 2,29 (95 % IC, 1,77-2,95). El pegat transdèrmic i l'anell vaginal presenten un RR en el primer intent de suïcidi de 3,28 (95 % IC, 2,08-5,16) i 2,58 (95 % IC, 2,06-3,97), respectivament. Els implants que contenen només progestina presenten un RR en el primer intent de suïcidi de 4,42 (95 % IC, 3,63-5,39) i, en el cas del DIU, que conté levonorgestrel, un RR de 2,86 (95 % IC, 2,06-3,97).

En resum, els resultats estableixen una relació entre l'ús d'AH i el primer intent de suïcidi i suïcidi. A més a més, es torna a observar un augment de la vulnerabilitat en adolescents i un risc més gran en les formulacions que només contenen progesterona, tal com s'havia vist en l'estudi anterior.

4.6.3. Anticoncepció hormonal i ús de medicaments psicòtrops (Zettermark et al., 2018)

En aquest estudi de cohorts prospectiu realitzat a Suècia es va proposar estudiar el consum de medicaments psicòtrops en relació amb els AH. Es van incloure totes les dones residents a Suècia d'entre 12-30 anys a partir del 31 de desembre de 2010.

A diferència dels estudis anteriors, en aquest cas només se'n va realitzar el seguiment durant un any. La data d'inici del seguiment va ser diferent per a cada dona, ja que va ser la primera prescripció dispensada d'AH entre l'1 de gener del 2010 i el 31 de desembre del 2011. En el cas de les no usuàries d'AH, es va agafar com a referència el 31 de desembre del 2010. En total hi van participar 800.000 dones, aproximadament. Se'n van excloure aquelles que ja presentaven tractaments amb psicòtrops i les que feia menys de quatre anys que residien a Suècia.

Els resultats es van avaluar a través de models de regressió logística estratificats per edats i es van estimar les *odds ratio* o oportunitat relativa (OR).

L'ús de medicació psicotròpica (ansiolítics, sedants i antidepressius) es considera un indicador del deteriorament de la salut mental i, per tant, pot anar lligat a la depressió. A més a més, el fet de no només agafar els antidepressius com a referència de depressió permet ampliar el ventall d'opcions terapèutiques que es poden fer servir per a trastorns de l'estat d'ànim.

El grup d'edat amb el valor més elevat d'OR va ser el de 12-14 anys. També les formes farmacèutiques no orals (pegat transdèrmic, anell vaginal, implant i DIU) presentaven unes OR més elevades que les formes orals. En el cas de la via oral, les OR eren més elevades quan la composició era només de progestàgens que en els formats combinats.

Els resultats d'aquest estudi mostren un cop més una associació entre l'AH i les alteracions psíquiques, en aquest cas estimades a partir de l'ús posterior de fàrmacs psicòtrops. Aquesta associació es troba molt present en usuàries adolescents (12-19 anys) i, en canvi, passa gairebé desapercebuda en dones adultes (20-30 anys).

4.6.4. Associació de l'ús d'anticonceptius orals amb símptomes depressius entre adolescents i dones joves (De Wit et al., 2020)

En aquest estudi realitzat a Holanda es van fer servir les dades de l'enquesta de seguiment de la vida individual dels adolescents (TRAILS). El TRAILS és un estudi de cohorts prospectiu que va realitzar un seguiment de la vida dels adolescents des de l'1 de setembre del 2005 fins al 31 de desembre del 2016. Durant aquest període es va fer un seguiment del desenvolupament psicològic, social i físic dels participants. Es van fer intervencions als 13 (T2), 16 (T3), 19 (T4), 22 (T5) i 26 anys (T6). Per a l'estudi que proposa l'article sobre la relació entre els anticonceptius orals (AO) i els símptomes depressius, es va realitzar el seguiment de 1.010 adolescents durant la T3, la T4, la T5 i la T6.

Les adolescents es van classificar en funció de si eren usuàries d'AO o no. No es va tenir informació de la composició dels AO.

Mitjançant entrevistes s'avaluava la presència de símptomes associats amb la depressió, segons el *Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals* (DSM-IV).

Els resultats només van mostrar diferències significatives entre les usuàries d'AO i les no usuàries a la franja d'edat dels 16 anys. Les noies de 16 anys reportaven més símptomes depressius com plors, son i problemes alimentaris. Aquests símptomes disminuïen un cop entrada l'edat adulta. En canvi, símptomes com l'anhedonia o la tristesa, que es consideren indicadors clau per al diagnòstic, no es van veure afectats.

La inexistència dels indicadors clau pot ser deguda a les diferències en el curs de la depressió entre les adolescents i les dones adultes. La depressió adolescent es caracteritza per alteracions més vegetatives o físiques (canvi de pes, son, fatiga i canvis en l'apetit) i no tant en l'anhedonia (Rice *et al.*, 2018).

Els resultats dels estudis anteriors mostraven que el consum de psicòtrops, els intents de suïcidi o suïcidi i els diagnòstics de depressió o el consum d'antidepressius són superiors en les adolescents que fan servir anticonceptius hormonal. Les diferències són significatives als 16 anys, però aquestes diferències no s'observen dels 19 als 25 anys. Els resultats d'aquest estudi tornen a mostrar diferències entre adolescents i adultes, de manera que es torna a confirmar que l'adolescència és un període de vulnerabilitat als canvis en l'estat d'ànim. És a dir, les adolescents que reben un tractament amb AH presenten més símptomes depressius que les no usuàries.

4.6.5. L'ús d'anticonceptius orals durant l'adolescència prediu la vulnerabilitat a patir depressió en l'edat adulta (Anderl et al., 2020)

Aquest estudi es va realitzar als Estats Units i hi van participar 1.236 dones que formaven part de l'Enquesta Nacional d'Examen de Salut i Nutrició dels Estats Units (NHANES) durant el període de 1999-2004. Aquesta enquesta permetia tenir accés sobre la informació del primer consum d'AO durant el període de 1999-2004. Les dones es van classificar en funció de si el primer consum d'anticonceptius orals era a l'adolescència (<19 anys) o a l'edat adulta (>19 anys). Les dones que no havien consumit mai anticonceptius orals es van classificar com a no usuàries.

Es va realitzar un estudi retrospectiu mitjançant entrevistes per avaluar l'aparició de depressió en els darrers 12 mesos. El diagnòstic de depressió clínica es va definir mitjançant el compliment dels criteris de diagnòstic del DSM-V. En comparació amb altres estudis, on s'avaluava el consum d'antidepressius o el diagnòstic de depressió, es van triar les entrevistes perquè es va considerar que no tots els individus amb depressió busquen o consulten un metge.

Els resultats de l'estudi van mostrar que les dones adultes que durant l'adolescència havien consumit AO (OR=1 com a referència) presentaven un increment de prevalença de depressió en comparació amb les dones que mai havien consumit AO (OR = 0,31, 95 % IC, 0,16-0,60) i amb les que havien començat el tractament a l'edat adulta (OR = 0,54, 95 % IC, 0,30-0,95). En ajustar els resultats en funció de les variables secundàries, es va continuar observant la diferència en la prevalença de la depressió.

Una de les limitacions de l'estudi va ser que no es va disposar de la informació del contingut hormonal de les preparacions d'anticonceptius hormonal; és a dir, no es diferencia entre AHC i els que només contenen progestines.

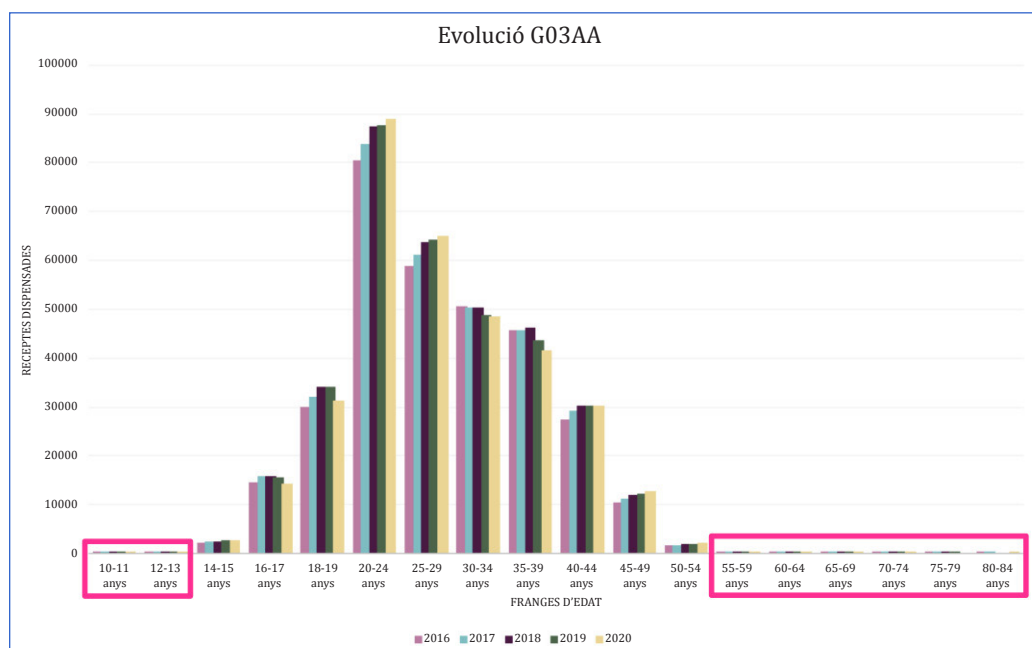
L'estudi conclou que un consum d'AH durant l'adolescència augmenta el risc de patir depressió durant l'edat adulta, fins i tot anys després de la seva exposició.

4.7. Dispensació d'anticonceptius hormonal a Catalunya

Gràcies a la col·laboració amb la Divisió de Prestacions Farmacèutiques del Servei Català de la Salut, s'ha pogut tenir accés als llistats de dispensació a través de recepta electrònica i en recepta en paper des de l'any 2016. Aquests llistats classifiquen els medicaments en funció del seu codi ATC (sistema de classificació anatòmica, terapèutica, química). A més a més, es classifica en funció del sexe, franges d'edat i per regions sanitàries.

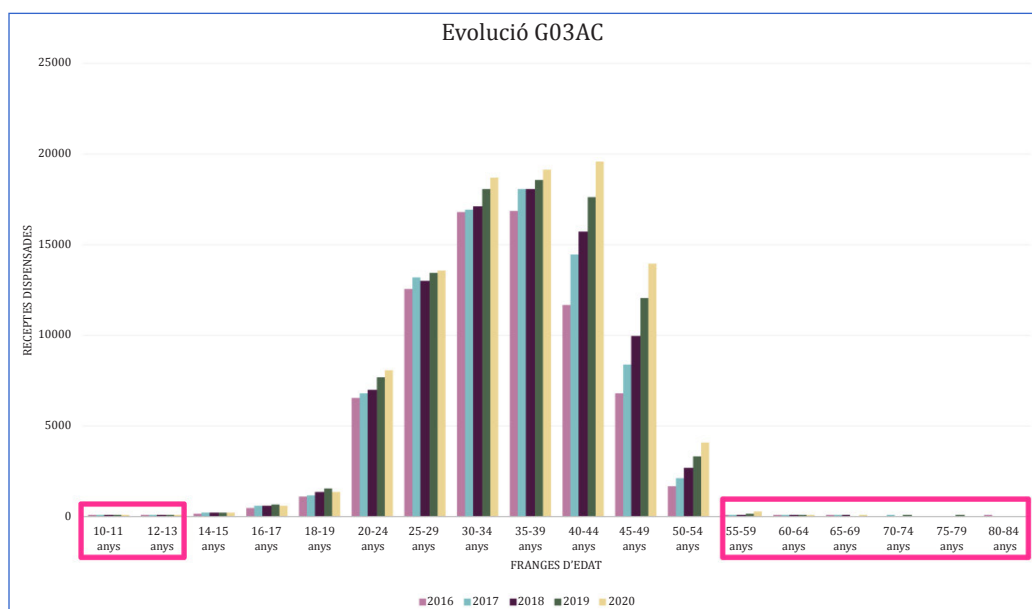
Al gràfic 1 s'observa que el grup d'edat amb més dispensacions d'AHC (G03AA) correspon al dels 20-24 anys. Tot i no ser la franja d'edat més vulnerable als efectes en l'estat d'ànim dels AH (els resultats dels articles mostren més vulnerabilitat durant l'adolescència), correspon a una franja d'edat en què les diferències en les taxes de depressió entre homes i dones estan clarament marcades.

Al gràfic 1 també es pot observar un consum molt disminuït però persistent a partir de la franja dels 50-55 anys, relacionat amb les teràpies de substitució hormonal (TSH) o teràpies de reemplaçament hormonal (TRH) (Comasco *et al.*, 2014).



Gràfic 1. Evolució durant el període observat de les receptes dispensades de G03AA (Servei Català de la Salut, 2021).

En canvi, al gràfic 2 s'observa que les franges d'edat amb més dispensació de G03AC són les de 30-39 anys i que, amb el pas dels anys, cada cop es dispensen més en franges d'edat dels 40 als 54 anys.



Gràfic 2. Evolució durant el període observat de les receptes dispensades de G03AC (Servei Català de la Salut, 2021).

A partir del 2019 es va acceptar per part del Sistema Nacional de Salut el finançament de dispositius vaginals (G02BB), és a dir, de l'anell vaginal (Martín, 2019). Com es veu al gràfic 3, les franges d'edat amb més dispensació són les de 20-29 anys.



Gràfic 3. Dispensació per grups d'edat al 2020 (Servei Català de la Salut, 2021).

5. Discussió

La depressió és una malaltia multifactorial en què no només hi intervé la predisposició genètica, sinó també factors ambientals i l'estil de vida de la persona. A més a més, és una malaltia marcada clarament pel gènere, atès que s'observa el doble d'incidència en dones que en homes.

Paral·lelament, podem dir que hi ha dues hormones que marquen la vida de la dona: l'estrogen i la progesterona. Els cicles menstruals són una clara evidència de la modulació de l'estat d'ànim a conseqüència de la fluctuació hormonal. La modulació de l'estat d'ànim es pot entendre per com interaccionen les hormones amb els seus receptors, que es troben distribuïts per diferents àrees del cervell. Una de les principals àrees implicades és l'amígdala, però faltaria investigar més sobre la seva reactivitat i avaluar els diferents patrons d'activació cerebral entre la fase fol·licular i la lútea, ja que en funció del moment del cicle reproductor aquesta canvia (Toffoletto *et al.*, 2014).

Per aquest motiu, resulta evident pensar que una alteració en les fluctuacions fisiològiques d'hormones, com és el tractament amb anticonceptius hormonal, pot afectar també l'estat d'ànim. Si el tractament amb anticonceptius hormonal augmenta encara més el risc de patir depressió, és important entendre els factors implicats per poder-los evitar.

A partir dels estudis realitzats a Dinamarca (Skovlund *et al.*, 2018, 2016) i a Suècia (Zettermark *et al.*, 2018), s'arriba a la conclusió que les formes farmacèutiques no orals combinades, com el pegat transdèrmic i l'anell vaginal, presenten un increment en l'RR en comparació amb les formes no orals. Aquests resultats no són concloents, ja que en un altre estudi (Van den Heuvel *et al.*, 2005) es va comprovar que l'exposició hormonal a nivells d'estrogen de l'anell vaginal és 3,4 menor que l'exposició del pegat transdèrmic i 2 cops menor que per via oral. La biodisponibilitat és molt similar entre l'anell vaginal i la via oral. L'anell vaginal permet una dosificació més baixa i precisa que les altres vies, i minimitza l'exposició a estrògens, de manera que es redueixen els efectes adversos associats (náusees i sensibilitat mamària). Amb aquests resultats es podria esperar el mateix risc per via oral, però els resultats dels articles són diferents.

En el cas del DIU també s'observa un increment de l'RR en comparació amb la via oral. S'ha demostrat que, encara que actua localment, també s'allibera a la circulació sistèmica (Crosignani, 2008).

També s'observa que els AH per via oral que només contenen el component progestagènic presenten un increment de l'RR en comparació amb els anticonceptius combinats. Les dades de prescripció indiquen una gran diferència entre la prescripció d'AHC i dels formats que només contenen progesterona (aquesta última és inferior).

Si bé és cert que no tots els articles comparen formes farmacèutiques, en aquells que sí que ho fan es veu un RR més gran en les formulacions que no presenten una via oral (pegat transdèrmic, anell vaginal i DIU) en comparació amb les de via oral. Si es valora la via oral, l'RR és més gran en els formats de només progestina en comparació amb els AHC.

Tenint en compte les diferències de risc observades en funció de la via d'administració, en aquest treball s'ha volgut estudiar la prescripció de les diferents formes farmacèutiques d'AH a Catalunya. Tot i així, l'anàlisi de la prescripció dels darrers cinc anys només contempla els formats finançats. El pegat transdèrmic no es troba finançat, de manera que no es poden avaluar les dades de dispensació. En canvi, des del 2020 l'anell vaginal es troba finançat i les dades indiquen un consum sobretot en la franja d'edat dels 20-29 anys. En els pròxims anys s'haurà de vigilar com evolucionen les prescripcions de l'anell vaginal, i sobretot posar atenció en la franja d'edat dels 12-19 anys. De l'anàlisi de les dades també se'n deriva que les dispensacions a Catalunya mostren una preferència pels AHC enfront dels formats que només contenen progestines. Això és un tret positiu, ja que en els estudis clínics analitzats es mostra que les formes orals que presenten més risc quant a trastorns mentals són les que només contenen progestines.

No pel fet que un AH provoqui efectes negatius en l'estat d'ànim implicarà que tots tinguin el mateix efecte. Sobretot en el cas de les progestines, hi ha una gran diversitat de formulacions i es poden adaptar a les necessitats de la usuària. S'ha vist que les progestines d'última generació com la drospirenona i el desogestrel poden presentar un paper positiu en l'estat d'ànim (Gingnell *et al.*, 2013); però també s'ha de tenir present que les progestines d'última generació presenten més risc de produir tromboembolisme venós (TEV) (De Leo *et al.*, 2016).

En el cas del primer estudi (Skovlund *et al.*, 2016) també es va observar que una ràtio menor de progestina/estrogen disminueix l'RR de presentar efectes adversos en l'estat d'ànim. En canvi, en dones amb historial d'SPM o TDPM, s'ha vist que és una ràtio major de progestina/estrogen el que permet controlar l'RR (Bitzer, 2017). No només s'ha de valorar el contingut hormonal, sinó també la proporció entre les hormones i els antecedents de la dona (SPM o TDPM).

Un altre aspecte que s'observa en els estudis analitzats és que l'aparició de trastorns depressius es produeix principalment durant els 6 primers mesos de tractament (Skovlund *et al.*, 2016) i, en el cas del suïcidi, durant el primer any (Skovlund *et al.*, 2018). Per aquest motiu és important realitzar un seguiment durant el primer any de tractament amb AH per poder detectar els possibles efectes adversos a temps i proposar una alternativa al tractament (cal valorar altres formulacions).

En els estudis també s'observa que, un cop passat el primer any, l'RR de presentar depressió o incidència de suïcidi comença a disminuir amb el pas de temps. Això provoca l'aparició del *healthy survivor effect* o *healthy survivor bias*. S'entén que la major part de les dones que no discontinuen el tractament amb AH és perquè no han presentat efectes adversos en l'estat d'ànim; una altra opció és que, un cop passat el primer any, es desenvolupa una «tolerància» als efectes negatius en l'estat d'ànim. Aquest podria ser un dels motius pel qual

durant l'edat adulta s'observen menys efectes adversos, i fins i tot es podria pensar que els AH tenen un paper protector en l'estat d'ànim (Zettermark *et al.*, 2018). En els dissenys dels estudis s'han de valorar les exusuàries per entendre la seva discontinuació i l'efecte a llarg termini del tractament amb AH, i també la durada del tractament en usuàries.

Tots els estudis analitzats presenten limitacions; per aquest motiu s'han triat articles que han fet servir mètodes diferents. Quan s'avaluen les dispensacions d'antidepressius o psicòtrops (Skovlund *et al.*, 2016; Zettermark *et al.*, 2018) és important tenir present que aquests medicaments també es prescriuen per a altres patologies com l'ansietat o els trastorns del son; a part, tampoc se sap si un cop es retira el medicament de la farmàcia després s'utilitza. Una altra limitació és que no totes les persones amb depressió acudeixen a un metge que els diagnostiqui la malaltia (Skovlund *et al.*, 2016). Per aquest motiu, mètodes com les entrevistes directes als participants resulten interessants (Anderl *et al.*, 2020; De Wit *et al.*, 2020). En el cas del suïcidi o l'intent de suïcidi, són situacions que queden registrades, ja que hi ha una intervenció directa per part dels metges (Skovlund *et al.*, 2018). A més, tot i que es va demostrar que les dones que feien servir AH no tenien més accés a l'atenció primària (De Wit *et al.*, 2020), la notificació d'un intent de suïcidi no té res a veure amb l'accessibilitat a l'atenció primària.

Els resultats dels articles analitzats, independentment dels mètodes, indiquen un augment de vulnerabilitat a l'aparició de trastorns depressius durant l'adolescència. S'observa també un augment d'intents de suïcidi i suïcidis, i un augment en el consum de medicaments psicòtrops, que també es poden relacionar amb l'aparició de la depressió. Aquests resultats demostren la necessitat de tenir present l'heterogeneïtat de la població i identificar les adolescents que fan servir AH com a població vulnerable.

No és fàcil entendre els mecanismes pels quals s'origina un trastorn depressiu. Tampoc és fàcil donar una resposta al mecanisme pel qual les hormones sexuals afecten l'estat d'ànim, però l'estudi de com aquestes hormones poden modular els nivells de neurotransmissors (taules 1 i 2) poden orientar en aquest aspecte.

Recentment s'ha publicat un estudi que confirma que l'adolescència és un període de vulnerabilitat, en què l'exposició a anticonceptius hormonal pot estar involucrada en l'aparició de canvis estructurals i funcionals al cervell (Sharma *et al.*, 2020a). L'exposició a hormones exògenes durant l'adolescència podria comportar canvis funcionals en l'activitat neuronal.

Actualment encara no hi ha cap estudi que hagi investigat els efectes dels AH en el desenvolupament cerebral de les adolescents. És important vigilar els símptomes depressius en les adolescents que fan servir AH, ja que poden afectar la seva qualitat de vida i posar-les en risc de no adherència (podria provocar embarassos no desitjats). L'objectiu d'estudis futurs és entendre bé com els AH afecten la neurofisiologia, així com els efectes generals sobre l'estructura i la funcionalitat del cervell a llarg termini (Sharma *et al.*, 2020b).

En conclusió, l'ús d'AH augmenta el risc de patir depressió i altres trastorns relacionats amb l'alteració de l'estat d'ànim, sobretot en adolescents. El risc augmenta durant els primers 6-12 mesos, per la qual cosa és important realitzar-ne un seguiment. La forma farmacèutica i la composició influeixen el risc. Així, les formes no orals (pegat transdèrmic, anell vaginal i DIU) presenten més risc que les orals, i, dins de les formes orals, les de més risc són les que només contenen progestines. En aquest sentit, les dispensacions a Catalunya mostren una preferència pels AHC enfront dels formats que només contenen progestines. Per tot l'anteriorment esmentat, es considera desitjable i necessària una anticoncepció hormonal per a les dones que minimitzi el risc de desenvolupar problemes de salut mental.

6. Bibliografia

- ANDERL, C., LI, G., CHEN, F.S. (2020) «Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood». *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 61, pp. 148-156.
- ANDRÉEN, L., NYBERG, S., TURKMEN, S., VAN WINGEN, G., FERNÁNDEZ, G., BÄCKSTRÖM, T. (2009) «Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators». *Psychoneuroendocrinology*, 34, pp. 1121-1132.
- BITZER, J. (2017) «Hormonal contraception and depression: another Pill scandal?». *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 22, pp. 1-2. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1269163>
- BRUNTON, L., HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. (2019) *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGrawHill, 13a ed., Ciutat de Mèxic.
- COMASCO, E., FROKJAER, V.G., SUNDSTRÖM-POROMAA, I. (2014) «Functional and molecular neuroimaging of menopause and hormone replacement therapy». *Frontiers in neuroscience*, 8, pp. 388.
- CROSIGNANI, P. G. (2008) «Intrauterine devices and intrauterine systems». *Human Reproduction Update*, 14, pp. 197-208.
- DE LEO, V., MUSACCHIO, M. C., CAPPELLI, V., PIOMBONI, P., MORGANTE, G. (2016) «Hormonal contraceptives: Pharmacology tailored to women's health». *Human Reproduction Update*, 22, pp. 634-646.
- DE WIT, A. E., BOOIJ, S. H., GILTAY, E. J., JOFFE, H., SCHOEVERS, R. A., OLDEHINKEL, A. J. (2020) «Association of Use of Oral Contraceptives with Depressive Symptoms among Adolescents and Young Women». *JAMA Psychiatry*, 77 (1), pp. 52-59.
- DUMAN, R. S., HENINGER, G. R., NESTLER, E. J. (1997) «A Molecular and Cellular Theory of Depression». *Archives of General Psychiatry*, 54, pp. 597-606.
- FARAVELLI, C., SCARPATO, M. A., CASTELLINI, G., LO SAURO, C. (2013) «Brief report Gender differences in depression and anxiety: The role of age». *Psychiatry Research*, 210(3), 1301-1303.
- GINGNELL, M., ENGMAN, J., FRICK, A., MOBY, L., WIKSTRÖM, J., FREDRIKSON, M., SUNDSTRÖM-POROMAA, I. (2013) «Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affect on the pill--a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive». *Psychoneuroendocrinology*, 38, pp. 1133-1144.
- JOFFE, H., COHEN, L.S. (1998) «Estrogen, serotonin, and mood disturbance: Where is the therapeutic bridge?». *Biol Psychiatry*, 44, pp. 798-811.
- JUNTA DE ANDALUCÍA (2020) *La salud mental de las mujeres. Mitos y realidades*. Disponible a: <https://www.consalmusal.org/publicaciones/Salud-mental-mujeres-mito-realidades.pdf> (accés: abril 2021).
- KATZUNG, B. G., TREVOR, A. J., ARIAS REBATET, G. (2016) *Farmacología básica y clínica*. McGraw-Hill Interamericana Editores, 13a ed., Ciutat de Mèxic.
- KUEHNER, C. (2017) «Why is depression more common among women than among men?». *The Lancet Psychiatry*, 4, pp. 146-158-
- Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals (DMS-V)*. Versió en català del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (2013). American Psychiatric Association, 5a ed. Washington DC.
- MARTÍN, P. (2019) «Sanidad financia por primera vez el anillo vaginal anticonceptivo». *El Periódico*. Disponible a: <https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20191127/financiacion-anillo-vaginal-abortos-crecen-7753109> (accés: abril 2021).
- NAVIO ACOSTA, M., PÉREZ SOLA, V. (2020) *Depresión y suicidio 2020. Documento estratégico para la promoción de la Salud Mental*. Madrid. Disponible a: <https://fepsm.org/files/files/LibroBlanco-DepresionSuicidio2020.pdf> (accés: abril 2021).

- PARKER, G., BROTCHE, H. (2010) «Gender differences in depression». *International review of psychiatry*, 22, pp. 429-436.
- PAYNE, J. L. (2003) «The role of estrogen in mood disorders in women». *International Review of Psychiatry*, 15, pp. 280-290.
- RANG, H. P., RITTER, J., FLOWER, R. J. (2016) *Rang y Dale. Farmacología*. Elsevier Health Sciences Spain, Barcelona.
- RICE, F., RIGLIN, L., LOMAX, T., SOUTER, E., POTTER, R., SMITH, D. J., THAPAR, A. K., THAPAR, A. (2018) «Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles». *Journal of affective disorders*, 243, pp. 175-181.
- ROSENBERG, M. J., WAUGH, M. S. (1998) «Oral contraceptive discontinuation: A prospective evaluation of frequency and reasons». *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179, pp. 577-582.
- SANDERS, S. A., GRAHAM, C. A., BASS, J. L., BANCROFT, J. (2001) «A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation». *Contraception*, 64, pp. 51-58.
- SERVEI CATALÀ DE LA SALUT (2021) *Fitxer de Prestació Farmacèutica del Servei Català de la Salut*.
- SHARMA, R., FANG, Z., SMITH, A., ISMAIL, N. (2020a) «Oral contraceptive use, especially during puberty, alters resting state functional connectivity». *Hormones and Behavior*, 126, pp. 104849.
- SHARMA, R., SMITH, S. A., BOUKINA, N., DORDARI, A., MISTRY, A., TAYLOR, B. C., FELIX, N., CAMERON, A., FANG, Z., SMITH, A., ISMAIL, N. (2020b) «Use of the birth control pill affects stress reactivity and brain structure and function». *Hormones and Behavior*, 124, pp. 104783.
- SHERWIN, B.B. (1991) «The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women». *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72, pp. 336-343.
- SKOVLUND, C. W., MØRCH, L. S., KESSING, L. V., LANGE, T., LIDEGAARD, J. (2018) «Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides». *American Journal of Psychiatry*, 175, pp. 336-342.
- SKOVLUND, C. W., MØRCH, L. S., KESSING, L. V., LIDEGAARD, O. (2016) «Association of hormonal contraception with depression». *JAMA Psychiatry*, 73, pp. 1154-1162.
- SUNDSTRÖM-POROMAA, I., COMASCO, E., SUMNER, R., LUDERS, E. (2020) «Progesterone – Friend or foe?» *Frontiers in Neuroendocrinology*, 59.
- TOFFOLETTO, S., LANZENBERGER, R., GINGNELL, M., SUNDSTRÖM-POROMAA, I., COMASCO, E. (2014) «Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review». *Psychoneuroendocrinology*, 50, pp. 28-52.
- TORTORA, G. J., DERRICKSON, B. (2018) *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Médica Panamericana, 15a ed., Ciutat de Mèxic.
- VAN DEN HEUVEL, M. W., VAN BRAGT, A. J. M., ALNABAWY, A. K. M., KAPTEIN, M. C. J. (2005) «Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: The vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive». *Contraception*, 72, pp. 168-174.
- WELLER, E. B., KLOOS, A., KANG, J., WELLER, R. A. (2006) «Depression in children and adolescents: Does gender make a difference?». *Current Psychiatry Reports*, 8, pp. 108-114.
- WESTHOFF, C. L., HEARTWELL, S., EDWARDS, S., ZIEMAN, M., STUART, G., CWIAK, C., DAVIS, A., ROBILOTTO, T., CUSHMAN, L., KALMUSS, D. (2007) «Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter?» *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196, pp. 412.e1-412.e7.
- ZETTERMARK, S., PEREZ VICENTE, R., MERLO, J. (2018) «Hormonal contraception increases the risk of psychotropic drug use in adolescent girls but not in adults: A pharmacoepidemiological study on 800 000 Swedish women». *Plos One*, 13(3).
- ZLOTNIK, A., GRUENBAUM, B. F., MOHAR, B., KUTS, R., GRUENBAUM, S. E., OHAYON, S., BOYKO, M., KLIN, Y., SHEINER, E., SHAKED, G., SHAPIRA, Y., TEICHBERG, V. I. (2011) «The effects of estrogen and progesterone on blood glutamate levels: Evidence from changes of blood glutamate levels during the menstrual cycle in women». *Biology of Reproduction*, 84, pp. 581-586.