



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**"Análisis del Efecto Antidepresivo del 17-
beta Estradiol en Diferentes Áreas
Cerebrales"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

PRESENTA:

KARINA CHÁVEZ ALVAREZ

TUTORES:

DRA. CAROLINA LÓPEZ RUBALCAVA

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE CIENCIAS

División de Estudios Profesionales



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ
Jefe de la División de Estudios Profesionales
Facultad de Ciencias
Presente.

Por este medio hacemos de su conocimiento que hemos revisado el trabajo escrito titulado:

"Análisis del Efecto Antidepresivo del 17-beta Estradiol en Diferentes Áreas Cerebrales"

realizado por **Chávez Alvarez Karina**, con número de cuenta **09619223-6**, quien opta por titularse en la opción **Tesis** en la licenciatura en **Biología**. Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Tutor(a) Propietario	Dra.	Carolina López Rubalcava	
Propietario	Dra.	Erika Monserrat Estrada Camarena	
Propietario	Dra.	Gabriela Rodríguez Manzo	
Suplente	Dra.	Lucía Alba Martínez Mota	
Suplente	Dr.	Ofir Picazo Picazo	

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Univeritaria, D. F., a 15 de febrero del 2007
CONSEJO DEPARTAMENTAL DE BIOLOGÍA

DR. ZENÓN CANO SANTANA



Señor sinodal: antes de firmar este documento, solicite al estudiante que le muestre la versión digital de su trabajo y verifique que la misma incluya todas las observaciones y correcciones que usted hizo sobre el mismo.

El presente trabajo se realizó bajo la dirección de la Dra. Carolina López Rubalcava y de la Dra. Erika Monserrat Estrada Camarena. El trabajo experimental se llevó a cabo en el laboratorio de Psicofarmacología del Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV)-Sede Sur. Para la realización de este proyecto se recibió apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (40895).

Agradecimientos:

A la Dra. Carolina López Rubalcava por siempre confiar en mí, darme su guía, amistad, y todo su apoyo.

A la Dra. Erika Monserrat Estrada Camarena por la amistad, las palabras de aliento, por ser un ejemplo a seguir y por compartirme sus experiencias.

Gracias al Jurado por sus valiosas críticas y su tiempo.

Al técnico Isabel Beltrán Villalobos por su gran apoyo en la parte experimental y por su amistad.

Agradecimientos

A mis compañeros de laboratorio que hicieron más ameno el caminar: Adriana (Darky), Rebeca, Paola, Ivon, Christian, Gaby, Julian, por su amistad y compañía.

A mis grandes amigos de la Facultad de Ciencias: Angie, Bety, Ernesto, José, Omar: por los gratos momentos compartidos y sobre todo sus consejos y su gran amistad.

Dedicatoria

A mis padres Arturo y Mary por darme la vida, por siempre respetar mis decisiones y enseñarme que la vida no es fácil.

A Lenin que es la persona más maravillosa del mundo, por enseñarme a ver la vida desde otra perspectiva, por darme su amor y un apoyo incondicional en todo momento, por siempre estar ahí cuando la noche es más oscura y tengo miedo de seguir, pero sobre todo por nunca pero nunca dejarme caer.

GRACIAS...

INDICE

INTRODUCCION

CAPITULO 1 Depresión

- 1.1 Definición
- 1.2 Clasificación
- 1.3 Terapias Antidepresivas

CAPITULO 2 Depresión y Sistema Límbico

- 2.1 Sistema Límbico

CAPITULO 3 Depresión y Serotonina

- 3.1 Serotonina
- 3.2 Receptores Serotonérgicos
- 3.3 Receptores 5 HT_{1A}
- 3.4 Hipótesis Serotoninérgica

CAPITULO 4 Depresión y Esteroides

- 4.1 Estrógenos y Depresión
- 4.2 Estrógenos y Serotonina

CAPITULO 5 Modelos Animales

- 5.1 Modelos Animales para Depresión
- 5.2 Modelo de Nado Forzado

CAPITULO 6

- 6.1 Planteamiento del problema
- 6.2 Hipótesis
- 6.3 Objetivos

CAPITULO 7

7.1 Material y Métodos

CAPITULO 8

8.1 Resultados

CAPITULO 9

9.1 Discusión

CAPITULO 10

10.1 Conclusión

Referencias

Índice de abreviaturas

AMPC = monofosfato cíclico de adenosina

IP₃ = inositol trifosfato

5-HT = 5-hidroxitriptamina (serotonina)

5-HIAA = ácido 5-hidroxi-indol-acético

NA = noradrenalina

SERT = *serotonin transporter*, transportador de serotonina

MAO = monoamino-oxidasa

ISRS = inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

ISRN = inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina

B_{max} = número de receptores

8-OHDPAT = 8-hidroxi-dipropil-aminotetralina

BDNF = brain derived neurotrophic factor, factor de crecimiento neural

DDPM = desorden disfórico premenstrual

E₂ = 17 β-estradiol

EE₂ = etinil-estradiol

DES = dietil-estilbestrol

RE = receptor de estrógenos

RP = receptor de progesterona

FST = *forced swimming test*, prueba de nado forzado

FLX = fluoxetina

DMI = desipramina

CMI = clorimipramina

INTRODUCCIÓN

CAPITULO 1 DEPRESIÓN.

1.1 Definición

De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (DSM IV, 2001), la depresión es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes, y se caracteriza por una alteración del estado de ánimo que se manifiesta con sentimientos de tristeza profunda, desesperanza o abandono, sentimientos de culpa e ideas suicidas o de auto-agresión; suele acompañarse de síntomas vegetativos como alteraciones en el sueño, en el apetito o en la actividad psicomotora.

De acuerdo con reportes epidemiológicos, en las últimas décadas la incidencia de este padecimiento se ha incrementado.

Actualmente el 18 % de la población mundial la padece (Nemeroff 1998) y en nuestro país alrededor del 12 % de las personas ha presentado algún episodio depresivo (Caraveo–Arduaga y cols., 1999). Diversos reportes epidemiológicos y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), señalan la existencia de diferencias genéricas en la incidencia de este padecimiento (3:1), siendo el sexo femenino el más afectado y el principal consumidor de fármacos antidepresivos (Nemeroff 1998). De manera importante la OMS reporta al desorden depresivo mayor unipolar como la principal causa de muerte en mujeres en edad reproductiva (18–44 años) con alteraciones psiquiátricas (Halbreich y Kahn 2001).

1.2 Clasificación

En la depresión los síntomas pueden variar de una persona a otra, por lo que es difícil definirla. Se han tomado en cuenta algunos factores como son la edad, la actividad motora, el estímulo que desencadena el estado depresivo y las características clínicas de la depresión, para poder establecer la siguiente clasificación:

- a) Depresión “reactiva” o “secundaria”: se presenta en respuesta a un factor medio ambiental como la pérdida de un ser querido (duelo) o el estrés.
- b) Depresión “endógena”: es en la que no se conoce causa aparente en el medio ambiente. Es un trastorno bioquímico, genéticamente determinado que se manifiesta por la incapacidad para vivir o tener experiencias placenteras ordinarias.
- c) Depresión relacionada con una enfermedad: por ejemplo, con el trastorno afectivo bipolar (maníaco – depresivo) (DSM-IV).

Para establecer un diagnóstico depresivo es necesario presentar varios de los siguientes síntomas: pérdida de interés por las actividades que antes resultaban ser placenteras; tristeza la mayor parte del día, todos los días, por lo menos 2 semanas; pérdida o ganancia de peso; insomnio o hipersomnio; agitación o retardo motor; fatiga, sentimientos de culpa o preocupación injustificada, pérdida de concentración, pensamientos de muerte o suicidio e intentos de suicidio.

La depresión es un trastorno heterogéneo que se ha caracterizado y clasificado de diversas maneras según la cuarta edición revisada (en 1994) del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) *“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”* de la American Psychiatric Association (William y Hollister. 2001). De acuerdo a la clasificación planteada por el DSM-IV en base a la duración de los síntomas, la depresión puede considerarse un episodio o un desorden depresivo; en el episodio, los síntomas permanecen por lo menos dos meses y repercuten en las actividades sociales y ocupacionales; mientras que en el desorden depresivo, los síntomas permanecen por un período de tiempo mucho más prolongado.

De acuerdo a este manual, los desórdenes depresivos se clasifican de la siguiente manera:

- **Desorden depresivo mayor:** en el que se presentan al menos 5 de los síntomas antes mencionados, durante al menos dos semanas, sin haber manifestado un episodio de manía, de hipomanía o un episodio mixto.

- **Desorden distímico:** presencia de humor crónicamente deprimido durante la mayor parte del día durante al menos 2 años. Presentar trastornos alimenticios, de sueño, fatiga, disminución de autoestima, pérdida de concentración, sentimientos de desesperanza.

- **Desorden depresivo no especificado:** este incluye los desórdenes que no alcanzan los criterios de depresión mayor, distimia, desorden de ajuste con humor deprimido o desorden de ajuste con depresión y ansiedad, dentro de esta se consideran:

1) *Desorden Disfórico premenstrual.* En el que en cada ciclo menstrual, durante al menos un año, se presentan síntomas como: estado de ánimo deprimido, sentimientos de desesperanza y minusvalía, ansiedad marcada, irritabilidad, disminución de interés por las actividades cotidianas, fatiga o pérdida de energía, alteraciones vegetativas como cambios en el apetito, hipersomnio o insomnio, síntomas físicos como dolor muscular, dolor de cabeza. Estos síntomas aparecen una semana antes de la menstruación y desaparecen una semana después de esta.

2) *Desorden depresivo menor.* Aquí se consideran los episodios que se caracterizan por la presencia de humor deprimido durante la mayor parte del día, todos los días o bien la disminución del interés por todas o la mayoría de las actividades cotidianas. Estos síntomas deben de ir acompañados de otro de los requeridos para la depresión mayor y presentarse de manera continua durante al menos dos semanas.

3) *Desorden depresivo breve recurrente.* Son episodios depresivos con duración de 2 días mínimo y 2 semanas como máximo, ocurriendo por lo menos una vez al mes, durante doce meses continuos y no están asociados con el período menstrual.

4) *Desorden depresivo de esquizofrenia post-psicótica*. Episodio de depresión mayor que ocurre durante la fase residual de la esquizofrenia.

Los desórdenes afectivos anteriores son considerados unipolares, en tanto que aquéllos que presentan episodios de manía alternados con episodios de depresión son considerados episodios bipolares.

1.3 Terapias Antidepresivas

Historia

El descubrimiento de los primeros fármacos con capacidad antidepresiva se produjo, durante los años 50 de una forma azarosa. En estos años se estaban desarrollando por un lado, un fármaco para tratar la tuberculosis, la iproniazida y, por otro, un fármaco para tratar la psicosis, la imipramina (Berman y cols., 1999; Crane 1956; Kuhn 1958). Los resultados fueron que aquellos pacientes que fueron tratados con iproniazida también mejoraban su estado de ánimo, presentando el mismo efecto los pacientes que recibieron imipramina. Estas observaciones permitieron realizar estudios específicos enfocados a evaluar las propiedades antidepresivas de estos compuestos, y así dar la pauta para el diseño de otros compuestos (Berman y cols., 1999). De este modo se descubrió que el efecto antidepresivo de la iproniazida se debía a la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que es la enzima encargada de la biotransformación de las monoaminas (noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y la serotonina (5-HT) (Berman y cols., 1999). De hecho se propuso que su efecto antidepresivo era debido a un incremento de las monoaminas en el espacio sináptico (Musselman y cols., 1998). En el caso de la imipramina, su efecto antidepresivo se atribuyó al bloqueo de los sitios de recaptura de 5-HT y NA que producen el mismo efecto sobre los niveles de monoaminas (Stahl 1998).

Las terapias antidepresivas pueden clasificarse en farmacológicas y no farmacológicas. Estas terapias pueden administrarse de forma separada como monoterapias o como terapias combinadas. Se han descrito diversas clasificaciones para agrupar a los antidepresivos, entre ellas podemos encontrar las que se basan en la estructura química de los fármacos o bien en su mecanismo de acción. Esta última clasificación ha sido la más utilizada y en ella podemos encontrar al menos siete grupos (Stahl 1998).

a) Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's):

Los primeros antidepresivos efectivos en la clínica fueron los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO) por su capacidad de inhibir la biotransformación de catecolaminas. Estos fueron derivados del compuesto hidracina, como es el caso de la fenelzina, isoproniazida y isocarboxazida; estos dos compuestos tienen la particularidad de que inhiben irreversiblemente la enzima MAO, es decir, destruyen la función de la enzima; además no son selectivos, ya que inhiben de manera irreversible tanto a la MAO tipo A como a la tipo B (Stahl, 2000). Posteriormente se trató de sintetizar compuestos más selectivos y reversibles que pudieran inhibir sólo uno de los tipos de la MAO; surgiendo la moclobemida, que inhibe sólo a la MAO-A de manera reversible y selectiva (Stahl, 2000). En la actualidad estos fármacos son poco usados debido a sus efectos colaterales como dolor de cabeza, náuseas, vómito, sequedad bucal; además, si se combinan con la ingesta de alimentos que contienen tiramina pueden inducir crisis hipertensivas severas, también interactúan con medicamentos simpaticomiméticos e inhiben el metabolismo de otros fármacos (Berman y cols., 1999).

b) Antidepresivos tricíclicos (ATC):

El nombre de estos fármacos proviene de su estructura química, compuesta de tres anillos. Las propiedades antidepresivas de los compuestos tricíclicos fueron documentadas desde las décadas de 1950 y 1960.

El mecanismo por el cual actúan es a través de inhibir la recaptura tanto de 5-HT como de noradrenalina principalmente; sin embargo, también tienen la particularidad de bloquear receptores colinérgicos, muscarínicos, receptores a histamina del tipo 1 (H1) y receptores adrenérgicos alfa-1 (α -1). Se considera que estas últimas propiedades farmacológicas son las responsables de los efectos

secundarios: por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos, a dosis elevadas, inhiben los canales de sodio por lo que una sobredosis causa arritmia cardiaca, el bloqueo de los receptores α -1 produce hipotensión y mareos, el bloqueo de receptores colinérgicos induce sequedad bucal, visión borrosa, hipotensión, retención urinaria y constipación; la sedación, el aumento de peso así como hipotensión, se presentan por el bloqueo de los receptores H1 (Stahl, 2000).

En cuanto a sus propiedades terapéuticas, se propone que se deben básicamente al bloqueo de la recaptura de 5-HT o de NA. El grado de selectividad por un transportador u otro varía dentro de la familia de antidepresivos tricíclicos. Así, la clorimipramina (CMI) es preferencialmente inhibidor del transportador de 5-HT mientras que la desipramina (DMI) y la maprotilina son considerados inhibidores de la recaptura de NA (Stahl 1998). En este grupo se encuentran además los siguientes fármacos: imipramina, amitriptilina, trimipramina, doxepina y nortriptilina. Cabe mencionar que estos antidepresivos también son usados en la clínica para otro tipo de trastornos como son: trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico (Stahl, 2000).

c) **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS's):**

Estos fármacos se conocen también como antidepresivos de segunda generación e inhiben selectivamente el transportador de la serotonina (SERT) lo que provoca que las concentraciones de 5-HT aumenten en el espacio sináptico. En la actualidad son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la depresión mayor debido a que se consideran más seguros, la tolerancia a los efectos colaterales es mayor, no producen efectos anticolinérgicos, como la cardiotoxicidad, y pueden usarse como tratamientos de largo plazo para prevenir recaídas (Stahl 1998). Al igual que los antidepresivos tricíclicos, los ISRS también se utilizan también para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y el desorden de pánico, bulimia y angustia (Blier y cols., 1999).

A los ISRS's se les ha asociado con una serie de efectos adversos comunes como son: disfunción sexual (anorgasmia e impotencia), alteraciones de sueño, y náuseas y ansiedad al inicio del tratamiento (Berman y cols., 1999).

El mecanismo de acción de los ISRS, como la fluoxetina, se da en varias fases: al iniciar el tratamiento, los ISRS bloquean el SERT aumentando los niveles de 5-HT en el espacio sináptico de las neuronas. Después de un tiempo, el incremento sostenido del neurotransmisor provoca la desensibilización de los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} y de los autorreceptores 5-HT_{1B}, facilitando así la liberación de 5-HT en la terminal sináptica (Blier 2001; Duman y cols 1997; Piñeyro y Blier 1999; Stahl 1998). Finalmente, el incremento de los niveles de 5-HT en el espacio sináptico conduce a la desensibilización o sensibilización de receptores post-sinápticos del tipo 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A/2C} (Li y cols., 1996, Raap y Van de Kar 1999).

c) Inhibidores selectivos de la recaptura a noradrenalina (ISRN's):

En este grupo tenemos como principal representante a la reboxetina. Estos inhibidores selectivos de NA tienen como ventaja sobre los antidepresivos tricíclicos, que no interactúan con los receptores histaminérgicos y muscarínicos (Stahl, 1999). Se sabe que los pacientes que tienen depresión por la deficiencia de noradrenalina tienen síntomas como fatiga, apatía y mal funcionamiento cognitivo; teóricamente estos pacientes deben responder mejor a este tipo de tratamiento, pero esta suposición se ha confirmado sólo en modelos animales. Sin embargo, estos ISNR's ya se usan en la clínica para el tratamiento de la depresión y otros padecimientos como fatiga, apatía, retardo psicomotor, falta de atención y concentración. Los efectos secundarios que se observan se deben a la estimulación aguda de los receptores adrenérgicos en diferentes regiones del cerebro y del cuerpo en general. Entre estos están: tremor, cambios en la frecuencia cardíaca, resequedad de la boca, constipación y retención urinaria y por estimulación del tono simpático. En la actualidad existen varios ISRN's que se están probando en la clínica como el 1555U88 y la tomoxetina (Stahl, 1999).

e) Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND's):

El fármaco prototipo de este grupo es el bupropión, pero su mecanismo de acción por muchos años no fue claro (Berman y cols., 1999. Stahl, 2000). Actualmente se sabe que el mecanismo por el cual actúa es por el bloqueo de la recaptura tanto de noradrenalina como de dopamina; sin embargo, quien induce este efecto no es la molécula de bupropión, sino su metabolito activo hidroxilado, por lo que al bupropión se le considera un pro-fármaco que sirve como precursor del compuesto que tendrá la actividad terapéutica (Stahl, 2000). El bupropión tiene como efectos adversos el producir dolor de cabeza, insomnio, náuseas y aletargamiento (Berman y cols., 1999).

f) Nuevos fármacos antidepresivos:

Venlafaxina: este fármaco pertenece al grupo conocido como inhibidores duales de la recaptura de 5-HT y NA (IDRSN). El nombre del grupo puede confundir, ya que los ATC tienen la capacidad de inhibir tanto la recaptura de 5-HT como de NA, pero la diferencia es que los IDRSN's no tienen afinidad por los receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos (Berman y cols., 1999); además que tienen tanto propiedades de ISRS's como de ISRN's (Stahl, 2000).

Mirtazapina: es un antidepresivo con cuatro funciones principales: antagonista α_2 - adrenérgico en el autorreceptor, antagonista α_2 - adrenérgicos en los receptores localizados en neuronas 5-HTérgicas (heterorreceptores), y antagonista 5-HT₂ y 5-HT₃ (Blier 2001). El antagonismo α_2 influye en la neurotransmisión de NA y 5-HT, incrementando los niveles de ambos neurotransmisores al mismo tiempo. Debido al antagonismo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT₃, no comparte los efectos colaterales de los ISRS

(Stahl 1998; 2000), sin embargo, tiene propiedades antagonistas sobre el receptor a histamina, lo que produce los efectos colaterales como sedación, sequedad bucal y ganancia de peso (Berman y cols., 1999).

Nefazodona y Trazodona: Son otro tipo de fármacos que tiene actividad antidepresiva que actúan como inhibidores de la recaptura de 5-HT con actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A}. Estos fármacos son más selectivos que los antidepresivos tricíclicos. A diferencia de los ISRS, no producen ansiedad, insomnio o mioclonias y la disfunción sexual (Stahl, 2000). Bloquean receptores adrenérgicos (α -1) e histaminérgicos (H1) (Berman y cols.,1999. Stahl, 2000), por lo que se pueden presentar algunos efectos adversos como son sedación e hipotensión ortostática (Berman y cols.,1999).

CAPITULO 2. DEPRESIÓN Y SISTEMA LÍMBICO.

Se ha postulado que en la depresión puede haber una disfunción del sistema nervioso central, específicamente en las estructuras límbicas relacionadas con la integración de la respuesta emocional (Contreras y cols., 1991).

Se han realizado diversos estudios a nivel electrofisiológico y conductual con el fin de ubicar las estructuras cerebrales sobre las que los fármacos antidepresivos establecen sus acciones, y se puede concluir que la mayoría de los tratamientos antidepresivos modifican la actividad de las estructuras que forman parte del sistema límbico.

2.1 Sistema Límbico

Una de las características de la depresión es la anhedonia o incapacidad del paciente para experimentar placer (Pichot, 1994), por lo que se ha propuesto que existe alguna alteración funcional en estructuras del sistema límbico relacionadas con la manifestación conductual de las emociones y los mecanismos de recompensa (Klein 1974, citado en Willner 1994).

En 1937, Papez propuso un circuito anatómico como base esencial para la expresión de las emociones (ver figura 1). En este modelo: la información que llega al hipocampo proveniente de la corteza es enviada a los cuerpos mamilares a través del fornix; éstos a su vez, se conectan con el núcleo anterior talámico por medio del haz espinotalámico y de ahí la información llega hasta la corteza del cíngulo a través de la radiación tálamo-cíngulo. Finalmente, a través del fasículo del cíngulo la respuesta es llevada de regreso al hipocampo (Purves y cols., 1997).

Papez describió tres estructuras principales en este sistema: el hipotálamo, que recibe información de receptores periféricos, así como del haz

medial del cerebro anterior; la formación hipocampal, donde se integran los mecanismos emocionales; pues recibe fibras de la corteza cerebral y transmite impulsos al cuerpo mamilar; de tal forma, que los procesos de regulación visceral y emocional que surgen en el hipotálamo se relacionan con los fenómenos resultantes de la actividad cortical en los cuerpos mamilares, y finalmente la corteza del cíngulo por medio del núcleo anterior del tálamo, del cual parten fibras que por el fascículo del cíngulo llegan al hipocampo; En consecuencia Papez postula que la corteza del cíngulo debe considerarse como la región receptiva para la experiencia de la emoción, como resultado de los impulsos que llegan de la región hipotalámica anterior (López 1979).

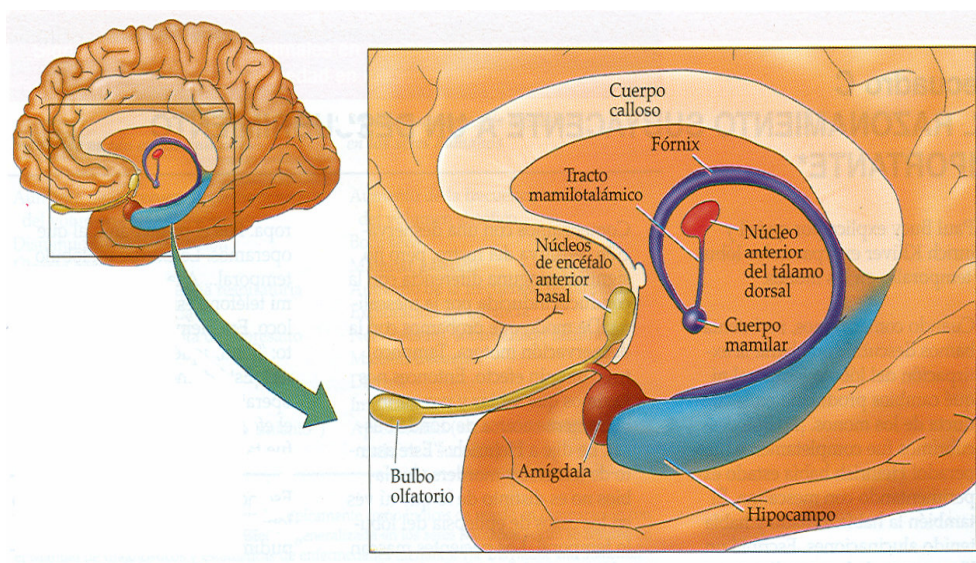


Figura 1. Esquema del Sistema Límbico de Papez. Tomado de Purves 2001

Este circuito ha sido objeto de nuevas investigaciones anatómico-funcionales y se han incorporado al circuito propuesto por Papez otras estructuras que conforman conceptualmente al sistema límbico actual. Así tenemos que, considerando las conexiones intrínsecas del hipocampo con otras estructuras del

sistema límbico, se han propuesto tres grupos de fibras eferentes: las del fornix precomisural, que se pueden originar en el Cuerno de Amón o en el subículum, las del fornix postcomisural, y las fibras no fornicales. Las fibras que se originan en el Cuerno de Amón terminan exclusivamente en el núcleo septal lateral, mientras que las subiculares se distribuyen hacia el núcleo accumbens, núcleo olfatorio anterior, núcleo septal lateral, hipocampo precomisural, corteza frontal medial y el giro recto. Las fibras postcomisurales terminan en los cuerpos mamilares, algunas se proyectan hacia los núcleos del tálamo, al núcleo de la cama de la estria terminalis y al núcleo hipotalámico ventromedial. Finalmente las fibras que no se originan en el fornix, se proyectan del hipocampo hacia el área entorrinal, a la parte posterior del cíngulo y a la amígdala. Es conveniente señalar que muchas de las conexiones del sistema límbico son bidireccionales, ya que el hipocampo también recibe aferencias de muchas áreas; Por ejemplo, las fibras que se originan en el septum medial se proyectan al hipocampo a través del fornix; los núcleos anterior y medio del tálamo envían fibras al hipocampo por el cíngulo y la amígdala a través de la estria terminalis. Además, las vías límbicas establecen conexiones entre el telencéfalo, diencefalo y estructuras del cerebro medio central (Leighton y cols., 1995). Por lo tanto, dada la existencia de conexiones anatómicas recíprocas entre las estructuras que conforman el sistema límbico, es posible que cualquier alteración funcional en alguna de ellas repercuta en el funcionamiento del resto del sistema.

Olds y Milner (1954), implantaron electrodos en diferentes estructuras cerebrales en ratas que podían autoestimularse presionando una palanca, con lo que hacían pasar una corriente eléctrica a los electrodos. Notaron de acuerdo a las gráficas de frecuencia de la autoestimulación, que existen sitios que producen respuestas gratificantes al ser estimulados. En este caso, los animales se autoestimularon hasta 7500 veces en un período de 12 horas. Observaron también que en otros sitios la autoestimulación se evitaba, deduciendo que se trataba de zonas que dan lugar a repuestas punitivas o aversivas. En un tercer grupo de áreas, la autoestimulación no provocó ninguno de los efectos anteriores, considerandolas como neutras (López, 1979).

Las regiones que producen gratificación al ser estimuladas fueron ubicadas en la parte medial del cerebro y comprenden en primer lugar el hipotálamo, áreas límbicas corticales y subcorticales, y la parte medial del tálamo. Brady (1961), colocó las áreas de reforzamiento positivo o gratificantes en el siguiente orden: Hipotálamo, haz medial del cerebro anterior, corteza orbitofrontal, amígdala y corteza entorrinal (López, 1979).

Los trabajos de Olds y cols., despertaron interés creciente en el estudio de las bases fisiológicas subyacentes a la integración de la emoción en los aspectos motivacionales de la conducta. Por lo anterior propusieron la existencia de áreas cerebrales relacionadas con el fenómeno de la recompensa a las que denominaron “zonas de placer” y que corresponden a las que presentaban tasas elevadas de autoestimulación intracraneal. Además, en otros trabajos se ha demostrado que la aplicación de diversos estresores disminuyen la frecuencia de autoestimulación intracraneal y este efecto puede ser revertido por diversos tratamientos antidepresivos, lo que sugiere que la actividad de estas estructuras puede ser modificada por dichos tratamientos y a su vez, esto puede repercutir en la manifestación de diversas pautas conductuales relacionadas con los desordenes afectivos (Zacharko y cols., 1990).

En forma paralela se ha evaluado el efecto de los antidepresivos aplicados *in situ* en estructuras del sistema límbico, tanto a nivel conductual y como electrofisiológico. Por ejemplo, la conducta predatoria, que en la rata se incrementa después de lesionar el hipocampo, es revertida por la administración sistémica de imipramina (Willner, 1992) o bien, con tricíclicos aplicados directamente en la amígdala (Shibata y cols., 1984). Por otro lado los animales lesionados bilateralmente en el bulbo olfatorio muestran cambios conductuales que incluyen irritabilidad, hiperactividad, y deficiencia en el aprendizaje de conductas de evitación pasiva; así como una elevación de los niveles plasmáticos de cortisol. Todos estos cambios son revertidos por antidepresivos aplicados sistémicamente (Willner 1992) o directamente en la amígdala (Garrigou y cols., 1981). De igual forma se reporta que la aplicación aguda del antidepresivo imipramina en la amígdala basolateral y central, disminuye el tiempo de

inmovilidad (estado de desesperanza conductual) en el modelo de nado forzado a niveles comparables a los alcanzados cuando se administra en forma subcrónica (Duncan 1986).

Otro de los componentes del sistema límbico que modifica su actividad en respuesta a estresores y a fármacos antidepresivos y ansiolíticos, es el septum lateral, su estimulación eléctrica provoca un incremento en el número de respuestas castigadas en paradigmas de conflicto (efecto ansiolítico) (Thomas y cols., 1991). Igualmente la estimulación eléctrica del septum lateral disminuye la formación de úlceras gástricas en ratas sometidas a estrés provocado por congelamiento (Yadin 1996). También se ha observado un incremento en la frecuencia de disparo de las neuronas de la región dorsolateral del septum asociado con la disminución del miedo provocado fisiológica y conductualmente (Yadin 1993), así como con la desaparición de un estímulo aversivo. En cambio ante la presentación de un estímulo aversivo condicionado, la actividad neuronal septal desaparece (Yadin 1982; Thomas y cols., 1991).

Otros estudios encontraron que en animales que son sometidos a estrés inducido por choques en las patas durante un tiempo prolongado o por una sola sesión de nado forzado presentan menor frecuencia de disparo de las neuronas septales laterales y mayor tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado en comparación a animales que no estaban estresados (Contreras y cols., 1999).

Otros trabajos realizados por el mismo grupo de investigación encontraron que tratamientos antidepresivos como el electrochoque, los inhibidores de la enzima monoamino-oxidasa como la isocarboxazida, los antidepresivos atípicos como la trazadona y los antidepresivos tricíclicos, como la clorimipramina y la desipramina, incrementan la frecuencia de disparo de las neuronas del septum lateral cuando se administran en forma aguda. Si el tratamiento se prolonga 21 días o más, entonces se observa un incremento gradual que alcanza su mayor expresión durante la última semana (Contreras y cols, 1989; 1990), tiempo que coincide con la aparición de los efectos terapéuticos en el humano. Un punto interesante es que la lesión de la porción lateral del septum cancela estos efectos

al mismo tiempo que produce una tendencia a incrementar la conducta de inmovilidad evaluada en la prueba de nado forzado (Contreras 1995).

Por otra parte, la porción lateral del septum contiene neuronas que concentran receptores a hormonas gonadales, como estrógenos (Jakab 1993), progesterona (Rainbow y cols., 1982) y a hormonas adrenales (McEwen y cols., 1986). Dichas neuronas son sensibles a los niveles circulantes de hormonas esteroides que modulan su actividad en respuesta a diferentes condiciones ambientales y fisiológicas (Jakab 1997). Estos cambios podrían estar relacionados con variaciones en la frecuencia de disparo de las neuronas septales que han sido observadas a lo largo del ciclo estral de la rata, siendo ésta mayor en el período proestro-estro en comparación con la fase de diestro, esta respuesta coincide con la disminución en el tiempo de inmovilidad observado en la prueba de nado forzado (Contreras 1999).

Finalmente, en los núcleos septales coexisten diversos sistemas de neurotransmisión. Entre ellos el colinérgico, GABAérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, peptidérgico (Varney 1987; Gall y Moore 1984). También se ha relacionado la presencia de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), galanina, sustancia P, neurotensina, somatostatina y colescistocinina. Además, de aminoácidos neurotransmisores excitatorios como el glutamato y el aspartato (Stevens y Cotman 1986). Algunos de estos neurotransmisores han sido relacionados con las acciones de los ansiolíticos y antidepresivos por lo que se ha propuesto que los núcleos septales participan en la regulación de los desórdenes afectivos.

CAPITULO 3. DEPRESIÓN Y SEROTONINA.

3.1 Serotonina.

La 5-HT tiene una función clave en la regulación del estado de ánimo, la agresión, en la percepción del dolor y en actividades básicas como la alimentación, el ciclo sueño-vigilia, la actividad motora, la conducta sexual y la regulación de temperatura. Se ha asociado a la 5-HT con varios desordenes psiquiátricos como la ansiedad y la depresión, y más recientemente con la esquizofrenia. La 5-HT participa en la regulación presináptica de la liberación de otros transmisores y afecta muchas funciones endocrinas (Feldman 1996).

La 5-HT es una indolamina, 3-(2-aminoetil)indol-5-ol, llamada 5-hidroxitriptamina, que se sintetiza a partir del amino ácido triptofano que proviene de la dieta. En un primer paso, el L-triptofano es hidroxilado dando lugar al 5-hidroxitriptofano en una reacción catalizada por la enzima triptofano hidroxilasa. El 5-hidroxitriptofano es rápidamente descarboxilado formando así la 5-hidroxitriptamina (5-HT). Esta reacción es catalizada por la enzima descarboxilasa de los amino-ácidos L- aromáticos (ver figura 2).

Después de la síntesis, la 5-HT se almacena en vesículas sinápticas para su posterior liberación. Una vez liberada al espacio sináptico la serotonina puede interactuar con receptores pre-sinápticos, receptores post-sinápticos o con transportadores para su recaptura. Después de ejercer sus acciones, la 5-HT es desactivada mediante la oxidación de la molécula por la enzima monoamina oxidasa (MAO), que es la una enzima mitocondrial que también degrada a las catecolaminas. El producto de la degradación de la 5-HT por la MAO es el acetaldehído del 5-hidroxiindol. Este es convertido, mediante la enzima deshidrogenasa a ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que es considerado como el principal metabolito de la 5-HT y es utilizado para estimar la tasa de recambio de la 5-HT cerebral. Existe una vía alterna donde el acetaldehído del 5-hidroxiindol es reducido hasta un alcohol, 5-hidroxitriptofol, sin embargo, esta vía es poco significativa por lo que casi no se toma en cuenta (Goodman & Gilman 1996).

Metabolismo de Serotonina.

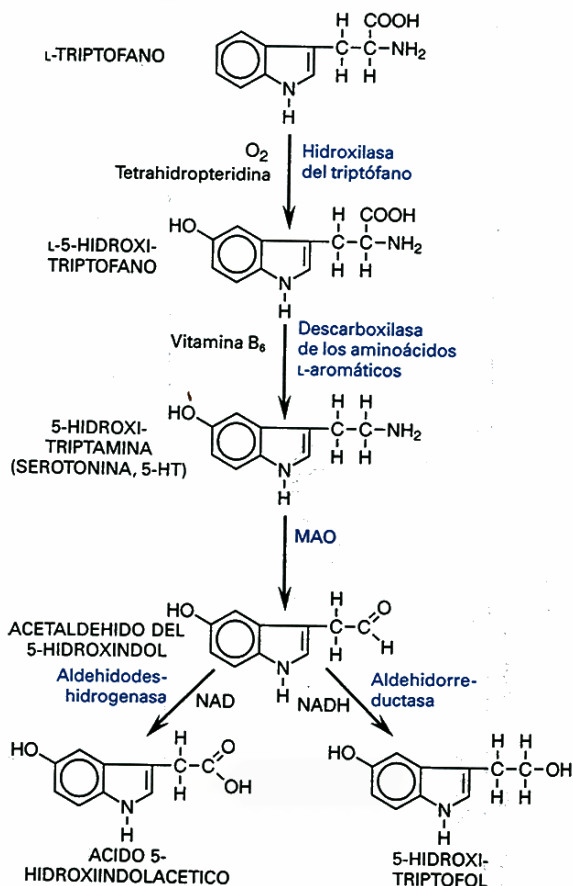


Figura 2. Síntesis y degradación de serotonina. Modificado de Goodman & Gilman (1996).

Los principales grupos celulares que contienen neuronas serotoninérgicas (B1-B9, de acuerdo a Dahlström y Fuxe 1964 citado en Felman 1996) se localizan en los núcleos del rafe, particularmente en el rafe dorsal, y en la región reticular del tallo cerebral y se dividen en: a) sistema caudal del tallo cerebral, que proyecta a lo largo de la médula espinal; b) sistema rostral del tallo cerebral, que incluye a las neuronas del rafe dorsal y medial; c) el sistema cerebral en el que la región B5 proyecta hacia la corteza cerebral y el núcleo cerebelar profundo; y d) el sistema difuso de fibras que proyectan hacia diversas estructuras entre las que se

encuentran el *locus coeruleus*, el núcleo dorsal tegmental, el núcleo de la oliva inferior, el núcleo solitario, la formación reticular y algunos nervios craneales incluyendo al trigémino. El sistema rostral del tallo contiene el 80 % de las neuronas serotonérgicas y proyectan hacia el cerebro anterior formando varias vías:

- 1) La vía ascendente ventral (B6-B8) que envía proyecciones al dienceéfalo, ganglios basales, sistema límbico, corteza, sustancia nigra, área ventral tegmental y núcleos interpedunculares; forma parte del haz medial del cerebro anterior. Las proyecciones diencefálicas terminan en la hábenula medial, el tálamo, el hipocampo, el área preóptica, los cuerpos mamilares, la amígdala, el septum, el hipocampo, el estriado (caudado-putamen y núcleo accumbens), parte del sistema olfatorio, incluyendo al bulbo olfatorio, y la neocorteza.
- 2) La vía ascendente dorsal que se origina principalmente en las regiones B7 y B8 proyecta hacia la sustancia gris mesencefálica y los colículos superiores e inferiores. Forma parte del haz medial del cerebro anterior y junto con las fibras del sistema ascendente ventral inerva algunas estructuras del cerebro anterior (Felman y cols., 1996).

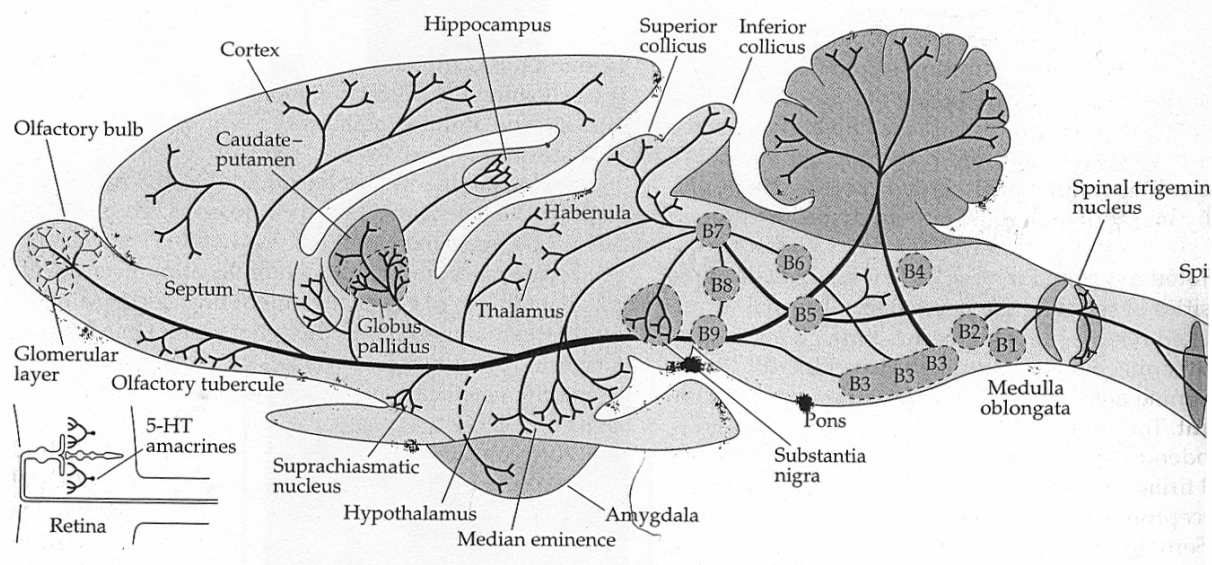


Figura 3. Localización de las vías serotonérgicas dentro del sistema nervioso central de la rata. De acuerdo a la clasificación de Dahlström y Fuxe (1964) los somas

serotonérgicos se localizan dentro de los grupos celulares B (Tomado de Feldman 1997).

3.2 Receptores Serotoninérgicos

En la actualidad se conocen 7 familias y 14 subtipos de receptores serotoninérgicos en diversos tejidos de mamíferos (Barnes y Sharp 1999). Se pueden diferenciar dos formas básicas de estos receptores, los acoplados a proteínas G y aquéllos acoplados a canales iónicos operados por el ligando (ver figura 4). De este último tipo sólo se ha reportado un receptor, el 5-HT₃, el resto de los receptores serotoninérgicos pertenecen a la familia de receptores de siete dominios transmembranales acoplados a proteínas G, y se dividen en seis subfamilias. La subfamilia de receptores 5-HT₁, que es la más grande, con 5 subtipos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}), que al ser estimulados inhiben la actividad de la enzima adenilato ciclasa y por lo tanto, disminuyen la producción de AMPc. La familia de receptores 5-HT₂ tiene tres subtipos, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, todos acoplados al sistema de transducción de la fosfolipasa C. La subfamilia de receptores 5-HT₅ posee dos subtipos, 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}, y hasta el momento se desconoce el sistema de transducción al que se encuentran acoplados. Finalmente los receptores 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇, con un solo miembro en cada subfamilia, que al ser activados estimulan a la adenilato ciclasa y promueven la formación de AMPc (Baez y cols., 1995).

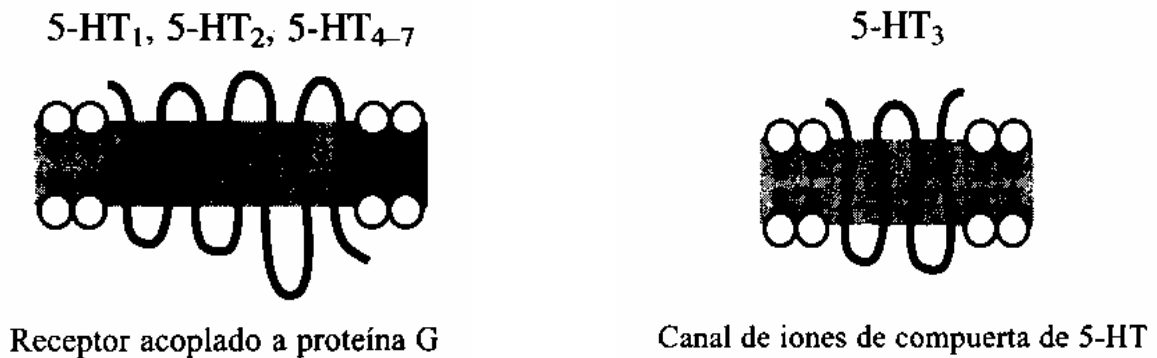


Figura 4. Estructura de los receptores 5-HT. Tomado de Goodman & Gilman (1996).

3.3 Receptor 5-HT_{1A}

El receptor 5-HT_{1A} es uno de los receptores que más atención han recibido debido a su participación en un gran número de desórdenes psiquiátricos, entre ellos, la depresión y la ansiedad.

La estructura de este receptor fue reportada por primera vez en 1998 (Faring 1998). Se trata de una proteína, que como se mencionó anteriormente, esta conformada por siete dominios transmembranales y está acoplada a una proteína G la cual modula la actividad de la adenilato ciclasa (Liau 1999).

En 1994 estudios de auto-radiografía con agonistas marcados radioactivamente revelaron una alta densidad de este receptor en el hipocampo, particularmente en la región CA1 y el giro dentado, además del septum lateral, en el núcleo amigdalino y en las cortezas frontal y entorrinal. Se ha demostrado la presencia del receptor 5-HT_{1A} tanto a nivel postsináptico como en las presináptico (en los núcleos del rafé dorsal y medial) (Hamon y cols 1990; Sotelo y cols 1990), por lo que se ha propuesto a este receptor como autorreceptor somatodendrítico de las neuronas serotonérgicas, (Ver figura 5). La activación de los autorreceptores 5-HT_{1A} produce una disminución en la frecuencia de disparo, con la subsiguiente reducción de la síntesis y de la liberación de 5-HT. A su vez, se ha descrito que la activación de los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos, localizados en la corteza prefrontal, produce la disminución de la frecuencia de descarga de neuronas en el núcleo dorsal del rafé (Celada y cols., 2001). Los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos se ubican principalmente en el sistema límbico y han sido implicados en mecanismos de memoria y aprendizaje.

Este receptor está implicado en la regulación de varios signos del síndrome serotonérgico como lo son: movimientos alternos de las patas delanteras, movimientos alternos de la cabeza, postura de cuerpo aplanado, y tremor. En la clínica se ha involucrado a este receptor está en la patofisiología de la ansiedad y de la depresión (Peroutka 1985; Traber 1984, citados en Liau 1990). Mientras tanto, la actividad de receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos da como

resultado la hiperpolarización neuronal en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo al activar canales de potasio (DeVry 1995) figura 5.

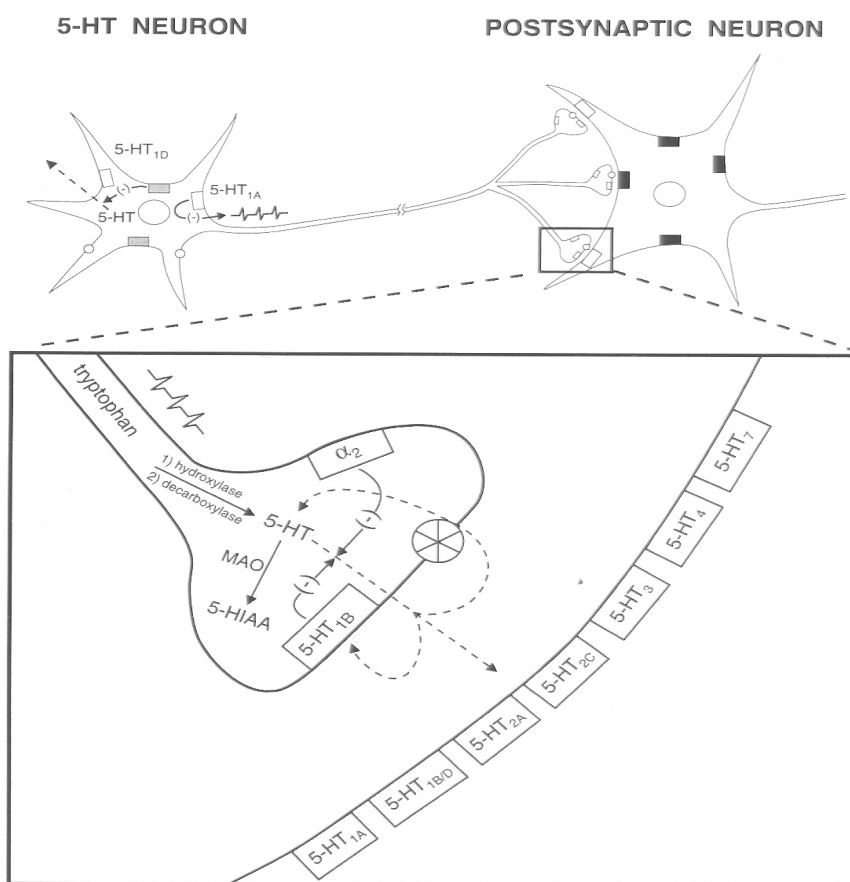


Fig. 5 Sinápsis serotoninérgica tomado Montigny, 1999.

3.4 Hipótesis Serotonérgica.

Las monoaminas también llamadas aminas biogénicas, incluyen a las catecolaminas y a la 5-HT. En los años cincuenta del siglo XX, estos compuestos se relacionaron con la depresión cuando se descubrió que un 15 % de los pacientes hipertensos a los que se les recetaba reserpina, mostraban una depresión severa como efecto colateral. En esas fechas, Edward Freis (1953) publicó un artículo en el que ponía de manifiesto que muchos enfermos hipertensos tratados con reserpina se habían suicidado. Posteriormente, mediante estudios de laboratorio se demostró que al igual que sucede en los monos, la reserpina disminuía las concentraciones de las monoaminas en el cerebro. La reserpina impide la entrada de las monoaminas a las vesículas de almacenamiento para su liberación, produciendo así, una alteración en el mecanismo normal de la comunicación entre las neuronas. La isoniazida utilizada para tratar la tuberculosis, es otro fármaco que probó tener efectos sobre el estado de ánimo, aunque a la inversa respecto a la reserpina. Este compuesto tiene un efecto inhibitor sobre una de las principales enzimas que metabolizan a las monoaminas: la MAO. La isoniazida producía un claro efecto sobre el estado de ánimo de los pacientes, quienes manifestaban una condición de euforia y optimismo claramente en desacuerdo con su estado físico general y sus perspectivas de reanudar una vida normal. Estas evidencias indicaron que los neurotransmisores aminérgicos estaban involucrados en los trastornos del humor (Nemeroff 1998).

Existen numerosas evidencias que apoyan la idea de que la disfunción del sistema serotonérgico, a diferentes niveles, está relacionada con el desorden depresivo y el mecanismo de acción de los antidepresivos. Por ejemplo, se reporta que pacientes con depresión mayor y depresión postparto tienen niveles bajos de L-triptofano, el amino ácido precursor de la síntesis de la 5-HT (Maes y cols., 1990). Así mismo, la reducción en la disponibilidad de L-triptofano plasmático

puede inducir síntomas de depresión en aquellos sujetos que han sido tratados con ISRS (Garlow y cols., 1999) e incluso en individuos sanos (Delgado y cols., 1990). Otro grupo de evidencias de alteraciones serotoninérgicas, en este caso a nivel presináptico, se derivan de las pruebas en donde se determina la respuesta neuroendocrina a la estimulación central de 5-HT, tomando como parámetro la liberación de prolactina. En estas pruebas, la liberación de prolactina en respuesta a la estimulación con triptofano y con fenfluramina es menor en pacientes deprimidos que en individuos sanos (Aspira y cols., 1993). Así mismo, se han reportado niveles bajos de 5-HIAA, el principal metabolito de la 5-HT, en individuos que intentaron o cometieron suicidio por medios violentos (Gibbson y Davis 1986; Van Praag 1982).

Por otra parte, se han realizado estudios en donde se evalúa la actividad del SERT y de algunos receptores serotoninérgicos como el receptor 5-HT_{2A} y el receptor 5-HT_{1A}, en la depresión. La mayoría de los estudios realizados en plaquetas y en estudios post-mortem de individuos suicidas, reportan disminución del número y la afinidad del transportador de 5-HT (Ellis y Salmond 1994).

En relación al receptor 5-HT_{2A}, existen estudios en plaquetas y en SNC que señalan un aumento en la unión máxima a este receptor en pacientes deprimidos, así como en individuos que cometieron suicidio (Biegon y cols., 1990). Otra evidencia la proporcionan algunos antagonistas del receptor 5-HT_{2A} que producen efectos antidepresivos, por ejemplo la trazodona, la nefazodona y la mianserina. Aunado a esto, estudios realizados en animales de laboratorio reportan que el tratamiento crónico con diferentes clases de antidepresivos produce la regulación a la baja del receptor 5-HT_{2A} en el SNC (Cowen y cols., 1987). Sin embargo, el tratamiento antidepresivo con choques electroconvulsivos, y algunos ISRS, como la fluoxetina, producen incremento del receptor 5-HT_{2A} en diversas áreas cerebrales (Kellar y cols., 1981; Massot y cols., 1997; Raap y Van de Kar 1999).

El receptor serotoninérgico más estudiado, tanto en humano como en estudios preclínicos, es el receptor 5-HT_{1A}. En el humano se ha descrito el incremento de la Bmax de este receptor en la corteza frontal de individuos que

cometieron suicidio (Matsubara y cols., 1991). Además se ha reportado que fármacos que se comportan como agonistas parciales de este receptor, como la buspirona y la gepirona, son efectivos antidepresivos (Hervás y Artigas 1998). El mismo resultado ha sido reportado utilizando diversos modelos animales. En estos trabajos se encontró que agonistas del receptor 5-HT_{1A} como la 8-hidroxi-dipropil-aminotetralina (8-OH-DPAT) y el indorrenato producen un efecto antidepresivo (Borsini 1995; Lucki y cols., 1994; Martínez-Mota y cols., 2002). En estudios realizados *in-vitro* se ha demostrado de manera consistente que fármacos antidepresivos como los ISRS o agonistas del receptor 5-HT_{1A}, desensibilizan este receptor (Blier 2001; Le Poul y cols., 2000; Li y cols., 1997). Así mismo, en estudios recientes se han utilizado antagonistas al receptor 5-HT_{1A} en combinación con ISRS como una estrategia para acortar la latencia a la aparición del efecto terapéutico de los antidepresivos obteniendo resultados alentadores (Blier 2001; Millan y cols., 1998). En este caso, la combinación de dosis bajas de pindolol, un antagonista no selectivo del receptor 5-HT_{1A}, reduce la latencia de aparición del efecto terapéutico de la fluoxetina (Artigas y cols., 1994). Del mismo modo, en estudios preclínicos se encontró que la administración de dosis bajas del antagonista selectivo para el mismo receptor, el WAY100635, incrementaba el efecto de la fluoxetina sobre los niveles de 5-HT y así como su efecto antidepresivo y el de la duloxetina en el modelo de nado forzado (Millan y cols., 1998). De hecho, se propone que dicho antagonismo permite que los niveles de 5-HT aumenten rápidamente sin que ello promueva la activación del auto-receptor 5-HT_{1A}, dado que está bloqueado evitando así, la disminución del neurotransmisor al inicio del tratamiento (Hervás y Artigas 1998; Blier 2001).

Finalmente, estudios recientes proponen a otros receptores serotoninérgicos como mediadores del efecto de los tratamientos antidepresivos, por ejemplo, el receptor 5-HT_{1B} es desensibilizado después del tratamiento prolongado con ISRS (Millan y cols., 1998).

CAPITULO 4. DEPRESIÓN Y HORMONAS ESTEROIDES

En diversas investigaciones, a nivel clínico y básico, se han encontrado diferencias genéricas en la incidencia de los desórdenes afectivos y en la respuesta a fármacos psicotrópicos. Por ejemplo, estudios epidemiológicos demuestran que a partir de la pubertad el trastorno de depresión mayor, el distímico y el de ansiedad son de 1.5 a 3 veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres (Berlanga y Huerta 2000; Caraveo-Arduaga y cols., 1997; Halbreich y Kahn 2001; Nemeroff 1998). Además, en comparación con los hombres, las mujeres son más propensas a otros desórdenes afectivos como la depresión ansiosa y los desórdenes afectivos estacionales (Halbreich y Kahn 2001). La razón de esta mayor susceptibilidad, podría ser por la diferencia que existe en el metabolismo de 5-HT en mujeres, ya que se ha reportado una disminución en la proporción de síntesis de 5-HT, en mujeres que en hombres (Nishizawa y cols. 1997; Nikai y cols., 2006). Además, varios autores han propuesto que las hormonas gonadales, estradiol, progesterona y testosterona, juegan un papel importante (Halbreich 1986, Hamilton y cols., 1988).

Halbreich (1986) propuso que los cambios bruscos en los niveles plasmáticos de estradiol y progesterona podrían ser el factor que desencadena estos padecimientos en mujeres susceptibles. Con base en esta propuesta, se han identificado tres periodos importantes durante la vida de la mujer en los que se presentan cambios endocrinos significativos asociados con trastornos afectivos descritos en la tabla 1 (Soares 2001) por ejemplo:

Período	Desorden Afectivo
El período premenstrual	Desorden disfórico premenstrual (DDPM)
El período post-parto	Depresión post-parto
El período perimenopáusico	Depresión menopáusica

Tabla 1. Períodos en la vida de la mujer donde se presentan trastornos psiquiátricos (Halbreich y Kahn 2001).

En el caso del DDPM se ha encontrado una correlación entre la aparición de síntomas de depresión y el descenso en las concentraciones plasmáticas de estradiol y progesterona durante la fase lútea tardía del ciclo menstrual (Halbreich y Kahn 2001). En el caso de la depresión post-parto, se ha encontrado una correlación positiva entre la caída brusca de los niveles plasmáticos de hormonas ováricas después del parto, particularmente de la progesterona, y la depresión (Jensvold 1996; Sichel y cols., 1995). En la depresión asociada a la perimenopausia, la oscilación de los niveles plasmáticos de las hormonas gonadales, en particular de los estrógenos, se correlaciona con la aparición o el incremento de síntomas de depresión (Halbreich y Kahn 2001; Soares 2001). Finalmente, se ha demostrado que la restitución hormonal con compuestos con actividad estrógena como el E₂ y el EE₂, entre otros, reducen los síntomas de depresión post-parto o de la etapa perimenopáusica (Rubinow y cols 1998).

A la fecha se ha estudiado extensamente el efecto antidepresivo de los estrógenos así como el efecto facilitador de los estrógenos en los tratamientos antidepresivos. Sin embargo, la existencia de diferencias metodológicas notables entre las que se encuentran el estado endocrino del paciente (pre- y/o post-menopáusicas), el tipo de depresión a tratar, diferentes tipos de estrógenos (sintético o natural), diferencias en la dosis, la preparación y el tiempo de administración del tratamiento (Halbreich y Kahn 2001; Soares 2001; Amsterdam y cols., 1999; Berlanga 1988; Schneider y cols., 1997, 2001) hace difícil la evaluación de la participación de los estrógenos en los trastornos afectivos.

En 1989 Bernardi y cols., encontraron que el valerianato de estradiol administrado durante 7 días producía un efecto semejante al del antidepresivo imipramina en el modelo de suspensión de la cola. A fines de los 90 del siglo XX, dos grupos de investigación evaluaron el efecto de un tratamiento crónico con benzoato de estradiol y E₂ en el modelo de nado forzado en ratas hembras ovariectomizadas (Okada y cols 1997; Rachman y cols., 1998). Los dos esteroides promovían efectos semejantes a los de los antidepresivos en este modelo animal.

Se ha observado que el E_2 y el EE_2 tienen efectos antidepresivos en ratas ovariectomizadas en el modelo de nado forzado de la misma forma que lo hacen los ISRS disminuyen la conducta de inmovilidad a la par que incrementan la conducta de nado (Estrada-Camarena y cols., 2003).

Aunado a estos hallazgos, se han encontrado diferencias en los niveles de desesperanza conductual (depresión) ligadas a la fase del ciclo estral de la rata. En este caso, se reporta que la inmovilidad disminuye en ratas que son registradas en la fase del pro-estro y el estro, fases en las que los niveles de estrógenos y progesterona son elevados, en comparación a aquellas que son registradas en el diestro (Fernández y cols., 2002). En base a este resultado se ha propuesto que tanto el estradiol como la progesterona inducen acciones tipo antidepresivo. Cabe señalar que la administración exógena de progesterona (Martínez-Mota y cols., 1999) disminuye la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado,

4.1 Estrógenos y Depresión

Alrededor de 1900 se encontró que la administración de una sustancia obtenida de los ovarios mejoraba los síntomas de la depresión en mujeres que habían sido diagnosticadas con depresión crónica (Rubinow y cols., 1998). A partir de ese momento se inició el estudio de la relación entre los desórdenes afectivos y las hormonas ováricas, en particular el estradiol.

Así, el primer trabajo sistemático que evaluó el efecto de los estrógenos sobre el estado de ánimo fue realizado por Klaiber y cols., en 1979. En este trabajo los autores señalan que una dosis elevada de una preparación de estrógenos conjugados (estrona, EE_2 y 17α -dihidroequilín, entre otros) administrada durante un período de tres meses a mujeres pre- y post-menopáusicas con diagnóstico de depresión severa, resistente a otros tratamientos, es eficaz para reducir los síntomas de la depresión (Klaiber y cols., 1979).

En la misma década de los 70 del siglo XX, se realizó el primer estudio comparativo entre el efecto del antidepresivo imipramina y el efecto de la imipramina más un compuesto estrogénico, el EE_2 (Prange 1972). Este estudio mostró que la combinación de imipramina con una dosis baja de EE_2 reducía los síntomas de la depresión a la semana de haber iniciado el tratamiento, mientras que el grupo que había sido tratado sólo con imipramina mejoró hasta la tercera semana. Después de este período, ambos tratamientos fueron igualmente efectivos como antidepresivos (Prange 1972). En contraste con estos resultados, tiempo después, Oppenheim en 1983 reportó que una mujer post-menopáusica que no respondía a los tratamientos antidepresivos clásicos, no mejoró cuando se le administró un tratamiento combinado con el antidepresivo dibencepina y un estrógeno conjugado. A la fecha, otros grupos han retomado el estudio del posible efecto facilitador de los estrógenos sobre los tratamientos antidepresivos, pero se presentan diferencias metodológicas notables entre cada uno de los trabajos (Amterdam y cols., 1999; Berlanga 1988; Soares y cols., 2001). Por esto, es difícil establecer si los estrógenos facilitan o no el efecto de los tratamientos

antidepresivos. Entre las diferencias metodológicas se puede señalar el tipo de estrógeno utilizado (sintético o natural), la dosis administrada (altas y bajas), el tipo de preparación, el tiempo de administración del esteroide, el estado endocrino de las pacientes y el tipo de depresión a tratar (Halbreich y Kahn 2001; Robinson 2001; Stahl 1998).

Aunque los estudios básicos que han explorado el posible efecto antidepresivo o facilitador de los estrógenos *in vivo*, usando modelos experimentales sensibles a los tratamientos, son escasos, los resultados han sido más consistentes. Por ejemplo, en 1989 Bernardi y cols., encontraron que el valerianato de estradiol administrado durante 7 días producía un efecto semejante al del antidepresivo imipramina en el modelo de suspensión de la cola. A finales de los 90 del siglo XX se realizaron estudios con benzoato de estradiol y E₂ en el modelo de nado forzado (FST= Forced Swimming Test) en hembras ovariectomizadas, demostraron que ambos esteroides promovían efectos semejantes a los antidepresivos en este modelo animal. (Okada y cols., 1997; Rachiman y cols., 1998).

Recientemente, Galea y cols., 2001, utilizando un modelo animal para simular un estado depresivo post-parto en roedores, evaluaron el efecto del benzoato de estradiol en el FST. Los autores encontraron que el tratamiento prolongado con el estrógeno disminuía el estado depresivo inducido por la caída de las hormonas ováricas (Galea y cols., 2001). Con base en estos resultados es posible considerar, que al menos en lo que respecta a la investigación básica, los estrógenos administrados crónicamente (E₂ y el benzoato de estradiol) parecen ser capaces de inducir efectos semejantes a los antidepresivos en, al menos, dos condiciones endocrinas de la rata, la ovariectomía y en un modelo de periodo post-parto.

4.2 Estrógenos y Serotonina

La presencia de receptores citoplasmáticos a estradiol (ER) y a progesterona (PR) convierte a la célula en blanco para la acción de sus ligandos específicos. Mediante las técnicas de inmunohistoquímica, auto-radiografía de receptores e hibridación *in situ* se ha reportado la presencia de ER y PR en el sistema nervioso central del pollo (Sterling y cols., 1987), el ratón (Shughrye y cols., 1992), la rata (Romano y cols., 1989), cobayos (Don Carlos y cols., 1989), el gato (Bayliss y cols., 1991) y en primates (Pfaff y cols., 1976; Bethea y cols., 1998).

Estudios en primates no humanos muestran la presencia de receptores a estrógenos tanto del tipo ER- α y ER- β en neuronas serotonérgicas del rafé dorsal (Shively y cols., 2004). De esta manera, las hormonas esteroideas podrían estar regulando las funciones de estas células serotonérgicas a diferentes niveles como son la síntesis, la recaptura, la degradación e interacción con autoreceptores 5-HT_{1A} que regulan la actividad de dichas neuronas. Debido a que los ER actúan como factores de transcripción, se sugiere que los estrógenos estarían regulando la expresión de los genes que codifican para cada una de las proteínas involucradas en las neuronas serotonérgicas (Shively y cols., 2004).

En el siguiente apartado se describe el mecanismo propuesto mediante el cual los estrógenos podrían ejercer sus acciones en las neuronas serotonérgicas.

Las acciones de los estrógenos sobre los niveles de 5-HT podrían deberse a sus acciones sobre la enzima triptofano hidroxilasa, ya que los estrógenos (E₂ y EE₂) aumentan la expresión de la enzima triptofano hidroxilasa en el rafé dorsal de monos rhesus (Bethea y cols., 2000) y cobayos (Bethea y cols., 1998). Si bien en estudios realizados en el núcleo dorsal del rafé de la rata, no encontraron que la expresión de la enzima triptofano hidroxilasa sea modulada directamente por estrógenos (McEwen y Alves 1999), existen estudios inmunohistoquímicos que revelan la existencia de RNAm para receptores a estrógenos del tipo β en neuronas del mismo núcleo (McEwen y Alves 1999). Así, aunque la proteína no ha sido detectada hasta el momento, se sugiere que los estrógenos podrían modular

la actividad de la enzima o su síntesis a través de RE tipo β y, de este modo, incidir sobre los niveles de 5-HT (McEwen y Alves 1999).

Otro sitio a través del cual los estrógenos influyen en los niveles de 5-HT es a nivel de SERT. Estudios realizados en macacos revelan que el E_2 aumenta la expresión de la triptofano hidroxilasa al mismo tiempo que disminuyen el RNAm del SERT (Behtea y cols., 2002). Así mismo, estudios realizados en diferentes áreas del cerebro de la rata indican que el tratamiento crónico (7 días) o agudo con benzoato de estradiol disminuye el número de sitios de unión a [3 H] paroxetina (Mendelson y cols., 1993). Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios *in vitro* realizados en membranas obtenidas de corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo y núcleo estriado en las que se encontró que algunos compuestos estrogénicos interactúan con el SERT, ya sea inhibiendo su actividad o disminuyendo su número (Chang y Chang 1999; Gras y cols., 1983; Stockert y De Robertis 1985). Así mismo, en 1988, Wilson y cols., demostraron en un estudio realizado *in vivo* e *in vitro* que el estradiol a concentraciones elevadas disminuye los sitios de unión a imipramina en el cerebro de la rata (Wilson y cols., 1988).

En cuanto a la acción de los estrógenos sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} se ha reportado que el E_2 disminuye la unión del ligando a receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos en el hipotálamo y a receptores 5-HT_{1A} pre-sinápticos en el núcleo del rafé dorsal (Lu y Behtea 2002). En este estudio los autores demuestran que esta desensibilización del receptor 5-HT_{1A} tanto pre- como post-sináptico está asociada a la disminución de proteínas Gi acopladas a ese receptor (Lu y Behtea 2002). Estos resultados son similares a los encontrados en estudios *in vitro* en los que se observa que el estradiol produce la desensibilización funcional del receptor 5-HT_{1A} debido a la disminución de la proteína Gi/0 (Mize y Alper 2000, 2001; Raap y cols., 2000). Dado que existe un efecto de los estrógenos sobre el receptor 5-HT_{1A} es posible que este receptor sea un sitio de interacción entre el sistema serotoninérgico y los estrógenos.

En forma paralela, diversos reportes indican que la expresión de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} es afectada por estrógenos. Estudios realizados por Summer y Fink demuestran que una sola aplicación de E_2 a ratas ovariectomizadas inducen un

aumento significativo del receptor 5-HT_{2A} en el núcleo dorsal del rafe, la corteza frontal anterior, el cíngulo, la corteza olfatoria primaria, algunos núcleos amigdalinos y el núcleo accumbens (Summer y Fink 1995; Fink y cols., 1996). En concordancia con estos hallazgos, Cyr y cols., en el 2000 encuentran que la reducción del receptor 5-HT_{2A} inducida por la ovariectomía es revertida por la aplicación del estradiol. Con respecto al receptor 5-HT_{2C} estudios de hibridación *in situ* indican que el tratamiento crónico con E₂ induce la disminución del RNAm de este receptor en el hipocampo de la rata (Birzniece y cols 2002).

Estudios recientes indican que los receptores 5-HT₃ son blanco de las hormonas gonadales, estradiol y progesterona (Rupprecht y cols., 2001). En este receptor, compuestos estrogénicos como el E₂, 17 α -estradiol y EE₂, se comportan como antagonistas y se considera que sus acciones dependen de la estructura química del esteroide (Rupprecht y cols., 2001).

Es importante mencionar que las áreas cerebrales en las que se reportan cambios en receptores serotoninérgicos, por acción de los estrógenos, forman parte del sistema límbico el cual está involucrado en la modulación de los desórdenes afectivos y en el mecanismo de acción de fármacos psicotrópicos, incluyendo los antidepresivos (Duman 1999). Por lo anterior, es factible considerar que las acciones de los estrógenos sobre los sitios de acción de la 5-HT, así como de otros neurotransmisores, podrían influir en la depresión y en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepresivos.

En el caso particular del receptor 5-HT_{1A} varios grupos de trabajo han reportado cambios en la sensibilidad del receptor como consecuencia de la administración crónica y sub-crónica de antidepresivos dependiendo del área de estudio. Por ejemplo, Blier y cols., (1997; 2003), reportan la desensibilización del receptor en el núcleo del rafe dorsal. Así mismo otros grupos han mostrado de manera consistente cambios en la sensibilidad del receptor en sitios post-sinápticos como el hipocampo (Lu y Behtea 2002), la corteza cerebral y el hipotálamo (Li y cols., 1997; 1996). Estos datos sugieren que este receptor es uno de los sitios blanco de los tratamientos antidepresivos.

En estudios recientes se encontró que el efecto antidepresivo del E₂ en el modelo de nado forzado es cancelado por un antagonista selectivo al receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, el WAY100635 (Estrada-Camarena y cols., 2005). Estos datos sugieren la participación de este receptor como posible blanco de las acciones antidepresivas de los estrógenos, sin embargo aún se desconoce si la acción de los estrógenos se debe a la interacción con sitios pre- o post-sinápticos.

CAPITULO 5. MODELOS ANIMALES

5.1 Modelos animales para el estudio de la depresión.

Un modelo se define como una preparación experimental que se desarrolla con el propósito de estudiar una condición en una especie diferente (Geyer y Markou, 1995). Los modelos animales en psicofarmacología se basan en cambios conductuales inducidos a través de manipulaciones del medio ambiente interno y externo, asumiendo que las manipulaciones en el ambiente son análogas a aquéllas que inducen la patología en el humano (Porsolt y Lenegre 1992). De acuerdo a Porsolt y Lenégre (1992), los modelos animales para el estudio de los desórdenes psiquiátricos deben ser útiles para detectar el potencial terapéutico de fármacos específicos que se usan en el tratamiento de estos desórdenes, para investigar el mecanismo de acción de los fármacos psicoactivos y para identificar los sustratos neurobiológicos de los desórdenes psiquiátricos.

Por lo tanto, es importante considerar el objetivo para el cual un modelo ha sido creado, ya que esto determinará los criterios con los que debe de cumplir para ser considerado como válido (Geyer y Markou, 1995); Willner (1994) propuso una serie de criterios por para validar los modelos animales que son:

- Criterio de validez predictiva: implica que las manipulaciones que modifican el estado patológico en los humanos también deben hacerlo en el modelo (Willner, 1994). En modelos animales que estudian psicopatologías humanas, el modelo debe tener la capacidad de identificar el potencial terapéutico de los fármacos (Geyer y Markou, 1995), así que una prueba de ser sensible y selectiva a fármacos específicos utilizados para el tratamiento del desorden psiquiátrico a estudiar.

- Criterio de validez de apariencia: esto se refiere a que debe de haber una similitud fenomenológica entre el modelo animal y el desorden modelado (Willner, 1994; Geyer y Markou, 1995).
- Criterio de validez de constructo o validez hipotética: este criterio hace referencia a que las hipótesis de la etiología del trastorno, también deben servir como fundamento del modelo (Willner, 1994).

La depresión es un padecimiento complejo por lo que, la mayoría de los modelos animales que se utilizan en la actualidad para estudiarla se basan en la respuesta a factores estresantes (Willner 1994).

En este trabajo se utilizó la prueba de nado forzado como un modelo de depresión. Este modelo fue escogido tomando en cuenta que tiene la característica de ser sensible y selectivo a fármacos antidepresivos cumpliendo así con el criterio de validez predictiva; el modelo se basa en la respuesta del animal a una situación estresante por lo cumple con el criterio de validez de constructo; además de ser confiable ya que los resultados observados pueden ser replicados fácilmente.

5.2 Modelo de Nado Forzado.

El modelo de nado forzado fue propuesto por Porsolt y colaboradores (1977) y consta de forzar a ratas a nadar en cilindros de vidrio que contienen agua a una altura tal que impide que el animal toque el fondo del estanque. Después de un periodo de movimientos vigorosos del animal especialmente para escapar, las ratas adoptan una postura de inmovilidad muy característica. Se considera que la inmovilidad que los animales muestran, al no encontrar escapatoria refleja, un estado de “desesperanza” conductual o “baja en el estado ánimo”, que se revierte con tratamientos antidepresivos que son efectivos en humano. Esta desesperanza es similar al estado de abandono que un individuo humano deprimido presenta (Porsolt y cols., 1977).

Cabe señalar que mediante el uso de esta prueba ha sido posible determinar los mecanismos de acción de diversos antidepresivos con resultados que involucran la activación de receptores específicos a monoaminas, como los receptores adrenérgicos α_2 y β , receptores serotérgicos 5-HT_{1A} (Borsini y Meli 1988; Martínez-Mota y cols., 2002) y 5-HT₂, segundos mensajeros como monofosfato cíclico de adenosina (AMPC), y el trifosfato de inositol (IP₃) (Einat y cols., 2001); la expresión de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (Shirayama y cols., 2002). Sustratos neuroanatómicos que participan en la depresión experimental (Duncan y cols., 1985), así como cambios endocrinos (Contreras y cols 2000) y manipulaciones hormonales (Estrada-Camarena y cols., 2002).

El tratamiento con antidepresivos produce una disminución en la conducta de inmovilidad y un incremento en las conductas activas de nado y escalamiento (Detke y cols., 1995). Se propone que al analizar las conductas activas es posible discernir el sistema de neurotransmisión que está implicado en el efecto antidepresivo del fármaco en estudio (Detke y cols., 1995). Una disminución en la conducta de inmovilidad y un incremento en la conducta de nado, es resultado del efecto antidepresivo cuya acción es mediada por el sistema serotonérgico,

como por ejemplo los ISRS. En cambio una disminución en la conducta de inmovilidad y un incremento en la conducta de escalamiento son característicos de aquellos antidepresivos que actúan sobre el sistema noradrérgico, como los ISRN_a (Lucki 1997, Page y cols., 1999).

A continuación se muestra una tabla donde se encuentran representados los efectos de algunos tratamientos antidepresivos, así como, el efecto de los estrógenos naturales E₂ (17 β-estradiol) y los estrógenos sintéticos, el EE₂ (etinil-estradiol), el andrógeno natural testosterona, el estrógeno sintético DES (dietil-estilbestrol); en la prueba de nado forzado.

Tabla 2. Conducta de animales en el Modelo de Nado Forzado tratados con diferentes tipos de antidepresivos.

Tratamiento	Inmovilidad	Nado	Escalamiento
ISRS – Flx , Ser	↓	+	=
ISRNe - DMI	↓	=	+
17 β – Estradiol	↓	+	=
Etinil – Estradiol	↓	+	+
Dietil – Estilbestrol	=	=	=
Testosterona	=	=	=

Modificado de Cryan 2005.

Flx= fluoxetina, Ser= sertralina, DMI= desimipramina, ISRS= inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, ISRNe= inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina, (↓)= disminuido, (+)= aumentado, (=)= sin cambio.

CAPITULO 6.

6.1 Planteamiento del problema

- El E₂ tiene un efecto similar al de la fluoxetina en la prueba de nado forzado en rata, ya que disminuye la conducta de inmovilidad y aumenta la conducta de nado sin alterar la conducta de escalamiento (Estrada-Camarena 2003), lo que sugiere la participación del sistema serotoninérgico en sus acciones tipo antidepresivas. En estudios previos se encontró que el efecto tipo antidepresivo del 17-β estradiol en el nado forzado, es bloqueado por un antagonista del receptor 5-HT_{1A}, el WAY100635 (Estrada-Camarena y cols., 2005). Estos datos sugieren que las acciones antidepresivas del 17-β estradiol podrían estar mediadas por los receptores 5-HT_{1A} del sistema serotoninérgico. Estos receptores se distribuyen ampliamente en el cerebro y de acuerdo a su localización, se dividen en pre- y post-sinápticos. Hasta el momento, no hay reportes que permitan discernir si las acciones del esteroide se deben a la activación de receptores pre- y/o post-sinápticos. Por lo anterior, en este trabajo se estudiará el efecto tipo antidepresivo de la aplicación *in situ* de 17-β estradiol en diferentes áreas cerebrales que contengan receptores 5-HT_{1A} pre- y/o post-sinápticos de ratas hembra ovariectomizadas en el modelo de nado forzado.

6.2 Objetivo General

- Analizar en un modelo experimental de depresión la participación de los receptores 5-HT_{1A} del septum lateral, núcleo de rafé dorsal y corteza entorrinal en el efecto antidepresivo de los estrógenos.

6.3 Hipótesis

- Si los estrógenos median su acción antidepresiva a través de la estimulación de receptores 5-HT_{1A} presinápticos, entonces la administración directa de estrógenos en el núcleo del rafé dorsal tendrá efectos antidepresivos. Por otra parte, si los estrógenos median su acción antidepresiva por la estimulación de receptores 5-HT_{1A} postsinápticos, entonces la administración directa de estrógenos en áreas como la corteza entorrinal y el septum lateral tendrán efectos antidepresivos.

CAPITULO 7.

7.1 Material y Métodos

Sujetos Experimentales

Para realizar todos los experimentos se utilizaron ratas hembra de la cepa Wistar con un peso de 250-300g, ovariectomizadas, que fueron mantenidas en un bioterio de estancia, con ciclo invertido de luz–oscuridad de 12/12 h, y con acceso libre a agua y alimento.

Ovariectomía

Las ratas fueron ovariectomizadas, para la cual fueron anestesiadas con 2,2,2-tribromoetanol (Fluka Cat. 90710) a una dosis de 200 mg/kg, i.p. La cirugía consistió en realizar una incisión longitudinal sobre la piel y el músculo del animal al nivel del abdomen hasta exponer los oviductos y los ovarios. Una vez localizados se ligaron los oviductos, se extirparon los ovarios y las trompas, posteriormente se suturó tanto músculo abdominal como la piel. Finalmente, las ratas fueron mantenidas en un bioterio de estancia para su recuperación. Con el fin de abatir los niveles circulantes de estrógenos de los animales, en el presente trabajo, la cirugía se realizó tres semanas antes de las pruebas experimentales.

Implante de Cánulas Unilaterales

Una semana antes de la prueba de nado forzado se llevó a cabo el implante de cánulas intracraneales por el método de estereotaxia. Para ello, se anestesió inicialmente al animal con una mezcla de Xilazina 13 mg/kg (Pisa) y Ketamina 90 mg/kg (Probiomed) i.m., y se le colocó en el aparato estereotáxico. De acuerdo a las coordenadas del atlas de Paxinos y Watson(1982), se implantaron cánulas guía de 10 mm de longitud en las diferentes áreas en estudio (septum lateral AP= 8.7, L= - 0.5, DV= -1.0; núcleos de rafe dorsal AP= +1.7, L= -0.3, DV= -1.0; corteza entorrinal AP= +1.7, L= - 6.0, DV= -1.0). AP= anteroposterior, DV= dorsoventral, L= lateral.

Tratamiento.

El 17- β estradiol hidrosoluble (Sigma-Aldrich) se administró *in situ* 45 minutos antes de las pruebas conductuales (Estrada-Camarena 1999), por medio de un inyector (agujas dentales 30 G Short – 20.5 mm) conectado a una bomba de infusión calibrada para inyectar de 1 μ g/1 μ l en un período de 2 min. a una velocidad de .5 μ l por min. por rata. La longitud del inyector varió de acuerdo a las coordenadas del atlas, así para el septum lateral la longitud fue 13.5 mm, para la corteza entorrinal fue de 16 mm y para el núcleo del rafe dorsal fue de 16 mm. Los animales control recibieron de la misma manera solución salina al 0.9 %.

Fármacos

El estrógeno usado en el presente trabajo fue el 17- β estradiol (Sigma – Aldrich), fue disuelto en solución salina al 0.9 %. El anestésico 2,2,2-tribromoetanol (Fluka Cat. 90710) fue disuelto en etanol y solución salina y se administro a una dosis de 200 mg/kg, por vía i.p. La mezcla de xilazina (Pisa), y ketamina (Probiomed) se inyectó por vía i.m.

Pruebas Conductuales.

Prueba de actividad locomotriz en campo abierto

Una vez administrados los grupos experimental y control, y después de haber transcurrido los 45 min. de latencia, se realizó la prueba de actividad locomotora en la que se mide la conducta ambulatoria del animal. Esta prueba sirve para descartar posibles efectos inespecíficos de el tratamiento farmacológico; el registro se realiza en una caja de acrílico transparente de 43 x 36 x 19 cm., la cual esta marcada y dividida en la base por 12 cuadros iguales. El animal es colocado en una de las esquinas de la caja y se cuantificó el número de cruces por cuadro que el animal realiza durante 5 min. (Estrada-Camarena 2002).

Prueba de Nado Forzado

La prueba de nado forzado consta de dos sesiones, la pre-prueba y la prueba, que fueron aplicadas con un intervalo de 24 hrs entre ellas. Ambas sesiones se llevan a cabo en fase de oscuridad del ciclo invertido y siempre se comenzó a las 11:00 a.m. Durante la pre-prueba se coloca al animal durante 15 minutos en un cilindro de vidrio con dimensiones de 46 cm de altura x 20 cm de diámetro con 30 cm de agua a una temperatura de 19 – 21 °C, de tal manera que el animal no pueda tocar el fondo del estanque y tampoco pueda escapar. Esta sesión se considera inductora de desesperanza conductual. Una vez terminada la sesión de pre-prueba, el animal es retirado del estanque, secado con una franela y colocado en una caja con calor durante unos 40 minutos, después de lo cual se regresa a su caja de estancia. Veinticuatro horas después se lleva a cabo la prueba, que consta de una sesión de nado por un período de 5 min. Para ello, se introduce al animal en el cilindro con agua bajo las mismas condiciones que el día anterior, pero esta vez se videograba para su posterior análisis.

La evaluación de la prueba consiste en observar el video y registrar a intervalos de 5 segundos la conducta del animal; escalamiento, nado o inmovilidad. De este modo al termino del registro de los 5 minutos de prueba se obtiene un total de 60 eventos repartidas en las 3 conductas.

La conducta de inmovilidad se define como la realización de los movimientos mínimos que le permiten al animal mantener la narina fuera del agua para poder respirar y cuando los animales permanecen flotando pasivamente en el agua en una posición ligeramente encorvada pero vertical. La conducta activa de nado, se define como aquellos movimientos suaves que le permiten a la rata desplazarse alrededor del estanque y la conducta de escalamiento, definido como los movimientos vigorosos de la rata dirigidos hacia la pared del estanque. Las conductas activas se interpretan como indicadoras de la motivación del animal por salir de la situación a la que se enfrenta, en tanto que la inmovilidad como indicativo de la desesperanza o abandono (ver figura 6).

Fotos de las conductas en la prueba de nado forzado.



Inmovilidad



Nado



Escalamiento

Figura 6. Se muestran las diferentes conductas observadas en la prueba de nado forzado: inmovilidad (izquierda), nado (centro), escalamiento (derecha).

Análisis Estadístico

Los resultados de la prueba de nado fueron analizados con una prueba de “t” de Student y se aceptó como nivel de significancia un valor de $p \leq 0.05$. Para comparar los efectos del estradiol en cada una de las áreas cerebrales evaluadas se realizó una ANOVA de dos vías donde se consideraron como factores el área cerebral y el tratamiento, seguido de una prueba de Tukey.

CAPITULO 8.

8.1 Resultados

Sólo los animales cuyo sitio de implante se localizó en el septum lateral, la corteza entorrinal o el rafé dorsal fueron considerados para el análisis estadístico. Los resultados se presentan como la media \pm el error estándar de las conductas en la prueba de nado forzado para cada área cerebral.

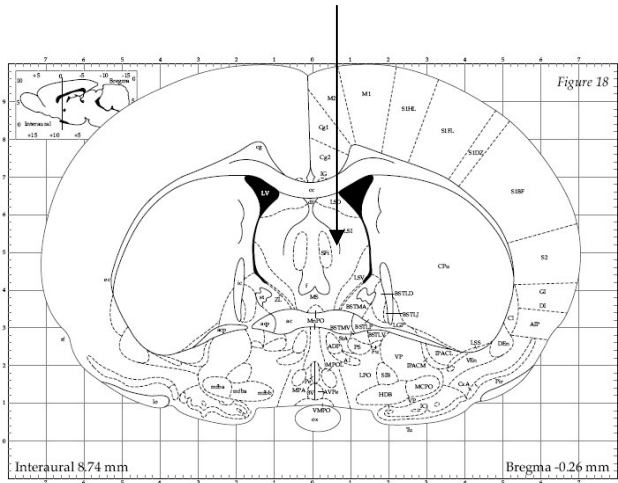
El ANOVA de dos vías mostró diferencias en la conducta de inmovilidad por el factor de estructura cerebral (F: 2,42= 6.73, $p<0.003$), y del tratamiento (F: 1,42= 9.45, $p< 0.05$) sin que resultase significativa la interacción. Para el caso de la conducta de nado se encontraron diferencias por el factor de estructura cerebral (F: 2,42 = 5.83, $p<0.006$), tratamiento (F: 1,42 = 10.64, $p<0.05$) y su interacción (F: 2,42= 3.61, $p<0.03$). En la conducta de escalamiento no se encontraron diferencias significativas

Administración de E₂ en el Septum Lateral.

En la figura 7, se presentan los resultados del efecto antidepresivo del 17- β estradiol aplicado en el septum lateral, en el modelo de nado forzado. El tratamiento produjo una disminución en la conducta de inmovilidad ($t = 2.111$, $df = 13$, $p = 0.04$), acompañado de un incremento en la conducta de nado ($t = -3.017$, $df = 13$, * $p = 0.01$), en tanto que para el escalamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

SEPTUM LATERAL

a). Sitio de implante de cánulas dirigidas al septum lateral.



b).

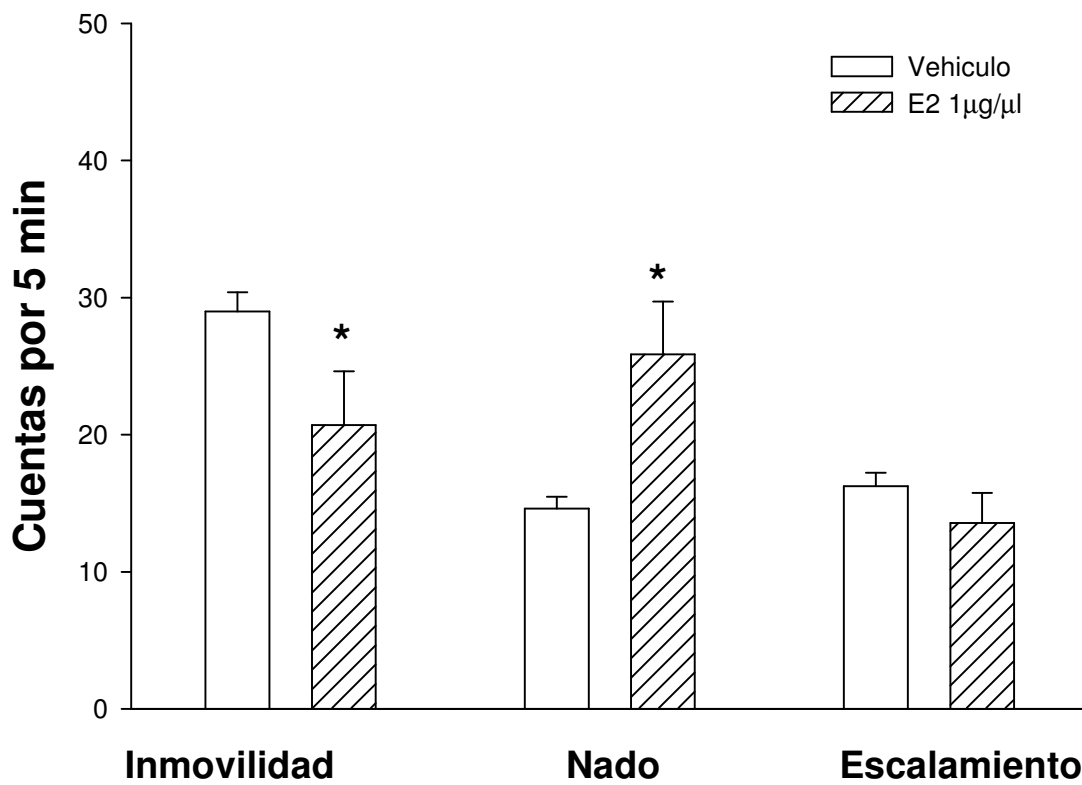


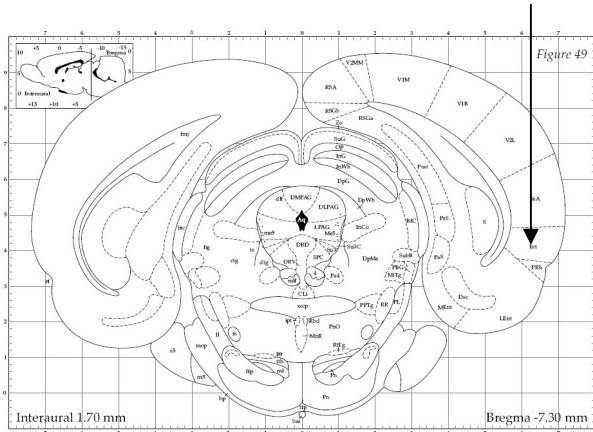
Figura 7. En el panel a) se muestra el sitio de implante de cánulas dirigidas al núcleo septal lateral. En el panel b) se muestra la acción del 17 β -Estradiol (1 $\mu\text{g}/1\mu\text{l}$) en septum lateral de ratas ovariectomizadas, n = 8. Prueba post-hoc Tukey * p < 0.05.

Administración de E₂ en la Corteza Entorrinal.

En la Figura 8 se presentan los resultados del efecto antidepresivo del 17- β estradiol en la corteza entorrinal de animales evaluados en el modelo de nado forzado. Con la aplicación de E₂ en la corteza entorrinal produjo una disminución de la conducta de inmovilidad con respecto al grupo control ($t = 2.575$, $df = 13$, $p = 0.004$), este decremento en la inmovilidad acompañado de un aumento en la conducta de nado ($t = -2.084$, $df = 13$, $p = 0.002$). En cuanto a la conducta de escalamiento no hubo diferencias estadísticamente significativas.

CORTEZA ENTORRINAL

a). Sitio de implante de cánulas dirigidas a la corteza entorrinal.



b).

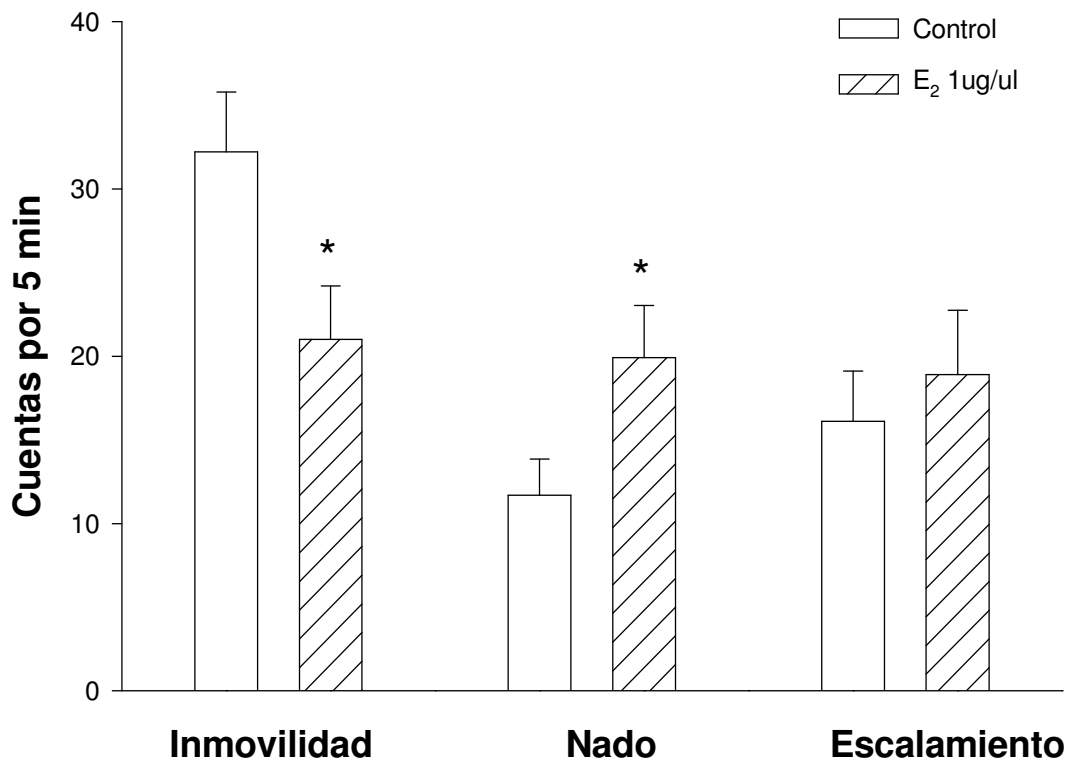


Figura 8. En el panel a) se muestra el sitio de implante de cánulas en la corteza entorrinal. En el panel b) se muestra la acción del 17 β -Estradiol (1 μ g/1 μ l) en la corteza entorrinal de ratas ovariectomizadas, n = 8. Prueba post-hoc Tukey * p < 0.05.

Administración de E₂ en el Núcleo del Rafe Dorsal.

En la figura 9 se presentan los resultados del efecto antidepresivo del 17- β estradiol en el núcleo de rafé dorsal, en el modelo de nado forzado. En la grafica se puede ver que el tratamiento con E₂, aplicado directamente en el núcleo del rafé dorsal, no produjo cambios estadísticamente significativos con respecto al grupo control en ninguna de las conductas evaluadas en la prueba.

Prueba de actividad locomotriz

Los efectos sobre la actividad locomotriz del tratamiento con E₂ y vehículo en las diferentes áreas cerebrales se muestran en la tabla 5. Como se puede observar ningún grupo presenta diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5. Efecto del tratamiento con E₂ (1µg/1µl) en el modelo de nado forzado sobre la actividad locomotriz.

Tratamiento	Número de Cruces / 5 minutos
vehículo septum lateral	54.12 ± 5.0
E ₂ septum lateral	66.25 ± 4.1
vehículo corteza entorrinal	54.75 ± 4.9
E ₂ corteza entorrinal	65.87 ± 4.1
vehículo núcleo de rafe dorsal	60.62 ± 6.1
E ₂ núcleo de rafe dorsal	63.71 ± 6.9

Los datos se presentan como la media ± el error estándar. ANOVA de dos vías.

CAPITULO 9.

9.1 Discusión

En el presente trabajo se encontró que el efecto tipo antidepresivo de la administración intracerebral de 17β -estradiol depende de la región cerebral en la que se administra. Este compuesto produjo una disminución de la conducta de inmovilidad acompañada de un aumento en la conducta de nado, sin producir cambios en la conducta de escalamiento, al aplicarse en el septum lateral y la corteza entorrinal. Cabe mencionar que este patrón conductual ha sido reportado por otros autores cuando el 17β -estradiol se administra por vía sistémica (Estrada–Camarena 2003, Rachman y cols., 1998). Este mismo patrón ha sido observado tras la administración de antidepresivos serotoninérgicos tipo ISRS, como fluoxetina y sertralina (Detke y cols., 1995; Page y cols., 1999); algunos antidepresivos tricíclicos, como clorimipramina; y agonistas del receptor 5-HT_{1A} , como el indorrenato y la 8-OH-DPAT (Martínez Mota y cols., 2002; Estrada–Camarena 2005; Cryan 2005). Estos resultados apoyan la participación del sistema serotoninérgico en el efecto tipo antidepresivo del $17\text{-}\beta$ estradiol.

El mecanismo de acción de los ISRS como la fluoxetina se da a varios niveles. Cuando se inicia el tratamiento se produce un bloqueo del SERT, lo que da por resultado el aumento de los niveles de 5-HT en el espacio sináptico. Después de un tiempo el incremento sostenido del neurotransmisor provoca una desensibilización de los receptores somatodendríticos 5-HT_{1A} y de los autoreceptores 5-HT_{1B} , lo que facilita la liberación de 5-HT en la terminal sináptica (Blier 2001; Duman y cols., 1997; Piñeyro y Blier 1999; Stahl 1998). Por último, el aumento de la concentración de 5-HT en la hendidura sináptica conduce a la desensibilización o sensibilización de receptores post-sinápticos del tipo 5-HT_{1A} y $5\text{-HT}_{2C/2A}$ (Li y cols., 1996; 1997; Massot y cols., 1997; Palvimäki y cols., 1996; Raap y Van de Kar, 1999). Hasta ahora no se sabe con certeza el mecanismo de

acción de los estrógenos para ejercer su efecto antidepresivo pero nuestros resultados apoyan la participación del sistema serotoninérgico en dicho efecto, específicamente en estructuras como septum lateral y corteza entorrinal. En este sentido, en un estudio realizado para evaluar la participación del sistema serotoninérgico en el efecto antidepresivo del E₂, se utilizó pCPA (un inhibidor selectivo de la tirosina hidroxilasa) (Koe y Weissman, 1966) para depletar los niveles de 5-HT cerebral y evaluar el efecto antidepresivo del E₂ en ausencia de serotonina (Oikawa Sala 2005). El estudio mostró que el efecto antidepresivo del E₂ en ratas pretratadas con pCPA, es cancelado parcialmente indicando que la 5-HT es necesaria, pero no indispensable, para que el E₂ pueda ejercer su efecto antidepresivo.

Trabajos previos han demostrado que el efecto antidepresivo del E₂ es bloqueado por el antagonista selectivo 5-HT_{1A}, WAY100635 (Estrada-Camarena y cols., 2005). También se logró facilitar las acciones antidepresivas del E₂ a dosis subefectivas cuando se combina con dosis subóptimas del agonista selectivo 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT (Estrada–Camarena y cols., 2005). Estos resultados sugieren la participación de este receptor como mediador de la acción antidepresiva del E₂; sin embargo, es importante señalar que el WAY100635 bloquea receptores 5-HT_{1A} tanto pre-sinápticos como post-sinápticos (Blier 2002; Duman y cols., 1997; Piñeyro y Blier 1999, Li y cols., 1996; 1997; Raap y Van de Kar 1999), por lo que no es posible discernir si ambos receptores o sólo uno de ellos participa en el efecto antidepresivo del esteroide como en el caso de los antidepresivos tipo ISRS (Blier y de Montigny 1994). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el E₂ induce una desensibilización de receptores 5-HT_{1A} tanto pre-sinápticos (Lu y Bethea 2002; Mize y Alper 2000; 2001; Raap y cols., 2000) como post-sinápticos probablemente a través de una disminución de la proteína Gi/0 en diferentes áreas cerebrales como la corteza frontal, el hipocampo y el hipotálamo (D'Souza y cols., 2001; Mize y Alper 2000, 2001, 2002; Raap y cols., 2000; Van de Kar 2002). Por ello, en el presente trabajo se decidió trabajar con áreas cerebrales que tuvieran receptores 5-HT_{1A} presinápticos como el rafe dorsal (Hamon y cols.,

1990; Sotelo y cols., 1990) o post-sinápticos como el septum lateral (Hamon y cols., 1990; Sotelo y cols., 1990) y la corteza entorrinal (Li y cols., 1997; 1996; Palacios y cols., 1998; Mize y Alper 2001), con el fin de discernir si el receptor 5-HT_{1A} que media las acciones antidepresivas del E₂ está localizado a nivel pre- o postsináptico. Así encontramos que la aplicación directa de E₂ en el septum y la corteza entorrinal promovió un efecto antidepresivo mientras que su aplicación en el núcleo del rafé dorsal no tuvo efecto. Estos resultados nos indican que los estrógenos modulan la actividad del receptor 5-HT_{1A} post-sináptico. En apoyo a esta propuesta, estudios previos de nuestro grupo mostraron que la eliminación de las terminales serotoninérgicas por la administración intracerebroventricular de la neurotoxina 5,7-DHT (5,7-Dihidroxitriptamina) (Nobin, 1978), cancela el efecto tipo antidepresivo del 17 β-estradiol (Oikawa Sala 2005). Mas aún, al utilizar con E₂ un antagonista del receptor 5-HT_{1A} post-sináptico, el MM-77, el efecto antidepresivo de este último fue cancelado por completo (Oikawa-Sala, 2005).

La falta de efecto de la aplicación de E₂ en el núcleo del rafé dorsal indica que los receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos no median las acciones antidepresivas del E₂. De manera interesante, se ha reportado que el E₂ promueve la desensibilización de receptores 5-HT_{1B} en el hipocampo (Mize y Alper 2000), este receptor controla la liberación de serotonina a nivel de la terminal sináptica (Blier 2001; Piñeyro y Blier 1999), es posible que sea a través de este sitio que el E₂ modula la liberación del neurotransmisor lo que concuerda con que la falta de 5-HT cancele la acción anti-inmovilidad del E₂.

Hasta el momento no existen estudios que demuestren si la interacción del estradiol con los receptores 5-HT_{1A} es directa o indirecta, esto último se refiere a si es mediada a través de receptores a estrógenos. Estudios *in vitro* muestran que la desensibilización de los receptores 5-HT_{1A} del hipocampo es mediada por la activación del receptor a estrógenos (Mize y Alper 2000; Raap y cols., 2000). En áreas cerebrales como el núcleo septal lateral y la corteza entorrinal co-existen receptores 5-HT_{1A} y receptores a estrógenos (Shughrye y cols., 1992). El bloqueo

de receptores a estrógenos cancela parcialmente el efecto antidepresivo del E₂ (Estrada-Camarena 2006). Nuestros resultados no permiten elaborar una conclusión al respecto, sin embargo sugieren que podría haber una interacción indirecta del E₂ con el receptor serotoninérgico posiblemente mediada a través de receptores a estrógenos (*cross-talk*). Estudios posteriores permitirán explorar esta hipótesis.

La prueba de actividad locomotora fue diseñada para evaluar la actividad exploratoria en los roedores (Estrada-Camarena 2002) y es comúnmente utilizada en combinación con el modelo de nado forzado para descartar las acciones inespecíficas de los tratamientos usados. En este trabajo los tratamientos aplicados en las diferentes áreas cerebrales no produjeron cambios significativos en la locomoción, lo que indica que el incremento en la actividad durante la prueba de nado forzado, es un efecto específico del tratamiento con E₂.

CAPITULO 10.

10.1 CONCLUSIÓN:

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo podríamos concluir que: dado que la aplicación de estrógenos en el septum lateral y la corteza entorrinal, mas no en el núcleo dorsal del rafé, promovió la disminución de la conducta de inmovilidad en el modelo de nado forzado, es posible que el mecanismo por el cual el estradiol establece sus acciones tipo antidepresivo involucre a los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} post-sinápticos.

Referencias

- Amsterdam J, García-España F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C (1999): Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disor* 55: 11-17.
- Artigas F, Pérez V, Alvarez E (1994): Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiat* 51: 248-251.
- Baez M, Kursar J, Helton L, Wainscott D, Nelson D, (1995): Molecular biology of serotonin receptors. *Obsesity Res* 3: 441S-447S.
- Barnes N, Sharp T (1999): A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083-1152.
- Bayliss DA, Seroogy KB, Millhorn DE, (1991): Distribution and regulation by estrogen of progesterone receptor in the hypothalamus of the cat. *Endocrinology*. 128(5): 2610-7.
- Berlanga C. (1998): Potentiating effect of estrogen in patient with treatment-resistant depression. *L Clin Psychiat* 42: 12.
- Berlanga C. Huerta R (2000): Los esteroides gonadales y la afectividad: el papel de las hormonas sexuales en la etiología y los tratamientos de los trastornos afectivos. *Salud Mental* 23: 10-21.
- Berman R, Belanoff J, Charney D, Schatzberg A (1999): Principles of the pharmacotherapy of depression. *Neurobiology of mental illness*. En: Charney D, Nestler E, Bunney B (eds). Oxford University Press. pp 419-431.
- Bethea C, Mirkes S, Su A, Michelson D (2002): Effects of oral estrogen, raloxifene and arzoxifene on gene expression in serotonin neurons of macaques. *Psychoneuroendocrinology* 27: 431-445.
- Bethea C, Mirkes S, Shively C, Adams M (2000): Steroid regulation of tryptophan hydroxylase protein in the dorsal raphe of macaques. *Biol Psychiat* 47: 562-576.

- Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer W, Gundlach C, Lu Z (1998): Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol* 18: 87-122.
- Biegon A, Grinspoon A, Bleich A, Apter A, Mester R (1990): Increased serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology* 100:165-167.
- Birzniece V, Johansson I-M, Wang M-D, Bäckström T, Olsson T (2002): Ovarian hormone effects on 5-hydroxytryptamine 2A and 5-hydroxytryptamine 2C receptor mRNA expression in the ventral hippocampus and frontal cortex of female rats. *Neurosci Letters* 319: 157-161
- Blier P, Montigny C (1994): Current advances and trends in the treatment of depression. *TIPS* 15:220-226.
- Blier P. (2001): Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action. *J Clin Psychiat* 62: 7-11.
- Borsini F, Meli A (1988): Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology* 94:147-160.
- Borsini F (1995) : Role of serotonergic system in the forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev* 19: 377-395.
- Caraveo- Arduaga J, Colmenares E, Saldivar G (1999): Estudio clínico-epidemiológico de los trastornos depresivos. *Salud mental* 22: 7-17.
- Chang A, Chang S (1999): Nongenomic steroidal modulation of high-affinity serotonin transport. *Biochimica et Biophysica Acta* 1417: 157-166.
- Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marván ML (1989): Action on antidepressant on the septal on the rat. *Physiol. Behav* 46(4): 6.
- Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marván ML. (1989): Action of antidepressants on the lateral septal nuclei of the rat. *Physiol. Behav.* 46: 793-798.
- Contreras CM, Alcalá-Herrera V, Marván ML, Gúzman-Sáenz. (1990): Chronic clomipramine increase firing rate in lateral septum nuclei of the rat. *Physiol. Behav.* 48 (4): 551-554.

- Contreras CM, Lara-Morales H, Molina-Hernández M, Saavedra M, Arrellín-Rosas G (1995), An Early of the lateral septal nuclei produces changes in the forced swimming test on gender. *Neuropsychopharmacol and Biol Psychiat* 19: 1277-1289.
- Contreras CM, Martínez-Mota L and Saavedra M, (1998), Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Prog Neuropsychopharmacol and Biol Psychiat* 22.
- Contreras CM, Molina M, Saavedra M, Martínez-Mota L (2000), Lateral septal neuronal firing rate increases during proestrous-estrous in the rat. *Physiol Behav* 68: 279-284.
- Crane G (1956): The psychiatric side-effects of iproniazid. *Am J Psychiat* 112: 494-501.
- Cowen P, Charing E, Frasier S, Elliot J (1987): Platelet receptor binding during depressive illness and tricyclic antidepressant treatment. *J Affect Disord* 13: 45-50.
- Cryan J, Lucki I (2000) Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 1120-1126.
- Cyr M, Landry M, Di Paolo T (2000): Modulation by estrogen-receptor directed drugs of 5-hydroxytryptamine-2A receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 23: 69-78.
- D'Souza DN, Zhang Y, García F, Battaglia G, Van de Kar LD (2002): Destruction of serotonergic nerve terminals prevents fluoxetine-induced desensitization of hypothalamic 5-HT(1A) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*; 164(4): 392-400.
- De Vry (1995): 5-HT_{1A} receptor agonists: recent developments and controversial issues. *Psychopharmacology. (Berl)*. 121(1): 1-26.
- Delgado D, Charney D, Price L, Landis H, Henninger G (1990): Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 45:2323-2332.
- Detke M, Rickels M, Lucki I (1995a): Active behaviors in the rat forced swimming test differentially activated by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 121: 66-72.

- Detke M, Wieland S, Lucki I (1995b): Blockade of the antidepressant-like effect of 8-OHDPAT, buspirone and desipramine in the rat forced swimming test by 5-HT_{1A} receptor antagonists. *Psychopharmacology* 119: 47-54.
- Don Carlos LL, Greene GL, Morrell JI (1989): Estrogen plus progesterone increases progesterin receptor immunoreactivity in the brain of ovariectomized guinea pigs. *Neuroendocrinology*. (6):613-23.
- DSM – IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association (William y Hollister, 2001).
- Dubrovsky, B.O. (2005): Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (29) 169-192.
- Duman R, Heninger G, Nestler E (1997): A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiat* 54: 597-606.
- Duman R (1999): The neurochemistry of mood disorders: preclinical studies. En: Charney D, Nestler E, Bunney B (eds). *Neurobiology of Mental Illness*, 1st ed. Oxford University Press pp 333-347.
- Duncan GE, Breese GR, Criswell H, Stumpf WE, Muller RA, Covey JB (1986): Effects of antidepressant drug injected into the amygdala on the behavior responses of rats in the forced swimming test. *J Pharmacol Exp Ther*, 238 (2): 758-62.
- Duncan GE, Paul I, Harder K, Muller RA, Stumpf WE, Breese GR (1985): Rapid down-regulation of beta-adrenergic receptors by combining antidepressant drugs with forced swim: a model of antidepressant-induced neural adaptation. *J Pharmacol Exp Ther*, 234: 402-408.
- Einat H, Clenet F, Shaldubina A, Belmaker R, Bourin M (2001): The antidepressant activity of inositol in the forced swimming test involves 5-HT₂ receptors. *Behav Brain Res* 118:77-83.
- Ellis P, Salmond C (1994): Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychol* 36: 292-299.

- Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Fernandez-Guasti A (2006): Facilitating antidepressant-like actions of estrogens are mediated by 5-HT(1A) and estrogen receptors in the rat forced swimming test. *Psychoneuroendocrinology*. 31(8): 905-14.
- Estrada-Camarena E, Fernandez-Guasti A, López-Rubalcava C. (2005): Participation of the 5-HT (1A) receptor in the antidepressant-like effect of estrogens compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*. 31(2): 247-55.
- Estrada-Camarena E, (2004): Efecto antidepresivo de estrógenos naturales y sintéticos y su interacción con antidepresivos. Tesis de Doctorado. CINVESTAV.
- Estrada-Camarena E, Contreras CM, Saavedra M, Luna-Baltazar I, López-Rubalcava C (2002): Participation of the lateral septal nuclei (LSN) in the antidepressant-like actions of progesterone in the forced swimming test (FST). *Behav Brain Res* 134: 175-183.
- Estrada-Camarena E, Fernandez-Guasti A, López-Rubalcava C. (2003): Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*; 28(5):830-838.
- Feldman S, Meyer S, Quenzer F. (1997) *Principles of Neuropsychopharmacology*. Ed. Sinauer Associates, Inc. United States of America.
- Fernandez-Guasti A, López-Rubalcava C, Pérez-Urizar J, Castañeda-Hernández G (1992): Evidence for a postsynaptic action of the serotonergic anxiolytics: ipsapirone, indorenatate and buspirone. *Brain Res Bull*. 28 (4): 497-501.
- Fernández-Guasti A, Estrada-Camarena E, Martínez-Mota L (2002). Interacción de hormonas esteroides con psicofármacos. En: *Neuroetología, la década del cerebro y la conducta animal*. Manzo J (editor). Cap 13.
- Fink G, Summer B, Rosie R, Grace O, Quinn J (1996): Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 16:325-344.
- Galea L, Wide J, Barr A (2001): estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression. *Behavioral Brain Res*, 122: 1-9.

- Garlow S, Musselman D, Nemeroff C (1999): The neurochemistry of mood disorders: clinical studies. En: Charmey D, Nestler E, Bunney B (eds). *Neurobiology of mental illness* 1st edn. Oxford University Press pp 348-364.
- Garriou D, Brockkamp CL, Loyd KG (1891): Involvement in the amygdale in the effects of antidepressants on the passive avoidance deficit in bulbectomized rats. *Psychopharmacology* 74: 66-70.
- Geyer M, Markou A (1995): Animal models of psychiatric disorders. En: *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Floyd B, Kupfer D (eds). Raven Press, N. Y. pp 787-797.
- Gibbson R, Davis J (1986): Consistent evidence for biological subtype of depression characterized by low CSF monoamine levels. *Acta Psychiat Scand* 74: 8-12.
- Ghraf R, Michel M, Hiemke C, Knuppen R (1983): Competition by monophenolic estrogens and catecholestrogens for high-affinity uptake of [3H] (-)-norepinephrine into synaptosomes from rat cerebral cortex and hypothalamus. *Brain Research* 277: 163-168.
- Goodman & Gilman, A (ed.) (1996): *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 9 Ed. McGraw-Hill, México.
- Guyton, A.C. y Hall, J.E. (2003): *Tratado de fisiología médica*, 10^a Ed. McGraw-Hill, México.
- Halbreich U, Endicott S, Goldstein S, Nee J (1986): Premenstrual Changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiat Scand* 74: 576-586.
- Halbreich U, Kahn L (2001): Role of estrogen in the etiology and treatment of mood disorder. *CNS Drugs* 15: 797-817.
- Hamilton J, Parry B, Blumenthal S (1998): The menstrual cycle in context, I: Affective syndromes associated with reproductive hormonal changes. *J Clin Psychiat* 49: 474-480.
- Hamon M, Gozlan H, el Mestikawy S, Emerit MB, Bolanos F, Schechter L (1990): The central 5-HT_{1A} receptors: pharmacological, biochemical, functional, and regulatory properties. *Ann N Y Acad Sci* 600: 114-29.

- Hervas I, Artigas F (1998): Effect of fluoxetina on extracellular 5-hydroxytryptamine in rat brain. Role of 5-HT autoreceptor. *Eur J Pharmacol* 358:9-18.
- Husseini K. Manji. The cellular neurobiology of depression, 2001 Nature Publishing Group, Vol 7 Number 5 p541-547.
- Jakab R, Leranth. (1995) Septum In: *The rat nervous system*. Ed Paxinos G. Academic Press: 405-42.
- Jensvold M (1996): Non-pregnant reproductive-age women. Part II: exogenous sex steroid hormones and psychopharmacology. In: *Psychopharmacology and woman: Sex, gender and hormones*. Jensvold M, Halbreich U, Hamilton J (eds). American Psychiat Press pp 170-190.
- Kellar K, Cascio C, Butler J, Kurtzke R (1981): Different effects of electroconvulsive shock and antidepressant drugs on serotonin receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 69: 515-518.
- Klaiber E, Broverman D, Vogel W, Kobayashi T (1979): Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiat*, 36: 550-554.
- Klein D, Endogenous depression. *Arch Gen Psychiatric* (1974) 31: 447-54.
- Koe BK, Weissman A (1966): p-Chlorophenylalanine: a specific depletory of brain serotonin. *J Pharmacol Exp Ther*; 154(3): 499-516.
- Kuhn R (1958): The treatment of depressive states with G22355 (imipramine) Hydrochloride. *Am J Psychiat* 115: 459-464.
- Lambert J, Beelli D, Hill-Venning C, Peters J. (1995): Neurosteroids and GABAA receptor function. *TIPS* 16: 295-303.
- Le Poul E, Boni C, Hanoun N, Laporte A-M, Laaris N, Chauveau J, Hamon M, Lanfumey L (2000): Differential adaptation of brain 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetina. *Neuropharmacology* 39: 110-122.

- Leighton P, Daniels D, Naidich T y Hendrix L. Limbic connections (1995). *AJNR*, 16 : 1303-1306.
- Li Q, Muma A, Battaglia G, Van de Kar L (1997): A desensitization of hypothalamic 5-HT_{1A} receptors by repeated injection of paroxetine: reduction in the levels of G_i and G₀ proteins and neuroendocrine responses, but not in density of 5-HT_{1A} receptors.. *J Pharmacol Exp Ther* 282: 1581-1590.
- Li Q, Muma A, Van de Kar L (1996): Chronic fluoxetine induces a gradual desensitization of 5-HT_{1A} receptors: reductions in hypothalamic and midbrain G_i and G₀ proteins and neuroendocrine responses: to 5-HT_{1A} agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 1035-1042.
- López Antunez (1979): *Anatomía Funcional del Sistema Nervioso Central*
- López JF, Márquez DM, Aquil H, Watson S (1994). Effect of imipramine administration and swim stress on the hypothalamic pituitary adrenal axis. *Endocrine*, 2: 723-728.
- Lu NZ, Bethea C (2002): Ovarian steroid regulation of 5-HT_{1A} receptor binding and G protein activation in female monkeys. *Neuropharmacology* 27: 12-24.
- Lu NZ, Eshleman A, Janowsky A, Bethea C (2003): Ovarian steroid regulation of serotonin reuptake transporter (SERT) binding, distribution, and function in female macaques. *Mol Psychiat* 8: 353-360.
- Lucki I, Singh A, Kreiss D (1994): Behavioral studies of serotonin receptor agonist as antidepressant drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 18: 85-95.
- Lucki I (1997): The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 8: 523-532.
- Maes M, Meltzer HY (1995): The serotonin hypothesis of major depression. In Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Raven Press, New York 933-944.
- Maes M, Jacobs M-P, Suy E, Minner B, Leclercq C, Cristianes F, Raus J (1990): Suppressant effects of dexamethasone on availability of plasma L-tryptophan and tyrosine in healthy controls and depressed patients. *Act Psychiatr Scand* 81: 19-23.

- Martínez-Mota L, Fernández Guasti A (2002): Testosterone-dependent antidepressant-like effect of noradrenergic but not of serotonergic drugs. *Pharmacol Biochem Behav* Aug; 78 (4): 711-8.
- Martínez-Mota L, Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C (2004): Indoreinate produces antidepressant-like actions in the rat forced swimming test via 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology* 165: 60-66.
- Martínez-Mota L, Contreras CM, Saavedra M (1999): Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. *Arch Med Res*. Jul-Aug 30(4): 286-9.
- Massou JM, Trichard C, Attar-Levy D, Feline A, Corruble, Beaufils B, Martinot JL (1997): Frontal 5-HT₂ receptors studied in depressive patients during chronic treatment by selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 133: 99-101.
- Matsubara S, Arora R, Meltzer H (1991): Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Transm* 85:181-194.
- McEwen B, Alves S (1999): Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Rev* 20:279-307.
- McEwen B, DeKloet E, Rostene W. (1986): Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol rev*, 66: 1121-88.
- Meltzer HY, Lowy MT (1987): The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press 513-526.
- Mendelson S, McKittrick C, McEwen B (1993): Autoradiographic analyses of the effects of estradiol benzoate on [³H] paroxetine binding in the cerebral cortex and dorsal hippocampus of gonadectomized male and female rats. *Brain Res* 601: 299-302.
- Millan M, Brocco M, Veiga S, Cistarelli L, Melon C, Gubert A (1998): WAY100635 enhances both the antidepressant actions of duloxetine and its influence on dialysate levels of serotonin in frontal cortex. *Eur J Pharmacol* 341: 165-167.

- Mitsuhiro y cols 2001 Intracellular dynamics of steroid hormona receptor, Neuroscience Research 40, 197-203.
- Mize A, Poisner A, Alper R (2001): Estrogens act in rat hippocampus and frontal cortex to produce rapid, receptor-mediated decreases in serotonin 5-HT_{1A} receptor function. Neuroendocrinology 73: 166-174.
- Mize A, Alper R (2000): Acute and long-term effects of 17- β estradiol on G_{i/o} coupled neurotransmitter receptor function in female rat brain as assessed by agonist-stimulated [³⁵S] GTP γ S binding. Brain Res 859: 326-333.
- Mize A, Alper R (2002): Rapid uncoupling of serotonin-1A receptors in rat hippocampus by 17- β estradiol in vitro requires protein kinases A and C. Neuroendocrinology 76: 339-347.
- Musselman DL, DeBatista C, Nathan K, Kitts C, Schatzberg A, Nemeroff C (1998): Biology of mood disorders: En: textbook of psychopharmacology. The American Psychiatry Press, Washington D.C. pp 544-588.
- Nemeroff C(1998):The neurobiology of depression Scientific American June:42-49.
- Nishisawa S; Benkelfat C, Young N S, Leyton M, Mzengeza S, Montigny C, Blier P, Diksic M. 1997; Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. Medical Sciences, Vol 94: 5308-13.
- Nobin A, Bjorklund A (1978): Degenerative effects of various neurotoxic indoleamines on central monoamine neurons. Ann N Y Acad Sci; 305:305-27.
- Oikawa Sala J (2005). Participación de la Serotonina en el Efecto Antidepresivo del Estradiol: Mecanismo pre y/o postsinápticos. Tesis de Licenciatura. UNAM
- Okada M, Hayashi N, Kometani M, Nakao K, Inukai T (1997) : Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17- β estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats Jpn J Pharmacol 73: 93-96.
- Olds J, Milner P (1954): positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and others regions of rat brain. J Com Physiol Psychol, 47: 419-27.

- Page M, Detke M, Dalvi A, Kirby L, Lucki I (1999): Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology* 147: 162-167.
- Palacios JM, Hervas I, Bel N, Fernandez AG, Artigas F. (1998); In vivo control of 5-hydroxytryptamine release by terminal autoreceptors in rat brain areas differentially innervated by the dorsal and median raphe nuclei. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 358 (3): 315-22.
- Palvimäki E-P, Roth B, Majasuo H, Laakso A, Kuoppamäki M, Syvälahti E, Hietala J (1996): Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with the serotonin 5-HT(2C) receptor. *Psychopharmacology* 126: 234-240.
- Pfaff DW, Gerlach JL, McEwen BS, Ferin M, Carmel P, Zimmerman EA (1976): Autoradiographic localization of hormone-concentrating cells in the brain of the female rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1: 170(3): 279-93.
- Pichot P, DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 ed) Washington (1994): American Psychiatric Association, pp 345-59.
- Piñeyro G, Blier P (1999): Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev* 51: 533-591.
- Porsolt R, Le Pichon M, Jalfre M (1977): Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266: 730-732.
- Porsolt R, Lenégre A (1992): Behavioral models of depression. En Elliot J, Heal D, Maisden C (eds), *Experimental approaches to anxiety and depression*. 1st ed. New York, Wiley, pp 73-85.
- Prange A (1972): Estrogen may well affect response to antidepressant. *J Am Med Assoc* 219: 143-144.
- Purves D. Emotions (1997). En: *Neuroscience*, Cap 27. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Katz L, LaMantia AS y J McNamara. (eds) Sinauer Associates, Massachusetts pp 513-527.

- Purves, Dale, dir. Augustine, George. (2003): *Invitación a las neurociencias*. ed. Panamericana Buenos Aires.
- Raap D, Van de Kar L (1999): Selective serotonin reuptake inhibitors and neuroendocrine function. *Life Sci* 65: 1217-1253.
- Raap D, Don Carlos L, García F, Muma N, Wolf W, Battaglia A, Van de Kar L (2000): estrogen desensitizes 5-HT_{1A} receptors and reduces levels of Gz, Gi₁ and Gi₃ proteins in the hypothalamus. *Neuropharmacology* 39: 1823-1832.
- Rachman I, Unnerstall J, Pfaff D, Cohen R (1998): Estrogen alters behavior and forebrain c-fos expression in ovariectomized rats subjected to the forced swimming test. *Proc Natl Acad Sci, USA* 95: 13941-13946.
- Rainbow T, Parsons B, McEwen B (1982). Sex differences in the rat brain estrogen and progesterin receptors. *Nature* 300 (6): 199-201.
- Robinson G (2001): Psychotic and mood disorders associated with the perimenopausal period. *Epidemiology, aetiology and management. CNS Drug* 15 (3): 175-184.
- Romano GJ, Mobbs CV, Howells RD, Pfaff DW, (1989): Estrogen regulation of proenkephalin gene expression in the ventromedial hypothalamus of the rat: temporal qualities and synergism with progesterone. *Mol Endocrinol* 3 (8): 1295-1300.
- Rubinow D, Schmidt P, Roca C (1998): Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiat* 44: 839-850.
- Rupprecht R, di Michel F, Hermann B, Ströhle A, Lancel M, Romero E, Holsboer F (2001): Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Rev* 37: 59-67.
- Sakai Y, Nishikawa M, Leyton M, Benkelfat C, Young SN, Diksic M. (2006): Cortical trapping of alpha-(11)C-methyl-l-tryptophan and index of serotonin synthesis, is lower in females than males. *Neuroimage*. 33(3): 815-24.
- Schneider L, Small G, Clary CM (2001): Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiat* 9: 393-399.

- Schneider L, Small G, Hamilton S, Bystrisky A, Nemeroff C, Meyers B (1997): Estrogen replacement and response to fluoxetine in surgically menopausal women. *Am J Geriatr Psychiat* 5: 97-106.
- Schildkraut J (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychit* 122: 509-522.
- Shibata S, Nakanishi H, Watanabe S, Ueki S (1984): Effects of chronic administration antidepressants on mouse killing behavior (muricide) in olfactory bulbectomized rats. *Pharmacol Bioch & Behav*, 21: 225-30.
- Shirayama Y, Chen A, Nakagawa S, Russell D, Duman R (2002): Brain derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 22:3251-3261.
- Shively CA, Bethea CL (2004): Cognition, mood disorders, and sex hormones. *ILAR J*. 45(2): 189-99.
- Shughrye PJ, Bushnell CD, Dorsa DM (1992): Estrogen receptor messenger ribonucleic acid in female rat brain during the estrous cycle: a comparison with ovariectomized females and intact males. *Endocrinology* 131 (1): 381-8.
- Sichel D, Cohen L, Robertson L (1995): Prophylactic estrogen in recurrent post-partum affective disorder. *Biol Psychiat* 38: 814-818.
- Soares C, Almeida O, Joffe H, Cohen L (2001): Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women. *Arch Gen Psychiat* 58: 529-534.
- Soares C, Almeida O, Joffe H, Cohen L (2001): Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women. *Arch Gen Psychiat* 58:529-534.
- Sotelo C, Cholley B, El Mestikawy S, Gozlan H, Hamon M (1990): Direct Immunohistochemical Evidence of the Existence of 5-Ht1A Autoreceptors on Serotonergic Neurons in the Midbrain Raphe Nuclei. *Eur J Neurosci* 2(12): 1144-1154.

- Stahl S (1998): Augmentation of antidepressants by estrogen. *Psychopharmacol Bull* 34: 319-321.
- Stahl S (2000): Classical antidepressants, serotonin selective reuptake inhibitors, and noradrenergic reuptake inhibitors. En: *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 2 edition. Cambridge University Press. Pp 199-243.
- Sterling RJ, Gasc JM, Sharp PJ, Reinor JM, Tuohimaa P, Baulieu EE (1987): The distribution of nuclear progesterone receptor in the hypothalamus and forebrain of the domestic hen. *Cell Tissue Res. Apr*; 248(1): 201-205.
- Stockert M, De Robertis E (1985): Effect of ovariectomized and estrogen on [3H] imipramina binding to different regions of rat brain. *Eur J Pharmacol* 119: 255-257.
- Summer B, Fink G, (1995): Estrogen increases the density of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in female rat. *J Steroid Biochem* 54: 15-20.
- Thomas E, Yadin E, Strickland CF, (1991): Septal unit activity during classical conditioning: a regional comparison. *Brain Res*, 547: 303-8.
- Torand-Allerand 1999 Novel mecanismos of estrogen action in the brain new players in an old story. *Front Neuroendocrinol* 20: 97-121.
- Van de Kar LD, Raap DK, Battaglia G, Muma NA, García F, Don Carlos LL, (2002): Treatment of cycling female rats with fluoxetine induces desensitization of hypothalamic 5-HT (1A) receptors with no change in 5-HT (2A) receptors. *Neuropharmacology* 43 (1): 45-54.
- Van Praag H (1982): Depression, suicide and metabolites of serotonin in the rat brain. *J Affect Disord* 4: 21-29.
- Willner P (1994): Animal models of depression. En: *Handbook of depression and anxiety. A biological approach*. De Boer J, Sitsen J (eds). Marcel Dekker Inn. N. Y. pp 291-316.
- Wilner P, Muscat R, Papp M (1992): Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosc & Biobehav Rev*, 16: 525-35.

- Wilner P, Muscat R. (1991). Animal models for investigating the symptoms of depression and the mechanisms of action of antidepressant drug, In: Animal models in Psychopharmacology. Advances in Pharmacology Sciences. Oliver B, J Mos and JL Slagen (eds).
- Wilson M, Dwyer K, Roy E (1988): Direct effects of ovarian hormones on antidepressant binding sites. Brain Res, 22: 181-185.
- Yadin E, Thomas E, (1981): Septal correlates of conditioned inhibition and excitation in rats. J Comp & Physiol Psychol, 95 (2): 331-40.
- Yadin E, Thomas E, Grishkat H, Strikland C. (1991): Anxiolytic effects of benzodiazepines in amigdala lesioned rats. Psychopharmacology, 103: 473-9.
- Yadin E, Thomas E, Grishkat H, Strikland C. (1993): The role of lateral septum in anxiolysis. Physiology and Behav, 53: 1077-83.

Índice de abreviaturas

AMPC = monofosfato cíclico de adenosina

IP₃ = inositol trifosfato

5-HT = 5-hidroxitriptamina (serotonina)

5-HIAA = ácido 5-hidroxi-indol-acético

NA = noradrenalina

SERT = *serotonin transporter*, transportador de serotonina

MAO = monoamino-oxidasa

ISRS = inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

ISRN = inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina

B_{max} = número de receptores

8-OHDPAT = 8-hidroxi-dipropil-aminotetralina

BDNF = brain derived neurotrophic factor, factor de crecimiento neural

DDPM = desorden disfórico premenstrual

E₂ = 17 β-estradiol

EE₂ = etinil-estradiol

DES = dietil-estilbestrol

RE = receptor de estrógenos

RP = receptor de progesterona

FST = *forced swimming test*, prueba de nado forzado

FLX = fluoxetina

DMI = desipramina

CMI = clorimipramina