



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS PROFESIONALES

EVALUACIÓN DEL EFECTO TIPO ANTIDEPRESIVO
DE LOS 17β -AMINOESTRÓGENOS
-PROLAME Y PENTOLAME-
EN EL MODELO DE NADO FORZADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

BEATRIZ CRUZ LÓPEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. LUCIA A. MARTÍNEZ MOTA

REVISOR: DR. JOSÉ LUIS DÍAZ MEZA



MÉXICO D.F.

OCTUBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, POR EL PRIVILEGIO Y EL ORGULLO DE SER PARTE DE ELLA.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ, POR PERMITIR DESARROLLAR EL PRESENTE TRABAJO DE TESIS EN EL LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA CONDUCTUAL DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES EN NEUROCIENCIAS.

AL PROGRAMA DE BECAS DE INICIO A LA INVESTIGACIÓN (PROBEI) DE LA COMISIÓN COORDINADORA DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y DE HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD, AL PROYECTO FEDERAL ATENCIÓN DE LA SALUD REPRODUCTIVA Y LA IGUALDAD DE GÉNERO EN SALUD (P07) Y AL PROYECTO PAPIIT UNAM (IN218813) POR LAS BECAS OTORGADAS.

A LA DRA. LUCY, POR RECIBIRME EN SU LABORATORIO, EL TIEMPO, LA PACIENCIA Y LA CONFIANZA QUE DEPOSITÓ EN MÍ. PORQUE ADEMÁS DE SER LA TUTORA DEL PRESENTE TRABAJO, SE CONVIRTIÓ EN UNA AMIGA.

A MIS SINODALES: DRA. MARÍA GUADALUPE FLORES CRUZ, DRA. IRMA YOLANDA DEL RIO PORTILLO, DRA. VERÓNICA ALCALÁ HERRERA, Y DR. JOSÉ LUIS DÍAZ MEZA POR SUS ACERTADOS COMENTARIOS QUE ENRIQUECIERON ESTA TESIS.

AL DR. JAIME HERRERA, POR SU VALIOSO TIEMPO EN LA ASESORÍA Y DESARROLLO DE LA TESIS, PERO SOBRE TODO POR SER UNA GRAN PERSONA Y AMIGO.

A LA DRA. CRISTINA LEMINI, POR LA DONACIÓN DE LOS 17 β -AES Y APOYO PARA LA TESIS.

DEDICATORIA

A mis Padres

Efrén Cruz López y Dorotea López Mejía

por dejar que habitara en su mundo...

A mis hermanos

Claudia, Isabel, Norma y Efrén Jr.

por ser esos personajes fantásticos en mi andar...

A mis amigos

por ser esa vitalidad en las travesías del camino...

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
LISTA DE ABREVIATURAS	2
II. INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I	5
DEPRESIÓN	5
1.1 Definición.....	5
1.2 Etiología de la depresión	6
1.3 Prevalencia de la depresión.....	9
1.4 Tratamientos Farmacológicos y no farmacológicos.....	10
CAPÍTULO 2	12
ENDOCRINOLOGÍA DE LA MUJER	12
1.1 Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario	13
1.2 Menopausia.....	14
1.4 Estrógenos.....	20
1.5 Algunos efectos de los estrógenos en el SNC.....	24
1.6 Estrógenos y conducta.....	26
CAPÍTULO 3	29
LOS 17 β -AMINOESTRÓGENOS	29
CAPÍTULO 4	33
PRUEBA DE NADO FORZADO	33
1.1 Descripción de la PNF	34
III. JUSTIFICACIÓN.....	37
IV. OBJETIVOS.....	38
OBJETIVO GENERAL	38
OBJETIVOS PARTICULARES	38
V. HIPÓTESIS.....	38
VI. MÉTODO	39
SUJETOS.....	39
INSTRUMENTOS Y MATERIAL	39
Reactivos	40
Escenario	41
Procedimiento	41
DISEÑO EXPERIMENTAL	42
Análisis Estadístico	44

VII. RESULTADOS	45
EXPERIMENTO 1. EVALUACIÓN DEL EFECTO TIPO ANTIDEPRESIVO DEL E ₂ Y DE LOS 17β-AES	45
EXPERIMENTO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS RE EN EL EFECTO TIPO ANTIDEPRESIVO DE PROLAME.....	47
VIII. DISCUSIÓN	51
OVX COMO MODELO DE POSTMENOPAUSIA.....	51
LA PNF COMO MODELO PARA LA EVALUACIÓN DE FÁRMACOS Y HORMONAS ESTEROIDES CON ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA.....	52
EFECTOS DEL E ₂ SOBRE LAS CONDUCTAS EN LA PNF	53
EFECTOS DE LOS 17β-AES EN LA PNF.....	54
RELACIÓN ESTRUCTURA-EFECTO ANTIDEPRESIVO	56
EFECTO DEL PROLAME EN LA ACTIVIDAD AMBULATORIA DE LA PNF	57
RELACIÓN DEL PROLAME CON LOS RECEPTORES A ESTRÓGENOS	57
TMX COMO ANTAGONISTA PARA LOS RE	58
IMPLICACIONES.....	60
IX. CONCLUSIONES	61
X. PERSPECTIVAS	62
XI. REFERENCIAS.....	63

I. RESUMEN

La depresión es un trastorno del estado de ánimo, que produce discapacidad física, social y se puede acentuar en la menopausia. La terapia de restitución hormonal (TH) con estrógenos, ha sido utilizada en la clínica para prevenir o revertir síntomas de la depresión, además de controlar síntomas somáticos de esta etapa; sin embargo, el uso prolongado de la TH produce efectos adversos como los eventos tromboembólicos, que limitan sus beneficios. Los 17β -aminoestrógenos (17β -AEs) son estrógenos sintéticos que se caracterizan por una estructura química similar al 17β -estradiol (E_2), pero difieren en el radical -OH ubicado en la posición del carbono 17 (C_{17}), que es reemplazado por una amina. Los 17β -AEs producen acciones estrogénicas (similares al E_2) y anticoagulantes (contrario a la acción pro-coagulante del E_2), lo que podría representar una ventaja terapéutica como TH en mujeres con predisposición a padecer trombosis. No obstante, las acciones tipo antidepresivas de los 17β -AEs no han sido descritas. Los objetivos del presente estudio fueron 1) explorar el efecto tipo antidepresivo de dos 17β -AEs: prolame y pentolame en la prueba de nado forzado (PNF) y 2) analizar la participación de los receptores a estrógenos (RE) en tal efecto. Se usaron ratas hembra ovariectomizadas, las cuales fueron tratadas subcrónicamente con los 17β -AEs (0, 10, 20, 50, 100 o 200 μ g/rata) o con E_2 (0, 10 o 20 μ g/rata). Prolame (20 y 50 μ g/rata) redujo la conducta de inmovilidad en la PNF, con un perfil bifásico semejante al del E_2 (5-20 μ g/rata). El tratamiento con tamoxifeno (tmx) 15 mg/kg, previno el efecto de prolame y E_2 sobre la inmovilidad. En conclusión, prolame tuvo efecto tipo antidepresivo en la PNF similar al efecto del E_2 ; esta acción fue mediada por los RE. Los resultados del presente estudio complementan el perfil farmacológico de dos 17β -AEs: acciones anticoagulantes, prosexuales, estrogénicas, ansiolíticas y ahora antidepresivas.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANOVA	Análisis de varianza
DA	Dopamina
DE ₅₀	Dosis efectiva 50
Eje HHO	Eje hipotálamo hipófisis ovario
Eje HHA	Eje hipotálamo hipófisis adrenal
E ₂	Estradiol
EE ₂	Etinil-estradiol
FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas
GABA	Ácido γ -aminobutírico
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LH	Hormona luteinizante
NA	Noradrenalina
ovx	Ovariectomía
PCA	Prueba de campo abierto
PNF	Prueba de nado forzado
PRO	Progesterona
RE	Receptores a estrógenos
SERM	Modulador selectivo de los receptores a estrógenos
SNC	Sistema nervioso central
STRAW	<i>Stages of reproductive aging workshop</i>
tmx	Tamoxifeno
17 β -AEs	17 β -Aminoestrógenos
5-HT	Serotonina

II. INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno afectivo, que puede ser desencadenado por diferentes eventos biológicos, psicosociales y ambientales en individuos con predisposición a padecer tal trastorno; asimismo, es una de las principales causas de discapacidad mundial en mujeres de todas las edades y se estima que en la etapa adulta 73 millones de ellas sufren al menos un episodio depresivo mayor cada año (WHO, 2009).

Los estudios clínicos y epidemiológicos mencionan que la depresión es un trastorno que prevalece en las mujeres en una relación 2:1 respecto a los hombres y puede aumentar a 5:1 en etapas específicas de la vida, como la menopausia, que se caracterizan por oscilaciones hormonales (ej. baja concentración de estrógenos) que favorecen la aparición o exacerbación de los síntomas depresivos (Estrada-Camarena, Martínez-Mota y Fernandez-Guasti, 2011). En la mujer menopáusica, la depresión se acentúa y se caracteriza por anhedonia, alteraciones de la alimentación y del sueño, además se acompaña de alteraciones características de la menopausia como disminución del deseo sexual y alteraciones vasculares (bochornos); todos estos síntomas disminuyen su calidad de vida (Soares y Cohen, 2001).

De igual forma, se reporta que la terapia de restitución hormonal (TH) con estrógenos naturales, equinos conjugados o sintéticos como el etinil-estradiol (EE₂), reduce la depresión durante la menopausia, además de controlar los síntomas somáticos de la misma; sin embargo, esta TH tiene dos características que limitan sus beneficios: 1) favorece el cáncer de útero y 2) produce efectos pro-coagulantes que aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso (Farquhar et al., 2009).

En este sentido, es importante explorar otros compuestos con actividad estrogénica que no presenten estos efectos adversos y así poder generar una mejor alternativa de TH.

La presente investigación muestra el efecto tipo antidepresivo de los 17β -aminoestrógenos (17β -AEs) en un modelo animal de depresión; a la vez, analiza la participación de los receptores a estrógenos (RE) en el mecanismo de acción del efecto tipo antidepresivo de estas hormonas sintéticas. Los resultados del estudio complementan el perfil farmacológico de dos 17β -AEs y muestran al prolame como alternativa para la TH.

CAPÍTULO I

DEPRESIÓN

La depresión ha sido descrita a lo largo de la historia y es factible hallar en la literatura distintas etiologías y formas de resolución de ésta; así, se ha considerado un trastorno con una gran diversidad de matices.

La depresión ha sido referida desde la antigüedad, bajo el nombre de melancolía, término acuñado por Hipócrates (S. IV), quien expuso la teoría humoral basada en la idea de que en la circulación existían cuatro humores: la sangre, la bilis negra, la bilis amarilla y la flema; el buen funcionamiento del cuerpo dependería del equilibrio entre los humores (para revisión ver Marván et al., 1988). Así, el exceso de bilis negra (atrabilis) en el cerebro era la causa de la patología. A partir de entonces, las teorías y las formas de entender el origen de la depresión se han ido modificando hasta llegar a las hipótesis biológicas que hasta a la fecha son las más sustentadas.

El término depresión ha sido erróneamente utilizado para describir en forma indistinta, un sentimiento de tristeza o un estado de ánimo pasajero. Dado su uso falible, en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales se definieron las características necesarias para poder diagnosticarla (APA, 2000).

1.1 Definición

De acuerdo al DSM IV-R (2000), la depresión se define como un trastorno afectivo que se caracteriza por la presencia de síntomas como anhedonia (incapacidad para experimentar placer), cambios en el patrón del sueño y la alimentación, sentimientos de culpa, fatiga, retraso psicomotor, falta de concentración, desesperanza, abandono e ideas suicidas.

Para que sea considerada una categoría diagnóstica, los síntomas deben persistir por un período mayor a dos semanas. En la Tabla 1 se encuentra la

clasificación de los tipos y subtipos de depresión de acuerdo al DSM IV-R (2000) y a la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE 10, 2000). Estos cambian de acuerdo al número o la importancia de los síntomas y a la duración de la sintomatología.

TABLA 1. SUBTIPOS DE LOS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO DE CARÁCTER DEPRESIVO			
Trastornos del estado de ánimo	Duración	Características	Criterios diagnósticos (DSM IV y CIE10)
Trastorno Depresivo Mayor	≥2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Presencia de por lo menos 5 síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Estado de ánimo triste o irritable la mayor parte del día y la mayor parte de los días. • Anhedonia: ↓ de la capacidad para disfrutar o mostrar interés y/o placer en las actividades habituales. • Alteraciones del sueño y la alimentación (insomnio, hipersomnio, ↑ o ↓ del peso). • Enlentecimiento o agitación psicomotriz. • Astenia: sensación de debilidad física. • Sentimientos recurrentes de inutilidad o culpa. • Disminución de la capacidad intelectual. • <i>Pensamientos recurrentes de muerte o ideas suicidas.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ① No deben existir criterios de trastornos afectivos mixtos, esquizoafectivos o esquizofrénicos. ② El cuadro repercute negativamente en la esfera social, laboral o en otras áreas vitales del paciente. ③ Los síntomas no se explican por el consumo de sustancias tóxicas o medicamentos, ni tampoco por patología orgánica.
Trastorno distímico	Mínimo 2 años	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Presencia de por los menos 2 o más síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Estado anímico triste, durante la mayor parte del día y la mayor parte de los días. • Alteraciones del sueño y la alimentación (insomnio, hipersomnio, ↑ o ↓ del peso o del apetito). • Astenia • Baja autoestima • Pérdida de la capacidad de concentración • Sentimiento recurrente de desánimo o desesperanza. 	<ul style="list-style-type: none"> ④ No se explica por una reacción de duelo ante la pérdida de una persona importante para el paciente.
Trastorno Adaptativo (reactivo)	≤3 meses siguientes	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ocurre en respuesta a un acontecimiento vital estresante. 	
Trastorno depresivo no especificado		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Se presenta cuando existe un solapamiento de síntomas depresivos con otra enfermedad. 	Presencia de síntomas depresivos, pero no suficientes para el diagnóstico de alguno de los trastornos ya citados.

Nota. Información tomada del DSM IV-R, 2000 y CIE-10, 2000.

1.2 Etiología de la depresión

La depresión puede ser desencadenada por diferentes eventos biológicos, genéticos y/o psicosociales, lo que demuestra cierta fragilidad del individuo frente a estos acontecimientos. Así han emergido diversas teorías que tratan de esclarecer el origen de la depresión.

En 1965, Joseph J. Schildkraut postuló la hipótesis monoaminérgica, esta teoría señala que la depresión es causada por una deficiencia en la concentración de una o más monoaminas cerebrales - noradrenalina (NA), dopamina (DA) y/o serotonina (5-HT) -; mientras que el aumento en los niveles de éstas, a través de tratamientos farmacológicos llamados antidepresivos, revertirían la depresión. Complementaria a esta teoría, la hipótesis química plantea que la deficiencia en la concentración de las monoaminas también implicaría alteraciones de largo plazo en la función y la estructura de las moléculas en el sistema nervioso central (SNC); el tratamiento con antidepresivos provocaría cambios que permitiría una adaptación adecuada del SNC. En la hipótesis de la red o neurotrófica, se plantea que los neurotransmisores son cruciales en la transmisión de información neuronal, dicha información no se almacena químicamente en el cerebro, pero sí puede ser procesada a través de complejas interacciones entre neuronas, formando un gran número de redes neuronales, por lo que un desorden en el SNC alteraría la adecuada comunicación neuronal provocando la aparición de los signos y síntomas de la depresión; así, los antidepresivos revertirían tal efecto al fortalecer esta comunicación por la creación de nuevas conexiones de redes neuronales (Castrén, 2005), ver Figura 1.

Por otra parte, se ha establecido una relación entre eventos estresantes y depresión; la teoría diátesis-estrés de la depresión postula que factores estresantes son determinantes para el curso de este trastorno en individuos susceptibles. Estudios indican que las experiencias adversas durante la infancia, repercuten en la susceptibilidad a desarrollar depresión posteriormente; asimismo, esta vulnerabilidad dependerá de la constitución genética del individuo, el género, la edad y/o la exposición y duración de experiencias estresantes en la vida temprana (para revisión ver Jabbi et al., 2008).

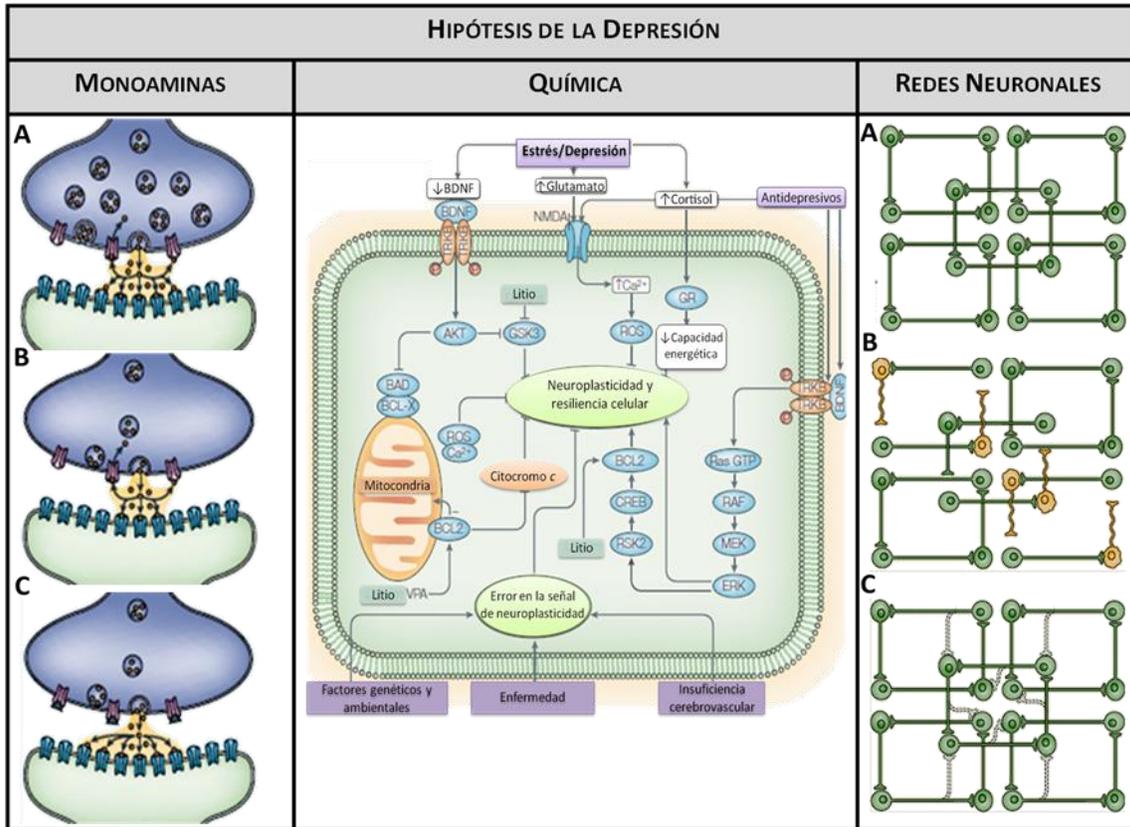


Figura 1. Hipótesis de la depresión. *Hipótesis de las monoaminas* a) neurotransmisión normal; b) neurotransmisión alterada como consecuencia de la disminución de monoaminas; c) los antidepresivos incrementan la disponibilidad de monoaminas y revierten la depresión. *Hipótesis química:* factores genéticos y ambientales alteran la neuroplasticidad y el organismo es más susceptible a la depresión; los antidepresivos mejoran esta adaptación. *Hipótesis de las redes neuronales:* a) comunicación neuronal adecuada; b) comunicación deficiente en la depresión; c) los antidepresivos fortalecen la comunicación neuronal al crear nuevas conexiones. Modificado de Castren, 2005.

En soporte a la teoría diátesis-estrés de la depresión, estudios clínicos reportan que los individuos deprimidos muestran hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (eje HHA, que se encarga de controlar las respuestas al estrés), lo que produce una secreción excesiva de glucocorticoides. Los glucocorticoides (corticosterona, cortisol) regulan la actividad de regiones cerebrales asociadas al estado de ánimo como la amígdala, el cerebelo y el núcleo del rafe dorsal, bajo condiciones estresantes crónicas los niveles de glucocorticoides aumentan, lo que conlleva a disminuir los niveles de 5-HT en el núcleo del rafe y por lo tanto puede desencadenar depresión (Meijer y de Kloet, 1998).

También existe una relación entre las hormonas sexuales y la depresión; los estudios epidemiológicos coinciden en que las mujeres tienen una mayor incidencia de episodios depresivos respecto a los hombres (Belló et al., 2005; Soares y Zitek, 2008). El 10% de las mujeres en la perimenopausia incrementan el riesgo de presentar depresión (Shors y Leuner, 2003); además, estudios longitudinales describen la aparición de un primer episodio depresivo en mujeres en la perimenopausia (45-55 años de edad), mientras que las mujeres no perimenopáusicas no presentaron depresión (Burt y Stein, 2002; Parry, 2008; Ryan et al., 2008). Estas evidencias soportan la idea que las variaciones en las secreciones de esteroides gonadales, influyen en la presencia de la depresión.

1.3 Prevalencia de la depresión

Los trastornos depresivos son considerados un problema de salud pública a nivel mundial debido a su incidencia a lo largo de la vida (se estima al menos un episodio depresivo en hombres del 2 al 3% y en mujeres del 5 al 9%), así como a la importante discapacidad que causa; sin tratamiento la depresión tiende a ser crónica que lleva a una calidad de vida deficiente (OMS, 2007). En el 2002, los trastornos depresivos generaron 4.5% de la carga mundial de morbilidad y del 12% de la carga mundial de años vividos con discapacidad. Se estima que para el año 2020, este trastorno ocupará el segundo lugar en mortalidad (Murray y López, 1997). La población en México (> 20 años) padece al menos un episodio depresivo en la vida, la prevalencia de este trastorno es superior en la mujer (4.5%) con respecto al hombre (2.5%); además conforme incrementa la edad en la mujer, la prevalencia aumenta a un 5.8% (Belló et al., 2005).

A nivel mundial, la depresión es la séptima causa de muerte en las mujeres de 20 a 59 años y la segunda en los países de ingresos bajos. Se estima que 73 millones de mujeres adultas sufren un episodio depresivo mayor cada año y el suicidio es la expresión más extrema; 1 de cada 3 suicidios se produce en mujeres de entre 25 y 44 años de edad (WHO, 2009). Pero el mayor impacto de la depresión se produce al incrementar el riesgo de enfermedades crónicas como las

demencias, alteraciones cardiovasculares y de la regulación del sistema inmune (Piqueiras et al., 2008; Fike et al., 2009). Por tal motivo es fundamental estudiar tanto los factores que intervienen en la prevalencia, como los tratamientos que ayuden a prevenir y atenuar este trastorno.

1.4 Tratamientos Farmacológicos y no farmacológicos

Generalmente existen dos tipos de tratamientos para la depresión: 1) los farmacológicos, que comprende el uso de fármacos que tienen la finalidad de incrementar las concentraciones de monoaminas en el SNC; y 2) los no farmacológicos, como la terapia electroconvulsiva, la psicoterapia y la estimulación magnética transcraneal repetitiva; estas son utilizadas principalmente como complemento y/o alternativa al tratamiento farmacológico.

Los fármacos antidepresivos se clasifican en dos categorías: clásicos, que incrementan la concentración de monoaminas cerebrales en general; y modernos, que mejoran selectivamente la neurotransmisión monoaminérgica. Estos fármacos además pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción y a su estructura química, como se ilustra en la figura 2 (Stahl, 1998a).

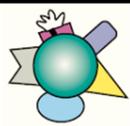
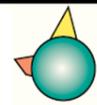
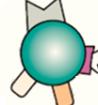
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS						
Antidepresivos Clásicos		Antidepresivos Modernos				
Antidepresivo Tricíclico (ATC)	Inhibidor de la Monoamino Oxidasa (IMAO)	Inhibidor de la Recaptura de Noradrenalina y Dopamina (IRND)	Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Noradrenalina (IRSN)	Inhibidor Selectivo de la Recaptura de Serotonina (ISRS)	Antidepresivo Noradrenérgico y Serotoninérgico Específico (ANSE)	Inhibidor de la Recaptura de Serotonina y Antagonista 5HT ₂ (IRAS)
						
Amitriptilina	Fenzina	Bupropión	Venlafaxina	Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram	Mirtazapina	Nefazodona

Figura 2. Antidepresivos clásicos y modernos. Modificado de Stahl, 1998a.

Los tratamientos hormonales representan otra alternativa para combatir la depresión. Por ejemplo, la dehidroepiandrosterona, la alopregnanolona, la testosterona y los estrógenos, son hormonas que se utilizan en la madurez para atenuar los trastornos depresivos tanto en hombres como en mujeres; asimismo, se utilizan en la mujer para disminuir los síntomas depresivos del síndrome premenstrual, la depresión postparto, así como de la peri- y postmenopausia (Contreras y Marván, 1993; Rasgon, 2002; Cohen et al., 2003; McIntyre et al., 2005; Freeman et al., 2006; Correa, 2007; Parry, 2008; Ryan et al., 2008; Soares y Zitek, 2008).

Sin embargo, es importante destacar el riesgo que tienen los tratamientos hormonales de producir efectos adversos como cáncer de útero o desarrollo de eventos tromboembólicos en mujeres susceptibles a problemas cardiovasculares (Cohen et al., 2003; Freeman et al., 2004; Parry, 2008; Ryan et al., 2008; Soares y Zitek, 2008).

CAPÍTULO 2

ENDOCRINOLOGÍA DE LA MUJER

Las funciones del organismo están reguladas por dos sistemas: 1) el SNC y 2) el sistema hormonal o endócrino. En general, este último se relaciona con el control de las diferentes funciones metabólicas del organismo. El sistema endócrino ejerce estas funciones mediante hormonas; que son sustancias químicas secretadas por una glándula al torrente sanguíneo y que ejercen un efecto de control fisiológico sobre otras células del organismo. Desde el punto de vista químico, las hormonas se clasifican en tres tipos (ver Tabla 2) y tienen diversos mecanismos de acción, algunas de las cuales (aminoácidos, proteínas o péptidos) se unen a receptores específicos ubicados en la superficie de la membrana de células blanco y producen la liberación de segundos mensajeros; mientras que otros (esteroides) pasan a través de la membrana y se unen a proteínas receptoras específicas en el citoplasma; entonces, el complejo hormona esteroide-receptor formado entra al núcleo e interactúa con el genoma para inducir o reprimir la transcripción de genes específicos (Rosenzweig, 1992).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE HORMONAS POR EL TIPO DE COMPOSICIÓN QUÍMICA		
Clasificación	Secreción	Hormonas
Esteroides Derivadas del colesterol	Corteza suprarrenal Ovarios Testículos Placenta	cortisol, aldosterona estrógenos, progesterona testosterona estrógenos, progesterona, somatotropina
Aminoácidos Derivadas de tirosina	Tiroides Médula suprarrenal	tiroxina, triyodotironina, calcitonina adrenalina y NA
Proteínas o Péptidos Cadenas de aminoácidos	Adenohipófisis Páncreas Neurohipófisis	Hormona del crecimiento, corticotropina, prolactina, tirotropina, FSH, LH insulina y glucagon Hormona antidiurética, oxitocina

Nota. Información tomada de Rosenzweig, 1992; Escobar, 2002; Guyton, 1997 y Pinel, 2002.

Los efectos de los estrógenos, una de las dos principales hormonas sexuales femeninas, son fundamentales en el desarrollo de los caracte

sexuales y la función reproductiva de la mujer. Esta función implica ciclos repetitivos en el desarrollo del folículo, cuerpo lúteo y la ovulación, que depende de la actividad coordinada de diferentes áreas cerebrales y órganos periféricos. Este patrón de ciclos regulares se conoce como ciclo menstrual y se establece por la integración funcional y temporal del hipotálamo, la hipófisis anterior y los ovarios (hipotálamo-hipófisis-ovario, o eje HHO) que controla el período de fertilidad en la mujer (Jensvold, 1995; Hall, 2004). Este tipo de ciclos se manifiesta también en los roedores y primates hembra, aunque los primeros no presentan sangrado vaginal.

1.1 Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario

El eje HHO está formado por el hipotálamo **(a)**, que sintetiza y secreta la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), la cual estimula a la hipófisis anterior **(b)** para sintetizar y secretar a la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que son liberadas al torrente sanguíneo para alcanzar los ovarios **(c)** e inducir que éstos secreten estrógenos y progesterona (PRO). Las hormonas ováricas, son transportadas al torrente sanguíneo hasta sus sitios blanco como el hipotálamo e hipófisis para controlar su propia producción (ver Figura 3). Adicionalmente, existe influencia supra-hipotalámica que modula la actividad del eje HHO, mediante neurotransmisores como NA, 5-HT, DA, glutamato y aspartato (Jensvold, 1995; Brann y Mahesh, 2005).

El control que ejerce el eje HHO durante la vida reproductiva, se da en periodos aproximados de 28 días (rango de 25-30 días) lo que se conoce como el ciclo menstrual, que se puede dividir en varias fases: **1)** la fase folicular (tiene una duración de 12-16 días), que se caracteriza por altos niveles de estrógenos, **2)** la ovulación, que ocurre posterior a la fase folicular y va seguida de **3)** la fase lútea, donde ocurre una elevación en la concentración de PRO; esta etapa tiene una duración de 10-16 días. A medida que la mujer envejece, se produce una reducción de la fase folicular que altera el ciclo menstrual (Jensvold, 1995).

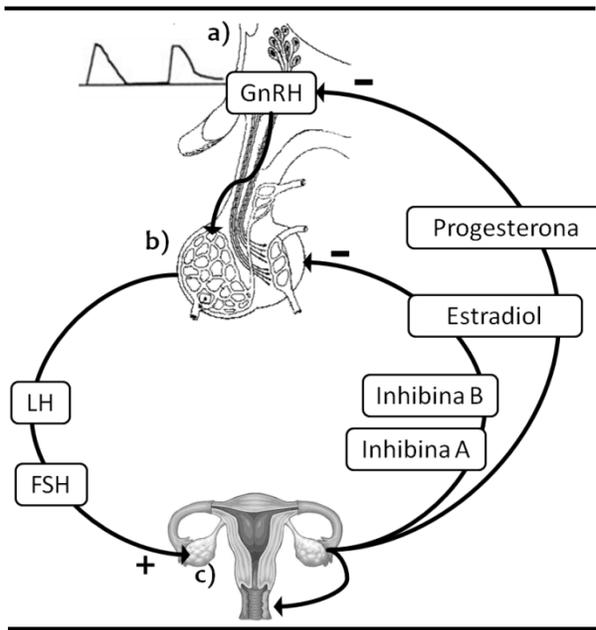


Figura 3. Esquema del eje HHO. **a)** hipotálamo, **b)** hipófisis y **c)** ovarios. El eje HHO controla el sistema reproductivo por medio de mecanismos de retroalimentación positiva y/o negativa (Modificado de Hall, 2004).

Con el envejecimiento el eje HHO pasa de un estado funcional a un estado “no funcional” que se caracteriza por el cese de la menstruación. Esta transición genera alteraciones tanto endocrinas como neuroendocrinas que disminuyen la calidad de vida en la mujer (Soules et al., 2001; Randolph et al., 2008; Burger, 2007; 2008).

1.2 Menopausia

La menopausia se define como el cese permanente de menstruación como resultado de una menor actividad ovárica que marca el final de la vida reproductiva de la mujer (OMS, 1980; 1996).

En el 2001, el *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)*, propuso una clasificación de los eventos que ocurren durante el ciclo reproductivo y la etapa no reproductiva de la mujer (ver Figura 4).

De acuerdo al STRAW, la vida fértil se divide en dos etapas que varían entre sí en duración y perfil hormonal: reproductiva y perimenopausia, éstas a su vez se dividen en estadios (temprano, pico y tardío). Mientras que el envejecimiento

reproductivo se evidencia en la perimenopausia, la postmenopausia indica la vida no reproductiva de la mujer.

Último Período Menstrual
0

Etapas	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminología:	Reproductiva			Transición menopáusica		Postmenopausia		
	Temprano	Pico	Tardío	Temprano	Tardío*	Temprano*	Tardío	
				Perimenopausia				
Duración de la etapa:	Variable			Variable		1 A ñ o	4 años	Hasta desaparecer
Ciclos menstruales:	Variable a regular	Regular		Longitud de ciclo variable (> 7 días diferente del normal)	≥2 omisión de ciclos	Amen x 12 meses	Ninguno	
Endocrinología:	FSH Normal		↑ FSH	↑ FSH		↑ FSH		

Figura 4. Estadios del envejecimiento reproductivo de la mujer, de acuerdo con el STRAW. Información obtenida de Soules, et al., 2001.

El STRAW define a la perimenopausia como el período de irregularidades menstruales que se caracteriza por cambios biológicos, endocrinos y clínicos. Esta etapa se presenta en mujeres de 45-55 años y antecede a la menopausia; se estima que esta transición dura en promedio 4 años, sin embargo, tiene un rango de 0-11 años que es dependiente de cada mujer. Con el inicio de la perimenopausia los ciclos menstruales se vuelven irregulares tanto en la duración como en el flujo (perimenopausia temprana); conforme pasa el tiempo, la irregularidad en el ciclo menstrual se acentúa y entonces se presentan dos o más omisiones del período menstrual (perimenopausia tardía), esta etapa se caracteriza por síntomas vasomotores como son los bochornos (Schmidt y Rubinow, 2009). Durante la perimenopausia la actividad del eje HHO presenta alteraciones en el sistema de retroalimentación como consecuencia del envejecimiento (Figura 5).

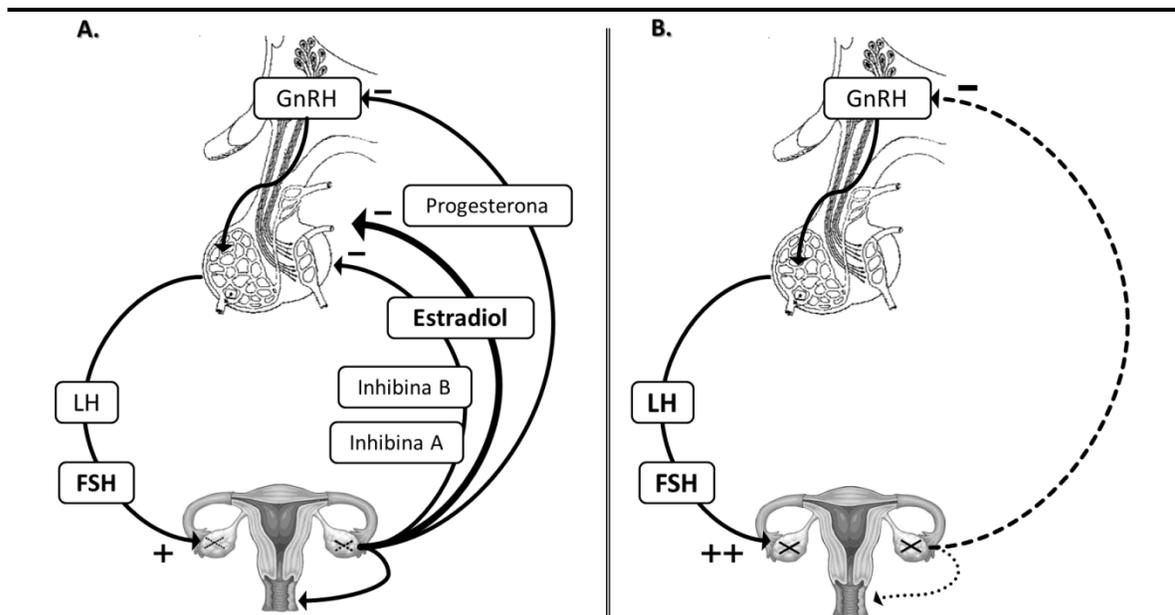


Figura 5. Esquema del funcionamiento del eje HHO. A) La perimenopausia se caracteriza por niveles bajos de PRO e inhibina B y de niveles basales o altos de E₂; B) La postmenopausia se caracteriza por niveles altos de FSH y LH. Modificado de Hall, 2004.

En la perimenopausia, disminuye el número de folículos ováricos y aumenta la concentración de la FSH (>40 mUI/mL) como un intento de la hipófisis para forzar la estimulación de los folículos remanentes, en tanto que, se produce una respuesta de insensibilidad a la FSH. Asimismo, la concentración de PRO, testosterona y estradiol (E₂) comienzan a disminuir (< 40 pg/mL), mientras que aumenta la de estrona, convirtiéndose en el principal estrógeno circulante (Brambilla et al., 1994; Dudley et al., 1998). Finalmente, el proceso evoluciona hasta la postmenopausia que endocrinológicamente se caracteriza por un aumento en los niveles hormonales de la LH y FSH (Soules et al., 2001; Schmidt y Rubinow, 2009).

Estos cambios se relacionan con la aparición de síntomas vasomotores severos, un mayor riesgo para la osteoporosis, disfunción sexual, insomnio y un deterioro psicosocial (Cohen et al., 2003). Sumado a esto, aumenta considerablemente la prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión (Flores y Ontiveros, 2008).

Una forma de entender la fisiología del envejecimiento reproductivo en la mujer es realizando investigación con roedores; estos se usan como modelos para estudiar la fisiología reproductiva femenina, debido a la semejanza del ciclo reproductivo (Neal-Perry et al., 2010).

El ciclo estral (de estrous: frenesí) del roedor en la edad mediana (12-15 meses) exhibe patrones de liberación y cambios en los niveles de la LH, FSH, E₂ y PRO, similares a los patrones que se observan durante el ciclo menstrual en la mujer perimenopáusica; aumenta los niveles de la FSH, disminuye la producción de inhibina B, los ciclos se prolongan y la producción de folículos es escaso hasta que se produce la inactividad reproductiva (Neal-Perry et al., 2010). Además, la ovariectomía (ovx) en las ratas hembra (que consiste en la extirpación quirúrgica de los ovarios), tiene la finalidad de eliminar los estrógenos endógenos circulantes; con esta manipulación, se genera en las ratas un estado endócrino semejante a la postmenopausia de la mujer.

Las ratas ovariectomizadas, al igual que la mujeres menopáusicas, experimentan pérdida de la densidad ósea, aumento de la temperatura y de la grasa corporal (Okada et al., 1997), cambios en la ingesta de alimentos, disminución de la conducta sexual y alteraciones conductuales en modelos de depresión y ansiedad (Rachman et al., 1998; Estrada-Camarena et al., 2003; Walf et al., 2004; Bekku et al., 2006).

1.2.1 Depresión y menopausia

Estudios clínicos reportan que las mujeres son más vulnerables que los hombres en presentar episodios depresivos durante eventos específicos a lo largo de la vida. La hipótesis del efecto *kindling* (encendido) describe que en etapas como el embarazo, el postparto, la perimenopausia y menopausia se puede presentar un primer episodio depresivo, que impactará en la historia de vida de la mujer al

favorecer futuros episodios depresivos en otras etapas de vida (Brenner 1982: 1988; Soares y Cohen, 2001; Bloch, 2005; Bromberger et al., 2005).

De las etapas antes mencionadas, la perimenopausia es una de las que presentan mayor riesgo de desarrollar eventos depresivos; así, estudios epidemiológicos indican que en esta etapa algunas mujeres de 40 años suelen presentar el primer episodio depresivo (Freeman et al., 2006). A su vez, estudios prospectivos que iniciaron en la premenopausia con un seguimiento de hasta 8 años indicaron un aumento de los síntomas depresivos en la perimenopausia respecto a la menopausia (Cohen et al., 2006; Freeman et al., 2006; Ryan et al., 2008).

Asimismo, el riesgo de padecer depresión puede aumentar hasta 14 veces durante el año alrededor de la menopausia (Schmidt y Rubinow, 2009). Se ha sugerido que las fluctuaciones hormonales (E_2 , FSH, LH y PRO) de estas etapas pueden ser las responsables del incremento de episodios depresivos. Se ha propuesto que estos cambios hormonales alteran el funcionamiento de los sistemas monoaminérgicos implicados en el estado de ánimo (Rubinow, 1998 citado en Soares y Zitek, 2008), por lo que tienen un impacto en la aparición o exacerbación de los desórdenes depresivos.

Los desórdenes depresivos pueden ser explicados considerando que las hormonas y los neurotransmisores tienen vías de acción y receptores comunes en áreas que modulan el estado de ánimo y la conducta. Se sabe que los estrógenos y la PRO, pueden afectar regiones del cerebro como la corteza frontal, el hipocampo, el tálamo y el tallo cerebral, áreas relacionadas al estado de ánimo, en donde se han encontrado receptores para estas hormonas (McEwen y Alves 1997; Hao et al., 2006; McEwen y Millner, 2007). Por lo que una alternativa para contrarrestar los síntomas de la depresión en mujeres con déficits hormonales, son los tratamientos de restitución hormonal.

1.3 Terapia de Restitución Hormonal

La terapia de restitución hormonal (TH) se utiliza como tratamiento para prevenir o revertir los síntomas de la menopausia. Los estrógenos equinos conjugados, el valerato de estradiol y el E₂ son las THs más utilizadas en la clínica.

La TH se administra de forma intramuscular (inyecciones), por vía oral o transdérmica (parche). La selección de las dosis, el tipo de compuesto y el tratamiento con las THs depende de la historia clínica de cada paciente y su uso puede prolongarse hasta por 20 años (Sitruk-Ware, 2007; Warren, 2007). Para iniciar un tratamiento con TH se deben tomar en cuenta los beneficios y riesgos que conlleva.

Estudios clínicos y epidemiológicos reportan que algunas mujeres durante la peri- y postmenopausia padecen síntomas característicos de estas fases como son bochornos, insomnio, cambios de humor (irritabilidad), episodios depresivos, osteoporosis, eventos tromboembólicos, cambios atróficos en el sistema genitourinario y cáncer de mama o útero (Barret y Connor, 1987; Jacobs y Loeffler, 1992; Higgin, 1998; Nelson et al., 2002). Parry (2008) menciona que algunos de estos síntomas pueden ser revertidos con TH. En este estudio, mujeres menopáusicas que recibieron TH reportaron un incremento del bienestar general así como la recuperación de sus actividades cotidianas.

La TH puede ser preventiva, como se muestra en estudios clínicos que describen que las mujeres que inician la TH a temprana edad muestran menos síntomas o de menor intensidad en la menoapusia-postmenopausia en comparación con las mujeres que inician el tratamiento hormonal ya en la postmenopausia (para revisión Schmidt, 2009). Estos resultados se encuentran en línea con los estudios básicos, donde un tratamiento con E₂ y EE₂ en roedores evaluados en modelos de depresión como el modelo de nado forzado, muestran un efecto tipo antidepresivo (Martínez-Mota et al., 2000; Galea et al., 2002; Estrada-Camarena et al., 2003; Walf y Frye, 2005b; Walf et al., 2009).

Consistentemente, un gran número de estudios describe que el uso de las THs por largo plazo conlleva efectos colaterales, como el cáncer de mama o de útero (Barrett-Connor, 1987; Jacobs y Loeffler, 1992), sangrados y eventos tromboembólicos que pueden acentuarse en mujeres predispuestas por factores genéticos o fisiológicos, como lo indican los resultados del *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group* (Farquhar et al., 2009).

En relación a los eventos tromboembólicos, estos pueden dar origen a desórdenes cardiovasculares, su incidencia anual corresponde al 20% en países industrializados (Farquhar et al., 2009). Estudios epidemiológicos reportaron que el uso de TH con estrógenos como único tratamiento, o combinados con progestágenos en mujeres postmenopáusicas aumentó el riesgo de trombosis venosa de 2 a 4 veces lo que puede ocasionar un síndrome posttrombótico que causa la muerte si se complica con embolismo pulmonar (Cushman et al., 2004; Gomes y Deitcher, 2004; Maturana et al., 2007).

Estudios básicos permiten afirmar que las TH de uso clínico, como E₂ y los estrógenos conjugados, producen efectos sobre la coagulación sanguínea, predominantemente pro-coagulantes que podrían asociarse al riesgo de desórdenes cardiovasculares en mujeres que reciben estas THs tradicionales (Farquhar et al., 2009). Los estudios previos sugieren que la TH es una alternativa para el tratamiento de la sintomatología de la perimenopausia y postmenopausia, sin embargo, los efectos adversos limitan sus beneficios.

1.4 Estrógenos

Los estrógenos son compuestos que se sintetizan en el ovario a partir del colesterol. La producción de estrógenos ováricos comprende tres diferentes tipos: **a)** E₂, **b)** estrona y **c)** estriol (ver Figura 6); estos son esteroides de 18 carbonos, que contienen un anillo fenólico A (anillo aromático con un grupo OH en el carbono 3, y un grupo β-OH o cetona en la posición 17 del anillo D). El anillo fenólico A es

la principal característica estructural de la cual depende la unión selectiva y de alta afinidad a receptores de estrógenos (Goodman y Gilman, 2003).

En la mujer no gestante, sólo los ovarios secretan cantidades importantes de estrógenos, aunque también lo hace la corteza suprarrenal pero en pequeñas cantidades. La potencia estrogénica del E₂ es 12 veces la de la estrona, y 80 veces la del estriol. Por esta razón se considera que el E₂ es el estrógeno principal.

Los estrógenos producen una gran variedad de acciones fisiológicas: **1)** vinculadas con el desarrollo reproductivo; **2)** sobre el sistema cardiovascular y el mecanismo de coagulación de la sangre, favoreciendo una disminución en el tiempo de coagulación y un aumento en el número de plaquetas (acción procoagulante); **3)** en el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos; **4)** en la regulación de la excitabilidad y la plasticidad cerebral (Jensvold et al., 1995; McEwan et al., 1999).

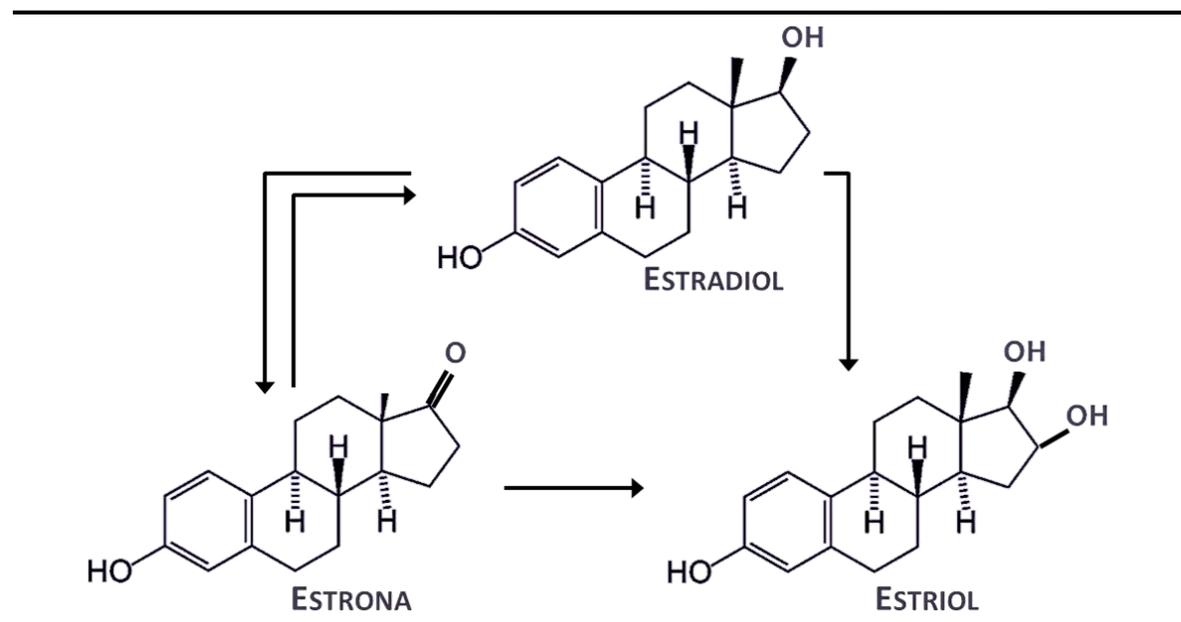


Figura 6. Estructura química de las tres principales hormonas ováricas: E₂, estrona y estriol. Modificado de Goodman y Gilman 2003.

1.4.1 Mecanismos de acción

Los estrógenos ejercen sus acciones en el SNC y sistemas periféricos a través de dos mecanismos, la acción genómica asociada a RE intracelulares y la acción no genómica que involucra su unión a receptores extracelulares y la activación de segundos mensajeros.

En el mecanismo de acción genómico, los estrógenos atraviesan por difusión pasiva la bicapa de lípidos de la célula (debido a la propiedad de ser lipofílicos), una vez dentro del citoplasma, se une a un receptor intracelular específico y forma un complejo hormona-receptor, este complejo sufre cambios fisicoquímicos que resultan de su activación y en este estado es traslocado al núcleo celular, donde se unirá al ADN, para provocar efectos específicos a nivel transcripcional, mismos que se traducen en cambios en la síntesis de proteínas. De este modo, los estrógenos por si mismos pueden ser considerados como un factor de transcripción ya que alteran la expresión de genes (Stahl, 1998b).

El mecanismo de acción no-genómico de los estrógenos y en general de todas las hormonas esteroides, es un proceso rápido y no requiere de la transcripción y síntesis de nuevas proteínas para poder producir su efecto primario, ya que es mediado por un receptor localizado en la membrana. Entre los efectos rápidos se encuentra el desencadenamiento de potenciales de acción, la descarga de vesículas secretoras o activación de proteínas cinasas asociadas a la membrana, todos estos procesos ocurren en pocos segundos o minutos (Stahl, 1998b).

Son numerosos los efectos que tienen los estrógenos en principio y durante el ciclo de vida de un individuo, pero algunas de estas acciones no podrían llevarse a cabo sin la participación o modulación de los distintos sub-tipos de RE.

En el SNC se expresan dos sub-tipos de RE, alfa ($RE\alpha$) y beta ($RE\beta$) que se encuentran en el núcleo de las células blanco (ver Tabla 3). En algunas áreas

del SNC, como el núcleo ventromedial del hipotálamo se expresan en mayor proporción los RE α ; en contraste, los RE β se expresan en neuronas del bulbo olfatorio, en el núcleo supraóptico, el paraventricular, el supraquiasmático, y en el cerebelo (Weiser et al., 2008). A su vez, se ha descrito que más del 90% de las neuronas del rafe dorsal (principal núcleo serotoninérgico cerebral), expresan RE β (Gustafsson, 1999; Nomura et al., 2005).

TABLA 3. LOCALIZACIÓN DE LOS RE EN EL SNC			
RE α / RE β		RE α	RE β
<ul style="list-style-type: none"> • Amígdala (medial/cortical) • Área pre óptica • Núcleo basal de la estría terminalis • Cerebelo • Locus ceruleus • Hipocampo 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotálamo • Núcleo del tracto solitario • Núcleo trigémino espinal • Septum 	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleo arcuato • Órgano subfornical • Núcleo ventromedial del hipotálamo 	<ul style="list-style-type: none"> • Área ventral tegmental • Cerebelo • Bulbo olfatorio • Núcleo supra óptico • Núcleo paraventricular • Rafé dorsal

Nota. Información tomada de Weiser et al., 2008.

Con la finalidad de tener una mayor comprensión de los mecanismos de acción de los estrógenos, en los últimos años se introdujo el término modulador selectivo de los receptores a estrógenos (SERM). Un SERM tiene afinidad por los RE y puede actuar como agonista o antagonista de los mismos, dependiendo del tipo de tejido (Harris y Katzenellenbogen, 2002).

El prototipo de SERM es el tamoxifeno (tmx), el cual tiene actividad antagonista en tejido uterino y en las glándulas mamarias, así como actividad agonista en los sistemas cardiovascular y óseo (Dhandapani y Bran, 2001). Desde hace más de 50 años, el tmx se ha usado en la clínica para contrarrestar el cáncer de mama, por sus acciones antagonistas a los RE en este tejido (para revisión ver Walf y Frye, 2010).

En relación a los estudios básicos, se ha reportado que los efectos de tmx como agonista o antagonista dependen de la dosis. Walf y Frye (2005), observaron que la administración de tmx (10 mg/kg) en ratas hembra

ovariectomizadas, actuó como un antagonista, interfiriendo con las acciones tipo ansiolíticas del E₂. Mientras que Lund et al. (2005), reportaron que tmx (15 mg/kg) bloqueó por completo los RE en el SNC, cancelando los efectos tipo ansiolíticos del diarilpropionitrilo, un agonista específico de los REβ. Por otra parte, el tmx actuó como agonista de los RE, a 1 mg/kg revirtiendo el déficit conductual de ratas macho inducido por la orquidectomía en pruebas de memoria (Laguna et al., 2011), es decir, actuó como el E₂ en el SNC cuando fue usado en dosis bajas.

1.5 Algunos efectos de los estrógenos en el SNC

Además de su actividad antidepresiva, los estrógenos pueden facilitar o mejorar el efecto de los fármacos psicotrópicos que se usan para el tratamiento de los desórdenes neuropsiquiátricos (Stahl, 1998b), ya que estos esteroides inciden sobre los sistemas de neurotransmisión o neuromodulación implicados en la respuesta a los fármacos (ver Tabla 4).

TABLA 4. EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS EN ESTADOS NEUROPATOLÓGICOS	
Neuropatología	Acción de los estrógenos
• Estrés oxidativo	Regula la respuesta inflamatoria en el SNC
• Isquemia	Disminuye la muerte celular
• Parkinson	Estimula la síntesis y degradación de DA
• Alzheimer	Estimula la síntesis de acetilcolina, aumenta la degradación de β-amiloide
• Depresión	Regula la síntesis de 5HT

Nota. Información modificada de Angoa y Rivas, 2006.

Los estrógenos ejercen numerosos efectos fisiológicos sobre el SNC, como es la modulación de la síntesis, degradación y concentración de diversos neurotransmisores (5-HT, acetilcolina, ácido gama-aminobutírico -GABA-, DA y NA). Además, los estrógenos son capaces de regular la plasticidad neuronal en la corteza cerebral y el hipocampo, donde favorecen la proliferación y crecimiento de nuevas neuronas y producen un efecto neuroprotector en contra de la muerte celular (Díaz et al., 2000; Brinton et al., 2000; Marin et al., 2005).

También se ha descrito que estos esteroides aumentan el número de espinas dendríticas en la corteza prefrontal en roedores macho y hembra (Barkett y Galea, 2009). Por lo que además de mejorar la neurotransmisión, los estrógenos participan de forma importante en la regulación de la plasticidad sináptica. Por ello, es razonable pensar que si los estrógenos participan en la plasticidad neuronal, se produzcan déficits en el SNC cuando disminuyen por causas naturales, como la menopausia, o por la extirpación de la principal fuente de síntesis (ooforectomía).

El efecto modulador de los estrógenos en el proceso depresivo y en su tratamiento puede ser explicado por cambios en el sistema de neurotransmisión serotoninérgico (Stahl 1998b); se ha encontrado que estas hormonas aumentan la actividad de la hidroxilasa de triptófano, enzima limitante de la síntesis de 5-HT, y disminuyen la actividad de la MAO, enzima que degrada a la misma indolamina, así como a la NA (ver Tabla 5). Por lo tanto, se espera que un tratamiento con estrógenos favorezca la actividad del sistema serotoninérgico, que es blanco de algunos los tratamientos antidepresivos (Stahl, 1998b).

TABLA 5. EFECTOS DE LOS ESTRÓGENOS SOBRE EL SISTEMA SEROTONÉRGICO

- Aumenta la actividad de la hidroxilasa de triptófano, enzima limitante de la síntesis de 5-HT
- Incrementa el número de transportadores de 5-HT
- Disminuye la actividad de la MAO
- Disminuye la expresión del autoreceptor 5HT_{1A} en el núcleo del rafe dorsal
- Disminuye la expresión del RNAm del transportador de serotonina (SERT) en los núcleos del rafe.
- Facilita la acción de los antidepresivos en la regulación a la baja del receptor 5-HT₂

Nota. Información tomada de Stahl 1998b.

Con base en la relación hormona reproductiva-sistemas de neurotransmisión, es posible entender cómo los cambios hormonales desencadenan desórdenes psiquiátricos y cómo las mismas hormonas podrían ser consideradas como tratamientos para restaurar la función de dichos sistemas. Por ejemplo, algunos estudios clínicos en mujeres postmenopáusicas han demostrado una disminución de sensibilización de receptores 5-HT₂, asociada al estado

depresivo que sufren durante esta etapa de la vida, pero al administrar la TH con estrógenos, esta respuesta deficiente se estabiliza (para revisión, Stahl, 1998b).

Consistentemente estudios clínicos han reportado que el tratamiento con estrógenos pueden tener efectos antidepresivos cuando son administrados solos o en combinación con antidepresivos tanto serotoninérgicos como noradrenérgicos (Estrada-Camarena et al., 2004; 2010).

1.6 Estrógenos y conducta

Hace más de 2000 años Aristóteles describió en su tratado "*Historia Animalium*" los efectos de la castración en la conducta sexual de aves; a su vez Berthold observó que el trasplante de testículos en aves castradas, revertía los síntomas de hipogonadismo, demostrando que los órganos reproductivos poseían factores que podían alterar la fisiología y la conducta. Estas observaciones históricas provocaron que en el S. XIX se administraran extractos ováricos o testiculares para aminorar desórdenes del estado de ánimo en humanos. Fue a principios del siglo XX cuando la sustancia gonadal activa (testosterona, E₂ y PRO) fue aislada y caracterizada (Rubinow et al., 2002). Estos estudios iniciales permitieron observar las funciones de estos esteroides en la regulación de aspectos reproductivos y conductuales.

Actualmente la literatura pre-clínica y clínica confirma que los estrógenos participan en la conducta sexual, depresiva, ansiosa y en tareas cognitivas, las cuales pueden verse alteradas conforme los niveles de la hormona aumentan, disminuyen o cesan. Por ejemplo en estudios clínicos las mujeres deprimidas tienen niveles de E₂ significativamente más bajos comparadas con las mujeres que no padecen este trastorno (Young et al., 2000). A su vez mujeres postmenopáusicas que recibieron una TH presentaron una puntuación más baja en la escala de depresión del *Profile of Mood State Task* en comparación con las mujeres sin tratamiento hormonal (Miller et al., 2002).

Estudios básicos, mencionan que roedores en fase de proestro, donde hay una mayor concentración de E₂, disminuyen las conductas tipo depresivas y ansiosas, en comparación a la fase del diestro donde los niveles de E₂ son más bajos (Fernández-Guasti y Picazo, 1992; Contreras et al., 2000; Frye et al., 2000; Walf y Frye, 2005b).

Generalmente el tratamiento con E₂ (5 o 10µg/rata), ya sea agudo, subcrónico o crónico, induce una reducción de la conducta tipo ansiosa (Walf et al., 2009; 2005) y tipo depresiva en ratas ovariectomizadas (Estrada-Camarena et al., 2003; 2009; Walf y Frye, 2005b), además mejora la cognición en modelos de aprendizaje y memoria (Holmes et al., 2002; Walf y Frye, 2005b; Barker y Galea, 2009). La restitución con estrógenos también facilita el efecto de dosis subefectivas de antidepresivos, tales como fluoxetina, desipramina y venlafaxina (Estrada-Camarena et al., 2009), confirmando la interacción entre hormonas y fármacos psicoactivos que afectan a los sistemas monoaminérgicos.

Sin embargo, un régimen de E₂ a altas dosis (20 o 50 µg/rata) o dosis por debajo de los niveles fisiológicos (2 o 2.5 µg/rata), no reduce las conductas tipo ansiosas y tipo depresivas en ratas ovariectomizadas (Walf y Frye, 2005b; Martínez-Mota et al., 2008). Asimismo, la dosis de E₂ (0.75 µg/rata) que induce una respuesta de lordosis, no reduce la conducta de desesperanza en la PNF (Galea et al., 2002: citado en Walf y Frye, 2005b). Por lo tanto, es claro que las acciones tipo antidepresivas del E₂ dependen de la dosis y el tratamiento utilizado.

La participación de los estrógenos no se limita al eje HHO sino que también es capaz de modular la función del eje HHA, como se evidencia en estudios básicos donde se muestra que en las ratas durante el proestro los niveles basales de corticosterona son elevados y si se induce estrés, estos niveles tienden a aumentar aún más, en comparación a las ratas en otras fases del ciclo estral (Walf y Frye, 2005b; Figueiredo et al., 2006). Por otra parte, la administración de E₂ a dosis bajas en ratas ovariectomizadas, disminuye los niveles basales de

corticosterona, así como los niveles de esta hormona dependientes del estrés, contrario a las dosis altas de E₂ que tiene efectos opuestos (Walf y Frye, 2005b; Figueiredo et al., 2006). Esta modulación negativa que ejerce el E₂ a dosis bajas (5 o 10µg) sobre el eje HHA ha sido asociado al efecto antidepresivo y ansiolítico de esta hormona y es similar al que muestran algunos fármacos ansiolíticos y antidepresivos en modelos de estrés agudo.

Walf y Frye (2010), evidencian que los efectos ansiolíticos y antidepresivos del E₂ no pueden ser disociados de su actividad sobre la proliferación celular en tejido uterino, por lo que queda pendiente el desarrollo y estudio de nuevas moléculas que produzcan los beneficios de los estrógenos sobre el SNC y que sus efectos tóxicos o deletéreos sean reducidos. Aunque los SERMs cumplen con ese propósito, su uso en la clínica aún es limitado por los efectos que tienen estos fármacos sobre la coagulación y formación de trombos (Eilertsen et al., 2006a; 2006b). Otra alternativa que parece ser importante son los 17β-AEs (prolame y pentolame), análogos sintéticos del E₂ que producen efectos estrogénicos y anticoagulantes en diferentes especies de roedores (Lemini et al., 2005a; 2005b).

CAPÍTULO 3

LOS 17 β -AMINOESTRÓGENOS

Los 17 β -AEs prolame [17 β - (3- hidroxí -1- propilamino) -1,3,5(10) -estratrien-3-ol] y pentolame [17 β - (5-hidroxí -1- pentilamino) -1,3,5(10) -estratrien-3-ol], son estrógenos sintéticos derivados de la estrona; su estructura química es similar a la del E₂ pero en lugar del radical OH en el carbono 17 (C₁₇), poseen un grupo amino -NH-R (Figura 7). El radical -R es un alcohol cuya longitud de cadena de carbonos difiere de un 17 β -AE a otro, esta diferencia podría tener impacto en su actividad biológica (Lemini et al., 2005a; 2005b).

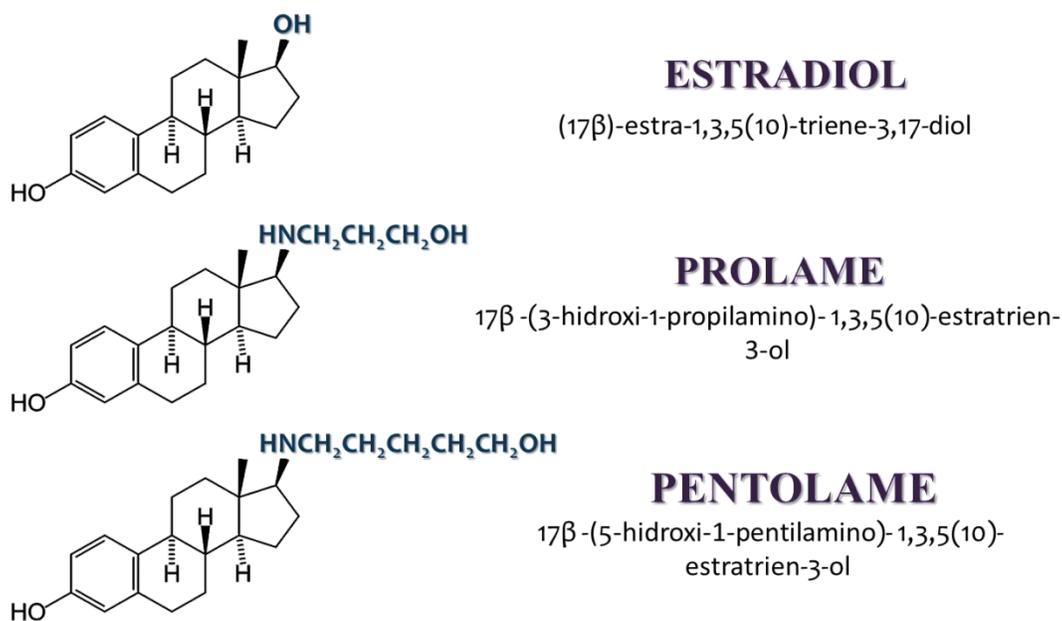


Figura 7. Estructura química del E₂ y de los 17 β -AEs: prolame y pentolame. Modificado de Lemini et al., 2005a.

La Tabla 6 muestra en resumen los estudios que se han hecho del perfil farmacológico de los 17 β -AEs en ratas hembra ovariectomizadas; entre los trabajos descritos, se encuentran aquellos relacionados a los efectos estrogénicos (incrementan el peso del útero, restablecen la presencia receptores a PRO en la

hipófisis anterior, estimulan la conducta sexual y tienen afinidad por los RE α y β) y los estudios relacionados a los efectos anticoagulantes.

Una administración sub-crónica de pentolame (DE_{50} : 569 $\mu\text{g/rata}$) incrementó el peso del útero de la rata ovariectomizada respecto al grupo vehículo (Lemus et al., 1998). También, Lemini et al. (2005a) observaron que al administrar de manera sub-crónica prolame (DE_{50} : 163 $\mu\text{g/rata}$) y pentolame (DE_{50} : 569 $\mu\text{g/rata}$), el peso del útero de la ratas ovariectomizadas incremento respecto al grupo vehículo.

En el 2009 Lemini y Canchola encontraron que un tratamiento agudo de prolame (DE_{50} : 268 $\mu\text{g/kg}$) y pentolame (DE_{50} : 1037 $\mu\text{g/kg}$) en ratas hembras ovariectomizadas estimuló la conducta sexual. Los efectos descritos, se observan también con el E_2 a menor dosis (10 $\mu\text{g/kg}$), esto destaca una diferencia importante en potencia farmacológica entre los 17β -AEs y el E_2 en relación a los efectos estrogénicos. Este efecto también se hace evidente en un estudio donde, de manera similar al E_2 (1 $\mu\text{g/rata}$), un tratamiento sub-agudo (2 días) con pentolame (860 $\mu\text{g/rata}$) en ratas ovariectomizadas, restablece la presencia de receptores a PRO dependientes de estrógenos en la hipófisis anterior (Lemus et al., 1998).

Una diferencia importante entre los efectos biológicos del E_2 y los 17β -AEs radica en sus acciones sobre la coagulación sanguínea. En contraste a los efectos coagulantes del E_2 , se ha descrito que los 17β -AEs producen efectos anticoagulantes. Por ejemplo, con la administración crónica de prolame (5 días) se produjo un efecto anticoagulante a la DE_{50} de 66.6 $\mu\text{g/rata}$ (Jaimez et al, 2000), mientras que con el pentolame el efecto se encontró en un rango de 10-1000 $\mu\text{g/rata}$ (Lemus et al., 1998).

Por otra parte, cabe destacar que un tratamiento crónico (4 semanas) con prolame (60 µg/kg) disminuyó la conducta tipo ansiedad y el deterioro del

TABLA 6. EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AES EN MODELOS <i>IN VITRO</i> E <i>IN VIVO</i>										
AUTOR	ESTUDIO	ESTRÓGENO	DOSIS QUE PRODUCEN ACCIONES A NIVEL PERIFERICO Y CENTRAL							CONCLUSIONES
			EA	↑PU	ICLH	IRP	TRE		L	
							α	β		
Lemus et al., 1998	Ratas ♀ ovx (200-220g) Tx sc con vehículo, E ₂ o pentolame. (5 días)	E ₂ : 0.1-10 ³ µg/rata Pentolame 1-10 ³ µg/rata	10µg 10-10 ³ µg	0.5µg 250µg	1.18µg 860µg	1µg 86µg				-E ₂ y Pentolame: ↑ PU, EA, ICLH e IRP. -Pentolame tiene una potencia biológica menor respecto a E ₂ .
Jaimez et al., 2000	Ratas ♀ ovx (200-250g) Tx sc con vehículo, E ₂ , butolame, o pentolame. (5 días) Ratas (80-100g) Solo para observa el PU	E ₂ :1-10 ³ µg/rata Prolame 1-10 ³ µg/rata Butolame 1-10 ³ µg/rata Pentolame 1-10 ³ µg/rata	10µg 66.6µg 5.4µg	0.6 µg 4.14µg 17µg	2.5µg 25-10 ³ 17µg			0.04nM 4.7nM 12nM 1100nM	0.21nM 90nM 116nM 910nM	- Altas dosis de AEs, activan RE. - Pro, Buto y Pentolame tienen diferente potencia biológica para el EA, ICLH y TRE - Afinidad por REβ: Pro>Buto>Pento
Lemini et al., 2005	♦Ratas (200-250g) y *Ratones (30-35g) orx Tx agudo y sc con vehículo, E ₂ , prolame, butolame o pentolame.	E ₂ *♦ Prolame* Butolame* Pentolame*♦ *20-80mg/kg ♦0.1-10 ³ µg/rata	*60mg ♦10µg *20mg *80mg *80mg♦10 ³ µg							-Diferencia por especie -*EA: Pentolame>Prolame -El Ctem E ₂ en el EA ↓ a las 12hrs, los AEs se mantienen hasta las 72hrs. -Los AEs ↑EA contrario al efecto procoagulante del E ₂
Lemini et al., 2005	♦Ratas (35-40g) y *ratones (10-15g) ♀ ovx Tx sc. con vehículo E ₂ , prolame, butolame ó pentolame. (3 días)	0.1-10 ³ µg/kg E ₂ Prolame Butolame Pentolame		♦ * 52 - 6.5 163 - 141 73 - 532 569 - 1758						-AEs, y E ₂ ↑PU. - AEs↓potencia biológica vs a E ₂ . -Diferencia por especie
Lemini et al., 2009	Ratas♀ (200-250g) ovx Tx sc. con vehículo, E ₂ , prolame, butolame o pentolame. (1 día)	E ₂ : 0.3 3 30 60 300µg/kg BE : 0.4 4 40 80 400µg/kg Prolame Butolame Pentolame 40 400 2000 4000µg						10µg/kg 4.1µg/kg 268µg/kg 402µg/kg 1037µg/kg		-Inducción de L (eficiencia): prolame>butolame> BE>pentolame>E ₂
Nota: AEs: Aminoestrógenos-Prolame, Butolame, Pentolame-; EA: Efecto Anticoagulante; PU: Peso del útero; ICLH: Inhibición en la Concentración de la Hormona Luteinizante; IRP: Inducción a Receptores a Progesterona; TRE: Transcripción a Receptores a Estrógenos; L: lordosis; sc: subcutáneo; Tx: Tratamiento; E ₂ : Estradiol; Veh; ↑: Aumento; ovx: ovariectomía; orx: orquiectomía; CTem: Curso Temporal; BE: Benzoato de estradiol.										

aprendizaje y la memoria espacial inducido por la ovx en ratas, mismos efectos que se produjeron con una dosis de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de E_2 (Nissen et al., 2012).

Los antecedentes nos indican que, comparados con las acciones estrogénicas y procoagulantes del E_2 , los $17\beta\text{-AEs}$ tienen menor potencia estrogénica y un efecto anticoagulante cuando se administran de manera aguda, sub-crónica y crónica (Lemus et al., 1998; Jaimez et al., 2000; Lemini et al., 2005a; 2005b; Lemini y Canchola 2009); pensando en alternativas de TH, el efecto anticoagulante de los $17\beta\text{-AEs}$ podría representarles una ventaja terapéutica sobre las hormonas usadas en las THs tradicionales (Fernández-G et al., 1985; Lemini et al., 2005).

A la fecha, los estudios de los $17\beta\text{-AEs}$ son pocos y se ha limitado al análisis de la conducta sexual, la ansiedad y memoria, por lo que sería interesante evaluar si estas hormonas presentan actividad tipo antidepresiva en un modelo animal de depresión, para ampliar el perfil farmacológico de estas hormonas sintéticas.

CAPÍTULO 4

PRUEBA DE NADO FORZADO

Los modelos animales son procedimientos experimentales que simulan una patología humana; esta simulación se logra a través de manipulaciones del medio externo o interno del animal. El uso de estos modelos permite generar hipótesis biológicas que expliquen la patología humana (Markou, 1995; Porsolt y Lenegre, 1992). La confiabilidad con la que un modelo animal simula la patología humana depende del cumplimiento de varios criterios de validez (Willner, 1995; 1997):

- **Validez predictiva.-** hace énfasis en la respuesta del modelo a tratamientos farmacológicos que se utilizan en el humano para disminuir una condición. Por ejemplo, en la depresión los ISRS y algunas hormonas que modifican este trastorno en el humano, lo hacen también en un modelo de depresión.
- **Validez de apariencia.-** se refiere a la similitud fenomenológica entre un signo clínico y un cambio conductual en el modelo. Por ejemplo: la PNF debe simular uno de los síntomas principales de la depresión como la desesperanza en el humano y la inmovilidad en el modelo.
- **Validez etiológica.-** cita que las causas para cierta condición en el humano, deben alterar de forma similar la conducta en el modelo, por ejemplo, el estrés.
- **Validez de constructo o hipotética.-** establece que las hipótesis que explican las causas de la patología también deben servir como fundamento del modelo.

Tomando en cuenta estos criterios, la utilidad de un modelo animal será mayor entre más criterios de validez cumpla (Cryan et al., 2005).

Los modelos animales para el estudio de la depresión permiten esclarecer su neurobiología y generar nuevos tratamientos; asimismo, estos pueden estar basados en la exposición a un estresor durante el desarrollo o la adultez, en las manipulaciones genéticas o en la crianza selectiva (Willner, 1995: citado en Dalla et al., 2009). La PNF, la suspensión de cola y el estrés crónico moderado, son modelos de depresión que inducen un estado de desesperanza o de anhedonia (Porsolt et al., 1977; Willner, 1997).

La PNF descrita originalmente por Porsolt et al. (1977), es un modelo animal de depresión ampliamente utilizado; cumple con los criterios de validez de apariencia, predictiva y etiológica (Detke et al., 1995; López Rubalcava et al., 2009) que permiten evaluar la actividad tipo antidepresiva de fármacos u hormonas esteroides. Este modelo permite evaluar nuevos compuestos antidepresivos y entender el sustrato neuronal que subyace a la conducta depresiva (Cryan et al., 2005).

1.1 Descripción de la PNF

La exposición de un individuo a eventos estresantes tiene gran impacto en la manifestación de la depresión ya que puede precipitarla o exacerbarla (López-Rubalcava et al., 2009). De esta manera, la PNF se basa en la exposición del roedor a un estresor agudo, que es capaz de generar cambios conductuales que semejan los síntomas depresivos que pueden ser revertidos por un tratamiento antidepresivo (Cryan et al., 2005).

En la PNF los roedores son forzados a nadar; en un principio estos muestran insistentemente una conducta de escalamiento y/o nado, y finalmente desarrollan un comportamiento de reposo o inmovilidad. En esta prueba, la conducta de inmovilidad es interpretada como una estrategia pasiva de afrontamiento al estrés o estado de desesperanza (López-Rubalcava et al., 2009).

Para corroborar la hipótesis de que la conducta de inmovilidad en el roedor es equivalente al estado de desesperanza, varios estudios han reportado que los fármacos usados para el tratamiento de la depresión como son: los antidepresivos tricíclicos, los IMAO, los antidepresivos atípicos y los ISRS, fueron efectivos en reducir esta conducta en los roedores (Porsolt et al., 1977).

De acuerdo con el paradigma de Detke et al. (1995), el procedimiento de la PNF consta de dos sesiones: *la pre-prueba* (15 min de nado forzado) que se realiza antes del tratamiento y tiene la finalidad de inducir un estado de desesperanza en el roedor y *la prueba* (5 min de nado forzado), que se realiza veinticuatro horas después de la pre-prueba, en ella se evalúan las conductas pasivas y activas de los roedores. Las conductas evaluadas en esta prueba son: **a)** inmovilidad, conducta pasiva que se caracteriza por los movimientos mínimos necesarios realizados por el roedor para mantenerse a flote; **b)** nado, se caracteriza por los movimientos de desplazamiento o buceo del roedor en el cilindro y **c)** escalamiento, definido como los movimientos vigorosos y persistentes de las extremidades anteriores del roedor sobre las paredes del cilindro, intentando escalar o trepar. Las dos últimas conductas son consideradas conductas activas (ver Figura 8).

La reducción de la inmovilidad a consecuencia de un tratamiento farmacológico refleja respuesta antidepresiva, mientras que los cambios en el nado y el escalamiento permiten identificar el mecanismo de acción primario de los fármacos evaluados, es decir, un incremento en el nado indica la activación del sistema serotoninérgico mientras que el aumento del escalamiento indica la activación del sistema catecolaminérgico.

CONDUCTAS EN LA PNF

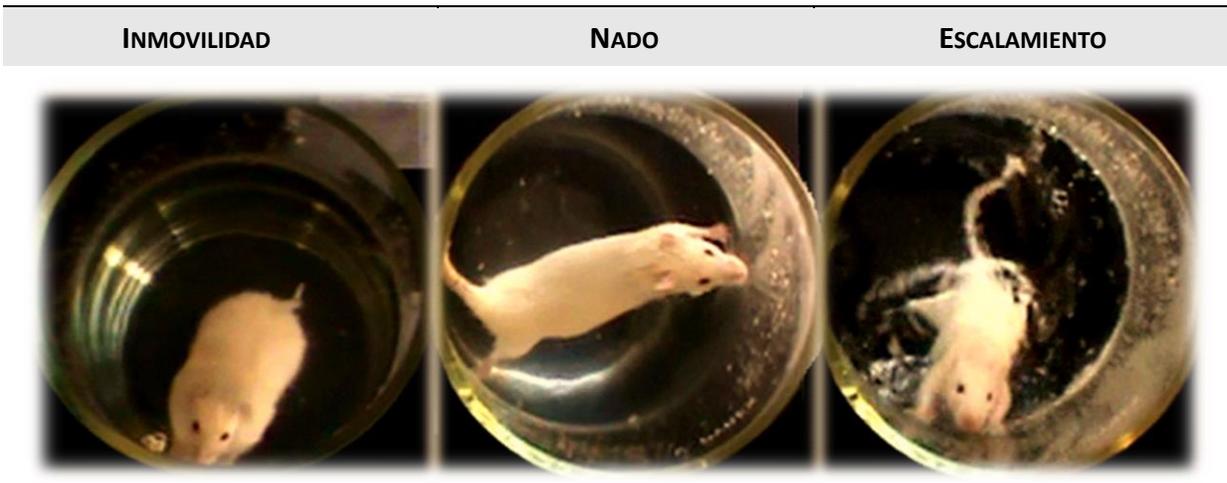


Figura 8. Conductas evaluadas en la PNF de acuerdo a la modificación de Detke et al., 1995.

Generalmente, la PNF se acompaña de la prueba de campo abierto (PCA), que tiene la finalidad de evaluar el efecto del tratamiento farmacológico sobre la actividad motora del roedor, el resultado de esta prueba permite decidir si los resultados observados en la PNF son específicos de una acción tipo antidepresiva del fármaco. Así, un fármaco que altere la coordinación motora del roedor pudiera generar resultados inadecuados en la PNF; al respecto, se ha descrito que el tratamiento con anfetaminas reduce la conducta de inmovilidad en roedores sometidos a la PNF, sugiriendo que estos fármacos tienen actividad tipo antidepresiva, sin embargo, la evaluación de la actividad motora de los animales indicó que tal efecto se explica por un incremento en la actividad locomotora generalizada de las ratas y no por los efectos tipo antidepresivos del fármaco (Prut y Belzung, 2003). Así, podemos destacar la importancia del uso de la PCA en el estudio de la actividad tipo antidepresiva de nuevos compuestos en la PNF.

III. JUSTIFICACIÓN

El ciclo de vida de la mujer podría clasificarse en dos fases, la fase reproductiva y la no reproductiva, durante esta transición, se presentan etapas como la perimenopausia y postmenopausia, etapas en donde la mujer está más propensa a padecer alteraciones psiquiátricas como la depresión.

La terapia de restitución hormonal (TH) con estrógenos, se usa en la clínica para aliviar los síntomas de la menopausia, además, puede reducir los síntomas depresivos y por lo tanto mejorar la calidad de vida de la mujer. No obstante, su uso prolongado tiene efectos colaterales que limitan sus beneficios. En este sentido, es importante explorar otros compuestos con actividad estrogénica que no presenten estos efectos adversos y así poder generar una alternativa de TH.

Una opción importante son los estrógenos sintéticos denominados 17β -AEs: prolame y pentolame, éstos son dos compuestos que comparten propiedades estrógenicas con el E_2 , tanto en conductas reproductivas como en ensayos *in vitro*; adicionalmente, estos 17β -AEs producen una acción anticoagulante, contrario a lo reportado para el E_2 , esta particularidad podría representar una ventaja terapéutica adicional como TH. Una característica importante del E_2 como TH en mujeres menopáusicas es que presenta efecto antidepressivo; de este modo, para dar mayor soporte al uso de los 17β -AEs como una alternativa de TH se debe probar que estos compuestos presenten actividad antidepressiva.

Por tal motivo, en la presente investigación se evaluó el efecto tipo antidepressivo de prolame y pentolame en un modelo animal de depresión (PNF).

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Explorar si los 17β -AEs (prolame y pentolame) producen efecto de tipo antidepresivo en ratas hembra ovariectomizadas, evaluadas en un modelo animal de depresión.

Objetivos particulares

- I. Determinar si prolame y pentolame producen acciones tipo antidepresivas en ratas hembra ovariectomizadas en la prueba de nado forzado.
- II. Comparar si el efecto tipo antidepresivo de prolame y pentolame es similar al del estrógeno de origen natural E_2 .
- III. Analizar si los RE participan en el efecto tipo antidepresivo de prolame y pentolame.

V. HIPÓTESIS

- I. Prolame y pentolame tienen efectos farmacológicos similares a los del E_2 , por lo tanto, se espera que también produzcan la acción tipo antidepresiva en ratas hembra ovariectomizadas en el modelo de nado forzado.
- II. El efecto tipo antidepresivo de prolame y pentolame será similar al producido por el E_2 .
- III. La acción tipo antidepresiva de prolame y pentolame será mediada por los RE.

VI. MÉTODO

Sujetos

Para este estudio se utilizó una muestra de 160 ratas hembra de la cepa Wistar, de 3 meses de edad, con un peso de 250-270 g. Los roedores se alojaron en cajas de acrílico (43 x 34 x 19 cm), en grupos de 5-6 ratas por caja, con alimento y agua *ad libitum* y en ciclo invertido de luz/oscuridad (12/12 horas, la iluminación se encendió a las 22:00 horas). El cuidado y manejo de los animales durante los experimentos se llevó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana para Animales de Experimentación (NOM-062-Z00-1999). Todas las ratas fueron proporcionadas por el bioterio del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM).

Instrumentos y Material

Para la ovx utilizamos:

- Báscula triple barra (OHAUS)
- Jeringas (3 mL)
- Instrumental quirúrgico básico: bisturí, pinzas de disección, agujas curvas con punta diamante, tijeras, hilo de seda no absorbible (#000), gasas, algodón, guantes de látex, pinzas hemostáticas, porta agujas.
- Solución antiséptica (GERMISIN[®])
- Antiséptico de uso externo (ANTIBENZIL[®])
- Tribromoetanol al 2% (Fluka)

En la PNF empleamos:

- Cilindros de vidrio (PIREX[®]) 20 x 45 cm.
- Agua a temperatura de 23-25°C
- Termómetro (BRANNAN)
- Cámara de video (SONY)
- Cronometro (RADIO SHAK)

Para la PCA usamos:

- Un equipo automatizado armado de una caja de acrílico (45 x 35 x 45 cm), un sensor infrarrojo y una computadora con el Software IRLE-8811 (PanLab).
- Foco de vela (40 W).
- Solución limpiadora (15 mL de etanol, 0.5 mL de amoníaco, 5 mL de isopropanol, 10 mL de Pinol®, 10 mL de extran, y se aforó a 1L)

En la preparación de cada reactivo ocupamos:

- Papel encerado
- Parafilm
- Balanza analítica (OHAUS),
- Agitador magnético (VWR)
- Sonicador (TRANSSONIC DIGITALS, ELMA)
- Frascos de vidrio (20 mL)
- Matraz aforado 100mL

Reactivos

Los 17β -AEs [Prolame, 17β -(3-hidroxi-1-propilamino)- 1,3,5(10)-estratrien-3-ol] y [Pentolame, 17β -(5-hidroxi-1-pentilamino)- 1,3,5(10)-estratrien-3-ol] que se usaron en esta investigación fueron proporcionados por el laboratorio de Farmacología Endocrina de la Facultad de Medicina (UNAM) y se obtuvieron por síntesis a partir de estrona (Fernández-G et al., 1985). El E_2 fue adquirido en Sigma-Aldrich (No. Cat. E8875); el tmx fue sintetizado y proporcionado por el Instituto de Química de la UNAM.

Las hormonas y el tmx se disolvieron en aceite de maíz (1·2·3). Todas las sustancias se administraron por vía subcutánea, utilizando aceite de maíz como vehículo, a un volumen de 0.2 mL/ rata para el E_2 y los 17β -AEs y 0.1 mL/kg para el tmx.

Escenario

Los experimentos se realizaron en las instalaciones del laboratorio de Farmacología Conductual del INPRFM, en cuartos independientes, equipados con los materiales para realizar la PNF y la PCA. Las pruebas se realizaron en un horario de 12:00 - 17:00 horas.

Procedimiento

Ovariectomía (ovx)

Con la finalidad de eliminar la principal fuente de estrógenos endógenos, las ratas fueron sometidas a una ovx. El procedimiento quirúrgico de la ovx consistió en anestésiar a la rata con tribromoetanol al 2% (10 mL/kg, intraperitoneal), un anestésico quirúrgico de corta duración (15-20 min) que provoca poca depresión respiratoria en los roedores. Posteriormente, se afeitó y desinfectó con agua destilada y yodo el área ventral baja del roedor, después se realizó una incisión longitudinal con el bisturí en la piel y en el músculo (aproximadamente de 1 cm de longitud). Con ayuda de unas pinzas se expusieron los oviductos, los cuales junto con la arteria ovárica se sujetaron y ligaron con sutura quirúrgica; posteriormente se seccionó el oviducto por debajo de los ovarios, para extirparlos. El músculo se suturó con punto de cruz y la piel con punto de jareta; se desinfectó el área abdominal con yodo (Isodine) y los animales se dejaron reposar por tres semanas para permitir la cicatrización, recuperación y disminución de los niveles plasmáticos de estrógenos (Walf y Frye, 2005b).

Prueba de nado forzado

Para evaluar el efecto tipo antidepresivo de los 17β -AEs se utilizó la versión modificada de la PNF (Detke et al., 1995; 1997); que consistió en dos sesiones, la primera sesión (pre-prueba) duró 15 minutos y 72 horas después la segunda sesión (la prueba) duró 5 minutos y fue videograbada.

En esta última sesión se evaluó la frecuencia en la que se presentaron las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento, en intervalos de 5 segundos. Por cada rata se obtuvo un registro con 60 conductas (o cuentas) por 5 minutos de prueba. Los resultados se expresaron como media \pm error estándar (E.E.M).

Prueba de campo abierto

En esta prueba se registró la actividad ambulatoria horizontal total de cada roedor, durante un período de 5 minutos en intervalos de 1 minuto. Los resultados se expresaron como media \pm E.E.M.

Diseño experimental

Experimento 1. Efecto de los 17β -AEs en la PNF

La finalidad de este experimento fue determinar si los 17β -AEs producen un efecto tipo antidepresivo similar al del E_2 (Estrada-Camarena et al., 2003). Para ello, las ratas hembra ovariectomizadas se sometieron a la pre-prueba de nado forzado y después se asignaron aleatoriamente a grupos independientes. Cada grupo recibió diariamente por tres días (tratamiento sub-crónico) 3 inyecciones subcutáneas de prolame o pentolame (a dosis de 10, 20, 50, 100 o 200 μ g/rata), E_2 (a dosis de 5, 10 o 20 μ g/rata) o vehículo (aceite).

La primera inyección se realizó inmediatamente después de la pre-prueba, la segunda administración se aplicó 24 horas después de la primera inyección, mientras que la última se aplicó 4 horas antes de la PNF. Posteriormente los roedores fueron evaluados en la PCA y terminada ésta, se les expuso a la PNF (ver Figura 9). El diseño experimental fue transversal, con grupos independientes, teniendo como factor: la dosis.

El esquema de tratamiento se seleccionó con base en la literatura (Lemini et al., 2005b; Lemini y Canchola, 2009) y a un estudio piloto realizado en el laboratorio. El número de animales para cada grupo fue de 8-10 ratas.

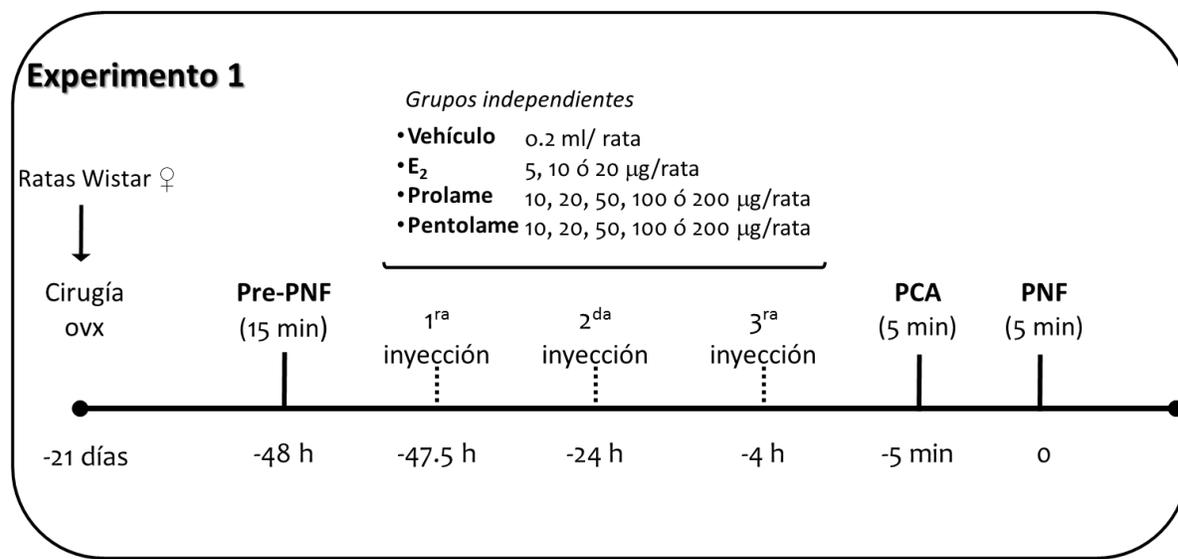


Figura 9. Diseño experimental para explorar el efecto tipo antidepressivo del E₂ y los 17β-AEs.

Experimento 2. Participación de los RE en el efecto tipo antidepressivo de los 17β-AEs

El objetivo de este experimento fue determinar la participación de los RE en el efecto tipo antidepressivo del E₂ y prolame, el único 17β-AE que produjo tal efecto en la PNF. Para este caso, se usó tmx, un antagonista que bloquea ambos subtipos de RE (α o β) en el SNC a la dosis de 15mg/kg (Walf y Frye, 2005a; Lund et al., 2005). Las ratas hembra, fueron tratadas de manera sub-crónica, de la manera indicada para el experimento 1; con la diferencia de que estos animales en cada administración recibieron dos inyecciones consecutivas:

- | | | | | | |
|-------------|---|---------------------------|-------------|---|---------------------------|
| a) vehículo | + | vehículo | e) vehículo | + | prolame 50 µg/rata |
| b) tmx 15 | + | vehículo | f) tmx 15 | + | E ₂ 10 µg/rata |
| c) vehículo | + | E ₂ 10 µg/rata | g) tmx 15 | + | prolame 20µg/rata |
| d) vehículo | + | prolame 20 µg/rata | h) tmx 15 | + | prolame 50µg/rata |

El diseño experimental fue transversal (como se ilustra en la figura 10), con grupos independientes, teniendo como factores: la hormona y el tmx. El número de animales para cada grupo fue de 7-9 ratas.

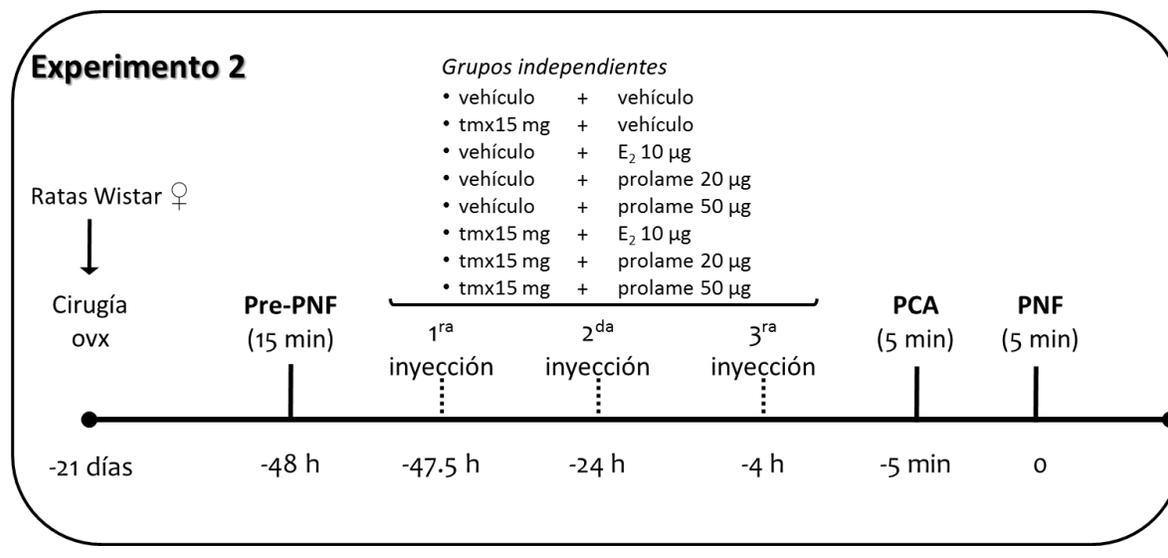


Figura 10. Diseño experimental para explorar la participación de los RE en el efecto tipo antidepressivo de prolame.

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos fueron expresados como media y error estándar (\pm E.E.M.). El análisis estadístico de los resultados del experimento 1 se hizo mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía para grupos independientes, teniendo como factor la dosis; posteriormente se usó la prueba Tukey como *posthoc* para hacer comparaciones múltiples. En el experimento 2, los resultados se analizaron con un ANOVA de dos vías, teniendo como factores las hormonas y el tmx; posteriormente se realizó la prueba Tukey para comparaciones múltiples. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SigmaPlot, Versión 11.

VII. RESULTADOS

Experimento 1. Evaluación del efecto tipo antidepresivo del E₂ y de los 17β-AEs

La Figura 11 muestra el efecto del E₂ y los 17β-AEs sobre la conducta pasiva (inmovilidad) y las activas (nado y escalamiento) de la PNF. El ANOVA de una vía, para cada hormona (tomando como factor la dosis), nos indicó que la inmovilidad (Figura 11A) fue afectada por el E₂ ($F_{3,30}=19.66$, $p<0.001$) y el prolame ($F_{5,42}= 9.09$, $p<0.001$) pero no por el pentolame ($F_{5,40}= 0.71$, $p=0.613$). Asimismo, la prueba Tukey señaló que la dosis de 10 µg/rata de E₂ ($p<0.001$) disminuyó significativamente la inmovilidad respecto al grupo vehículo, mientras que para el caso de prolame, este efecto se encontró a las dosis 20 µg/rata ($p=0.034$) y 50 µg/rata ($p<0.001$).

En relación a la conducta de nado (Figura 11B), el análisis estadístico señaló que el tratamiento con E₂, prolame o pentolame ($F_{3,30}=9.38$, $p<0.001$; $F_{5,42}=7.87$, $p<0.001$; $F_{5,40}= 4.398$, $p=0.003$; respectivamente) afectó este parámetro. Del mismo modo, la prueba *post hoc* indicó que el E₂ a la dosis de 10 µg/rata ($p<0.001$) y el prolame a la dosis de 50 µg/rata ($p=0.014$) incrementaron significativamente el nado; mientras que pentolame a la dosis de 50 µg/rata ($p=0.036$) y 200 µg/rata ($p=0.021$), redujo dicha conducta.

Para la conducta de escalamiento (Figura 11C), el análisis estadístico, no indicó diferencias significativas determinadas por los diferentes tratamientos hormonales (ANOVA de una vía: E₂: $F_{3,30}=2.05$, $p=0.128$; prolame: $F_{5,42}=1.16$, $p=0.343$ y pentolame: $F_{5,40}=0.57$, $p=0.072$).

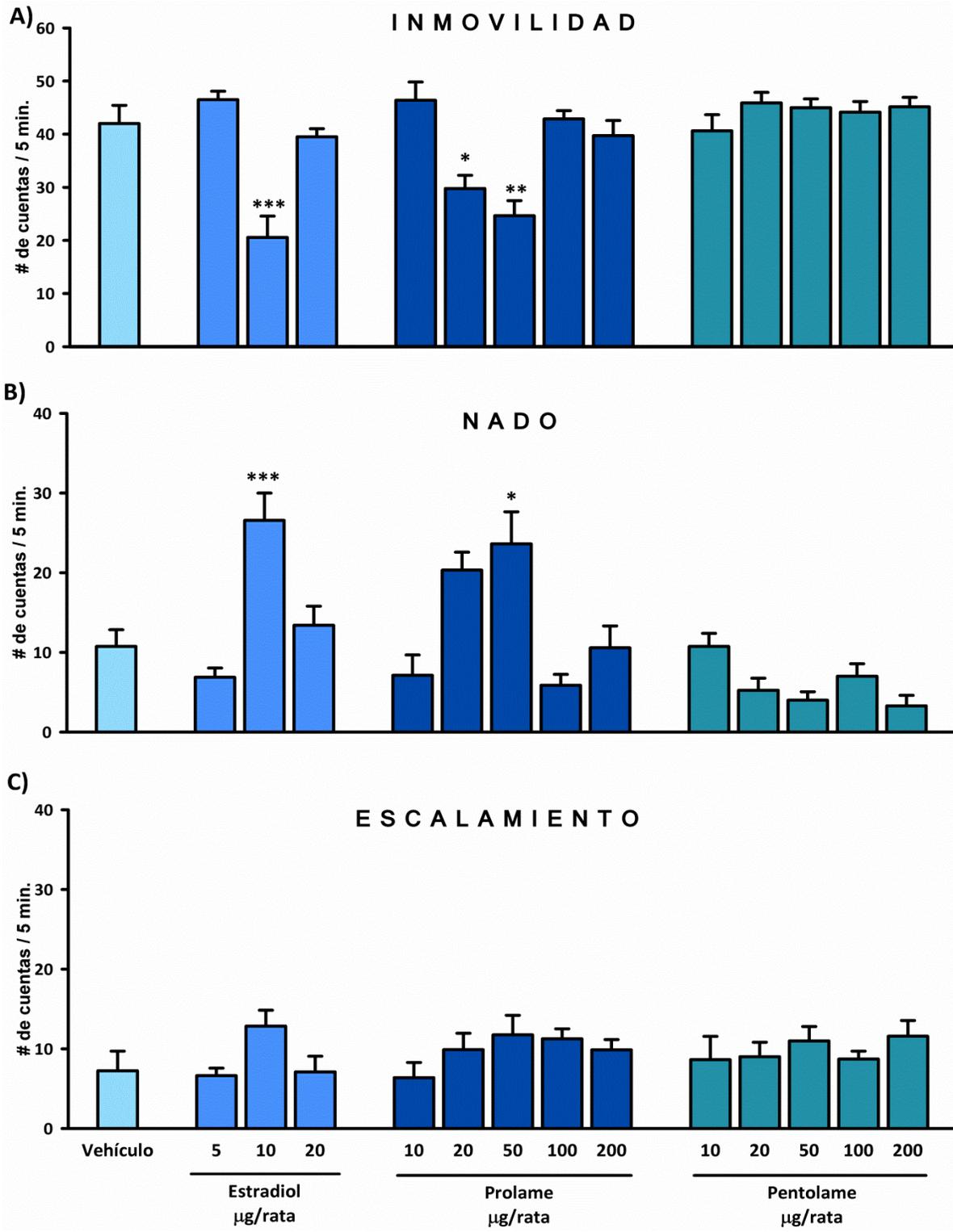


Figura 11. Curva dosis respuesta del efecto antidepresivo del E₂ y los 17β-AEs en la PNF. Los datos están expresados en media ± E.E.M. Resultados de la prueba de Tukey: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 vs vehículo.

Finalmente, en la figura 12 se ilustra el efecto de los tratamientos sobre los movimientos ambulatorios de la rata en la PCA; ninguno de ellos produjo efectos estadísticamente significativos sobre la conducta motora de la rata (E_2 : $F_{3,29}=1.17$, $p=0.335$; prolame: $F_{5,42}=2.71$, $p=0.33$ y pentolame: $F_{5,40}=0.70$, $p=0.627$).

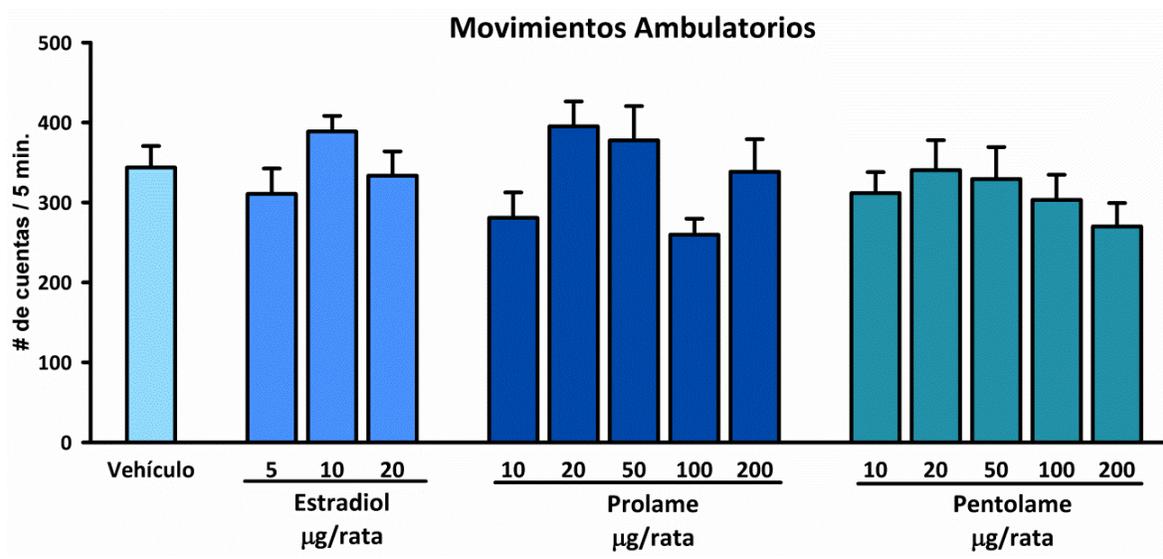


Figura 12. Efecto del E_2 y los 17β -AEs sobre la conducta motora en la PCA. Los datos están expresados como media \pm E.E.M.

Experimento 2. Participación de los RE en el efecto tipo antidepresivo de prolame.

En la Figura 13 se muestra el efecto agudo del tmx, un antagonista para los RE, sobre la acción tipo antidepresiva de E_2 y prolame (20 y 50 $\mu\text{g/rata}$) en la PNF. El ANOVA de dos vías, que incluye los factores hormona y tmx, nos indicó que la conducta de inmovilidad (figura 13A) fue afectada por la hormona ($F_{3,60}=19.40$, $p<0.001$), el tmx ($F_{1,60}=41.58$, $p<0.001$) y la interacción de ambos factores ($F_{3,60}=5.70$, $p=0.002$).

Asimismo, la prueba de Tukey señaló que el E₂ ambas dosis de prolame redujeron significativamente la inmovilidad ($p < 0.001$ para todos los casos), siendo el E₂ más efectivo que prolame 20 y 50 $\mu\text{g/rata}$ ($p=0.003$ y $p=0.009$, respectivamente); mientras tanto, la reducción inducida por las dos dosis de prolame son equivalentes ($p=0.936$). Respecto a la acción del tmx, este fármaco *per se* no afectó la inmovilidad ($p= 0.689$), pero si bloqueó el efecto de E₂ ($p < 0.001$), prolame 20 $\mu\text{g/rata}$ ($p < 0.001$) y prolame 50 $\mu\text{g/rata}$ ($p=0.021$) sobre esta conducta.

En relación a la conducta de nado (Figura 13B), el ANOVA de dos vías señaló que esta conducta fue afectada por las hormonas ($F_{3,60}=14.63$, $p < 0.001$), el tmx ($F_{1,60}=43.87$, $p < 0,001$) y por la interacción de ambos factores ($F_{3,60}=3.78$, $p=0.015$). El análisis *post hoc* indicó un incremento significativo del nado debido al tratamiento con E₂ ($p < 0.001$) y prolame 20 $\mu\text{g/rata}$ ($p < 0.001$) pero no con prolame 50 $\mu\text{g/rata}$ ($p=0.071$). Con respecto a la eficacia, E₂ 10 $\mu\text{g/rata}$ y prolame 20 $\mu\text{g/rata}$ son equiparables ($p=0.399$), prolame 50 $\mu\text{g/rata}$ es menos eficaz que E₂ ($p=0.005$); mientras que entre las dos dosis de prolame son equivalentes ($p=0.170$). En relación al efecto del tmx, este antagonista *per se* no afectó el nado ($p=0.212$), sin embargo, su interacción con E₂ ($p < 0.001$) prolame 20 ($p < 0.001$) y prolame 50 ($p=0.041$) disminuyó significativamente esta conducta. Con respecto al escalamiento (Figura 13C), nuestro análisis estadístico ANOVA de dos vías indicó que ni las hormonas ($F_{3,60}= 2.382$, $p= 0.078$), ni el tmx ($F_{1,60}= 0.601$, $p= 0.441$) ni la interacción de ambos factores ($F_{3,60}= 2.045$, $p= 0.117$) afectaron la conducta.

En relación a la conducta ambulatoria, la Figura14 ilustra la acción del tmx sobre la PCA. El ANOVA de dos vías no indicó efecto del tratamiento con las hormonas ($F_{3,60}=1.801$, $p= 0.157$), el tmx ($F_{1,60}=1.742$, $p= 0.192$) o la interacción de ambos factores ($F_{3,60}=0.505$, $p= 0.681$) sobre la actividad motora del roedor en esta prueba.

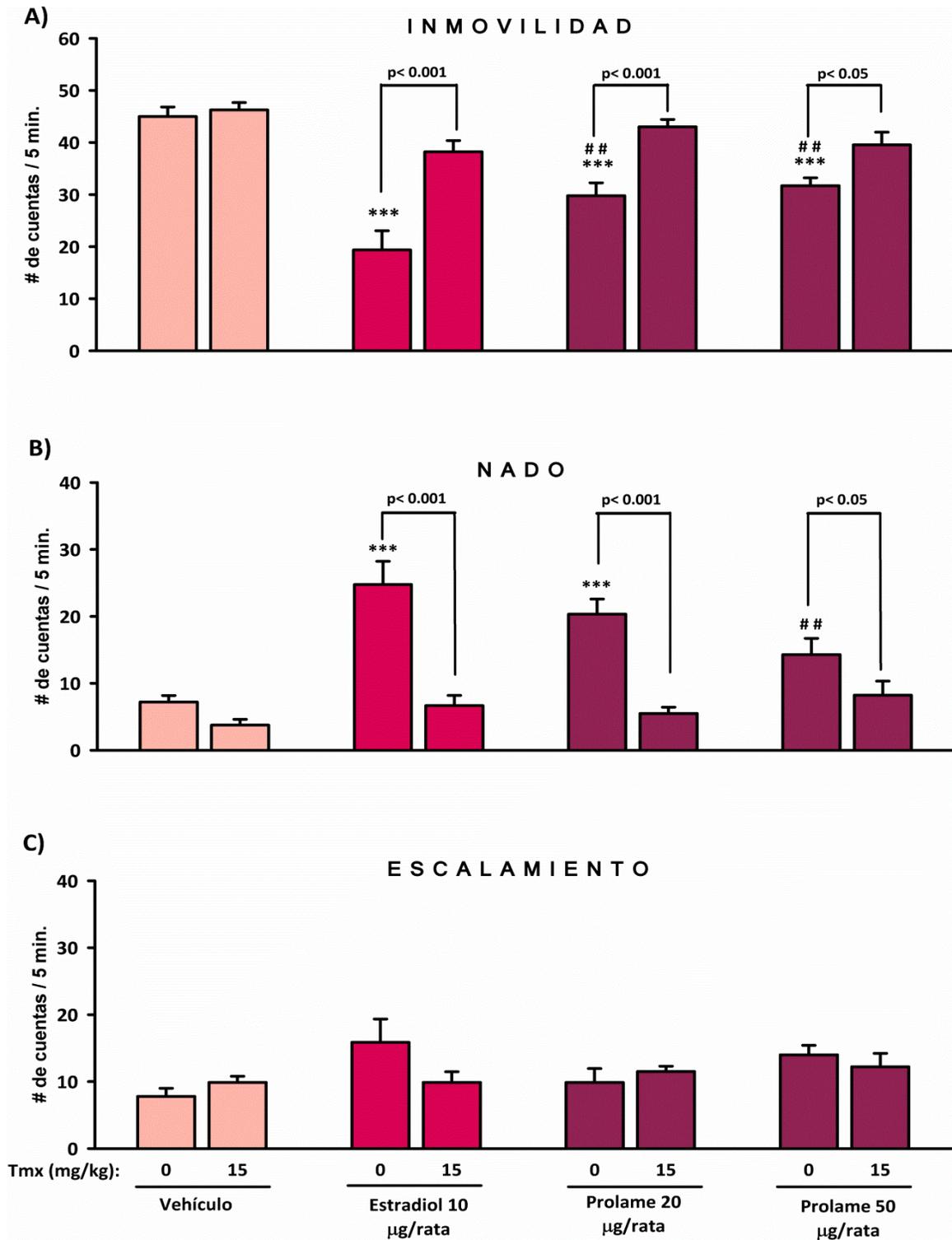


Figura 13. Efecto del tmx sobre la acción tipo antidepresiva del E₂ y prolame en la PNF. Los datos están expresados como media ± E.E.M. Resultados de la prueba de Tukey: *** p < 0.001 vs vehículo; ## p < 0.01 vs E₂.

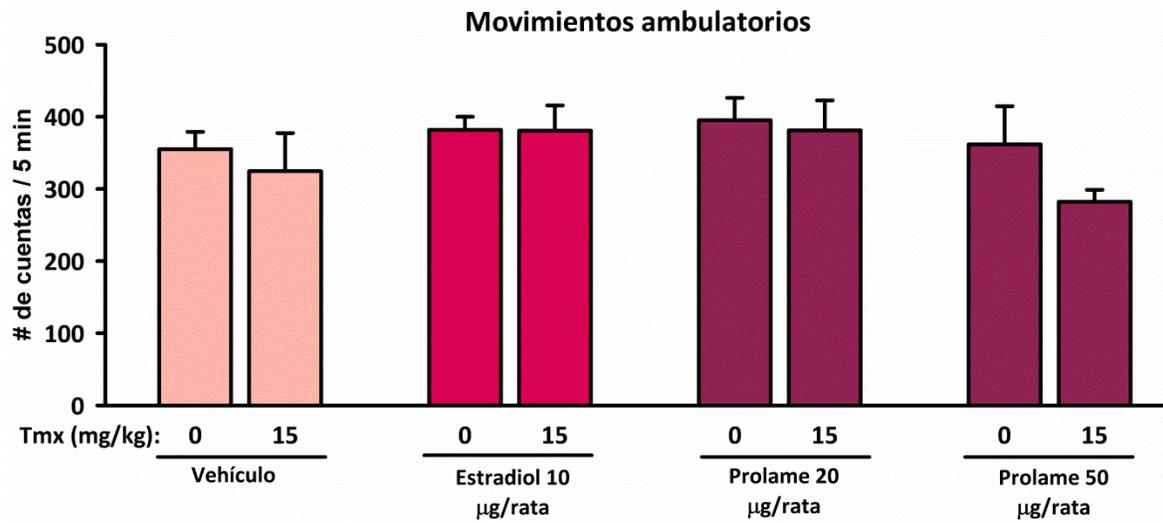


Figura 14. Efecto del tmx, E₂ y prolame en la actividad ambulatoria de la PCA. Los datos están expresados como media ± E.E.M.

VIII. DISCUSIÓN

En el presente estudio caracterizamos el efecto de tipo antidepresivo de dos 17β -AEs: prolame y pentolame, utilizando para ello un modelo animal sensible a fármacos y hormonas esteroides con actividad antidepresiva. Asimismo, en este modelo analizamos la participación de los RE en el efecto tipo antidepresivo del prolame, único 17β -AE con esta acción.

Ovx como modelo de postmenopausia

Para simular un estado endócrino semejante a la postmenopausia en la mujer, la investigación básica utiliza procedimientos como la ovx en roedores hembra (Rachman et al., 1998; Estrada-Camarena et al., 2003; Walf et al., 2004; Bekku et al., 2006).

Los hallazgos experimentales muestran que las ratas ovariectomizadas, al igual que las mujeres menopáusicas, experimentan cambios funcionales como la pérdida de la densidad ósea, aumento de la temperatura y de la grasa corporal, cambios en la ingesta de alimentos, además de alteraciones en la conducta tipo depresiva y sexual (Okada et al., 1997; Rachman et al., 1998; Estrada-Camarena et al., 2003; Walf et al., 2004).

Otra evidencia que apoya al modelo de la ovx como modelo de postmenopausia es que el tratamiento de estos animales con E_2 y EE_2 induce efectos tipo antidepresivos en la PNF (Estrada-Camarena et al., 2003; Walf y Frye, 2005b; Walf et al., 2009); este hecho concuerda con estudios clínicos y epidemiológicos que indican que el uso de las THs con diferentes estrógenos, como E_2 , EE_2 y estrógenos equinos conjugados, disminuye los síntomas depresivos en la mujer durante la menopausia (Freeman et al., 2006; Parry, 2008; Ryan et al., 2008; Soares y Zitek, 2008).

Las similitudes de las alteraciones fisiológicas y conductuales en la rata ovariectomizada con los signos y síntomas de la mujer durante la menopausia, resaltan que la ovariectomía es un procedimiento adecuado para simular esta etapa y para evaluar alternativas de THs.

La PNF como modelo para la evaluación de fármacos y hormonas esteroideas con actividad antidepresiva

La PNF es uno de los modelos animales más utilizados en el estudio de la depresión, este modelo simula desesperanza y cuenta con criterios de validez (apariciencia, predictiva y etiológica) que lo sustentan ampliamente y lo vuelven una herramienta importante para estudiar las bases biológicas de la depresión y para detectar el potencial antidepresivo de nuevos fármacos o tratamientos hormonales (Cryan et al., 2005).

Reiterados estudios básicos en roedores hembra ovariectomizadas, sustentan el uso de la PNF como modelo animal para indagar el efecto de fármacos y hormonas con potencial antidepresivo. (Shors y Leuner 2003; Walf y Frye, 2005; Estrada-Camarena et al., 2008). Por mencionar algunos, Rachman et al., (1998) reporto que en la PNF, las ratas (Sprague-Dawley) tratadas por 7 días con benzoato de estradiol, indujo un efecto tipo antidepresivo. Estrada-Camarena et al. (2003) encontraron la acción tipo antidepresiva con otras hormonas (E_2 o EE_2), en otra cepa de ratas (Wistar) y con un tratamiento diferente (1 inyección) al usado por Rachman; estos autores también encontraron que los fármacos antidepresivos fluoxetina y desipramina disminuyen la inmovilidad en la PNF, similar a lo encontrado por las hormonas antes descritas.

Con estas bases, es posible destacar que el modelo de nado forzado es una herramienta útil para estudiar la neurobiología de la depresión y su tratamiento ya que simula uno de los síntomas importantes de la depresión, la desesperanza, que se controla o disminuye al utilizar fármacos y/o hormonas con

actividad antidepresiva, lo que refuerza además la idea de que esta conducta es reflejo de un estado semejante a la pérdida de la motivación en el humano.

Efectos del E₂ sobre las conductas en la PNF

Un gran número de estudios muestra que el tratamiento con E₂ reduce la conducta de desesperanza y aumenta las conductas activas en la PNF (Shors y Leuner 2003; Estrada-Camarena et al., 2003; Frye et al., 2005; Walf y Frye, 2005b; Estrada-Camarena et al., 2008; Walf et al., 2009). Los resultados del presente trabajo confirman el efecto tipo antidepresivo del E₂, aun cuando se utilizó en un tratamiento sub-crónico (tres inyecciones) en vez de los tratamientos agudos (Estrada Camarena et al., 2003) y crónicos (Rachman et al., 1998) ya descritos.

Respecto a las dosis de E₂ evaluadas en el presente estudio, la dosis efectiva que produjo el efecto tipo antidepresivo fue la dosis intermedia (10 µg/rata), similar a lo reportado en otros estudios a la misma dosis de E₂, independientemente de la administración aguda, sub-crónica o crónica (Rachman et al., 1998; Estrada-Camarena et al., 2003; Martínez-Mota et al., 2008; Walf y Frye, 2004); mientras que, las otras dosis de E₂ (más baja y más alta que la efectiva) carecieron del efecto tipo antidepresivo. Este perfil farmacológico es similar al reportado por otros autores, donde dosis sub- o supra-fisiológicas de E₂ no tienen efecto antidepresivo, incluso las dosis supra-fisiológicas pueden ser deletéreas (Holmes et al., 2002; Galea et al., 2002; Walf y Frye, 2005b).

De manera similar a lo encontrado en el presente estudio, varios reportes de investigaciones básicas indican que el E₂ reduce la conducta de inmovilidad en la PNF a expensas de incrementar las conductas activas; generalmente aumenta el nado, sin modificar el escalamiento (Estrada-Camarena et al., 2003; 2004). En algunos casos pueden presentarse cambios en ambas conductas activas, esto depende de factores como el sexo; por ejemplo, Martínez-Mota et al., 2008, reportaron que ratas macho orquitectomizados y con tratamiento de E₂,

presentaron el efecto tipo antidepresivo, cambios en el nado y escalamiento en la PNF.

Se ha sugerido que el aumento en el nado, como consecuencia de un tratamiento farmacológico, denota la activación serotoninérgica en el SNC (Detke et al., 1995); esto implicaría que el efecto tipo antidepresivo del E₂ observado en las ratas ovariectomizadas, esta mediado por la activación del sistema serotoninérgico. Esta idea se basa en lo reportado para la fluoxetina (un fármaco antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptura de serotonina) cuyo efecto terapéutico está mediado por el sistema serotoninérgico; el tratamiento con este antidepresivo en ratas hembra ovariectomizadas genera una disminución de la inmovilidad y un aumento del nado en la PNF (Detke et al., 1995), este perfil conductual es semejante al encontrado para el E₂ en el presente trabajo.

Nuestros resultados corroboran que el E₂ disminuye la conducta de desesperanza, es decir produce un efecto tipo antidepresivo y puede ser utilizado como un tratamiento de referencia útil para comparar el efecto de los 17β-AEs.

Efectos de los 17β-AEs en la PNF

Las investigaciones sobre las acciones de los 17β-AEs reportan que, aunque con una potencia farmacológica más baja, estos compuestos producen los efectos característicos del E₂ sobre el tejido periférico y central, las conductas tipo ansiedad y la cognición de roedores hembra (Lemus et al., 1998; Jaimez et al., 2000; Lemini y Canchola, 2009; Nissen et al., 2012). Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que evalúen el efecto tipo antidepresivo de estos compuestos.

Atendiendo este punto, en el presente trabajo encontramos que prolame produjo un efecto tipo antidepresivo en la PNF, similar a lo reportado para E₂; mientras que en pentolame no se observó esta acción. Esta diferente acción de

cada 17β -AE podría relacionarse con su potencia farmacológica para producir sus efectos.

Existen estudios básicos que destacan que los 17β -AEs producen un efecto determinado con una potencia distinta. Así, Lemini et al. (2009) describieron que la administración aguda (una inyección) de prolame y pentolame estimuló la conducta de lordosis, pero la diferencia estribó en que para prolame se requirió una menor dosis (268 $\mu\text{g/rata}$) que para pentolame (1037 $\mu\text{g/rata}$) para producir el efecto, es decir, fue necesaria una dosis aproximadamente tres veces mayor de pentolame para inducir la receptividad sexual en la hembra. Nissen et al. (2012) reportaron que un tratamiento de 4 semanas de E_2 a dosis de 50 $\mu\text{g/kg}$ revertió el efecto ansiogénico y la memoria de ratas ovariectomizadas, mientras que prolame lo hizo a dosis 60 $\mu\text{g/kg}$. Lo anterior podría sugerir que la falta de efecto antidepressivo de pentolame se debe a que no se evaluó una dosis suficientemente alta. Sin embargo, esta hipótesis se descarta por el hecho de que la dosis más alta de pentolame (200 $\mu\text{g/rata}$) es 10 o 4 veces más alta que las dosis efectivas de prolame (20 y 50 $\mu\text{g/rata}$) y no produjo efecto tipo antidepressivo.

Otra posible explicación para la diferencia de efectos antidepressivos entre prolame y pentolame puede radicar en la afinidad por los RE. Jaimez et al. (2000) reportaron que el E_2 , estimuló la transcripción mediante su acción sobre los RE (α o β) a una concentración de 0.04 nM (para $RE\alpha$) y 0.21 nM (para $RE\beta$); mientras que para ejercer este efecto con los 17β -AEs se requirieron dosis más altas, siendo las de pentolame mayores a las de prolame (pentolame vs prolame: 4.7 nM vs 1100 nM para $RE\alpha$ y 90 nM vs 910 nM para $Er\beta$). Estos estudios permitieron observar que las concentraciones para la activación a RE de prolame son más parecidas a las concentraciones del E_2 .

Por otro lado, se sabe que el efecto tipo antidepressivo de los estrógenos involucran la participación de los $RE\beta$ (Walf et al., 2004), por lo que es posible que

la mayor afinidad de prolame por estos receptores, también explique la diferencia en el efecto antidepresivo de prolame y pentolame.

En cuanto al esquema de tratamiento, en un estudio piloto se evaluó el efecto tipo antidepresivo de ambos 17β -AEs administrados de forma aguda (1 inyección) 48 horas antes de la prueba, este esquema de tratamiento mostró ser efectivo para que el E_2 produjera efecto tipo antidepresivo en ratas ovariectomizadas sometidas a la PNF (Estrada-Camarena et al., 2003). Los resultados del estudio piloto indicaron que ninguno de los 17β -AEs tuvo acciones tipo antidepresivas, por lo que fue necesaria la aplicación repetida (3 inyecciones) de prolame y pentolame para producir tal efecto (al menos con prolame). Estos resultados sugieren que una administración crónica de pentolame podría producir un efecto tipo antidepresivo.

Relación estructura-efecto antidepresivo

Una explicación alternativa para la diferencia de efectos antidepresivos entre prolame y pentolame puede radicar en la naturaleza química de cada uno de ellos. Los 17β -AEs estudiados tienen una estructura química similar a los estrógenos naturales, con la diferencia de un grupo amino (-NH-R) en el C_{17} en lugar del grupo alcohol (-OH) del E_2 . El prolame tiene como radical R a un alcohol de 3 carbonos de longitud, mientras que pentolame tiene un alcohol de 5 carbonos de longitud, esto hace que este último presente una estructura química más voluminosa en el C_{17} , lo que podría limitar su interacción con los RE. En concordancia con la hipótesis anterior se puede destacar el efecto tipo antidepresivo de las hormonas en el presente estudio, esto es, en función del efecto antidepresivo se encontró el siguiente orden de potencia $E_2 > \text{prolame} > \text{pentolame}$, lo que se relaciona de manera inversa con la voluminosidad química que presentan estos compuestos en el C_{17} de su estructura ($E_2 < \text{prolame} < \text{pentolame}$). Esta idea además se basa en los efectos prosexuales reportados para prolame y pentolame, semejantes a los inducidos por el E_2 en cuanto a eficacia, pero con una menor potencia farmacológica comenzando con prolame como el

más potente y pentolame el menos potente (Lemus et al., 1998; Jaimez, et al., 2000). La comprobación de esta hipótesis requiere de un estudio detallado de la interacción de los 17β -AEs con los RE.

Efecto del prolame en la actividad ambulatoria de la PNF

La PNF es un modelo animal que evalúa conductas que involucran movimientos coordinados de las extremidades de los roedores y es en función de esta evaluación que se determina si un fármaco examinado tiene o no efecto tipo antidepressivo. De esta manera, un fármaco que altere la coordinación motora del roedor pudiera generar falsos resultados en la PNF.

En el presente estudio, el efecto que mostró prolame en la PNF indicó una actividad tipo antidepressiva específica que no se explica por alteraciones en la actividad motora de las ratas, ya que las dosis de esta hormona que causaron una disminución de la conducta de desesperanza, no incrementaron la actividad ambulatoria de los animales. De manera semejante, la falta del efecto tipo antidepressivo del pentolame pudiera relacionarse con alguna acción sedante o algún deterioro motor generado por esta hormona, sin embargo, ninguna de las dosis usadas de este AE alteró los movimientos ambulatorios de los roedores en la PCA.

Relación del prolame con los receptores a estrógenos

Weiser et al. (2008), destacan que las acciones de los estrógenos están mediadas por la activación de los RE; se conocen 2 sub-tipos de RE (α y β) que se encuentran a nivel periférico y central. Pero su expresión depende del tejido o área del SNC.

Investigaciones sobre los RE han demostrado que los que los RE α tienen una mayor participación en los efectos reproductivos de los estrógenos, mientras que los RE β participan principalmente en las acciones no reproductivas de estos

esteroides (Walf y Frye, 2005a). Asimismo, agonistas de los RE β producen efectos sobre las conductas emocionales y sobre la cognición (Gustafsson, 1999; Weiser et al., 2008) que no son inducidos por los agonistas de los RE α . De acuerdo con esta información, es posible que el efecto tipo antidepresivo del prolame esté mediado por la activación de los RE.

Tmx como antagonista para los RE

El tmx es un SERM que funciona como antagonista o agonista de los RE dependiendo de la dosis empleada, como lo indican estudios que muestran que el tmx bloquea de manera inespecífica los RE en el SNC a una dosis de 15 mg/kg (Lund et al., 2005); mientras que funciona como agonista de los RE a dosis bajas, por ejemplo 1 mg/kg (Lagunas et al., 2011).

Para evaluar si los RE participaban en el efecto tipo antidepresivo de prolame, usamos la dosis de 15 mg/kg (reportada por Lund et al., 2005) para antagonizar dichos receptores y evaluar si revertía la reducción de la conducta de inmovilidad inducida por prolame en la PNF. En este experimento encontramos que tmx *per se* no afectó la coordinación motriz del roedor y tampoco alteró la conducta de desesperanza; este resultado contrasta con lo reportado por Mustafa et al. (2012), quienes encontraron que un tratamiento con tmx a dosis de 5 mg/kg en ratas ovariectomizadas (Sprague Dawley) incrementó el tiempo de inmovilidad en la PNF. Esta discrepancia pudiera explicarse por diferencias en el esquema de tratamiento (3 vs 12 días), la vía de administración (subcutánea vs intraperitoneal) y la cepa de rata (Wistar vs Sprague Dawley).

También se encontró que el efecto tipo antidepresivo de ambas dosis de prolame y del E₂ se bloqueó con la presencia del tmx. Estos resultados nos indican que los RE median el efecto tipo antidepresivo del prolame al igual que del E₂.

El presente estudio no permite elucidar la participación de los subtipos de RE α y β , ya que tmx es un antagonista inespecífico. Por ello, en estudios futuros será necesario usar antagonistas específicos de los subtipos de RE para identificar el papel de cada uno en las acciones de los 17β -AEs.

Implicaciones

La esperanza de vida en la mujer es mayor respecto al hombre, sumado a esto, la OMS, indica que para el 2050 el número de la población longeva aumentará considerablemente, así como los trastornos psiquiátricos, específicamente la depresión. Por lo cual, los tratamientos que permitan mantener y/o mejorar la calidad de vida serán de suma importancia.

Las THs, son una opción terapéutica en la clínica para contrarrestar la depresión en la mujer durante periodos sensibles a las oscilaciones hormonales como son la perimenopausia y postmenopausia, no obstante, varios estudios muestran que la terapia conlleva efectos deletéreos como son el riesgo de cáncer de útero/mama y los eventos tromboembólicos debido a la característica procoagulante de las THs.

La presente investigación permitió añadir el efecto tipo antidepresivo al perfil farmacológico del prolame. Este efecto sumado a sus acciones estrogénicas (en tejidos asociados a la reproducción), anticoagulantes, ansiolíticas, cognitivas y de la conducta sexual en ratas hembra, permiten sustentar la idea de que prolame representa una alternativa como TH, aunque para ello se necesita una investigación más detallada.

IX. CONCLUSIONES

1. La administración sub-crónica de prolame produce un efecto tipo antidepresivo.
2. El efecto antidepresivo de prolame se asemeja al del E₂, pero con la variación de que se produce a dosis mayores que las usadas con el estrógeno natural.
3. El efecto tipo antidepresivo de prolame es modulado por los RE.

X. PERSPECTIVAS

Para elucidar la participación de los RE en el efecto tipo antidepresivo de prolame, sería preciso utilizar un abordaje más puntual que se podría llevar a cabo utilizando antagonistas específicos para cada subtipo de RE (α o β), como el diarilpropionitrilo (DPN), un agonista de los RE β , y con el propilpirazoletriol (PPT), un agonista de los RE α .

Asimismo, se conoce que el estrés, al activar el eje HHA eleva los niveles de corticosterona, que se asocia con el incremento de conductas tipo depresiva y ansiosa; la administración de E₂ regula a este eje disminuyendo las conductas antes señaladas, por lo que sería importante estudiar la relación entre los 17 β -AEs prolame con el eje HHA.

Este estudio se llevó a cabo utilizando ratas adultas jóvenes que fueron ovariectomizadas, para simular un estado postmenopáusico. Sin embargo, sería interesante evaluar el efecto de estos tratamientos en ratas de mediana edad, sin ovx, es decir, con oscilaciones hormonales que reflejarían un estado similar a la perimenopausia.

XI. REFERENCIAS

- American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Angoa P.M. & Rivas A.S. (2006). Acciones protectoras de los estrógenos en el sistema nervioso central. *Rev Fac Med UNAM*, 49: 248-251.
- Barket, J.M. & Galea, A.M. (2009). Sex and regional differences in estradiol content in the prefrontal cortex, amygdala and hippocampus of adult male and female rats. *Gen Comp Endocrinol*, 164: 77-84.
- Barret-Connor, E. (1987). The risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy. *Public Health Reports*. Supplement, 62-65.
- Belló, M., Puentes-Rosas, E., Medina-Mora, M.E. & Lozano, R. (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México*, 47:4-11.
- Bekku, N., Yoshimura, H. & Araki, H. (2006). Factors producing a menopausal depressive-like state in mice following ovariectomy. *Psycho Berl*, 187: 170-80.
- Brambilla, D., McKinlay, S.M. & Johannes, C.B. (1994). Defining perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol*, 140: 1091-1095.
- Brann, D.W. & Mahesh, V.B. (2005). The aging reproductive neuroendocrine axis. *Steroids*, 70: 273-283.
- Brenner, P.F. (1982). The menopause. *Medical Progress West J. Med*, 136: 21-219.
- Brenner, P.F. (1988). The menopause syndrome. *Obstet Gynecol*, 72: 6-11.
- Bromberger, J., Kravitz, H., Wei, H.L., Brown, C., Owens, Y., Cordal, A., Powell, L. & Matthews, K. (2005). History of depression and women's current and functioning during midlife. *General Hospital Psychiatry*, 27: 200-208.
- Burger, H.G. (2008). The Menopausal transition-endocrinology. *J Sex Med*, 5: 2266-2273.
- Burger, H.G., Hale, G.E., Robertson, D.M. & Dennerstein, L. (2007). A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne, women's midlife health project. *Human Reprod Update*, 13: 559-565.

- Burt, V.K. & Stein, K. (2002). Epidemiology of depression. Throughout the female life cycle. *J Clin Psychiat*, 63 (suppl 7): 9-15.
- Brinton, R.D., Chen, S., Montoya, M., Hsieh, D. & Minaya, J., (2000). The estrogen replacement therapy of the women's health initiative promotes the cellular mechanisms of memory and neuronal survival in neurons vulnerable to alzheimer's disease. *Maturitas*, 1: 35-52.
- Caraveo-Anduaga, J., Colmenares, E. & Saldívar, G. (1999). Estudio clínico-epidemiológico de los trastornos afectivos. *Salud Mental*, 22: 7-17.
- Castren, E. (2005). Is mood chemistry? *Nat Rev*, 6: 241-246.
- Cohen, L.S, Soares, CN., Poitras, J. & Shifren, J. (2003). Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: A preliminary report. *Am J Psychiat*, 160: 1519-1522.
- Cohen, L.S., Soares, C.N., Vitonis, A.F., Otto, M.W. & Harlow, B.L. (2006). Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiat*, 63: 385-390.
- Correa, A. (2007). Depresión y estrógenos: ¿Son los estrógenos una opción terapéutica? *Universitas Médica*, 48: 277-290.
- Contreras, C.M. & Marván, M. (1993). El síndrome premenstrual. *Sal Men* 16:33-38.
- Contreras C.M., Molina M.L, Saavedra M. & Martínez-Mota L. (2000). Lateral septal neuronal firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. *Physiol Behav* 68: 279-84.
- Cushman, M., Kuller, L.H., Prentice, R., Rodabough, R.J., Psaty, B.M. & Stafford, R.S. (2004). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*, 292: 1573-80.
- Cryan, J.F., Valentino, R.J. & Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev*, 29:547-569.
- Dalla, C., Pitychoutis P., Kokras, K. & Papadopoulou-Daifoti, Z. (2009). Sex differences in animal models of depression and antidepressant response. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 106: 226-233.
- Dhandapani, K.M. & Brann, D.W. (2001). Protective effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the brain. *Biol Reproduc*, 67: 1379-1385.

- Detke, M.J., Rickels, M. & Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differently produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacol*, 21: 66-72.
- Dudley, E.C., Hopper, J.L., Taffe, J., Guthrie, J.R., Berger, H.G. & Dennerstein, L. (1998). Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climateric*, 1: 18-25.
- Eilertsen, A.L., Sandvik, L., Mowinckel, M.C., Andersen, T.O., Qvigstad, E. & Sandset, (2007a). Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res*, 120: 371-9.
- Eilertsen, A.L., Qvigstad, E., Andersen, T.O., Sandvik, L. & Sandset, P.M. (2006b). Conventional-dose hormone therapy (HT) and tibolone, but not low-dose HT and raloxifene, increase markers of activated coagulation. *Maturitas*, 55: 278-87.
- Escobar, B.C. (2002). Motivación y Conducta: sus bases biológicas. Edit. El Manual Moderno, México, pp. 39-53.
- Estrada-Camarena, E., Fernández-Guasti, A. & López-Rubalcava, C. (2003). Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Psychoneuroendocrinol*, 28: 830-8.
- Estrada-Camarena E., Fernández-Guasti, A. & López-Rubalcava C. (2004). Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacol (Berl)*, 173: 139-45.
- Estrada-Camarena, E., Vega Rivera, N.M., Berlanga, C. & Fernández-Guasti, A. (2008). Reduction in the latency of action of antidepressants by 17 β -estradiol in the forced swimming test. *Psychopharmacol*, 201: 351-360.
- Estrada-Camarena, E., Martínez-Mota, L. & Fernández-Guasti, A. (2011). Sex differences in depression and its treatment. *Psychoneuroendocrinol*, 97-113.
- Estrada-Camarena, E., Fernandez-Guasti, A. & López-Rubalcava, C. (2006). Facilitating antidepressant-like actions of estrogens are mediated by 5-HT_{1A} and estrogen receptors in the rat forced swimming test. *Psychoneuroendocrinol*, 31: 905-914.
- Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Vega-Rivera N, Récamier-Carballo S, & Fernández-Guasti, A. (2010). Antidepressant effects of estrogens: a basic approximation. *Behav Pharmacol*,

- Farquhar, C., Marjoribanks, J., Lethaby, A., Suckling, JA. & Lamberts, Q. (2009). Long term therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 15:CD004143.
- Fernandez-G., J.M, Rubio-Arroyo, M.F., Soriano-García, M., Toscano, R.A. & Pérez, C.M. (1985). Synthesis and molecular structure of prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -yl)-3-hydroxypropylamine; an amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects. *Steroids*, 45: 151-155.
- Fernandez-Guasti, A. & Picazo, O. (1992). Changes in burying behavior during the estrous cycle: effect of estrogen and progesterone. *Psychoneuroendocrinol*, 17: 681-689.
- Figueiredo, F.H., Ulrich-Lai, M.Y., Choi, C.D. & Herman, P.J. (2007). Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292: 1173-1182.
- Fiske A., Wetherell J.L. & Gatz M. (2009). Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*, 5: 363-89.
- Flores-Ramos, M. & Ontiveros-Uribe, M. (2008). Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. *Rev Colomb Psychiat*, 37: 236-246.
- Flores Ramos, M. & Martínez-Mota, L. (2012). Perimenopausia y trastornos afectivos aspectos básicos y clínicos. *Salud Mental*, 3 (5):231-240.
- Freeman, E., Sammel, M., Lin, H. & Nelson, D. (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiat*, 63: 375-382.
- Freeman, E., Mary, D., Sammel, M., Liu, L., Gracia, C., Nelson, D. & Hollander, L. (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiat*, 61:64-70.
- Frye, C.A., Petralia, S.M. & Rhodes, M.D. (2000). Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3 α , 5 α -THP. *Pharmacol Biochem Behav*, 67: 587-596.
- Frye, C.A. & Walf, A.A. (2002). Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. *Horm Behav*, 4: 306-315.

- Galea, L.A., Lee, T.T., Kostaras, X., Sidhu, J.A. & Barr, A.M. (2002). High levels of estradiol impair spatial performance in the morris water maze and increase depressive-like behaviors in the female meadow vole. *Physiol Behav*, 77: 217-225.
- Gomes, M.P. & Deitcher, S.R. (2004). Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*, 164: 1965-76.
- Goodman & Gilman (2003). Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. III. Edit. McGraw-Hill.
- Gustafsson, J.A. (1999). Estrogen receptor β a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol*, 163 (3):379-83.
- Guyton, H. (1997). Tratado de fisiología médica. Edit. Interamericana, McGraw-Hill, España pp. 1009-1127.
- Hall, J. (2004). Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin N Ann*, 33: 637-659.
- Harris, H.A., Katzenellenbogen, J.A. & Katzenellenbogen, B.S. (2002). Characterization of the biological roles of the estrogen receptors, ER α and ER β , in estrogen target tissues in vivo through the use of an ER α -selective ligand. *Endocrinol*, 143: 4172-4177.
- Hao, J., Rapp, P.R., Leffler, A.E., Leffler, S.R., Janssen, W.G., Lou, W., McKay, H., Roberts, J.A., Wearne, S.L., Hof, P.R. & Morrison, J.H. (2006). Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex of aged female rhesus monkeys. *J Neurosci*, 26 (9):2571-2578.
- Higgin, J.R. (1998). Estrogen replacement therapy. *Can Fam Physician*, 35: 1375-1377.
- Holmes, M.M., Wide, J.K. & Galea, L.A. (2002). Low levels of estradiol facilitate, whereas high levels of estradiol impair, working memory performance on the radial arm maze. *Behav Neurosci*, 116: 928-34.
- Jabbi, M., Korf, J., Ormel, J., Kema, I.P. & den Boer, J.A. (2008). Investigating the molecular basis of major depressive disorder etiology: a functional convergent genetic approach. *Ann N Y Acad Sci*, 1148: 42-56.
- Jacobs, H.S. & Loeffler, F.E. (1992). Postmenopausal hormone replacement therapy. *Reg Rev BMI*, 305: 1403-1408.

- Jaimez, R., Cooney, A., Lemus, A., Jackson, K. & Lemini, C. (2000). In vivo estrogen bioactivities and in vitro estrogen receptor binding and transcriptional activities of anticoagulant synthetic 17 β -aminoestrogens. *Steroids*, 73: 59-66.
- Jensvold, M.F. (1995). Non pregnant reproductive-age women, Part I: The menstrual cycle and psychopharmacology. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA (eds.). Psychopharmacol and women. Sex, gender and hormones. *Am Psychiat*, 139-170.
- Lagunas, N., Calmarza-Font, I., Díz-Chaves, Y. & García-Segura, L.M. (2010). Long-Term ovariectomy enhances anxiety and depressive-like behaviors in mice submitted to chronic unpredictable stress. *Horm and Behav*, 58: 786-791
- Lagunas, N., Calmarza-Font, I., Grassi, D. & García-Segura, L.M. (2011). Estrogen receptor ligands counteract cognitive deficits caused by androgen deprivation in male rats. *Horm Behav*, 59: 581-584.
- Lemini, C., Franco, M., Avila, E. & Jaimez, R. (2005a). Contrasting effects of estradiol and 17 β -aminoestrogens on blood clotting time in rats and mice. *Eur J Pharmacol*, 510: 229-233.
- Lemini, C., Franco, M., Avila, E. & Jaimez, R. (2005b). Estrogenic effects of 17 β -aminoestrogens assessed in uteri of rats and mice. *Eur J Pharmacol*, 510: 235-239.
- Lemini, C. & Canchola, E. (2009). Effects of 17 β -aminoestrogens on the sexual behavior of female rats. *Physiol Behav*, 96: 662-666.
- Lemus, A.E., Jaimez, R., Lemini, C., Menjivar, M., Silva, G., Rubio-Poo, C., Valenzuela, F. & Larrea, F. (1998). Estrogenic effects of the synthetic aminoestrogen 17 β -(5-hydroxy-1-pentylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol(pentolame). *Steroids*, 63: 433-438.
- López-Rubalcava, C., Mostalac-Preciado, C. & Estrada-Camarena, E. (2009). The rat forced swimming test: An animal model for the study of antidepressant drugs. *Transworld Res Network. Models of Neuropharmacol*.149-168.
- Lund, T.D., Rovis, T., Chung, W.J. & Handa, R.J. (2005). Novel actions of estrogen receptor- β on anxiety related behaviors. *Endocrinol*, 146:797-807.
- Marin, R., Guerra, B., Alonso, R., Ramirez, C.M. & Diaz, M. (2005). Estrogen activates classical and alternative mechanisms to orchestrate neuroprotection. *Curr Neurovasc Res*, 2: 287-301.
- McEwen, B.S., Milner, T.A. (2007). Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain. *Brain Res Rev*, 55: 343-55.

- Markou, A., Weiss, F., Gold, L.H., Caine, S.B., Schulteis, G. & Koob, G.F. (1993). Animal models of drug craving. *Psychopharmacol (Berl)*, 112: 163-82.
- Martínez-Mota, L., Cruz-Martínez, J., Márquez-Baltazar, S. & Fernández-Guasti, A. (2008). Estrogens participate in the antidepressant-like effect of desipramine and fluoxetine in male rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 88: 332-40.
- Marván, M.L., Alcalá-Herrera, V., Chacón, L. & Contreras, C.M. (1988). El desarrollo de los conceptos biológicos sobre depresión. *Bol Estud Med Biol*, 36: 61-74.
- Maturana, M.A., Irigoyen, M.C. & Spritzer, P.M. (2007). Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*, 62: 77-86.
- McEwen, B.S., Alves, S., Bulloch, K. & Weiland, N. (1997). Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology*, 48: 8-15.
- McEwen, B.S., & Alves, S. (1999). Estrogen Actions in the Central Nervous System. *Endocrine Rev*, 20: 279-307.
- McIntyre, R., Konarski, J. & Fan, N. (2005). Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship, *CMAJ* 172: 57-59.
- Michel, M., Rother, A., Hiemke, C. & Ghraf, R. (1987). Inhibition of synaptosomal high-affinity uptake of dopamine and serotonin by estrogen agonist and antagonist. *Biochemic Pharmacol*, 36: 3175-3180.
- Miller, J., Chan, B.K.S. & Nelson, H. (2002). Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism. *System Evidence Rev*, 11.
- Murray, C.J. & López, A.D. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet*, 349: 1498-1504.
- Mustafa, C.T., Lutfiye, K., Yusuf, H.D., Oguz, G., Burak, Z., Aysegul, K., Serdar, O. & Sakire, P. (2012). Effects of hormone replacement and tamoxifen on depression in ovariectomized rats. *Ginekol Pol*, 83: 522-526.
- Neal-Perry, G., Nejat, E. & Dicken, C.G. (2010). The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update. *Maturitas*, 67: 34-38.
- Nelson, H.D., Humphrey, L.L., Nygren, P., Teutsch, S.M. & Allan, J.D. (2002). Postmenopausal hormone replacement therapy. *Scientific Rev Clin Appl*, 288: 872-881.
- Nemeroff, C.B. (1998). The neurobiology of depression. *Sci Am*, 278: 42-49.

- Nissen, I., Estrada F.S., Nava-Kopp, A.T., Irlles, C., de-la-Peña-Díaz, A., Fernández-G., Govezensky, T. & Zhang, L. (2012). Prolame ameliorates anxiety and spatial learning and memory impairment induced by ovariectomy in rats. *Physiol Behav*, 106: 278-284.
- Nomura, M., Akama, K.T., Alves, S.E., Korach, K.S., Gustafsson, J.A., Pfaff, D.W. & Ogawa, S. (2005). Differential distribution of estrogen receptor (ER)- α and ER- β in the midbrain raphe nuclei and periaqueductal gray in male mouse: predominant role of ER- β in midbrain serotonergic systems. *Neuroscience*, 130: 445-456.
- Parry, B. (2008). Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry*, 165: 23-27.
- Pinel, J. (2001). Biopsicología. Edit. Pearson Educación. Madrid. pp. 328-336.
- Piqueras, J. A., Martínez, E., Ramos, V., Rivero, R., García, J., Oblitas, A. (2008). Ansiedad, depresión y salud. *Suma Psicol*, 15: 1, 43-74.
- Porsolt, R.D., Pichon, M. & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-2.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N. & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol*, 47: 379-391.
- Prut, L. & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol*, 28 463: 3-33.
- Rachman, I.L., Unnerstall, J.R., Pfaff, D.W. & Cohen, R.S. (1998). Estrogen alters behavior and forebrain c-fos expression in ovariectomized rats subjected to the forced swimming test. *Proc Natl Acad Sci*, 95: 13941-6.
- Randolph, J. (2008). The endocrinology of the reproductive years. *J Sex Med*, 5: 2274-2281.
- Rasgon, N.L., Altshuler, L.L., Fairbanks, L.A., Dunkin, J.J., Davtvan, C., Elman, S. & Rapkin, A.J. (2002). Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiat*, 63: 45-48.
- Rénéric, J-P. & Lucki, I. (1998). Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. *Psychopharmacol (Berl)*, 136: 190-197.
- Rodríguez-Landa, J.F., Contreras, C.M., Bernal-Morales, B., Gutiérrez-García, A.G. & Saavedra, M. (2007). Allopregnanolone reduces immobility in the forced swimming test and increases the firing rate of lateral septal neurons through actions on the GABA_A receptor in the rat. *J Psychopharmacol*, 21: 76-84.

- Rosenzweig, G. (1992). *Psicología Fisiológica*. McGraw-Hill. España. pp 240-265.
- Rubinow, D.R., Schmidt, P.J. & Roca, C.A. (2002). Hormonal and gender influences on mood regulation. *Neuropsychopharmacol*, 1165-1178.
- Ryan, J., Carriere, I., Scali, J., Ritchie, K. & Ancelin, M.L. (2008). Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *Int Psychogeriatr*, 20: 1203-1218.
- Sitruk-Ware R. (2007). New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric*, 10: 358-70.
- Soares, C.N. & Cohen, L.S. (2001). The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J*, 119: 78-83.
- Soares, C.N., Poitras, J.R., Prouty, J., Alexander, A.B., Shifren, J.L. & Cohen, L.S. (2003). Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiat*, 64: 473-479.
- Soares, C.N. & Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiat Neurosci*, 33: 331-343.
- Soules, M.R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N. & Utian, W. (2001) Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *J Women Health Gend Based Med*, 10: 843-848.
- Soules, M.R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W. & Woods, N. (2001). Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fert Ster*, 76: 874-878.
- Schmidt, P.J., Haq, N. & Rubinow, D.R. (2004). A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiat*, 161: 2238-2244.
- Schmidt, P.J. & Rubinow, D. (2009). Sex Hormones and mood in the perimenopause. *Ann N Y Acad Sci*, 1179: 70-85.
- Stahl, S.M. (1998a). Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 1: Antidepressant Have Seven Distinct mechanisms of action treatment, *J Clin Psychiat*, 59 (suppl 4), 5-14.
- Stahl, S.M. (1998b). Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment, *J Clin Psychiat*, 59: 15-24.

- Shors, T.J. & Leuner, B., (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord*, 74: 85-96.
- Okada, M., Hayashi, N., Kometani M., Nakao, K. & Inukai T. (1997). Influences of ovariectomy and continues replacement of 17 β -estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *J. Pharmacol*, 73: 93-96.
- OMS, Estadísticas Mundiales 2007, Revised global burden of disease (GBD) estimates. (<http://www.who.int/healthinfo/bodgbd2002revised/en/index.html>).
- Walf, A.A. & Frye, C.A. (2005a). ER-selective estrogen receptor modulators produce anti anxiety behavior when administered systemically to ovariectomized rats. *Neuropsychofarmacol*, 30: 1598-1609.
- Walf, A.A. & Frye, C.A. (2005b). Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoendocrinol*, 34: 909-916.
- Walf, A.A., Rhodes, M.E. & Frye, C.A. (2004). Antidepressant effects of ER β -selective estrogen receptor modulators in the forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav*, 78: 523-529.
- Walf, A.A., Koonce, C., Manley, K. & Frye, CA. (2009). Proestrous compared to diestrous wildtype, but not estrogen receptor beta knockout, mice have better performance in the spontaneous alternation and object recognition tasks and reduced anxiety-like behavior in the elevated plus and mirror maze. *Behav Brain Res*, 196: 254-260.
- Walf, A.A. & Frye C.A. (2010). Raloxifene and/or estradiol decrease anxiety-like and depressive-like behavior, whereas only estradiol increases carcinogen-induced tumorigenesis and uterine proliferation among ovariectomized rats. *Behav Pharmacol*, 21: 231-240.
- Warren, M.P. (2007). Historical perspectives in postmenopausal hormone therapy: defining the right dose and duration. *Clin Proc*, 82: 219-26.
- Weiser, M.J., Foradori, C.D. & Handa, R.J. (2008). Estrogen receptor β in the brain: from form to function. *Brain Res Rev*, 57: 309-320.
- Willner, P. (1995). Animal models of depression: validity and applications. *Adv Biochem Psychopharmacol*, 49: 19-41.

- Willner, P., Sanger, D. & Oglesby, M. (1997). The behavioral pharmacology of anxiety and depression. *Behav Pharmacol*, 8: 475-6.
- World Health Organization (2009). *Woman y Health: today's evidence tomorrow's agenda*.
- WHO, (2010), Guía de Bolsillo de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Edit. Médica Panamericana, S.A., 1ª Edición.
- Young, E.A., Midgley A.R., Carlson, N.E. & Brow M.B. (2000). Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatr*, 57: 1157-1162.