

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”



TESIS:

Efecto de la función androgénica en la conducta tipo depresión en ratas macho puberales.

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:**

Ana Dilma Sánchez Hernández.

TUTORA:

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores.

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE DATOS.

Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:

Ana Dilma Sánchez Hernández.

Correo electrónico: shandilf@hotmail.com.

Nombre del Tutor (a):

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores.

Correo electrónico: eulloa@hotmail.com.

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan N. Navarro”.

Nombre de los asesores:

Dra. Lucía Martínez Mota.

Correo electrónico: lucia@imp.edu.mx.

Institución donde labora: Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

El proyecto de investigación fue apoyado con el Programa Igualdad entre Hombres y Mujeres 2015 (P07), de Inmujeres, en el INPRFM.

RESUMEN.

Antecedentes. El trastorno depresivo es la segunda patología más frecuente en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia; caracterizada por alteraciones en el estado de ánimo como tristeza, desesperanza, anhedonia e irritabilidad, repercutiendo negativamente en la función social, familiar y escolar. Por lo cual ha surgido el interés en el estudio de la fisiopatología de la depresión, principalmente de la participación de los andrógenos, ya que se ha observado que sus niveles presentan un incremento de 20 a 30 veces en la producción de testosterona en varones a partir de la adolescencia, estabilizándose en la adultez. Se ha observado que la testosterona tiene un papel importante en los circuitos cerebrales y los sistemas de neurotransmisión que participan en la regulación del estado de ánimo y los trastornos afectivos. Objetivo. Determinar posibles diferencias entre ratas intactas y ratas tratadas con antiandrógenos en el desarrollo de la conducta tipo depresión en el modelo de nado forzado. Material y Métodos. Se utilizaron 20 ratas Wistar macho de 35 días de nacidos, formándose dos grupos de 10, uno experimental tratado con flutamida y otro control tratado con solución inerte. Resultados. Los sujetos de ambos grupos mostraron un número similar de episodios de inmovilidad, nado y escalamiento. Conclusiones. Los resultados no muestran variaciones en el desarrollo de la conducta tipo depresión en sujetos puberales, como resultado de un efecto de la testosterona, probablemente por una fisiopatología diferente este grupo etario respecto a escolares y adultos, que parece no involucrar los cambios en los niveles hormonales androgénicos.

Palabras clave. **Adolescentes, Testosterona, Trastorno depresivo.**

ÍNDICE GENERAL.

	Página
Hoja de datos.....	1
Resumen.....	2
1. Introducción.....	5
2. Marco Teórico.....	6
3. Planteamiento del problema.....	14
4. Justificación.....	14
5. Hipótesis.....	14
6. Objetivo general	14
7. Material y métodos.....	15
7.1 Tipo de diseño.....	15
7.2 Muestra.....	15
7.3 Variables.....	15
7.4 Procedimiento.....	16
7.5 Instrumentos de medición.....	17
7.6 Análisis estadístico.....	18
7.7 Consideraciones éticas.....	18
8. Resultados.....	19
9. Discusión.....	20
10. Conclusiones.	21
11. Limitaciones y recomendaciones.....	21
12. Referencias.....	22
13. Anexos.....	27

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICOS.

	Página
Figura 1. Metabolismo de esteroides en el testículo.....	8
Figura 2. Mecanismo de acción del receptor a andrógenos.....	11
Figura 3. Estadios de desarrollo de ratas macho.....	15
Figura 4. Prueba de nado forzado.....	18
Diagrama de flujo.....	17
Tabla 1. Estadísticas descriptivas.....	19
Gráfico 1. Frecuencia de conductas observadas en nado forzado.....	20

1. INTRODUCCIÓN.

El trastorno depresivo es la segunda patología más frecuente en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia; se caracteriza por alteraciones en el estado de ánimo persistente, caracterizado principalmente por tristeza, desesperanza, anhedonia e irritabilidad, repercutiendo negativamente en la función social, familiar y escolar.

Los resultados epidemiológicos en relación a la prevalencia por edad, demuestran que hay mayor prevalencia en la etapa adulta, siendo más frecuente en el sexo femenino. En relación a las etapas infantiles y adolescentes las cifras parecen ser contradictorias, por un lado parece existir una mayor prevalencia en el sexo masculino en etapas preadolescentes; sin embargo, en la etapa adolescente parece existir poca diferencia entre hombres y mujeres. La encuesta epidemiológica nacional de Estados Unidos muestra mayor prevalencia de este trastorno en adolescentes masculinos; mientras que en México esta diferencia no es significativa. Generando interés en el grupo adolescente masculino acerca de si existen variables biológicas que podrían condicionar un cuadro depresivo o protegerlos de éste, debido a que en esta etapa existe un aumento de testosterona, tomando como referente que en el área clínica de sujetos adultos hipogonadales o incluso en la etapa de la vejez se presentan cuadros depresivos con mayor prevalencia en hombres, lo cual ha sido objeto de estudio de manera experimental utilizando modelos animales con ratas prepúberes y adultas, sometidos a una prueba de estrés como lo es la Prueba de Nado Forzado, que ha sido validada para estudiar la conducta tipo depresiva mediante la observación del grado de inmovilidad que muestran los especímenes, los hallazgos reportados sustentan que ratas prepúberes presentan menor conducta tipo depresiva (Inmovilidad) en comparación con los adultos, los cuales mostraron mayor conducta tipo depresiva; sin embargo, esto no se realizó con ratas en etapa puberal, surgiendo el interés de investigar si el incremento de testosterona en esta etapa podrían alterar la conducta tipo depresivo.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1 Depresión en adolescentes y su relación con el género.

La adolescencia es una etapa muy importante del desarrollo humano, debido a que entre otros aspectos se desarrollan muchos de los problemas de salud mental que se expresan en etapas posteriores. Estos problemas influyen en la función escolar, social y familiar, así como en el establecimiento de conductas de riesgo¹.

Los resultados del estudio de prevalencia de trastornos mentales en adolescentes en Estados Unidos, indican que las adolescentes femeninas presentaron el doble de frecuencia con 15.9 % de trastornos de humor unipolar comparados a los masculinos con 7.7 %. La prevalencia de todos los trastornos de humor incrementa uniformemente con la edad a casi el doble de los 13-14 años de edad a 17-18 años². Sin embargo, en México, los porcentajes de los trastornos afectivos se observaron en los varones adolescentes con 59.1% y 52.8% en mujeres adolescentes³. Es posible que no se logre identificar este trastorno en la población adolescente masculina en las encuestas epidemiológicas debido a que los trastornos de consumo de sustancias (29.3% versus 24%) y los trastornos de conducta (58.3% versus 36.8%) podrían enmascarar o traslaparse con el cuadro clínico depresivo².

Por todo lo anterior ha surgido el interés en el estudio de la fisiopatología de la depresión, haciendo énfasis en la participación de hormonas tales como los andrógenos y estrógenos, ya que se ha observado que los niveles de esteroides sexuales presentan un incremento de 20 a 30 veces en la producción de testosterona en varones a partir de la adolescencia y se estabilizan en la adultez. Asociado a estos cambios puberales, se ha observado que la testosterona (T) tiene un papel importante en los circuitos cerebrales y los sistemas de neurotransmisión que participan en la regulación del estado de ánimo y los trastornos afectivos^{4, 5, 6}. Esto puede ser explicado, por el efecto de organización o activación que las hormonas gonadales ejercen sobre el sistema nervioso central mediante receptores a andrógenos, que se encuentran en diferentes regiones cerebrales que son cruciales para la emoción, el aprendizaje y la memoria, como por ejemplo, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal⁷. Los efectos de organización se refieren a la acción perinatal de las hormonas gonadales, tratándose de un efecto permanente y que difiere en cada sexo, se evidencia en los caracteres sexuales primarios, secundarios y en el sistema nervioso central, donde muchas estructuras son diferentes entre machos y hembras tanto a nivel anatómico como funcional. Aunque también puede favorecer cambios en el tamaño del cerebro, su

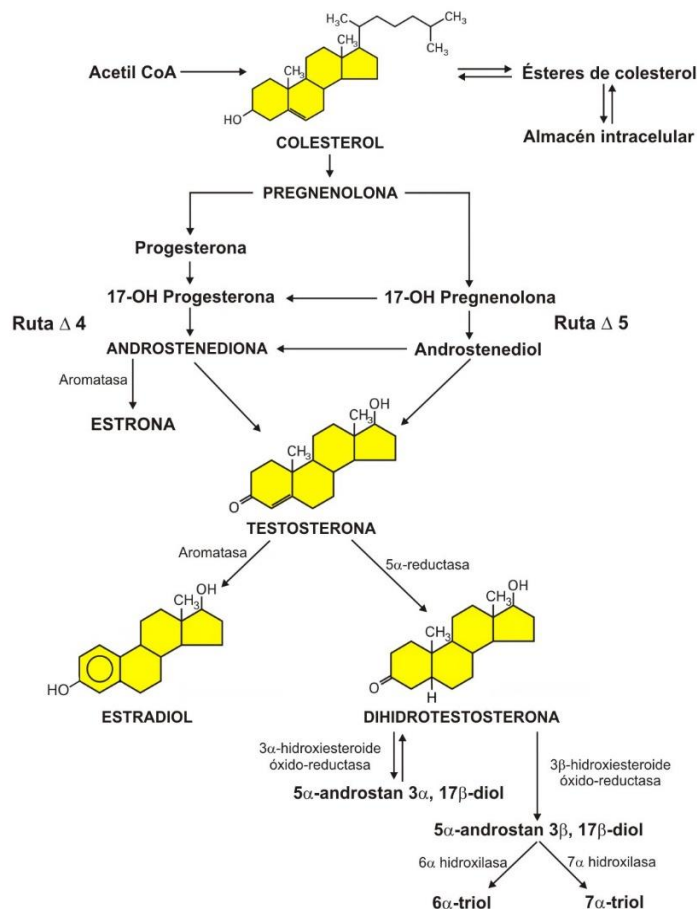
estructura y las redes neuronales, durante la adolescencia^{8,9}. Mediante el efecto de activación, las hormonas sexuales estimulan los circuitos y los patrones de comportamiento establecidas durante el desarrollo pre y postnatal temprano^{10,11}; es decir, estos efectos son transitorios y dependen de los niveles de hormonas gonadales en el momento en que determinado comportamiento es estudiado⁷. Por lo tanto, los efectos de organización de los esteroides sexuales pueden ocurrir temprano en la vida y en la adolescencia, mientras que los efectos de activación de los esteroides sexuales pueden ocurrir durante la adolescencia o la edad adulta⁹.

2.2 Síntesis de testosterona.

La T se sintetiza a partir del colesterol en los testículos y glándulas adrenales, siendo regulada a través de la retroalimentación hormonal que requiere señales del hipotálamo y de la glándula pituitaria⁷. La T periférica puede atravesar la barrera hematoencefálica y de esta manera ejercer efectos sobre el cerebro. Además, pequeñas cantidades de esteroides, incluyendo testosterona y DHEA, son sintetizadas de nuevo del colesterol o precursores de esteroides en el cerebro, y son denominados neuroesteroides¹², los cuales afectan a los neurotransmisores, la excitabilidad neuronal y tienen implicaciones en los trastornos de ánimo¹³. La T es metabolizada en el cerebro por enzimas aromatasas, que se han encontrado en diferentes especies animales en el hipotálamo, regiones límbicas, amígdala y en los núcleos de la estría terminal^{14, 15}, y en los humanos se han encontrado en el tálamo, la amígdala, núcleo accumbens, puente, cerebelo, corteza occipital y temporal¹⁶, siendo convertida por acción enzimática de 5 α -reductasa a DHT la cual es convertida a 5 α -androstane-3 α ,17 β -diol (3 α -diol) y 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol (3 β -diol)⁷. La mayoría de la T circulante se transforma, principalmente dentro del hígado, en diversos metabolitos tales como androsterona y etiolanolona que, después de conjugarse con ácido glucurónico o sulfúrico se excretan en la orina en la forma de 17-cetoesteroides. Los andrógenos suprarrenales, DHEA, sulfato de DHEA y androstenediona, tienen actividad androgénica intrínseca mínima, y contribuyen a la androgenicidad mediante su conversión periférica en los andrógenos más potentes testosterona y dihidrotestosterona; los cuales se sintetizan a partir del colesterol en las zonas fasciculadas y reticulares. La androstenediona es más importante desde el punto de vista cualitativo, porque se convierte con mayor facilidad en la periferia en testosterona. Los andrógenos se secretan en estado libre y se unen a proteínas plasmáticas en el momento de entrar a la circulación⁷.

En la figura 1¹⁷ se esquematizan las principales vías para la síntesis y metabolismo de la T, que se llevan a cabo en glándulas suprarrenales y testículos^{7, 16}.

Figura 1. Metabolismo de esteroides en el testículo.



Fuente. Bellido, 1999

2.3 Receptores de andrógenos y estrógenos.

Los estrógenos y andrógenos (T) ejercen sus efectos mediante la unión a receptores de estrógeno (RE) o los receptores de andrógenos (RA). Las acciones de los estrógenos están mediada por tres receptores: Receptores de estrógenos alfa (RE α)^{18,19}, receptores de estrógeno beta, (RE β) y receptores acoplados a proteína G30 (GPR30)⁹. RE α y RE β son factores de transcripción que influyen directamente en la expresión génica, tienen patrones espacio temporales distintos de expresión en el cerebro⁹, expresándose durante el desarrollo y en la edad adulta^{20,21}. La T se puede unir directamente a RA, o puede ser convertido a través de 5 α -reducción en dihidrottestosterona (DHT), que se une con mayor afinidad a RA²². La DHT se puede convertir además a la 5 α androstan 3 β , 17 β diol (3 β -diol) que tiene una

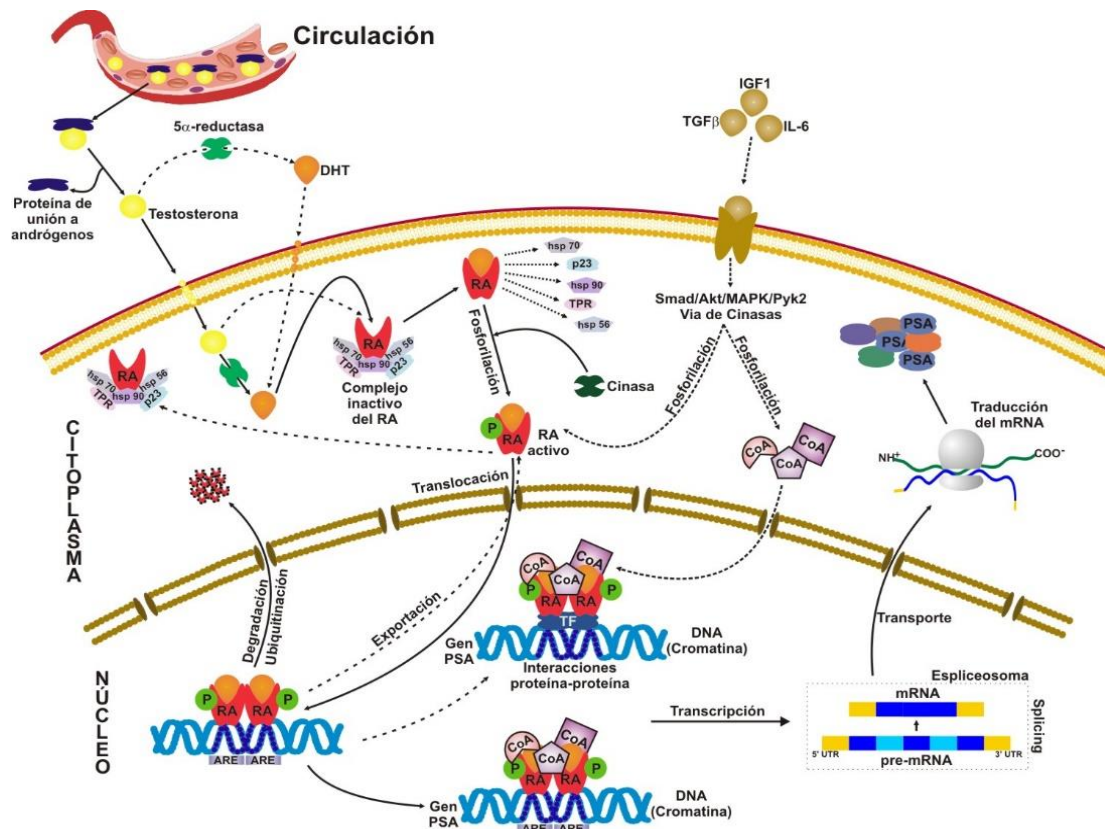
alta afinidad por RE β ²³. La testosterona también puede actuar indirectamente sobre RE, tras su aromatización a estradiol. La capacidad de respuesta a los esteroides sexuales durante la adolescencia, y durante toda la vida, puede estar influenciada por los niveles de RE, RA, aromatasa, y la expresión de 5 α -reductasa. Se ha sugerido que los niveles de RE, RE β y RA corticales prefrontales no pueden cambiar apreciablemente durante toda la vida²⁴. Por el contrario, en la corteza temporal, RE y RE β aumentan gradualmente desde el nacimiento hasta la edad adulta²⁰. En los roedores, el RNAm RE cortical disminuye y ARNm RE β cortical aumenta en el desarrollo postnatal temprano (PND4-28)²⁵, lo que implica potencialmente una mayor contribución al desarrollo del cerebro de los adolescentes por ER β . La aromatasa se ha detectado en la corteza frontal humana, y mayores niveles de RNAm de la aromatasa se han identificado en la corteza temporal de los adultos que en los niños²⁶. Un estudio de neuroimagen longitudinal ha mapeado cambios específicos andrógenos en la maduración cortical humano durante la adolescencia e informó que un alelo funcional del gen RA puede modificar este proceso lo que implica que la señalización de la testosterona puede contribuir a la maduración cortical durante la adolescencia⁹. La expresión del receptor de esteroides sexuales puede ser modulada por los propios esteroides sexuales. La manipulación experimental de las hormonas sexuales modula los niveles de expresión del receptor de esteroides sexuales en el SN de las ratas macho adolescentes (PND45-60) y la corteza de hombre adulto y los ratones hembra (PND150-180), y esta modulación depende del subtipo de receptor, el esteroide el tratamiento, el sexo y la edad del animal²⁷. En general, la expresión de los receptores de esteroides sexuales y enzimas de conversión durante la adolescencia sugiere que la maduración y la función del cerebro pueden ser profundamente influidas por las hormonas sexuales durante la adolescencia⁹. Por lo tanto, como resultado del aumento de la pubertad en esteroides sexuales, la adolescencia es probable que se caracterice por el aumento de capacidad de respuesta a, y la influencia de, las hormonas sexuales, en particular en las regiones corticales tales como la corteza temporal, donde los niveles de expresión de los receptores de esteroides sexuales y la conversión de enzimas son mayores en la adolescencia que en la infancia. En los seres humanos la expresión de ER α se ha encontrado en amígdala e hipotálamo, mientras que el RE β se ha encontrado en corteza temporal, claustrum, tálamo e hipocampo²⁸.

2.4 Activación nuclear de testosterona.

La testosterona es transportada a su sitio de acción a través de la circulación atravesando la membrana celular de manera rápida en la mayoría de las células blanco de los andrógenos. La DHT puede unirse a los receptores de andrógenos, que forman parte de la superfamilia nuclear de receptores de hormonas esteroideas-tiroideas codificado por genes del cromosoma X. La T y DHT se transportan por difusión pasiva al citoplasma, donde monómeros inactivos del RA se hayan unidos a proteínas llamadas chaperonas (Hsp 90, Hsp 70, Hsp 56, p23, TPR), que “secuestran” al RA. Cuando la DHT o la T, se unen al RA se disocia del complejo multiproteico, y se llevan a cabo cambios conformacionales, las proteínas chaperonas se disocian y el RA es fosforilado creando un homodímero junto con otra molécula receptora de hormonas andrógenas y así, el complejo hormona-receptor se transloca al núcleo mediante su fijación a importinas^{7, 29}.

Dentro del núcleo, el complejo hormona receptor forma dímeros y se une a los elementos de respuesta a andrógenos en el DNA a través del dominio de unión al DNA del receptor e interactúa con los coactivadores proteicos (CoA o TF) que ayudan a modular la transcripción del gen, lo que permite que el dominio transactivador polimórfico del receptor inicie la actividad de transcripción. El gen blanco es transcrito sintetizando RNA mensajero (RNAm) que es transportado al citoplasma donde se lleva a cabo la traducción de la secuencia de sus nucleótidos, por los ribosomas, para la síntesis de diversas proteínas. Otras vías de transducción de señal (TGFb, IGF1, IL6) participan aumentando la actividad del RA a través su fosforilación o la de sus correguladores (CoA). El RA puede nuevamente disociarse del DNA y exportarse al citoplasma, un proceso regulado por fosforilación, donde es nuevamente “secuestrado” por el complejo de chaperonas (Figura 2^{7, 29, 30}). La estabilidad del RA es influenciada por la fosforilación a través de la ubiquitinación y degradación. Además de esta vía genómica clásica de la acción androgénica, que provoca la acción en cuestión de horas a días, los andrógenos pueden exhibir un efecto veloz a través de vías no clásicas de señalización que involucran acciones sobre la superficie celular que alteran la entrada de calcio a la célula^{7, 29, 5}.

Figura 2. Mecanismo de acción del receptor a andrógenos (RA).



Fuente: Luke, 1994.

2.5 Testosterona y monoaminas.

Los esteroides neuroactivos ejercen los efectos moduladores sobre algunos neurotransmisores y/o sus receptores asociados a GABA, dopamina, y serotonina (5-HT). La T puede afectar la función serotoninérgica, la cual se ha asociado a la patofisiología de los trastornos del ánimo¹⁶. La relación entre T y 5 HT se ha observado por registros electrofisiológicos de los núcleos del rafe dorsal que contienen neuronas serotoninérgicas, que muestran que la administración de T o estradiol incrementa las tasas de disparo en esas neuronas³¹, en las cuales se ha observado expresión del RE β , blanco de la testosterona convertida a estradiol³², el cual puede interactuar con receptores serotoninérgicos, antagonizando, por ejemplo, al receptor 5-HT³³. Por el contrario, inhibidores de la recaptura de serotonina pueden incrementar la producción de esteroides neuroactivos como pregnenolona, que puede contribuir a los efectos antidepresivos³⁴. Aun así, los mecanismos bioquímicos de interacción serotonina/ testosterona son poco conocidos³⁵.

La T también puede mejorar la liberación de dopamina en el sistema, favoreciendo la

protección contra la inducción de depresión-anhedonia asociada a la actividad de la dopamina en las vías cerebrales relacionadas con la recompensa, mientras que el estradiol actúa en parte a través del óxido nítrico al incrementar los niveles extracelulares de la dopamina, específicamente, el estradiol sobre regula la óxido nítrico sintetasa neuronal (NOS), resultando en incremento de la producción de óxido nítrico, el cual estimula la liberación de dopamina³⁵. En modelos animales con ratas, se han encontrado que las entradas de dopamina en el núcleo caudado, putamen, accumbens y amígdala están influidas por andrógenos¹⁶.

La influencia de la T mediante sus metabolitos 3 α -diol y 3 β -diol, los cuales tienen mayor afinidad por los receptores GABAérgicos (RGB) que por los receptores de andrógenos ejerciendo propiedades ansiolíticas, de manera similar a las benzodiazepinas^{35, 7}.

2.6 Estudios en modelos animales de la conducta tipo depresiva.

Para evaluar las conductas tipo depresivas en ratas se ha utilizado la prueba de nado forzado (PNF), la cual consiste en observar un cambio de comportamiento inducido por un estrés agudo, donde las ratas son forzadas a nadar en un cilindro con agua en dos sesiones separadas por un período de 24 horas; la primera sesión es considerada un estresor de intensidad alta, que favorece el incremento de la conducta de inmovilidad considerado como un signo de desesperanza, el cual, en seres humanos es un síntoma depresivo³⁶. Las ratas prepuberales desarrollan conductas de inmovilidad, nado y escalamiento durante las sesiones de pre test y test, por lo tanto, es un modelo conveniente para evaluar estas conductas en sujetos puberales así como para explorar cambios relacionados con el neurodesarrollo³⁷. Se ha relacionado estas conductas con diferentes sistemas de neurotransmisión: La inmovilidad, con la acción moduladora de diversos receptores serotoninérgicos, como el 5TH1A, 5-HT3 y 5HT7³⁸ y por algunos receptores dopaminérgicos, como el transportador de dopamina; el nado, con el sistema serotoninérgico³⁹ y el escalamiento con la transmisión noradrenérgica⁴⁰. La testosterona, puede reducir la latencia a la inmovilidad⁴¹. Es posible que los efectos de tipo antidepresivo de la testosterona en la PNF pueden ser mediados a través de mecanismos dependientes de RA o RE ⁴².

Como en la clínica, en la PNF, los fármacos antidepresivos producen menor respuesta en animales prepúberes que en los animales adultos, lo que sugiere que los sistemas monoaminérgicos, blanco de estos tratamientos, aún son inmaduros⁴³. Cuando se evalúa en la PNF animales a lo largo de su ciclo vital, se han encontrado diferencias en la conducta de

inmovilidad: los machos prepúberes tienen menor conducta depresiva que los machos adultos. Estas variaciones pueden ser explicadas por los cambios dependientes de la edad en la expresión de SERT, que se relacionan con variaciones en la susceptibilidad al estrés⁴⁴. Otra explicación puede ser los cambios relacionados al incremento de la T en la pubertad, que pueda estar regulando de forma diferente a los sistemas de neurotransmisión que participan en la depresión, y en la conducta de inmovilidad en la PNF, esta hipótesis podría apoyarse en la observación de que los adultos macho mostraron más inmovilidad y menor nado que los prepúberes en ambas sesiones de PNF, cuando los niveles de testosterona en estos animales aún no se han elevado. Así mismo, los animales prepúberes tuvieron incremento en los niveles de estrógenos después de la PNF⁴⁵. Sin embargo, se desconoce cuál es el papel de la T y sus metabolitos en la conducta depresiva en la adolescencia. De acuerdo con los antecedentes inmediatos, parecería que la T, y principalmente el incremento elevado de esta hormona en esta etapa de la vida, produce efectos opuestos en la conducta de inmovilidad respecto a sus acciones en animales adultos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hasta el momento se ha encontrado una relación entre los niveles de hormonas androgénicas y la conducta tipo depresiva en estudios experimentales en población de ratas prepúberes y adultas los cuales reportan que existen diferencias en la conducta en el nado forzado. A su vez, los estudios demuestran el efecto antidepresivo de los estrógenos en ratas macho prepúberes en este modelo, pero no se ha relacionado el efecto que pueda tener la testosterona en el desarrollo de la misma. Por lo cual surge el interés de observar en población masculina en etapa adolescente, la relación de los cambios hormonales con el desarrollo de la depresión; surgiendo la siguiente pregunta:

¿Qué papel tiene la testosterona en sujetos puberales para el desarrollo de la conducta tipo depresiva en el modelo de nado forzado?

4. JUSTIFICACIÓN.

Este estudio permitirá aumentar el conocimiento sobre factores biológicos, en específico hormonales, que puedan estar relacionados con la regulación del afecto en individuos adolescentes, ayudando a comprender mejor la fisiopatología de la depresión en sujetos varones adolescentes utilizando modelos animales, debido a que hasta el momento se han realizado pruebas en sujetos prepuberales y adultos⁴⁵.

5. HIPÓTESIS.

Se observarán diferencias en la regulación de la conducta tipo depresiva (inmovilidad) de acuerdo a la función androgénica, en ratas púberes macho.

6. OBJETIVO GENERAL

6.1 Objetivo general:

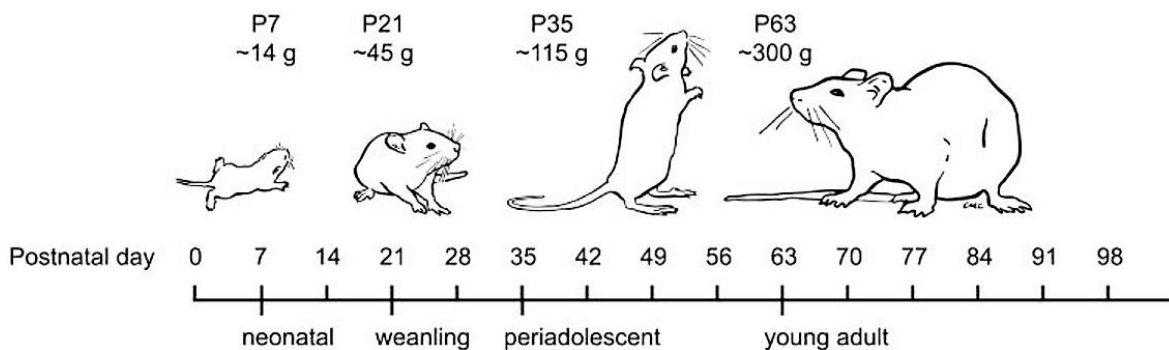
Determinar posibles diferencias entre ratas sham y ratas tratadas con antiandrógenos en el desarrollo de la conducta tipo depresión en el modelo de nado forzado.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 Tipo de diseño: Experimental. Modelo animal.

7.2 Muestra: Para este estudio se utilizaron 20 ratas Wistar macho de 35 días de nacidos (Figura 3⁴⁶), proporcionados por el bioterio del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Se alojaron 10 animales por jaula en cajas de policarbonato según la edad, en ciclos de 12 horas de luz/oscuridad a una temperatura controlada (22 ° C). Todos los animales tuvieron acceso libre a comida y agua. Se formaron dos grupos de 10 animales cada uno. Uno de ellos tratado con flutamida (antiandrógeno, tratamiento de 7 días, grupo experimental) y el otro tratado con una solución inerte a base de aceite (grupo control).

Figura 3. Estadios de desarrollo de ratas macho. Adolescentes (DPN35), Adulto Joven (>DPN63).



Fuente. Ilustración de Dr. Claire Cannon. Tomado de McCutcheon, 2009.

7.3 Variables:

9.3.1 Variable independiente: Función androgénica. Elevación de testosterona en machos puberales.

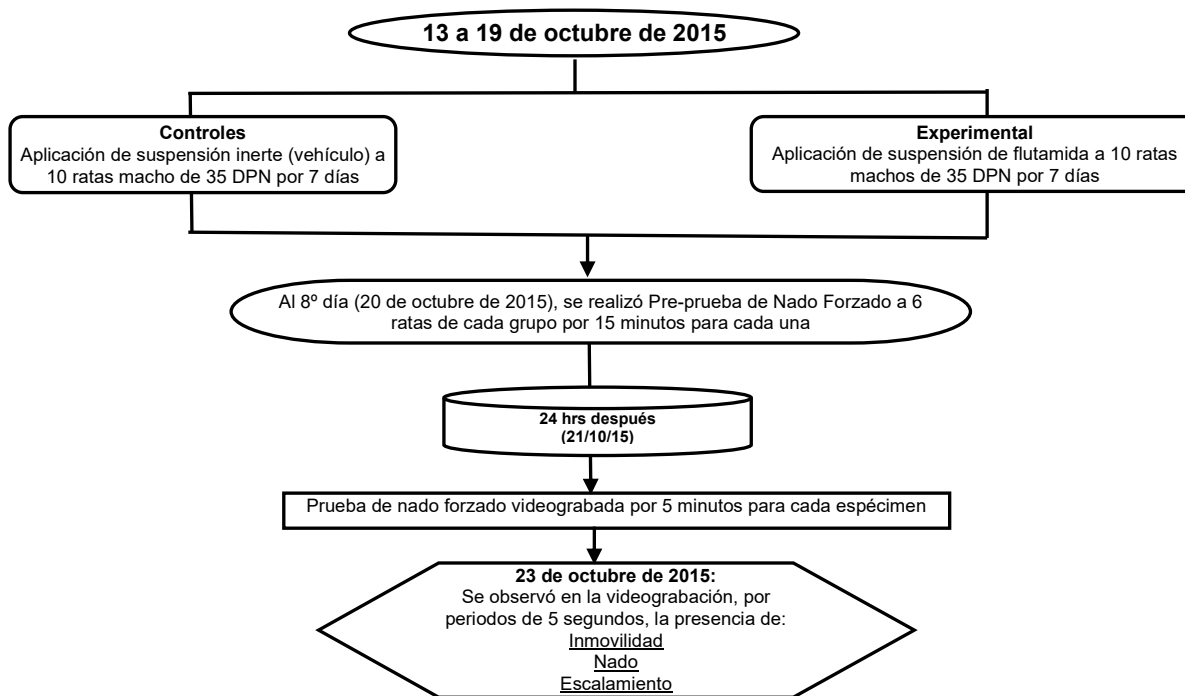
9.3.2 Variable dependiente: Presencia de conducta tipo depresiva medida a través de prueba de nado forzado especificada por la conducta de inmovilidad con duración cuantificada en segundos.

7.4 Procedimiento.

Este proyecto fue registrado como proyecto derivado bajo el título “Efecto de la función androgénica en la conducta tipo depresión en ratas macho puberales”, con número de registro II3-05-0607-Td, formando parte de un proyecto general llamado “Alteraciones de la función serotoninérgica en individuos y jóvenes sometidos a estrés agudo”, con número de registro II-05-0607, aprobado el día 6 de julio de 2007 a cargo de la Dra. Rosa Elena Ulloa Flores y que fue dictaminado por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” (Anexo 1).

Se realizó la preparación de las sustancias el día 12 de octubre de 2015, se formaron dos grupos de animales, con 10 ratas cada uno, de 35 días posnatales (DPN) y se enumeraron del uno al 10 con diferente color para identificar los experimentales de los controles. A partir del día 13 de octubre de 2015, se inició la aplicación de las sustancias por vía subcutánea, a un grupo se le administró la suspensión de flutamida y al otro el vehículo, realizado por 7 días consecutivos a la misma hora (a las 14:00 hrs); al octavo día, 20 de octubre de 2015, se les realizó la pre prueba a 6 ratas de cada grupo (a las 14:00 hrs) y 24 horas después (21 de octubre de 2015) se realizó la prueba de nado forzado, las cuales fueron video grabadas por cada sujeto, para su posterior conteo, realizando un sistema de registro instantáneo, anotando cada 5 segundos si existía presencia de: inmovilidad (episodios en los cuales el animal hace únicamente los movimientos mínimos para mantenerse a flote), nado (movimientos vigorosos de desplazamiento en el cilindro, incluyendo el buceo) o escalamiento (movimientos vigorosos de las patas anteriores dirigidos a las paredes del cilindro, que indican intento de trepado). Los resultados fueron expresados como el total de conteos de cada conducta observada en el transcurso de cada 5 minutos¹⁶, (Diagrama 1).

Diagrama 1. Procedimiento.



7.4.1 Fármacos utilizados.

Flutamida. Es un antiandrógeno no esteroideo inhibidor competitivo de la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona al tejido prostático y/o nuclear. Evita que los ligandos naturales del receptor de andrógenos se unan al receptor inhibiendo la translocación del receptor de andrógenos hacia el núcleo desde el citoplasma de células blanco. Se metaboliza hacia hidroxiflutamida alfa, que tiene una vida media de alrededor de 8 horas y ejerce bloqueo andrógeno más potente que el compuesto original. Se utilizó a dosis de 50 mg/kg, realizando una suspensión de 5% de metanol/ aceite de maíz v/v, se inyectó en un volumen de 1.0 ml/kg por vía subcutánea. Aplicado por 7 días consecutivos.

Vehículo. Compuesto de 5% de metanol/ aceite de maíz v/v, se inyectó en un volumen de 1.0 ml/kg por vía subcutánea. Aplicado por 7 días consecutivos.

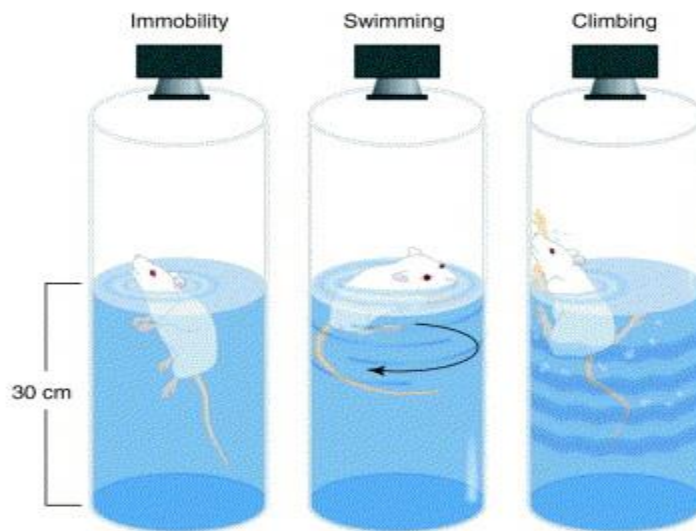
7.5 Instrumentos de medición:

7.5.1 Prueba de Nado Forzado (PNF).

Se utilizó la versión modificada de la PNF³⁹, la cual cuenta con una validez predictiva en el

cual los resultados observados en humanos son observables en los modelos animales; tiene también validez de constructo en el cual las teorías de los efectos en humanos también funcionan en el modelo animal²³. Esta prueba consiste en colocar a cada rata en un cilindro de vidrio (46 cm de alto x 20 cm diámetro) conteniendo agua a 23-25°C, a un nivel de 30 cm. La primera sesión de 15 minutos denominada pre-prueba se utiliza para favorecer el desarrollo de desesperanza, que se refleja en mayor expresión de la conducta de inmovilidad (Conducta tipo depresión). La segunda sesión de nado de 5 minutos, o prueba, la cual se video grabó para el posterior análisis por dos observadores independientes. (Figura 4⁴⁷).

Figura 4. Prueba de nado forzado.



Fuente. Cryan, 2002

7.6 Análisis estadístico: Los datos obtenidos se analizaron utilizando el software PASW de IBM.

7.7 Consideraciones éticas:

Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con los principios generales del cuidado de los animales de laboratorio y la norma oficial mexicana para el cuidado de los animales y la manipulación⁴⁸. El protocolo experimental con animales de laboratorio se elaboró teniendo en cuenta los principios 3R (reemplazar, reducir y refinar), fue

aprobado por el comité de ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (NC093370.1. Anexo 2).

8 RESULTADOS.

Las ratas de ambos grupos fueron inyectadas y entrenadas sin problemas. Las sesiones de entrenamiento y prueba se llevaron a cabo en el mismo horario para ambos grupos, se examinó la frecuencia de las conductas tanto pasivas (inmovilidad) como activas (nado y escalamiento) en la sesión de prueba de acuerdo a lo establecido en la metodología.

Se calculó de manera grupal de acuerdo a la sustancia administrada, una $p= 0.62$ para la conducta de inmovilidad, $p=1$ para la conducta de nado y $p= 0.34$ para la conducta de escalamiento. Los promedios y desviaciones estándar de las conductas de cada grupo se muestran en la tabla 1.

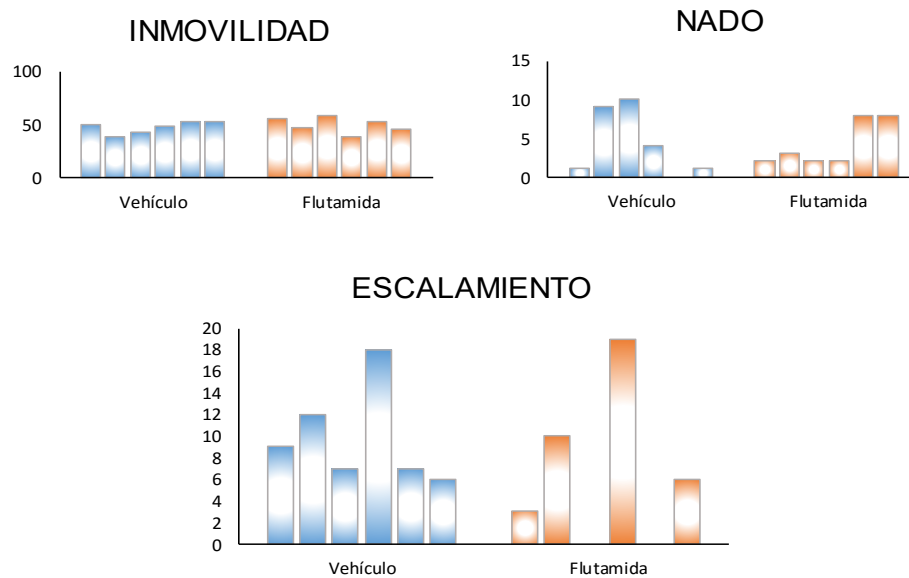
Tabla 1. Estadísticas descriptivas.

	Flutamida	Vehículo	Estadística	p
Inmovilidad	(DE)49.5(6.8)	(DE)47.6 (5.6)	t= 0.05, gl= 9.6	0.62
Nado	(DE)4.1 (2.9)	(DE)4.1 (4.3)	t= 0, gl= 8.8	1
Escalamiento	(DE)6.3 (7.2)	(DE)9.8 (4.5)	t= 0.9, gl= 8.3	0.34

En el gráfico 1 se muestran las frecuencias de cada una de las conductas estudiadas mediante la prueba de nado forzado, en la cual se observó que para la conducta de inmovilidad en el grupo control, la menor frecuencia registrada fue de 39 y la mayor de 53, mientras que para el experimental la menor fue de 39 y la mayor de 58. Para la conducta de nado en el grupo control, la menor frecuencia registrada fue de 39 y la mayor de 58, mientras que en el grupo experimental hubo un sujeto con ausencia de la conducta y una máxima frecuencia de 10. Para el grupo de escalamiento la menor frecuencia fue de 6 y la mayor de 18, mientras que para el grupo experimental dos sujetos no presentaron estas conductas y se observó una máxima frecuencia de 19. De manera general se observó que los sujetos de

ambos grupos, tanto el grupo control como el experimental, mostraron un número similar de episodios de inmovilidad, nado y escalamiento.

Gráfico 1. Frecuencia de conductas observadas en nado.



9. DISCUSIÓN.

Se ha descrito el papel de los andrógenos en la fisiopatología y el tratamiento de los trastornos depresivos. Se tiene poca información acerca de la influencia de la testosterona en la conducta depresiva en sujetos puberales. Los resultados del presente estudio no mostraron diferencias en la conducta tipo depresiva (inmovilidad) en ratas púberes macho.

Estos resultados podrían explicarse por diferentes razones:

En primer lugar podríamos argumentar que el esquema de aplicación de la flutamida resultó insuficiente, ya sea en dosis o en duración, para producir un efecto observable en las ratas.

En la literatura existe variabilidad en la dosis, la duración de la administración del fármaco y la edad de las ratas utilizadas. Aunque en adultos se observó respuesta con este esquema de administración⁴⁹, otros estudios en ratas periaolescentes reportaron efecto de la flutamida sobre el desarrollo del sistema reproductivo o las secreción de esteroides con esquema de administración de 10 a 13 días períodos mayores de administración^{50, 51}; esto

podría indicar variaciones de acuerdo a la edad en la farmacocinética de este fármaco, aunque no se cuenta con datos de la farmacocinética en ratas peripuberales.

Por otro lado, la etapa peripuberal incluye efectos activacionales de las hormonas sexuales que estimulan circuitos y conductas que se establecieron durante el desarrollo temprano^{10, 11}. La conducta de inmovilidad post estrés en el nado forzado puede verse desde la etapa peripuberal en ratas⁴⁵. La ausencia del efecto de la flutamida en el presente experimento sugeriría que no hay efectos activacionales de los andrógenos en esta conducta durante la etapa puberal, en contraste con lo que se ha reportado en adultos⁴¹, sino que se trataría de efectos organizacionales; apoyando esta idea podemos citar el estudio de Zhang⁵² que utilizó ratas neonatales a la edad de 0 y 1 días, administrando 50 mg/kg de flutamida en ratas macho las cuales se sometieron a la PNF a la edad de 27 días, observando que se produjo un incremento en la conducta de inmovilidad en comparación con ratas de la misma edad a las que se administró vehículo. Este autor sugirió que la conducta de inmovilidad está relacionada con los efectos organizacionales de los andrógenos, que es mediada por la activación de sus receptores, también se han reportado efectos organizacionales de estas hormonas en el funcionamiento del eje HPA que está ligado a la conducta de inmovilidad en el nado forzado^{41, 53}.

10. CONCLUSIONES.

1. Los presentes resultados no muestran variaciones en el desarrollo de la conducta tipo depresión en sujetos puberales, como resultado de un efecto de la testosterona. Lo anterior puede sugerir que en esta etapa de vida los cambios en los niveles hormonales androgénicos, no interfieren con la exacerbación o inhibición de esta conducta a diferencia de lo que se ha observado en otros estudios con población de ratas adultas.

11. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.

No se contó con la determinación de testosterona y estradiol para comprobar los niveles de testosterona y estradiol en animales bajo tratamiento con el antiandrógeno, por lo cual se sugiere en estudios posteriores realizar dicha determinación.

No se pudo evaluar a nivel cerebral si existieron cambios en los niveles de monoaminas en

estas ratas, esto sería importante para ver si existe una relación del efecto del estradiol sobre estos neurotransmisores que participan en la depresión.

Otra limitación es que en el modelo animal que se utilizó en este estudio, que es en rata Wistar, cuenta con el inconveniente de que el período de adolescencia es una ventana breve que puede imposibilitar el realizar intervenciones y por lo tanto, observaciones de manera más prolongada.

12. REFERENCIAS.

1. Ulloa RE, Fernández C, Gómez HD, Ramírez J y Reséndiz JC. Guías Clínicas Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”. 2010; 65-83.
2. Merikangas K, He J, Burstein M, Swanson S, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, et al. Lifetime Prevalence of Mental Disorders in US Adolescents: Results from the National Comorbidity Study-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct; 49(10): 980–989.
3. Benjet C, Borges G, Medina M, Méndez E, Fleiz C, Rojas E, Cruz C. Diferencias de sexo en la prevalencia y severidad de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Mental* 2009;31: 155-163.
4. Rosellini R, Svare B, Rhodes M y Frye C. The testosterone metabolite and neurosteroid 3^a andostanediol may indicate the effects of testosterone on conditioned place preference. *Brain Res Rev* 2001; 37: 162-171.
5. Weigel NL, Moore NL: Steroid receptor phosphorylation: a key modulator of multiple receptor functions. *Mol Endocrinol* 2007, 21:2311-2319.
6. Duke S, Balzer B, and Steinbeck K. Testosterone and Its Effects on Human Male Adolescent Mood and Behavior: A Systematic Review. *J Adolescent Health*. 2014 May; 55: 315-322.
7. Greenspan D and Shoback D. *Endocrinología Clínica*. Edit. Mc Graw Hill. 9^a Ed. 2012.
8. Lenroot RK, and Giedd JN. Sex differences in the adolescent brain. *Brain Cogn* 2010; 72:46–55.
9. Sinclair D, Purves-Tyson TD, Allen KM and Weickert CS. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacology*. 2014; 231(8):1581-1599. doi:10.1007/s00213-013-3415-z.

10. Arnold AP and Breedlove SM. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Horm Behav.* 1985; 19: 469–498.
11. Vigil P, Orellana RF, Cortes ME, Molina CT, Switzer BE, and Klaus H. Endocrine modulation of the adolescent brain: a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24:330–337.
12. Baulieu EE, Robel P, and Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. *Int. Rev. Neurobiol.* 2001; 46: 1–32.
13. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005; 29: 169–192.
14. Roselli CE, Horton LE, Resko JA. Distribution and regulation of aromatase activity in the rat hypothalamus and limbic system. *Endocrinology.* 1985; 117: 2471–2477.
15. Biegón A, Kim SW, Alexof DL, Jayne M, Carter P, Hubbard B, et al. Unique distribution of aromatase in the human brain: in vivo studies with PET and [N- methyl-11C] vorozole. *Synapse.* 2010; 64: 801–807.
16. Höfer P, Lanzenberger R and Kasper S. Testosterone in the brain: Neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 79–88.
17. Bellido MC: Reproducción en el varón. In *Fisiología Humana*. Edit. Tresguerres JAF. Madrid, España: McGRAW-Hill-Interamericana; 1999:1033-1047.
18. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y and Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science.* 1986; 231:1150–1154.
19. Horwitz KB and McGuire WL. Nuclear mechanisms of estrogen action. Effects of estradiol and anti-estrogens on estrogen receptors and nuclear receptor processing. *J Biol Chem.* 1978; 253: 8185–8191.
20. Gonzalez M, Cabrera S, Perez CG, Fraser JD, Lopez FJ, Alonso R and Meyer G. Distribution patterns of estrogen receptor alpha and beta in the human cortex and hippocampus during development and adulthood. *J Comp Neurol.* 2007; 503:790–802.
21. Montague D, Weickert CS, Tomaskovic-Crook E, Rothmond DA, Kleinman JE, Rubinow DR. Oestrogen receptor alpha localisation in the prefrontal cortex of three mammalian species. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20:893–903.
22. Celotti F, Melcangi RC and Martini L. The 5 alpha-reductase in the brain: molecular aspects and relation to brain function. *Front Neuroendocrinol.* 1992; 13:163–215.

23. Handa RJ, Pak TR, Kudwa AE, Lund TD and Hinds L. An alternate pathway for androgen regulation of brain function: activation of estrogen receptor beta by the metabolite of dihydrotestosterone, alpha-androstane-3beta,17beta-diol. *Horm Behav.* 2008; 53:741–752.
24. Weickert CS, Elashoff M, Richards AB, Sinclair D, Bahn S, Paabo S, et al. Transcriptome analysis of male/female differences in prefrontal cortical development. *Mol Psychiatry.* 2009a; 14:558–561.
25. Westberry JM and Wilson ME. Regulation of estrogen receptor alpha gene expression in the mouse prefrontal cortex during early postnatal development. *Neurogenetics.* 2012; 13:159–167.
26. Stoffel B, Watzka M, Schramm J, Bidlingmaier F and Klingmüller D. Expression of CYP19 (aromatase) mRNA in different areas of the human brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1999; 70:237–241.
27. Kumar RC and Thakur MK. Androgen receptor mRNA is inversely regulated by testosterone and estradiol in adult mouse brain. *Neurobiol Aging.* 2004; 25:925–933.
28. Osterlund MK, Gustafsson JA., Keller E and Hurd YL. Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85, 3840–3846.
29. Luke MC and Coffey DS. The male sex accessory tissues. Structure, androgen action, and physiology. In *The physiology of reproduction.* Vol. 1 Edit. Knobil E, Neill JD. Raven Press, New York; 1994:1435-1487.
30. Heinlein CA and Chang C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev.* 2002; 23:175-200.
31. Robichaud M and Debonnel G. Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *J. Neuroendocrinol.* 2005; 17: 179–185.
32. Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H and McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. : *Behav Brain Res* 1999 Apr; 105: 53–68.
33. Rupprecht R, Michele F, Hermann B, Strohle A, Lancel M., Romeo E, et al. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 37: 59–67.

34. Schule C, Eser D, Baghai TC, Nothdurfter C, Kessler JS and Rupprecht R. Neuroactive steroids in affective disorders: target for novel antidepressant or anxiolytic drugs? *Neuroscience*. 2011; 191: 55–77.
35. McHenry J, Carrier N, Hull E and Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Jan; 35(1):42-57. doi: 0.1016/j.yfrne.2013.09.001.
36. Martínez L, Herrera J, Olivares M y Fernández A. Participación de las hormonas gonadales en el efecto de los fármacos antidepressivos en la rata macho. *Salud Ment*. 2012 Sep. 35: 359-366.
37. Bonilla J, Limón O, Arteaga M, Hernández M, Guadarrama G, Alarcón F, et al. Orchiectomy modifies the antidepressant-like response of nicotine in the forced swimming test. *Physiol Behav*. 2010 Nov 2; 101(4):456-61. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.07.011.
38. Li LH, Wang ZC, Yu J and Zhang YQ. Ovariectomy Results in Variable Changes in Nociception, Mood and Depression in Adult Female Rats. Lu L, ed. *PLoS One*. 2014; 9(4):e94312. doi:10.1371/journal.pone.0094312.
39. Detke J, Rickels M y Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differently produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 1995; 21: 66-72.
40. Cryan J, Valentino R and Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav R* 2005. 29: 547–569.
41. Wainwright SR, Workman JL, Tehrani A, Hamson DK, Chow C, Lieblich SE, et al. Testosterone has antidepressant-like efficacy and facilitates imipramine-induced neuroplasticity in male rats exposed to chronic unpredictable stress. *Horm Behav*. 2016 Mar; 79:58-69. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.01.001.
42. Carrier N and Kabbaj M. Testosterone and imipramine have antidepressant effects in socially isolated male but not female rats. *Horm. Behav*. 2012b; 61, 678–685.
43. Martínez L and Fernández A. Testosterone-dependent antidepressant-like effect of noradrenergic but not of serotonergic drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004 Aug; 78(4):711-8.
44. Porsolt R, Le Pichon M y Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* 1977; 266: 730-732.

45. Martínez L, Ulloa RE, Herrera J, Chavira R and Fernández A. Sex and age differences in the impact of the forced swimming test on the levels of steroid hormones. *Physiol Behav.* 2011 Oct 24; 104(5):900-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.05.027.
46. McCutcheon JE and Marinelli M. Age Matters. *Eur J Neurosci.* 2009 March; 29(5): 997–1014. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06648.x.
47. Cryan J, Markou A and Irwin Lucki. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci.* 2002; 23: 238-245.
48. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
49. Andersen ML, Bignotto M, Machado RB and Tufik S. Different stress modalities result in distinct steroid hormone responses by male rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Jun; 37(6):791-7.
50. Yamada T, Kunimatsu T, Sako H, Yabushita S, Sukata T, Okuno Y, et al. Comparative evaluation of a 5-day Hershberger assay utilizing mature male rats and a pubertal male assay for detection of flutamide's antiandrogenic activity. *Toxicol Sci.* 2000 Feb; 53(2):289-96.
51. Kim TS, Kang IH, Seok JH, Kim IY, Park KL and Han SY. Evaluation of the 20-day pubertal female assay in Sprague-Dawley rats treated with DES, tamoxifen, testosterone, and flutamide. *Toxicol Sci.* 2002 May; 67(1):52-62.
52. Zhang JM, Tonelli L, Regenold WT and McCarthy MM. Effects of neonatal flutamide treatment on hippocampal neurogenesis and synaptogenesis correlate with depression-like behaviors in preadolescent male rats. *Neuroscience.* 2010 Aug 11; 169(1):544-54. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.03.029.
53. McCormick CM, Furey BF, Child M, Sawyer MJ and Donohue SM. Neonatal sex hormones have “organizational” effects on the hypothalamic- pituitary-adrenal axis of male rats. *Brain Res Dev Brain.* 1998; 105:295–307.

13.ANEXOS.

ANEXO 1. Aprobación por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".



Comisión Coordinadora de Investigaciones Científicas, de Salud y Epidemiológicas de Alta Especialidad y Servicios de Atención Psiquiátrica Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro

Oficio: DI/CI/952/0516
Asunto: registro de tesis derivada
México, D.F., a 2 de Mayo de 2016

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores
Investigador responsable
Presente

Relacionado con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

Proyecto: **Alteraciones de la función serotoninérgica en individuos y jóvenes sometidos a estrés agudo**
No. de registro: **II3-05-0607**
Aprobación CI: **6 julio 2007**

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como proyecto de tesis **DERIVADO**

Título: **Efecto de la función androgénica en la conducta tipo depresión en ratas macho puberales**
No. Registro: **II3-05-0607-Td**
Tesis de: **Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente.**
Tesisista: **Ana Dilma Sánchez Hernández**

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesisista:

- Deberá entregar cada 6 meses (mayo y noviembre) a través del tesisista asignado, un informe de los avances del proyecto derivado durante la primera semana del mes de Mayo en la página <https://sites.google.com/site/hpicomisioninvestigacion> del año en curso, así como envío de pdf's de los productos generados (presentaciones en congresos, etc.).
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del HPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

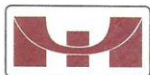
Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente


Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Jefa de la División de Investigación

Ccp. Registro de productividad
Archivo

ANEXO 2. Aprobación por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz".



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA
RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ**



Comité de Ética en Investigación

27 de marzo de 2006.

Dra. Lucía Alba Martínez Mota.
Investigador Principal
P r e s e n t e

Estimada Dra. Martínez,

Por medio de la presente me permito informarle que el proyecto titulado: "Influencia de las hormonas gonadales en el efecto de fármacos antidepresivos en sujetos de edad avanzada" ha sido **APROBADO** por el Comité, ya que se considera que cumple con los requerimientos éticos y metodológicos establecidos.

Atentamente

M. en C. Beatriz Camarena M.
Presidente del Comité de Ética
en Investigación.

C.c.p.: Dr. Carlos Berlanga, Secretario Técnico del Comité de la Investigación Científica.