



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Influencia del tiempo post-ovariectomía sobre
el efecto tipo antidepressivo de prolame en
ratas hembra adultas jóvenes

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Bióloga

PRESENTA:

Dulce Janet Trujillo García

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Olivia Tania Hernández Hernández



Ciudad Universitaria, CDMX, 2021



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.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Farmacología Conductual de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM), bajo la dirección de la Dra. Olivia Tania Hernández Hernández.

La alumna recibió apoyo financiero del Programa de Becas de Inicio a la Investigación (PROBEI) de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a la Dra. Olivia Tania Hernández Hernández por su apoyo y paciencia incondicional para la realización de la presente tesis, así como el tiempo que me dedicó cuando permanecí bajo su tutoría durante el servicio social y las prácticas profesionales en el INPRFM. Hago extensivos los agradecimientos para la Dra. Cristina Lemini por la donación del prolame utilizado. De igual forma, agradezco al Biól. Roberto Chavira por el apoyo en la determinación de los niveles de estradiol en suero. Al Dr. José Jaime Herrera Pérez y a la Dra. Lucía Alba Martínez Mota, por todo su apoyo tanto en la realización de los experimentos, como por sus observaciones y valiosos comentarios para la realización del presente escrito.

De igual manera agradezco a los miembros del jurado, Dra. Karla Fonseca Hernández, Dra. Lucía Alba Martínez Mota, Dr. José Jaime Herrera Pérez, Dra. Olivia Tania Hernández Hernández y Dr. Ignacio González Sánchez, por su apoyo en el proceso de titulación y por tomarse el tiempo de revisar esta tesis, así como por su aportación y valiosos comentarios para mejorarla.

Por último, agradezco al personal administrativo del INPRFM y de la Facultad de Ciencias por la facilidad para realizar todos los trámites relacionados al presente trabajo.

DEDICATORIAS

El presente escrito es el resultado de un largo proceso que no podría haber culminado de no ser por la participación de muchas personas que me apoyaron académicamente y personalmente. Quiero dedicar esta tesis con mucho respeto y cariño a la Dra. Olivia Tania Hernández Hernández, quien jamás dejó de apoyarme y de confiar en mí pese a todas las circunstancias; sus palabras muchas veces me alentaron a no desistir.

Especialmente dedico todo el esfuerzo y el trabajo a mis seres queridos: a mis padres, especialmente a mi madre, quienes con amor, sacrificio y dedicación me apoyaron cuando más lo necesite. A Isaac que, pese a las dificultades y los retos de la vida, siempre me animó y me brindó seguridad en este proceso. Por último, quiero dedicar este escrito a Valentina y a Rafael que siempre me inspiran a ser mejor persona.

*Todo principio no es más que una continuación,
y el libro de los acontecimientos
se encuentra siempre abierto a la mitad.*

Wisława Szymborska

ÍNDICE

Lista de abreviaturas

Índice de tablas y figuras

I. RESUMEN

II. INTRODUCCIÓN

III. ANTECEDENTES

3.1. Depresión

3.1.1. Epidemiología

3.1.2. Etiología

3.2. Teorías de la depresión

3.2.1. Teoría monoaminérgica de la depresión

3.2.2. Teoría neurotrófica de la depresión

3.2.3. Etiología de la depresión relacionada a hormonas gonadales

3.3. Papel de las hormonas gonadales en la depresión

3.4. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario

3.5. Estructura y funciones del estradiol

3.6. Mecanismo de acción del estradiol

3.7. Perimenopausia

3.8. Terapia de reemplazo hormonal

3.8.1. Efectos secundarios de la terapia de reemplazo hormonal

3.9. 17- β -aminoestrógenos como una alternativa a los estrógenos clínicamente utilizados

3.10. Modelos animales de depresión en roedores

3.10.1. Prueba de nado forzado

3.11. Modelo animal de menopausia

3.11.1. Importancia de la edad para la efectividad de los tratamientos

3.11.2. Importancia del tiempo post-ovariectomía en el efecto tipo antidepresivo

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

5.2. Objetivos particulares

VI. HIPÓTESIS

VII. METODOLOGÍA

- 7.1. Sujetos de estudio**
- 7.2. Fármacos**
- 7.3. Determinación de las fases del ciclo estral**
- 7.4. Ovariectomía**
- 7.5. Diseño experimental**
- 7.6. Prueba de nado forzado**
- 7.7. Prueba de actividad locomotriz**
- 7.8. Determinación de los niveles de E2 en suero**
- 7.9. Peso del útero**
- 7.10. Análisis estadístico**

VIII. RESULTADOS

- 8.1. Efecto del tiempo post-ovariectomía sobre la actividad tipo antidepresiva de E2 y de prolame en la prueba de nado forzado**
- 8.2. Efecto trófico de E2 y prolame sobre el peso del útero**
- 8.3. Efecto de E2 y prolame sobre la actividad locomotriz**
- 8.4. Efecto de los tratamientos sobre la concentración sérica de E2**

IX. DISCUSIÓN

- 9.1. La OVX como modelo de perimenopausia**
- 9.2. La PNF como modelo para la evaluación de hormonas con acción antidepresiva**
- 9.3. Efecto de E2 y de prolame en la PNF en ratas adultas jóvenes**
- 9.4. Influencia del tiempo post-OVX en el efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame**
- 9.5. Efecto de los tratamientos en la prueba de actividad locomotriz**
- 9.6. Efecto trófico de los tratamientos sobre el peso del útero**
- 9.7. Efecto de los tratamientos sobre los niveles de E2 en suero**

X. CONCLUSIONES

XI. PERSPECTIVAS

XII. REFERENCIAS

Lista de abreviaturas

5-HT	Serotonina
16-OH-DEA	Sulfato-16-dehidroepiandrosterona
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEs	Aminoestrógenos
AKT	Proteína cinasa B
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de varianza
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATC	Antidepresivos tricíclicos
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CES-D	Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos de Depresión
CGI	Impresión Clínica Global
DA	Dopamina
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DSM-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV
DPN	Difenilpropionitrilo
DPP	Depresión post-parto
E1	Estriol
E2	Estradiol
E3	Estrona
EE2	Etinilestradiol
ECM	Estrés Crónico Moderado
EEC	Estrógenos conjugados equinos
ELISA	Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
ERE _s	Elementos de respuesta a estrógenos
ERK	Cinasa regulada por señales extracelulares
FSH	Hormona Foliculoestimulante
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
GPER	Receptor a estrógenos acoplados a proteínas G
HHO	Hipotálamo-Hipófisis-Ovario
ISRN	Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina
LH	Hormona Luteinizante
MAO	Monoaminoxidasa
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógenos
MPA	Medroxiprogesterona
mRE α/β	Subpoblaciones de RE de membrana
NA	Noradrenalina
PAL	Prueba de Actividad Locomotriz
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinasa
PKA	Proteína cinasa A
PKC	Proteína cinasa C
PLC	Fosfolipasa
PNF	Prueba de Nado Forzado
PPT	Pirazol triol
PRO	Progesterona
RAS	Proteína RAS

RE α	Receptor a estrógeno alfa
RE β	Receptor a estrógeno beta
REs	Receptores a estrógeno
SNC	Sistema Nervioso Central
SPM	Síndrome Premenstrual
Src	Cinasa Src
TDPM	Trastorno Disfórico Premenstrual
TF	Factor de transcripción
TPOVX	Tiempo post-ovariectomía
TRH	Terapia de Reemplazo Hormonal
OVX	Ovariectomía

Índice de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1	Liberación de GnRH y hormonas ováricas	Pág. 24
Tabla 2	Prueba de actividad locomotriz en ratas hembra adultas jóvenes	Pág. 56
Tabla 3	Concentración de E2 en sangre	Pág. 56

Figuras

Figura 1	Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovarios (HHO)	Pág. 23
Figura 2	Estructura química del 17 β -estradiol	Pág. 25
Figura 3	Síntesis de estrógenos	Pág. 26
Figura 4	Mecanismo de acción no clásico o clásico del E2.	Pág. 28
Figura 5	Descripción general de las etapas reproductivas y la no reproductiva de la mujer	Pág. 31
Figura 6	Cambios en los niveles de E2, FSH y LH durante la menopausia	Pág. 31
Figura 7	Estructura química de 17 β -estradiol y 17 β -aminoestrogenos	Pág. 35
Figura 8	Principales conductas consideradas en la PNF	Pág. 39
Figura 9	Cambios hormonales, ováricos y del epitelio vaginal durante el ciclo estral	Pág. 40
Figura 10	Diseño experimental	Pág. 49
Figura 11	Efecto del TPOVX sobre la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado	Pág. 52
Figura 12	Efecto del TPOVX sobre la conducta de nado en la prueba de nado forzado	Pág. 53
Figura 13	Efecto del TPOVX sobre la conducta de escalamiento en la prueba de nado forzado	Pág. 54
Figura 14	Índice útero-somático (peso útero mg/100 g)	Pág. 55

I. RESUMEN

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos naturales o sintéticos reduce la sintomatología de la depresión en mujeres con hipoestrogenismo, su efecto puede estar influenciado por varios factores como son: tipo de estrógeno utilizado, dosis, edad e inicio de tratamiento. Algunos trabajos clínicos reportan un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos en usuarias de TRH. Por lo tanto, es necesario contar con nuevos compuestos estrogénicos con ventajas sobre las TRH convencionales. El perfil farmacológico del aminoestrógeno conocido como prolame sugiere que podría constituir una alternativa a la TRH convencional para mujeres con predisposición a eventos tromboembólicos, ya que tiene actividad estrogénica y anticoagulante, en contraste con el efecto pro-coagulante del estradiol (E2). En nuestro laboratorio, se ha demostrado en ratas hembras adultas jóvenes ovariectomizadas que el tratamiento con prolame tiene efectos antidepresivos similares a los producidos por el E2 (Lemini y cols., 2013). Por otra parte, se sabe que el estado endocrino de las pacientes (tiempo de privación hormonal, natural o quirúrgico) es crucial para observar un efecto benéfico de la TRH sobre los síntomas depresivos (Estrada-Camarena, 2012). Diversos estudios reportan que el efecto tipo antidepresivo de E2 se modifica en función del tiempo post-ovariectomía (TPOVX). Sin embargo, no se han realizado estudios para determinar si el TPOVX también influye sobre el efecto tipo antidepresivo de prolame. Debido a lo anterior, el objetivo principal del presente trabajo fue determinar la influencia de diferentes TPOVX sobre el efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame en ratas hembra adultas jóvenes.

Se utilizaron ratas hembra Wistar adultas jóvenes (3 meses) con diferentes TPOVX (3, 8, 16 y 24 semanas) que se sometieron a la prueba de nado forzado (PNF) para evaluar la actividad antidepresiva de E2 (30 µg / Kg) y prolame (60 µg / Kg). Para descartar efectos inespecíficos de los tratamientos se utilizó la prueba de actividad locomotriz (PAL).

Los tratamientos de E2 y prolame redujeron significativamente la conducta de inmovilidad en la PNF comparados con vehículo en los grupos de 3 y 8 semanas de TPOVX, también aumentó de manera significativa la conducta de nado, mientras que en la conducta de escalamiento no se observó ningún cambio en los diferentes TPOVX. El análisis del peso del útero demostró que hay diferencias significativas respecto al vehículo en todos los TPOVX con ambos tratamientos

hormonales. En el análisis de la PAL no se encontraron diferencias significativas en ningún grupo de TPOVX. Por último, en cuanto a la concentración sérica de E2, se observó que el tratamiento con esta misma hormona provocó niveles séricos supra-fisiológicos pero este efecto no se observó en los grupos control ni en los grupos tratados con prolame.

Con base a estos resultados se puede concluir que E2 y prolame producen un efecto tipo antidepresivo en ratas hembra adultas jóvenes con 3 y 8 semanas TPOVX. Al mismo tiempo, los datos indican que el efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame se pierde a mayor TPOVX. Tales efectos no guardan relación con alteraciones motoras. El efecto uterotrófico de E2 y prolame se produjo incluso en los TPOVX en los que no hubo beneficio sobre la conducta, sugiriendo que el SNC y el tejido uterino responden diferente a los compuestos estrogénicos usados en este estudio. Dado que prolame no aumentó los niveles séricos de E2 se puede afirmar que la dosis aquí analizada de prolame no se biotransforma a E2.

II. INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno del estado del ánimo que se caracteriza por tristeza, anhedonia, parasomnias, sentimientos de culpa y falta de concentración (DSM-V, 2014). Murray y López (1997) estimaron que para el 2020 sería la segunda causa de muerte en la población mundial. En México, los trastornos depresivos ocupan el primer lugar en días de trabajo perdidos (Lara-Muñoz y cols., 2007). Por otra parte, Belló y cols. (2005) reportaron que en la ciudad de México la prevalencia de depresión es de 4.5 % - 5.8 % en las mujeres y 2.5 % en hombres, y que esta aumenta con la edad: 4 % en mujeres mayores 40 años y 9 % en mayores de 60 años. Esto destaca la necesidad de establecer mecanismos que permitan la detección oportuna y el tratamiento adecuado de la depresión.

Se ha observado que la depresión prevalece en el sexo femenino, en una relación de 2:1 respecto a los hombres, por lo que se ha propuesto que las oscilaciones hormonales a lo largo de la vida de la mujer influyen en la mayor incidencia y prevalencia de estos padecimientos (Jensvold, 1995). Además, diversos estudios prospectivos que incluyeron un seguimiento de 3 a 8 años a partir de la premenopausia, reportan que la prevalencia y severidad de la depresión aumentan en la perimenopausia (Cohen y cols., 2006, Freeman y cols., 2007; Ryan y cols., 2008), con una tasa de riesgo para la enfermedad 2.5 veces mayor que en la premenopausia (Freeman y cols., 2007) y se ha relacionado a las fluctuaciones de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de los estrógenos (Freeman y cols., 2007).

Varios estudios retrospectivos, abiertos, randomizados y controlados con placebo, han mostrado que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) reduce la depresión en mujeres perimenopáusicas después de varias semanas de tratamiento (Amsterdam y cols., 1999; Blumel y cols., 2001; Soares y cols., 2001; Cohen y cols., 2006), aunque algunos reportes muestran resultados contradictorios, por ejemplo, se han descrito algunos efectos adversos, como el aumento en el riesgo de padecer cáncer, sangrados y eventos tromboembólicos que pueden presentarse en mujeres vulnerables (Farquhar y cols., 2009). Además, el efecto tipo antidepressivo de la TRH no se observa en mujeres postmenopáusicas, concluyendo que es importante considerar el estado endocrino de las pacientes para obtener un efecto benéfico (Soares y Zitek, 2008; Pae y cols., 2009). En modelos animales se ha encontrado que el efecto antidepressivo de E2 se pierde al

administrarse en ratas jóvenes y viejas con ovariectomía de 20 semanas (Walf y cols 2009a; Estrada-Camarena, 2012). Lo anterior nos indica que existe una “ventana de oportunidad” para que la TRH sea benéfica.

El aminoestrógeno prolame es un estrógeno sintético derivado de la estrona. Posee una estructura química similar a la del E2, pero en lugar del grupo funcional -OH en el C17, posee un grupo amino -N-(CH₂)₃-OH lo que impacta en su perfil anticoagulante y estrogénico (Lemini y cols., 2005a). Se ha identificado que prolame a dosis bajas (30-60 µg/kg) produce un efecto tipo antidepresivo en ratas hembra adultas jóvenes ovariectomizadas (Lemini y cols., 2013), y que además posee efectos anticoagulantes prolongados en roedores, que contrastan con los efectos procoagulantes del E2 (Lemus y cols., 1998, Lemini y cols., 2005a), esto indica que podría constituir una alternativa a la TRH tradicional ya que podría disminuir la probabilidad de eventos trombóticos en las pacientes. Sin embargo, se desconoce si también existe una “ventana de oportunidad” para los efectos benéficos de prolame.

III. ANTECEDENTES

3.1. Depresión

La depresión es un trastorno afectivo, que puede ser desencadenado por diferentes eventos biológicos, psicosociales y ambientales en individuos con predisposición a padecer este trastorno (WHO, 2009). La depresión se caracteriza por episodios de estado de ánimo bajo, cambios en la cognición y en algunas funciones neurovegetativas (DSM-V, 2014).

Los criterios para diagnosticar depresión son la presencia de los siguientes síntomas durante al menos un periodo de dos semanas:

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
2. Pérdida de interés o de placer por todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día casi todos los días.
3. Cambios de peso corporal, como pérdida importante de peso sin hacer dieta o por disminución del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros, no solamente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
9. Ideas de suicidio, intento de suicidio sin un plan determinado o con un plan específico para llevarlo a cabo (DSM-V, 2014).

3.1.1. Epidemiología

Este trastorno tiene un costo económico que duplica el de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y las cardiovasculares (Ununtzer y cols., 2009). También es una de las principales causas de discapacidad y se estima que afecta a 350 millones de personas en el mundo, con prevalencias que oscilan entre 3.3 y 21.4 %. (Kessler y cols., 2007). En la ciudad de México la prevalencia de depresión es de 4 % en las mujeres y 2 % en hombres, y aumenta con la edad: 8 % en mujeres de 40 años y 9.5 % en mayores de 60 años (Belló y cols., 2005). Otra investigación que evaluó la prevalencia de depresión en estudiantes de nivel medio y superior de la CDMX, utilizando la Escala de Estudios Epidemiológicos de Depresión (CES-D), encontró que esta se presentaba en un 17.9 % de las mujeres y en un 11.1 % en los hombres (González-Forteza y cols., 2011).

La depresión es un padecimiento recurrente que tiene importantes costos económicos y sociales; por ejemplo, ocupa el primer lugar en días de trabajo perdidos (Lara-Muñoz y cols., 2007). Es por ello que la depresión se encuentra entre los primeros lugares de la lista de enfermedades incapacitantes y se ha convertido en un objetivo prioritario de atención en todo el mundo (Berenzon y cols., 2013).

Se ha reportado que existe una coincidencia entre los periodos de fluctuaciones hormonales y la presencia de síntomas depresivos, lo que podría explicar que la prevalencia de este trastorno sea más alta en las mujeres. Por ejemplo, en un estudio donde se realizó un muestreo por conglomerados en 2 etapas, durante un periodo de cinco años; en donde se evaluó una cohorte (N = 2572) de mujeres durante la premenopausia (esta etapa comprende entre el primer período menstrual hasta el último que ocurre de forma regular; es decir, esta etapa es el periodo normal de reproducción femenina). Este grupo de mujeres que se acercaban a la menopausia, fue evaluado mediante un cuestionario que mide específicamente los síntomas de depresión, encontrándose que alrededor del 10 % de las mujeres en la perimenopausia incrementaron el riesgo de presentar depresión en comparación con las mujeres pre y posmenopáusicas (Avis y McKinlay, 1995). Sin embargo, no todos los estudios han mostrado un aumento en la presencia de síntomas anímicos durante la perimenopausia (Woods y cols., 2008) pero es importante mencionar que los estudios epidemiológicos son consistentes en sus resultados, ya que relacionan eventos que pueden

modificarse con el tiempo (Flores-Ramos y Martínez-Mota, 2012).

3.1.2. Etiología

Durante mucho tiempo se pensó que los trastornos depresivos tenían como causa primaria fenómenos psicológicos o condiciones sociales, tales como: sensación de falta de apoyo, pérdidas tempranas de la niñez, lesiones al amor propio de la persona y sentimientos internos de coraje hacia uno mismo; sin embargo, todos estos factores permanecían como causas poco conocidas y parcialmente entendidas (Ibarra, 2003). En la actualidad, la mayoría de las investigaciones coinciden en que esta patología es producida por una interacción entre algún factor genético y diferentes factores ambientales y vivenciales. A continuación, se citan las teorías más importantes y aceptadas.

3.2. Teorías de la depresión

3.2.1. Teoría monoaminérgica de la depresión

Esta teoría surgió de la observación empírica de que un fármaco antihipertensivo, la reserpina, producía estados depresivos asociados a una depleción de las vesículas que contienen catecolaminas en las terminales nerviosas. Por otra parte, la iproniazida, que tiene una estructura tricíclica y que inicialmente fue desarrollado para el tratamiento de la tuberculosis; mejoraba el estado de ánimo en pacientes tratados que también sufrían de depresión (Crane y cols., 1957). Posteriormente se descubrió que este efecto era consecuencia de la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO), la cual se encarga de la degradación de las monoaminas.

Como consecuencia de estas observaciones (Schildkraut, 1965; Praag, 1984), se planteó que la depresión se debe a una deficiencia en la concentración de una o más monoaminas biogénicas: noradrenalina (NA), dopamina (DA) y/o serotonina (5-HT), por lo que el aumento en los niveles de monoaminas por medio de antidepresivos revertiría la depresión. Esto quiere decir que la etiología de la depresión endógena está relacionada con una reducción de la actividad monoaminérgica en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Callado, 2008).

En la actualidad, la acción de la mayoría de los fármacos antidepresivos se basa en esta teoría, ya que producen un aumento de la concentración de monoaminas a nivel del espacio sináptico (Callado, 2008). Por ejemplo, algunos antidepresivos tricíclicos (ATC), como la imipramina o la amitriptilina, bloquean la recaptura tanto de noradrenalina como de serotonina. Existen otros antidepresivos que resultan ser más eficaces ya que bloquean la recaptura de serotonina o de noradrenalina, y presentan menos efectos secundarios; los cuales pertenecen al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN) (Callado, 2008). Los ISRS son el tratamiento más recetado para la depresión primaria porque sus efectos secundarios no comprometen la vida, aunque muchos pacientes presentan disfunción sexual (Shors y Leuner, 2003).

3.2.2. Teoría neurotrófica de la depresión

Esta teoría fue propuesta a partir de la observación en pacientes con depresión, en los cuales se encontró una disminución del volumen hipocampal, la corteza prefrontal y la amígdala, lo que llevo a proponer que este trastorno involucra descensos en los niveles de factores neurotróficos (Krishnan y Nestler, 2008). Las neurotrofinas son una familia de proteínas que se encargan de controlar algunos aspectos de la supervivencia, el desarrollo y el funcionamiento de las neuronas tanto en el SNC como en el periférico (Reichardt, 2006).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) es la neurotrofina que se expresa con mayor abundancia en estructuras límbicas de los adultos, por lo que se ha estudiado la relación entre la depresión y las neurotrofinas enfocándose principalmente en la participación de BDNF (Sequeira y cols., 2009). El BDNF activa cascadas de señalización que modifican la función de blancos sinápticos locales y que tienen efectos a largo plazo en la transcripción génica (Hu y Russek, 2008). Existe evidencia que muestra que el estrés lleva a una reducción en los procesos de señalización mediados por BDNF en el hipocampo, pero que el tratamiento crónico con antidepresivos incrementa dichos procesos (Duman y Monteggia, 2006; Nestler y cols., 2002). Por otra parte, también se ha observado en modelos animales de depresión que existe una disminución del Ácido Ribonucleico mensajero (ARNm) del BDNF en

hipocampo, lo que sugiere que este factor participa en la aparición de este trastorno (Hu y Russek 2008). Pese a las evidencias, la relación entre la depresión y las neurotrofinas es mucho más compleja de lo que parece, por lo que hace falta más investigación al respecto.

3.2.3. Etiología de la depresión relacionada a hormonas gonadales

Como se mencionó anteriormente, el trastorno depresivo es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Existe una coincidencia entre los periodos de fluctuaciones hormonales y la presencia de síntomas afectivos, lo que ha reforzado la teoría de que los factores hormonales podrían ser la causa de esta diferencia en la prevalencia de depresión en la mujer (Henshaw, 2003; Josefsson y cols., 2001). Estas observaciones incluso han llevado a un grupo de autores a sugerir que los trastornos mentales que sufren las mujeres en periodos de fluctuaciones hormonales podrían agruparse como “trastornos relacionados con la vida reproductiva de la mujer” (Soules y cols., 2001). Entre los trastornos que podrían enlistarse dentro de esta categoría se encuentran: el síndrome premenstrual (SPM) y su forma más severa, el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), ambos se presentan durante la fase lútea del ciclo menstrual y algunos de sus síntomas incluyen irritabilidad, cambios de ánimo, depresión, ansiedad, distensión abdominal, dolor mamario y fatiga (Rapkin y Winer, 2009); la depresión postparto (DPP), que se trata de un episodio depresivo mayor no psicótico que de acuerdo a los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) se presenta durante las cuatro primeras semanas después del parto, aunque algunos autores señalan que se deben considerar de 6-12 semanas después del parto o incluso de 6 a 12 meses (O’Hara y cols., 1984); por último se encontraría la depresión durante la perimenopausia, ya que se ha observado que durante este periodo se incrementan los síntomas depresivos hasta en un 10 % en las mujeres (Burt y cols., 1998; Flores-Ramos, 2011).

Debido a que la presencia de estos síntomas coincide con los periodos de fluctuaciones hormonales, se considera que la deficiencia de estrógenos puede desempeñar un factor importante en el desarrollo de la depresión en la mujer (Shors y Leuner, 2003). En un estudio comparativo se observó que las concentraciones séricas de la hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y la progesterona (PRO) fueron normales en mujeres premenopáusicas

con o sin depresión que se emparejaron en grupos por edad y día del ciclo menstrual; sin embargo, las concentraciones de E2 fueron significativamente menores en las mujeres deprimidas. Además, se reportó una vida media menor de la LH en mujeres con depresión, tanto en la fase lútea como en la fase folicular (Young y cols., 2000).

La menopausia se ha relacionado con la presencia de síntomas depresivos (Flores-Ramos y Ontiveros-Urbe, 2008). Freeman y cols. (2004) encontraron, en una cohorte de mujeres de entre 35 a 47 años de edad, la cual fue seguida durante cuatro años, que los síntomas depresivos aumentaban durante la perimenopausia y disminuían la postmenopausia. De manera similar, Harlow y cols. (2003) encontraron que, en mujeres de 36 a 45 años de edad, se presentó un primer episodio depresivo cuando llegaron a la perimenopausia, esto en una proporción tres veces mayor en comparación con aquellas mujeres de edad similar que permanecieron en la premenopausia. Por otra parte, Rasgón y cols. (2005) propusieron una teoría integradora, en la cual se postula que en el período perimenopáusico existe una mayor susceptibilidad a desarrollar depresión en algunas mujeres, que puede deberse a la disminución de las concentraciones de estrógenos y a la presencia de síntomas somáticos resultantes de esta disminución hormonal.

3.3. Papel de las hormonas gonadales en la depresión

Como se ha mencionado, se ha propuesto que la deficiencia de estrógenos puede cumplir un papel importante en la generación de la depresión en la mujer. En un estudio longitudinal de 8 años de duración, se examinó a 231 mujeres de 35 a 47 años de edad que no tenían antecedentes depresivos, donde se observó una disminución en la concentración de E2 y un incremento de FSH que se relacionó con depresión diagnosticada por medio de la Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos de Depresión (CES-D) (Freeman y cols., 2006). A su vez, un estudio prospectivo basado en una población de 138 mujeres seguidas durante la perimenopausia hasta la posmenopausia, reportó una disminución del E2 sérico total durante los dos años de seguimiento, lo que incrementó tres veces el riesgo de síntomas depresivos, mientras que el aumento en los niveles de FSH en el mismo periodo se asoció también con síntomas depresivos, utilizando la escala CES-D (Ryan y cols., 2009). Estos datos señalan que FSH y E2 son las hormonas que de forma más consistente se han encontrado relacionadas con los síntomas depresivos, es importante

mencionar que algunos estudios también han sugerido que la falta de balance en la testosterona puede ocasionar síntomas depresivos y agresivos (Rohr, 2002).

Considerando que la disminución en la concentración de E2 puede ser una causa de la presencia de síntomas depresivos, se ha propuesto que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) podría resultar útil para el tratamiento de la depresión en dicho periodo de la vida reproductiva de la mujer. Por otra parte, Cohen y cols. (2003) examinaron el efecto de la TRH con E2 transdérmico (100 µg/día) sobre la depresión en mujeres perimenopáusicas (N = 10) y posmenopáusicas (N = 12). En dicho estudio las mujeres recibieron la TRH durante 4 semanas y se evaluaron los síntomas depresivos utilizando la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg y el Inventario de Depresión de Beck; mientras que, para evaluar los síntomas relacionados con la menopausia se utilizó la Escala Climatérica de Greene y, por último, para evaluar la mejoría clínica global al inicio y al final de la TRH se utilizó la Impresión Clínica Global (CGI). Se observó una remisión de la depresión en 8 de las 20 mujeres que completaron el tratamiento; de estas sólo dos eran posmenopáusicas y seis eran perimenopáusicas, lo que sugiere que la perimenopausia también podría considerarse una “ventana de oportunidad terapéutica” para que la TRH sea efectiva para tratar la depresión.

En un estudio realizado a 10,374 mujeres de entre 40 y 55 años de edad, de diferente origen étnico (afroamericanas, estadounidenses de origen japonés, estadounidenses de origen chino e hispanoamericanas); el cual consistió de 2 etapas: una encuesta transversal realizada entre noviembre de 1995 y octubre de 1997 y una investigación longitudinal para rastrear los cambios en la salud física y mental de las mujeres a medida que envejecían y experimentaban la menopausia. Se encontró que las mujeres en la perimenopausia temprana tenían altas puntuaciones de alteración psicológica (sentirse tensa o nerviosa, triste o deprimida y sentirse irritable o malhumorada), mientras que las mujeres posmenopáusicas tenían menos alteraciones psicológicas (Bromberger y cols., 2001). Por otra parte, en un estudio longitudinal, se monitorizaron veintinueve mujeres premenopáusicas asintomáticas durante un promedio de 5 años hasta que cumplieron al menos 6 meses de amenorrea; se midió el estado de ánimo mediante una Entrevista Clínica Estructurada basada en el DSM-IV y también los niveles plasmáticos de FSH cuantificados a intervalos de 3 a 6 meses. Así se determinó el número de episodios

depresivos (11 episodios) y su tiempo relativo al último periodo menstrual (24 meses), encontrando que el riesgo de sufrir depresión durante la perimenopausia es de hasta 14 veces más que en la premenopausia. Es importante mencionar que las mujeres que desarrollaron depresión durante la perimenopausia no tuvieron diferencias significativas respecto a las que permanecieron asintomáticas, esto respecto al perfil de síntomas, la duración de la perimenopausia o las medidas endocrinas (Schmidt y cols., 2004).

Varios autores han propuesto que la perimenopausia es un periodo crítico en el que las mujeres son más vulnerables para desarrollar un trastorno afectivo de tipo depresivo, ya sea por primera vez o bien episodios repetidos (Parry, 2010; Rocca y cols., 2008; Soares y Zitek, 2008). Es importante señalar que estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de padecer algún trastorno depresivo es mayor en aquellas mujeres que tienen una historia de depresión asociada al periodo premenstrual y al periodo post-parto (Parry, 2008; Parry, 2010). Por su parte, los estudios clínicos reportan que las mujeres con una historia de cuadros depresivos presentan niveles plasmáticos elevados de FSH y bajos niveles de E2 (Harlow y cols., 2003; Freeman y cols., 2006; Rajewska y Rybakowski, 2003). Esto refuerza la teoría de que la depresión observada en las mujeres durante la perimenopausia está asociada a la disminución de la actividad ovárica (Harlow y cols., 2003). Por todo lo anterior, la perimenopausia es considerada por algunos autores como una etapa de vulnerabilidad para que algunas mujeres padezcan algún tipo de trastorno depresivo (Soares, 2008).

3.4. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario

Los efectos de los estrógenos son importantes en el desarrollo de caracteres 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 (eje hipotálamo-hipófisis-ovario: eje HHO) que controla el período de fertilidad en la mujer (Jensvold, 1995; Hall, 2004). El hipotálamo se encarga de sintetizar y secretar la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual estimula a la hipófisis anterior para sintetizar y

secretar FSH y LH, que son liberadas al torrente sanguíneo para llegar a los ovarios e inducir la secreción de estrógenos y PRO. A su vez, el aumento de la concentración de hormonas ováricas transportadas en el torrente sanguíneo hasta el hipotálamo y la hipófisis, ejerce un efecto de retroalimentación negativa inhibiendo la liberación de GnRH o de gonadotropinas. Además, la liberación de inhibina, producida en el ovario, ejerce un efecto negativo sobre la liberación de LH y FSH (ver Figura 1) (Jensvold, 1995; Prieto-Gómez y Velázquez-Paniagua, 2002; Brann y Mahesh, 2005).

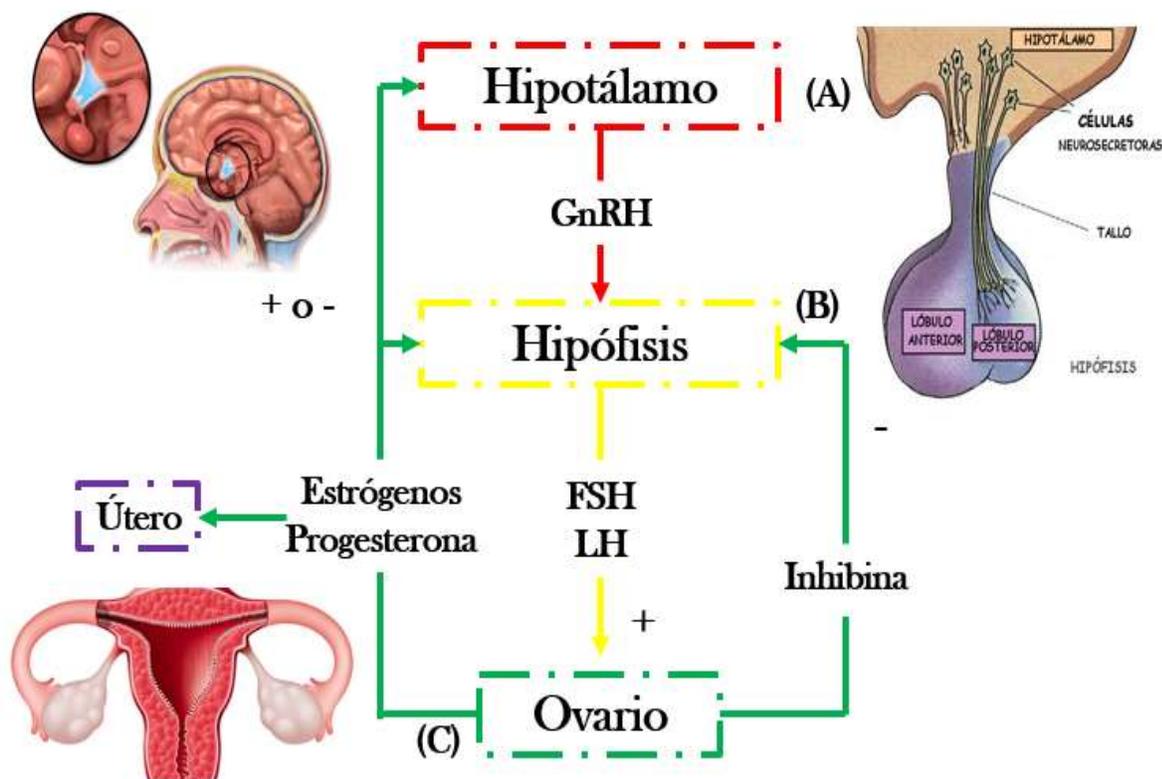


Figura 1. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovarios (HHO). El eje HHO controla el sistema reproductivo de la mujer mediante mecanismos de retroalimentación positiva y/o negativa (Modificado a partir de la información de Hall, 2004).

La secreción de GnRH en los mamíferos, y en específico en las hembras, es pulsátil, esta secreción varía tanto en amplitud como en frecuencia durante las diferentes etapas reproductivas (Tabla 1) (Trujillo-Hernández y cols., 2015). De esta forma, la regulación del eje HHO durante la vida reproductiva se da en periodos aproximados de 28 días, conocido como ciclo menstrual, éste

se puede dividir en varias fases: 1) la fase folicular: se caracteriza por niveles altos de estrógenos, con una duración de 12 a 16 días; 2) la ovulación: se caracteriza por ser el período con el pico máximo de secreción de E2, con una duración de 1 a 2 días; 3) la fase lútea: ocurre una elevación en la concentración de PRO, mientras que los estrógenos alcanzan un segundo pico de concentración plasmática (menor al de la fase ovulatoria) y, posteriormente, comienza a declinar la secreción hormonal, tanto de PRO como de E2, acompañado de un incremento de las gonadotropinas, fundamentalmente de la FSH; esta etapa tiene una duración de 10-16 días (Jensvold, 1995; Trujillo-Hernández y cols., 2015). A medida que la mujer envejece se produce una reducción de la fase folicular que altera el ciclo menstrual (Jensvold, 1995; Trujillo-Hernández y cols., 2015).

Tabla 1					
<i>Liberación pulsátil de GnRH y hormonas ováricas</i>					
Etapas del ciclo menstrual	GnRH	FSH	LH	E2	PRO
Fase folicular	1 pulso/90-100 minutos	2-10 IU/ml	2-6 IU/ml	30-100 pg/ml	100-1000 pg/ml
Fase ovulatoria	1 pulso/60 minutos	8-20 IU/ml	6-40 IU/ml	100-400 pg/ml	1000-2000 pg/ml
Fase lútea		2-8 IU/ml	3-8 IU/ml	50-200 pg/ml	4000-15000 pg/ml

Tabla 1. Liberación pulsátil de GnRH y las concentraciones de gonadotropinas y hormonas ováricas, en diferentes fases del ciclo menstrual en la mujer adulta (Tomado de Trujillo Hernández y cols., 2015).

Con el envejecimiento se produce una disminución en los niveles de inhibina, hormona que regula a la baja la síntesis de FSH, con niveles de E2 normales o ligeramente bajos. Sin embargo, conforme comienza la atresia de los folículos ováricos ocurre un aumento de los niveles séricos de FSH, provocando un descenso en la producción de estrógenos, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos en el torrente sanguíneo (principalmente E2), el hipotálamo libera más GnRH para que la hipófisis reciba la señal de liberar más FSH, a pesar de que no hay folículos suficientes para la producción de E2 (Guyton, 2011). El descenso de los niveles de E2 produce una maduración folicular irregular con ciclos ovulatorios y anovulatorios (Torres-

Jiménez y Torres-Rincón, 2018). La deficiencia de estrógenos puede tener un papel importante en el desarrollo de la depresión en la mujer. Por ejemplo, Rajewska y cols. (2003) encontraron que mujeres deprimidas de 38 a 46 años de edad tenían menores concentraciones de E2 y mayores niveles de FSH en comparación con mujeres sin depresión de la misma edad.

3.5. Estructura y funciones del Estradiol

Los estrógenos son hormonas esteroideas derivadas del colesterol por lo que son capaces de atravesar la membrana celular por difusión (Nilsson y cols., 2001). En hembras, existen principalmente tres estrógenos: estriol (E1), E2 y estrona (E3). Estas moléculas son esteroides de 18 carbonos, que contienen un anillo fenólico A (anillo aromático con un grupo hidroxilo en el carbono 3) y un grupo β -hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D. El anillo fenólico A es la característica estructural principal, ya que de él depende la unión selectiva y de alta afinidad a los receptores de estrógeno (Wawrzak y cols., 1988). El E2 (Figura 2) es el más abundante de los estrógenos, la principal fuente de síntesis es el ovario, mismo que produce pequeñas cantidades de E3 (Locia-Espinoza y cols., 2013) La fuente principal de la E3 es el tejido adiposo, en tanto que E1 se produce principalmente en el hígado (Sherwood, 2011). Los estrógenos también se producen en cantidades menores en glándulas adrenales, SNC y tejido adiposo (Bonkhoff y Berges, 2009; Freeman, 2006).

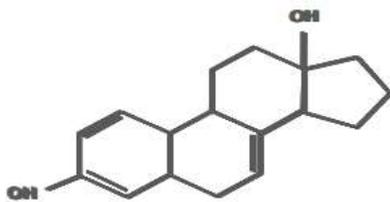


Figura 2. Estructura química del 17β-estradiol. Tomada de Gambini, 2008.

La síntesis de hormonas esteroideas comienza con la escisión de la cadena lateral del colesterol por un complejo enzimático (familia de citocromos P450), posteriormente se forma ácido isocaproico y pregnenolona, este último es precursor de todas las hormonas esteroideas en los mamíferos (Novac y Heinzl, 2004). Una vez sintetizada la pregnenolona puede seguir dos rutas, dependiendo del lugar donde se secrete, en las células de la granulosa se transforma en

progesterona; mientras que en la teca interna, a través de la 17α -hidroxilasa, se convierte en 17α -hidroxipregnenolona y luego de una segunda oxidación se convierte en dehidroepiandrosterona (DHEA), un esteroide precursor de andrógenos y estrógenos (Champe y cols., 2005); este a su vez es convertido en sulfato 16-hidroxidehidroepiandrosterona (16 OH DHEA), y por último se convierte E1 (López-Moratalla y cols., 2011). Por otra parte, la progesterona, después de una hidroxilación, forma la 17α -hidroxiprogesterona que sufre una ruptura en el C17 y produce androstenediona donde puede tomar dos vías, la primera por acción de la aromatasa (también conocido como CYP450) e convierte en E3 y la segunda donde finalmente se convierte en testosterona. Posteriormente la testosterona después de una serie de reacciones se convierte en E2 por medio de la aromatasa que actúa sobre el anillo A de la molécula y lo aromatiza (García-de Nava, 2009) (Figura 3).

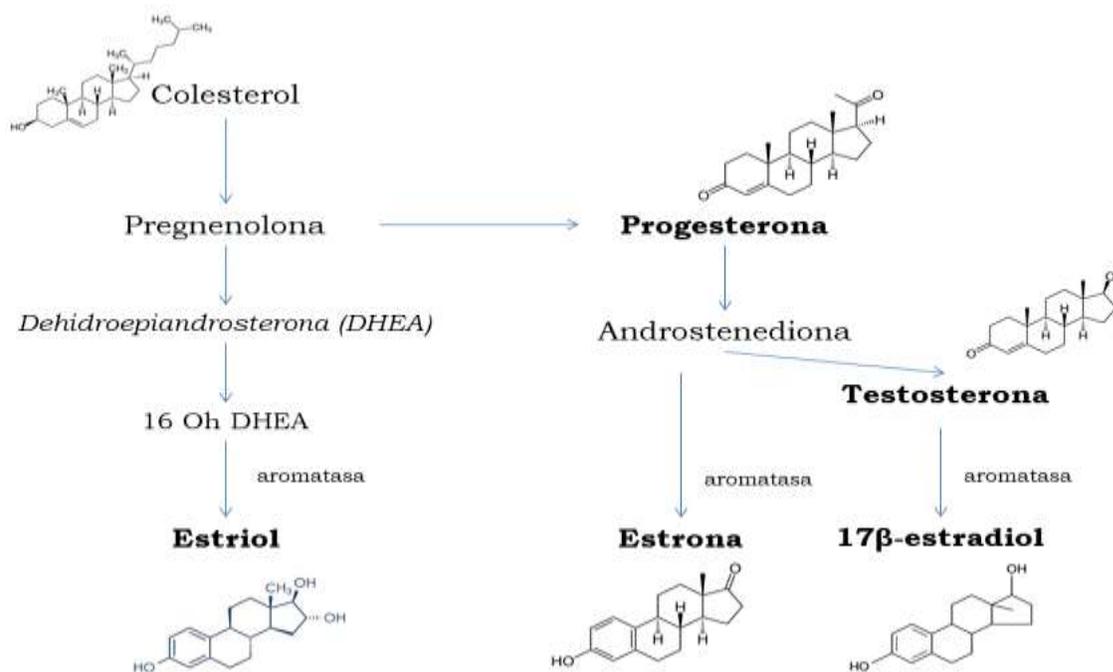


Figura 3. Síntesis de estrógenos. Tomado y modificado de López-Moratalla y cols., 2011.

Los estrógenos tienen principalmente tres funciones: promover el desarrollo y el mantenimiento de las estructuras reproductoras de la mujer; ayudan al mantenimiento del control del balance electrolítico y aumentan el anabolismo de las proteínas (Covini y cols., 2013). El E2 en el SNC produce o estimula varias funciones vinculadas a la neuromodulación, protección antiestrés y acción antidepresiva (Covini y cols., 2013).

3.6. Mecanismo de acción del E2

Muchas de las funciones del E2 son mediadas por sus receptores intracelulares. Los receptores a estrógeno (REs) forman parte de la superfamilia de receptores nucleares (RNs) (Kingle, 2000; Sivadinovic y cols., 2005; Couse y Korach; 1999), son activados por estrógenos y por moléculas estructuralmente similares; actúan como factores de transcripción ligando-dependientes y regulan la expresión genética (Couse y Korach, 1999; Kingle, 2000; Zivadinovic y cols., 2005). Estos receptores se encuentran en las vías reproductoras femeninas, las mamas, la hipófisis, el hipotálamo, hueso, hígado y otros órganos (Gambini, 2008). Existen dos subtipos del RE intracelulares conocidos como RE α y RE β codificados por diferentes genes, los cuales se diferencian tanto en sus propiedades como en su distribución tisular (Hewitt y Korach 2002, Gambini, 2008). Tanto el RE α como el RE β presentan dominios estructurales y funcionales comunes, ambos se unen a estrógeno con alta afinidad (Kumar y Thompson, 1999; Mas, 2007), pero algunas diferencias en su estructura y a su distribución en los tejidos provocan que tengan funciones distintas (Kuiper y cols., 1997).

Las respuestas estrogénicas ocurren mediante dos mecanismos de acción del E2, clásico o no clásico. El mecanismo de acción clásico, o también denominado genómico, es relativamente más lento, ocurre en un marco de tiempo de horas o días después de que los estrógenos se unen a sus RE α y RE β nucleares clásicos. Ambos subtipos de receptores pertenecen a la familia de receptores de hormonas nucleares que está presente principalmente dentro del núcleo y forman complejos con chaperonas, y funcionan como factores de transcripción activados por ligandos (Hernández-Hernández y cols., 2019). Los estrógenos circulan en el plasma sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas, éstos se disocian para entrar a la célula donde se unen a REs en el citoplasma (Kowalski, 2001; Novac y Heinzl, 2004). La unión de RE con el estrógeno produce un cambio conformacional que promueve la homo o heterodimerización del receptor (Kumar y Thompson, 1999), de esta manera se facilita su traslado al núcleo y la unión del mismo con alta afinidad a regiones promotoras ubicadas en el Ácido desoxirribonucleico (ADN), llamadas elementos de respuesta a estrógeno (EREs) (Kuiper y cols., 1997). La formación del complejo ligando-RE-ADN da como resultado la unión de correguladores que controlan la expresión de genes que responden a estrógenos (Kumar y Thompson, 1999) (Figura 4). A pesar de que RE α y

RE β conservan homología en su dominio de unión al ADN y al ligando, tienen diferencias en sus dominios de acción transcripcional (Gambini, 2008, Hernández-Hernández y cols., 2019). Esto quiere decir que, de acuerdo con la distribución de los receptores en los tejidos, su acción será diferente (Kuiper y cols., 1997). Además de este mecanismo clásico, existen otras vías que pueden activar ambos REs, lo que aumenta la complejidad de la transducción de la señal (Kumar y Thompson, 1999).

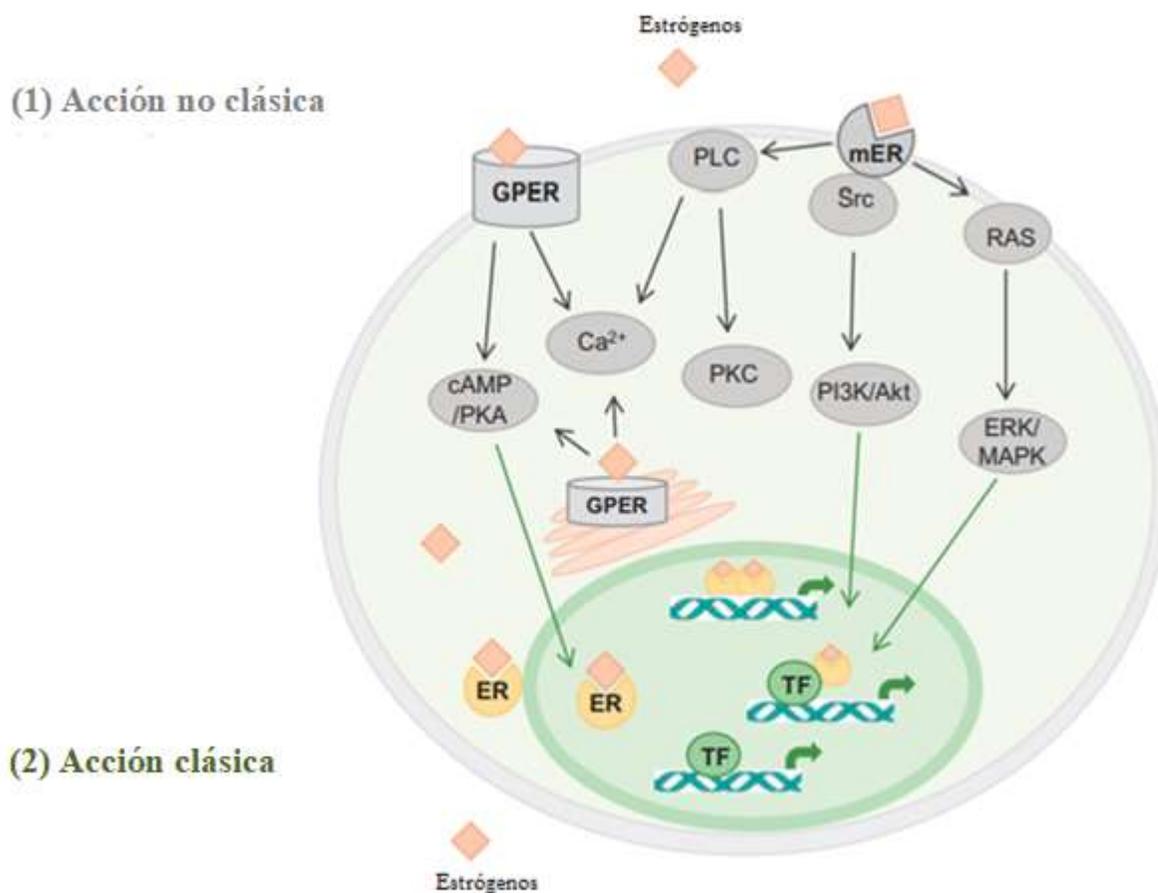


Figura 4. Mecanismo de acción no clásico o clásico del E2. (1) **Acción no clásica** mediada por estrógenos a través de receptores de estrógeno acoplados a proteínas G y sub-población de receptores a estrógeno de membrana. (2) **Acción clásica** a través de receptores a estrógeno nucleares en células neurales. AKT: proteína cinasa B; ER: receptor a estrógenos; ERK: cinasa regulada por señales extracelulares; GPER: receptor a estrógenos acoplados a proteínas G; MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos; PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa; PKA: proteína cinasa A; PKC: proteína cinasa C; PLC: fosfolipasa C; RAS: proteína RAS; Src: cinasa Src; TF: factor de transcripción (Tomado y modificado de Hernández-Hernández y cols., 2019).

Existe otra vía por la cual los estrógenos pueden ejercer sus efectos, se trata de la vía no clásica o no genómica (Chaban y cols., 2004; Lobaton y cols., 2005). Se trata de un proceso mucho más rápido, ocurre en segundos o minutos y no requiere de procesos de transcripción ni de síntesis de proteínas, por lo que es mediado por un receptor en membrana (Gambini, 2008). Los procesos rápidos que se encuentran son flujos de iones, desencadenamiento de potenciales de acción, descarga de vesículas secretoras o activación de proteínas quinasas asociadas a la membrana (Watson y cols., 1999; Schmidt y cols., 2000). Los receptores a estrógeno de membrana incluyen RE acoplado a proteína G (GPER, por sus siglas en inglés), como GPR30 (Carmeci y cols., 1997; Filardo y cols., 2002; Prossnitz y cols., 2008; Revankar y cols. 2005; Thomas y cols., 2005) y Gq-mER (Filardo y cols., 2002; Prossnitz y cols., 2008), subpoblaciones de RE de membrana (mRE α/β) (Revankar y cols. 2005; Murphy y cols., 1998) y RE-X (Toran-Allerand y cols., 2002; Toran-Allerand, 2005). Los RE de membrana se expresan en las neuronas del sistema nervioso central y periférico, el tejido intestinal, el páncreas, tejidos adiposos, células del músculo esquelético, células del músculo cardíaco y células inflamatorias (Hernández-Hernández y cols., 2019). Los GPER se expresan en gran medida en muchas regiones del cerebro, como el hipotálamo, la hipófisis, el hipocampo, el tronco encefálico, la corteza y el cuerpo estriado (Brailoiu y cols., 2007). A diferencia de la mayoría de los demás receptores acoplados a proteína G, el GPER se localiza en las membranas del retículo endoplasmático, así como en la membrana celular. Además, los RE de membrana pueden acoplarse a otros receptores de membrana (Hernández-Hernández y cols., 2019). Los estrógenos se unen a RE de membrana y median rápidamente múltiples vías intracelulares que involucran varios tipos de segundos mensajeros y proteínas cinasas asociadas con la señalización de proteína G (Figura 4) (Prossnitz y cols., 2008; Revankar y cols. 2005; Thomas y cols., 2005; Filardo y cols., 2000). Los mecanismos de señalización de los RE de membrana incluyen la activación rápida de fosfolipasa C, aumentos en la concentración intracelular de Ca^{2+} y proteína cinasa C (Pietras y cols., 2001); producción de Adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y activación de la proteína cinasa A (Aronica y cols., 1994; Szego y Davis, 1967); activación de cinasa Src y fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/AKT; y activación de RAS/proteína cinasa activada por mitocondrias (MAPK) (Meyer y cols., 2009).

3.7. Perimenopausia

La etapa reproductiva de la mujer da inicio con la primera menstruación (menarca), y finaliza alrededor de los 50 años con el último periodo menstrual, denominado menopausia; definida como el cese permanente de la menstruación, resultado de una menor actividad ovárica (OMS, 1980; 1996). Sin embargo, antes de presentarse esta etapa, que marca el fin de la vida reproductiva de la mujer; existe otra condición endocrina que se presenta aproximadamente 5 o 10 años antes de la menopausia, conocida como perimenopausia o climaterio (STRAW, 2001). Este periodo se caracteriza por la presencia de ciclos menstruales de duración variable y dos o más ciclos ausentes o 60 días de amenorrea (Soules y cols., 2001). Se consideran marcadores hormonales de la perimenopausia los niveles altos de FSH en sangre que se producen en respuesta al envejecimiento ovárico. Este proceso ocurre antes del envejecimiento del hipotálamo, el cual libera cantidades elevadas de GnRH, lo que da como resultado un aumento en la concentración de FSH (> 40 pg/ml) en un esfuerzo por estimular a los ovarios. Al mismo tiempo, disminuye la producción de prolactina, testosterona y E2 ($40 < \text{pg/ml}$), pero incrementa la concentración de E3, lo cual induce un estado fluctuante de estrogenismo. Las cantidades secretadas de estrógenos resultan insuficientes y gradualmente disminuye la actividad de los ovarios, hasta llegar a un estado no funcional (Brann, 2005; Soules y cols., 2001).

Un año después de la última menstruación, inicia la posmenopausia (Figura 5), en la que no hay ciclos menstruales, es decir cesa definitivamente la actividad reproductiva (Huerta, 2000) y aumenta la concentración de FSH (Figura 6) (Soules y cols., 2001). En la peri- y posmenopausia ocurren alteraciones cardiovasculares, osteoporosis, cambios en el peso corporal y en el ciclo sueño-vigilia (Dalbert, 1997; Albert y cols., 2011), así como bochornos, sudoración, falta de libido y síntomas psicológicos de gravedad variable, dependiendo del historial clínico de cada mujer. La perimenopausia tiene una duración promedio de 5 años, en tanto que la posmenopausia abarca casi un tercio de la vida de una mujer, durante estas etapas se presentan alteraciones tanto endocrinas como neuroendocrinas que disminuyen la calidad de vida en la mujer (Soules y cols., 2001; Burger y cols., 2002; Burger, 2008), lo que ha motivado la búsqueda de alternativas de atención integral que mejoren la calidad de vida de las mujeres que concluyen su etapa reproductiva.

		Menarca			Final de periodo menstrual (0)				
Terminología	Reproductiva				Transición a la menopausia		Posmenopausia		
	Temprana	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)	3-6 años	Vida restante
Criterios principales:									
Ciclos menstruales	Regulares e irregulares	Regular	Regular	Cambios	Duración variable del ciclo > 7 días diferente de lo normal	Periodos amenorrea (> 60 días)			
Criterios de soporte									
Endocrino FSH AMH Inhibina B			Baja Baja Baja	Variable Baja Baja	Variable Baja Baja	Variable > 25 U/L Baja Baja	Variable Baja Baja	Estable Muy baja Muy baja	
Cuenta folicular antral			Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja	Muy baja	
Características descriptivas									
Síntomas						Probablemente síntomas vasomotores	Muy probablemente síntomas vasomotores		Aumento de síntomas de atrofia urogenital

Figura 5. Descripción general de las etapas reproductivas y la no reproductiva de la mujer. La clasificación STRAW se utiliza para entender la cronología del envejecimiento reproductivo en la mujer, en ella se describen los cambios clínicos, endocrinos y reproductivos. Esta clasificación considera ciclos menstruales, síntomas, mediciones de FSH, LH, inhibina B, hormona antimulleriana y cuenta folicular; aspectos que varían dependiendo de la etapa en la que se encuentre la mujer: reproductiva, transición a la menopausia y posmenopausia. Tomado de Alvarado-García y col., 2015.

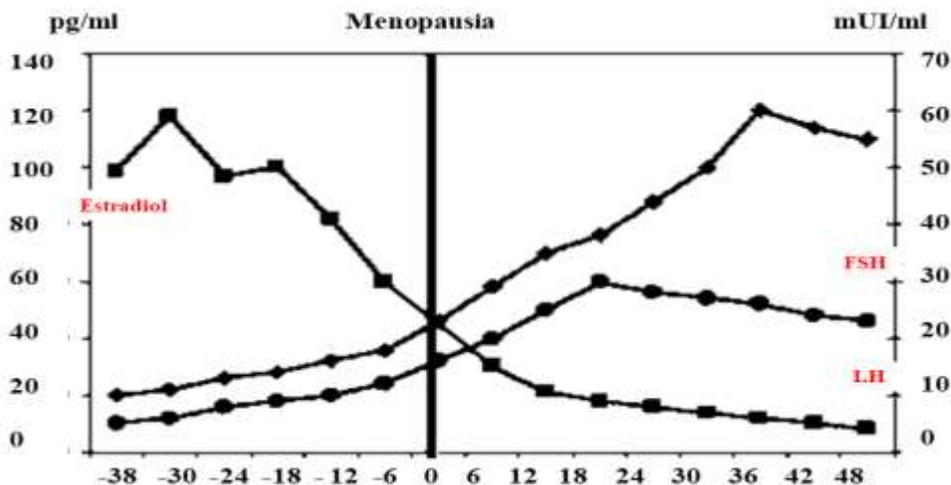


Figura 6. Cambios en los niveles de E2, FSH y LH durante la menopausia. Tomada de Yabur, 2005.

3.8. Terapia de reemplazo hormonal

La TRH con estrógenos tiene como objetivo mantener la salud de la mujer que envejece y al mismo tiempo mejorar su calidad de vida, es decir, las condiciones que le permiten a dicha mujer continuar existiendo cómodamente después de la menopausia (Ibarra, 2003). Esta terapia se indica para el tratamiento de los síntomas climatéricos (osteoporosis posmenopáusica, enfermedades cardiovasculares, atrofia vaginal, sofocos entre otros) o para tratar la depresión asociada a esta etapa (Martín-Aragón, 2009).

Existen cuatro tipos de estrógenos en las fórmulas farmacéuticas, los cuales pueden administrarse en forma cíclica continua, con o sin progestágenos (progestina). La administración puede ser vía oral, intravaginal, transdérmica (jaleas o parches) y subdérmica (inyectable o implantes) (Ibarra, 2003). Los estrógenos utilizados más comunes son los estrógenos conjugados equinos (EEC) o sintéticos, E2 y etinilestradiol (EE2). Por su parte los progestágenos son acetato de medroxiprogesterona (MPA) y acetato de noretisterona (Vargas-Hernández, 2013). La acción de las hormonas puede clasificarse de acuerdo a su acción: actividad sistémica (que afecta a todos los órganos) y otro con actividad predominantemente local, sobre los tejidos de las vías urinarias (Ibarra, 2003).

En los estudios donde se ha evaluado la eficacia de la TRH en la depresión se han utilizado metodologías distintas y existen diferencias en cuanto a la definición de la menopausia, la definición del estado hormonal, los instrumentos diagnósticos y de medición estandarizada, las dosis y las vías de administración de las hormonas. Lo anterior ha provocado que los resultados sean controvertidos ya que lo mismo se reporta la reducción de síntomas depresivos o incluso la remisión total, que la carencia de efecto (López-Rubacalva y cols., 2012). Sin embargo, los hallazgos encontrados apuntan a que un uso adecuado de la TRH puede llevar a la mejoría de síntomas afectivos durante la perimenopausia. En un estudio aleatorizado, doble ciego, se comparó el uso de E2 transdérmico o placebo en pacientes perimenopáusicas con depresión mayor, distimia o depresión menor, y se encontró una remisión de la depresión en 68 % de las pacientes tratadas con E2 y en 20 % de las tratadas con placebo (Soares y cols., 2001). En otro estudio se encontraron resultados similares, en el cual se siguió un diseño paralelo doble ciego,

donde a un grupo de 36 mujeres perimenopáusicas se les administró E2 (N = 16) o placebo (N = 18) durante 3 semanas. Se observó que los puntajes de síntomas visuales analógicos (tristeza, anhedonia y aislamiento social) disminuyeron significativamente en comparación con los puntajes basales ($p < 0.01$) y fueron significativamente más bajos que los puntajes en mujeres que recibieron placebo ($p < 0.01$), que no mostraron mejoría significativa; corroborando así la eficacia de la TRH en el tratamiento de síntomas depresivos (Schmidt y cols., 2000). Además, se sabe que las pacientes deprimidas en la perimenopausia pueden responder a tratamientos con estrógenos como único fármaco, y que los estrógenos pueden aumentar la respuesta a fármacos antidepressivos en pacientes que no han respondido a estos últimos (Schmidt y cols., 2000). En ese sentido, se ha evaluado el tratamiento conjunto de estrógenos y antidepressivos; Morgan y cols., 2005, encontraron que mujeres de edades entre 40 y 60 años, con diagnóstico de trastorno depresivo mayor en remisión parcial, es decir, que no habían presentado signos o síntomas significativos del trastorno durante los últimos dos meses; que tomaron 0.625 mg de estrógenos conjugados al día más un antidepressivo, presentaron una disminución significativa en las puntuaciones de la Escala de Depresión de Hamilton en comparación con las mujeres que recibían placebo. Estos estudios en conjunto sugieren que las TRH con EEC, valerato de estradiol y E2, han resultado útiles para tratar los síntomas somáticos y psiquiátricos de la perimenopausia (Sitruk-Ware, 2007), contribuyendo de manera importante con la mejora en la calidad de vida de la mujer.

3.8.1. Efectos secundarios de la terapia de reemplazo hormonal

Los reportes que sustentan los efectos benéficos de la TRH, también describen algunos efectos adversos, como el aumento en el riesgo de padecer cáncer, sangrados y eventos tromboembólicos que pueden presentarse en mujeres vulnerables (Farquhar y cols., 2009). Estudios epidemiológicos han reportado un aumento del riesgo de trombosis venosa de 2 a 4 veces en mujeres postmenopáusicas que utilizan TRH con estrógenos únicamente, o combinado con progestágenos. Por ejemplo, en uno de ellos se tuvo una muestra de 6.608 mujeres postmenopáusicas entre las edades de 50 y 79 años, quienes tuvieron un seguimiento de 5 o 6 años. Por asignación aleatoria, se les administró a las mujeres 0.625 mg/dl de EEC y más 2.5 mg/dl de acetato de medroxiprogesterona o placebo, se encontró que el tratamiento de EEC y

progestina se asoció con duplicar el riesgo de trombosis venosa (Cushman y cols., 2004; Maturana y cols., 2007). Evidencia de estudios básicos permite afirmar que el E2 y los EEC producen efectos sobre la coagulación sanguínea, predominantemente procoagulantes (Rubio-Póo y cols., 1990; Lemini y cols., 1993; Lemus y cols., 1998).

Aunque la mayoría de las mujeres con TRH la toleran adecuadamente, se han reportado otros efectos indeseables como cefaleas (dolor de cabeza), cambios de humor y mastodonia (dolor mamario) (Ibarra, 2003). Al respecto, los grandes ensayos de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) se concluyeron antes del tiempo estipulado porque algunas mujeres con la TRH basada en el uso de EEC y/o progesterona, experimentaron trombosis y/o aumento del riesgo de cáncer de mama y cáncer de ovario (Anderson y cols., 2003; Cunaat y cols., 2004). Existen otros estudios donde no se ha encontrado un efecto benéfico claro con la TRH en las mujeres (Sherwin, 2007), las discrepancias de estos resultados pueden deberse a la naturaleza de la terapia utilizada, la edad, y el tiempo transcurrido entre la perimenopausia y el inicio de la TRH (Walf y cols., 2009). Es posible que se responda mejor al tratamiento con E2 si se inicia el reemplazo con el deterioro de los ovarios, no después. Por ejemplo, se ha encontrado que hay un menor deterioro cognitivo en el envejecimiento de las mujeres que iniciaron una TRH basada en E2 durante la perimenopausia en comparación con las que ya eran mayores, tuvieron una exposición más reciente a E2 y/o comenzaron la TRH con E2 durante la posmenopausia (MacLennan y cols., 2006; Matthews y cols., 1999).

3.9. 17- β -aminoestrógenos como una alternativa a los estrógenos clínicamente utilizados

Los 17- β -aminoestrógenos (AEs): prolame [17 β - (3-hidroxi-1-propilamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol], butolame [17 β -(4-hydroxy-1-butylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol] y pentolame [17 β - (5-hidroxi-1-pentilamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol], son estrógenos sintéticos derivados de la estrona. Los AEs tienen una estructura química similar a la del E2, pero en lugar del grupo funcional -OH en el C17, poseen un grupo amino sustituido por diferentes radicales que impactan en su perfil anticoagulante y estrogénico (Lemini y cols., 2005a). Estudios de la serie homóloga de AEs con el grupo amino -N-(CH₂)_n-OH, en donde n = 3, 4 o 5 (prolame, butolame y

pentolame, respectivamente) (ver Figura 7), indican que los efectos estrogénicos de los AEs están relacionados con su estructura química, sugiriendo que la longitud de la cadena de $-\text{CH}_2-$ sobre el grupo amino tiene un papel crítico en la potencia de estos compuestos. Los efectos estrogénicos de los AEs son similares a los inducidos por el E2: disminuyen la secreción de LH, aumentan el peso del útero y el número de células cornificadas en el tejido vaginal, activan la transcripción a través de los receptores $\text{RE}\alpha$ y $\text{RE}\beta$, inducen la síntesis de receptores a PRO en la hipófisis anterior y estimulan la conducta sexual femenina en la rata; estos efectos están mediados por REs, y se considera a los AEs agonistas parciales de éstos (Lemini y cols., 1993; Jaimez y cols., 2000; Lemini y cols., 2005b; Lemini y Canchola, 2009).

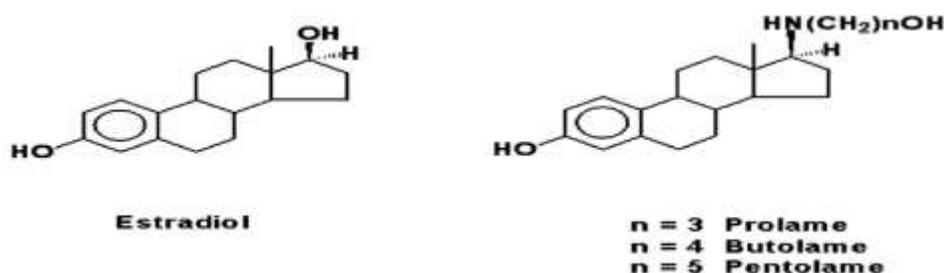


Figura 7. Estructura química de 17β -estradiol y 17β -aminoestrogénos (tomada de Lemini y cols., 2015).

Se ha observado que la administración de prolame, una vez al día, durante tres días consecutivos (0.01 a 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sc.), aumenta el peso del útero de las ratas hembras ovariectomizadas respecto al grupo vehículo. Los efectos sobre el peso uterino se evaluaron en húmedo y en seco. Prolame aumentó el peso del útero de manera dependiente de la dosis (Lemini y cols., 2005a). También se ha encontrado que el tratamiento agudo (administración única, s.c., LQED_{50} 268 ± 19 $\mu\text{g}/\text{kg}$) de prolame en ratas hembras ovariectomizadas estimula la conducta sexual (Lemini y Canchola, 2009). Estos efectos también se observan con la administración de E2 a menor dosis (10 $\mu\text{g}/\text{rata}$), lo que evidencia una diferencia en potencia farmacológica entre prolame y el E2 en relación con los efectos sobre una conducta que directamente depende de la estrogénicidad de una sustancia. Además, se ha identificado que prolame a dosis bajas (20-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) produce un efecto tipo antidepresivo mediado por los REs en las ratas adultas ovariectomizadas evaluadas con la prueba de nado forzado (PNF) (Lemini y cols., 2013). En el estudio se utilizaron ratas adultas Wistar con tres semanas de TPOVX, que fueron administradas con E2 (5, 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{rata}$), prolame (10, 20, 50, 100 y 200 $\mu\text{g}/\text{rata}$) o vehículo (0.2 ml/rata de aceite de maíz); todos los tratamientos se administraron s.c., una vez al día, durante tres días. Se encontró que prolame a (a dosis de 20 y de

50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) tuvo resultados similares a E2 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ya que disminuyó de manera significativa el tiempo de inmovilidad y aumentó la conducta activa de nado. Posteriormente se evaluaron las dosis efectivas de prolame y del antagonista tamoxifeno (15 mg/kg). Se observó que el antagonista no tuvo ningún efecto por sí solo en la PNF, pero canceló los efectos tipo antidepresivos de prolame y de E2. Por lo que se puede concluir que los REs participan en la acción tipo antidepresiva de ambas hormonas (Lemini y cols., 2013).

Además de la acción antidepresiva de prolame, se sabe que tiene menor potencia estrogénica y un efecto anticoagulante que contrasta con las acciones estrogénicas y procoagulantes del E2 cuando se administran de manera aguda, sub-crónica y crónica (Lemus y cols., 1998; Jaimez y cols., 2000; Lemini y cols., 2005a; 2005b; Lemini y Canchola, 2009). En un estudio donde se midió el tiempo de coagulación de la sangre, se utilizaron ratones hembra ovariectomizadas de la cepa CD1 que se agruparon y recibieron una única administración s.c. de prolame o estradiol (20, 80, 80, 60 mg/kg de peso corporal, respectivamente), o vehículo (5 ml/kg). El tiempo de coagulación de la sangre se evaluó en 12, 24, 48, 72, 96 y 120 h después de la administración. Se observó que E2 redujo el tiempo de coagulación de la sangre del - 10 % al - 25 % (48 h; $p < 0.01$) mientras que prolame aumentó la latencia (~ 12 h + 48 %; $p < 0.01$) y duración (~ 72 h + 58 %; $p < 0.01$) (Lemini y cols., 2005a). Por todo lo anterior, prolame podría representar una ventaja terapéutica sobre las hormonas usadas en las TRHs tradicionales, ya que podría tener más utilidad en individuos con problemas de trombosis venosa (Fernández y cols., 1985; Lemini y cols., 2005a).

3.10. Modelos animales de depresión en roedores

La depresión es un trastorno muy complejo, por lo que es difícil de modelar en el laboratorio si se quiere considerar la totalidad de los síntomas. La mayoría de las pruebas actuales están basadas en inducir factores de estrés, y aunque existe evidencia de una relación entre estrés y depresión esto no siempre se cumple (Cryan y Slattery, 2007). Por ello, los modelos animales de depresión se centran en el estudio de algunos de sus signos más relevantes, como son la desesperanza y la anhedonia (Flores-Ramos y Martínez-Mota, 2012). Dos de los modelos más utilizados son la PNF y el modelo de estrés moderado crónico (EMC), cuya validez radica en que responden de forma selectiva a los fármacos antidepresivos clásicos, así como a otros tratamientos con eficacia

antidepresiva en la clínica, por ejemplo, los agentes hormonales (Anisman y Matheson, 2005; Willner, 2005; Porsolt y cols., 1977; Detke y cols., 1995). Sin embargo, es importante recalcar que la validez de la efectividad de estos modelos animales, requiere que el compuesto activo en éstos sea aprobado en pruebas clínicas (Cryan y Slattery, 2007).

Se ha demostrado que las conductas tipo depresivas en las hembras de los roedores tienen influencia de las variaciones hormonales (Frye y Walf, 2002). En una rata con capacidad reproductiva hay menor conducta tipo depresiva en la PNF (Frye y Walf, 2002; Contreras y cols., 1998; Contreras y cols., 2001), cuando se encuentra en la etapa de proestro de su ciclo estral, la cual se caracteriza por altas concentraciones de estrógenos, asimismo en el segundo tercio de la gestación (Molina y Téllez, 2001). Por el contrario, la conducta tipo depresiva en el mismo modelo aumenta en la etapa de diestro cuando hay bajas concentraciones de esteroides ováricos (Frye y Walf, 2002; Contreras y cols, 1998; 2000). Cuando se suprimen los niveles de las hormonas gonadales, mediante una OVX aumenta la expresión de la conducta tipo depresiva en la PNF (Bekku y Yoshimura, 2005). Estos cambios incrementan en relación con el tiempo de privación hormonal, con un periodo crítico de doce semanas posteriores a la cirugía. Algunos estudios indican que las hembras jóvenes (3-5 meses) con capacidad reproductiva muestran oscilaciones en el desarrollo de anhedonia en el modelo de EMC (Dalla y cols, 2005), a diferencia de las hembras de mediana edad (13-16 meses), en las cuales, después de varias semanas de estrés, se produce una respuesta de anhedonia contundente. En coincidencia, se ha reportado un aumento de la inmovilidad en la PNF en las ratas de 14 meses respecto a las adultas jóvenes (Walf y cols, 2009b). Los resultados de ambos modelos animales sugieren que la edad confiere mayor susceptibilidad al estrés en las hembras, lo que podría favorecer el desarrollo de conductas asociadas a la depresión (Flores-Ramos y Martínez-Mota, 2012).

3.10.1. Prueba de nado forzado

La PNF es un modelo de estrés agudo. Esta prueba reúne al menos dos de los criterios de validez útiles para ser utilizada como modelo animal en psicofarmacología: el criterio de validez predictiva, que señala que las manipulaciones que modifican la patología en el humano también deben hacerlo en el modelo animal; y el criterio de validez de apariencia que asume que el

modelo debe representar un síntoma (signo en los animales) del trastorno a modelar (Willner, 1995).

El modelo de PNF se basa en la observación de que los roedores, cuando se ven obligados a nadar en un cilindro lleno de agua, inicialmente realizan esfuerzos vigorosos (nadar y escalar) para tratar de escapar, posteriormente desarrollan una conducta de inmovilidad (López-Rubalcava y cols., 2009). En este modelo, la inmovilidad se interpreta como un signo de depresión (Cryan y cols., 2002). La prueba original fue propuesta por Porsolt y cols. (1977), la cual ha sido modificada en varios aspectos, por lo que actualmente la mayoría de los autores utiliza la versión modificada de Detke y Lucki (1996). Generalmente, la prueba se realiza en cilindros de vidrio (46 cm de altura x 20 cm de diámetro), con agua a una temperatura de 23-25°C, y a una profundidad de 30 cm. Dichas condiciones, en ratas adultas (200-350 g de peso corporal o con 2-3 meses de edad) impiden que los roedores sean capaces de sostenerse tocando el fondo del cilindro con sus patas o cola, o que no se muevan debido a que el agua es muy fría o muy caliente (Detke y Lucki, 1996; Detke y cols., 1995; López-Rubalcava y Lucki, 2000), lo que podría confundirse con una conducta de inmovilidad. La PNF se divide en dos sesiones, en la primera se fuerza al roedor a nadar durante 15 minutos (pre-prueba), cuyo fin es generar en el roedor la desesperanza aprendida, adquirida al percatarse de que la situación a la que se enfrenta carece de solución. La segunda sesión (prueba) se realiza de 24 h más tarde, tiene una duración de 5 minutos y es videograbada desde una vista superior con el fin de, posteriormente, realizar el conteo de las conductas (Detke y Lucki, 1996; López-Rubalcava y cols., 2009). Se han realizado algunas modificaciones a la PNF, por ejemplo, hacer la prueba 48 h, 7, 14 o 21 días después de la pre-prueba, y se ha observado que el impacto de la primera sesión se mantiene en la segunda.

Las principales conductas consideradas en la PNF son las siguientes (ver Figura 8):

- (1) Inmovilidad: el animal realiza únicamente los movimientos necesarios para mantener su cabeza a flote.
- (2) Nado: movimientos de nado activos (generalmente horizontales) alrededor del cilindro, que incluye el cruce a través de los cuadrantes del cilindro.

- (3) Escalamiento: movimientos activos con las patas delanteras dentro y fuera del agua, generalmente dirigidos contra las paredes del cilindro.

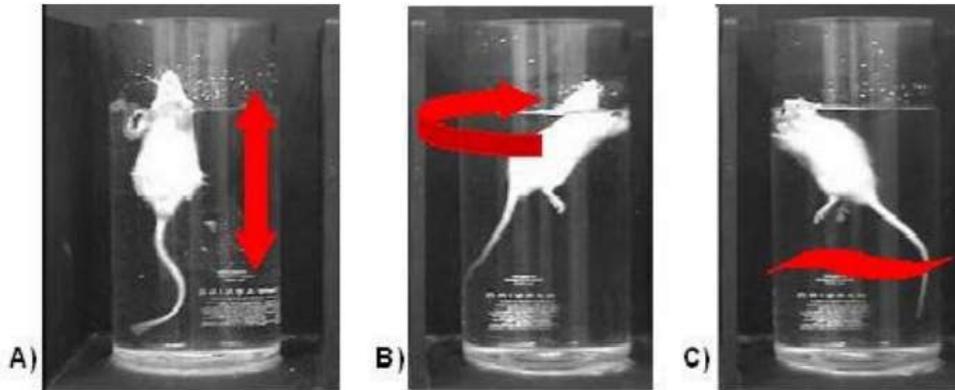


Figura 8. Principales conductas consideradas en la PNF. A) Escalamiento: movimientos activos con las patas delanteras, generalmente dirigidos contra las paredes del cilindro. B) Nado: movimientos activos de nado (generalmente horizontales) alrededor del cilindro, incluyendo el cruce entre los cuadrantes del cilindro. C) Inmovilidad: movimiento de flote en el agua sin dificultad y realizando sólo los movimientos necesarios para mantener la cabeza a flote (tomada de López-Rubalcava y cols., 2009).

3.11. Modelo animal de menopausia

Para comprender la fisiología del envejecimiento reproductivo y el sistema endocrino en la mujer se realizan investigaciones con roedores, éstos se utilizan como modelos de estudio debido a la semejanza de la regulación del ciclo reproductivo; además de la similitud de la sintomatología del envejecimiento endocrino tanto a nivel fisiológico como conductual (Neal-Perry y cols., 2010).

La vida reproductiva de la rata comprende de los 3 a los 12-14 meses de edad, dependiendo de la cepa. A nivel endocrino se caracteriza por ciclos estrales regulares, que tienen una duración de cuatro a cinco días (Marcondes y cols., 2001), y que se encuentran bajo el control del eje HHO. Los ciclos estrales están organizados en cuatro fases: diestro, proestro, estro y metaestro, que se caracterizan por fluctuaciones en las concentraciones de E2, progesterona, inhibina, así como de LH y FSH (ver figura 9).

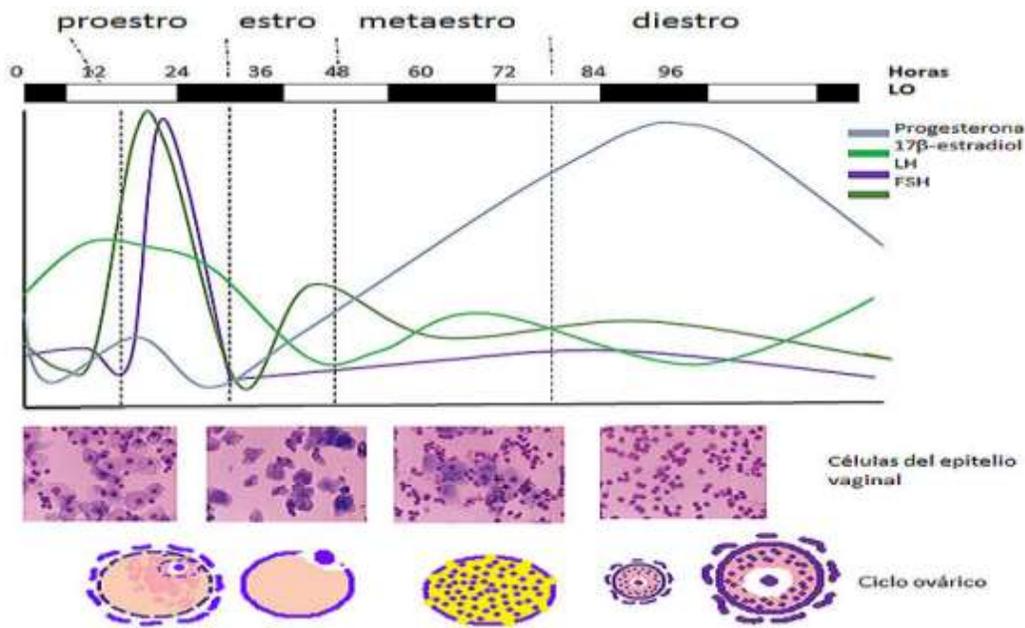


Figura 9. Cambios hormonales, ováricos y del epitelio vaginal durante el ciclo estral (Tomado de Juárez-Tapia y Miranda-Anaya, 2016).

El ciclo estral en las ratas de mediana edad 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, donde aumentan los niveles de la FSH, disminuye la producción de inhibina B, los ciclos se prolongan y la producción de folículos es escasa hasta que se produce la inactividad reproductiva (Neal-Perry y cols., 2010). Alrededor de los 10 meses de edad, inicia una etapa denominada “periestropausia” (Matt y cols., 1986), que se caracteriza por ciclos irregulares prolongados y niveles plasmáticos elevados de FSH y LH, en comparación con ratas hembra jóvenes en diestro (Besletti y cols., 1991). Esta etapa es análoga a la perimenopausia en mujeres donde las irregularidades de los ciclos menstruales se relacionan con niveles elevados de FSH, LH y E2 (Prior, 1998; Rannevik y cols., 1995). Sin embargo, Olvera-Hernández y colaboradores (2013) describen que una de las objeciones al modelo natural, es la baja proporción de hembras Wistar que alcanzan la periestropausia cuando tienen una edad razonable para la investigación y el tiempo que ésta conlleva. Por lo anterior, la manera más adecuada de generar una condición semejante es mediante la remoción de los ovarios para eliminar la secreción endógena de estrógenos y progestinas (Estrada-Camarena, 2012).

De forma alternativa, el método más utilizado para eliminar la secreción de estrógenos endógenos

circulantes en las ratas hembra es mediante la OVX, que consiste en la extirpación quirúrgica de los ovarios y genera en las ratas un estado endócrino semejante a la posmenopausia de la mujer (Estrada-Camarena, 2012). Las ratas ovariectomizadas, al igual que las mujeres menopáusicas, experimentan pérdida de la densidad ósea, aumento de la temperatura y de la grasa corporal (Okada y cols., 1997), cambios en la ingesta de alimentos, disminución de la conducta sexual y alteraciones conductuales en modelos de depresión y ansiedad (Rachman y cols., 1998; Estrada-Camarena y cols., 2003; Walf y cols., 2004; Bekku y cols., 2006). También existe evidencia que muestra que la OVX induce un aumento de los niveles de FSH y LH (Liu y cols., 2010). De esta manera la OVX es un modelo que simula algunos aspectos de la menopausia. Es por ello que, al realizar la OVX para inducir una condición similar a la menopausia y, posteriormente, someter a los animales a la PNF es posible evaluar el posible efecto tipo antidepressivo de E2 y de prolame en un modelo de depresión asociado a las hormonas ováricas.

3.11.1. Importancia de la edad para la efectividad de los tratamientos

La edad también es un factor muy importante, esto se debe a que cuanto más temprano se presente la menopausia, ya sea natural o quirúrgica, mayor será la vulnerabilidad para desarrollar un trastorno depresivo (Rocca y cols., 2008). Por ejemplo, se reporta que aquellas mujeres que fueron sometidas a ooforectomía y/o histerectomía en el periodo premenopáusico (entre 35 a 45 años) son más susceptibles a desarrollar algún trastorno de ansiedad y/o depresión en comparación a aquellas que llegan a la menopausia de manera natural alrededor de los 45-55 años (Rocca y cols., 2008; Rocca y cols., 2010).

Estrada-Camarena (2012) analizó la importancia de la edad en la que se induce la perimenopausia sobre el efecto tipo antidepressivo de E2. Se utilizaron ratas ovariectomizadas de 3, 12 y 15 meses de edad y un TPOVX de tres semanas. Se evaluó el efecto en la PNF de diferentes dosis de E2: 10, 20 y 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en las ratas con 3 y 12 meses de edad; y dosis de 40 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en las ratas de 15 meses. El grupo de 3 meses de edad corresponde a hembras jóvenes, el de 12 meses a animales de mediana edad que recién entraron a la periestropausia y el grupo de 15 meses corresponde al grupo de animales en estropausia (Walf y cols., 2009a; Olvera-Hernández y Fernández-Guasti, 2011). Se observó que la conducta de inmovilidad aumentó de manera

significativa conforme las hembras envejecían. También se observó que el efecto tipo antidepressivo de E2 se perdía conforme aumentaba la edad de los animales, ya que en hembras ovariectomizadas a los 12 meses requerían de dosis mayores de E2 en comparación con las hembras de 3 meses; mientras que en las hembras de 15 meses ninguna de las dosis evaluadas redujo la conducta de inmovilidad (Estrada-Camarena, 2012). En el estudio citado la administración fue aguda (una administración) por lo que se podría requerir de un tratamiento crónico para observar el efecto tipo antidepressivo de E2, sin embargo, en otro estudio realizado en ratas de mediana edad después de cinco meses de TPOVX, la TRH crónica careció de efecto (Walf y cols., 2009b). Los antecedentes indican que es importante el proceso de envejecimiento, ya que éste genera condiciones endocrinas que, por un lado, generan vulnerabilidad al estrés (lo que aumenta la conducta de inmovilidad) y, por otro, contribuyen a disminuir el efecto tipo antidepressivo de los estrógenos; sugiriendo que, al igual que en las mujeres, en las ratas también existe una “ventana de oportunidad” para la acción benéfica de la TRH, que en gran medida depende de la edad.

3.11.2. Importancia del tiempo post-ovariectomía en el efecto tipo antidepressivo

En los últimos años ha quedado cada vez más claro que es importante considerar el papel que juega el periodo en que se inicia la TRH en relación con tiempo de inicio de la menopausia sobre el efecto antidepressivo de la TRH. Como se ha mencionado, el estado endocrino de las pacientes es crucial para observar un efecto benéfico de la TRH sobre los síntomas depresivos (Estrada-Camarena, 2012), por lo que se ha propuesto que existe una ventana de oportunidad terapéutica para que la TRH sea efectiva en relación al periodo perimenopaúsico (Parry, 2008; Soares y Zitek, 2008; Rocca y cols., 2010), es decir que la TRH es más efectiva si se administra en la fase de inicio de la perimenopausia y que carece de efecto cuando se prescribe varios años después de la posmenopausia (Parry, 2008; Soares y Zitek, 2008). Sin embargo, este punto ha sido poco explorado en modelos animales (Estrada-Camarena, 2012). En un estudio se evaluó el efecto de E2 y de EE2 en animales que fueron ovariectomizadas a los tres meses de edad y analizados conductualmente después de una, tres, doce o veinte semanas posteriores a la pérdida de estrógenos. Lo que se obtuvo fue un efecto tipo antidepressivo del E2 y EE2 en los animales que se sometieron al tratamiento después de una y tres semanas TPOVX (Estrada-Camarena y cols.,

2011), sin embargo, a las doce semanas de TPOVX el único tratamiento efectivo para reducir la conducta de inmovilidad fue el EE2 a la dosis de 10µg/kg. Por último, a las veinte semanas ambos estrógenos carecieron de efecto (Estrada-Camarena y cols., 2011). Los antecedentes anteriores nos indican que hay una pérdida del efecto estrogénico y, por ende, del efecto tipo antidepresivo de los estrógenos después de cierto TPOVX.

Es importante mencionar que los resultados anteriores son similares a los hallazgos clínicos (Rocca y cols., 2008; Payne y cols., 2007). Por lo tanto, las evidencias clínicas y en modelos animales apoyan la idea de que la TRH debe iniciarse durante, o en un periodo muy cercano, al inicio de la perimenopausia y no en la posmenopausia, ya que es muy probable que en esa etapa el organismo se haya adaptado a la supresión hormonal y, por ende, existan cambios en la sensibilidad de los receptores cuya actividad es modulada por las hormonas ováricas (Estrada-Camarena, 2012).

IV. Planteamiento del problema

El E2 produce un efecto tipo antidepresivo en modelos animales de depresión, como es la PNF reflejado en una disminución del tiempo de inmovilidad (Bernardi y cols., 1989; Galea y cols., 2001; Okada y cols., 1997; Rachman y cols., 1998; Estrada-Camarena y cols., 2003; Walf y cols., 2004, Walf y Frye, 2005). En la investigación clínica, se ha reportado que la TRH reduce las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a la perimenopausia, como son la depresión y la ansiedad, sin embargo, estudios epidemiológicos han reportado un aumento del riesgo de trombosis venosa de 2 a 4 veces en mujeres postmenopáusicas que utilizan TRH de estrógenos como tratamiento único, o combinado con progestágenos (Cushman y cols., 2004; Maturana y cols., 2007). También existe evidencia de que la TRH puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario, de mama y de endometrio (Cunat y cols., 2004; Vivacqua y cols., 2006). Los estrógenos podrían favorecer la progresión tumoral aumentando la proliferación celular y promoviendo la movilidad celular (Cunat y cols., 2004). La presencia de estos efectos adversos aumenta la necesidad de encontrar una alternativa a la TRH de estrógeno convencional. El perfil farmacológico de prolame sugiere que podría constituir una nueva alternativa para mujeres con predisposición a eventos tromboembólicos, debido a que los antecedentes nos indican que

comparados con las acciones estrogénicas y procoagulantes del E2, prolame tiene menor potencia estrogénica y un efecto anticoagulante cuando se administran de manera aguda, sub-crónica y crónica (Lemus y cols., 1998; Jaimez y cols., 2000; Lemini y cols., 2005a; 2005b; Lemini y Canchola, 2009).

La evidencia clínica ha demostrado que los efectos benéficos de la TRH con E2 puede inducir mejoría de síntomas depresivos durante la perimenopausia, sin embargo, esto no se ha observado en mujeres posmenopáusicas, concluyendo que es importante considerar el estado endocrino y los cambios adaptativos a nivel del SNC de las pacientes para obtener efectos benéficos sobre el estado emocional (Soares y Zitek, 2008; Pae y cols., 2009). En modelos animales encontraron que existe efecto tipo antidepresivo de E2 cuando la restitución hormonal se da inmediatamente después de la OVX y se pierde cuando el tratamiento con E2 comienza varias semanas después de realizada la cirugía (Estrada-Camarena, 2012). Otro estudio muestra que la administración de E2 inmediatamente después de la ovariectomía y continuado por seis meses en ratas hembra de 14 meses, mostró una disminución significativa en el tiempo de inmovilidad en comparación con ratas ovariectomizadas a la misma edad, pero que recibieron el tratamiento solo por un mes y empezando el mismo a los 19 meses de edad (Walf y cols 2009a). Estos datos sugieren que el TPOVX tiene un papel crucial para obtener un efecto benéfico con el tratamiento.

Por otra parte, se ha identificado que prolame a dosis bajas (30-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$) produce un efecto tipo antidepresivo en ratas hembra adultas jóvenes ovariectomizadas (Lemini y cols., 2013). Sin embargo, estos resultados sólo han sido evaluados en periodos de TPOVX a corto plazo. Se sabe que E2 no produce efecto tipo antidepresivo en ratas con TPOVX de 12 y 20 semanas (Estrada-Camarena y cols., 2011; Walf y cols., 2009a). Por otra parte, no existen estudios sobre la eficacia de prolame en diferentes TPOVX, por lo tanto, el presente estudio propone determinar si el TPOVX a largo plazo tiene influencia sobre el efecto tipo antidepresivo de prolame en ratas hembra adultas jóvenes sometidas a PNF, de la misma manera que ocurre con E2. A su vez, conocer estos resultados ayudaría a establecer en qué momento se obtendrían mejores resultados con la administración de prolame como una TRH alternativa.

V. Objetivos

5.1. Objetivo general

Determinar si los diferentes TPOVX tienen influencia sobre el efecto tipo antidepresivo de prolame en ratas hembra adultas jóvenes sometidas a prueba de nado forzado.

5.2. Objetivos particulares

- Comparar el efecto tipo antidepresivo de prolame con el de E2 en ratas hembra adultas jóvenes con diferentes TPOVX.
- Analizar si el efecto tipo antidepresivo de prolame se relaciona con la concentración de E2 en sangre.
- Determinar el efecto estrogénico de prolame sobre peso del útero.
- Analizar si prolame y E2 alteran la actividad locomotriz de ratas hembra adultas jóvenes.

VI. Hipótesis

Si prolame tiene actividad farmacológica y endocrina similar a la de E2 se espera que produzca un efecto tipo antidepresivo similar en ratas adultas jóvenes con diferente TPOVX sometidas a prueba de nado forzado, a su vez se espera observar que a mayor TPOVX el efecto tipo antidepresivo de prolame sea menor o no se produzca.

VII. Metodología

6.1. Sujetos de estudio

Se utilizaron ratas hembra Wistar adultas jóvenes (3-5 meses), que se alojaron en condiciones estándar de bioterio (ciclo luz/oscuridad de 12 x 12 horas, la luz se encendía a las 22:00 horas, y

temperatura constante de 22-25°C), con alimento (Purina Chow) y agua *ad libitum*. El cuidado y manejo de los animales se realizó de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para Animales de Experimentación (NOM-062-Z00-1999). El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM NC143370.2).

6.2. Fármacos

Se utilizaron los siguientes fármacos: 1,3,5-Estratrien-3,17 β -diol (E2, Sigma-Aldrich, MO); este compuesto posee la misma afinidad por RE α y RE β (Meyer y cols., 2001); y prolame, que muestra mayor afinidad por RE α (Jaimez y cols., 2000). Prolame se sintetizó a partir de estrona de acuerdo con métodos descritos previamente (Rubio-Póo y cols., 1990; Lemini y cols., 1993).

6.3. Determinación de las fases del ciclo estral

Para determinar las fases del ciclo estral en el que se encontraban las ratas, se realizaron frotis vaginales diariamente durante un mes, a las 12 horas. El frotis vaginal se llevó a cabo mediante pipetas de plástico con bulbo utilizando solución salina (NaCl 0.9 %), la punta de la pipeta se colocó en la apertura vaginal realizando un lavado. Las muestras se colocaron en un portaobjetos para posteriormente observarlas sin teñir en un microscopio óptico con un lente objetivo de 10X.

Las fases del ciclo estral se pueden diferenciar por la presencia de tres tipos celulares (Gorbman y cols., 1983; Hebel y Stromberg, 1986; Martin, 1979), como se indica a continuación:

- **Proestro.** En esta fase abundan las células epiteliales de gran tamaño y con núcleo, no hay presencia de leucocitos.
- **Estro.** Hay abundancia de células cornificadas, que pueden aparecer formando masas blancas e irregulares. Proceden de la descamación del epitelio superficial de la vagina. Al final del estro ocurre la ovulación. Suele durar 12 horas.
- **Metaestro.** Se caracteriza por la presencia de leucocitos además de células cornificadas anucleadas. Los leucocitos se reconocen con facilidad por su tamaño pequeño y la forma

irregular de su núcleo. Dura de 10 a 14 horas.

- **Diestro.** En esta fase los leucocitos invaden el epitelio vaginal y son las células predominantes en los frotis vaginales. Es la fase más larga y variable del ciclo (2-3 días). Empiezan a aparecer células nucleadas epiteliales, a mayor abundancia de células más avanzada se encuentra la fase.

Mediante la identificación secuencial de cada una de las fases del ciclo se confirmó que las ratas jóvenes presentaron al menos 3 ciclos estrales regulares.

6.4. Ovariectomía

Se realizaron ovariectomías bilaterales con la finalidad de eliminar la principal fuente de estrógenos. Este procedimiento ha sido empleado por numerosos grupos de investigación para evaluar el efecto de diferentes estrógenos y otras hormonas de origen ovárico sobre la conducta (Walf y Frye, 2005). Para la cirugía, las ratas fueron anestesiadas con 2, 2, 2 –Tribromoethanol a 0.2 gr / kg, anestésico de corta duración, y se siguieron los procedimientos indicados de asepsia y desinfección. Las trompas uterinas se ligaron y se cortaron los ovarios. Como cuidados post-operatorios, las ratas recibieron el antibiótico enrofloxacino (1 mg / ml en agua de bebida) y el analgésico ketorolaco (0.3 mg / ml en agua de bebida). Posteriormente, se permitió un periodo de 3, 8, 16 y 24 semanas de reposo post-operatorio, para permitir la cicatrización, la disminución de los niveles plasmáticos de estrógenos y medir la capacidad de respuesta a la hormona ante una nueva exposición. Datos de la literatura demuestran que después de 3 semanas las ratas son capaces de responder a los tratamientos hormonales (Estrada-Camarena y cols., 2011).

6.5. Diseño experimental

El efecto de prolame en el modelo de depresión se analizó mediante grupos independientes de ratas adultas jóvenes ovariectomizadas que recibieron uno de los siguientes tratamientos: prolame a 60 µg / kg o E2 a 30 µg / kg disueltos en aceite de maíz. Los animales del grupo control recibieron inyecciones de aceite de maíz (0.2 mL) y una manipulación idéntica a los grupos experimentales. Después de 3 administraciones los animales fueron evaluados en dos pruebas

conductuales: a) prueba de actividad locomotriz, para la evaluación de la actividad locomotora, y b) PNF, para la identificación de los efectos antidepressivos (Figura 10). Las dosis y esquemas de administración se escogieron con base en reportes previos que demuestran su efecto antidepressivo (Lemini y cols., 2013). De acuerdo con estudios previos del laboratorio, la aplicación de esta secuencia de pruebas no genera efectos residuales ni interfiere con el efecto de los tratamientos.

6.6. Prueba de nado forzado

Este modelo es el más utilizado en la investigación de fármacos con potencial antidepressivo, incluyendo las hormonas gonadales y derivados sintéticos (López-Rubalcava y cols., 2009). En el presente trabajo se utilizó la versión de la prueba modificada por Detke y cols (1995; 1997), que consta de dos sesiones de nado separadas por 48 hrs. En la primera sesión (*pre-prueba*), los animales fueron forzados a nadar en un cilindro de vidrio (20 cm de diámetro por 45 cm de altura) con agua (30 cm de profundidad) a 23-25 °C, durante 15 minutos; la segunda sesión (*prueba*), de 5 min de duración, se llevó a cabo bajo las mismas condiciones, excepto que ésta se videograbó para su análisis posterior. Se registraron las conductas de inmovilidad, nado y escalamiento, para identificar tanto el efecto de tipo antidepressivo (mediante la reducción de la conducta de inmovilidad) (Porsolt y cols., 1977), como dilucidar un mecanismo de acción primario (el nado incrementa con la activación del sistema serotoninérgico, mientras que el escalamiento incrementa por estimulación del sistema de catecolaminas).

Cada grupo recibió diariamente, durante tres días, 3 inyecciones subcutáneas de prolame (a dosis de 60 µg / kg), E2 (a dosis de 30 µg / kg) o vehículo (aceite de maíz, a dosis de 1 ml / kg). La primera inyección se realizó media hora después de la pre-prueba, la segunda administración se aplicó 24 horas después de la primera inyección, mientras que la última se aplicó 5 horas antes de la prueba. Media hora antes de la PNF, cada rata fue evaluada en la prueba de actividad locomotriz (PAL) (figura 10). El diseño experimental fue transversal, con grupos independientes, teniendo como factores el tratamiento y el TPOVX. El esquema de administración se seleccionó con base en la literatura (Lemini y cols., 2013; Lemini y cols., 2016). El número de animales para cada grupo fue de al menos 7 ratas.

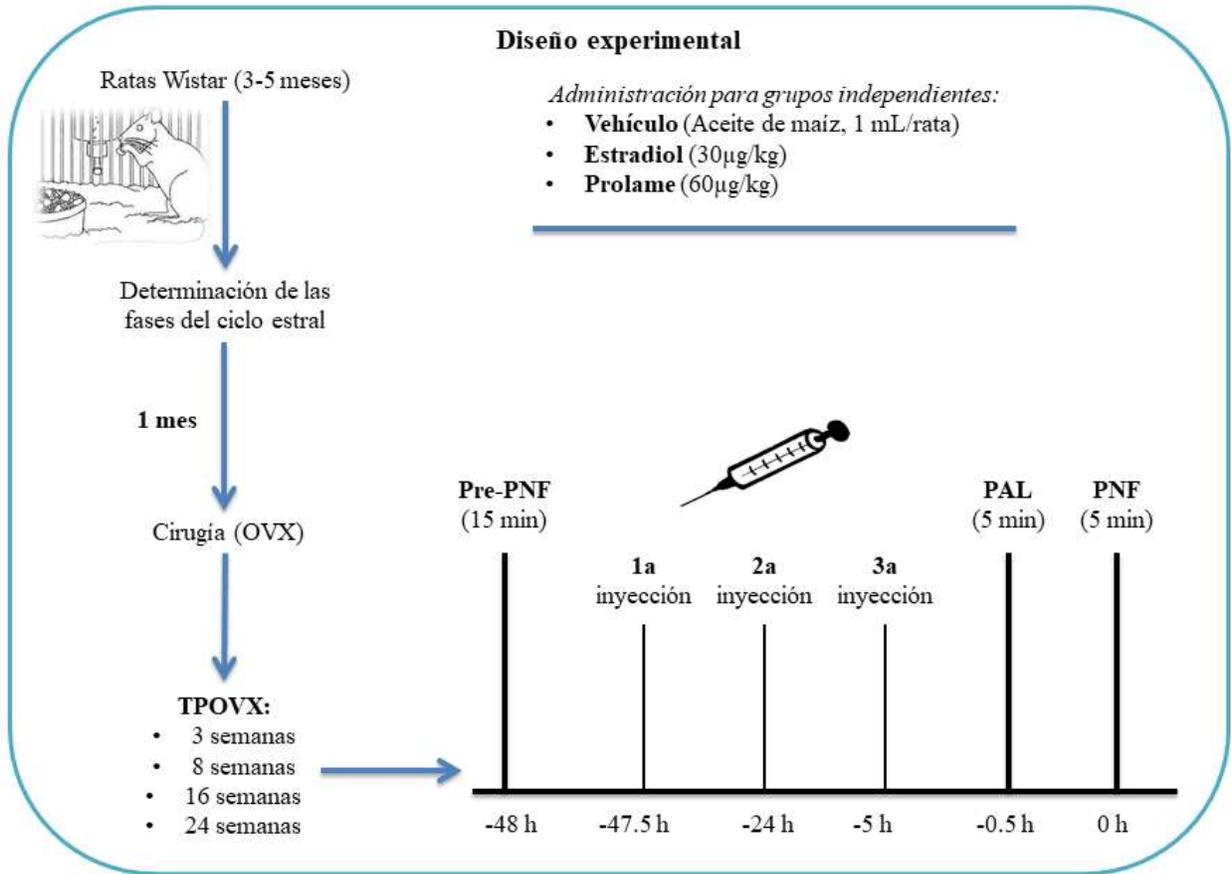


Figura 10. Diseño experimental. Método llevado a cabo para explorar el efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame en Ratas ♀ Wistar adultas jóvenes con diferente TPOVX. PNF: Prueba de nado forzado, PAL: Prueba de actividad locomotriz, OVX: Ovariectomía, TPOVX: Tiempo post-ovariectomía.

6.7. Prueba de actividad locomotriz

Esta prueba se realizó para descartar que los efectos de prolame y de E2 en la PNF se debieran a cambios en la actividad locomotora general. La prueba se llevó a cabo en una caja automatizada (PanLab), la cual consiste en una caja de acrílico (45 x 35 x 45 cm) con dos sensores infrarrojos localizados sobre las paredes de la caja acoplados al software IR LE8811 que miden la ambulancia de los roedores, durante un período de 5 minutos con intervalos de un minuto.

6.8. Determinación de los niveles de E2 en suero

Los animales fueron sacrificados por decapitación 30 minutos después de la PNF, se realizó en este tiempo porque los niveles de corticosterona alcanzan su máxima concentración en sangre después de realizarse la PNF (Martínez-Mota y cols., 2011). Se obtuvo la sangre troncal de los animales, la cual fue centrifugada (4000 rpm durante 25 min a 4°C) para obtener el suero, que se almacenó a - 20°C. El E2 total se midió mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima utilizando un kit comercial (estradiol EIA-2693, DRG Instruments GmbH, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. Este kit se basa en el principio de vinculación competitiva. Los pocillos de microvaloración se recubrieron con un anticuerpo policlonal dirigido hacia un sitio antigénico en la molécula E2. E2 en la muestra compitió con un conjugado E2-peroxidasa de rábano picante para unirse al anticuerpo recubierto. Después de un período de incubación, se lavó el E2 no unido (en la muestra o conjugado). La cantidad de conjugado E2-peroxidasa unido era inversamente proporcional a la concentración de E2 en la muestra. Después de la adición de la solución de sustrato, la intensidad del color desarrollado fue inversamente proporcional a la concentración de estradiol en la muestra. La variabilidad intraensayo del kit fue de 4.13 – 6.81 % y la variabilidad entre ensayos fue de 6.72 – 9.39 %.

6.9. Peso del útero

Con el propósito de comparar los efectos estrogénicos y determinar el potencial de prolame con referencia a E2, posterior a la eutanasia y a la obtención de sangre, se extrajeron los úteros de cada animal, retirando todo el tejido adiposo, y se pesaron en fresco en una balanza analítica. El peso del útero se normalizó respecto al peso corporal de cada rata. El índice útero-somático se calculó mediante la fórmula: peso del útero de la rata en miligramos / peso de la rata en su totalidad en gramos x 100 (Rizwana y cols., 2019).

6.10. Análisis estadístico

Los resultados se analizaron mediante una prueba de normalidad de Shapiro-Wilks, posteriormente se realizó un ANOVA de dos vías, teniendo como factores el tratamiento y el

TPOVX; esto con el fin de conocer el efecto de un tratamiento específico en los diferentes TPOVX. En el caso donde se encontraron diferencias significativas se realizó una prueba post-hoc de Holm-Sidack para la comparación múltiple de medias. Un valor p inferior a 0.05 se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el software Sigma Plot (versión 12.0).

VIII. Resultados

8.1. Efecto del tiempo post-ovariectomía sobre la actividad tipo antidepresiva de E2 y de prolame en la prueba de nado forzado

En el presente trabajo se estudió el efecto del TPOVX sobre la acción tipo antidepresiva de E2 y de prolame en ratas adultas jóvenes sometidas a la PNF. La Figura 11 muestra que la administración de E2 y prolame disminuyó la conducta de inmovilidad en los grupos de 3 y 8 semanas TPOVX. El ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas en el factor de tratamiento ($F_{2,81} = 7.760$, $p < 0.001$), mientras que no hubo diferencias significativas para el factor de TPOVX ($F_{3,81} = 0.879$, $p = 0.455$) ni en la interacción de estos ($F_{6,81} = 1.849$, $p = 0.100$). Al no haber diferencia significativa entre la interacción de los factores se realizó una ANOVA de una vía para analizar cada TPOVX y tratamiento. Se observaron diferencias significativas entre grupos en el tiempo de 3 semanas ($F_{2,16} = 8.715$, $p = 0.003$) y en el de 8 semanas ($F_{2,20} = 5.873$, $p = 0.010$). La comparación múltiple de medias utilizando el método Holm-Sidak mostró diferencias significativas con ambos tratamientos respecto a su grupo control, en los grupos de 3 semanas: E2 ($p = 0.015$) y prolame ($p = 0.028$); y en el de 8 semanas: E2 ($p = 0.037$) y prolame ($p = 0.013$). Por otra parte, para la conducta de nado (Figura 12), el ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas en el factor de tratamiento ($F_{2,81} = 10.173$, $p < 0.001$), pero no por el TPOVX ($F_{3,81} = 2.168$, $p = 0.098$) ni por la interacción de estos ($F_{6,81} = 1.306$, $p = 0.264$). El ANOVA de una vía indicó diferencias significativas entre grupos en los TPOVX de 3 ($F_{2,16} = 8.715$, $p = 0.003$) y 8 semanas ($F_{2,20} = 4.412$, $p = 0.026$). La prueba de Holm-Sidak mostro diferencias significativas en ambos tratamientos, 3 semanas TPOVX: E2 ($p =$

0.004) y prolame ($p = 0.007$), mientras que en el caso de 8 semanas TPOVX: E2 ($p = 0.044$) y prolame ($p = 0.047$). Por último, en el caso de la conducta de escalamiento (Figura 13), el ANOVA de dos vías no mostró diferencias significativas en el factor de tratamiento ($F_{2,81} = 0.743$, $p = 0.479$).

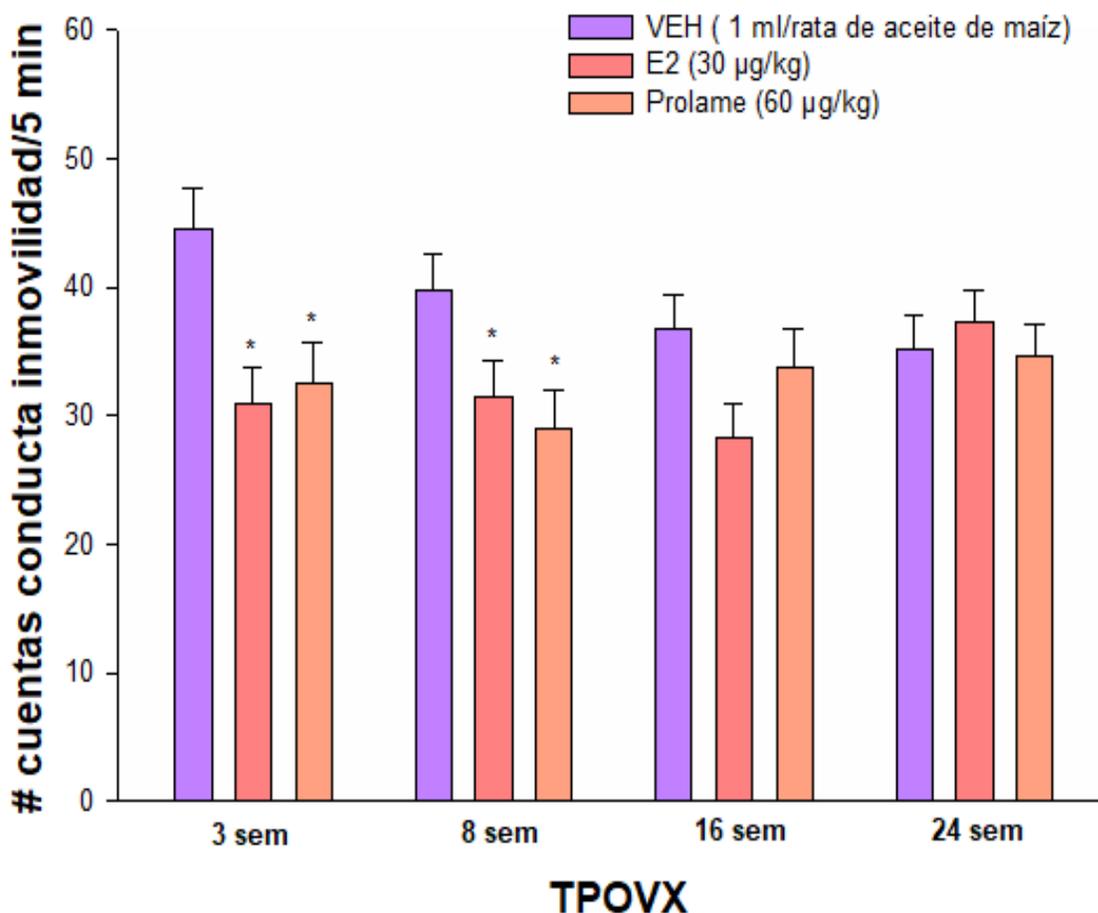


Figura 11. Efecto del TPOVX sobre la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Vehículo (aceite de maíz 1 ml/ rata), E2 (30 µg / kg) y prolame (60 µg / kg) fueron administrados en ratas adultas jóvenes con cuatro diferentes TPOVX 3, 8, 16 y 24 semanas; cada grupo con una $n = 8$. Los resultados se presentan como la media \pm S.E.M del número de veces que se presenta la conducta de inmovilidad en un periodo de 5 minutos. El ANOVA de dos vías indicó un efecto significativo para el factor de tratamiento ($F_{2,81} = 7.760$, $p < 0.001$), el ANOVA de una vía, seguido de una prueba de Holm-Sidak, indicó diferencias significativas: TPOVX de 3 semanas, E2 ($p = 0.015$) y prolame ($p = 0.028$); TPOVX de 8 semanas, E2 ($p = 0.037$) y prolame ($p = 0.013$).

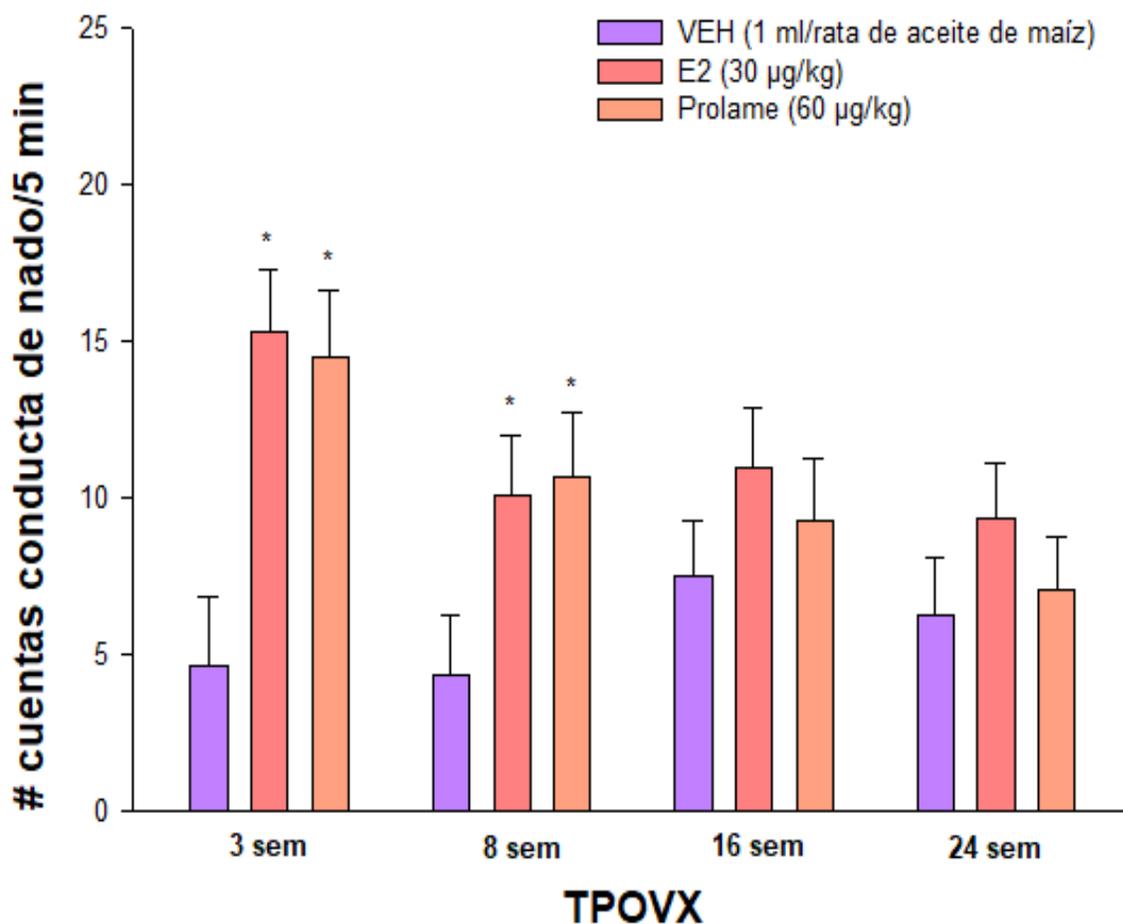


Figura 12. Efecto del TPOVX sobre la conducta de nado en la prueba de nado forzado. E2 (30 µg/kg) y prolame (60 µg/kg) fueron administrados en ratas adultas jóvenes con diferente TPOVX: 3, 8, 16 y 24 semanas; cada grupo con una n = 8. Para los grupos control se administró 1 ml/rata de aceite de maíz. Los resultados se presentan como la media ± S.E.M del número de veces que se presenta la conducta de nado en un periodo de 5 minutos. El ANOVA de dos vías indicó un efecto significativo para el factor de tratamiento ($F_{2,81} = 10.173$, $p < 0.001$) posteriormente se realizó una ANOVA de una vía, seguido de una prueba de Holm-Sidak, donde se observaron diferencias significativas: TPOVX de 3 semanas, E2 ($p = 0.004$) y prolame ($p = 0.007$); TPOVX de 8 semanas, E2 ($p = 0.044$) y prolame ($p = 0.047$).

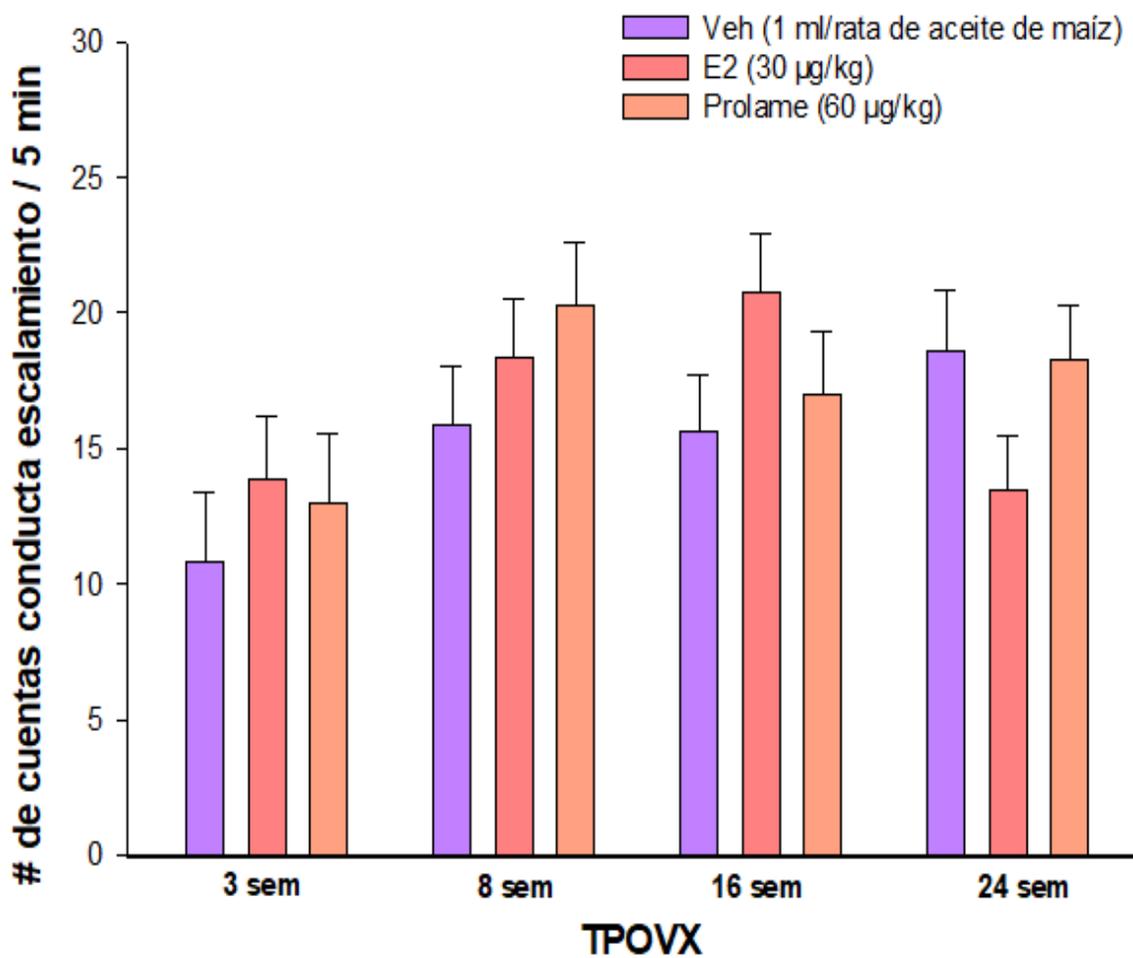


Figura 13. Efecto del TPOVX sobre la conducta de escalamiento en la prueba de nado forzado. Vehículo (aceite de maíz 1 ml/rata), E2 (30 µg/kg) y prolame (60 µg/kg) fueron administrados en ratas adultas jóvenes con cuatro diferentes TPOVX 3, 8, 16 y 24 semanas; cada grupo con una n = 8. Los resultados se presentan como la media ± S.E.M del número de veces que se presenta la conducta de escalamiento en un periodo de 5 minutos. El ANOVA de dos vías no indicó un efecto significativo para ninguno de los factores ni por su interacción.

8.2. Efecto trófico de E2 y de prolame sobre el peso del útero

Se estudió el efecto de los tratamientos y del TPOVX sobre el índice útero-somático (peso útero mg/peso de la rata en gr x 100). El ANOVA de dos vías arrojó diferencias significativas en el factor tratamiento ($F_{2,85} = 92.711$, $p < 0.001$), mientras que no hubo diferencias significativas para el factor de TPOVX ($F_{3,85} = 0.188$, $p = 0.905$) ni por la interacción entre ambos ($F_{6,85} = 0.538$, $p = 0.778$). Posteriormente, se realizó un ANOVA de una vía para analizar el efecto de los tratamientos en cada TPOVX, se observaron diferencias significativas entre grupos en todos los TPOVX: 3 semanas ($F_{2,16} = 12.737$, $p = 0.002$), 8 semanas ($F_{2,20} = 16.485$, $p < 0.001$), 16 semanas ($F_{2,21} = 15.849$, $p < 0.001$) y 24 semanas ($F_{2,24} = 18.591$, $p < 0.001$). Seguido de una prueba de Dunn, donde se observaron diferencias significativas con ambos tratamientos respecto a su grupo control en todos los TPOVX ($p < 0.05$ en todos los casos) (Figura 14

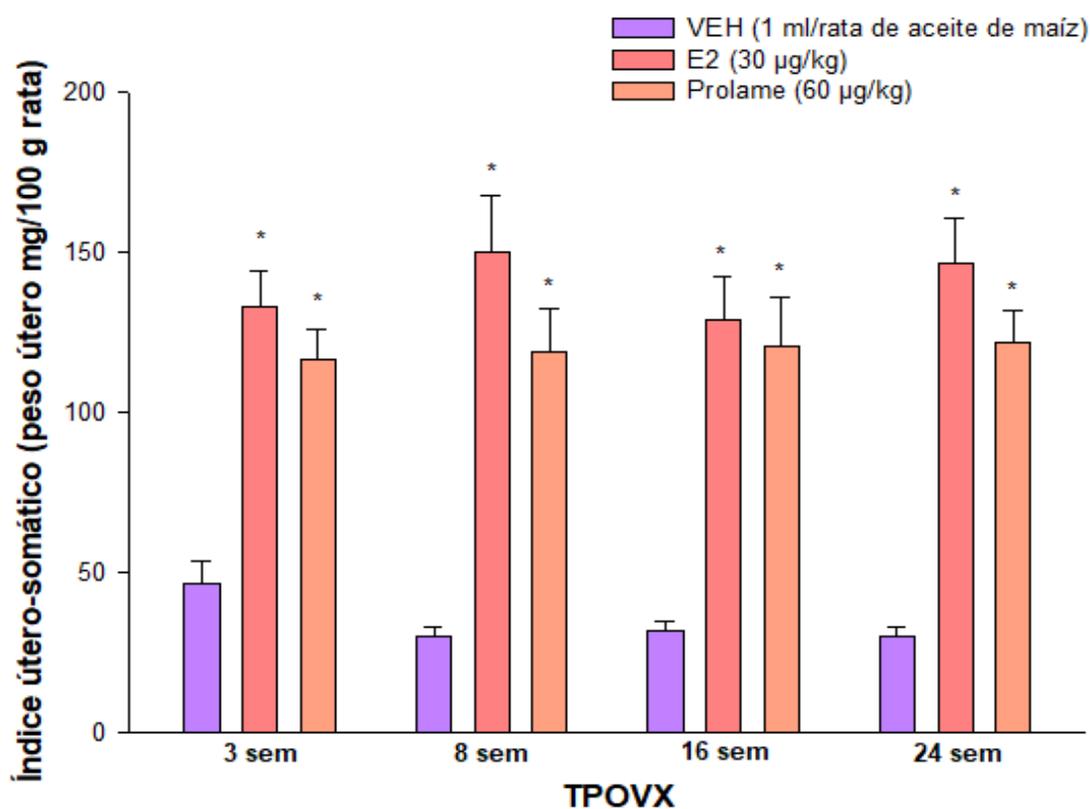


Figura 14. Índice útero-somático (peso útero mg/peso de la rata en g x 100). Los úteros se pesaron en fresco y se hizo una relación del peso del útero por cada 100 g del peso de la rata. El ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas en el factor tratamiento ($F_{2,85} = 92.711$, $p < 0.001$), mientras que en el ANOVA de una vía se observaron diferencias significativas en todos los TPOVX: 3 semanas ($F_{2,16} = 12.737$, $p = 0.002$), 8 semanas ($F_{2,20} = 16.485$, $p < 0.001$), 16 semanas ($F_{2,21} = 15.849$, $p < 0.001$) y 24 semanas ($F_{2,24} = 18.591$, $p < 0.001$). En la prueba de Dunn el valor de p fue < 0.05 en todos los TPOVX para ambos tratamientos, * $p < 0.05$ vs el respectivo grupo control.

8.3. Efecto de E2 y prolame sobre la actividad locomotriz

Se estudió el efecto de los tratamientos y del TPOVX sobre la actividad locomotriz general. El ANOVA de dos vías (Tabla 2) no mostró diferencias significativas para los factores de TPOVX ($F_{3,85} = 0.989$, $p = 0.402$), tratamiento ($F_{2,85} = 0.643$, $p = 0.528$), ni por la interacción de estos ($F_{6,85} = 6$, $p = 1.240$).

Tabla 2. <i>Prueba de actividad locomotriz en ratas hembra adultas jóvenes ovariectomizadas y administradas con E2 o prolame</i>				
Tratamiento	3 semanas	8 semanas	16 semanas	24 semanas
VEH (1 ml/kg)	1385.8 ± 185.9	1326.2 ± 137.9	1703.4 ± 127.9	1406.5 ± 151.8
E2 (30 µg/kg)	1345.5 ± 109.6	1503.5 ± 153.4	1216.5 ± 203.7	1426 ± 99.4
Prolame(60 µg/kg)	1271.4 ± 217.0	1448.1 ± 106.0	1737.3 ± 121.5	1506.2 ± 157.9

Los datos se presentan como la media ± S.E.M. de los movimientos ambulatorios.

8.4. Efecto de los tratamientos sobre la concentración sérica de E2

Se estudió el efecto de los tratamientos sobre la concentración sérica de E2 (pg / ml). El ANOVA de dos vías mostró diferencias significativas en el factor de tratamiento ($F_{2,81} = 68.16$, $p < 0.001$), también en el factor de TPOVX ($F_{3,81} = 6.032$, $p < 0.001$), y por la interacción de estos ($F_{6,81} = 6.648$, $p < 0.001$). La prueba de Holm-Sidack arrojó diferencias significativas con la administración de E2 respecto al grupo tratado con vehículo y prolame en los grupos de 3, 8 y 16 semanas: E2 vs VEH ($p < 0.001$), E2 vs prolame ($p < 0.001$) (Tabla 3).

Tabla 3 <i>Concentración de E2 en sangre</i>				
Tratamiento	3 semanas	8 semanas	16 semanas	24 semanas
VEH (1 ml/rata)	14.7 ± 2.42	10.56 ± 1.45	16.6 ± 3.45	23.42 ± 1.25
E2 (30 µg/kg)	417.35 ± 118.95*	506.75 ± 213.85*	592.75 ± 87.30*	147.8 ± 67.65
Prolame (60 µg/kg)	33.14 ± 5.68	35.95 ± 5.96	47.32 ± 5.44	198.55 ± 108.18

Los resultados se presentan como la media ± S.E.M de la concentración de E2 (pg / ml) en suero. ANOVA de dos vías seguido de una prueba de Holm-Sidack, * $p < 0.05$ vs el respectivo grupo control y prolame.

IX. DISCUSIÓN

En esta investigación se analizó si el TPOVX tiene influencia en el efecto tipo antidepresivo de E2 y de prolame. El efecto tipo antidepresivo se evaluó mediante la PNF; además se identificaron posibles efectos secundarios sobre la locomoción a través de la PAL. Por otra parte, se identificó el efecto de las hormonas a nivel periférico mediante la evaluación del peso del útero; así como también se analizó si el efecto de prolame se relacionaba con la concentración sérica de E2.

9.1. La OVX como modelo de perimenopausia

Para obtener una condición análoga a la perimenopausia de la mujer en un modelo animal es necesario eliminar la secreción de estrógenos y progestinas endógenas mediante la remoción de los ovarios, una estrategia frecuentemente utilizada es la OVX (Estrada-Camarena, 2012). Existe evidencia de que la OVX reduce los niveles de estrógenos y progestinas, además un aumento de FSH y LH (Liu y cols., 2010), osteoporosis (Gurkan y cols., 1986; Kalu, 1991), un aumento en la temperatura corporal (equivalente a los “bochornos”) (Kobayashi y cols., 2000; Okada y cols., 1997) y un aumento en la ansiedad experimental (Picazo y cols., 2006; Walf y cols., 2009). De esta manera, al inducir algunos signos equivalentes a los síntomas de la perimenopausia, la OVX resulta ser un modelo adecuado para simular esta etapa, estudiar los procesos biológicos que acontecen en esta etapa y evaluar las alternativas a las terapias de restitución hormonal convencionales.

9.2. La PNF como modelo para la evaluación de hormonas con acción antidepresiva

Una de las herramientas más utilizadas para evaluar el efecto de los fármacos y hormonas con potencia antidepresiva es la PNF. Este modelo animal cuenta con diferentes criterios (apariencia, predictiva y etiológica) que sustentan su uso como una importante herramienta para analizar y detectar el potencial antidepresivo de tratamientos hormonales (Cryan y cols., 2005).

La PNF está basada en la exposición del animal a un estresor agudo, capaz de modificar su conducta, equivalente a los síntomas depresivos; a la vez esto se revierte mediante un tratamiento antidepresivo (Cryan y cols., 2005). En esta prueba los roedores son forzados a nadar, en un principio muestran conductas activas (nado y escalamiento), con el fin de encontrar una salida a

la situación de estrés que enfrentan; finalmente desarrollan un comportamiento pasivo o de inmovilidad. Esta última conducta es considerada como una estrategia pasiva de afrontamiento al estrés o un estado de desesperanza que semeja el estado depresivo (López-Rubalcava y cols., 2009). La reducción de la conducta de inmovilidad a consecuencia de un tratamiento farmacológico u hormonal nos indica una respuesta tipo antidepresiva, mientras que las modificaciones en las conductas de nado y escalamiento permiten identificar el mecanismo de acción primario en el SNC de los tratamientos evaluados; un incremento en el escalamiento indica la activación del sistema catecolaminérgico mientras que un aumento en la conducta de nado indica la activación del sistema serotoninérgico (Krolick y cols., 2018).

Con base a lo anterior, al realizar la OVX para inducir una condición endocrina similar a la menopausia y la PNF para evaluar el posible efecto antidepresivo de las hormonas, fue posible analizar la influencia del TPOVX sobre el efecto tipo antidepresivo de E2 y de prolame.

9.3. Efecto de E2 y de prolame en la PNF en ratas adultas jóvenes

Se ha demostrado que E2 produce efectos de tipo antidepresivo en la PNF, esto se ve reflejado en una disminución del tiempo de inmovilidad en ratas adultas jóvenes ovariectomizadas (Walf y cols., 2004; Walf y Frye, 2005). Este efecto se ha observado con diferentes esquemas de administración: agudo (Estrada-Camarena y cols., 2013), sub-crónico (Lemini y cols., 2013) y crónico (Rachman y cols., 1998) es importante mencionar que en el presente trabajo se realizaron administraciones sub-crónicas considerando datos previamente publicados por nuestro laboratorio.

La evidencia del efecto tipo antidepresivo de E2, proviene de estudios básicos, en los cuales se muestran efectos robustos de diferentes terapias estrogénicas en animales con OVX y sometidos a PNF (Estrada-Camarena y cols., 2003; 2011; Lund y cols., 2005; Walf y Frye, 2005). En relación con lo anteriormente mencionado, Estrada-Camarena y cols., 2003 encontraron en ratas adultas jóvenes ovariectomizadas que recibieron tratamiento de E2 (10 µg / rata) una reducción en el tiempo de inmovilidad y un aumento en la conducta de nado. En otro estudio, la administración de E2 a una dosis de 40 o 60 µg / kg de manera aguda y crónica, disminuyó el tiempo de inmovilidad de ratas adultas jóvenes ovariectomizadas sometidas a la PNF, (Estrada-Camarena y

cols., 2010). Sin embargo, también existen reportes que muestran resultados controvertidos, como son la reducción de los síntomas depresivos, la remisión total o incluso la ausencia de efecto (López-Rubacalva y cols., 2012). Cabe la posibilidad de que varios factores, como son el tipo de estrógeno usado, la dosis, la edad, la duración del tratamiento y el TPOVX influyan sobre el efecto tipo antidepresivo de E2, lo que podría contribuir a explicar estos resultados contradictorios (Estrada-Camarena, 2012).

En el presente trabajo obtuvimos que E2 (a dosis de 30 $\mu\text{g} / \text{kg}$) redujo de manera significativa el tiempo de inmovilidad en los grupos de 3 y 8 semanas TPOVX comparados con su respectivo grupo control. Nuestros resultados coinciden con lo observado tanto en estudios pre-clínicos como clínicos, reforzando la idea de que existe una “ventana de oportunidad terapéutica” para el inicio de la TRH, por lo que se propone que esta es más efectiva si se administra en la fase de inicio de la perimenopausia y carece de efecto después de la posmenopausia. En relación con esta idea, Estrada-Camarena y cols. (2011) encontraron, que en ratas hembra con una o tres semanas de TPOVX y sometidas a la PNF se produjo un efecto tipo antidepresivo de E2, el cual se perdió a las doce y veinticuatro semanas. Resultados similares se han observado en la clínica, por ejemplo, Morrison y cols. (2004) realizaron un ensayo aleatorizado y controlado en donde 87 pacientes posmenopáusicas con depresión leve-moderada recibieron un tratamiento de placebo durante dos semanas, posteriormente 57 pacientes se asignaron al azar para recibir 8 semanas de tratamiento con E2 (0.1 mg / día; n = 31) o placebo (n = 26). Los síntomas depresivos se calificaron con las escalas de Depresión de Hamilton de 21 ítems y Centro de Estudios Epidemiológicos, y encontraron que E2 no produjo un efecto antidepresivo clínicamente significativo en mujeres posmenopáusicas.

En el caso de prolame, que posee un perfil estrogénico similar al de E2, pero con menor potencia, se ha reportado que disminuye la concentración de LH sérica, aumenta el peso uterino y produce cambios morfológicos endometriales en ratas ovariectomizadas (Jaimez y cols., 2000; Lemini y cols., 2005a, 2005b). Lemini y cols., 2013 demostraron que, en ratas hembra adultas jóvenes ovariectomizadas, el tratamiento con prolame a dosis bajas (30-60 $\mu\text{g} / \text{kg}$) tiene efectos antidepresivos similares a los producidos por E2. Sin embargo, los TPVOVX a los que se ha evaluado han sido a corto plazo, por lo que no se ha profundizado en la influencia que este factor

pudiera tener a largo plazo en el tratamiento con prolame.

Nuestros resultados mostraron que prolame (a dosis de 60 $\mu\text{g} / \text{kg}$), al igual que E2; redujo de manera significativa el tiempo de inmovilidad en los grupos de 3 y 8 semanas de TPOVX comparados con su respectivo grupo control. Se sabe que los RE participan en las acciones tipo antidepresivas de prolame y de E2, además que prolame no muestra actividades antagónicas de ninguno de los subtipos de RE (Lemini y cols. 2013, Jaimez y cols., 2000; Lemini y cols. 2005b). En un estudio donde se evaluó la participación de los RE utilizando tamoxifeno, el cual es un modulador selectivo de los RE; se observó que el efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame, en ratas Wistar adultas jóvenes con 3 semanas de TPOVX y sometidas a PNF, es mediado por los RE, ya que la administración en conjunto de E2/tamoxifeno y prolame/tamoxifeno (15 mg / kg) bloquea el efecto tipo antidepresivo de ambas hormonas (Lemini y cols., 2013). Además, se ha reportado que E2 y prolame activan la transcripción a través de ambos subtipos de RE α y RE β (Jaimez y cols., 2000). Se ha encontrado una disminución de la expresión de los RE α y RE β en la corteza y el hipocampo de la rata tres semanas después de la OVX y este efecto se mantiene por al menos doce semanas (Rose Meyer y cols., 2003). Aunque no hay datos de si esta disminución se mantiene después de ese tiempo, es probable que debido al prolongado tiempo de la privación de estrógenos la tendencia de la expresión de los REs se mantenga a la baja.

En cuanto a las conductas activas, ambas hormonas aumentaron de manera significativa la conducta de nado en los grupos de 3 y 8 semanas TPOVX, mientras que en la conducta de escalamiento no hubo cambios significativos con la administración de ambos tratamientos en ningún TPOVX. Diversos estudios describen que las diferencias en las conductas activas permiten distinguir el mecanismo de acción involucrado en el efecto tipo antidepresivo (Detke y cols., 1995; Lemini y cols., 2013; Lemini y cols., 2016). Una interacción con el sistema noradrenérgico y/o dopaminérgico (por ejemplo, desipramina) aumentan el escalamiento en la PNF, mientras que los antidepresivos que activan la vía serotoninérgica (por ejemplo, fluoxetina) producen un incremento en la conducta de nado (Detke y cols., 1995). Esto nos indica que tanto E2 como prolame activan la vía serotoninérgica, lo que contribuye a explicar el mecanismo de acción por el cual ejercen sus efectos tipo antidepresivos.

Con lo anterior podemos dilucidar que prolame tiene un efecto tipo antidepresivo mediante el mismo mecanismo de acción que E2. Además, al igual que E2, existe una ventana de oportunidad terapéutica para que el tratamiento con prolame sea efectivo.

9.4. Influencia del TPOVX en el efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame

El estado endocrino de las pacientes es crucial para obtener un efecto benéfico sobre los síntomas depresivos con la TRH. Lo anterior también se ha observado en modelos animales, por ejemplo, en un estudio se observó que a las doce semanas de TPOVX el tratamiento con E2 perdió su efecto para reducir la conducta de inmovilidad, lo mismo que a las veinte semanas (Estrada-Camarena y cols., 2011). Esta influencia del TPOVX sobre el efecto tipo antidepresivo no se ha determinado en el caso de prolame, por lo que fue el objetivo principal del presente estudio. En nuestros resultados se observó que ambos tratamientos redujeron significativamente la conducta de inmovilidad en los tiempos de tres y ocho semanas de TPOVX, pero este efecto se perdió a las dieciséis y veinticuatro semanas.

Se sabe que la OVX reduce los niveles de estrógenos circulantes y su señalización (Krolick y cols., 2018), provocando una disminución de la expresión de los RE α y RE β en la corteza y el hipocampo de la rata (Jin y cols., 2005). Esto es importante ya que estas áreas cerebrales son el blanco de tratamientos antidepresivos, incluyendo a los estrógenos (Duncan y cols., 1996; Walf y Frye., 2006; Walf y Frye, 2008). Walf y cols., (2004) determinaron si los efectos tipo antidepresivos de E2 implicaban acciones en los RE α y RE β . Para ello utilizaron ratas ovariectomizadas que se sometieron a PNF y 48 h antes se les administró subcutáneamente una dosis de vehículo (aceite de sésamo), 10 μ g de E2, un antidepresivo tricíclico (desipramina; 30 μ g / kg) como control positivo; o moduladores selectivos de RE (SERM, por sus siglas en inglés), los SERM selectivos de RE α que se utilizaron fueron propil pirazol triol (PPT) y 17 α -E2; para RE β se utilizaron diarilpropionitrilo (DPN) y cumestrol. Se observaron diferencias significativas con la administración de E2, los SERM selectivos de RE β (DPN y cumestrol) y con desipramina, pero no hubo diferencias con la administración de los SERM selectivos de RE α . Por lo que se ha propuesto a los RE β como el principal regulador del efecto tipo antidepresivo de los estrógenos (Walf y cols., 2004; Rocha y cols., 2005). Esto indica que si RE β es necesario para que se establezca el efecto tipo antidepresivo de los estrógenos un cambio en la expresión de este influye

de manera directa en este efecto, así como en varios componentes del sistema serotoninérgico y de BDNF. La deficiencia en la neurotransmisión de 5-HT es una de las principales hipótesis sobre la fisiopatología de la depresión (Owens y Nemeroff, 1994). En este sentido, la privación a largo plazo de E2 en ratas ovariectomizadas disminuyó la disponibilidad global de serotonina, neuronas serotoninérgicas, expresión de triptófano hidroxilasa-2, transportador de serotonina y receptor de serotonina 1-A (Bethea y cols., 2011); estos efectos se revierten con un tratamiento con E2. Estos datos sugieren que, en ratas hembras, la reducción de la actividad del sistema serotoninérgico inducida por un TPOVX largo podría explicar la falta de efecto antidepressivo de E2. La PNF se ha utilizado para dilucidar el mecanismo de acción principal de los antidepressivos. Se ha demostrado que los antidepressivos que actúan sobre el sistema serotoninérgico aumentan el comportamiento de nado, mientras que los que interactúan con los sistemas noradrenérgicos y/o dopaminérgicos facilitan el comportamiento de escalamiento (Detke y cols., 1995). En el presente estudio, encontramos que E2 y prolame incrementaron significativamente el comportamiento de nado en ratas jóvenes a las 3 y 8 semanas TPOVX sin modificar el comportamiento de escalamiento, estos resultados sugieren que los efectos tipo antidepressivos de ambos estrógenos están relacionados con la regulación del sistema serotoninérgico, posiblemente mediante la activación del RE. Estos datos respaldan aún más la hipótesis de que, durante una privación de estrógenos a largo plazo, la ineficacia de E2 y prolame para inducir un efecto tipo antidepressivo está relacionada con su incapacidad para mejorar la actividad del sistema serotoninérgico central.

Por otra parte, existe evidencia de que ocurren cambios en la capacidad de respuesta del hipocampo a E2 y que estos son causados por la duración de la privación de esta hormona, por procesos normales de envejecimiento o por una combinación de ambos factores, lo que también podría contribuir a explicar la disminución o la falta de efectividad de E2 (Vedder y cols., 2014). Por ejemplo, se ha observado que en ratas envejecidas ovariectomizadas, la duración de la privación de la hormona ovárica determina si el reemplazo con E2 será benéfico para la fisiología sináptica, la densidad de la espina del hipocampo y el aprendizaje (Bohacek y Daniel, 2010; Smith y cols., 2010; Wu y cols., 2013). Al respecto, se ha reportado que la terapia de reemplazo de E2 es capaz de aumentar la densidad de la espina dendrítica CA1, la transmisión sináptica mediada por GluN2B y la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés) en el hipocampo, en ratas jóvenes con hasta 15 meses TPOVX después de dos semanas de privación de

la hormona (Smith y McMahon, 2005; Smith y McMahon, 2006; Smith y cols., 2010). Sin embargo, este efecto se pierde en ratas con 19 meses de TPOVX, lo que no ocurre en las ratas con la misma edad cronológica con ovarios intactos, ya que son capaces de responder al reemplazo con E2 inclusive un mes después, cuando las ratas tenían 21 meses de edad (Smith y cols., 2010); esto nos indicaría que la efectividad del tratamiento va a depender de la duración de la privación de estrógenos en lugar de la edad. En otro estudio donde se utilizaron ratas ovariectomizadas a los 14 meses de edad, a las que se les administró un tratamiento con E2 de seis meses, comenzando en el momento de la cirugía; se observó que presentaron un menor tiempo de inmovilidad en comparación con las ratas ovariectomizadas a los 14 meses de edad que recibieron un tratamiento con E2 durante un mes, comenzando a los 19 meses de edad (Walf y cols., 2009a). En conjunto, los resultados de los estudios previos de comportamiento animal y nuestros datos demuestran que existe una “ventana crítica” durante la cual el reemplazo de E2 es benéfico y que este periodo crítico también aplica en el caso de prolame. Los datos también sugieren que la duración de la ventana es variable y dependerá de la edad, el TPOVX, así como del estrógeno utilizado (Smith y cols., 2010).

Por último, cabe mencionar que además de la serotonina, el BDNF es una molécula que también se relaciona con el efecto antidepresivo, respaldado por varios estudios clínicos y en animales que han informado una disminución en los niveles de expresión de ARNm y proteínas de BDNF en el hipocampo y la corteza prefrontal de los sujetos deprimidos en comparación con los sujetos control, este efecto fue revertido por un tratamiento antidepresivo crónico (Xu y cols., 2003; Dwivedi y cols., 2003), en este sentido, la expresión de BDNF está regulada por E2, algunos estudios han informado, en animales ovariectomizados, una disminución en el ARNm de BDNF que se revirtió con el tratamiento con E2 (Cavus y Duman, 2003; Singh y cols., 1995; Chhibber y cols., 2017). Aunque no existen estudios sobre la relación directa entre el BDNF y prolame, sí hay un estudio que muestra que prolame mejoró la memoria de reconocimiento a largo plazo en ratones hembra (18 meses de edad), efecto que se asoció con una mejora de la morfología dendrítica en la región CA1 y CA3 del hipocampo (Diaz y cols., 2017). De acuerdo a los datos anteriores, se puede proponer que la falta de efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame después de un TPOVX largo puede estar determinada, al menos en parte, por una disminución en la señalización de RE activada por estrógenos que disminuye la expresión de BDNF y los

componentes de la vía serotoninérgica.

9.5. Efecto de los tratamientos en la prueba de actividad locomotriz

La PNF es un modelo animal de depresión que evalúa conductas que involucran movimientos coordinados de las extremidades de los roedores y es en función de esta evaluación que se puede determinar si un fármaco u hormona tiene o no un efecto tipo antidepresivo. Esto quiere decir que si el tratamiento en cuestión altera la actividad motora del roedor se pueden generar resultados falsos en la PNF, por lo cual es necesario realizar una PAL para descartar que los resultados de los tratamientos en la PNF se deban a un efecto sedante (reflejado en una disminución del número de movimientos realizados por la rata durante los 5 minutos de la prueba) o, por el contrario, se deban a una estimulación en la actividad motora (reflejado en un aumento del número de movimientos realizados por la rata).

En nuestros resultados se obtuvo que tanto E2 como prolame no produjeron ninguna alteración en la actividad motora de las ratas, esto quiere decir que el efecto tipo antidepresivo fue específico, ya que las dosis evaluadas de los tratamientos que causaron una disminución en la conducta de inmovilidad en la PNF no incrementaron ni disminuyeron la actividad ambulatoria de los animales en la PAL.

9.6. Efecto trófico de los tratamientos sobre el peso del útero

Con el fin de determinar el efecto estrogénico de prolame en tejidos periféricos se evaluó el peso del útero. El tejido del útero se compone de tres capas: la mucosa glandular (endometrio), la capa muscular (miometrio) y la capa serosa (perimetrio) (García-Albor, 2016). Durante el proestro proliferan las células epiteliales del útero, durante la cual incrementan significativamente los niveles de estrógenos; mientras que se reducen (mediante apoptosis) en otras etapas en las que los niveles de estrógenos son bajos. Las acciones estrogénicas de los tratamientos aquí utilizados están mediadas por la activación de los RE. Los subtipos RE α y β se encuentran distribuidos en diferentes proporciones a nivel periférico y central, además de que su expresión en áreas del SNC es distinta (Weiser y cols., 2008; Gustafsson, 1999). Los RE α predominan en tejidos periféricos como el útero, esto se sabe porque los RE α se detectan fácilmente en las células epiteliales y en

las células del miometrio, mientras que la presencia de RE β es controversial (Rižner, 2009). El crecimiento de las células endometriales es estimulado por E2, principalmente mediante la activación de RE α , lo que provoca una estimulación en la proliferación celular, un aumento en la irrigación del tejido, movilización de moléculas de agua en las células, entre otras acciones (Vivacqua y cols., 2006).

Se ha demostrado que una exposición de 12 horas a E2 reduce significativamente el contenido de RE α , pero no afecta la expresión de RE β ; en células de la línea celular Ishikawa (Vivacqua y cols., 2006), lo que sugiere que la regulación a la baja de RE α es una consecuencia del aumento de la formación local de E2 (Rižner, 2009). Investigaciones han demostrado que la sobreexpresión de RE β en las células del estroma endometrial resulta en la reducción significativa de RE α (Trukhacheva y cols., 2009). Por lo que diversos estudios han revelado que, en el endometrio, E2 puede ejercer sus efectos proliferativos a través de RE α , la vía proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) o vías de señalización proteína cinasa B (PKB/AKT), o incluso vía RE β (Kayisli y cols., 2004; Vivacqua y cols., 2006; Trukhacheva y cols., 2009); estos mismos mecanismos podrían actuar para ejercer los efectos de prolame.

En el presente trabajo se encontró que E2 y prolame aumentaron de manera significativa el peso del útero en todos los TPOVX que fueron evaluados (3, 8, 16 y 24 semanas). Nuestros resultados coinciden con los reportados por Lemini y cols. (2005) en donde evaluaron el efecto de E2 y de los AEs (prolame, butolame y pentolame) sobre el peso del útero, administrando los tratamientos por tres días en una curva dosis-respuesta de 0.01 a 1000 $\mu\text{g} / \text{kg}$ en ratas y ratones hembra adultas jóvenes y encontraron que prolame incrementó el peso del útero, aunque el efecto se produjo con menor potencia y eficacia comparado con E2 (Lemini y cols., 2005). Esto coincide con los datos de la literatura que sugieren que prolame tiene afinidad por ambos RE pero que su potencia farmacológica es más baja que la de E2, por lo que es considerado un estrógeno débil (Walf y Frye, 2005). Estos datos y nuestros resultados sugieren que los efectos en el útero de E2 y prolame no dependen de un período específico ni de la edad. de acuerdo con nuestros resultados, los efectos uterotóxicos de prolame y E2 se mantienen incluso en el TPOVX de 24 semanas, con una magnitud similar a la encontrada en el TPOVX de 3 semanas. Lo que contrasta con las acciones de estos tratamientos sobre la conducta de inmovilidad, que se pierden después

de la octava semana TPOVX.

Si bien el prolame tiene efectos similares a los de E2 sobre el índice útero-somático, se ha determinado que este aminoestrógeno tiene un efecto anticoagulante (Lemini y cols., 2005; Lemini y cols., 2016), antitrombótico (González y cols, 2010) y cardio-protector (Román-Anguiano y cols., 2019), que podrían considerarse una ventaja en la TRH para mujeres con síntomas somáticos y depresión relacionada con la privación de estrógenos, especialmente para aquellas con mayor riesgo de trombosis.

9.7. Efecto de los tratamientos sobre los niveles de E2 en suero

Con el fin de verificar que al administrarse E2 se aumenta su concentración en sangre y para descartar que prolame no se metaboliza a E2 se realizó una cuantificación utilizando un kit para ELISA (DRG) EIA-2693. Se conoce que los niveles fisiológicos de E2, alcanzados por ciertas dosis de tratamientos, pueden explicar sus efectos sobre el comportamiento no reproductivo, por otra parte, los niveles infra o supra fisiológicos pueden no producir efectos, o producir efectos nocivos, respectivamente (Lemini y cols., 2005a). En el presente trabajo se obtuvo que el tratamiento con prolame no produjo mayores niveles séricos de E2, sino que fueron similares a los detectados en los grupos control. Estos hallazgos sugieren que la dosis aquí analizada de prolame no se biotransforma a E2 y podría producir efectos tipo antidepresivos por sí mismo. Por otro lado, el tratamiento de E2 produjo niveles séricos suprafisiológicos de la misma hormona, lo que concuerda con su administración (60 µg / kg, durante 3 días). En suma, los resultados sugieren que para inducir un efecto tipo antidepresivo con prolame, en la hipótesis aquí propuesta, no se requiere un aumento significativo en los niveles séricos de E2.

X. Conclusiones

- Estradiol (30 μg / kg) y prolame (60 μg / kg) producen un efecto tipo antidepresivo en ratas hembra adultas jóvenes con 3 y 8 semanas de TPOVX sometidas a PNF, en comparación con sus respectivos grupos control. Este efecto se ve reflejado en una disminución de la conducta de inmovilidad y en un incremento de la conducta de nado.
- El efecto tipo antidepresivo de E2 y prolame es influenciado por el TPOVX, ya que las acciones de ambas hormonas se pierden a mayor tiempo, es decir, a 16 y 24 semanas TPOVX.
- E2 y prolame no tienen efectos en la actividad locomotriz, por lo que sus efectos tipo antidepresivos son específicos.
- E2 y prolame tienen efectos útero-tróficos, ya que las hormonas incrementaron el peso del útero de manera significativa comparado con las ratas tratadas con vehículo, en todos los TPOVX. Es posible que estos efectos periféricos se lleven a cabo por los mismos mecanismos de acción.
- Los efectos tróficos de prolame no parecen estar relacionados con la concentración de E2 en suero.
- Prolame no se biotransforma a E2 y posee efectos tipo antidepresivos por sí mismo.

XI. Perspectivas

- Es necesario evaluar el tratamiento con diversos esquemas de administración.
- Sería interesante evaluar el efecto tipo antidepresivo de prolame, en relación a su afinidad a los RE. Es decir, identificar su mecanismo de acción mediante agonistas selectivos de RE α y RE β .
- Los tratamientos y diferentes TPOVX también deben evaluarse con ratas de diferente edad.
- Es necesario realizar experimentos que analicen cómo la edad y el TPOVX a largo plazo influyen en el metabolismo de los estrógenos.

XII. REFERENCIAS

Aguilar-Gaxiola S, Kramer E, Resendez C, Magaña C (2008). The context of depression in Latinos in the United States. En: Aguilar- Gaxiola S, Gullotta T, ed. *Depression in Latinos. Assessment, treatment and prevention*. New York: Springer.

Albert, K., Broadwell, C. & Newhouse P. (2011). Estrogen, menopause and mood regulation. *Sexuality, Reproduction and Menopause*, 9, 8-12.

Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Negrín-Pérez MC, Ríos-Castillo B, Valencia-Pérez GU, Vital-Reyes VS, Basavilvazo-Rodríguez MA, Torres-Arreola LP, Ortiz-Luna GF, Sánchez-Aguirre F, Montaña-Uscanga A (2015). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 53(2):214-25.2

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V)*. (5a. ed). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, y cols. (1999). Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord*, 55:11-7.

Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B. V., Hsia, J., Hubbell, A., Jackson, R., ... Women's Health Initiative Steering Committee (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291(14), 1701–1712.

Anisman, H., & Matheson, K. (2005). Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29(4-5), 525–546.

Aronica, S. M., Kraus, W. L., & Katzenellenbogen, B. S. (1994). Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(18), 8517–8521.

Avis, N. E., & McKinlay, S. M. (1995). The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *Journal of the American Medical Women's Association (1972)*, 50(2), 45–63.

Bekku, N., Yoshimura, H., & Araki, H. (2006). Factors producing a menopausal depressive-like state in mice following ovariectomy. *Psychopharmacology*, 187(2), 170–180.

Bekku, N., & Yoshimura, H. (2005). Animal model of menopausal depressive-like state in female mice: prolongation of immobility time in the forced swimming test following ovariectomy. *Psychopharmacology*, 183(3), 300–307.

Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R (2005). Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública de México* 47: S4-S11.

- Berenzon, S., Lara, M. A., Robles, R., & Medina-Mora, M. E. (2013). Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México [Depression: state of the art and the need for public policy and action plans in Mexico]. *Salud pública de Mexico*, 55(1), 74–80.
- Bernardi, M., Vergoni, A. V., Sandrini, M., Tagliavini, S., & Bertolini, A. (1989). Influence of ovariectomy, estradiol and progesterone on the behavior of mice in an experimental model of depression. *Physiology & behavior*, 45(5), 1067–1068.
- Besletti, G. E., Reymond, M. J., Blanc, F., Boujon, C. E., Furrer, B., & Rossi, G. L. (1991). Functional and morphological changes in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of aged female rats. *Biology of reproduction*, 45(2), 221–228.
- Bethea, C. L., Smith, A. W., Centeno, M. L., & Reddy, A. P. (2011). Long-term ovariectomy decreases serotonin neuron number and gene expression in free ranging macaques. *Neuroscience*, 192, 675–688.
- Blümel, J. E., Castelo-Branco, C., Rocangliolo, M. E., Bifa, L., Tacla, X., & Mamani, L. (2001). Changes in body mass index around menopause: a population study of Chilean woman. *Menopause (New York, N.Y.)*, 8(4), 239–244.
- Blümel, B., Gibbons, A., Kanacri, A., Kerrigan, N., & Florenzano, R. (2005). Síntomas depresivos posinfarto al miocardio: detección precoz en una población hospitalizada. *Revista médica de Chile*, 133(9), 1021–1027.
- Bohacek, J., & Daniel, J. M. (2010). The beneficial effects of estradiol on attentional processes are dependent on timing of treatment initiation following ovariectomy in middle-aged rats. *Psychoneuroendocrinology*, 35(5), 694–705.
- Brailoiu, E., Dun, S. L., Brailoiu, G. C., Mizuo, K., Sklar, L. A., Oprea, T. I., Prossnitz, E. R., & Dun, N. J. (2007). Distribution and characterization of estrogen receptor G protein-coupled receptor 30 in the rat central nervous system. *The Journal of endocrinology*, 193(2), 311–321.
- Brann, D. W., & Mahesh, V. B. (2005). The aging reproductive neuroendocrine axis. *Steroids*, 70(4), 273–283.
- Brann, D. W., Zamorano, P. L., De Sevilla, L., & Mahesh, V. B. (2005). Expression of glutamate receptor subunits in the hypothalamus of the female rat during the afternoon of the proestrous luteinizing hormone surge and effects of antiprogestin treatment and aging. *Neuroendocrinology*, 81(2), 120–128.
- Breslau J, Borges G, Hagar Y, Tancredi D, Gilman S (2009). Immigration to the USA and risk for mood and anxiety disorders: variation by origin and age at immigration. *Psychol Med*; 39:1117-1127.
- Bromberger, J. T., Meyer, P. M., Kravitz, H. M., Sommer, B., Cordal, A., Powell, L., Ganz, P. A., & Sutton-Tyrrell, K. (2001). Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *American journal of public health*, 91(9), 1435–1442.
- Bonkhoff H, & Berges R (2009). The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol* 55: 533-42.
- Burger HG. (2008). The Menopausal transition-endocrinology. *J Sex Med*, 5: 2266-2273.

Burger HG, Dudley EC, & Robertson DM (2002). Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res*; 57:257-275.

Burt, V. K., Altshuler, L. L., & Rasgon, N. (1998). Depressive symptoms in the perimenopause: prevalence, assessment, and guidelines for treatment. *Harvard review of psychiatry*, 6(3), 121–132.

Callado LF., Ortega JE., & Horrillo I (2008). Bases neurobiológicas de la depresión. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Carmeci, C., Thompson, D. A., Ring, H. Z., Francke, U., & Weigel, R. J. (1997). Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics*, 45(3), 607–617.

Cavus, I., & Duman, R. S. (2003). Influence of estradiol, stress, and 5-HT_{2A} agonist treatment on brain-derived neurotrophic factor expression in female rats. *Biological psychiatry*, 54(1), 59–69.

Chaban, V. V., Lakhter, A. J., & Micevych, P. (2004). A membrane estrogen receptor mediates intracellular calcium release in astrocytes. *Endocrinology*, 145(8), 3788–3795.

Champe P., Harvey R. & Ferrier D. (2005). *Biochemistry*. (3ra. ed.). Estados Unidos de América: Lippincott Williams & Wilkins.

Chhibber, A., Woody, S. K., Karim Rumi, M. A., Soares, M. J., & Zhao, L. (2017). Estrogen receptor β deficiency impairs BDNF-5-HT_{2A} signaling in the hippocampus of female brain: A possible mechanism for menopausal depression. *Psychoneuroendocrinology*, 82, 107–116.

Cohen, L. S., Soares, C. N., Poitras, J. R., Prouty, J., Alexander, A. B., & Shifren, J. L. (2003). Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *The American journal of psychiatry*, 160(8), 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. *Archives of general psychiatry*, 63(4), 385–390.

Contreras, C. M., Martínez-Mota, L., & Saavedra, M. (1998). Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 22(7), 1121–1128.

Contreras, C. M., Rodríguez-Landa, J. F., Gutiérrez-García, A. G., & Bernal-Morales, B. (2001). The lowest effective dose of fluoxetine in the forced swim test significantly affects the firing rate of lateral septal nucleus neurons in the rat. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 15(4), 231–236.

Couse, J.F., & Korach, K.S. (1999). Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocrinology Review*. 20, 358-417.

Covini E., López-Mato A., & Maresca T. (2013). Trastorno disfórico premenstrual o PMDD. Explicaciones, circunstancias y connotaciones. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, 18(3), 201-221.

Crane GE (1957). Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc*, 135:142-52.

- Cryan, J. F., Page, M. E., & Lucki, I. (2002). Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swim test. *European journal of pharmacology*, *436*(3), 197–205.
- Cryan, J. F., & Slattery, D. A. (2007). Animal models of mood disorders: Recent developments. *Current opinion in psychiatry*, *20*(1), 1–7.
- Cryan, J. F., Valentino, R. J., & Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *29*(4-5), 547–569.
- Cunat, S., Hoffmann, P., & Pujol, P. (2004). Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, *94*(1), 25–32.
- Cushman, M., Kuller, L. H., Prentice, R., Rodabough, R. J., Psaty, B. M., Stafford, R. S., Sidney, S., Rosendaal, F. R., & Women's Health Initiative Investigators (2004). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*, *292*(13), 1573–1580.
- Dalbert D. B. (1997). Enfoque holístico del Climaterio. *Revista Nuestro Hospital*, *1* (2), 12-22.
- Detke, M. J., & Lucki, I. (1996). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural brain research*, *73*(1-2), 43–46.
- Detke, M. J., Rickels, M., & Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, *121*(1), 66–72.
- Diaz, A., Treviño, S., Vázquez-Roque, R., Venegas, B., Espinosa, B., Flores, G., Fernández-G, J. M., Montañó, L. F., & Guevara, J. (2017). The aminoestrogen prolame increases recognition memory and hippocampal neuronal spine density in aged mice. *Synapse (New York, N.Y.)*, *71*(10), e21987.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, *59*(12), 1116–1127.
- Duncan, R. D., Saunders, B. E., Kilpatrick, D. G., Hanson, R. F., & Resnick, H. S. (1996). Childhood physical assault as a risk factor for PTSD, depression, and substance abuse: findings from a national survey. *The American journal of orthopsychiatry*, *66*(3), 437–448.
- Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Conley, R. R., Roberts, R. C., Tamminga, C. A., & Pandey, G. N. (2003). Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of general psychiatry*, *60*(8), 804–815.
- Estrada-Camarena E. (2012). Factores que modifican el efecto antidepresivo de los estrógenos: evidencia preclínica. *Salud Mental*, *35*(5):419-426.
- Estrada-Camarena, E., Fernández-Guasti, A., & López-Rubalcava, C. (2003). Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology:: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *28*(5), 830–838.
- Estrada-Camarena, E., López-Rubalcava, C., Hernández-Aragón, A., Mejía-Mauries, S., & Picazo, O.

(2011). Long-term ovariectomy modulates the antidepressant-like action of estrogens, but not of antidepressants. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(10), 1365–1377.

Farquhar, C., Marjoribanks, J., Lethaby, A., Suckling, J. A., & Lamberts, Q. (2009). Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD004143.

Fernández, J. M., Rubio-Arroyo, M. F., Soriano-García, M., Toscano, R. A., & Pérez-César, M. C. (1985). Synthesis and molecular structure of prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 beta-yl)-3-hydroxypropylamine; an amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects. *Steroids*, 45(2), 151–157.

Filardo, E. J., Quinn, J. A., Bland, K. I., & Frackelton, A. R., Jr (2000). Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 14(10), 1649–1660.

Filardo, E. J., Quinn, J. A., Frackelton, A. R., Jr, & Bland, K. I. (2002). Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 16(1), 70–84.

Flores-Ramos, M. (2011). Los trastornos mentales relacionados a la edad reproductiva de la mujer: una nueva propuesta en el campo de salud. *Gaceta Médica de México*, 147, 33-37.

Flores-Ramos, M., & Martínez Mota, L. (2012). Perimenopausia y trastornos afectivos: aspectos básicos y clínicos. *Salud mental*, 35(3), 231-239.

Flores-Ramos, M., & Ontiveros Uribe M. (2008). Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. *Revista colombiana de Psiquiatría*, 37(2), 236-246.

Freeman ME (2006). Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: Neill JD (Ed.). Knobil and Neill's physiology of reproduction. United States of America: Elsevier Academic Press, pp 2327- 2388.

Freeman, M. P., Helgason, C., & Hill, R. A. (2004). Selected integrative medicine treatments for depression: considerations for women. *Journal of the American Medical Women's Association (1972)*, 59(3), 216–224.

Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Nelson, D. B. (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of general psychiatry*, 63(4), 375–382.

Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., Gracia, C. R., Pien, G. W., Nelson, D. B., & Sheng, L. (2007). Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstetrics and gynecology*, 110(2 Pt 1), 230–240.

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. *Hormones and behavior*, 41(3), 306–315.

Galea, L. A., Wide, J. K., & Barr, A. M. (2001). Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression. *Behavioural brain research*, 122(1), 1–9.

Galtier-Dereure, F., Capony, F., Maudelonde, T., & Rochefort, H. (1992). Estradiol stimulates cell growth and secretion of procathepsin D and a 120-kilodalton protein in the human ovarian cancer cell line BG-1. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 75(6), 1497–1502.

Gambini J. (2008). *Efecto del estradiol y otros compuestos estrogénicos sobre la expresión de genes asociados a la longevidad*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Valencia].

García-Albor E. (2016). *Evaluación del efecto tipo ansiolítico del 17 β -AE prolame en un modelo animal de perimenopausia*. [Tesis de Licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México].

García-de Nava Y. (2009). Receptores de estrógeno: estructura, mecanismo de acción y su relación con el desarrollo de embriones mamíferos en la etapa de preimplantación. *Boletín Médico de Posgrado, Decanato de medicina, Venezuela*, 25, 23-41.

González, G., Alvarado-Vasquez, N., Fernández-G, J. M., Cruz-Robles, D., Del Valle, L., Pinzón, E., Torres, I., Rodríguez, E., Zapata, E., Gómez-Vidales, V., Montaña, L. F., & de la Peña, A. (2010). The antithrombotic effect of the aminoestrogen prolame (N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -YL)-3-hydroxypropylamine) is linked to an increase in nitric oxide production by platelets and endothelial cells. *Atherosclerosis*, 208(1), 62–68.

González-Forteza, C., Solís-Torres, C., Jiménez-Tapia, A., Hernández-Fernández, I., González-González, A., Juárez-García, F., Medina-Mora, M. E., & Fernández-Várela M. H. (2011). Confiabilidad y validez de la escala de depresión CES-D en un censo de estudiantes de nivel medio superior y superior, en la Ciudad de México. *Salud mental*, 34(1), 53-59.

Gorbman A., Dickoff W.W., Vigna R.S., Clark N.B., & Ralph C.L. (1983). *Comparative Endocrinology*. New York: John Wiley & Sons, pp.257-276.

Gürkan, L., Ekeland, A., Gautvik, K. M., Langeland, N., Rønningen, H., & Solheim, L. F. (1986). Bone changes after castration in rats. A model for osteoporosis. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 57(1), 67–70.

Gustafsson J. A. (1999). Estrogen receptor beta--a new dimension in estrogen mechanism of action. *The Journal of endocrinology*, 163(3), 379–383.

Guyton, A. & Hall, J. (2011). *Tratado de fisiología médica*. (12va ed.). España: Elsevier.

Hall, R. L. (2004). An energetics-based approach to understanding the menstrual cycle and menopause. *Human nature (Hawthorne, N.Y.)*, 15(1), 83–99.

Harlow, B. L., Wise, L. A., Otto, M. W., Soares, C. N., & Cohen, L. S. (2003). Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Archives of general psychiatry*, 60(1), 29–36.

Hebel R., & Stromberg M.W. (1986). Anatomy and Embriology of the Laboratoy Rat. *Worthsee. BioMed Verlag*, 231: 257.

Henshaw C (2003). Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Arch W Ment Health* 6: S33-S42.

Hernández-Hernández, O. T., Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., & Jiménez-Rubio, G. (2019). Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications for Female Depression. *Current neuropharmacology*, *17*(5), 459–471.

Hewitt, S. C., & Korach, K. S. (2002). Estrogen receptors: structure, mechanisms and function. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *3*(3), 193–200.

Hu, Y., & Russek, S. J. (2008). BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *Journal of neurochemistry*, *105*(1), 1–17.

Huerta, F. (2000). El estado de ánimo de la mujer durante su ciclo reproductivo. *Salud Mental*, *23*(3), 52–60.

Ibarra A (2003). *Menopausia: de los bochornos a la osteoporosis y la depresión*, (3ra ed.). México: Trillas.

Jaimez, R., Cooney, A., Jackson, K., Lemus, A. E., Lemini, C., Cárdenas, M., García, R., Silva, G., & Larrea, F. (2000). In vivo estrogen bioactivities and in vitro estrogen receptor binding and transcriptional activities of anticoagulant synthetic 17beta-aminoestrogens. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *73*(1-2), 59–66.

Jensvold MF (1995). Non pregnant reproductive-age women, Part I: The menstrual cycle and psychopharmacology. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA (eds.). Psychopharmacology and women. Sex, gender and hormones. American Psychiatry Press: 139-170.

Jin, M., Jin, F., Zhang, L., Chen, Z., & Huang, H. (2005). Two estrogen replacement therapies differentially regulate expression of estrogen receptors alpha and beta in the hippocampus and cortex of ovariectomized rat. *Brain research. Molecular brain research*, *142*(2), 107–114.

Josefsson A, Berg G, Nordin C (2001). Prevalence of depressive symptoms in late pregnancy and postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80:251-255.

Juárez-Tapia, C., & Miranda-Anaya, M. (2016). El reloj circadiano ovárico: un segundero en la fisiología de la reproducción. *Redalyc*, 1-19.

Kalu D. N. (1991). The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone and mineral*, *15*(3), 175–191.

Kayisli, U. A., Guzeloglu-Kayisli, O., & Arici, A. (2004). Endocrine-immune interactions in human endometrium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1034*, 50–63.

Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, y cols., (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*; 6 (3): 168-176.

Kingle, C. M. (2000). Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors. *Steroids*, *65*(5), 227-251.

Kobayashi, T., Tamura, M., Hayashi, M., Itano, Y., Tanabe, H., Katsuura, Y., Ohta, T., & Komoriya, K. (2000). Effects of progesterone on the elevation of tail skin temperature in ovariectomized rats. *The*

Japanese journal of physiology, 50(6), 651–656.

Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902.

Krolick, K. N., Zhu, Q., & Shi, H. (2018). Effects of Estrogens on Central Nervous System Neurotransmission: Implications for Sex Differences in Mental Disorders. *Progress in molecular biology and translational science*, 160, 105–171.

Kuiper, G. G., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Häggblad, J., Nilsson, S., & Gustafsson, J. A. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 138(3), 863–870.

Kumar R., & Thompson, E. B. (1999). The structure of the nuclear hormone receptors. *Steroids*, 64(5), 310-319.

Langdon, S. P., Hirst, G. L., Miller, E. P., Hawkins, R. A., Tesdale, A. L., Smyth, J. F., & Miller, W. R. (1994). The regulation of growth and protein expression by estrogen in vitro: a study of 8 human ovarian carcinoma cell lines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 50(3-4), 131–135.

Lara Muñoz M. C., Medina-Mora M. E., Borges, G., y Zambrano J. (2007). Social Cost of Mental Disorders: Disability and Work days lost. Results from the Mexican survey of Psychiatric Epidemiology. *Salud Mental*, 30, 5-11.

Lemini, C., & Canchola, E. (2009). Effects of 17beta-aminoestrogens on the sexual behavior of female rats. *Physiology & behavior*, 96(4-5), 662–666.

Lemini, C., Cruz-López, B., & Martínez-Mota, L. (2013). Participation of estrogen receptors in the antidepressant-like effect of prolame on the forced swimming test. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 103(3), 659–665.

Lemini, C., Franco, Y., Avila, M. E., & Jaimez, R. (2005a). Contrasting effects of estradiol and 17 beta-aminoestrogens on blood clotting time in rats and mice. *European journal of pharmacology*, 510(3), 229–233.

Lemini, C., Franco, Y., Avila, M. E., & Jaimez, R. (2005b). Estrogenic effects of 17 beta-aminoestrogens assessed in uteri of rats and mice. *European journal of pharmacology*, 510(3), 235–239.

Lemini, C., García-Albor, E., Cruz-López, B., Matamoros-Trejo, G., & Martínez-Mota, L. (2016). Differential effect of the 17β-aminoestrogens prolame, butolame and pentolame in anxiety and depression models in rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 64, 102–108.

Lemini, C., Jaimez, R., Pozas, R., Franco, Y., Avila, M. E., Figueroa, A., Medina, M., Lemus, A. E., García-Becerra, R., Ordaz-Rosado, D., & Larrea, F. (2015). In vivo and in vitro estrogenic profile of 17β-amino-1,3,5(10)estratrien-3-ol. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 147, 40–47.

Lemini, C., Rubio-Póo, C., Franco, Y., Jaimez, R., Avila, M. E., Medina, M., & Lemus, A. E. (2013). In vivo profile of the anticoagulant effect of 17β-amino-1,3,5(10)estratrien-3-ol. *European journal of pharmacology*, 700(1-3), 210–216.

Lemini, C., Rubio-Póo, C., Silva, G., García-Mondragón, J., Zavala, E., Mendoza-Patiño, N., Castro, D.,

- Cruz-Almanza, R., & Mandoki, J. J. (1993). Anticoagulant and estrogenic effects of two new 17 beta-aminoestrogens, butolame [17 beta-(4-hydroxy-1-butylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol] and pentolame [17 beta-(5-hydroxy-1-pentylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol]. *Steroids*, 58(10), 457–461.
- 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 beta-(5-hydroxy-1-pentylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (pentolame). *Steroids*, 63(7-8), 433–438.
- Liu, S., Cheng, Y., Xu, W., & Bian, Z. (2010). Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. *Journal of endodontics*, 36(4), 658–663.
- Lobatón, C. D., Vay, L., Hernández-Sanmiguel, E., Santodomingo, J., Moreno, A., Montero, M., & Alvarez, J. (2005). Modulation of mitochondrial Ca(2+) uptake by estrogen receptor agonists and antagonists. *British journal of pharmacology*, 145(7), 862–871.
- Locia-Espinoza J., Hernández-Aguilar M., Aranda G., Rojas-Durán F., Manzo-Denes J., Coria G., Yerena C., Soto-Cid A (2013). El papel de los estrógenos y sus receptores en la prevención y promoción de enfermedades proliferativas de la glándula prostática. *Revista de Neurobiología*, 4(8): 1-5.
- López-Moratalla N., Errasti-Alcalá T., & Santiago E. (2011). Estrógenos y desarrollo del cerebro femenino en la adolescencia: anticoncepción de emergencia. *Cuadernos de bioética*, 22(2), 185-200.
- López-Rubalcava, C., Vega-Rivera, N. M., Páez-Martínez, N., & Estrada-Camarena E. (2012). Participation of the Monoaminergic System in the Antidepressant-Like Actions of Estrogens: A Review in Preclinical Studies. *Effects of Antidepressants*, IntechOpen, 47-72.
- Lund T.D., Rovis T., Chung W.C., & Handa R.J. (2005). Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors. *Endocrinology*, 146: 797–807.
- MacLennan, A. H., Henderson, V. W., Paine, B. J., Mathias, J., Ramsay, E. N., Ryan, P., Stocks, N. P., & Taylor, A. W. (2006). Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause (New York, N.Y.)*, 13(1), 28–36.
- Marcondes, F. K., Miguel, K. J., Melo, L. L., & Spadari-Bratfisch, R. C. (2001). Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. *Physiology & behavior*, 74(4-5), 435–440.
- Martín-Aragón, S. (2009). Terapia hormonal de reemplazo: enfoque en la menopausia. *Farmacia profesional*, 23(2), 52-57.
- Martin C.R. (1979). *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press, pp. 183-264.
- Martínez-Mota, L., Ulloa, R. E., Herrera-Pérez, J., Chavira, R., & Fernández-Guasti, A. (2011). Sex and age differences in the impact of the forced swimming test on the levels of steroid hormones. *Physiology & behavior*, 104(5), 900–905.
- Mas, M. (2007). Sustratos hormonales de la respuesta sexual femenina. *Rev. Int. Androl*, 5(1), 38-49.
- Matthews, K., Cauley, J., Yaffe, K., & Zmuda, J. M. (1999). Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(5), 518–523.

- Matt, D. W., Lee, J., Sarver, P. L., Judd, H. L., & Lu, J. K. (1986). Chronological changes in fertility, fecundity and steroid hormone secretion during consecutive pregnancies in aging rats. *Biology of reproduction*, 34(3), 478–487.
- Maturana, M. A., Irigoyen, M. C., & Spritzer, P. M. (2007). Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 62(1), 77–86.
- Meyer, S. E., Zinser, G. M., Stuart, W. D., Pathrose, P., & Waltz, S. E. (2009). The Ron receptor tyrosine kinase negatively regulates mammary gland branching morphogenesis. *Developmental biology*, 333(1), 173–185.
- Molina-Hernández M., & Téllez-Alcántara NP. (2001). Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology*, 26(5), 479–491.
- Morgan, M. L., Cook, I. A., Rapkin, A. J., & Leuchter, A. F. (2005). Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, 66(6), 774–780.
- Morrison, M. F., Kallan, M. J., Ten Have, T., Katz, I., Tweedy, K., & Battistini, M. (2004). Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biological psychiatry*, 55(4), 406–412.
- Murphy, D. D., Cole, N. B., Greenberger, V., & Segal, M. (1998). Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(7), 2550–2559.
- Murray, C.J. y Lopez, A.D. (1997) Alternative Projections of Mortality and Disability by Cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 349, 1498-1504.
- Neal-Perry, G., Nejat, E., & Dicken, C. (2010). The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update. *Maturitas*, 67(1), 34–38.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13–25.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson JA (2001). Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81: 1535-65.
- Novac, N., & Heinzl, T. (2004). Nuclear receptors: overview and classification. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 3(4), 335–346.
- O'Hara, M. W., Neunaber, D. J., & Zekoski, E. M. (1984). Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *Journal of abnormal psychology*, 93(2), 158–171.
- Okada, M., Hayashi, N., Kometani, M., Nakao, K., & Inukai, T. (1997). Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17beta-estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Japanese journal of pharmacology*, 73(1), 93–96.
- Olvera-Hernández, S., Chavira, R., & Fernández-Guasti, A. (2013). Sex- and endocrine-stage-differences in middle-aged rats in an animal model of OCD. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 44, 81–87.

Olvera-Hernández, S., & Fernández-Guasti, A. (2011). Sex differences in the burying behavior test in middle-aged rats: effects of diazepam. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 99(4), 532–539.

Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical chemistry*, 40(2), 288–295.

Pae, C. U., Mandelli, L., Kim, T. S., Han, C., Masand, P. S., Marks, D. M., Patkar, A. A., Steffens, D. C., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2009). Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 63(3), 228–235.

Parry B. L. (2008). Perimenopausal depression. *The American journal of psychiatry*, 165(1), 23–27.

Parry B. L. (2010). Optimal management of perimenopausal depression. *International journal of women's health*, 2, 143–151.

Payne, J., Roy, P., Murphy-Eberenz, K., Weismann, M., Swartz, K., McInnis, M., Nwulia, E., Mondimore, F., MacKinnon, D., Miller, E., Nurnberger, J., Levinson, D., DePaulo, R., & Potash, J. (2007). Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *Elsevier*, 22, 221-229.

Picazo, O., Estrada-Camarena, E., & Hernandez-Aragon, A. (2006). Influence of the post-ovariectomy time frame on the experimental anxiety and the behavioural actions of some anxiolytic agents. *European journal of pharmacology*, 530(1-2), 88–94.

Pietras, R. J., Nemere, I., & Szego, C. M. (2001). Steroid hormone receptors in target cell membranes. *Endocrine*, 14(3), 417–427.

Pearlstein T., Howard M., & Salisbury A. (2009). Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol* 200(4):357-364.

Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732.

Praag HV (1964). Depression, suicide and serotonin metabolism in the brain. In: Post RM, Ballenger JC, editors. *Neurobiology of mood disorders. Baltimore: Williams and Wilkins: 601-618.*

Prieto-Gómez B., & Velázquez-Paniagua M. (2002). Fisiología de reproducción: hormona liberadora de gonadotropinas. *Revista de la Facultad de Medicina*, 45(2), 252-257.

Prior J. C. (1998). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine reviews*, 19(4), 397–428.

Prossnitz, E. R., Arterburn, J. B., Smith, H. O., Oprea, T. I., Sklar, L. A., & Hathaway, H. J. (2008). Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annual review of physiology*, 70, 165–190.

Rachman, I. M., 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 swim test. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(23), 13941–13946.

- Rajewska, J., & Rybakowski, J. K. (2003). Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 27(4), 705–709.
- Rannevik, G., Jeppsson, S., Johnell, O., Bjerre, B., Laurell-Borulf, Y., & Svanberg, L. (2008). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 61(1-2), 67–77.
- Rapkin, A. J., & Winer, S. A. (2009). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 9(2), 157–170.
- Rasgon, N., Shelton, S., & Halbreich, U. (2005). Perimenopausal mental disorders: epidemiology and phenomenology. *CNS spectrums*, 10(6), 471–478.
- Rannevik, G., Jeppsson, S., Johnell, O., Bjerre, B., Laurell-Borulf, Y., & Svanberg, L. (1995). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*, 21(2), 103–113.
- Reichardt L. F. (2006). Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 361(1473), 1545–1564.
- Revankar, C. M., Cimino, D. F., Sklar, L. A., Arterburn, J. B., & Prossnitz, E. R. (2005). A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5715), 1625–1630.
- Rizner T.L. (2009). Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Molecular and cellular endocrinology*, 307(1-2), 8–18.
- Rizwana, R., Ashraf, K., & Sulaiman, H. (2019). Biopsychosocial predictors of symptoms of depression in a sample of South African women diagnosed with endometriosis. *Health Care for Women International*, 42(3).
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., Geda, Y. E., Gostout, B. S., Bower, J. H., Maraganore, D. M., de Andrade, M., & Melton, L. J., 3rd (2008). Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause (New York, N.Y.)*, 15(6), 1050–1059.
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., & Shuster, L. T. (2010). Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neuro-degenerative diseases*, 7(1-3), 163–166.
- Rohr U. D. (2002). The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas*, 41 Suppl 1, S25–S46.
- RoseMeyer, R. B., Mellick, A. S., Garnham, B. G., Harrison, G. J., Massa, H. M., & Griffiths, L. R. (2003). The measurement of adenosine and estrogen receptor expression in rat brains following ovariectomy using quantitative PCR analysis. *Brain research. Brain research protocols*, 11(1), 9–18.
- Rubio-Póo, C., Lemini, C., García-Mondragón, J., de la Peña, A., Jayme, V., Mendoza-Patiño, N., Zavala, E., Silva, G., Blickenstaff, R. T., & Fernández, J. M. (1990). The anticoagulant effect of hexolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 beta-yl)-6-hydroxyhexylamine, another amino-estrogen with prolonged

anticoagulant effect. *Steroids*, 55(2), 83–86.

Ryan, J., Burger, H. G., Szoeki, C., Lehert, P., Ancelin, M. L., Henderson, V. W., & Dennerstein, L. (2009). A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 16(3), 509–517.

Ryan, J., Carrière, I., Scali, J., Ritchie, K., & Ancelin, M. L. (2008). Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *International psychogeriatrics*, 20(6), 1203–1218.

Schildkraut JJ (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122:509-22.

Schmidt, P. J., Haq, N., & Rubinow, D. R. (2004). A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *The American journal of psychiatry*, 161(12), 2238–2244.

Schmidt, P. J., Nieman, L., Danaceau, M. A., Tobin, M. B., Roca, C. A., Murphy, J. H., & Rubinow, D. R. (2000). Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *American journal of obstetrics and gynecology*, 183(2), 414–420.

Sequeira, A., Mamdani, F., Ernst, C., Vawter, M. P., Bunney, W. E., Lebel, V., Rehal, S., Klempan, T., Gratton, A., Benkelfat, C., Rouleau, G. A., Mechawar, N., & Turecki, G. (2009). Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression. *PLoS one*, 4(8), e6585.

Sherwin B. B. (2007). The critical period hypothesis: can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature?. *Journal of neuroendocrinology*, 19(2), 77–81.

Sherwood L (2011). *Fisiología Humana, de las células a los sistemas*. México CENGAGE Learning, pp 971.

Shors, T. J., & Leuner, B. (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 85–96.

Singh, M., Meyer, E. M., & Simpkins, J. W. (1995). The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology*, 136(5), 2320–2324.

Sitruk-Ware R. (2007). The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women. *Contraception*, 75(6 Suppl), S155–S160.

Smith, C. C., & McMahon, L. L. (2005). Estrogen-induced increase in the magnitude of long-term potentiation occurs only when the ratio of NMDA transmission to AMPA transmission is increased. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(34), 7780–7791.

Smith, C. C., & McMahon, L. L. (2006). Estradiol-induced increase in the magnitude of long-term potentiation is prevented by blocking NR2B-containing receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(33), 8517–852.

Smith, C. C., Vedder, L. C., Nelson, A. R., Bredemann, T. M., & McMahon, L. L. (2010). Duration of estrogen deprivation, not chronological age, prevents estrogen's ability to enhance hippocampal synaptic

physiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(45), 19543–19548.

Soares C. N. (2008). Depression during the menopausal transition: ¿window of vulnerability or continuum of risk? *Menopause (New York, N.Y.)*, 15(2), 207–209.

Soares, C. N., Almeida, O. P., Joffe, H., & Cohen, L. S. (2001). Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 58(6), 529–534.

Soares, C. N., & Zitek, B. (2008). Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 33(4), 331–343.

Soules MR., Sherman S., Parrot E., Rebar R., Santoro N., Utian W. (2001). Stages of reproductive aging workshop (STRAW). *J Women Health Gend Based Med*, 10: 843-848.

Szego, C. M., & Davis, J. S. (1967). Adenosine 3',5'-monophosphate in rat uterus: acute elevation by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58(4), 1711–1718.

Thomas, P., Pang, Y., Filardo, E. J., & Dong, J. (2005). Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology*, 146(2), 624–632.

Toran-Allerand, C. D., Guan, X., MacLusky, N. J., Horvath, T. L., Diano, S., Singh, M., Connolly, E. S., Jr, Nethrapalli, I. S., & Tinnikov, A. A. (2002). ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(19), 8391–8401.

Toran-Allerand, C. D., Tinnikov, A. A., Singh, R. J., & Nethrapalli, I. S. (2005). 17alpha-estradiol: a brain-active estrogen? *Endocrinology*, 146(9), 3843–3850.

Torres-Jiménez, A. P., & Torres-Rincón, J. M. (2018). Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 61(2), 51-58.

Trujillo-Hernández A., Gutiérrez-Gutiérrez GP., Linares-Culebro R., Cortés MC., Eguibar JR (2015). El eje hipotálamo-hipofisis-ovarios. Un viejo conocido, nuevos hallazgos y más por conocer. En *Procesos fisiológicos y toxicológicos de la reproducción* (1.ª ed., p. 96-99). Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Trukhacheva, E., Lin, Z., Reierstad, S., Cheng, Y. H., Milad, M., & Bulun, S. E. (2009). Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(2), 615–622.

Unutzer J, Schoenbaum M, Katon WJ, Fay MY, Pincus HA, Hogan D, Taylor J (2009). Healthcare costs associated with depression in medically ill free-for-service medicare participants. *J Am Geriatr Soc* 57: 506-510.

Vargas-Hernández V., Acosta-Altamirano, G., Moreno-Eutimio, M., Vargas-Aguilar, V., Flores-Barrios, K. & Tovar-Rodríguez, J. (2013). Terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia. Del riesgo al beneficio. *Revista Hospital Juárez de México*,

- Vedder, L. C., Bredemann, T. M., & McMahon, L. L. (2014). Estradiol replacement extends the window of opportunity for hippocampal function. *Neurobiology of aging*, *35*(10), 2183–2192.
- Vivacqua, A., Bonofiglio, D., Recchia, A. G., Musti, A. M., Picard, D., Andò, S., & Maggiolini, M. (2006). The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17beta-estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *20*(3), 631–646.
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2005). ERbeta-selective estrogen receptor modulators produce antianxiety behavior when administered systemically to ovariectomized rats. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*(9), 1598–1609.
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2008). Rapid and estrogen receptor beta mediated actions in the hippocampus mediate some functional effects of estrogen. *Steroids*, *73*(9-10), 997–1007.
- Walf, A. A., Koonce, C. J., & Frye, C. A. (2009a). Adult female wildtype, but not oestrogen receptor beta knockout, mice have decreased depression-like behaviour during pro-oestrus and following administration of oestradiol or diarylpropionitrile. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *23*(4), 442–450.
- Walf, A. A., Rhodes, M. E., & Frye, C. A. (2004). Antidepressant effects of ERbeta-selective estrogen receptor modulators in the forced swim test. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *78*(3), 523–529.
- Walf, A. A., Paris, J. J., & Frye, C. A. (2009b). Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(6), 909–916.
- Watson, C. S., Norfleet, A. M., Pappas, T. C., & Gametchu, B. (1999). Rapid actions of estrogens in GH3/B6 pituitary tumor cells via a plasma membrane version of estrogen receptor-alpha. *Steroids*, *64*(1-2), 5–13.
- Wawrzak, Z., Duax, W. L., Strong, P. D., & Weisz, J. (1988). Steroid structure and function. Molecular conformation of 4-hydroxyestradiol and its relation to other catechol estrogens. *Journal of steroid biochemistry*, *29*(4), 387–392.
- Weiser, M. J., Foradori, C. D., & Handa, R. J. (2008). Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain research reviews*, *57*(2), 309–320.
- Willner P. (1995). Animal models of depression: validity and applications. *Advances in biochemical psychopharmacology*, *49*, 19–41.
- Willner P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, *52*(2), 90–110.
- WHO, Scientific Group on Research on the Menopause & World Health Organization. (1980). *Investigaciones sobre la menopausia: informe de un grupo científico de la OMS*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- WHO, Scientific Group on Research on the Menopause & World Health Organization (1996). *Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa: informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud

Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB (2008). Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*;15(2):223-232.

World Health Organization (WHO) (2009). World Health Statistics.

Wu, W. W., Bryant, D. N., Dorsa, D. M., Adelman, J. P., & Maylie, J. (2013). Ovarian hormone loss impairs excitatory synaptic transmission at hippocampal CA3-CA1 synapses. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(41), 16158–16169.

Xu, H., Steven Richardson, J., & Li, X. M. (2003). Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(1), 53–62.

Yabur, J. A. (2005). La menopausia puesta al día. *Gaceta Médica de Caracas*, 114(1), 1-12.

Young, J., Couzinet, B., Chanson, P., Brailly, S., Loumaye, E., & Schaison, G. (2000). Effects of human recombinant luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in patients with acquired hypogonadotropic hypogonadism: study of Sertoli and Leydig cell secretions and interactions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(9), 3239–3244.

Zivadinovic, D., Gametchu B., & Watson C. S. (2005). Membrane estrogen receptor- alpha levels in MCF-7 breast cancer cells predict cAMP and proliferation responses. *Breast Cancer Res*, 7(1), 101-112.