

Factores que modifican el efecto antidepresivo de los estrógenos: evidencia preclínica

Erika Estrada-Camarena¹

Artículo original

SUMMARY

Perimenopause is a transition period between regular menstruation cycles to menopause. During this period important hormonal changes occur in women; for example, estrogen levels oscillations, increases in follicular stimulating and luteinizing hormone levels. These hormonal changes have been associated to the increase in vulnerability to develop psychiatric disorders such as depression in some women.

An alternative treatment for depressive states associated to perimenopause is estrogen replacement therapy (ERT); however, controversial results about its effect to treat depression restrict its use. Some factors that may contribute to explain observed discrepancies among clinical studies are age of patients, their endocrine status, estrogens type used in the ERT as well as treatment duration. However, systematic clinical studies are scarce, thus the use of animal models to evaluate the possible contribution of each one of these factors is relevant.

The present review analyzed the contribution of different estrogens type, dose, treatment duration, age of animals and the relation between post-OVX time and that of ERT initiation using the FST as the animal model to screen the effect of antidepressant drugs.

Results suggest that OVX increased the vulnerability to develop a depressive-like behavior; the closer to surgery, the greater susceptibility occurs, as happens in clinical studies. In relation to estrogens type and dose, lower doses were more effective to reduce depression-like behaviors than supraphysiological ones and estrogen type was important to adjust this factor. The time to start the ERT should be closer to OVX in order to obtain an effect on the FST and duration of restitution depended on the estrogen used. Finally, the age of animals was also a limiting factor for the antidepressant-like effect of estrogens.

Key words: Antidepressant, forced swimming test, post-menopause, menopause, age, estrogens.

RESUMEN

A nivel mundial la prevalencia de los trastornos depresivos ha aumentado, encontrándose un mayor número de casos en individuos del género femenino. En particular se sabe que en la mujer la ocurrencia de episodios depresivos varía a lo largo del ciclo reproductivo, observándose picos en aquellos periodos en los que se presentan cambios hormonales importantes como ocurre durante la perimenopausia, periodo que antecede a la menopausia. De hecho se reporta que en la perimenopausia aumenta la vulnerabilidad para desarrollar trastornos afectivos en mujeres vulnerables.

Una de las alternativas de tratamiento para la depresión asociada a los cambios hormonales que se presentan durante ese periodo es la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos (TRE), sin embargo su uso ha dado resultados contradictorios y, hasta el momento, no se ha alcanzado un consenso. Diversos factores podrían explicar las discrepancias encontradas en los trabajos clínicos, entre ellos el tipo de estrógeno, la dosis utilizada, la duración del tratamiento, el estado endocrino de las mujeres incluidas en los estudios y la edad de las mismas.

El presente trabajo revisa evidencia basada en modelos animales en donde se analizan aquellos factores que parecen influir en el efecto antidepresivo de los estrógenos y la compara con la evidencia obtenida en estudios clínicos. Como modelo de menopausia se utiliza a la ovariectomía (OVX) y como modelo para evaluar el potencial antidepresivo de diferentes fármacos se usa el modelo de nado forzado.

En este trabajo se revisa el efecto del 17 β -estradiol, el 17 α -etil-estradiol, el raloxifeno, el tamoxifeno y el dietil-estilbestrol. Además se discute la importancia del tipo de compuesto estrogénico utilizado, la dosis y el tiempo de administración de cada uno de los compuestos, así como la edad y el periodo posterior a la OVX.

Palabras clave: Antidepresivo, nado forzado, post-menopausia, menopausia, edad, estrógenos.

DEPRESIÓN Y PERIMENOPAUSIA

La Organización Mundial de la Salud define a la menopausia como el periodo de amenorrea (de al menos 12 meses) posterior a la última menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular ovárica.^{1,2} Existe un periodo que precede a la menopausia, denominado perimenopausia, cuya duración

va de dos a ocho años antes y al menos un año después de la última menstruación.^{1,2} Durante este periodo se pueden detectar cambios endocrinos importantes como el aumento de las hormonas foliculo estimulante (FSH) y luteinizante (LH), variabilidad en los niveles de estrógenos y ciclos anovulatorios.¹ Después de un año de amenorrea (post-menopausia) la mujer presenta un perfil hormonal que se caracteriza por

¹ Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Dirección de Neurociencias. INPRFM.

Correspondencia: Dra. Erika Estrada-Camarena. Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Dirección de Neurociencias. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, DF. Tel: 4160-5053. E-mail: estrada@imp.edu.mx

niveles plasmáticos bajos de estrógenos y progestinas y altos niveles de FSH y LH.^{3,4} Además se ha descrito la presencia de síntomas vasomotores como los "bochornos", el insomnio crónico y los trastornos afectivos como la depresión.^{4,5}

Diversos reportes proponen que la perimenopausia es un periodo crítico en el que las mujeres son vulnerables para desarrollar algún trastorno afectivo, ya sea por vez primera o bien episodios repetidos de un primer evento.^{6,9} De hecho, los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de padecer algún trastorno depresivo es mayor en aquellas mujeres que tienen historia de depresión asociada al periodo premenstrual y al periodo post-parto.^{2,6} Por ejemplo, estudios clínicos muestran que mujeres con una historia de cuadros depresivos tienen niveles plasmáticos elevados de FSH y bajos niveles de estradiol, lo que conduce a los autores a sugerir que la depresión que se observa en esta población durante el periodo perimenopáusico podría estar asociada a la disminución de la actividad ovárica.¹⁰ Asimismo, en un estudio realizado en mujeres sin antecedentes de depresión se encontró una fuerte asociación entre los síntomas de depresión con niveles plasmáticos elevados de FSH y LH y la variabilidad en los niveles de estrógenos.¹¹ Más aún, Rajewska y Rybakowski¹² sugieren que la intensidad de los síntomas depresivos y los síntomas vasomotores de la perimenopausia podrían asociarse a los altos niveles plasmáticos de FSH. Por lo anterior se propone a la perimenopausia como un periodo en el que la mujer podría ser más vulnerable para desarrollar cuadros depresivos.⁶⁻⁸

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN ASOCIADA A LA PERIMENOPAUSIA

El tratamiento para la depresión asociada a la perimenopausia incluye inhibidores de la recaptura de serotonina como la fluoxetina, la sertralina, el escitalopram, los inhibidores mixtos de la recaptura de serotonina y catecolaminas como la venlafaxina y la duloxetina; antidepresivos tricíclicos y de nueva generación como la mirtazapina,^{2,13} los cuales pueden o no ser combinados con tratamientos hormonales con estrógenos.^{2,6} Más aún, se ha sugerido que la sola terapia de restitución hormonal con estrógenos (TRE) es una alternativa de tratamiento para la depresión asociada a la menopausia,⁹ sin embargo los resultados son controvertidos ya que lo mismo se reporta la reducción de los síntomas depresivos o incluso la remisión total, que la carencia de efecto (revisado en López-Rubalcava et al. 2012, en prensa*). Al revisar los reportes de los estudios clínicos son notables las diferencias metodológicas que existen entre ellos, entre las que se encuentran el tipo de estrógeno utilizado (etinil-estradiol, estrógenos conjugados, 17 β -estradiol, entre otros), a las dosis

y duración del tratamiento (uno a seis meses); la edad (de 35 hasta 66 años) y condición endocrina de las mujeres (perimenopáusicas *versus* post-menopáusicas), con menopausia natural o quirúrgica; con o sin diagnóstico de depresión; y si la TRE es combinada o no con antidepresivos¹⁴⁻²⁰ entre otros. Es posible que estos factores, ya sea por separado o combinados, contribuyan a explicar el porqué se han observado resultados tan diversos. En nuestro grupo de trabajo nos ha interesado revisar la contribución de cada uno de estos factores en el efecto tipo antidepresivo de los estrógenos en modelos preclínicos, por lo que en la presente revisión se analiza evidencia obtenida a partir de modelos animales.

UN MODELO ANIMAL DE MENOPAUSIA

Los roedores presentan ciclos ováricos de cuatro a cinco días y en cada ciclo se pueden distinguir cuatro fases: el diestro, el proestro, el estro y el metaestro, y en cada una de ellas se pueden detectar cambios en los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona, encontrándose los niveles más altos durante el proestro y los más bajos en el diestro.²¹ Al acercarse el envejecimiento reproductivo, alrededor de los 9-15 meses de edad, se inicia una etapa denominada estropausia,²² que se caracteriza por ciclos irregulares y niveles plasmáticos elevados de estradiol, lo que conduce a los animales a "estacionarse" en la etapa de estro durante un periodo largo.^{23,24} Después entran en un periodo llamado diestro constante en el que los niveles de hormonas disminuyen definitivamente.^{21,25} Considerando estos antecedentes y desde el punto de vista endocrino es evidente que la estropausia no es análoga a la menopausia y por lo tanto es necesario eliminar la secreción de estrógenos y progestinas mediante la remoción de los ovarios para tener una condición semejante a lo que ocurre en la menopausia. Una estrategia utilizada con frecuencia para reducir los niveles plasmáticos de estrógenos es la ovariectomía (OVX). De hecho diversas evidencias muestran que la OVX induce, además de la disminución de estrógenos y progestinas, un aumento de los niveles de FSH y LH,²⁶ un aumento en la temperatura corporal de la rata que es un equivalente de las alteraciones vasomotoras observadas en las mujeres perimenopáusicas ("bochornos"),^{27,28} osteoporosis^{29,30} y un aumento en la ansiedad experimental.^{31,32} Por lo tanto, la OVX es un modelo que simula algunos aspectos de la menopausia.

UN MODELO ANIMAL PARA EL ESTUDIO DEL EFECTO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

Una herramienta para evaluar el efecto de los fármacos con potencia antidepresiva es la prueba de nado forzado (FST,

* López-Rubalcava C, Vega-Rivera NM, Páez-Martínez N, Estrada-Camarena E. Participation of the monoaminergic system in the antidepressant-like actions of estrogens: a review in preclinical studies. En: *Antidepressants*, in Tech Open publications. ISBN: 979-953-307-524-1.

por sus siglas en inglés). La FST es un modelo de estrés agudo en el que se fuerza a un roedor a nadar durante 15 minutos en un cilindro con agua a una temperatura de 23-25 °C.³³ Inicialmente, el animal realiza movimientos vigorosos para escapar de la situación que enfrenta y minutos más tarde muestra la conducta de inmovilidad (flotación o movimientos mínimos para mantenerse a flote).³³⁻³⁵ Esta conducta es considerada un reflejo de la desesperanza que el animal adquiere al percatarse de que la situación que enfrenta carece de solución³³ y es reducida por fármacos antidepressivos y por terapias antidepressivas no farmacológicas.^{33,34} Se considera que la FST reúne al menos dos de los criterios de validez útiles para ser utilizada como modelo animal en psicofarmacología: *el criterio de validez predictiva*, que expone que las manipulaciones que modifican la patología en el humano también deben hacerlo en el modelo animal, por ejemplo los tratamientos antidepressivos que disminuyen los síntomas de la depresión en el humano y la conducta de inmovilidad en el roedor; y *el criterio de validez de apariencia* que asume que el modelo debe representar un síntoma (signo en los animales) del trastorno a modelar.³⁶ Así tenemos que la conducta de inmovilidad al ser análoga a la desesperanza, cubre el criterio de apariencia; y esta conducta, al ser disminuida por el tratamiento con antidepressivos, cumple con el criterio de validez predictiva.

Tomando a la OVX para inducir una condición similar a la menopausia y al FST para evaluar el posible efecto antidepressivo de los estrógenos, analizamos la importancia de los siguientes factores: tipo de estrógenos, dosis, duración del tratamiento, periodo de inicio de la TRE con relación al tiempo post-OVX y la edad.

IMPORTANCIA DEL TIPO DE COMPUESTO ESTROGÉNICO

Diversos grupos evaluaron el efecto tipo antidepressivo de los estrógenos utilizando diferentes modelos animales. En la mayoría de los estudios se utiliza el 17 β -estradiol (E2), con menor frecuencia el benzoato de estradiol y el valerato de estradiol.^{28,37-42} En dos trabajos se evaluó el efecto de los fitoestrógenos (isoflavonas como la genisteína, lignanos y cumestanos como el cumestrol)^{43,44} y en un estudio se evaluó el extracto de granada, el cual contiene diversos compuestos con actividad estrogénica como estradiol, estrona, estriol, cumestrol y genisteína.⁴⁵ Asimismo se han evaluado agonistas específicos de los receptores a estrógenos de tipo α , β y al agonista del receptor membranal GPR30.^{44,46} En estos trabajos se encontraron resultados contradictorios reportándose un efecto tipo antidepressivo, pro-depresivo o bien, que carecen de efecto.⁴⁷

Considerando la discrepancia entre los diversos reportes se comparó el efecto de diferentes dosis del estrógeno natural 17 β -estradiol (10-40 μ g/kg, usado en las TRE), del

estrógeno sintético 17 α -etnil-estradiol (5-40 μ g/kg, usado en las terapias anticonceptivas), del estrógeno sintético no esterooidal dietil-stilbestrol (1000-4000 μ g/kg) y dos moduladores selectivos de los receptores para estrógenos: el raloxifeno (500-2000 μ g/kg) y el tamoxifén (500-2000 μ g/kg, utilizados en la terapia oncológica) utilizando la FST. Se encontró que sólo el E2 y el EE2 son capaces de disminuir la conducta de inmovilidad en la FST después de una sola administración^{39,47,48} y que el efecto depende de la dosis utilizada, ya que con ambos compuestos se pueden observar efectos bifásicos y que dosis mayores de 10 μ g/kg para EE2 y de 20 μ g/kg para E2 carecen de efecto. Es de destacar que el efecto tipo antidepressivo de los dos estrógenos apareció rápidamente y fue de larga duración.³⁹ Con base en los resultados es posible considerar que el EE2 es más potente que el E2 para reducir la conducta de inmovilidad, en tanto que el efecto inducido por el E2 en la FST es más largo que el inducido por el EE2.

Existen reportes que señalan que la presencia del grupo etnilo le confiere al EE2 la posibilidad de metabolizarse lentamente⁴⁹ y que esto contribuye a que su eliminación se retrase y sea más potente; sin embargo el hecho de que el efecto de este compuesto se pierda primero que el del E2 sugiere que debe haber mecanismos más complejos que los solos aspectos farmacocinéticos que explican su efecto tipo antidepressivo.

Otra posible explicación para las diferencias observadas entre el E2 y el EE2 podría basarse en la activación de los receptores a estrógenos (ER). En este sentido se ha propuesto al ER tipo β (ER β) como el principal regulador del efecto tipo antidepressivo de los estrógenos,^{44,50} sin embargo el EE2 posee mayor afinidad por el ER α que el ER β (0.06nM vs. 2.1nM).^{51,52} Otra alternativa que podría contribuir a explicar las diferencias observadas entre el E2 y el EE2 es su acción sobre la regulación de las monoaminas. En este sentido el perfil conductual que inducen ambos esteroides en la FST difiere, ya que el E2 activa al sistema serotoninérgico, reflejado en el aumento de la conducta de nado, mientras que el EE2 activa al sistema catecolaminérgico y al 5-HT, lo que se refleja en el aumento de las conductas de nado y escalamiento (figura 1). El efecto dual del EE2 sobre ambos sistemas de neurotransmisión podría explicar, en parte, las diferencias observadas en el efecto tipo antidepressivo.³⁹

Estos resultados resaltan la importancia de considerar el tipo de compuesto estrogénico y la dosis utilizada en la TRE.

IMPORTANCIA DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Otro de los factores que resulta de interés evaluar es la duración del tratamiento con estrógenos, ya que los estudios clínicos discrepan en periodos que van de uno a seis meses. Asimismo, en estudios preclínicos es posible notar diferen-

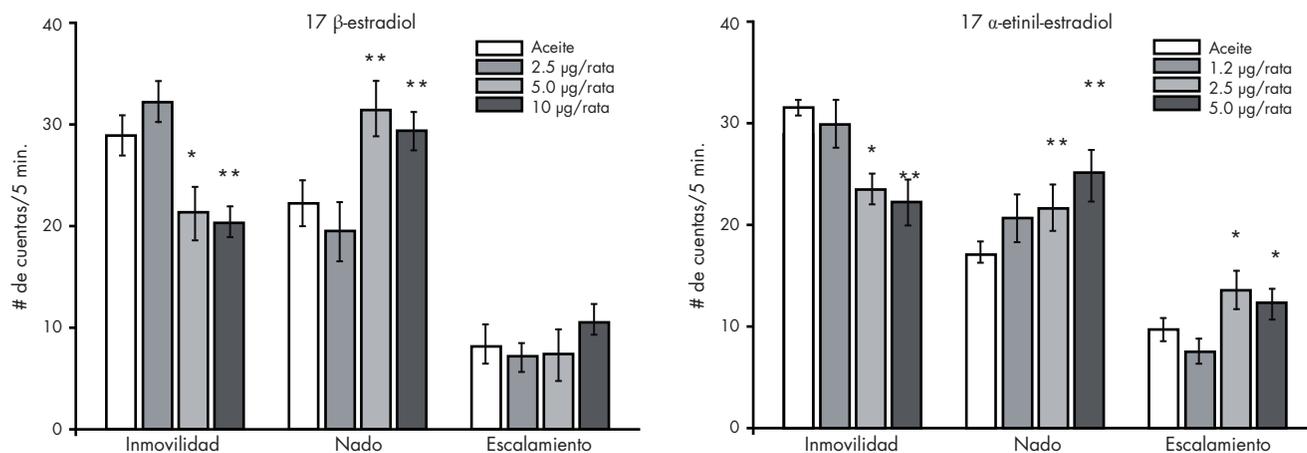


Figura 1. Efecto de diferentes dosis de 17β-estradiol (E2; 2.5, 5 y 10 µg/rata; -48h) y 17α-Ethinil-estradiol (EE2; 1.25, 2.5 y 5 µg/rata; -48h) en el modelo de nado forzado. El 17β-estradiol y el 17α-Ethinil-estradiol reducen la conducta de inmovilidad, el E2 incrementa la conducta de nado y el EE2 aumenta tanto el nado como el escalamiento. Se representa la media ± S.E.M del número de veces que se presenta la conducta de inmovilidad, nado y escalamiento en un periodo de 5 minutos. Anova de una vía seguido de Student-Newman Keuls, *p < 0.05; **p < 0.005 vs grupo control.

cias en los esquemas de administración. Por ejemplo se ha evaluado el efecto de una administración y tratamientos de dos, siete y 14 días.^{28,39,41,53} Por lo anterior se comparó el efecto de una dosis *versus* siete administraciones de E2, raloxifeno y tamoxifeno sobre la conducta de inmovilidad en la FST. Se encontró que el E2 reduce la conducta de inmovilidad con ambos esquemas de tratamiento, el raloxifeno sólo es efectivo para reducir la inmovilidad después de siete días y el tamoxifeno es inefectivo en ambos esquemas de tratamiento.⁴⁷ Los resultados indican que es importante la duración del tratamiento para cada uno de los compuestos con actividad estrogénica, lo cual podría estar relacionado con la activación de diferentes mecanismos de acción. Por ejemplo, en el efecto tipo antidepressivo del E2 podrían participar, por un lado la activación de receptores de membrana (efecto de una sola dosis) y, por otro lado, la activación de receptores intracelulares clásicos que conducirían a la síntesis de proteínas (tratamiento crónico); mientras que el raloxifeno parece requerir de un mecanismo de acción que posiblemente involucre la síntesis de proteínas. De hecho, se ha asociado al tratamiento crónico con E2 y raloxifeno el aumento en la expresión del RNAm y de la proteína de receptores 5-HT de tipo 1A y 2A en áreas cerebrales involucradas en el mecanismo de acción de los tratamientos antidepressivos.^{54,55} En contraste, el tamoxifeno no tiene efecto sobre el modelo conductual y carece de efecto sobre los receptores serotoninérgicos.⁵⁵

Podría considerarse entonces que dependiendo del estrógeno utilizado se pueden activar uno de dos mecanismos de acción: uno, que requiere de la activación de receptores a estrógenos intracelulares que desencadenan mecanismos genómicos que requieren de la síntesis de proteínas específicas entre las que se podrían considerar receptores a serotonina, entre otros,^{54,55} y otro mecanismo que explicaría los efectos rápidos y que estaría mediado por la activación

de receptores membranales como el receptor a estrógenos GPR30⁴⁶ o los receptores a monoaminas como el 5-H1A.⁵⁶ La activación de estos receptores podría modular cascadas de señalización intracelular que participan en la regulación de la respuesta antidepressiva como la vía del AMPc y MAP cinasas, entre otras.⁴⁷ No se excluye la posibilidad de que ambos mecanismos se activen y actúen de manera complementaria para promover un efecto tipo antidepressivo.

IMPORTANCIA DEL PERIODO DE INICIO DE LA TRE EN RELACIÓN AL PERIODO POST-OVX

En años recientes ha cobrado importancia el estudio del papel que juega el periodo en el que se inicia la TRE en relación al tiempo de inicio de la menopausia sobre el efecto antidepressivo de la TRE. En este sentido algunos estudios clínicos muestran que el estado endocrino de las pacientes es crucial para observar el efecto benéfico de la TRE sobre los síntomas depresivos e, incluso, del tratamiento con fármacos del tipo de los ISRSs.^{3,9,57} De estos estudios se desprende la idea de que existe una "ventana de oportunidad terapéutica" para el inicio del tratamiento con estrógenos en relación al periodo perimenopáusico^{2,9,8,58} y se propone que la TRE 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 post-menopausia.^{2,9}

En los modelos animales este punto ha sido poco explorado por lo que se evaluó el efecto del E2 y del EE2 en animales que fueron OVX a los tres meses de edad y probados conductualmente después de una, tres, 12 o 20 semanas posteriores a la pérdida de estrógenos. Como se muestra en la figura 2, los animales respondieron al efecto tipo antide-

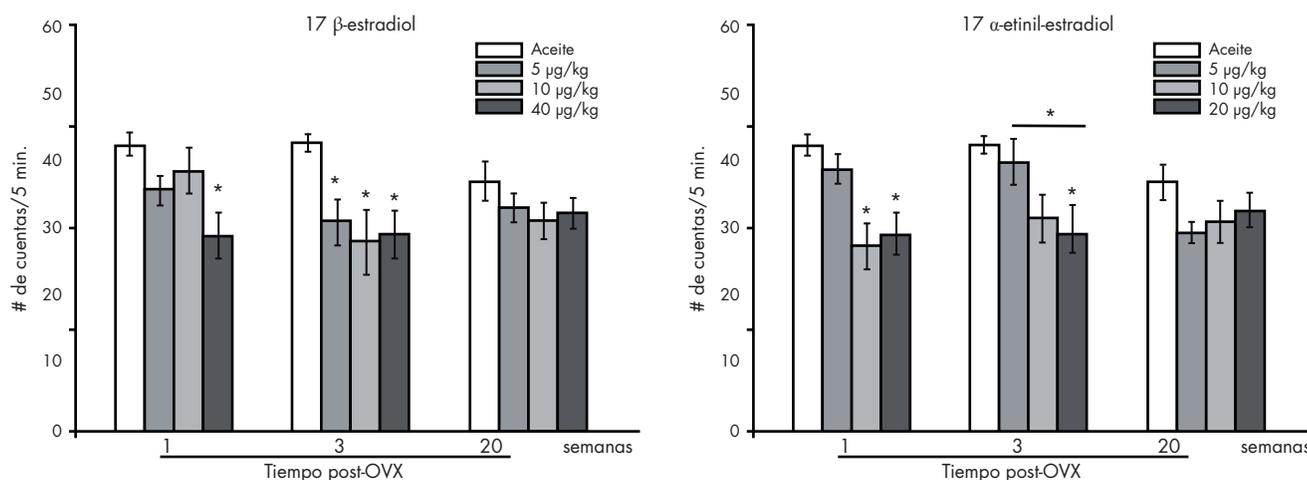


Figura 2. Efecto del tiempo post-OVX sobre la reducción de la inmovilidad inducida por el 17 β-estradiol (E_2 ; 5, 10 y 40 µg/kg; -48h) y el 17α-Etínil-estradiol (EE₂; 5, 10 y 20 µg/kg; -48h) en el modelo de nado forzado. El 17β-estradiol y el 17α-Etínil-estradiol reducen la conducta de inmovilidad después de una y tres semanas post-OVX, el efecto para ambos compuestos se pierde después de 20 semanas. Se representa la media ± S.E.M del número de veces que se presenta la conducta de inmovilidad en un periodo de 5 minutos. Anova de una vía seguido de Student-Newman Keuls, * $p < 0.05$; ** $p < 0.005$ vs el respectivo grupo control.

presivo del E2 y EE2 a la primera y tercera semanas de tratamiento.⁵⁹ Sin embargo, a las 12 semanas post-OVX el único tratamiento efectivo para reducir la conducta de inmovilidad fue el EE2 a la dosis de 10µg/kg, dosis que en animales jóvenes ya no tiene efecto. A las 20 semanas post-OVX ambos estrógenos carecieron de efecto.

Una posible explicación a la pérdida del efecto tipo antidepressivo de los estrógenos se basa en el hecho de que la OVX provoca la disminución de la expresión de los ERα y ERβ en la corteza y el hipocampo de la rata tres semanas después de la cirugía.⁶⁰ Este efecto permanece por al menos 12 semanas.⁶¹ Estas áreas cerebrales son el blanco de diversos tratamientos antidepressivos, incluyendo a los estrógenos⁶²⁻⁶⁴ por lo que si el ERβ es un receptor necesario para que se establezca el efecto tipo antidepressivo de los estrógenos, la falta de ERβ contribuiría a explicar la pérdida del efecto.

Estos resultados son similares a los hallazgos clínicos^{7,57} y sugiere que la TRE debe iniciarse durante, o en un periodo muy cercano, al inicio de la perimenopausia y no en la post-menopausia, cuando posiblemente el organismo ya se adaptó a la supresión hormonal y probablemente existan cambios en la sensibilidad de los receptores cuya actividad es modulada por las hormonas ováricas.

IMPORTANCIA DE LA EDAD

No menos importante es el factor edad, dado que cuando más temprano se presente la menopausia, ya sea natural o quirúrgica, mayor es la vulnerabilidad para desarrollar algún trastorno neuropsiquiátrico.^{7,8} Así se reporta que aquellas mujeres que son sometidas a ooforectomía y/o histerectomía en el periodo premenopáusico (35 y 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 40-45 años.^{7,8} En modelos animales para el estudio de la depresión este factor no ha sido considerado, pero en un modelo para evaluar el deterioro cognitivo en la ejecución de una prueba de memoria espacial en la rata, los autores comparan animales OVX contra sujetos a los que se les induce la pérdida de la función ovárica con el fármaco diepóxido 4-vinil-ciclohexano.⁶⁵ De este modo reportan que el inicio de la transición a la menopausia (inducida por el fármaco) antes de la cirugía podría disminuir el efecto de la OVX sobre el deterioro cognitivo.⁶⁵ Esto es similar a lo reportado en las mujeres y pone de manifiesto la importancia de considerar el efecto de la OVX para inducir la pérdida de la función ovárica *versus* la menopausia natural.

Más aún, hay evidencia preclínica que muestra diferencias importantes en la respuesta a la TRE en relación a la edad de los sujetos experimentales. En este sentido, en animales jóvenes el deterioro cognitivo inducido por la OVX es revertido por la TRE, en marcado contraste con las hembras añosas en las que ni la OVX ni la TRE modifican el desempeño conductual en la prueba de memoria espacial.⁶⁶ Esta información podría contribuir a explicar los datos provenientes de reportes clínicos en los que se muestran resultados contradictorios en torno al efecto de la TRE, ya que en estos estudios se pueden encontrar variaciones en la edad de las pacientes que van desde 35 hasta 65 años y no se separan aquellas con menopausia inducida por cirugía de las que presentaron menopausia natural.

Con el fin de analizar la importancia de la edad a la que se induce la menopausia en el efecto tipo antidepressivo del E2, se ovariectomizaron ratas de tres, 12 y 15 meses de edad y tres semanas posteriores a la cirugía se evaluó el efecto

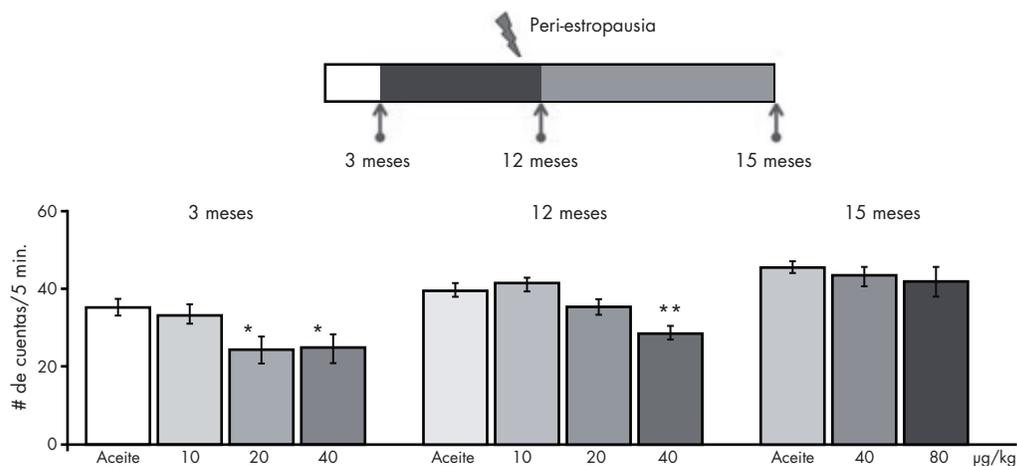


Figura 3. Efecto del 17 β -estradiol (E_2 ; 10-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$; -48 h) en hembras ovariectomizadas a los 3, 12 y 15 meses de edad en el modelo de nado forzado. El E_2 es efectivo para reducir la conducta de inmobilidad en hembras OVX a los 3 y 12 meses de edad. Se representa la media \pm SEM del número de veces que se presenta la conducta de inmobilidad en un periodo de 5 minutos. Anova de una vía seguido de Student-Newman Keuls, * $p < 0.05$; ** $p < 0.005$ vs el grupo control.

de diferentes dosis de E_2 en la FST. El grupo de tres 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. Cabe señalar que mientras en la estropausia los animales dejan de ciclar para establecerse en el periodo de estro (niveles elevados de estrógenos) durante varios meses, en la periestropausia los animales presentan ciclos irregulares asociados a la disminución de gestaciones exitosas así como a la disminución en el número de crías por camada.^{32,67} Por lo anterior podemos considerar que las hembras de tres, 12 y 15 meses presentan diferentes condiciones endocrinas. Como puede observarse en la figura 3, la conducta de inmobilidad aumenta de manera significativa con la edad de los animales, lo que coincide con datos de la bibliografía (Recamier-Carballo, en prensa*).⁶⁸ Asimismo es posible observar que el efecto tipo antidepressivo del E_2 se pierde conforme aumenta la edad de los animales, ya que en hembras OVX a los 12 meses se requieren de dosis mayores de E_2 , mientras que en las hembras de 15 meses ninguna de las dosis evaluadas reduce la conducta de inmobilidad. Podría argumentarse que en estos animales se requiere de un tratamiento crónico para observar el efecto tipo antidepressivo del E_2 , sin embargo en un estudio realizado en ratas después de cinco meses de OVX, la TRE crónica carece de efecto.⁶⁹ Estos resultados sugieren que además del periodo post-OVX también es importante el proceso de envejecimiento, ya que éste genera condiciones endocrinas que, por un lado, generan vulnerabilidad al estrés (aumento de la conducta de inmobilidad) y, por otro, contribuyen a

disminuir el efecto tipo antidepressivo del E_2 . Es importante señalar que hace poco tiempo cobró interés el estudio de la neurobiología de los trastornos psiquiátricos en el envejecimiento por lo que existe poca información sobre el papel de las hormonas en su regulación. Por lo anterior es necesario generar líneas de investigación que nos permitan profundizar en los mecanismos que regulan la aparición de la depresión y su tratamiento durante el envejecimiento.

CONCLUSIONES

La supresión de la secreción de estrógenos por la OVX aumenta la vulnerabilidad para desarrollar conductas tipo depresivo en la FST. Sin embargo este aumento se restringe a un periodo cercano a la cirugía (tres semanas).

El efecto de los estrógenos es bifásico pues dosis menores reducen la inmobilidad. Además la dosis dependerá del tipo de estrógeno. Las diferencias en su efecto podrían estar relacionadas con el hecho de que estos compuestos tienen diferentes mecanismos de acción.

El efecto antidepressivo de los estrógenos es dependiente del periodo perimenopáusico en el que se inicie la TRE.

Aunque la evidencia que se presenta en esta revisión proviene de estudios básicos es factible que estos factores contribuyan a explicar las diferencias observadas en estudios clínicos.

AGRADECIMIENTOS

La autora agradece el apoyo de los doctores Carolina López Rubalcava y Alonso Fernández-Guasti por las sugerencias hechas a la línea de investigación, a la Maestra Nelly Vega-Rivera, a la MVZ Silvia Mejía Mauries y al ingeniero Sergio Márquez por la ejecución

* Recamier-Carballo S, Estrada-Camarena E, Reyes-Serrano R, Fernández-Guasti A. Synergistic effect of estradiol and fluoxetine in young adult and middle-aged female rats in two models of experimental depression, *Behavioral Brain Research*, en prensa.

de los experimentos. El presente proyecto fue financiado parcialmente por el INPRFM (NC-103380.0).

REFERENCIAS

- Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2008;15:603-612.
- Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:23-27.
- Pae CU, Mandelli L, Kim TS, Han C et al. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother* 2009;63:228-235.
- Soares CN, Almeida OP. Depression during the perimenopause. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:306.
- Soares CN, Cohen LS. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo Med J* 2001;119:78-83.
- Parry BL. Optimal management of perimenopausal depression. *Int J Womens Health* 2010;9:143-151.
- Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-1059.
- Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen, and cognitive aging: the timing hypothesis. *Neurodegener Dis* 7:163-166.
- Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:331-343.
- Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:29-36.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
- Rajewska J, Rybakowski JK. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:705-709.
- Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 2005;119(Supl 12B):93-97.
- Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F et al. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord* 1999;55:11-17.
- Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H et al. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2001;75:737-743.
- Coope J. The post-hysterectomy syndrome. *Nurs Times* 1975;71:1285-1286.
- Montgomery JC, Appleby L, Brincat M, Versi E. Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet* 1987;1:297-299.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB et al. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-534.
- Strickler RC, Borth R, Woodlever CA. The climacteric syndrome: an estrogen replacement dilemma. *Can Med Assoc J* 1977;116:586-587.
- Berkley KJ, McAllister SL, Accius BE, Winnard KP. Endometriosis-induced vaginal hyperalgesia in the rat: effect of oestropause, ovariectomy, and estradiol replacement. *Pain* 2007;132(Supl 1):S150-S159.
- Yin W, Gore AC. Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons. *Reproduction* 2006;131:403-414.
- Mora OA, Cabrera MM. Pheromonal male-induced diestrus and cyclicity in aging intact and young estrogenized female rats. *Biol Reprod* 1994;50:603-606.
- Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A, Alanko L, Huhtaniemi I et al. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. *Eur J Endocrinol* 2004;150:737-742.
- Chakraborty TR, Gore AC. Aging-related changes in ovarian hormones, their receptors, and neuroendocrine function. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229:977-987.
- Liu S, Cheng Y, Fan M, Chen D et al. FSH aggravates periodontitis-related bone loss in ovariectomized rats. *J Dent Res* 2010;89:366-371.
- Kobayashi T, Tamura M, Hayashi M, Katsuura Y et al. Elevation of tail skin temperature in ovariectomized rats in relation to menopausal hot flashes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R863-869.
- Okada M, Hayashi N, Kometani M, Nakao K. Influences of ovariectomy and continuous replacement of 17beta-estradiol on the tail skin temperature and behavior in the forced swimming test in rats. *Jpn J Pharmacol* 1997;73:93-96.
- Gurkan L, Ekeland A, Gautvik KM, Langeland N et al. Bone changes after castration in rats. A model for osteoporosis. *Acta Orthop Scand* 1986;57:67-70.
- Kalu DN. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1991;15:175-191.
- Picazo O, Estrada-Camarena E, Hernandez-Aragon A. Influence of the post-ovariectomy time frame on the experimental anxiety and the behavioural actions of some anxiolytic agents. *Eur J Pharmacol* 2006;530:88-94.
- Walf AA, Paris JJ, Frye CA. Chronic estradiol replacement to aged female rats reduces anxiety-like and depression-like behavior and enhances cognitive performance. *Psychoneuroendocrinology* 2009a;34:909-916.
- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977;266:730-732.
- Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:547-569.
- López-Rubalcava C, Mostalac-Preciado C, Estrada-Camarena E. The rat forced swimming test: an animal model for the study of the antidepressant drugs. En: *Models of neuropharmacology*. Rocha L, Granados V (eds). Kenin, India. Transworld Res Network; 2009.
- Willner P. Animal models of depression: validity and applications. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1995;49:19-41.
- Bernardi M, Vergoni AV, Sandrini M, Tagliavini S et al. Influence of ovariectomy, estradiol and progesterone on the behavior of mice in an experimental model of depression. *Physiol Behav* 1989;45:1067-1068.
- Dalla C, Antoniou K, Drossopoulou G, Xagoraris M. Chronic mild stress impact: are females more vulnerable? *Neuroscience* 2005;135:703-714.
- Estrada-Camarena E, Fernandez-Guasti A, Lopez-Rubalcava C. Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 2003;28: 830-838.
- Galea LA, Wide JK, Barr AM. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression. *Behav Brain Res* 2001;122:1-9.
- Rachman IM, Unnerstall JR, Pfaff DW, Cohen RS. Estrogen alters behavior and forebrain c-fos expression in ovariectomized rats subjected to the forced swim test. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13941-13946.
- Romano-Torres M, Fernandez-Guasti A. Estradiol valerate elicits antidepressant-like effects in middle-aged female rats under chronic mild stress. *Behav Pharmacol* 2010;21:104-111.
- Kageyama A, Sakakibara H, Zhou W, Yoshioka M. Genistein regulated serotonergic activity in the hippocampus of ovariectomized rats under forced swimming stress. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74:2005-10.

44. Walf AA, Rhodes ME, Frye CA. Antidepressant effects of ERbeta-selective estrogen receptor modulators in the forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78:523-529.
45. Mori-Okamoto J, Otawara-Hamamoto Y, Yamato , Yoshimura H. Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice. *J Ethnopharmacol* 2004;92:93-101.
46. Dennis MK, Burai R, Ramesh C, Petrie WK et al. In vivo effects of a GPR30 antagonist. *Nat Chem Biol* 2009;5:421-427.
47. Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Vega-Rivera N, Recamier-Carballo S et al. Antidepressant effects of estrogens: a basic approximation. *Behav Pharmacol* 2010;21:451-464.
48. Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173:139-145.
49. Grow D. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002;29:425-436.
50. Rocha BA, Fleischer R, Schaeffer JM, Rohrer SP et al. 17 Beta-estradiol-induced antidepressant-like effect in the forced swim test is absent in estrogen receptor-beta knockout (BERKO) mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179:637-643.
51. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol Pharmacol* 1998;54:105-112.
52. Kuiper GG, Gustafsson JA. The novel estrogen receptor-beta subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. *FEBS Lett* 1997;410:87-90.
53. Galea LA, Lee TT, Kostaras X, Sidhu JA et al. High levels of estradiol impair spatial performance in the Morris water maze and increase 'depressive-like' behaviors in the female meadow vole. *Physiol Behav* 2002;77:217-225.
54. Henderson JA, Bethea CL. Differential effects of ovarian steroids and raloxifene on serotonin 1A and 2C receptor protein expression in macaques. *Endocrine* 2008;33(3):285-293.
55. Le Saux M, Di Paolo T. Changes in 5-HT1A receptor binding and G-protein activation in the rat brain after estrogen treatment: comparison with tamoxifen and raloxifene. *J Psychiatry Neurosci* 2006;30(2):110-117.
56. Estrada-Camarena E, Fernández-Guasti A, López-Rubalcava C. Participation of the 5-HT1A receptor in the antidepressant-like effect of estrogens in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:247-255.
57. Payne JL, Roy PS, Murphy-Eberenz K, Weismann MM et al. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007;99:221-229.
58. Sherwin BB. Surgical menopause, estrogen and cognitive function in women what do the finding tell us? *Ann NY Acad Sci* 2005;1052:3-10.
59. Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Hernández-Aragón A, Mejía-Mauries S et al. Long-term ovariectomy modulates the antidepressant-like action of estrogens, but not of antidepressants. *J Psychopharmacol* 2011; 25(10):1365-1377.
60. Jin M, Jin F, Zhang L, Chen Z et al. Two estrogen replacement therapies differentially regulate expression of estrogen receptors alpha and beta in the hippocampus and cortex of ovariectomized rat. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;142:107-114.
61. Rose-Meyer RB, Mellick AS, Garnham BG, Harrison GJ et al. The measurement of adenosine and estrogen receptor expression in rat brains following ovariectomy using quantitative PCR analysis. *Brain Res Brain Res Protoc* 2003;11:9-18.
62. Duncan GE, Knapp DJ, Johnson KB, Breese GR. Functional classification of antidepressants based on antagonism of swim stress-induced fos-like immunoreactivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:1076-1089.
63. Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1097-1111.
64. Walf AA, Frye CA. Rapid and estrogen receptor beta mediated actions in the hippocampus mediate some functional effects of estrogen. *Steroids* 2008;73:997-1007.
65. Acosta JI, Mayer L, Talboom JS, Tsang CW et al. Transitional versus surgical menopause in a rodent model: etiology of ovarian hormone loss impacts memory and the acetylcholine system. *Endocrinology* 2009;150:4248-4259.
66. Talboom JS, Williams BJ, Baxley ER, West SG et al. Higher levels of estradiol replacement correlate with better spatial memory in surgically menopausal young and middle-aged rats. *Neurobiol Learn Mem* 2008;90:155-163.
67. Olvera-Hernández S, Fernández-Guasti A. Sex differences in the burying behavior test in middle-aged rats: Effects of diazepam. *Pharmacol, Biochem Behav* 2011;99:532-539.
68. De Chaves G, Moretti M, Castro AA, Dagostin W et al. Effects of long-term ovariectomy on anxiety and behavioral despair in rats. *Physiol Behav* 2009;97:420-425.
69. Walf AA, Paris JJ, Frye CA. Nociceptive and anxiety-like behavior in reproductively competent and reproductively senescent middle-aged rats. *Genet Med* 2009b;6:235-246. 2009b;

Artículo sin conflicto de intereses