

# Los esteroides gonadales y la afectividad: el papel de las hormonas sexuales en la etiología y el tratamiento de los trastornos afectivos

Carlos Berlanga\*  
Raquel Huerta\*

## Summary

Gender differences in the prevalence of mood disorders have been well documented, it has been established in large epidemiological studies that major depression has a life-time prevalence of about 21.7% in females and 12.7% in males. In addition, both adolescent and adult females are more likely than age-matched males to develop posttraumatic stress disorder. Bearing the same importance is the fact that some women have mood cycles that vary systematically with the menstrual cycle, while others are more apt to develop symptoms in special periods, such as the postpartum and during the years of perimenopause. Although postmenopausal women do not seem to be at increased risk for major depression, the postmenopausal status confers a vulnerability to this illness. The reason of these differences have not been yet completely established, but several lines of evidence suggest that gonadal steroids may play a role in the generation of depressive illnesses in women. It is important to stress that gonadal steroids have different effects on the brain according to the organism's developmental stage. Estrogen perinatally has effects on the brain structure not functionally evident until post-pubescence. These organizational effects contrast with the activational effects which are short-term effects caused by the changes in circulating hormones that occur after reaching puberty. Additionally, steroid hormones act on their specific receptors in the brain and affect the neuronal function and the neurotransmission. Thus labeling these hormones as reproductive only, is inaccurately. At the same time gonadal hormones have effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and this might be one of several mechanisms by which they influence the development and course of mood disorders. Sexual hormones can modulate cerebral functions at various levels. These include modifications of the neural structure, enforcing signaling transmission of neurotransmitters and neuropeptides and affecting the plasticity of synapses, among others. With respect to the utilization of these hormones as therapeutic agents, it is well known that the administration of exogenous estrogen or progesterone has complex effects on mood in women; both improve and worsen mood. Perimenopause may be associated with an increase in relatively mild mood syndromes, and evidence suggests that exogenous estrogen does have mild mood-elevating effects in this life-cycle period. However, there is not enough evidence to support

the beneficial effects of administering estrogen in severe mood disorders. In this context, benefits should be weighed against risk, mainly in patients with a history of malignancy or thrombophlebitis. The role of gonadal steroids in treating depression requires further investigation. In general, research in this area has increased markedly in recent years. This is important because considering gender related aspects provides a window into both normal brain function and pathophysiology.

**Key words:** Depression, gender, gonadal steroids, etiology, treatment.

## Resumen

Está claramente establecido que hay diferencias entre uno y otro género en la prevalencia de los trastornos afectivos y de ansiedad. Un dato constante al respecto es que la prevalencia de la depresión mayor durante el ciclo vital es de aproximadamente 21.7% en las mujeres y de 12.7% en los hombres. Además, se ha demostrado que las adolescentes y las mujeres adultas tienen más riesgo de padecer un trastorno de estrés postraumático debido a un suceso desencadenante. Es igualmente importante el hecho de que en las mujeres aumenta la probabilidad de desarrollar cuadros afectivos en ciertas etapas de su ciclo vital, y el riesgo de presentar manifestaciones afectivas se incrementa en los días previos a la menstruación, así como durante el periodo del postparto inmediato y en el de la perimenopausia. La causa de estas diferencias entre uno y otro género todavía no se ha encontrado, sin embargo, las evidencias parecen indicar que las fluctuaciones en las concentraciones de hormonas gonadales que ocurren de manera fisiológica en la mujer, pueden considerarse como los posibles agentes que facilitan el desarrollo de estos trastornos. Los estudios en diversos modelos animales y en los seres humanos han demostrado que las hormonas gonadales producen dos efectos sobre el cerebro: los efectos de organización que se presentan durante el periodo embrionario y que producen variaciones anatómicas y efectos activadores que ocurren a partir de la pubertad, se presentan en ciertos periodos de la actividad hormonal y producen modulaciones en el funcionamiento neuronal y de los neurotransmisores. Además, el descubrimiento de los receptores de estrógenos en algunas neuronas y en la glía, demuestra que estas hormonas no deben considerarse exclusivamente como hormonas sexuales, pues tienen múltiples funciones orgánicas. Es posible que estas diferencias expliquen la mayor prevalencia de los padecimientos del afecto en las mujeres.

En este trabajo se revisan las interacciones entre los distintos tipos de neurotransmisores y las hormonas gonadales,

\* División de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F.

Recibido: 31 de mayo de 2000

Aceptado: 19 de junio de 2000

la relación recíproca entre estas hormonas y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, y el papel que desempeña la terapia hormonal como agente terapéutico en los distintos tipos de trastornos afectivos. Los esteroides gonadales pueden afectar los sistemas cerebrales mediadores de las funciones afectivas a varios niveles. Entre estos se incluyen las alteraciones de las estructuras neurales, y la eficacia del efecto de transmisión de las señales de los neurotransmisores y de los neuropéptidos, en la excitabilidad neuronal y en la plasticidad sináptica. Respecto a la función que tienen estas hormonas como agentes terapéuticos, se considera que los estrógenos administrados de manera exógena, pueden mejorar los síntomas afectivos en la etapa de la postmenopausia; sin embargo, su efectividad como agentes antidepresivos aún no está suficientemente establecida. Las implicaciones clínicas de los efectos atribuibles a los estrógenos son todavía poco claras. Es probable en los síntomas depresivos que se asocian temporalmente con los cambios del estado estrogénico, incluyendo los de la etapa premenstrual, el postparto y la perimenopausia, sea eventualmente, en los que deban usarse. Sin embargo, todavía no hay suficientes datos que apoyen el uso rutinario de suplementos estrogénicos en los distintos trastornos psiquiátricos, especialmente si se considera el riesgo que se corre al usarlos prolongadamente, sobre todo cuando el paciente padece enfermedades malignas y tromboembólicas. El papel exacto que desempeñan las hormonas gonadales en el tratamiento de los síndromes psiquiátricos aún requiere de un estudio más profundo. La investigación en esta área, tanto a nivel básico como clínico, ha aumentado notablemente en los últimos años. Esto está justificado por que el estudio de la relación que hay entre las hormonas gonadales y el cerebro, es una posibilidad más de conocer el funcionamiento cerebral tanto en condiciones normales como patológicas,

**Palabras clave:** Depresión, género, esteroides gonadales, etiología, tratamiento.

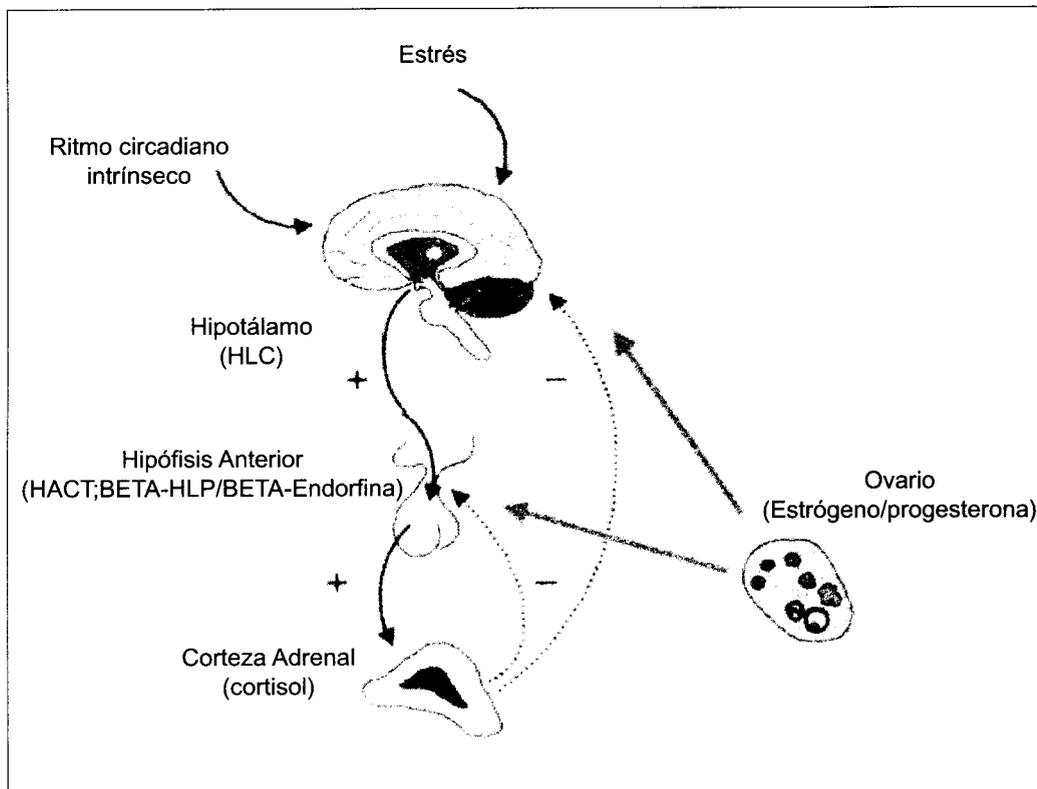
Los múltiples grupos que investigan la prevalencia de los trastornos por ansiedad y del afecto han encontrado que ésta es diferente entre el sexo masculino y el femenino. Los resultados de un buen número de estudios epidemiológicos efectuados en distintos ámbitos culturales demuestran que a partir de la pubertad el trastorno depresivo mayor, el distímico y el de ansiedad son de dos a tres veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres (33,54). Algunas investigaciones recientes también indican que las adolescentes y las mujeres adultas tienen más propensión a desarrollar el trastorno de estrés postraumático después de un suceso desencadenante (9). Esta diferencia en la prevalencia también se observa continuamente en la práctica clínica cotidiana. Ahora se trata de conocer la causa de estos fenómenos, pues la razón de este mayor riesgo psicopatológico en el sexo femenino es todavía una incógnita para la cual no se han encontrado explicaciones, por lo que encontrarlas es una tarea de suma importancia en la investigación clínica psiquiátrica. La razón por la que las mujeres son más susceptibles que los hombres a desarrollar trastornos afectivos y de ansiedad, permitirá comprender mejor la etiopatogenia de estos síndromes, y al ahondar en este conocimiento mejorarán las intervenciones terapéuticas en las personas afectadas con estos trastornos, y se podrán implementar medidas para prevenir su desarrollo.

Si bien la diferente prevalencia de la patología afectiva en uno y otro género es un fenómeno claramente establecido, su curso y su respuesta terapéutica son menos conocidos y suscitan mayor controversia. La mayoría de los estudios al respecto no han encontrado

diferencias significativas en el perfil sintomático depresivo de los hombres y las mujeres, ni en cuanto a la recurrencia o la cronicidad (66,76). Por otra parte, las mujeres parecen ser más vulnerables a desarrollar estos padecimientos durante los periodos claves de su ciclo vital (48). Ciertos cuadros patológicos afectivos tienen más probabilidades de presentarse durante el período premenstrual, el puerperio y la perimenopausia, en comparación con otros periodos de la vida de la mujer.

Estas características específicas de este género, conducen, inevitablemente, a la necesidad de buscar una explicación a este fenómeno. Los estudios sobre las familias indican que el incremento de la vulnerabilidad femenina a estos trastornos no está relacionado con el cromosoma X (41). Por el contrario, parece ser que se origina por la interacción entre las hormonas sexuales y los factores ambientales, en la que actúan genes no específicamente sexuales (63). Es también importante considerar que estas diferencias pueden originarse tanto por los efectos agudos de las fluctuaciones hormonales, como por las diferencias sexuales en la estructura y en el funcionamiento cerebral que ocurren durante el desarrollo embrionario. La explicación más plausible es la que considera la conocida y estrecha interrelación que existe entre las hormonas producidas por las gónadas y los sistemas de neurotransmisión implicados en estos trastornos psiquiátricos, ya que las diferencias sociales y culturales entre uno y otro sexo tienen menos impacto patológico. Además, la función de las hormonas sexuales sobre la enfermedad afectiva es un tema que ha generado un gran interés, así como grandes controversias durante las últimas décadas. Aunque se reconoce que los cambios hormonales naturales en el organismo femenino producen las modulaciones del afecto, no está suficientemente demostrado que estas hormonas, administradas de manera exógena, tengan un efecto antidepresivo claro. Se reconoce que los esteroides gonadales tienen efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), y que las alteraciones en el funcionamiento de este eje se relacionan con los estados depresivos mayores (el hipercortisolismo es probablemente el hallazgo biológico mejor documentado en la depresión mayor). Por lo tanto, la interacción entre las gónadas y el eje HHA pudiera ser uno de los varios mecanismos que intervienen en el desarrollo de los trastornos depresivos y de ansiedad (figura I). Estas consideraciones llevan a la necesidad de revisar la actividad de las hormonas gonadales sobre el sistema nervioso central y, específicamente, sobre el cerebro. A medida en que se avanza en esta área es imposible concebir que estas hormonas sean simplemente "hormonas reproductivas", lo que no sólo sería un enfoque parcial, sino además, insostenible. La actividad de las hormonas gonadales no se limita a la regulación de las funciones reproductivas o de la conducta sexual, sino que hay muchos órganos, además de los reproductivos, en donde ejercen diversas funciones, y el cerebro es uno de ellos.

Desde hace ya varios años se conoce la presencia de los receptores de esteroides gonadales en las estructuras cerebrales, incluyendo el hipocampo, la corteza cingulada y, particularmente, la amígdala (65).



**Figura 1.** Interacción entre las gónadas y el eje hipotálamo - hipófisis - adrenal.  
HLC = Hormona liberadora de corticotropina; HACT = Hormona Adrenocorticotropica;  
BETA-HLP = Hormona Betalipotropina

Estos receptores se han encontrado en sitios como los ganglios basales, el tallo cerebral y en el *locus coeruleus*, que son los lugares en donde se sintetiza la mayor parte de los neurotransmisores que intervienen en los fenómenos normales y patológicos del afecto y la ansiedad (43). Por lo tanto, es probable que estas distinciones biológicas puedan explicar las diferencias mencionadas en estos fenómenos psicopatológicos.

En la presente revisión se analizará lo que se conoce sobre el tema, de acuerdo con lo que se ha publicado recientemente. También, se pretende definir cuáles son las áreas de mayor controversia y hacia dónde se dirige la investigación en este campo, que es de particular interés para el área de la psiquiatría y para el de la biología de la reproducción. Para ello se analizan los aspectos que se conocen sobre la actividad de los esteroides gonadales en el cerebro, así como los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos relacionados con la ansiedad y la depresión, y sus diferencias entre uno y otro sexo. Recientemente se ha incrementado la investigación en el campo psiconeuroendócrino, y ha surgido un gran número de preguntas por el interés en investigar cuál es la regulación recíproca entre las hormonas y el cerebro, tanto en el área de la investigación básica como en el de la clínica. Este interés está justificado por representar una posibilidad más de conocer las funciones normales del cerebro y sus fenómenos psicopatológicos, lo que permitirá atender mejor a aquellos enfermos que padecen estos severos trastornos.

### La neuroendocrinología de las hormonas gonadales

En los últimos años se ha puesto particular interés en el estudio de la relación que hay entre las hormonas gonadales y los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica. Parece ser que los estrógenos y la progesterona tienen un efecto específico y significativo sobre la serotonina (5-HT), la noradrenalina (NA), la dopamina (DA) y la enzima monoaminoxidasa (MAO), además de la posible participación de los sistemas del glutamato y del ácido gamaaminobutírico (GABA). Estos efectos pueden explicar en parte la diferencia en la prevalencia de los fenómenos psicopatológicos en la mujer, en las respuestas a los tratamientos y en el efecto potencial de los tratamientos hormonales sustitutivos para ciertos padecimientos psicóticos y del afecto. El sistema nervioso central (SNC) es un blanco importante de acción para las hormonas esteroideas y, probablemente, se relaciona con las funciones de estimulación de las vías adrenérgicas y serotoninérgicas (6,7,40). Los esteroides gonadales pueden afectar los sistemas cerebrales mediadores de las funciones afectivas y de ansiedad a varios niveles. Entre estos se incluyen las alteraciones de las estructuras neurales, en la eficiencia del efecto de transmisión de las señales de los neurotransmisores y los neuropéptidos, y en la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica. Se han identificado algunos receptores intracelulares de esteroides gonadales en diversas áreas cerebrales. Los esteroides entran con facilidad en las neuronas y se unen a estos

receptores. Después de la unión de la hormona con el receptor, éste se activa y puede trasladarse al núcleo para actuar como un factor de transcripción que regula la expresión de los genes. Las distintas formas en las que las hormonas pueden influir sobre la actividad neuronal se detallan en la figura 2. Los efectos de las hormonas esteroideas circulantes pueden controlarse en ciertas estructuras cerebrales por la presencia o la ausencia de diversos subtipos de receptores, por las isoformas de estos receptores (36) y por los cofactores de transcripción, que pueden modificar los efectos de los receptores activados sobre los fenómenos de transcripción (29). Otra de las complejidades de estas funciones se encontró cuando se descubrió que después de unirse con el estrógeno, los receptores estrogénicos pueden alterar la actividad de otros factores de transcripción de hormonas esteroideas, incluyendo los receptores de las hormonas glucocorticoide y de la progesterona (71). La inducción de la actividad de la enzima metabolizadora de andrógenos en áreas específicas cerebrales, regula la actividad de las hormonas androgénicas. La testosterona puede ser metabolizada localmente en dehidrotestosterona, la cual tiene afinidad relativamente alta para el receptor de la androstenodiona, mientras que la afinidad de la testosterona para ese mismo receptor es baja. Alternativamente, la testosterona puede ser metabolizada en estradiol por medio de la enzima aromatasa, activando, entonces, los receptores de estrógenos en lugar de los receptores de andrógenos.

Además de afectar al sistema de transcripción de los genes por medio de la unión a sus receptores intracelulares, como se describió, los esteroides gonadales tienen la capacidad de actuar directamente a nivel de la membrana neuronal en segundos o minutos, lo cual es más rápido que el tiempo requerido para la transcripción y la síntesis de las proteínas (fenómenos mediados por el receptor). Estos efectos directos de los esteroides gonadales sobre la membrana neuronal incluyen: las acciones de los esteroides sobre el desacoplamiento de la proteína G del sistema de segundos mensajeros; la regulación de los canales iónicos; la

modificación de la estructura de los receptores de neurotransmisores y la remodelación ultraestructural de la membrana (74).

Es importante mencionar que algunos metabolitos de las hormonas esteroideas se clasifican como "neuro-esteroides" (NEST), ya que se pueden sintetizar en las neuronas y en la glía del SNC (53). Muchos de estos NEST se producen en el encéfalo, pero también en las gónadas y en las glándulas adrenales, de donde pasan a la circulación y atraviesan la barrera hematoencefálica para llegar al cerebro. La acción de los NEST está íntimamente ligada a las fluctuaciones periféricas de las hormonas sexuales y a los cambios de sus precursores en el embarazo, en el ciclo menstrual y en los periodos particularmente estresantes. Si bien básicamente los NEST modulan la neurotransmisión al actuar sobre la membrana neuronal, también tienen efectos directos sobre la transcripción génica (58). Se ha demostrado que los NEST modulan la liberación del DA de las neuronas del estriado y regulan el funcionamiento de los receptores del GABA-A, del ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) y del receptor nicotínico de la acetilcolina. Algunos NEST tienen efectos excitatorios, y otros inhibitorios, sobre la actividad neural y la conducta. Uno de sus efectos más estudiados es la facilitación que ejercen el sulfato de pregnenolona y alopregnenolona (dos metabolitos de la progesterona), sobre la activación del receptor de GABA-A, en la que generan efectos de tipo anestésico, hipnótico y ansiolítico, y mimetizan el efecto de las benzodiacepinas sobre el complejo receptor GABA-benzodiacepina.

### La modulación estrogénica de la serotonina

Los efectos de los estrógenos sobre la síntesis de 5-HT parecen ser dependientes de la dosis y del tiempo. Se ha encontrado que en el rafé dorsal de la rata aumentan los niveles y la síntesis de esta indolamina. Cone y colaboradores efectuaron un estudio en ratas y demostraron que con la administración de estrógeno y progesterona aumentaban las concentraciones de 5-

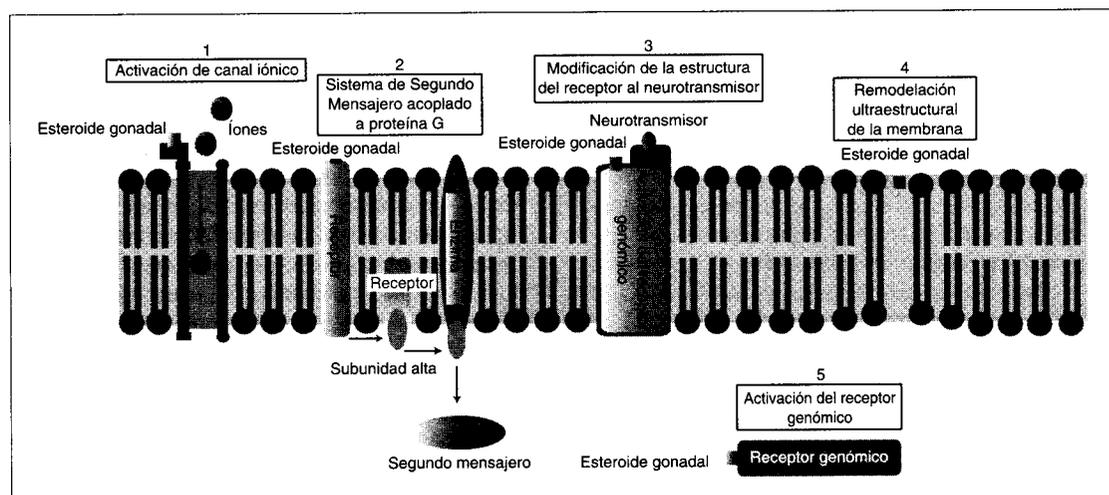


Figura 2. Mecanismos de actividad de los esteroides gonadales en la neurona (modificado de 44).

HT en los núcleos del rafe mediano y mesencefálico de los animales con resección previa de ovarios, mientras que esto no sucedía en el grupo de animales intactos (11). Respecto a la modulación de los receptores 5-HT, se hicieron estudios en modelos animales, que demostraron que los estrógenos son indispensables para lograr la hiposensibilización que produce la administración de fármacos antidepresivos. En contra de lo esperado, en un estudio experimental, se encontró que la aplicación de tricíclicos en ratas ovariectomizadas, no disminuyó la sensibilidad de los receptores de 5-HT, sino hasta que se agregaba estradiol al antidepresivo (32). La mayoría de los estudios sugieren que los estrógenos actúan específicamente sobre los subtipos de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1</sub>, que parecen intervenir en los trastornos de ansiedad y del afecto. Además, hay pruebas de que los efectos de la administración aguda de estrógenos difieren de los efectos crónicos. Estos últimos aumentan la densidad de la población de los receptores del subtipo 5-HT<sub>2</sub>. El estudio de las plaquetas parece ser un modelo periférico aceptable para determinar la actividad de la serotonina central. La determinación de los sitios de unión en la plaqueta para la 5-HT y la imipramina refleja la condición de la serotonina en el SNC. Diversos estudios en modelos animales demuestran que los estrógenos modulan notablemente la actividad de la función serotoninérgica. Por ejemplo, en un estudio con ratas ovariectomizadas se demostró que los sitios de unión a imipramina aumentan en un 200%, en comparación con el grupo control (68). Los estudios en seres humanos también han demostrado diferencias en los sitios de unión a imipramina durante las distintas fases del ciclo menstrual. Si los estrógenos facilitan la actividad serotoninérgica, entonces se espera que también aumente el efecto de los fármacos con acción sobre el 5-HT, como se encontró en un estudio sobre el efecto del agonista serotoninérgico meta-clorfenilpiperazina (M-CPP). En un grupo de mujeres postmenopáusicas Halbreich encontró que está aplanada la curva de respuesta de la prolactina y el cortisol a esta sustancia. Al administrarles estradiol por vía transdérmica, la curva de respuesta hormonal se normalizó, lo cual sugiere que el efecto del estrógeno facilita la acción del agonista (23). Por lo tanto, todos estos hallazgos apuntan hacia el efecto facilitador que tienen los estrógenos sobre la actividad de la serotonina a nivel central. Por lo tanto es factible considerar que este efecto desempeñará un papel importante en los fenómenos fisiopatológicos relacionados con los trastornos afectivos y de ansiedad y, probablemente, sobre su tratamiento.

### **Modulación estrogénica de la dopamina**

Al parecer, los estrógenos ejercen un efecto modulador sobre la DA muy similar al demostrado con la 5-HT. Los datos al respecto provienen directamente de los estudios neuroquímicos y de los de la conducta animal e, indirectamente, de los estudios en seres humanos sobre la relación que hay entre los trastornos psicóticos y los niveles circulantes de estrógenos. A nivel bioquímico se demostró que los estrógenos actúan

sobre los receptores dopaminérgicos en cuanto a su número y su sensibilidad; también sobre la concentración y la liberación de este neurotransmisor. Sin embargo, la dirección del cambio varía dependiendo de la dosis que se administre de la hormona, del tiempo que se administre y de la zona cerebral estudiada (26). Los estrógenos también tienen otros efectos en la transmisión dopaminérgica, incluyendo el recambio y la liberación, y la dirección del cambio también depende de la dosis y de la zona estudiada. Al inyectarles 17-beta-estradiol a las ratas ovariectomizadas, aumentan los metabolitos de la DA, coincidiendo esto con el pico de la concentración de estradiol (14). Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con estrógenos parece tener un efecto opuesto. Los estudios sobre la conducta animal demuestran que los estrógenos pueden influir en diversos tipos de conducta que, al parecer, son mediados por los centros dopaminérgicos cerebrales. En muchos de estos estudios se observó que los estrógenos actúan como los neurolépticos, disminuyendo las manifestaciones conductuales relacionadas con el agonismo dopaminérgico, e incrementado las relacionadas con el bloqueo de este neurotransmisor (47). Sin embargo, en este modelo el efecto también depende de la dosis y del tiempo en que se administre. Estos efectos bifásicos de los estrógenos sobre la actividad dopaminérgica se explican por el hecho de que, cuando se administran de manera aguda, reducen la actividad de la DA, pero a la larga (en forma compensatoria) producen una regulación hacia arriba de los receptores postsinápticos. Esta explicación es congruente con la teoría sobre el desarrollo de la disquinesia tardía en el ser humano después de administrarle crónicamente neurolépticos. Aunque no se conoce a nivel molecular cómo interactúan los estrógenos con la DA para producir estos efectos, se han propuesto varios mecanismos. Uno de ellos se refiere a que la hormona se une a un receptor intracelular, modificando las funciones genómicas. En este sentido, se ha indicado que el estradiol se une a los receptores intracelulares del tubérculo olfatorio y del hipotálamo, modulando subsecuentemente la formación de dos isómeros del receptor D2 (20). Un segundo mecanismo propuesto es que el estradiol se une a un receptor de membrana, generando, consecuentemente, efectos sobre la proteína G y los sistemas de segundos mensajeros. Este mecanismo explicaría los efectos conductuales activados por los estrógenos, los cuales se presentan inmediatamente después de administrar la hormona, mientras que la modulación genómica requiere de un determinado tiempo. Un tercer mecanismo considera que el efecto estrogénico sobre la DA es como un efecto indirecto mediado por la actividad serotoninérgica (30). Como se sabe, muchos sistemas de transmisión dopaminérgica contienen heteroreceptores de tipo 5-HT<sub>2</sub> que inhiben la actividad de la DA. Por lo tanto, el aumento de la actividad serotoninérgica en los receptores 5-HT<sub>2</sub> disminuye la actividad dopaminérgica. De hecho, este es el mecanismo de los antipsicóticos atípicos cuando reducen la actividad dopaminérgica por medio de la activación del receptor serotoninérgico, disminuyendo así las posibilidades de generar síntomas extrapiramidales.

## La modulación estrogénica de la noradrenalina

Esta modulación ha sido menos estudiada en comparación con los dos neurotransmisores revisados anteriormente, sin embargo, en los últimos años se han acumulado pruebas que indican la participación de los estrógenos y otros esteroides gonadales en la actividad de la NA central. Como sucede con otras monoaminas, los estrógenos influyen en casi todas las fases de la actividad de la NA, incluyendo la síntesis, la liberación, la regulación de receptores y la degradación. Hay diversas líneas de investigación que sugieren que los estrógenos aumentan de manera tónica la liberación de NA. Por ejemplo, se ha demostrado que hay una correlación positiva entre la dosis de los compuestos estrogénicos de alta potencia, como el 17-beta-estradiol, y la liberación de esta catecolamina en el hipotálamo (51). Estos hallazgos coinciden con otros más recientes que demuestran que los estrógenos, al estimular la liberación de la oxitocina, inducen, a su vez, la de NA en la región ventromedial del hipotálamo. También se ha demostrado que hay una relación positiva entre los niveles de estrógeno y la actividad del receptor adrenérgico alfa-2. En los estudios con plaquetas humanas se ha encontrado que hay una relación negativa entre los niveles de los estrógenos y la actividad de este receptor. Estos mecanismos explican por qué se presenta una variación cíclica de la actividad de este receptor de acuerdo con la fase del ciclo menstrual que se estudie. El receptor alcanza su actividad pico durante el periodo menstrual y cae en casi 80% a la mitad del ciclo (28). En los varones que actuaron como controles no se encontró esta variación cíclica. Por otra parte, el número de receptores alfa-2 en las plaquetas se reduce notoriamente durante el posparto, lo que coincide con el decremento de estrógeno y de progesterona que se produce fisiológicamente durante este periodo. En las mujeres que presentan depresión postparto, aumenta la actividad de los receptores alfa-2, en comparación con otras mujeres que no presentan depresión postparto (42). Este hallazgo sugiere que el retardo en la reducción de la actividad del receptor se relaciona con el desarrollo del estado depresivo, lo cual, a su vez, parece estar directamente relacionado con la caída de los niveles de estrógeno y de progesterona en el postparto reciente. La reducción de la actividad estrogénica durante la postmenopausia también puede estar relacionada con las alteraciones de la función adrenérgica, lo cual se supone que se debe a la inducción de diferentes respuestas a la aplicación de un agonista del receptor adrenérgico, como en el caso de las mujeres pre y postmenopáusicas (5) cuando se les administra clonidina. Tal como sucede con otras monoaminas, los efectos del estrógeno sobre la NA son complejos. En general, los estrógenos parecen incrementar muchos aspectos de la actividad de la NA central, aunque también es posible que la decrementsen. La NA interviene en la fisiopatología de diversos trastornos mentales, fundamentalmente en la depresión y en la ansiedad, por lo que la actividad noradrenérgica, modulada por los estrógenos, debe desempeñar un papel importante en el desarrollo de estos trastornos durante etapas específicas del ciclo

vital de la mujer, tales como el ciclo menstrual y la menopausia.

## La modulación estrogénica del GABA

Los esteroides gonadales también modulan la actividad de los sistemas de neurotransmisión regulados por el glutamato y el GABA. La alopregnenolona, que es el metabolito 5-alfa-reducido de la progesterona, es un ligando potente del receptor GABA, similar a los barbituratos, que posee efectos sedantes e hipnóticos (72). Tanto la progesterona como la alopregnenolona, la pregnenolona y el sulfato de pregnenolona se consideran como NEST, ya que pueden sintetizarse en la glía a partir del colesterol. En los estudios en los que se administra progesterona a las mujeres sanas, los niveles plasmáticos de alopregnenolona y de pregnenolona han demostrado estar altamente correlacionados entre sí. También se demostró que hay una relación positiva entre los niveles de estos metabolitos de la progesterona con ciertas manifestaciones, como la fatiga y la confusión (16). En contraste, el sulfato de pregnenolona, que es el NEST sulfurado precursor de la progesterona, tiene un efecto opuesto debido a que es un agonista inverso del receptor GABA-A, además de ser potencializador del receptor NMDA. Además de lo anterior, se ha demostrado que los estrógenos facilitan el crecimiento neuronal al potencializar la sensibilidad del receptor NMDA y al regular la actividad del receptor GABA-A por medio de la modulación de la expresión del mRNA en el núcleo medial preóptico de la estria *terminalis*. La modulación que hacen los esteroides gonadales sobre la actividad gabaérgica es importante en la fisiopatología de los trastornos del afecto, ya que hay evidencias indirectas de que en los estados depresivos se presentan alteraciones en la función del GABA. Por esta razón, algunos estudios en enfermos deprimidos demuestran que se reducen los niveles del GABA en el plasma, en el líquido cefalorraquídeo y en la corteza cerebral, en comparación con los sujetos control (59). Halbreich coincide con lo anterior por haber encontrado niveles significativamente bajos de GABA plasmático, tanto en la fase folicular como en la lútea del ciclo menstrual, en las mujeres con trastorno disfórico de la fase lútea (24).

Por lo tanto es lógico pensar que los niveles altos de alopregnenolona que aparecen durante el embarazo y en la fase lútea del ciclo menstrual darían como resultado la regulación hacia abajo del receptor GABA-A (lo que aumentaría la vulnerabilidad a desarrollar trastornos afectivos), cuando se reduce abruptamente esta hormona. Otra prueba de la correlación de la actividad de estas hormonas con la función gabaérgica, es la demostración de que la supresión de progesterona (y por lo tanto de alopregnenolona) facilita el desarrollo de las crisis en las mujeres con trastornos convulsivos (25).

## La modulación estrogénica de la MAO

Además de los efectos directos de los estrógenos sobre los neurotransmisores revisados, también actúan

como moduladores indirectos por medio de sus acciones sobre la actividad de la MAO. Los estrógenos tienen efectos específicos sobre la MAO en regiones cerebrales particulares. Por ejemplo, se ha encontrado que aumentan los niveles de la MAO-B y decrementan los de la MAO-A en el *locus coeruleus* y en el cerebelo (10). Se esperaría que este efecto inhibitorio enzimático incrementara la actividad monoaminérgica en general. También se ha demostrado que en las ratas ovariectomizadas, la actividad de la MAO se reduce en la amígdala y en el hipotálamo basomedial cuando se administran estrógenos durante un período de 3 a 7 días (38). Respecto a la actividad de la enzima durante las diferentes fases del ciclo menstrual, parece ser que hay correlación negativa. En los animales de experimentación la actividad de la MAO alcanza un pico máximo durante la fase progestacional y se reduce notablemente en la etapa estrogénica (52).

### **Modulación de la actividad de los esteroides gonadales por las monoaminas**

Además de que ya se sabe que los neurotransmisores modulan al eje neuroendócrino que regula la secreción de la hormona luteinizante y de prolactina, hay pruebas de que los neurotransmisores catecolaminérgicos aumentan la sensibilidad de unión de los receptores estrogénicos cerebrales. Las manipulaciones farmacológicas que reducen los niveles de NA o que bloquean a los receptores alfa-adrenérgicos pueden disminuir la concentración de receptores estrogénicos en el hipotálamo (69). En varios estudios también se ha demostrado que los agonistas dopaminérgicos aumentan la capacidad de unión de los receptores de estrógeno en distintas áreas cerebrales (19). Este efecto es más notable en las hembras que en los machos. Estos datos están respaldados por los hallazgos de estudios bioquímicos en los que se demuestra que los receptores de esteroides gonadales están localizados en las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas.

El mecanismo subyacente de los efectos de la DA sobre la modulación de los estrógenos y la progesterona no se conoce completamente, pero es probable que pueda ocurrir por medio del receptor subtipo D1. Este receptor está acoplado a los sistemas del adenosilmonofosfato cíclico (AMPc) y a los del AMPc dependiente de la protein-quinasa-A, cuya función es fosforilar y activar los receptores de estrógenos y de progesterona (3). Además, el receptor de subtipo D2 altera la conductancia iónica y a la protein-quinasa C. La actividad de esta última disminuye los receptores de estrógenos (70). De esta forma, la DA, en especial, puede modular la función estrogénica al modificar la actividad de sus receptores.

### **Las diferencias de género en la prevalencia de los trastornos afectivos**

El estudio epidemiológico de cualquier enfermedad proporciona los elementos que ayudan a entender los fac-

tores relacionados con su desarrollo. En el caso de los trastornos psiquiátricos, encontramos marcadas diferencias entre los géneros, en aspectos tales como la prevalencia, la edad de inicio, la respuesta al tratamiento, la frecuencia y la severidad de los efectos secundarios al tratamiento, así como el incremento o el decremento del riesgo de padecer otras enfermedades concomitantes. Particularmente en los trastornos afectivos encontramos notables diferencias en la prevalencia entre los individuos del sexo femenino y del masculino. Mientras que en la etapa prepupal estos padecimientos se distribuyen uniformemente entre los sexos (8), a partir del período postpuberal el riesgo de presentar un episodio depresivo mayor, una distimia o un trastorno afectivo bipolar es dos o tres veces mayor en las mujeres (49,73). El dato, constantemente reportado, sobre la prevalencia de los problemas afectivos en población abierta, demuestra que el riesgo de padecer un trastorno depresivo a lo largo de la vida es de 21.7% en las mujeres, mientras que en los hombres es de 12.7% (33). Esta marcada diferencia ha sido corroborada en estudios ulteriores. Las mujeres son dos o tres veces más vulnerables que los hombres a presentar problemas depresivos, y esta vulnerabilidad aumenta durante períodos específicos del ciclo reproductivo (premenstruo, puerperio y perimenopausia). Cerca de 5% de las mujeres padecen estados depresivos durante el período premenstrual, conocido como "trastorno disfórico premenstrual" (TDP) (56); en alrededor de 5% se inicia un episodio depresivo mayor no psicótico inmediatamente después del parto, o depresión postparto (DPP) (13), y aproximadamente el 0.2% desarrollan trastornos afectivos psicóticos en el puerperio (45). Aunque los escrutinios comunitarios no indican que aumente la prevalencia de depresión durante la perimenopausia, sí indican que durante esta etapa aumenta, en general, la frecuencia de alteraciones emocionales (1,31). En los estudios efectuados en las clínicas ginecológicas a las que acuden las mujeres que padecen de problemas de salud relacionados con este período de la vida, se ha encontrado que la prevalencia de depresión aumenta notablemente (22,67). Además, se ha demostrado que cuando padecen cuadros depresivos en ciertas etapas de su vida reproductiva, aumenta el riesgo de padecerlos también en las etapas reproductivas ulteriores (61). Más aún, los síntomas de las mujeres deprimidas tienden a exacerbarse en ciertos momentos de su ciclo menstrual. Para explicar el incremento del riesgo periódico se ha sugerido que las fluctuaciones endócrinas se deben al desarrollo de un fenómeno de tipo "kindling" (50).

Mientras que la diferente prevalencia de los trastornos afectivos entre los hombres y las mujeres es un fenómeno claramente establecido, la razón de la diferente respuesta al tratamiento, y del curso diferente de la enfermedad, en uno y otro sexo, no está suficientemente definida. Aunque los datos que arroja la bibliografía son controversiales, la mayoría de las investigaciones no han encontrado diferencias en el perfil de los síntomas, la posibilidad de recurrencia y la tendencia a una evolución crónica entre los hombres y las mujeres. Como ya se dijo, hay datos que demuestran que hay similitudes entre uno y otro sexo en la presentación de

los síntomas, los apoyos psicosociales y los acontecimientos vitales (76). En el seguimiento de casos durante largo tiempo tampoco se ha encontrado que el curso y la evolución del padecimiento sea diferente entre unos y otras (66). En lo que concierne a la respuesta al tratamiento, los datos con que contamos son escasos, sin embargo hay ciertas evidencias de que los hombres responden mejor que las mujeres a la imipramina que a la paroxetina, aunque no podemos decir que la diferencia sea notable con otros antidepresivos (75).

### **Los esteroides gonadales como agentes farmacológicos**

Desde hace más de 50 años se sabe que los esteroides gonadales, fundamentalmente los estrógenos y la progesterona, producen efectos farmacológicos antidepresivos en la mujer, sin embargo, aun no hay las suficientes pruebas para asegurarlo, como se indica en una reciente revisión sobre el tema (15). En esta sección se examinan los estudios que hablan sobre el papel que desempeñan estas hormonas en el tratamiento de la depresión mayor y de la depresión relacionada con el ciclo menstrual, el puerperio y a la menopausia. Debido al interés que ha surgido al respecto, también se discute brevemente, al final de esta revisión, el papel de los andrógenos como agentes farmacológicos en ciertas patologías.

### **Los estrógenos**

Los primeros estudios sobre el empleo de estrógenos en el tratamiento de la depresión mayor fueron de tipo anecdótico. El estudio pionero, ya con una metodología adecuada, fue el de Klaiber y colaboradores, efectuado ya hace más de 30 años, en el que se demostró que la administración de entre 5 y 25 mg/día de estrógenos conjugados a un grupo de mujeres pre y postmenopáusicas con depresión mayor, resistente a los tratamientos anteriores, produjeron un efecto terapéutico superior al obtenido con el placebo (35). La condición menopáusica no se relacionó con una mejor respuesta. Es importante señalar que la dosis entonces utilizada fue muy superior a la dosis de estrógenos que se emplea en el tratamiento hormonal de reemplazo en la menopausia. Pero años después, Oppenheim no pudo demostrar que los estrógenos produjeran un efecto superior al placebo, al utilizarlos como potencializadores de la respuesta parcial al tratamiento con imipramina, en un grupo de mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, este investigador publicó posteriormente un informe sobre el caso de una mujer con depresión mayor recurrente, que no respondía a ningún tipo de intervención terapéutica. Después de un ciclo de tratamiento, los estrógenos conjugados le generaron un cuadro severo de manía que no cedió sino hasta que le suspendieron las hormonas (46). Lo mismo ocurrió en una mujer premenopáusica, crónicamente deprimida, que no había respondido a diversas terapias,

incluyendo el tratamiento electroconvulsivo. Esta paciente respondió notablemente al tratarla con 225 mg/día de imipramina, más 15 mg/día de estrógenos conjugados, que es una dosis extremadamente elevada, durante dos ciclos menstruales consecutivos (4). Recientemente se publicó un estudio sobre algunas mujeres mayores de 60 años, en el que se demostró que con la combinación de estrógenos y fluoxetina no habían respondido mejor ni más rápidamente que con el mismo antidepresivo combinado con placebo (62).

Desde hace muchos años se ha estudiado el empleo de los estrógenos durante la postmenopausia. Varios estudios clínicos a gran escala, bien diseñados, han demostrado constantemente el potente efecto de los estrógenos sobre los lípidos, la densidad ósea y las condiciones cardiovasculares, en general, de la mujer postmenopáusica. Sin embargo, los estudios sobre la eficacia de estas hormonas para mejorar los síntomas afectivos de la menopausia han sido menos convincentes. La mayoría sólo han corroborado la antigua observación original de Ripley (55), de que la terapia hormonal de reemplazo mejora los síntomas depresivos, tan comunes en la menopausia, pero son poco efectivos para tratar el trastorno depresivo mayor. En una revisión reciente sobre la eficacia de los estrógenos en el tratamiento de la menopausia, se concluyó que pueden disminuir poco o mucho los síntomas afectivos (77). Parece que su efecto es mayor en la peri menopausia que en la postmenopausia, y en la menopausia natural, que en la menopausia quirúrgica, sobre todo cuando el tratamiento se mantiene durante más de 8 meses consecutivos. Los estudios en los que se emplearon los estrógenos como monoterapia en la depresión mayor durante la menopausia, arrojan distintos resultados. Por ejemplo, Saletu y colaboradores (60) no encontraron ninguna diferencia entre los estrógenos y el placebo para reducir la sintomatología afectiva de la menopausia. No obstante, en términos generales, en la mayoría de los estudios se encontró que los estrógenos tienen una notable efectividad en los síntomas afectivos de las mujeres menopausicas. Sin embargo, esta conclusión no es determinante, ya que en estas mujeres hay otros factores (sociales, familiares y de autoestima) que no fueron tomados en cuenta y que pueden intervenir parcialmente para mejorar sus condiciones anímicas.

La eficacia de los estrógenos en el tratamiento de los síntomas del TDP se ha demostrado en varios estudios con control metodológico adecuado (17). La terapia con estrógenos ha sido a veces efectiva, sobre los síntomas afectivos de estas pacientes. Sin embargo, no se ha podido determinar con precisión su eficacia por las variaciones metodológicas relacionadas con el tipo de estrógenos aplicados, las rutas de administración, las dosis y períodos del ciclo menstrual durante los que se administraron. Al parecer, el mecanismo mediador de la respuesta al tratamiento es la supresión de la ovulación. En este sentido, otras sustancias, como los agonistas de la hormona liberadora de las gonadotropinas, y el danazol, que inhiben la ovulación, tienen un efecto favorable. Sin embargo, es una limitante el hecho de que las dosis altas de estrógenos tengan que alternarse con progesterona para reducir los efectos proliferativos que induce el estrógeno sobre el endometrio. De hecho, se

ha indicado que cerca de 30% de las pacientes sometidas a este tratamiento desarrollan hiperplasia endometrial durante los primeros tres meses de tratamiento (17) y, desafortunadamente, la progesterona induce la reaparición de los síntomas. Sería conveniente usar anticonceptivos debido a que el factor mediador de la respuesta terapéutica en este trastorno es la inducción de periodos anovulatorios. Sin embargo, paradójicamente, se ha indicado que estos medicamentos pueden producir síntomas depresivos como efectos colaterales.

En el periodo postparto hay un alto riesgo de que se presenten trastornos depresivos severos. Tanto el postparto inmediato como el tardío son periodos en los que con frecuencia se desarrollan padecimientos afectivos y de ansiedad. Es lógico considerar que la reducción abrupta de las hormonas gonadales, que se presenta durante este periodo, tiene una relación causal en la génesis de los trastornos afectivos del postparto. Si bien los antidepresivos y la psicoterapia han sido las alternativas terapéuticas más utilizadas en la DPP, un ensayo clínico, relativamente reciente, sugiere que las dosis altas de estrógenos (200 mcg/día de 17-beta-estradiol) pueden ser eficaces para manejar este trastorno (18), pero habrá que determinar cuál es la dosis óptima, la duración del tratamiento y la eficacia de los estrógenos solos o en combinación con antidepresivos. Hay suficientes pruebas para suponer que los estrógenos son útiles como agentes profilácticos en las depresiones no psicóticas, así como en las que cursan con sintomatología delirante (12,21).

### La progesterona

Desde la década de los años cincuenta, se ha considerado que la progesterona controla los síntomas del TDP. En cambio, en la mayoría de los estudios no se acepta que el placebo sea mejor para reducir los síntomas. Dos estudios relativamente recientes (2) demuestran que la progesterona es significativamente mejor que el placebo para reducir algunos de los síntomas físicos y afectivos, y otro más encontró grandes diferencias en el control de los síntomas depresivos, en la sensación de pérdida del autocontrol, en la retención hídrica y en el edema. No obstante, ninguno de estos estudios se controló para saber si los sujetos tenían o habían tenido algún síndrome psiquiátrico. Por lo anterior, los resultados tendrán que ser tomados con cautela pues pueden estar sesgados. En términos generales, no se recomienda la progesterona para controlar este síndrome. A pesar de que se cuenta con amplia información, el empleo de la progesterona en las manifestaciones de la DPP ha sido poco estudiado.

Diversos autores han sugerido que los efectos positivos de los estrógenos sobre los trastornos afectivos de la perimenopausia y la postmenopausia pueden eliminarse con el empleo de agentes progestágenos (39). Al analizar los resultados de estos estudios se encontró que en la mayoría de los ensayos clínicos en los que se administró la progesterona y sus derivados, por distintas vías, disminuyeron los efectos positivos logrado por los estrógenos sobre el estado de ánimo.

### Esteroides anabólico-androgénicos

Estas hormonas pertenecen a un grupo de esteroides que tienen efectos anabólicos y androgénicos. El esteroide prototípico de este grupo es la testosterona, la cual se produce en el tejido testicular en el hombre, y en las suprarrenales y en los ovarios en las mujeres. Estas mismas estructuras también producen dehidroepiandrosterona y androestenediona en las mujeres, y forman parte del mismo grupo de esteroides. Los esteroides anabólicos tienen menos efectos androgénicos, y los atletas los emplean como sustancias de abuso potencial, al igual que los individuos que desean desarrollarse físicamente. Se considera que los andrógenos aumentan la energía vital, la agilidad mental y la fuerza muscular. Desde el aislamiento de la testosterona, en 1935, ha aumentado el número de estudios que intentan demostrar la efectividad de esta hormona en el tratamiento de los síntomas depresivos de los individuos "climáticos" (34). Los compuestos más utilizados para este fin son la mesterolona y la dehidroepiandrosterona. También se considera que las mujeres ooforectomizadas pueden beneficiarse de la terapia androgénica de reemplazo, debido a que tienen menores niveles de testosterona que las mujeres de la misma edad pero anatómicamente íntegras. Los andrógenos también desempeñan un papel importante en la conducta sexual de los animales y de los seres humanos: regulan parcialmente su deseo sexual y sus pensamientos, así como la intensidad de sus sentimientos y de su actividad sexual. Las mujeres con deficiencia androgénica secundaria a la menopausia quirúrgica, experimentan una mejoría en distintos aspectos de su funcionamiento sexual con la administración de andrógenos. Se ha indicado que los implantes a base de una combinación de estradiol con testosterona generan una mejoría en las mujeres postmenopáusicas que se quejan, principalmente de la disminución de la libido (57).

### Conclusiones

En la actualidad hay suficientes pruebas para sostener que las variables de género en el ser humano inducen notables diferencias tanto en la génesis y el desarrollo de ciertos padecimientos psiquiátricos, como en el papel que desempeñan las hormonas como agentes farmacológicos, fundamentalmente en las enfermedades del afecto. El avance en el conocimiento de las neurociencias, en general, ha permitido distinguir algunos aspectos diferenciales anatómicos y funcionales entre el cerebro masculino y el femenino. Ahora se sabe que hay ciertas diferencias entre uno y otro género en la estructura y la función cerebral, tales como la lateralización de ciertas funciones. Esto lo indica, junto con otras diferencias, el que el cerebro masculino tenga más volumen que el femenino, o que sea mayor el flujo sanguíneo cerebral en la mujer en comparación con el del hombre (64), aunque el significado preciso de éstas apenas empieza a dilucidarse. También se han observado diferencias de género en relación con las alteraciones del eje HHA en los estados depresivos. Se indica que las anomalías endocrinas

en este eje, relacionadas con la depresión mayor, son más comunes en las mujeres que en los hombres. Esto significa que en las mujeres deprimidas se elevan más los niveles de cortisol y aumenta la tendencia a no suprimirlo cuando se les administra dexametasona u otros agentes esteroideos. Esto resulta lógico si tomamos en cuenta que los estrógenos y la progesterona interfieren en el mecanismo normal de retroalimentación de este eje neuroendócrino, por lo que la respuesta a los sucesos estresantes es más intensa y persistente en las mujeres. En cuanto a las diferencias entre los géneros en la eficacia de los tratamientos farmacológicos antidepresivos, hay poca información bibliográfica. Sin embargo, se ha comprobado que las mujeres deprimidas responden menos a la imipramina que a la paroxetina. Estos datos coinciden con otros anteriores que demuestran que los hombres tienden a responder mejor a la imipramina que las mujeres. También es importante señalar algo sobre los receptores de esteroides gonadales en el SNC. En el caso de los estrógenos y la progesterona, los receptores que se encuentran en el hipotálamo y en el área preóptica son los responsables de la función reproductiva y de la conducta sexual básica. Sin embargo, también hay receptores de los esteroides gonadales en el sistema límbico, incluyendo el hipocampo, la corteza cingulada y, particularmente, la amígdala. Es posible que los del hipocampo sean los que más se han estudiado. Debido a que el hipocampo es una estructura importante en el mecanismo de regulación del eje HHA, la existencia de receptores gonadales indica que estos intervienen en la regulación inhibitoria de la retroalimentación del cortisol. Hay que considerar que los efectos de los esteroides gonadales en el cerebro varían de acuerdo con la etapa de desarrollo del organismo. La investigación en modelos animales demuestra que la administración de estrógenos en el período intrauterino o en el perinatal induce cambios sobre la estructura cerebral que no se hacen funcionalmente evidentes sino hasta que el animal alcanza la pubertad. Estos efectos, denominados "de organización", se distinguen de los llamados "de activación", los cuales son de corta duración y son causados por las modulaciones hormonales de la postpubertad. Por lo tanto, debido a la amplia distribución de receptores de esteroides gonadales en el cerebro, no debe sorprender que la administración de hormonas exógenas en la mujer genere efectos importantes sobre las condiciones afectivas, tanto para mejorarlas como para empeorarlas; y tampoco el hecho de que el período de la perimenopausia curse con síndromes afectivos relativamente moderados.

Además de estos elementos biológicos, clínicos y de respuesta farmacológica, deben tomarse en cuenta las

diferencias entre los géneros ya que hay una estrecha relación entre los aspectos de la vida reproductiva femenina y ciertos trastornos mentales. Por ejemplo, algunas mujeres tienen ciclos afectivos que varían simultáneamente con el ciclo menstrual, y ciertas pacientes deprimidas experimentan una exacerbación sintomática durante las fases específicas de ese mismo ciclo (44). También ciertas condiciones relacionadas con los aspectos reproductivos se relacionan con la inducción de cuadros patológicos. Actualmente se ha demostrado que las mujeres con trastorno bipolar presentan más riesgo de recaer durante el período del postparto (27), y que durante el período de la perimenopausia se presenta inestabilidad emocional en algunas de ellas (por la separación y el divorcio, por enfermedad de los padres, el casamiento de los hijos, el deterioro físico y el propio proceso normal de envejecimiento) lo que aumenta los síntomas afectivos durante esta etapa del ciclo vital, por lo que es conveniente administrarles hormonas estrogénicas para aliviar algunas de estas manifestaciones (37). Sin embargo, según la información actual, el uso rutinario de suplementos hormonales para el tratamiento de ciertos padecimientos afectivos, no está aún establecido de manera definitiva. Si bien los compuestos estrogénicos se usan cada vez más durante el período de la perimenopausia por considerárseles útiles y seguros, no debe soslayarse que en ciertas enfermedades malignas y tromboembólicas, generan riesgos o están definitivamente contraindicados.

La experiencia clínica demuestra que la prevalencia de los trastornos depresivos en el sexo femenino sobrepasa notablemente la del sexo masculino. En esta revisión se abordan los temas con los que se intenta encontrar esta diferencia. Es posible que en el curso de los próximos años se avance más en el conocimiento de las diferencias de las bases biológicas entre los sexos, lo que ayudará a comprender integralmente este tipo de fenómenos. Probablemente, los avances en el conocimiento etiológico de los trastornos mentales, junto con otros descubrimientos, modificará radicalmente la clasificación nosológica actual de estos padecimientos. No se considera lejana la posibilidad de que en el futuro los tratamientos sean más específicos y precisos, y se puedan determinar las variaciones en uno y otro sexo. Es vital que el conocimiento obtenido de las ciencias básicas sea aplicado al campo de la clínica para desarrollar paradigmas innovadores. Estos ayudarán a dilucidar las complejas interacciones entre la mente y el cuerpo, lo cual, a su vez, redundará en la adquisición de mejores alternativas terapéuticas para las alteraciones afectivas que se presentan durante el ciclo vital de los hombres y de las mujeres.

#### REFERENCIAS

1. AVIS EN, MCKINLAY SM: The Massachusetts Women's Health Study; an epidemiological investigation of the menopause. *JAMA*, 50:45-49, 1995.
2. BAKER ER, BEST RG, MANFREDI RL, DEMERS LM, WOLF GC: Efficacy of progesterone vaginal suppositories in alleviation of nervous symptoms in patients with premenstrual syndrome. *J Assist Reprod Genet*, 12:205-209, 1995.
3. BAZZETT TJ, BECKER JB: Sex differences in the rapid and acute effects of estrogen on striatal D2 dopamine receptor binding. *Brain Res*, 637:163-172, 1994.
4. BERLANGA C: Potentiating effect of estrogen in a patient

- with treatment-resistant depression. (Letter to the editor). *J Clin Psychiatry*, 9:504, 1988.
5. BEST NR, REES MP, BARLOW DH: Effect of estradiol implant on noradrenergic function and mood in menopausal subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 1:87-93, 1992.
  6. BIEGON A, MCEWEN BS: Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci*, 2:199-205, 1983.
  7. BIEGON A, RECHES A, SNYDER L, MCEWEN BS: Serotonergic and noradrenergic receptors in the rat brain: modulation by chronic exposure to ovarian hormones. *Life Sci*, 32:2015-2021, 1983.
  8. BIRMAHER B, RYAN ND, WILLIAMSON DE, BRENT DA, KAUFMAN J: Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part 1. *J Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1427-1439, 1996.
  9. BRESLAU N, KESSLER RC, CHILCOAT HD: Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit area survey of trauma. *Arch Gen Psychiatry*, 55:626-632, 1998.
  10. CHEVILLARD C, BARDEN N, SAAVEDRA JM: Estradiol treatment decreases type A and increases type B monoamine oxidase in specific brain stem areas and cerebellum of ovariectomized rats. *Brain Res*, 222:177-181, 1981.
  11. CONE IR, DAVIS GA, GOY RW: The effects of ovarian steroids on serotonin metabolism within grossly dissected and micro-dissected brain regions in ovariectomized rat. *Brain Res Bull*, 7:639-644, 1981.
  12. COOPER PJ, MURRAY L: Course and recurrence of postnatal depression: evidence for the specificity of the diagnostic concept. *Br J Psychiatry*, 166:191-195, 1995.
  13. DEAN C, KENDELL RE: The symptomatology of puerperal illnesses. *Br J Psychiatry*, 139:128-135, 1981.
  14. DI PAOLO T, ROUILLARD C, BEDARD P: 17-beta-estradiol at a physiological dose acutely increases dopamine turnover in rat brain. *Eur J Pharmacol*, 117:197-203, 1985.
  15. EPPERSON CN, WISNER KL, YAMAMOTO B: Gonadal steroids in the treatment of mood disorders. *Psychosom Med*, 61:676-679, 1999.
  16. FREEMAN EW, PURDY RH, COUTIFARIS C, RICKELS K, PAUL SM: Anxiolytic metabolites of progesterone: correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology*, 58:478-484, 1993.
  17. FREEMAN EW, RICKELS K, SONDEHEIMER SJ, POLANSKY M: A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA*, 274:51-57, 1995.
  18. FREEMAN EW: Premenstrual syndrome: current perspective on treatment and etiology. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 9:147-153, 1997.
  19. GIETZEN DW, HOPE WG, WOOLLEY DE: Dopaminergic agonists increase [<sup>3</sup>H]estradiol binding in hypothalamus of female rats but not males. *Life Sci*, 33:2221-2228, 1983.
  20. GUIVARCH D, VERNIER P, VINCENT J-D: Sex steroid hormones change the differential distribution of the isoforms of the D2 dopamine receptor messenger RNA in the rat brain. *Neuroscience*, 69:159-166, 1995.
  21. GREGOIRE AJP, KUMAR R, EVERITT B, BENDERSON AF, STUDD JW: Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet*, 1: 930-933, 1996.
  22. HAY AG, BANCROFT J, JOHNSTONE EC: Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry*, 164:513-516, 1994.
  23. HALBREICH U, ROJANSKY N, PALTER S: Estrogen augment serotoninergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry*, 37:434-441, 1995.
  24. HALBREICH U, PETTY F, YONKERS K, KRAMER GL, RUSHAJ, BIBI KW: Low plasma gamma-aminobutyric acid levels during the late luteal phase of women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*, 153: 718-719, 1996.
  25. HERZOG AG: Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology*, 36:1607-1610, 1986.
  26. HRUSKA RE, SELBERGERD EK: Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotational model. *Science*, 208:1446-1468, 1980.
  27. HUERTA-FRANCO MR, MALACARA JM: Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J Reprod Med*, 38:448-454, 1993.
  28. JONES SB, BYLUND DB, RIESER CA: Alpha2-adrenergic receptor binding in human platelets: alterations during the menstrual cycle. *Clin Pharmacol Ther*, 34:90-96, 1983.
  29. KATZENELLENBOGEN JA, O'MALLEY BW, KATZENELLENBOGEN BS: Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a basis for the cell and promoter specific action of these hormones. *Mol Endocrinol*, 10:119-131, 1996.
  30. KAPUR S, REMINGTON G: Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153:466-476, 1996.
  31. KAUFERT PA, GILBERT P, TATE R: The Manitoba Project: a reexamination of the link between menopause and depression. *Maturitas*, 14:143-155, 1992.
  32. KENDELL RE, CHALMERS JC, PLATZ C: Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*, 150:662-673, 1987.
  33. KESSLER RC, MCGONAGLE KA, ZHAO S, NELSON CB, HUGHES M, ESHLEMAN S, WITTCHEM HU, KENDLER KS: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 51:8-19, 1994.
  34. KIRKHAM C, HALIN PM, VAN VUGT DA, CARMICHAEL JA, REID RL: A randomized, double-blind, placebo, controlled, cross-over trial to assess the side effects of medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 78:93-97, 1991.
  35. KLAIBER EL, BROVERMAN DM, VOGEL W, KOBAYASHI Y: Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry*, 36:550-554, 1979.
  36. KUIPER GC, CARLSON B, GRANDIER K: Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 138:863-870, 1997.
  37. LIEBENLUFT E: Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry*, 58 (supl):5-11, 1997.
  38. LUINE VN, KHYLCHEVSKAYA RJ, MCEWEN BS: Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Res*, 86:293-306, 1975.
  39. MAGILL PJ: Investigation of the efficacy of progesterone pessaries in the relief of symptoms of premenstrual syndrome. *Br J Gen Pract*, 45:589-593, 1995.
  40. MCEWEN BS, DAVIS PG, PARSONS B, PFAFF DW: The brain as a target for steroid hormone action. *Am Rev Neurosci*, 2:65-112, 1979.
  41. MERIKANGAS KR, WEISSMAN MM, PAULS DL: Genetic factors in the sex ratio of major depression. *Psychol Med*, 15:63-69, 1985.
  42. METZ A, STUMP K, COWEN PJ: Changes in platelet alpha2-adrenoreceptor binding post-partum: possible relation to maternity blues. *Lancet*, 1:495-498, 1983.
  43. MEYER ME, GRONEMEYER H, TURCOTTE B: Steroid hormone receptors compete for factors that mediate their enhancer functions. *Cell*, 57:433-442, 1989.
  44. NOPOULOS PC, ANDREASEN NC: Gender differences in neuroimaging findings. En: Liebenluft E (ed). *Gender Differences in Mood and Anxiety Disorders. Review of psychiatric series*, Oldham JO and Riba MB (series eds.), American Psychiatric Press, Pp. 1-24, Washington, 1999.
  45. O'HARA MW, SCHLECTE JA, LEWIS DA, VARNER MW: Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol*, 100:63-73, 1991.
  46. OPPENHEIM G: A case of rapid mood cycling with estrogen: implications for therapy. *J Clin Psychiatry*, 45:34-35, 1984.
  47. PALERMO-NETO J, DORCE VAC: Influences of estrogen and/or progesterone on some dopamine related behavior in rats. *Gen Pharmacol*, 21:83-87, 1990.
  48. PARISER SF: Women and mood disorders: menarche to menopause. *Ann Clin Psychiatry*, 5:249-253, 1993.

49. PARRY BL: Reproductive factors affecting the course of affective illness in women. *Psychiatr Clin North Am*, 12:207-220, 1989.
50. PARRY BL: Reproductive related depressions in women: phenomena of hormonal kindling? En: Hamilton JA, Harberger PN (eds). *Postpartum Psychiatric Illness: a Picture Puzzle*. University of Pennsylvania Press, 200-218, Philadelphia, 1992.
51. PAUL SM, AXELROD J, SAAVEDRA JM: Estrogen-induced efflux of endogenous catecholamines from the hypothalamus in vitro. *Brain Res*, 178: 499-505, 1979.
52. REDMOND DE JR, MURPHY DL, BALDUCCI J: Menstrual cycle and ovarian hormone effects on plasma and platelet monoamine oxidase (MAO) and plasma dopamine-beta-hydroxylase (DBH) activities in the rhesus monkey. *Psychosom Med*, 7:417-428, 1975.
53. ROBEL P, BAULIER EE: Neurosteroids: biosynthesis and function. *Crit Rev Neurobiol*, 9:383-394, 1995.
54. ROBINS K, HELZER J, WEISSMAN M: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*, 41:949-958, 1984.
55. RIPLEY HS, SHORR E, PAPANICOLAOU GN: The effect of treatment with depression in the menopause with estrogenic hormone. *Am J Psychiatry*, 96:905-914, 1940.
56. RIVERA-TOVAR AD, FRANK E: Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry*, 147:1634-1636, 1990.
57. RUBINOW DR, SCHMIDT PJ: Androgens, brain and behavior. *Am J Psychiatry*, 153:974-982, 1996.
58. RUPPRECHT R, HAUSER CA, TRAPP T: Neurosteroids: molecular mechanism of action and psychopharmacology significance. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 56:163-168, 1996.
59. SACKEIM HA, DEVANAND DP, NOBLER MS: Electroconvulsive therapy. En: Bloom F, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology the Fourth Generation of Progress*. Raven Press, 1126-1141, Nueva York, 1995.
60. SALETU B, BRANDSTATTER N, METKAM: Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy, in menopausal depression. *Psychopharmacology*, 122:321-329, 1995.
61. SCHMIDT PJ, ROCA CA, BLOCH M, RUBINOW DR: The perimenopause and affective disorders. *Semin Reprod Endocrinol*, 15:91-100, 1997.
62. SCHNEIDER KS, SMALL GW, HAMILTON SH: Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial (The Fluoxetine Collaborative Study Group). *Am J Geriatr Psychiatry*, 5:95-106, 1997.
63. SEEMAN MV: Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry*, 154:1641-1647, 1997.
64. SHERWIN BB, GELFAND MM, BRENDER W: Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med*, 47:339-351, 1985.
65. SIMERLY RB, CHANG C, MURAMATSU M: Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol*, 294:76-95, 1990.
66. SIMPSON H, NEE J, ENDICOTT J: First-episode major depression: few sex differences in course. *Arch Gen Psychiatry*, 54:633-639, 1997.
67. STEWART DE, BOYDELL K, DERZKO C, MARSHALL V: Psychologic distress during the menopausal years in women attending a menopause clinic. *Int J Psychiatry Med*, 22:213-220, 1992.
68. STOCKERS M, DEROBERTIS E: Effect of ovariectomy and estrogen on [H]imipramine binding to different regions of rat brain. *Science*, 230:323-325, 1985.
69. THOMPSON MA, WOOLLEY DE, GIETZEN DW, CONWAY S: Catecholamine synthesis inhibitors acutely modulate [3H]estradiol binding by specific brain areas and pituitary in ovariectomized rats. *Endocrinology*, 113:855-865, 1983.
70. THOMPSON TL, MOSS RL: Modulation of mesolimbic dopaminergic activity over the rat estrous cycle. *Neurosci Lett*, 229:145-148, 1997.
71. UHT R, ANDERSON C, WEBB P: Transcriptional activities of estrogen and glucocorticoid receptors are functionally integrated at the AP-1 response element. *Endocrinology*, 138:2900-2908, 1997.
72. WANG M, SEIPPEL L, PURDY RH, BACKSTRÖM T: Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5-alpha-pregnano-3,20 dione and 3-alpha-pregnean-20-one. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:1076-1082, 1996.
73. WEISSMAN NM, OLFSON M: Depression in women-implications for healthcare research. *Science*, 269:799-801, 1995.
74. WONG M, THOMPSON TL, MOSS RL: Nongenomic actions of estrogen in the brain: physiological significance and cellular mechanism. *Crit Re Neurobiol*, 10:189-203, 1996.
75. YONKERS KA, KANDO JC, COLE JO: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry*, 149:587-595, 1992.
76. ZLOTNICK C, SHEA M, PILKONIS P: Gender, type of treatment, dysfunctional attitudes, social support, life events and depressive symptoms over naturalistic follow-up. *Am J Psychiatry*, 15:1021-1027, 1996.
77. ZWEIFEL JE, O'BRIEN WH: A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology*, 22:189-212, 1997.

**RESPUESTAS DE LA SECCION  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

1. c
2. b
3. a
4. e
5. b
6. d
7. b
8. a
9. d
10. a
11. c