

Regulación de la neurogénesis hipocámpica por los estrógenos: su relación con la depresión

Nelly Maritza Vega-Rivera,^{1,2} José Alonso Fernández-Guasti,² Gerardo Bernabé Ramírez-Rodríguez,³ Mario Castro-García,¹ Erika Estrada-Camarena¹

Artículo original

SUMMARY

Estrogens produce a wide range of biological effects throughout the body, including the Central Nervous System (CNS). In the brain, besides acting as neuroprotective agents, estrogens play an important role in many neuronal processes and certain psychiatric disorders such as depression.

The precise mechanism by which estrogens induce their positive effects on depressive disorders has not been elucidated; however, it is known that estrogens act on the CNS through the activation of specific receptors. These actions occur in genomic and non-genomic mechanisms through the modulation of synthesis and metabolism of neurotransmitters, neuropeptides, neurosteroids and influencing the morphological features of neurons and synaptic function. In addition, it is known that estrogens can act as modulators of processes related to neuroplasticity and neurogenesis.

Adult hippocampal neurogenesis is a neuroplastic process that is affected by antidepressant drugs. These drugs increase the number of new neurons following a temporal course that correlates within the time in which antidepressants cause a behavioral improvement in rodents and in humans. Interestingly, whereas the behavioral antidepressant effects require 2-4 weeks to appear, after treatment initiation, estrogen reduce the depressive-like behavior and induce cell proliferation in terms of days. Thus, antidepressant drugs and the estrogens replacement during the adulthood could influence in a similar manner the new neuron formation.

Furthermore, recent works have indicated that the combination of antidepressants plus estrogens could exert beneficial actions at lower doses of estrogens (physiological range). This evidence is important due to the combination of non-effective doses of antidepressants plus estrogens could decrease the side-effects of both compounds, and facilitate the behavioral action of antidepressant drugs shortening the latency to onset their action.

The present review discusses recent information about the implication of estrogens in depression, and on their effects as positive regulators of new neuron formation in the adult hippocampus. In addition, we will review the possible implication of last effect of estrogens on their antidepressant effects.

Key words: Estrogens, depression, adult neurogenesis, stress, antidepressants.

RESUMEN

Los estrógenos producen una amplia gama de efectos biológicos en todo el cuerpo, incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC). En el cerebro, además de actuar como agentes neuroprotectores, los estrógenos desempeñan un papel importante en la regulación de procesos neuronales constituyéndose así como posibles factores relacionados con la etiología de algunos trastornos neuropsiquiátricos, tales como la depresión.

Durante los últimos años se ha generado evidencia de la relación existente entre los niveles fisiológicos de los estrógenos y el desarrollo de episodios depresivos.

Por otra parte, los estrógenos tienen un papel importante en la inducción de cambios a nivel de la plasticidad neuronal y de la neurogénesis en el hipocampo adulto. A este respecto se ha observado que los estrógenos regulan el desarrollo, la maduración y la supervivencia de las nuevas neuronas en el cerebro adulto, de la misma manera que lo hacen los tratamientos antidepressivos. Los efectos de los estrógenos sobre la neurogénesis y la plasticidad neuronal podrían estar regulados por los receptores de estrógenos, tanto el receptor alfa (RE α), como el receptor beta (RE β). Ambos subtipos de receptores se expresan en el hipocampo del cerebro adulto. Así mismo, el hipocampo es una estructura que participa en procesos cognitivos y de memoria y existe evidencia que muestra su participación en la etiología de la depresión y sobre el efecto de los fármacos antidepressivos. La neurogénesis ha sido considerada como un proceso dinámico por medio del cual se forman neuronas funcionales. De tal modo que este proceso también involucra los eventos de supervivencia, maduración dendrítica y axonal, así como el establecimiento de conexiones sinápticas para la integración final de las nuevas neuronas en los circuitos neuronales existentes, eventos que son modulados por los fármacos antidepressivos.

En el presente artículo se revisa información reciente acerca de los efectos de los estrógenos sobre la depresión y sobre su relación con la neurogénesis hipocámpica.

Palabras clave: Estrógenos, depresión, neurogénesis, estrés, antidepressivos.

¹ Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Dirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Laboratorio de Farmacología Conductual, Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN.

³ Laboratorio de Neurogénesis, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correspondencia: Dra. Erika Estrada Camarena. Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Dirección de Neurociencias. INPRFM, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, DF. Teléfono: +52 (55) 4160-5053. E-mail: estrada@imp.edu.mx

Recibido primera versión: 14 de diciembre de 2010. Segunda versión: 24 de febrero de 2012. Tercera versión: 27 de marzo de 2012. Aceptado: 30 de marzo de 2012.

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno afectivo que se presenta como respuesta a una variedad de factores biológicos, genéticos y psicosociales que actúan como estresores, que en conjunto aumentan la vulnerabilidad de un individuo a padecerla. Actualmente está bien establecido que existen diferencias de género en la prevalencia de dicho trastorno, siendo las mujeres quienes más la padecen.¹⁻³ La diferencia en la proporción en la que se presentan los trastornos neuropsiquiátricos entre hombres y mujeres, y las observaciones derivadas de estudios preclínicos y clínicos acerca de los tratamientos de reemplazo hormonal, han sugerido que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la depresión en las mujeres, así como en su tratamiento.

El mecanismo por el cual los estrógenos disminuyen los síntomas depresivos no ha sido del todo elucidado. Así, se propone la participación de receptores a estrógenos (RE) intracelulares (RE de tipo α y RE de tipo β) y membranales (REm), (*vide infra*) en la regulación de la neurotransmisión monoaminérgica y la modulación del proceso neurogénico y la plasticidad neuronal. La regulación de estos procesos podría establecerse de manera simultánea por medio de la activación de genes cuya expresión en el hipocampo se ve alterada en uno y otro sentido tanto por el estrés como por los tratamientos antidepressivos.^{4,5}

ESTRÓGENOS Y DEPRESIÓN

Los estudios epidemiológicos muestran que la depresión es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentes e incapacitantes a nivel mundial, siendo las mujeres quienes más la padecen, ya que por cada hombre hay tres mujeres que la sufren.⁶⁻⁸ Esta diferencia ha sugerido que las hormonas gonadales pueden incidir en la frecuencia con la que se presenta esta enfermedad en el humano.⁹ Algunos estudios clínicos han encontrado que la prevalencia de la depresión aumenta notablemente durante períodos en donde se presentan cambios bruscos en los niveles hormonales tales como el final del ciclo menstrual, el período post-parto y el período de transición a la menopausia.^{5,10-13} De tal modo que se ha reportado que cerca del 5% de las mujeres presentan depresión durante el período premenstrual; alrededor del 5% inicia un período depresivo mayor no psicótico inmediatamente después del parto, y aproximadamente el 2% desarrolla trastornos afectivos psicóticos.⁸ Otras investigaciones indican también que los estrógenos disminuyen los síntomas depresivos asociados con los cambios endocrinos por los que cursa la mujer a lo largo de su vida. Por ejemplo, se ha reportado que después de una terapia de restitución hormonal con estrógenos los síntomas depresivos disminuyen rápidamente en mujeres con síndrome premenstrual, con depresión post-parto y en peri-menopáusicas.¹⁰⁻¹⁴

De la misma manera, estudios pre-clínicos han revelado la participación de los estrógenos en la depresión experimental. En este sentido se ha observado que las oscilaciones en los niveles de E_2 y progesterona a lo largo del ciclo estral modifican la conducta de tipo depresivo en los roedores. Por ejemplo, en la fase de diestro, en donde los niveles de hormonas gonadales son bajos en comparación con otras fases del ciclo, las ratas presentan un aumento en la conducta de tipo depresivo en el modelo de la prueba de nado forzado (PNF).^{15,16} En cambio, las ratas que se encuentran en la fase tardía de proestro, en donde los niveles hormonales se encuentran aumentados, muestran menos conductas de este tipo.¹⁶ De igual manera, utilizando un modelo de depresión post-parto se ha observado que la supresión brusca de las hormonas estradiol y progesterona produce el aumento de la conducta de tipo depresivo en la PNF,¹⁷⁻¹⁹ y este efecto puede revertirse con la administración crónica de estradiol.¹⁷ Resultados semejantes se han encontrado con otros modelos de depresión como el de la suspensión de la cola y el estrés crónico moderado.^{20,21} Además, la administración de E_2 o progesterona a ratas ovariectomizadas (OVX) reduce la expresión de la conducta de tipo depresivo en la PNF (inmovilidad).²²⁻²⁵ Este efecto es similar al que producen los fármacos antidepressivos en la misma prueba.²²⁻²⁵

El mecanismo por medio del cual los estrógenos ejercen un efecto tipo antidepressivo no ha sido del todo elucidado pero algunos datos de la bibliografía sugieren un mecanismo complejo en el que posiblemente intervienen tres participantes: los receptores a estrógenos, las monoaminas y la neurogénesis.

LOS ESTRÓGENOS

Durante los últimos años se ha generado evidencia que sugiere que los estrógenos regulan múltiples funciones biológicas en todo el cuerpo.

Los estrógenos producen en general una amplia gama de efectos biológicos, incluyendo acciones sobre el SNC. Mediante la estimulación de RE generan el crecimiento y el desarrollo de la vagina, el útero y los oviductos.²⁶ De igual manera contribuyen al agrandamiento de las mamas, al moldeado de los contornos corporales y al desencadenamiento del brote de crecimiento puberal tanto en huesos largos, como de vello axilar y púbico. En el SNC los estrógenos actúan de forma importante por medio de mecanismos genómicos (receptores intracelulares) y no genómicos (receptores membranales) modulando la síntesis, liberación y metabolismo de neurotransmisores, neuropéptidos y neuroesteroides.²⁷ También pueden actuar como moduladores de procesos relacionados con la plasticidad sináptica, el desarrollo neuronal²⁸⁻³¹ y como reguladores de ciertas funciones cerebrales tales como la conducta, la memoria y la cognición.

LOS RECEPTORES A ESTRÓGENOS

Dentro de las acciones de los estrógenos en el SNC se distinguen cuando menos dos mecanismos de acción: el clásico o genómico y el no genómico. El mecanismo de acción genómico, cuyas acciones biológicas requieren horas e incluso días para ser observadas, es mediado por la unión del estrógeno al RE citoplasmático formando un complejo que se trasloca al núcleo donde funcionan como factores de transcripción (figura 1).³² Existen dos tipos de receptores intracelulares a estrógenos, los RE α y los RE β , los cuales a pesar de presentar homología en su dominio de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN), tienen diferencias importantes en el sitio de unión a la hormona siendo estas diferencias las responsables de que posean una afinidad de unión a diferentes compuestos esteroidales.^{33,34} Estudios de hibridación *in situ* e inmunohistoquímica han revelado que ambos subtipos de RE se encuentran distribuidos en el hipocampo³⁵⁻³⁹ que es una estructura del sistema límbico que ha sido relacionada tanto con la etiología como con el tratamiento de la depresión^{34,40} y en donde se sabe que acontece de forma constitutiva la formación de neuronas nuevas en el cerebro adulto.^{41,42}

LOS ESTRÓGENOS Y LA NEUROGÉNESIS

Además de los efectos de tipo antidepressivo atribuidos a los estrógenos, se sabe ahora que estas hormonas actúan como reguladores positivos en la generación de nuevas neuronas en el hipocampo del cerebro adulto.⁴³⁻⁴⁵

La formación de células de nueva generación en el GD del hipocampo fue reportada en los años sesenta por Altman.⁴⁶ Esta evidencia sentó las bases para demostrar la existencia del desarrollo neuronal en el adulto. Este proceso está conformado por varios eventos entre los que se encuentran: la división de las células madre, la proliferación de los neuroblastos, la migración y la sobrevivencia celular, la maduración dendrítica y la elongación axonal, así como por el establecimiento de conexiones sinápticas funcionales para que estas neuronas de nueva generación se integren a los circuitos neuronales existentes (figura 1).^{42,47} Dada la participación de diversos eventos en el desarrollo neuronal en el hipocampo del cerebro adulto, este proceso es regulado de forma fina por diversos factores como los neurotransmisores, los factores de crecimiento y las neurotrofinas, así como por algunas hormonas como los estrógenos y los glucocorticoides.

De forma particular, el E₂ altera de manera dinámica la neurogénesis en el GD del hipocampo.^{43,45,48} El estradiol tiene la capacidad de aumentar la proliferación celular en el GD de roedores hembra adultos^{44,49} y de inhibir la muerte celular,⁵⁰ así como de inducir un incremento tanto en las sinápsis como en el número de espinas dendríticas en las neuronas del hipocampo.³¹ No obstante, cabe señalar que estos

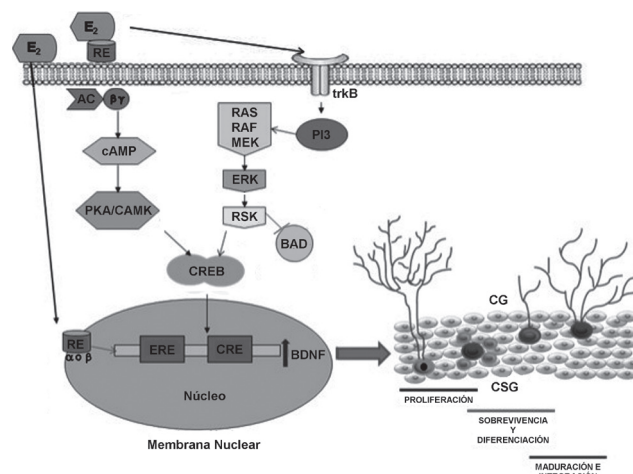


Figura 1. Representación del mecanismo de acción de los estrógenos sobre el proceso de la neurogénesis. El efecto de los estrógenos ha sido ligado a la activación tanto de mecanismos asociados a RE β o α , localizados en el citoplasma y mecanismos no genómicos que involucran a receptores a estrógenos membranales como el RE X. Ambos mecanismos involucrados directa o indirectamente en la activación del elemento de respuesta a estrógenos y la expresión de neurotrofinas (BDNF) involucradas en la proliferación, diferenciación y sobrevivencia neuronal en GD. CRE=elemento de respuesta del adenosin monofosfato cíclico; CREB=elemento de unión de respuesta del AMPc; ERE=elemento de respuesta a estrógenos; BDNF=factor neurotrófico derivado del cerebro. Modificado de Kemperman et al., 2004; Estrada-Camarena et al., 2010.

cambios plásticos dependen, a la vez, de diversos factores entre los que se encuentran los niveles de estradiol, el tiempo que dura el tratamiento con estrógenos, del tiempo de evaluación posterior al tratamiento, el sexo del sujeto⁴⁹ y al periodo en el que se inicia la restitución hormonal después de la eliminación de la gónada.⁵¹ Así, se ha visto que una exposición aguda (2-4 h) al estradiol induce un aumento en la proliferación celular, mientras que una exposición crónica (14 días), además de favorecer la proliferación, previene la muerte celular.^{45,52} Se ha demostrado también que dependiendo del estado endocrino de la rata hembra, los niveles de proliferación celular son mayores que en individuos del sexo masculino.^{43,53} Por ejemplo, en la fase de proestro, en la que los niveles de estradiol y progesterona se encuentran elevados, la proliferación celular es mayor que en ratas macho.⁴³ Aunado a esto, el tiempo post-ovariectomía, es decir el tiempo posterior al retiro de la fuente de hormonas gonadales, puede estar regulando el evento de proliferación celular. Así, se ha visto que en ratas OVX el estradiol administrado durante dos semanas, pero no cuatro, después de la cirugía, induce un aumento en la proliferación celular.^{51,54} Por lo tanto es posible sugerir que los niveles fisiológicos de estradiol regulan la neurogénesis hipocámpica.

A este respecto se ha considerado que parte de las acciones del E₂ sobre la proliferación celular están mediadas por los RE, tanto α como β , debido a que en ambos subtipos de receptores, además de haber sido localizados en el

giro dentado de la rata, se ha visto que después de un tratamiento con estradiol las células que expresan Ki-67 (un marcador endógeno de la proliferación celular) co-expresan el ácido ribonucleico (ARN) tanto del RE α como del RE β ,⁵⁵ posiblemente debido a mecanismos independientes de los receptores a estrógenos clásicos, ya que se ha observado que el antagonista a estos receptores, el ICI 182,780, no cancela completamente el aumento de la proliferación celular inducida por el E₂.³⁸ De igual manera se ha visto que ni los agonistas a los RE α ni los agonistas a los RE β son capaces de aumentar la proliferación celular en el mismo grado que lo hace el E₂ *per se*.⁵⁴ Esto sugiere que el E₂ podría estar activando mecanismos adicionales a los activados por los RE que podrían estar modulando algunos aspectos de la neurogénesis y que posiblemente esto esté relacionado con su efecto de tipo antidepressivo. De hecho se reporta que el RE β es el responsable de las acciones antidepressivas del E₂. También se sabe que el E₂ puede activar cascadas de señalización intracelular como la del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la del trifosfato de inositol (IP₃), las cuales se activan en respuesta a los tratamientos antidepressivos e inducen activación de la proteína que se une al elemento de respuesta al AMPc (CREB) y, en consecuencia, la expresión de neurotrofinas tales como el factor neuronal derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés),⁵⁶⁻⁵⁸ el cual se sabe que promueve la diferenciación y sobrevivencia neuronal en el cerebro adulto⁵⁸ (figura 1).

La depresión y su relación con la neurogénesis

El estrés es la respuesta del organismo ante eventos adversos conocidos como estresores. Para ello el organismo responde mediante la activación de diversos mecanismos tales como el aumento del tono vascular, la rápida disposición de energía y la supresión de actividades anabólicas, alertando de esta forma sobre la alteración de la homeostasis y permitiendo la adaptabilidad al medio y, por lo tanto, el restablecimiento del balance homeostático.⁵⁹ Sin embargo, cuando el estrés se presenta de forma crónica e impredecible puede llegar a alterar la fisiología cerebral de un individuo e incrementar su vulnerabilidad al grado de llevarlo a desarrollar un estado de depresión mayor⁶⁰⁻⁶² e inducir alteraciones morfológicas y funcionales en diferentes estructuras cerebrales del sistema límbico, tales como la corteza prefrontal, la amígdala y el hipocampo.⁶³⁻⁶⁷ De tal modo que el estrés es considerado como uno de los factores más importantes que pueden precipitar un episodio depresivo, así como un regulador negativo de la neurogénesis hipocámpica.^{68,69}

Recientemente se ha propuesto que una falla en la neurogénesis hipocámpica podría predisponer a los individuos a la depresión. En este sentido, algunos estudios clínicos han reportado que pacientes que sufren depresión, además de presentar una desregulación en el funcionamiento del

eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal (HHA), el cual a su vez coordina a nivel neuroendócrino las respuestas al estrés por medio de la liberación de glucocorticoides,^{59,70,71} muestran cambios morfológicos tales como la reducción en el volumen hipocámpico, en el de la corteza prefrontal, así como atrofia y pérdida neuronal.^{63,65,72-74} En algunos estudios pre-clínicos se ha reportado que diferentes tipos de estresores, tales como el estrés crónico impredecible, la restricción de movimiento, el olor a un depredador, entre otros, afectan el proceso neurogénico en el hipocampo.⁷⁵⁻⁷⁷

Aunado a lo anterior, el tratamiento crónico con antidepressivos revierte la atrofia de las dendritas de las neuronas del hipocampo causada por el estrés y favorece la neurogénesis hipocámpica.⁷⁸⁻⁸¹ Considerando lo anterior, los datos sugieren que los fármacos antidepressivos actúan a través de diferentes mecanismos siendo algunos de éstos independientes o dependientes de la neurogénesis. Así, inmediatamente después del tratamiento con antidepressivos inhibidores de la recaptura de monoaminas, por ejemplo, los niveles de neurotransmisores aumentan rápidamente. Sin embargo los efectos antidepressivos a nivel conductual se observan después de un tratamiento crónico de al menos 3-4 semanas. Este tiempo es el que requiere una neurona para formarse, integrarse y ser funcional, lo que permite sugerir que en buena parte las acciones antidepressivas de algunos fármacos requieren de este proceso.^{57,81-89}

A pesar del avance que se ha obtenido en relación a los efectos de los estrógenos sobre la plasticidad neuronal (remodelación dendrítica y/o formación de neuronas) y su mecanismo de acción como agentes antidepressivos, aún se requiere de trabajo adicional para evaluar si tal efecto antidepressivo está asociado a un proceso neurogénico o a un proceso de plasticidad neuronal, como ocurre con los antidepressivos. Más aún, en estudios preclínicos la combinación de fármacos antidepressivos como la fluoxetina y la desipramina con estrógenos acorta la latencia para observar un efecto antidepressivo.^{90,91} Esto último podría generar beneficios a diferentes niveles, tanto en la reducción de los efectos secundarios de los estrógenos como en los de los fármacos antidepressivos, así como la obtención de un efecto antidepressivo en tiempos más breves.

Con base en lo anterior es factible considerar que los efectos antidepressivos y facilitadores de los estrógenos estén relacionados con la regulación de las diferentes etapas de la neurogénesis y con los cambios en la remodelación dendrítica en neuronas localizadas en otras áreas del sistema límbico.⁹²

CONCLUSIONES

Los trastornos neuropsiquiátricos son el resultado de situaciones multifactoriales, siendo el estrés uno de los factores que los pueden desencadenar, en especial la depresión. Dado que la ausencia de estrógenos afecta no sólo a

la conducta sino también a la neurogénesis hipocámpica, es posible que los estrógenos ejerzan un papel relevante para prevenir o reducir los síntomas de la depresión. Además, la administración de estrógenos revierte o protege al cerebro de los efectos del estrés, favorece la formación de neuronas en el hipocampo y la remodelación dendrítica y de las espinas dendríticas, lo que podría tener repercusiones importantes en la prevención del desarrollo de la depresión en etapas de mayor vulnerabilidad como el periodo de transición a la menopausia.

Sin embargo, también es necesario considerar que los efectos tróficos de los estrógenos también incluyen tejidos periféricos (por ejemplo, el útero y las glándulas mamarias), lo cual podría resultar en un efecto adverso. Por ello resulta importante la exploración de otros compuestos estrogénicos, de sus efectos conductuales, neurogénicos y neuroplásticos a dosis bajas y con esquemas de administración cortos, así como el estudio de los mecanismos que participan en la regulación del efecto de los fármacos antidepressivos.

REFERENCIAS

- Gutierrez-Lobos K, Scherer M, Anderer P, Katschnig H. The influence of age on the female/male ratio of treated incidence rates in depression. *BMC Psychiatry* 2002;2:3.
- Sloan DM, Kornstein SG. Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:581-594.
- Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences-Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e15-22.
- Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Gustafsson JA. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 1998;19:253-286.
- Mehra RD, Sharma K, Nyakas C, Vij U. Estrogen receptor alpha and beta immunoreactive neurons in normal adult and aged female rat hippocampus: a qualitative and quantitative study. *Brain Res* 2005;1056:22-35.
- Caraveo-Arduaga J, Colmenares E, Saldívar G. Estudio clínico-epidemiológico de los trastornos depresivos. *Salud Mental* 1999;22:7-17.
- OMS. Cincuenta y cinco Asamblea Mundial de la Salud. *Salud Mental: respeta al llamamiento a favor de la acción 2002*. OMS. Programa Mundial de Acción en Salud Mental mhGAP.
- Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. [Prevalence and diagnosis of depression in Mexico]. *Salud Publica Mex* 2005;47(Supl 1):S4-11.
- Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs* 2001;15:797-817.
- Hendrick V, Altschuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics* 1998;39:93-101.
- Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observation from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-232.
- Halbreich U, Endicott J, Goldstein S, Nee J. Premenstrual changes and changes in gonadal hormones. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74:576-586.
- Teixeira C, Figueiredo B, Conde A, Pacheco A et al. Anxiety and depression during pregnancy in women and men. *J Affective Disorders* 2009;119:142-148.
- Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:332-336.
- Frye CA, Walf AA. Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. *Horm Behav* 2002;41:306-315.
- Frye CA, Wawrzycki J. Effect of prenatal stress and gonadal hormone condition on depressive behaviors of female and male rats. *Horm Behav* 2003;44:319-326.
- 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.
- 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.
- Lagunas N, Calmarza-Font I, Diz-Chaves Y, García-Segura LM. Long-term ovariectomy enhances anxiety and depressive-like behaviors in mice submitted to chronic unpredictable stress. *Home Behav* 2010;58(5):786-791.
- Bernardi F, Cairolì S, D'Aurizio C, De Rosa A et al. [Double-blind comparative study of alprazolam (Xanax) and amitriptyline in the treatment of anxiety associated with depression]. *Minerva Psichiatr* 1988;29:203-210.
- 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.
- 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.
- 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.
- Consiglio AR, Ramos ALLP, Henriques JAP, Picada JN. DNA brain damage after stress in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2010;34:652-656.
- Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Hernandez-Aragon, Picazo O. Long-term modulates the antidepressant-like action of estrogens, but not of antidepressant. *J Pharmacology* 2011:1-13.
- Williams CL, Stancel GMG. Estrógenos y progestágenos. En: Goodman, Gilman (eds.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996; pp. 1497-1529.
- Alonso-Solis R, Abreu P, Lopez-Coviella I, Hernandez G et al. Gonadal steroid modulation of neuroendocrine transduction: a transynaptic view. *Cell Mol Neurobiol* 1996;16:357-382.
- Nilssen O. [Dynamic mutations in hereditary neurodegenerative disorders]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;119:3021-3027.
- Brake WG, Alves SE, Dunlop JC, Lee SJ et al. Novel target sites for estrogen action in the dorsal hippocampus: an examination of synaptic proteins. *Endocrinology* 2001;142:1284-1289.
- McEwen B, Akama K, Alves S, Brake WG et al. Tracking the estrogen receptor in neurons: implications for estrogen-induced synapse formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:7093-7100.
- Lee SJ, Campomanes CR, Sikat PT, Greenfield AT et al. Estrogen induces phosphorylation of cyclic AMP response element binding (pCREB) in primary hippocampal cells in a time-dependent manner. *Neuroscience* 2004;124:549-560.
- Osterlund M, Kuiper GG, Gustafsson JA, Hurd YL. Differential distribution and regulation of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA within the female rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998;54:175-180.
- Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Gustafsson JA. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 1998;19:253-286.
- Osterlund MK, Hurd YL. Estrogen receptors in the human forebra-

- in and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 2001;64:251-267.
35. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1997;388:507-525.
 36. Mehra RD, Sharma K, Nyakas C, Vij U. Estrogen receptor alpha and beta immunoreactive neurons in normal adult and aged female rat hippocampus: a qualitative and quantitative study. *Brain Res* 2005;1056:22-35.
 37. Weiland NG, Orikasa C, Hayashi S, McEwen BS. Distribution and hormone regulation of estrogen receptor immunoreactive cells in the hippocampus of male and female rats. *J Comp Neurol* 1997;388:603-612.
 38. Milner TA, Ayoola K, Drake CT, Herrick SP et al. Ultrastructural localization of estrogen receptor beta immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J Comp Neurol* 2005;491:81-95.
 39. Herrick SP, Waters EM, Drake CT, McEwen BS et al. Extranuclear estrogen receptor beta immunoreactivity is on doublecortin-containing cells in the adult and neonatal rat dentate gyrus. *Brain Res* 2006;1121:46-58.
 40. Osterlund MK, Grandien K, Keller E, Hurd YL. The human brain has distinct regional expression patterns of estrogen receptor alpha mRNA isoforms derived from alternative promoters. *J Neurochem* 2000;75:1390-1397.
 41. Cameron HA, Tanapat P, Gould E. Adrenal steroids and N-methyl-D-aspartate receptor activation regulate neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats through a common pathway. *Neuroscience* 1998;82:349-354.
 42. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci* 2004;27:447-452.
 43. Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci* 1999;19:5792-5801.
 44. Ormerod BK, Galea LA. Reproductive status influences the survival of new cells in the dentate gyrus of adult male meadow voles. *Neurosci Lett* 2003;346:25-28.
 45. Barker JM, Galea LA. Repeated estradiol administration alters different aspects of neurogenesis and cell death in the hippocampus of female, but not male, rats. *Neuroscience* 2008;152:888-902.
 46. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965;124:319-335.
 47. Zhao Z, Sun P, Chauhan N, Kaur J et al. Neuroprotection and neurogenesis: modulation of cornu ammonis 1 neuronal survival after transient forebrain ischemia by prior fimbria-fornix deafferentation. *Neuroscience* 2006;140:219-226.
 48. Galea LA. Gonadal hormone modulation of neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rodents. *Brain Res Rev* 2008;57:332-341.
 49. Galea LA, Spritzer MD, Barker JM, Pawluski JL. Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult. *Hippocampus* 2006;16:225-232.
 50. Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW et al. Estradiol is a protective factor in the adult and aging brain: understanding of mechanisms derived from in vivo and in vitro studies. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37:313-319.
 51. Tanapat P, Hastings NB, Gould E. Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose- and time-dependent manner. *J Comp Neurol* 2005;481:252-265.
 52. Ormerod BK, Galea LA. Reproductive status influences cell proliferation and cell survival in the dentate gyrus of adult female meadow voles: a possible regulatory role for estradiol. *Neuroscience* 2001;102:369-379.
 53. Galea LA, McEwen BS. Sex and seasonal differences in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuroscience* 1999;89:955-964.
 54. Perez-Martin M, Azcoitia I, Trejo JL, Sierra A et al. An antagonist of estrogen receptors blocks the induction of adult neurogenesis by insulin-like growth factor-I in the dentate gyrus of adult female rat. *Eur J Neurosci* 2003;18:923-930.
 55. Mazzucco CA, Lieblich SE, Bingham BI, Williamson MA et al. Both estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta agonists enhance cell proliferation in the dentate gyrus of adult female rats. *Neuroscience* 2006;141:1793-1800.
 56. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:597-606.
 57. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539-7547.
 58. Memberg SP, Hall AK. Proliferation, differentiation, and survival of rat sensory neuron precursors in vitro require specific trophic factors. *Mol Cell Neurosci* 1995;6:323-335.
 59. Heuser I, Deuschle M, Luppa P, Schweiger U et al. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3130-3133.
 60. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
 61. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann NY Acad Sci* 2004;1032:1-7.
 62. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:463-475.
 63. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824-827.
 64. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-249.
 65. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516-1518.
 66. Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 2002;125:1428-1449.
 67. McEwen. Stress, sex, and neural adaptation to a changing environment: mechanisms of neuronal remodeling. *Ann NY Acad Sci* 2010;1204(Suppl.)E38-59.
 68. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:837-841.
 69. Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:693-699.
 70. Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12320-12322.
 71. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3908-3913.
 72. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:732-739.
 73. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V et al. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:952-959.
 74. Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 1996;16:3534-3540.
 75. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, Galea LA et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17:2492-2498.
 76. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1562-1571.
 77. Baran SE, Campbell AM, Kleen JK, Foltz CH et al. Combination of high fat diet and chronic stress retracts hippocampal dendrites. *Neuroreport* 2005;16:39-43.

78. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-9110.
79. Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse* 2001;42:151-163.
80. Encinas JM, Vahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8233-8238.
81. Wang JW, David DJ, Monckton JE, Battaglia F et al. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci* 2008;28:1374-1384.
82. Kreiss DS, Lucki I. Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:866-876.
83. Duman RS, Malberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 1999;46:1181-1191.
84. Takahashi M, Terwilliger R, Lane C, Mezes PS et al. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP-specific phosphodiesterase 4A and 4B isoforms. *J Neurosci* 1999;19:610-618.
85. Linner L, Arborelius L, Nomikos GG, Bertilsson L et al. Locus coeruleus neuronal activity and noradrenaline availability in the frontal cortex of rats chronically treated with imipramine: effect of alpha 2-adrenoceptor blockade. *Biol Psychiatry* 1999;46:766-774.
86. Blier P. Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Supl 4):7-11.
87. Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C et al. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neurosci* 2000;20:4030-4036.
88. Conti AC, Cryan JF, Dalvi A, Lucki I et al. cAMP response element-binding protein is essential for the upregulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs. *J Neurosci* 2002;22:3262-3268.
89. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12796-12801.
90. Estrada-Camarena E, Fernandez-Guasti A, Lopez-Rubalcava C. Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173:139-145.
91. Estrada-Camarena E, Vega-Rivera NM, Berlanga C, Fernandez-Guasti A. Reduction in the latency of action of antidepressants by 17 beta-estradiol in the forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;201:351-360.
92. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 2009;14(8):764-773.

Artículo sin conflicto de intereses