

HORMONAS SEXUALES Y CONDUCTA

Dr. Leonel Tesler, Dr. Pablo Arias

1- Introducción

La idea de que las hormonas determinan la conducta está arraigada con fuerza en el imaginario social. Es común escuchar que los cambios comportamentales y anímicos que se experimentan en la pubertad, la perimenopausia y a lo largo del ciclo menstrual se deben al aumento o la disminución de tal o cual hormona. Desde el mismo discurso médico empleamos a menudo la hipótesis hormonal para responder a las dudas de nuestros pacientes o para calmar nuestra incertidumbre ante lo desconocido. ¿En qué nos basamos? ¿Con qué argumentos contamos para sostener ese tipo de explicaciones? El objetivo de esta revisión será, precisamente, indagar los mecanismos a través de los cuales las hormonas gonadales, en especial los estrógenos y los progestágenos, podrán ejercer sus efectos sobre la conducta humana.

Antes de comenzar, nos parece necesario recordar que la mayor parte de la información concerniente a la psiconeuroendocrinología proviene de trabajos de experimentación con animales no humanos. Allá por 1849, Berthold inauguró la endocrinología haciendo que un gallo capón recuperase el canto y la conducta masculinos cuando los testículos de un congénere le fueron implantados en la cavidad abdominal¹. Cuarenta años más tarde, Brown-Séquard apostó a reproducir estos hallazgos en su persona al inyectarse extractos testiculares de cobayos y perros con el fin de paliar los efectos del envejecimiento². Siguiendo el mismo tipo de razonamiento, hace poco más de 20 años, se intentó explicar la orientación sexual de las personas a partir de las concentraciones de estradiol o testosterona³.

Considerando que el sujeto humano es un ser inserto en la cultura, y que los mecanismos que determinan su conducta son mucho más complejos que en el resto de las especies, creemos que la extrapolación de los resultados obtenidos en roedores o primates es por lo menos audaz.

Tomemos como ejemplo la conducta sexual. La rata hembra ovariectomizada carece de ella. No demuestra ningún interés por el sexo opuesto ni por ningún otro sexo. Si un macho se le acerca, ni siquiera lo rechaza, lo ignora. Con la sola inyección subcutánea de estradiol y progesterona se desencadena lo que se conoce como procepción, que es un conjunto de movimientos tendientes a obtener la atención del

macho. También se desinhibe el reflejo sensoriomotor de la lordosis que, a partir de la estimulación de los flancos por parte del macho, lleva a la hembra a la posición receptiva estereotipada para la penetración. Si quisiéramos esbozar una comparación con lo que sucede en las mujeres, debiéramos tal vez comenzar por señalar que no existe para ellas una posición receptiva estereotipada para la penetración y que sería imposible delimitar el conjunto de movimientos tendientes a obtener la atención del macho. La variación intersubjetiva inherente a lo humano también aparece ante el cese de la función gonadal. Los resultados de las numerosas investigaciones que indagaron la motivación y la actividad sexuales en mujeres que habían atravesado su menopausia no brindan ningún dato definitivo^{4,5}. Tampoco se pudieron definir los efectos que la terapia de reemplazo hormonal pudiera tener en este plano.

A pesar de las diferencias planteadas y de lo inconveniente de la extrapolación a discreción, hay ciertas cosas que con la tecnología disponible a la fecha no se pueden averiguar sin procedimientos invasivos y drásticos, no aplicables a las personas. Por eso, nos veremos obligados a utilizar experimentos con animales como guía para intentar construir hipótesis acerca de ciertos mecanismos.

Nuestro recorrido comenzará por una breve descripción de los mecanismos de acción de los estrógenos y de los progestágenos. En esta primera sección también rastrearemos la localización de los receptores para estas hormonas en el sistema nervioso central (SNC). En la sección central nos ocuparemos de algunos sistemas de neurotransmisión relacionados con la conducta y de cómo su actividad puede ser modulada por estrógenos y progestágenos. Luego intentaremos aplicar esa información a la comprensión de algunas situaciones clínicas típicamente relacionadas con el status endocrino. Para terminar, delinearemos algunas conclusiones y, sobre todo, buscaremos plantear algunos interrogantes sobre el tema que nos atañe y su vigencia en la práctica.

2. Mecanismos de acción de los estrógenos y los progestágenos

Tradicionalmente, los efectos de los esteroides se dividen en genómicos y no genómicos. Una manera de diferenciarlos es cronológica. Los primeros son de

aparición tardía y duración prolongada, mientras que los no genómicos son los de aparición inmediata y corta duración⁶. Otra manera de distinguirlos es mediante el agregado de un inhibidor de la transcripción, como la actinomicina D, al medio. Así, los efectos genómicos quedarían anulados, mientras que los no genómicos no sufrirían modificaciones⁷.

Desde que, a principios de la década de 1960, se descubrieran los receptores intracelulares para esteroides, toda la atención estuvo centrada en ellos. Son proteínas con un dominio de unión al ligando, otro de unión al ADN y varios reguladores de la transcripción que se distribuyen a lo largo de la molécula. Al unírseles su ligando específico, estos receptores sufren cambios conformacionales a partir de la disociación de moléculas chaperonas y se translocan al núcleo. Allí actúan sobre sitios respondedores localizados en las zonas promotoras de los genes. Este fue el único mecanismo de acción que se aceptó para las hormonas derivadas del colesterol durante mucho tiempo. Nadie recordó en casi 20 años que Hans Selye había descrito en 1941 los efectos anestésicos casi inmediatos que ejerce la progesterona⁶.

Cuando la mirada de los investigadores volvió a posarse en los efectos rápidos de las hormonas esteroideas, se instauró la idea de que los efectos genómicos dependerían exclusivamente de los receptores intracelulares, mientras que sitios de unión para esteroides en la membrana plasmática serían los encargados de desencadenar los efectos no genómicos. Esos primeros trabajos se centraron en la regulación alostérica de receptores acoplados a canales iónicos. Más adelante se descubriría que ciertas acciones de los esteroides involucraban el acople con proteínas G, con la consecuente cascada de segundos mensajeros⁸. Así, la regulación génica también podría darse indirectamente, a través de proteínas que se unen al ADN respondiendo, por ejemplo, al adenosin monofosfato cíclico (AMPc)⁹.

En la actualidad, se aceptan como válidos todos los mecanismos de acción mencionados¹⁰. Hablar de la supremacía de uno sobre otro, en especial a nivel del sistema nervioso, sería desoír la evidencia experimental acumulada en las últimas dos décadas. A continuación, haremos un breve repaso sobre los receptores para estrógenos y progestágenos, y sobre su distribución en el SNC.

2.1 Receptores para estrógenos

Hasta ahora se han descrito dos tipos de receptores para estrógenos. Se los de nomina α y β (ER α y ER β). La sospecha de la existencia de un segundo tipo de receptores (el que ahora conocemos

como ER β) surgió a partir de la observación de que ciertas acciones de los estrógenos se conservaban intactas en ratones que no expresaban el gen para el único receptor conocido hasta entonces (knock out para el receptor de estrógenos, ERKO). Más tarde se pudo caracterizar la estructura química del ER β en ratones¹¹ y en humanos¹².

El mecanismo de acción inicialmente postulado para ambos receptores se basa en que complejo hormona-receptor se une a determinados sitios del ADN y regula la expresión génica. Sin embargo, hace poco tiempo se descubrió que tanto ER α como ER β pueden expresarse en la membrana plasmática. Los genes que codifican para las formas intracelular y de superficie son los mismos¹³. Los dos ERs formarían parte de la familia de receptores acoplados a proteína G, pudiendo inducir la producción de AMPc y de inositol trifosfato (IP₃), la activación de las protein kinasas C y A, así como el aumento del influjo de calcio¹⁴. Para complejizar un poco más la cuestión, se puso en duda la exclusividad de ER α y ER β como receptores de membrana para estrógenos cuando se descubrió que el estradiol continuaba ejerciendo muchos de sus efectos rápidos en el hipocampo de ratones knock out para ambos ERs. Entonces surgió la hipótesis de que un receptor "huérfano" acoplado a proteína G (GPR30) sería el receptor de membrana para estrógenos¹⁴.

Los efectos biológicos resultantes de la activación de cada uno de los receptores son diferentes. Por ejemplo, mientras que las hembras y los machos knock-out para el ER α [aERKO] son infértiles y sexualmente inactivos los knock out para ER β [β ERKO] no presentan más alteraciones en la función reproductiva que una pequeña disminución en el número de crías por camada¹⁵. En los seres humanos, a partir del limitado recurso de los reportes de casos, las mutaciones y los polimorfismos en el gen que codifica para el ER α se han identificado con alteraciones en el crecimiento y la densidad óseas¹⁵ y con mayor riesgo de enfermedad vascular¹⁶. Por su parte, los defectos del ER β se relacionarían con ciertos trastornos ginecológicos¹⁷.

En la rata, la expresión de ARNm de ambos receptores, medida por RT-PCR, es similar en los ovarios y en el útero. Los sitios de mayor expresión del ER β son el ovario y la próstata, siguiendo en orden decreciente los testículos, el útero, la vejiga, los pulmones, la hipófisis y el timo. El ARNm del ER α , por su lado, aparece en grandes cantidades en los testículos, la hipófisis, el útero, los riñones y las glándulas adrenales¹⁸. Con respecto a su distribución en el SNC de la rata, estudios de hibridación in situ demostraron la presencia exclusiva del ER β en el

bulbo olfatorio, los núcleos supraóptico, paraventricular, supraquiásmico y tuberal del hipotálamo, la zona incierta, el área tegmental ventral, las células de Purkinje del cerebelo y la glándula pineal. En el núcleo ventromedial del hipotálamo y en el órgano subfornical sólo se encontró ER α . En el núcleo del lecho de la stria terminalis, los núcleos amigdaloides medial y cortical, el área preóptica, la habenula lateral, la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial, el locus coeruleus, el núcleo del fascículo solitario, el núcleo trigeminal espinal y las láminas superficiales de la médula coexpresaban los dos receptores. La expresión del ER β resultó ser mucho mayor que la del ER α en la corteza cerebral y el hipocampo¹⁹. Los estudios en humanos son menos numerosos y extensos en cuanto a regiones anatómicas abarcadas. Sin embargo, a partir del estudio del cerebro anterior de material cadavérico se pudo averiguar que el ER α predomina en el hipotálamo y en la amígdala, mientras que el ER β es el tipo de receptor mayoritario en la formación hipocámpica, la corteza entorrinal, el tálamo y el claustró²⁰. Esta distribución diferencial podría ser importante en el tema que hoy nos ocupa, pues las regiones donde es más importante la expresión del ER β están relacionadas con fenómenos cognitivos²¹, mientras que la amígdala, donde el ER α es el principal tipo de receptor, participa en el procesamiento de las emociones²².

2.2 Receptores para progesterona

El receptor para progesterona (PR) es un factor de transcripción activado por ligando que, al igual que los ER, forma parte de la superfamilia de factores de transcripción²³. Tiene la particularidad de presentarse en dos isoformas, A y B²⁴, siendo el PRA una forma trunca del PRB. Codificados por un único gen, el sitio de inicio de la transcripción es determinado por la activación de promotores específicos regulados por estrógenos²⁵. Los 164 aminoácidos que diferencian al PRB del PRA hacen que su acción biológica sea muy diferente. Mientras que el primero funciona como un activador de la transcripción, el segundo es un potente inhibidor de la actividad transcripcional del propio PRB y de los receptores para estrógenos, andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides²⁶.

La igual que los estrógenos, los mecanismos de acción de la progesterona van más allá de la interacción con sus receptores intracelulares. Ya mencionamos que, si bien se los conoce como “no clásicos”, los efectos rápidos de la progesterona fueron descritos antes del descubrimiento de la “clásica” regulación génica por parte de los esteroides. La naturaleza

lipofílica de la progesterona hizo que hasta ahora fuera imposible encontrar sus sitios concretos de unión a la membrana plasmática²⁷, si bien se han propuesto algunos candidatos, como una proteína denominada 25-Dx²⁸ o la bomba sodio/potasio ATPasa²⁹.

Uno de los efectos más estudiados de la progesterona y sus derivados sobre la membrana es la regulación de receptores acoplados a canales iónicos, como el tipo A para GABA (GABA_A)³⁰, el NMDA para glutamato³¹, el nicotínico para acetilcolina³² y el 5-HT₃ para serotonina³³. Aunque no se haya identificado aun el sitio de unión, se da por sentado que actuarían como reguladores alostéricos³⁴. Más adelante estudiaremos en detalle las modificaciones que las diferentes moléculas inducen en la actividad de estos receptores.

3- Interacciones entre estrógenos, progestágenos y sistemas de neurotransmisión involucrados en la conducta

Los determinantes de la conducta humana siguen siendo un misterio. Sin embargo, la utilización de psicofármacos de acción específica* a partir de la década de 1950³⁶ condujo a la idea de que está sometida a un control químico. Dado el carácter empírico y muchas veces casual de los descubrimientos en la farmacología de la conducta, el estudio de los mecanismos de acción y efectos biológicos de las nuevas drogas se realizaba una vez conocidos los resultados de su utilización clínica³⁷. Así, al intentar articular los resultados clínicos con los básicos, fueron surgiendo nuevas hipótesis sobre la fisiología de la mente. El siguiente caso es una clara muestra de lo que acabamos de decir.

Se observó que el tratamiento con ipronazida, un derivado de la isoniazida, mejoraba el estado de ánimo de los pacientes con tuberculosis. Al estudiar los efectos de la droga sobre las enzimas bacterianas, se descubrió que inhibía la monoaminoxidasa (MAO), que también está presente en los mamíferos y que cataliza la metabolización de las catecolaminas³⁷. De la extrapolación de ambos hallazgos, con el agregado de algunos trabajos en los que se medían las concentraciones plasmáticas de adrenalina y norepinefrina en diferentes estados emocionales, surgió la teoría del papel de las aminas biógenas en la regulación del humor³⁸.

La posibilidad de que los esteroides gonadales intervengan de alguna manera en el control químico de la conducta también surge de la observación clínica. Por ejemplo, según datos estadísticos provenientes de E.E.U.U., el 75 % de las mujeres en edad fértil

sufren de síntomas psíquicos premenstruales³⁹. A eso le podemos sumar que la prevalencia de trastornos del humor es aproximadamente el doble en mujeres que en varones, siendo más marcada la diferencia en el rango etario comprendido entre la menarca y la menopausia⁴⁰. A continuación intentaremos analizar las interacciones conocidas entre los estrógenos, los progestágenos y tres sistemas de neurotransmisión que suelen relacionarse con la conducta y el estado de ánimo: el serotoninérgico, el gabaérgico y el noradrenérgico.

3.1- Serotonina (5-HT)

La 5-HT está involucrada en una amplia variedad de funciones, como ser el humor, la memoria, la respuesta de estrés, el sueño, la termorregulación y la conducta alimentaria⁴¹. Se postula que la fisiopatología de la depresión y los trastornos de ansiedad estaría relacionada con defectos en la neurotransmisión serotoninérgica. Siempre partiendo de los núcleos del rafe, se distinguen dos grandes vías para 5-HT, una ascendente y otra descendente. La primera, de eferencias más difusas, parte de los núcleos medial y dorsal del rafe hacia la corteza frontal, el cuerpo estriado, el tálamo, la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo⁴². La segunda, va desde el núcleo caudal del rafe hasta la médula espinal⁴³.

El hallazgo de receptores intranucleares para estrógenos y progesterona en neuronas serotoninérgicas de primates no humanos⁴⁴ fue un buen indicio de que los esteroides ováricos podían modular la actividad serotoninérgica. A su vez, se vio que el tratamiento por separado con estrógenos o progesterona y la combinación de ambos producía un aumento de los niveles de esta monoamina en el núcleo dorsal del rafe y en varios núcleos del hipotálamo⁴⁴.

Al rastrear evidencias de regulación genómica por parte de estradiol y progesterona, se descubrió, en monos rhesus, que el tratamiento con estradiol producía un aumento de nueve veces en la expresión del gen que codifica para la enzima triptofano hidroxilasa (THP), paso limitante en la síntesis de 5-HT, en el núcleo dorsal del rafe. Por otro lado, se comprobó, por hibridación in situ, que el estradiol y la progesterona producían una disminución en los niveles de ARNm del transportador para la recaptación de 5-HT (SERT)⁴⁵. Este transportador es el principal instrumento para la remoción del neurotransmisor del espacio sináptico.

De entre los dieciocho receptores descriptos para 5-HT, el tipo 3 se distingue por ser el único que está acoplado a un canal iónico⁴⁶. Su activación

permite el ingreso de cationes a la célula, induciendo la rápida despolarización de su membrana⁴⁶. Se pudo comprobar que los estrógenos y la progesterona actúan como antagonistas alostéricos del receptor 5-HT₃⁴⁷. El metabolito de la progesterona alopregnanolona tiene el mismo efecto⁴⁷, mientras que la pregnanolona facilitaría la función del receptor⁴⁸. Son tantos y de tan diversa índole los efectos que los estrógenos y los progestágenos ejercen sobre los diecisiete tipos restantes de receptores que ocuparnos aquí de ellos significaría desviarnos demasiado de nuestro objetivo. El equipo de Zhu ha realizado una extensa revisión al respecto⁴⁹. Baste decir que dependen del subtipo de receptor, de la región cerebral estudiada y de la duración del tratamiento hormonal.

La clase de estudios recién descriptos son imposibles de realizar en humanos, por lo que se han buscado marcadores periféricos que reflejaran la función del sistema neural serotoninérgico. La secreción hipofisaria de prolactina, por ejemplo, es aceptada como un índice de la actividad de 5-HT. Al administrarse triptofano, precursor de 5-HT, en diferentes momentos del ciclo menstrual, se comprobó una mayor respuesta hipofisaria durante la fase lútea tardía (con altos niveles de estradiol y progesterona) que en la fase folicular temprana (con concentraciones bajas de estradiol y prácticamente en ausencia de progesterona). Esto demostraría el papel facilitador que los esteroides ováricos ejercen sobre la actividad serotoninérgica⁵⁰. Un método que promete brindar información más directa sobre esta compleja interacción es la exploración de la síntesis de 5-HT mediante tomografía por emisión de positrones (PET), pero los resultados disponibles aun resultan ambiguos^{51, 52, 53}.

3.2- Ácido- γ -aminobutírico (GABA)

El gabaérgico es el principal sistema inhibitorio del SNC de los mamíferos. No sigue una organización en forma de vías distinguibles, sino que conforma una red de interneuronas distribuidas por doquier. La importancia del tono hiperpolarizador gabaérgico se evidencia en los dramáticos cuadros clínicos relacionados con sus fallas, que van desde la epilepsia hasta la depresión mayor y los trastornos de ansiedad⁵⁴. Esto último no quiere decir que consideremos que la causa última de una depresión sea un defecto en la neurotransmisión gabaérgica, sino que a través del análisis de la evidencia empírica se ha podido establecer al menos una correlación entre los dos.

El interjuego de los estrógenos y la progesterona con este sistema de neurotransmisión es de los más estudiados. Tal vez eso se deba al papel preponderante

del GABA en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal⁵⁵ y a las no pocas variaciones cíclicas en fenómenos fisiopatológicos relacionados con la actividad gabaérgica. Las convulsiones catameniales, por ejemplo, son crisis epilépticas cuya aparición se relaciona con las fluctuaciones séricas de estrógenos y progesterona. Los episodios son más frecuentes en los días cercanos a la ovulación, coincidiendo con el pico estrogénico, y durante el período perimenstrual, momento en que las concentraciones de estrógenos son relativamente mayores a las de progesterona⁵⁶.

La sensibilidad al midazolam, una benzodiazepina, varía a lo largo del ciclo sexual en mujeres con síndrome premenstrual (PMS)⁵⁷. En el estudio que lo demostró, se observó que, a diferencia de las componentes del grupo control, las pacientes presentaban resistencia a la acción sedativa de la droga durante la fase lútea.

En un trabajo reciente donde se utilizó la espectroscopía por resonancia magnética de protones para medir los niveles corticales de GABA, se encontró un progresivo descenso de los mismos a lo largo del ciclo en mujeres sin diagnóstico psiquiátrico ni neurológico. En las que sufrían el trastorno disfórico premenstrual (PMDD), en cambio, se evidenció una evolución inversa de las concentraciones de GABA: disminuyeron durante la fase folicular y aumentaron durante la fase lútea⁵⁸.

En estudios enfocados a la fisiopatología de las convulsiones catameniales, se vio que los estrógenos tienen una acción antigabaérgica sobre las neuronas de la región CA-1 del hipocampo. A nivel de membrana, el estradiol interactuaría con el sitio de unión para esteroides del receptor GABA_A disminuyendo la conductancia al cloro, mientras que aumenta el influjo de calcio mediante la modulación positiva del receptor NMDA para glutamato. Con respecto a sus efectos intranucleares, el estradiol inhibe la síntesis de ARNm de la ácido glutámico decarboxilasa (GAD), enzima catalizadora de la síntesis de GABA, así como de las subunidades del receptor GABA_A⁵⁶.

La progesterona tendría el efecto opuesto al de los estrógenos. Su unión al receptor GABA_A trae aparejado un aumento del ingreso de cloro a la célula, mientras que actuaría como un antagonista alostérico para el receptor NMDA. Genómicamente, estimula la síntesis de GAD y de receptores para GABA⁵⁶.

El perfil progabaérgico de la progesterona y antigabaérgico del estradiol van en consonancia con las observaciones clínicas que citamos al comienzo de este apartado. En los momentos del ciclo con mayores concentraciones de estrógenos (períodos periovulatorio y perimenstrual) se manifiesta un

menor tono inhibitorio gabaérgico, dando lugar a las crisis catameniales. El patrón cíclico de las concentraciones corticales de GABA observado en las pacientes con PMDD podría explicarse por una susceptibilidad a las variaciones de hormonas gonadales.

3.3- Noradrenalina

Ya hemos mencionado, ejemplificando la lógica que guió en sus inicios a la psicofarmacología moderna, el surgimiento de la hipótesis que postula a las catecolaminas como reguladoras del estado de ánimo. Esta hipótesis, que resistió el embate del tiempo⁵⁹, avala que le dediquemos algunas líneas a la interacción entre los esteroides ováricos y la noradrenalina.

En el cerebro, los somas de las neuronas noradrenérgicas se concentran principalmente en el locus coeruleus⁶⁰. Desde allí se emiten proyecciones hacia la mayor parte de las regiones corticales y subcorticales⁶⁰. La síntesis del neurotransmisor puede producirse tanto en los somas como en las terminales presinápticas⁵⁹. Las principales enzimas implicadas son la tirosina hidroxilasa (TH), la dopamina decarboxilasa (DDC) y la dopamina β-hidroxilasa (DBH).

En el locus coeruleus del ratón, el único receptor para estrógenos que se ha podido detectar es ERβ⁶¹. Por un motivo aun desconocido, su activación por parte del estradiol estimula en las hembras la transcripción del gen que codifica para la TH, mientras que la inhibe en los machos⁶². En monas rhesus, se vio que la ovariectomía inducía un aumento de la inmunorreactividad para DBH que podía ser revertido mediante el tratamiento con estrógenos⁶³.

La regulación de la actividad adrenérgica por los esteroides ováricos no se limita a la biosíntesis del neurotransmisor. También abarca la expresión y la función de sus receptores. En el hipotálamo de la rata hembra, por ejemplo, el pretratamiento con estrógenos favorece la activación de los receptores α₁ para noradrenalina e inhibe la de los receptores β⁶⁴. La progesterona potencia este efecto mediante la reconfiguración de la cascada de transducción de señales secundaria a la activación α₁, acoplándola a la síntesis de GMPc. El efecto anti β adrenérgico tendría que ver con la fosforilación estable del receptor, lo que tendría como consecuencia el desacoplamiento de la proteína G⁶⁴.

En humanos pueden apreciarse la función de los receptores adrenérgicos mediante el estudio de los receptores α₂ en plaquetas y β₂ en neutrófilos. En la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, no se encontraron diferencias significativas en las diferentes fases del ciclo sexual de mujeres sanas. En pacientes con enfermedades psiquiátricas, incluyendo

el PMDD, se evidenciaron algunos cambios que serán descriptos en otro apartado.

3.4- Todo tiene que ver con todo

Hasta ahora, nos hemos limitado en esta sección a apreciar los efectos que los estrógenos y la progesterona ejercen sobre tres sistemas de neurotransmisión cual si éstos fuesen compartimientos estancos. Aunque tal abordaje puede resultar “didáctico”, pocas cosas hay más alejadas de la compleja realidad fisiológica del cerebro. Dedicaremos los párrafos que siguen a los diálogos cruzados que mantienen la 5-HT, el GABA y la noradrenalina en la regulación de la conducta y el estado de ánimo. Por supuesto, los esteroides ováricos no son ajenos a este interjuego.

Tomaremos en primer lugar el caso del ratón que, abducido de su colonia, es colocado en una jaula individual. Nos ayudará a ilustrar la dependencia de algunos efectos serotoninérgicos con respecto al GABA. El aislamiento representa un estímulo estresante importante para el pequeño roedor, quien desarrolla una serie de respuestas más o menos estereotipadas entre las que se cuenta un estado de hiperagresividad. Si se le administra un agonista del receptor 5-HT_{1A}⁶⁵ o una benzodiazepina, la conducta agresiva disminuye significativamente. Si al murino que recibió cualquiera de los tratamientos recién mencionados se le agrega flumazenil, antagonista benzodiazepínico, la acción antiagresiva queda anulada. Como es sabido, el principal mecanismo de acción de las benzodiazepinas es el aumento de la frecuencia de apertura de los canales de cloro acoplados a los receptores GABA_A. Ergo, estos receptores serían necesarios para que el agonista serotoninérgico pueda ejercer este efecto específico⁶⁶.

La ansiedad resistente a benzodiazepinas de los ratones knock out para el receptor 5-HT_{1A} viene a darnos cuenta de la circularidad del sistema. En estos animales la subunidad α del receptor GABA_A se expresa en mucha menor cantidad que en sus congéneres sin modificaciones genéticas, lo que determina una disminución de la afinidad por el ligando. Así, la actividad gabaérgica dependería en cierta medida de un sistema serotoninérgico preservado⁶⁷.

Para no perder de vista el tema que nos convoca, podemos señalar que tanto el GABA como la serotonina pueden regular la esteroidogénesis en el SNC. En el cerebro de la rana, el aminoácido inhibitorio inhibe la actividad de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD), enzima que cataliza la síntesis de progesterona⁶⁸. Por su parte, la 5-HT aumenta, en el

ratón, la eficiencia de la enzima 3 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 α -HSD), encargada de la producción de alopregnanolona, un metabolito de la progesterona⁶⁹. Si recordamos que la progesterona actúa como agonista alostérico del receptor GABA_A y que la alopregnanolona modula negativamente al 5-HT₃, podemos incluir los dos ejemplos citados en este párrafo dentro de sendos mecanismos de retroalimentación.

El sistema adrenérgico no es ajeno a este embrollo. El locus coeruleus recibe aferencias inhibitorias gabaérgicas, mientras que la serotonina ejerce efectos que se oponen entre sí. Estimula la liberación de NA actuando sobre el receptor 5-HT₁ y la inhibe al unirse al 5-HT₂⁵⁹. A su vez, la NA puede aumentar o disminuir la activación de las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe actuando sobre los receptores α_1 y α_2 respectivamente⁷⁰. Además, favorece la expresión de la 5 α -reductasa, enzima implicada en uno de los pasos intermedios para la síntesis de alopregnanolona⁷¹.

4- Un ejemplo

Ya hemos mencionado la altísima prevalencia de síntomas premenstruales. En la décima revisión Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE-10) su expresión patológica se agrupa bajo el rótulo de síndrome de tensión premenstrual (N94.3)⁴⁰. En la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV) se distinguen dos categorías diagnósticas. El síndrome premenstrual (PMS), por un lado, abarca los síntomas físicos (mialgia, migraña, dolor abdominal, etc.) y conductuales leves a moderados. El trastorno disfórico premenstrual (PMDD), por su parte, abarca las manifestaciones emocionales y comportamentales severas⁷². En los párrafos que siguen intentaremos articular lo que hasta ahora hemos estudiado con los cuadros clínicos en cuestión.

Desde tiempos inmemoriales se han buscado explicaciones para los cambios conductuales premenstruales. En la Grecia de Hipócrates, eran atribuidos al descenso de la sangre desde el cerebro hasta el útero. En su histórico artículo “Causas hormonales de la tensión premenstrual”, Frank⁷³ plateaba que esta enfermedad que él había bautizado se debía al exceso de estrógenos. Desde entonces, la mayoría de las hipótesis sobre la etiopatogenia del PMDD giraron alrededor de las variaciones hormonales que se dan a lo largo del ciclo⁷⁴. Sin embargo, en la mayoría de los protocolos realizados no se encontraron diferencias significativas

en los niveles de esteroides ováricos entre las mujeres sanas y las que sufren este trastorno^{75, 76}.

La evidencia sobre el papel obligado que deben jugar los estrógenos y la progesterona en el establecimiento del PMDD no deja lugar a dudas. Tanto al dejar de ovular espontáneamente⁷⁷ como al deprimir la función ovárica mediante la administración prolongada de leuprolide, un análogo de la LHRH, las mujeres con PMDD dejan de presentar los síntomas característicos del trastorno⁵⁰. Al recibir remplazo de hormonas gonadales, la clínica reaparece. A partir de este tipo de datos, comenzó a abrazarse la idea de una sensibilidad aumentada a las mismas⁷⁷. Esta sería la causa de las alteraciones observadas en la actividad de diferentes neurotransmisores en las pacientes. Ya hemos hablado del patrón ascendente que siguen las concentraciones corticales de GABA a lo largo del ciclo, así como de la sensibilidad reducida a benzodiazepinas que se observó en mujeres con PMDD. Ambos fenómenos podrían asociarse a los perfiles progabaérgico de la progesterona y antigabaérgico del estradiol.

A partir de los éxitos terapéuticos obtenidos mediante la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), la teoría fisiopatológica que más fuerza ha tomado en los últimos tiempos se relaciona con una alteración de la actividad del sistema serotoninérgico. Si bien aun se desconocen los detalles de la relación entre el aumento de los niveles de 5-HT extracelular y sus efectos antidepresivos y ansiolíticos, se postula que la neurotransmisión gabaérgica y la alopregnanolona podrían estar involucrados [Uzunova et al, 1998]. Para avalar esta hipótesis se esgrimen argumentos que ya hemos comentado, como la mediación gabaérgica de los efectos ansiolíticos de la serotonina, la disrupción de la actividad del aminoácido inhibitorio observada en ratones knock-out para receptores 5-HT_{1A} y los efectos conductuales del neuroesteroide. A esto se le suma el aumento de los niveles de alopregnanolona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) inducido por fluoxetina en mujeres con depresión mayor⁷⁸. En las mujeres que sufren PMDD también se observa un aumento de la producción del neuroesteroide a partir de progesterona. Este dato pierde su apariencia paradójica ante la evidencia de que la exposición constante a altas concentraciones de alopregnanolona disminuye la sensibilidad del receptor GABA_A⁷⁹. Ante una situación estresante, las mujeres sin diagnóstico psiquiátrico exhiben un aumento de la alopregnanolona y del cortisol, mientras que en las que padecen PMDD, el neuroesteroide disminuye y los niveles de cortisol se mantienen constantemente bajos⁷⁹.

Convendría en este momento aclarar cuál es

la relación entre la alopregnanolona y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA). En las ratas, como en los humanos, el estrés agudo provoca un aumento de la producción cerebral de ese derivado de la progesterona. En estos mismos roedores, la alopregnanolona previene, mediante la modulación positiva del receptor GABA_A, la conducta de ansiedad inducida por la hormona liberadora de corticotrofina (CRH)⁷⁹. A su vez, actuando sobre la corteza adrenal, la alopregnanolona inhibe la síntesis de cortisol⁸⁰. Estas observaciones permitieron asignarle un papel en el restablecimiento de la homeostasis después de un episodio de estrés. Para relacionar estas últimas líneas con el PMDD, cabría señalar que numerosos trabajos asignan a CRH un rol protagónico en la fisiopatología de la depresión y la ansiedad⁸¹. Una de las hipótesis que se barajan al respecto, hablan de una alteración en el receptor para glucocorticoides que traería aparejada la interrupción de la retroalimentación negativa y el consiguiente aumento del neuropéptido⁸². En el caso que estamos tratando, la inhibición de la síntesis de cortisol, sumada a la desensibilización de los receptores GABA_A podrían ser responsables, al menos parcialmente, de una mayor actividad de CRH.

Por supuesto, la serotonina también interviene en la modulación del eje HPA y podría ejercer sus efectos antidepresivos por esta vía. En agudo, el inhibidor de la recaptación de 5-HT citalopram estimula al eje adrenal, pero después de catorce días de tratamiento disminuye la expresión del ARNm de la proopiomelanocortina (POMC), precursor de la ACTH, en la hipófisis⁸³. Esto explicaría, habiéndose descartado el factor farmacocinético, el tiempo que tarda el SSRI en alcanzar su efecto máximo. Los glucocorticoides, por su parte, inhiben la actividad serotoninérgica⁸⁴.

5- Conclusiones

¿Y bien? ¿Son los estrógenos y la progesterona moduladores de la conducta humana? A lo largo de este trabajo nos hemos aventurado en el oscuro laberinto de la psiconeuroendocrinología en busca de mecanismos que pudiesen probar y explicar tal modulación. Creemos que hemos tenido éxito, pues encontramos numerosos nexos en la investigación básica y en la clínica entre los esteroides ováricos y los mecanismos que, desde una perspectiva biológica, estarían involucrados en la regulación de la conducta. Otros tantos sitios de articulación han sido excluidos de nuestra revisión, como los que atañen a los sistemas de neurotransmisión dopaminérgico y colinérgico. Debido a su complejidad y a la gran cantidad de material disponible al sobre el tema, cada uno de ellos

merecería artículos aparte.

Pese a estar satisfechos, consideramos que el resultado de nuestra empresa entraña cierto riesgo sobre el que debemos advertir al lector. Se trata de la tentación de caer en hipótesis etiológicas. No estamos en condiciones de afirmar que alguno de los fenómenos que hemos descrito al hablar del PMDD sea causa o consecuencia de otro. Tampoco podemos arriesgarnos a apostar por un defecto genético o por una falla “psicógena” para explicar los trastornos conductuales relacionados con el estado hormonal. Tales audacias se basarían en la fe y no en el razonamiento a partir de la evidencia. Tal es la ignorancia reinante en el campo de la mente que ni siquiera podemos asegurar que la forma de razonar que aplicamos y la evidencia que buscamos sean las correctas para abordar estos problemas.

Así, pues, proponemos tomar las interacciones neuroendocrinas aquí expuestas como una parte muy pequeña de un paisaje inmenso que aun nos es inaccesible. Lo poco que sabemos nos puede proveer algunas respuestas transitorias, pero su principal utilidad es la apertura de nuevas preguntas.

6- Bibliografía

- Berthold AA. Transplantation der hoden. Arch Anat Physiol Wiss Med 1849;16:42-60
- Brown-Séquard CE. The effects produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. Lancet 1889;2:105-7
- Meyer-Bahburg HF. Hormones and psychosexual differentiation: implications for the management of intersexuality, homosexuality and transsexuality. Clin Endocrinol Metab 1982;11:681-701
- Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrineresponses. J Reprod Med 1998;43:847-56
- Myers LS, Dixen J, Morrissette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:1124-31
- McEwen B. Genome and hormones: Gender differences in physiology Invited review: Estrogens effects on the brain: multiples sites and molecular mechanisms. J App Physiol 2001;91:2785-801
- Orchinik M, Murray TF, Franklin PH, Moore FL. Guanyl nucleotides modulate binding to steroid receptor in neuronal membranes. Proc Natl Acad Sci 1992;89:3830-4
- Power RF, Conneely OM, O'Malley BW. New insights into activation of the steroid hormone receptor superfamily. TIPS 1992;13:318-23
- McEwen BS, Alves SH. Estrogen actions in the central nervous system. Endocr Rev 1999;20:279-307
- 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;19:253-86
- Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett. 1996;392:49-53
- Razandi M, Pedram A, Merchenthaler I, Green GL, Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors exist and functions as dimers. Mol Endocrinol 2004;18:2854-65
- Levin ER. Genome and Hormones: Gender differences in Physiology, Invited Review: Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. J App Physiol 2001;91:1860-7
- Rae JM, Jonson MD. What does an orphan G-protein-coupled receptor have to do with estrogen? Breast Cancer Res 2005;7:243-4
- Katzenellenbogen BS, Korach KS. A new actor in the estrogen receptor drama—enter ER-beta. Endocrinology 1997;138:861-2
- Evangelopoulos D, Alevizaki M, Lekakis J, Cimponeriu A, Papamichael C, Kominakis A, Kalofoutis A, Moutsatsou P. Molecular analysis of the estrogen receptor alpha gene in men with coronary artery disease: association with disease status. Clin Chim Acta 2003;331:37-44
- Wang Z, Yoshida S, Negoro K, Kennedy S, Barlow D, Maruo T. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene but not estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population. Fertil Steril 2004;81:1650-6
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997;138:863-70
- Shughrue P, Scrimo P, Lane M, Askew R,

- Merchenthaler I. The distribution of estrogen receptor-beta mRNA in forebrain regions of the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Endocrinol* 1997;138:5649-52
20. Österlund MK, Hurd YL. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 2000;64:251-67
 21. Miller LA, Lai R, Muñoz DG. Contributions of the entorhinal cortex, amygdala and hippocampus to human memory. *Neuropsychologia* 1998;36:1247-56
 22. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175-87
 23. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988;204:889-95
 24. Lessey BA, Alexander PS, Horwitz KB. The subunit characterization of human breast cancer progesterone receptors: chromatography and photoaffinity labelling. *Endocrinol* 1983;112:1267-74
 25. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, Chambon P. Two distinct estrogen-regulated promoter encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990;9:1603-14
 26. Giangrande PH, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res* 1999;54:291-314
 27. Schumacher M, Coirini H, Robert F, Guennoun R, El-Etr M. Genomic and membrane actions of progesterone: implications for reproductive physiology and behavior. *Behav Brain Res* 1999;105:37-52
 28. Krebs CJ, Jarvis ED, Chan J, Lydon JP, Ogawa S, Pfaff DW. A membrane-associated progesterone-binding protein, 25-Dx, is regulated by progesterone in brain regions involved in female reproductive behaviors. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:12816-21
 29. Morrill GA, Erlichman J, Gutiérrez-Juárez R, Kostellow AB. The steroid-binding subunit of the Na/K-ATPase as a progesterone receptor on the amphibian oocyte plasma membrane. *Steroids* 2005;70:933-45
 30. Lambert JJ, Belelli D, Hill-Venning C, Peters JA. Neurosteroids and GABAA receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:295-303
 31. Guarneri P, Russo D, Cascio C, De Leo G, Piccoli T, Sciuto V, Piccoli F, Guarneri R. Pregnenolone sulfate modulates NMDA receptors, inducing and potentiating acute excitotoxicity in isolated retina. *J Neurosci Res* 1998;54:787-97
 32. Léna C, Changeux JP. Allosteric modulation of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1993;16:181-6
 33. Wu FS, Lai CP, Liu BC. Non-competitive inhibition of 5-HT₃ receptor-mediated currents by progesterone in rat nodose ganglion neurons. *Neurosci Lett* 2000;278:37-40
 34. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABAA receptor. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:565-75
 35. Braslow JT. Punishment or therapy. Patients, doctors, and somatic remedies in the early twentieth century. *Psychiatr Clin North Am* 1994;17:493-513
 36. Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness—a historical analysis. *Progresses in Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:709-27
 37. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, 2000. La “década de oro” de la psicofarmacología (1950-1960): trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. Congreso virtual de psiquiatría 1 de febrero – 15 de marzo de 2000 [citado 6 de febrero de 2006]; conferencia 34-CI-C. Disponible en http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa34/conferencias/34_ci_c.htm
 38. Schildkraut JJ, Kety SS. Biogenic amines and emotion. *Science* 1967;156:21-30
 39. Steiner M. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:459-68
 40. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Problems, 10th revision (ICD-10). Ginebra: WHO; 1992
 41. Struder HK, Weicker H. Physiology and pathophysiology of the serotonergic system and its implications on mental and physical performance: Part I. *Int J Sports Med* 2001;22:467-81
 42. Moore RY, Halaris AR, Jones BE. Serotonin neurons of the midbrain raphe: ascending projections. *J Comp Neurol* 1978;180:417-38
 43. Di Carlo V. Serotonergic fibers in dorsal roots of the spinal cord. *Neurosci Lett* 1983;43:119-25
 44. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*

- 2002;23:41-100
45. Bethea CL, Gundlach C, Mirkes SJ. Ovarian steroid action in the serotonin neural system of macaques. *Novartis Foundation Symposium* 2000;230:112-30
 46. Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-152
 47. Rupprecht R, di Michele F, Hermann B, Strohle A, Lancel M, Romeo E, Holsboer F. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37:59-67
 48. Engel SR, Purdy RH, Grant KA. Characterization of discriminative stimulus effects of the neuroactive steroid pregnanolone. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:489-95
 49. Birzniece V, Bäckström T, Johansson IM, Lindblad C, Lundgren P, Löfgren M, Olsson T, Ragagnin G, Taube M, Turkmen S, Wahlström G, Wang MD, Whlbläck AC, Zhu D. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev* 2006;51:219-31
 50. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and those without premenstrual syndrome. *New Engl J Med* 1998;338:209-16
 51. Moses EL, Drevets WC, Smith G, Mathis CA, Kalro BN, Butters MA, Leondires MP, Greer PJ, Lopresti B, Loucks TL, Berga SL. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study. *Biol Psychiatry* 2000;48:854-60
 52. Moses-Kolko EL, Berga SL, Greer PJ, Smith G, Cidis Meltzer C, Drevets WC. Widespread increases of cortical serotonin type 2A receptor availability after hormone therapy in euthymic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003;80:554-9
 53. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, van Dyck CH, Hou Y, Fujita M, Staley JK, Garg PK, Seibyl JP, Innis RB. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry* 2003;160:1522-4
 54. Brambilla P, Pérez J, Barale F, Schettini G, Soares JC. GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2003;8:721-37
 55. Wuttke W, Jarry H, Leonhardt S, Feleder C, Moguilevsky J, Leonhardt S, Seong JY, Kim K. The neurochemistry of the LHRH Pulse Generator. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1996;56:707-13
 56. Morrell, MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. 1999;53 (Suppl): s42-8
 57. Sundström I, Nyberg S, Bäckström T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacol*. 1997;17:370-81
 58. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W, Weiss E, Rothman DL, Krystal JH. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and in those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:851-8
 59. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:1219-33
 60. Levitt P, Rakic P, Goldman-Rakic P. Comparative assessment of monoamine afferents in mammalian cerebral cortex. In Descarries L, Reader T, Jasper H (editores). *Monoamine Innervation of Cerebral Cortex*. Alan Liss Inc, Nueva York. 1984
 61. Rincavage HL, McDonnell DP, Kuhn CM. Expression of functional estrogen receptor beta in locus coeruleus-derived Cath.a cells. *Endocrinology* 2003;144:2829-35
 62. Thanky NR, Son JH, Herbison AE. Sex differences in the regulation of tyrosine hydroxylase gene transcription by estrogen in the locus coeruleus of TH9-LacZ transgenic mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2002;104(2):220-6
 63. Kritzer MF, Kohama SG. Ovarian hormones differentially influence immunoreactivity for dopamine beta-hydroxylase, choline acetyltransferase, and serotonin in the dorsolateral prefrontal cortex of adult rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1999;409:438-51
 64. Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of ovarian steroids regulation of norepinephrine receptor-mediated signal transduction in the hypothalamus: implications for female reproductive physiology. *Horm Behav* 2001;40:169-77
 65. Sánchez C, Arnt J, Hyttel J, Moltzen EK. The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice. *Psychopharmacol* 1993;110:53-9
 66. Sakaue M, Ago Y, Murakami C, Sowa C, Sakamoto Y, Koyama Y, Baba A, Matsuda Y. Involvement of benzodiazepine binding sites in

- an antiaggressive effect 5-HT(1A) receptor activation in isolated mice. *Eur J Pharmacol* 2001;432(2-3):163-6
67. Sibille E, Pavlides C, Benke D, Toth M. Genetic inactivation of the Serotonin (1A) receptor in mice results in downregulation of major GABA (A) receptor alpha subunits, reduction of GABA (A) receptor binding, and benzodiazepine resistant anxiety. *J Neurosci* 2000;20:2758-65
 68. Do-Régo JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D, Vaudry D, Sieghart W, Luu-The V, Pelletier G, Vaudry H. Gamma-Aminobutyric acid, acting through gamma -aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13925-30
 69. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:13512-7
 70. Plaznik A, Danysz W, Kostowski W, Bidzinski A, Hauptmann M. Interaction between noradrenergic and serotonergic brain systems as evidenced by microinjections of adrenergic agonists and antagonists into the median raphe nucleus. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:7-32
 71. Morita K, Arimochi H, Tsuruo Y. Adrenergic activation of steroid 5alpha-reductase gene expression in rat C6 glioma cells: involvement of cyclic amp/protein kinase A-mediated signaling pathway. *J Mol Neurosci* 2004;22(3):205-12
 72. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM IV. APA, Washington DC, 1994
 73. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1053-7
 74. Dell DL. Premenstrual Syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, and Premenstrual Exacerbation of Another Disorder. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(3):568-75
 75. Hammarbäck S, Damber J-E, Backström T. Relationship between symptom severity and hormone changes in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:125-30
 76. Redei E, Freeman EW. Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinol* 1995;20:259-67
 77. Hammarbäck S, Ekholm UB, Bäckström T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinol* 1991;125:2132-7
 78. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:3239-44
 79. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pendersen CA, Morrow AL. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49:788-97
 80. Costa E, Auta J, Guidotti A, Korneyev A, Romeo E. The pharmacology of neurosteroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;49:385-9
 81. Boyer P. Do anxiety and depression have a common pathophysiological mechanism? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;406:24-9
 82. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477-501
 83. Jensen JB, Jessop DS, Harbuz MS, Mork A, Sánchez C, Mikkelsen JD. Acute and long-term treatments with selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulate the HPA axis at different levels in male rats. *J Neuroendocrinol* 1999;11:465-71
 84. Ducal F, Mokrani MC, Correa H, Bailey P, Valdebenito M, Monreal J, Crocq MA, Macher JP. Lack of effect of HPA axis hyperactivity on hormonal responses to d-fenfluramine in major depressed patients: implications for pathogenesis of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26: 521-37

* Vale la aclaración sobre la acción específica de los psicofármacos, pues diversas sustancias psicoactivas se venían utilizando en los manicomios desde mediados del siglo XIX, pero con el único fin de sedar a los internos³⁵.