

Cómo actúa la progesterona sobre el sistema nervioso central

Ana G. Gutiérrez-García*

Carlos M. Contreras*

José Luis Díaz-Meza*

Summary

The brain has an enzymatic ability to biosynthesize cholesterol, which is a predecessor of all steroids. Therefore, progesterone, a gonadal steroid, is also biosynthesized in the nervous system by glial cells, and possibly by certain neuronal populations as well. Progesterone and its reduced metabolites exert a wide spectrum of biological activity on the central and peripheral nervous system. These effects not only affect the reproductive regulation, but also exert multiple actions on the brain when acting directly on the membrane receptors, thus reproducing some actions of the neurotransmitters for which a series of effects associated with diverse behavior patterns have been proposed. The presence of this steroid in different regions of the brain seems to play a neuromodulatory physiological role in the development of stress and aggression, and influence mood and sexual behavior. Its designation as neurosteroids is justified. The effects of progesterone on the central nervous system involves both genomic and non genomic actions on different neurotransmission systems. Diverse clinical and experimental studies suggest that progesterone, besides exerting trophic functions through paracrine/autocrine actions, is also able to modulate systems of membrane receptors, such as the serotonergic, noradrenergic and dopaminergic systems. It is important to point out that these four neurotransmitters have been involved in depression and in the actions of antidepressants, particularly in the GABA, and also in anxiety processes. Therefore, it has been suggested that progesterone contributes to regulate emotional disorders possibly exerting its actions on brain structures that are part of the limbic system, similarly as antidepressants. It has been shown that progesterone produces changes in useful behavioral tests for testing anxiolytic and antidepressant compounds. For instance, some suggestive data on the increased resistance of rats to despair occurs in the phases of the estrous cycle characterized by an increase in the surrounding levels of progesterone, together with an increase of the neuronal activity of the lateral septal nucleus, similarly to that produced by clinically effective antidepressants. Thus, progesterone seems to share some of the actions of the antidepressants. Likewise, progesterone and its reduced metabolites decrease experimentally induced anxiety. These effects are due to their actions as allosteric agonists of the GABA_A/benzodiazepine/Cl⁻ receptor complex, similar effect to that produced by most of the known anxiolytics, which have affinity for the GABA receptor. These actions explain the anesthetic, hypnotic,

and anxiolytic effects of some progestagens. However, the physiological significance of the effects of progesterone and its metabolites on the central neurotransmission still remains unexplained. This revision work describes the experimental evidences that have shown that progesterone, a gonadal hormone, is also biosynthetized by the nervous tissue and can modify the neuronal excitability modulating the activity of the GABA_A receptor by acting on membrane receptors coupled to ionic channels, thus playing an important role in the etiology of some psychiatric disorders associated with changes in the hormonal plasmatic levels, such as anxiety, postpartum depression and premenstrual syndrome.

Key words: Anxiety, depression, neurosteroids, progesterone, GABA.

Resumen

La progesterona y sus metabolitos poseen un amplio espectro de actividad biológica sobre el sistema nervioso central y periférico. Estos efectos incluyen su bien conocida participación en la reproducción, pero además, influyen en la regulación de otros aspectos conductuales. El hallazgo de que la progesterona se biosintetiza en diferentes regiones cerebrales ha permitido concebirlo como un neuroesteroide y considerar su participación en diversas funciones centrales. La acción de los esteroides a nivel neuronal se establece a través de receptores intracelulares específicos de alta afinidad y mediante sus efectos no genómicos al interactuar con los receptores membranales para reproducir algunas de las acciones de los neurotransmisores. La progesterona interactúa especialmente sobre el receptor GABA_A y aumenta la frecuencia de apertura del canal de cloro, a la vez que establece una acción inhibitoria. Diversas evidencias clínicas y experimentales sugieren que la progesterona modula otros sistemas de receptores de membrana tales como el serotonérgico, el noradrenérgico y el dopamínérgico, que son los tres neurotransmisores que intervienen en la depresión y en las acciones de los antidepresivos. Conviene destacar que estos neurotransmisores, junto con el receptor GABA, participan en los procesos de ansiedad, y que es bien conocida la relación que hay entre la ansiedad y la depresión. Por lo tanto, se ha sugerido que la progesterona contribuye a la regulación de los trastornos afectivos y, posiblemente, ejerza sus acciones sobre las estructuras cerebrales que forman parte del sistema límbico, de manera semejante a como lo hacen los antidepresivos. Dentro de esta línea de investigación se ha demostrado que la progesterona produce cambios en la ejecución de las pruebas conductuales, que son útiles para ensayar los compuestos ansiolíticos y antidepresivos. Por ejemplo, los animales íntegros tienen un buena ejecución en los diversos modelos de ansiedad y depresión en las fases del ciclo estral, que se caracterizan por el incremento de los niveles circulantes de progesterona, y que coinciden con el aumento de la actividad neuronal del n úcleo septal lateral en forma semejante a lo que ocurre cuando se administran

* Laboratorio de Neurofarmacología. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México

Correspondencia: Dr. Carlos M. Contreras, A. P. 320, Xalapa 91000, Veracruz, México. Tel-fax (28) 12-57-48, e-mail:cmc@bugs.invest.uv.mx

Recibido primera versión: 3 de septiembre de 1999

Recibido segunda versión: 29 de octubre de 1999

Aceptado: 12 de enero de 2000

antidepresivos clínicamente eficaces. Así, la progesterona parece compartir algunas de las acciones de los antidepresivos. En síntesis, la progesterona y sus metabolitos reducidos se comportan como agonistas alostéricos del complejo receptor GABA_A/benzodiacepina/Cl⁻, de igual forma que la mayoría de los fármacos ansiolíticos conocidos, lo que se relaciona con los efectos anestésicos, hipnóticos y ansiolíticos de algunos progestágenos. Sin embargo, el significado funcional de las interacciones de la progesterona y de sus metabolitos sobre la neurotransmisión central todavía no se aclara. En esta revisión se describen las pruebas experimentales que demuestran que la progesterona, que se consideraba clásicamente como una hormona gonadal, también es biosintetizada por el tejido nervioso, lo que indica su posible participación en algunos de los trastornos conductuales relacionados con los cambios de los niveles plasmáticos hormonales circulantes, como en el caso de la ansiedad, la depresión postparto y la tensión premenstrual.

Palabras clave: Ansiedad, depresión, neuroesteroideos, progesterona, GABA.

Introducción

La progesterona es un esteroide caracterizado como una típica hormona sexual femenina por producirse en el cuerpo lúteo ovárico, durante la segunda parte del ciclo menstrual. Esta hormona proviene del colesterol y su función más conocida es la reproductiva (62). Sin embargo, la progesterona y sus metabolitos también son biosintetizados por las células gliales en el sistema nervioso central y por las células de Schwann en el sistema periférico (1,2,29). Además, en repetidas ocasiones se ha demostrado que las neuronas del hipotálamo, las del cuerpo estriado, las de la amígdala, las del *septum*, las del cerebelo y las de la corteza cerebral también sintetizan progesterona (1,2,28,38,43,44, 63), lo que sugiere que el espectro de la actividad biológica de esta hormona es más amplio de lo que se había supuesto; efectivamente, en la actualidad, la progesterona se considera como un neuroesteroide activo que influye de diversas maneras en diferentes patrones del comportamiento, y no sólo en el reproductivo (2,56).

Biosíntesis neural de la progesterona

Los esteroideos son biomoléculas cuya estructura química consiste básicamente en el ciclo pentanoperhidrofenanreno (33,62). La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono que procede de la pregnenolona, la cual, a su vez, proviene del colesterol (51). En la biosíntesis esteroidea intervienen, fundamentalmente, la citocromo P450 scc (la enzima desramificante del colesterol), la citocromo P450 17- α -hidroxilasa, la P450 aromatasa y la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD). Estas enzimas reguladoras participan en la conversión del colesterol en pregnenolona, de la pregnenolona en progesterona y, finalmente, de los andrógenos en estrógenos (42). A nivel neural estas enzimas también se relacionan con la biosíntesis esteroidea (figura 1). Es por ello que en el término neuroesteroide intervienen todos aquellos esteroideos que son biosintetizados y almacenados en el cerebro a partir del colesterol (51). Los neuroesterooides se clasifican como activos e inactivos. Los primeros son aquellos que provienen de tejido endocrino periférico, o bien, que

son sintetizados *de novo* por el cerebro a partir del colesterol y que tienen actividad biológica comprobada sobre el tejido neuronal (43). El término neuroesteroide inactivo se refiere a aquellos esteroides que son sintetizados en el cerebro pero que carecen de actividad en el tejido neuronal (42).

Mediante el uso de técnicas inmunocitoquímicas y de hibridación *in situ* se ha logrado determinar la distribución de las enzimas que participan en la biosíntesis esteroidogénica en una gran variedad de especies de animales, independientemente del género. Estas enzimas se han localizado en el hipotálamo, el bulbo olfatorio, el cuerpo estriado, el *septum*, el hipocampo, la amígdala, el cerebelo y la corteza cerebral (2,43). A su vez, varios metabolitos de la progesterona se localizan en la hipófisis anterior, el núcleo arcuato, el área preventricular y los núcleos supraquiasmáticos (33,44), así como en el mesencéfalo, la corteza cerebral, el tálamo, el cuerpo estriado, el *septum*, la médula espinal, el cerebelo y la glándula pineal (1,2,42,43,63).

Dadas las funciones ya establecidas, llama la atención la presencia de receptores de esteroides en el núcleo septal lateral (28), ya que se ha implicado que esta estructura interviene en el control de diversos estados emocionales caracterizados por ansiedad y miedo (59). En efecto, la estimulación eléctrica continua del núcleo septal lateral produce efectos similares a las benzodiacepinas en los paradigmas conductuales de ansiedad (64), con la participación de los receptores GABAérgicos (16) que también están presentes en el núcleo septal lateral (28, 45), en donde coexisten con los receptores de benzodiacepinas (60) y con otros más. Este hallazgo resulta interesante porque el núcleo septal ha sido propuesto como uno de los "sitios blanco" de la acción de los fármacos con potencia antidepresiva (8, 10), por lo que la acción de los esteroides sobre esta estructura podría contribuir a la regulación del comportamiento emocional.

Los efectos de la progesterona sobre el sistema nervioso central se han atribuido a su acción sobre ciertos receptores específicos intracelulares. La naturaleza lipofílica del esteroide le permite penetrar libremente en la célula a través de la membrana plasmática, y difundirse con facilidad en el citoplasma, por lo que su efecto biológico ocurre típicamente en períodos relativamente largos, debido a que los procesos de transcripción (síntesis de ARN mensajero) y traducción (síntesis de proteínas) tardan varios minutos, e incluso horas, en llevarse a cabo (23). Por el contrario, las acciones que se ejecutan cuando los neurotransmisores se enlazan con los receptores de membrana, tardan milisegundos. La rapidez con la que se llevan a cabo ciertas acciones de la progesterona sobre el sistema nervioso central sugiere que son ajenas al genoma, es decir, que ocurren sobre los receptores de membrana mediante enlaces de alta afinidad (41) con receptores GABA_A, membranales (7,34,41) ubicados en diversas regiones cerebrales, lo que señala que la progesterona participa en las funciones relacionadas con el GABA (36).

Acciones de la progesterona sobre el sistema nervioso

La progesterona ejerce diversos efectos plásticos sobre el sistema nervioso central, al influir en el crecimiento,

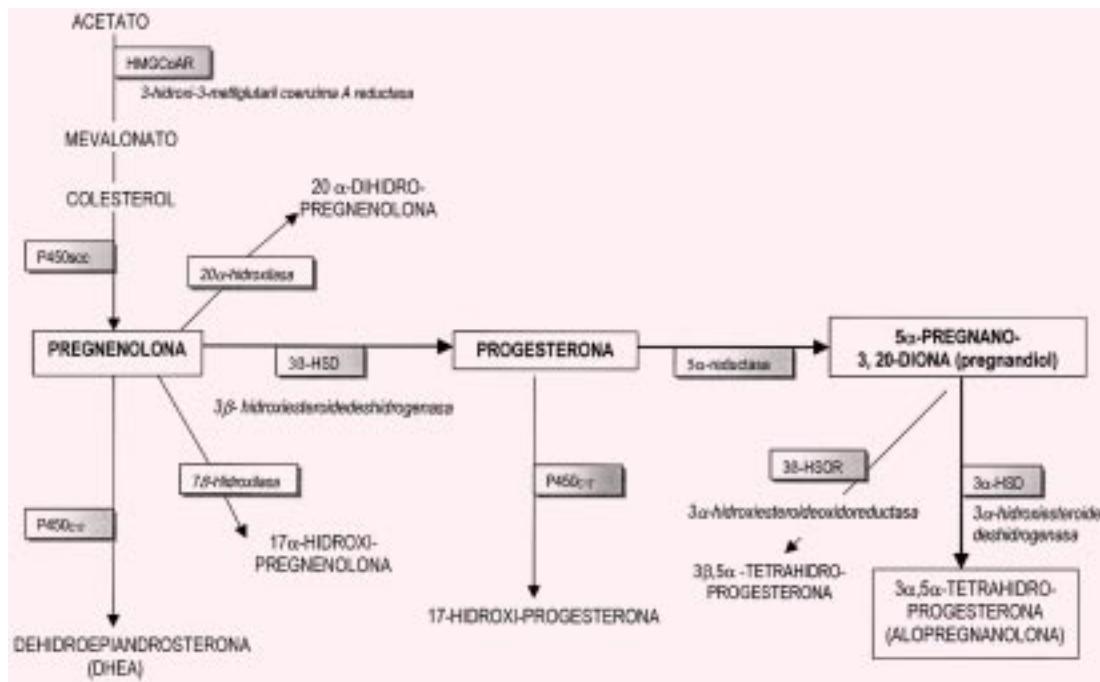


Figura 1. Vía de biosíntesis y metabolismo del neuroesteroide progesterona. También se muestra el nombre de las enzimas involucradas en cada una de las reacciones. La actividad biológica de estas enzimas sobre el tejido neuronal y su localización en el sistema nervioso central ha sido determinada a través de técnicas inmunocitoquímicas y por hibridación *in situ* (para mayor detalle consultar la revisión de Mensah-Nyagan y colaboradores [43]).

la maduración, la diferenciación, y el funcionamiento de las células nerviosas (2); en la regeneración axonal (29); en la reducción del edema cerebral después de un traumatismo (54), en la actividad cognoscitiva (1), en el estrés (58) y en otros procesos.

Desde hace tiempo, se cree que la progesterona interviene en la diferenciación sexual del sistema nervioso central, en el comportamiento reproductivo, particularmente en la conducta de lordosis (37) y en la conducta maternal (55). En efecto, la unión de la progesterona a los receptores intracelulares ubicados en el hipotálamo facilita la conducta de lordosis (40). También ha sido demostrada la función anestésica, analgésica e hipnótica de por lo menos uno de los metabolitos de la progesterona, el esteroide $3\alpha, 5\alpha$ -tetrahidroprogesterona ($3\alpha, 5\alpha$ -TH PROG = 3α -hidroxi, 5α -pregnano-20-ona = alopregnanolona), lo que también se lleva a cabo mediante la modulación del receptor GABA_A (27,35,37).

La progesterona y sus metabolitos pueden modular el complejo receptor GABA_A/benzodiacepinas influyendo así en las concentraciones intracelulares a nivel nanomolar del ion cloro (24,34,35). El receptor GABA_A se encuentra en la membrana postsináptica, es de tipo ionotrópico por pertenecer a la familia de los canales unidos a iones específicos (figura 2), y está conformado por diferentes subunidades ($\alpha 1 - \alpha 6$, $\beta 1 - \beta 3$, $\gamma 1 - \gamma 3$ y δ), por lo que constituye canales selectivos al ion cloro (59). Tiene por lo menos, tres sitios de reconocimiento: uno para el ácido γ -aminobutírico (GABA), otro para las benzodiacepinas y el tercero para los barbitúricos (46). La progesterona y algunos de sus metabolitos funcionan como moduladores positivos al aumentar la afinidad del receptor por el GABA, con lo que se incrementa la

frecuencia y la duración de la apertura del canal de cloro acoplado al receptor GABAérgico (7,34,38). Algunas observaciones en los cultivos de las neuronas del hipocampo y de la médula espinal han confirmado que los esteroides neuroactivos modulan la actividad del receptor GABA_A. La aplicación *in vitro* de bajas concentraciones (rango submicromolar) de progesterona potencian indirectamente la conductancia de cloro en el receptor, mientras que las altas concentraciones (rango micromolar) estimulan directamente la apertura del canal de cloro incrementando así la conductancia iónica (38,56). Lambert y colaboradores (34) compararon los efectos de la aplicación intra y extracelular de esteroides sobre la conductancia iónica de cloro en el receptor GABA_A, y observaron que los esteroides neuroactivos pueden interactuar en distintos sitios alostéricos del complejo receptor GABA_A (56,59). Por esta razón se ha determinado un sitio de reconocimiento al metabolito 3β -hidroxi- 5α -pregna-20-ona y a la progesterona en el complejo receptor GABA_A/benzodiacepina/Cl⁻ (12,34,35), por lo que podría suponerse que la interacción de la progesterona con el receptor GABA_A podría reproducir algunas de las acciones de este neurotransmisor. Conviene destacar que los efectos del incremento en la conductancia de cloro en el receptor GABA_A en presencia de GABA sólo se observan bajo concentraciones nanomolares de los esteroides neuroactivos (10-30 nM), sin embargo, a mayores concentraciones, estas hormonas pueden abrir directamente el canal de cloro acoplado al receptor GABA_A (31,37). Por lo tanto, la acción neuromoduladora de los neuroesteroideos parece estar mediada tanto por una acción directa sobre el complejo receptor GABA_A en un sitio de reconocimiento diferente del de las

benzodiacepinas y los barbitúricos, como en forma indirecta por medio de mecanismos que implican la fosforilación de las proteínas (34), además de su participación como moduladores de la función del receptor GABA_A (56).

Baulieu y colaboradores (2) sugieren que la progesterona actúa sobre el sistema nervioso central por medio de mecanismos paracrinoautócrinos (1,2,29) debido a que sus metabolitos reducidos pueden ser sintetizados *de novo* por el sistema nervioso central y modular así la actividad del complejo receptor GABA_A(29,34) e influir en la excitabilidad neuronal (36,37). Majewska y su grupo de trabajo (37,38) también han sugerido que la progesterona no actúa directamente sobre el receptor GABA_A, sino que, probablemente, sus acciones están mediadas por sus metabolitos reducidos, lo que se apoya en el hecho de que los metabolitos esteroidales de la progesterona son biológicamente activos y tienen sitios específicos de reconocimiento en el receptor GABA_A (33,56).

Otro hecho más que debe considerarse es que el metabolismo del precursor de la progesterona, es decir, la pregnenolona, se lleva a cabo en los astrocitos (1). En los cultivos de tejido de las células gliales de las ratas recién nacidas se ha encontrado [³H] mevalonato, un precursor del colesterol (2). La enzima 3 α -hidroxiesteroideoxidorreductasa es abundante en los astrocitos tipo-1, lo que indica que también las células gliales pueden biosintetizar progesterona, y el hecho de que este neuroesteroide incremente la expresión genética de las proteínas mielinicas permite que las células gliales contribuyan a la regulación de la mielinización por medio de la participación de la progesterona (29,41).

Los estudios experimentales y las implicaciones clínicas

La progesterona y sus metabolitos reducidos se comportan como agonistas alostéricos del complejo receptor GABA_A/benzodiacepina (34), en el que aumentan la frecuencia de apertura del canal del flujo iónico (35). Como contraparte, los receptores GABA_A constituyen un sitio de reconocimiento de diversos compuestos ansiolíticos, sedantes y anticonvulsivantes (30). En efecto, la progesterona y sus metabolitos pueden inducir acciones ansiolíticas y antidepresivas (48) mediadas por la activación del complejo receptor GABA_A (5,6,37), un efecto similar al producido por la mayoría de los fármacos ansiolíticos conocidos (cuadro 1). La interacción de la progesterona con el receptor GABAérgico se ha establecido mediante diversos estudios farmacológicos: la administración de flumazenil (5 y 10 mg/Kg), un antagonista específico de las benzodiacepinas, bloquea las acciones ansiolíticas de la alopregnanolona en la prueba de enterramiento defensivo en las ratas (19). Estos efectos también pueden ser bloqueados por la administración de un antagonista GABAérgico inespecífico, como la picrotoxina (5). Asimismo, la administración exógena de progesterona reduce los niveles evaluados de ansiedad en las pruebas conductuales de conflicto (53).

La progesterona y otras progestinas (los precursores y los metabolitos de la progesterona) inducen la

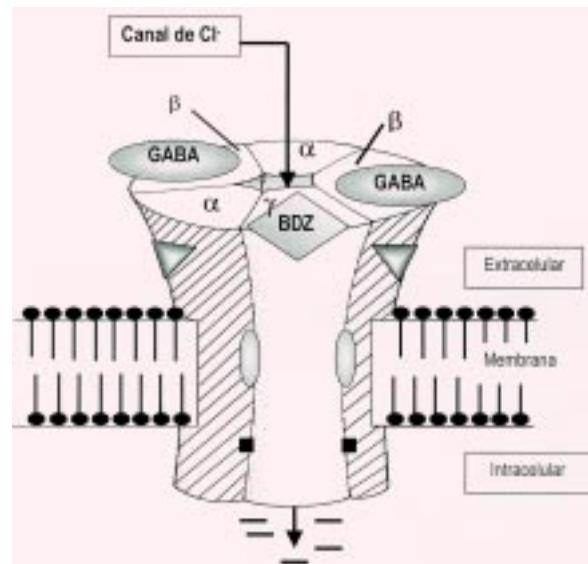


Figura 2. Esquema representativo de la estructura del complejo receptor GABA_A/benzodiacepina/Cl⁻. Este receptor está constituido por varias subunidades (α 1- α 6, β 1- β 3, γ 1- γ 2, ?) que forman un canal iónico y contiene sitios de reconocimiento específicos para varias sustancias como: el ácido g-amino butírico (GABA), las benzodiacepinas (BDZ), algunos esteroides neuroactivos (?), los barbitúricos (?), y la picrotoxina (j).

anestesia, la analgesia y la hipnosis (27) por su alta afinidad con el complejo receptor GABA_A, y por potenciar la conductancia iónica de cloro de manera similar a la de los barbitúricos y las benzodiacepinas (34,38,42). Estas hormonas modifican la excitabilidad de grandes poblaciones neuronales que desempeñan un papel importante en la epilepsia (37). En los experimentos en animales de laboratorio se ha observado el efecto ansiolítico de la progesterona (6,18), que se atribuye, principalmente, a su metabolito reducido, la alopregnanolona (6,19). Sin embargo, el hecho de que se haya identificado un receptor endógeno de los fármacos, como las benzodiacepinas o los barbitúricos, sugiere que hay un compuesto endógeno para el complejo receptor GABA_A y, al parecer, los únicos compuestos biosintetizados que parecen reunir estas características son la progesterona y sus metabolitos (52).

En el mismo sentido, diversos modelos para el estudio experimental de la ansiedad y de la depresión han sugerido que estos estados se modifican de acuerdo con la fase del ciclo estral de la rata (14,15); por ejemplo, se ha encontrado que se reduce la ansiedad de las ratas, evaluada el día 14 de gestación, con la prueba de enterramiento defensivo (48). Esto se relaciona con los altos niveles plasmáticos de progesterona en esta etapa. Además, las ratas en proestro y estro están menos tiempo inmóviles en la prueba de nado forzado (9). Dos de las fases del ciclo estral de la rata, caracterizadas por altos niveles de estradiol y progesterona (22), y la progesterona aplicada por vía sistémica, disminuyen significativamente la duración total de la inmovilidad de manera dosis-dependiente en la prueba de nado forzado (39). De igual manera, a lo largo del ciclo estral es máxima la frecuencia de disparo neuronal del núcleo septal lateral de la rata durante la fase de proestro (11).

CUADRO 1
Efectos conductuales del neuroesteroide progesterona en diferentes modelos animales para el estudio experimental de la ansiedad y la depresión

Estudios conductuales en animales	Referencia
ACCIONES ANSIOЛИTICAS <ul style="list-style-type: none"> - La progesterona y sus metabolitos reducen la ansiedad evaluada en el modelo de enterramiento defensivo y el laberinto de brazos elevados. - En la rata hembra la alopregnanolona y la progesterona a altas dosis (10 µg) produce sedación, efecto que es bloqueado por la administración de picrotoxina. - Reducción de la ansiedad en la prueba de enterramiento defensivo en ratas de 14 días de gestación. - Las ratas hembras en la fase de proestro muestran una menor ansiedad en pruebas conductuales. - La administración exógena de progesterona reduce los niveles de ansiedad evaluada en la prueba de conflicto. 	(5,6,19) (5) (48) (4,15,18) (53)
ACCIONES ANTIDEPRESIVAS <ul style="list-style-type: none"> - La aplicación de progesterona por vía sistémica decremente la duración total de la inmovilidad en la prueba de nado forzado. - Ratones en proestro-estro, disminuyen el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado. - La microinyección de progesterona intra-septal disminuye el tiempo total de inmovilidad en la prueba de nado forzado, de manera similar al antidepresivo imipramina. - La inyección subcutánea de progesterona durante 4 días reduce la duración total de la inmovilidad en la prueba de suspensión de la cola en ratones ovariectomizadas. 	(39) (9) * (3)

*Contreras, et al. (datos no publicados).

Esta es una acción semejante a la que producen diversos fármacos antidepresivos que son clínicamente eficaces (8,10). Las acciones ansiolíticas y antidepresivas del tricíclico desmetilimipramina son dependientes de la fase del ciclo estral (9,17), lo cual sugiere que estos fármacos están interactuando, probablemente, con la progesterona al igual que sobre el sistema GABA_A/benzodiacepina (17).

Estos estudios apoyan la observación de que algunos trastornos conductuales parecen estar relacionados con los cambios en los niveles hormonales, como la depresión postparto y la tensión premenstrual. Una de las características comunes de estos síndromes, radica en que los niveles plasmáticos mínimos de estradiol y de progesterona se correlacionan conductualmente con estados transitorios de ansiedad y depresión (26, 47). En efecto, algunos de los episodios caracterizados por estrés físico, irritabilidad y cambios psicológicos o de conducta, que ocasionan problemas en las relaciones interpersonales o interferencia con las actividades normales, han sido observados al final de la fase lútea del ciclo menstrual. Estos estados pueden estar exacerbados por otros síntomas clínicos, como las cefaleas, la fatiga, el edema, incluyendo las alteraciones del estado de ánimo, la ansiedad, la bulimia, el abuso de sustancias tóxicas, e incluso los estados psicóticos (13, 47, 50). Por ello se supone que las hormonas gonadales esteroidiales intervienen en la etiología de diversos trastornos afectivos, debido a que las mujeres de cualquier edad corren más riesgo de padecerlos que los hombres. Los estudios sobre el trastorno depresivo mayor indican que la prevalencia en la población adulta en general, es del 10 al 25% en las mujeres y del 5 a 12% en los hombres (49). Esta alta incidencia de depresión en las mujeres se ha atribuido a las fluctuaciones de los estados endócrinos. Se ha observado que la placidez

y la mejoría del estado de ánimo de las mujeres embarazadas, coincide con niveles elevados de progesterona y de otras hormonas. Por el contrario, en el puerperio, cuando las hormonas disminuyen drásticamente, es común que se presente la depresión postparto (25). La depresión mayor postparto es relativamente común, con una prevalencia de 10 a 15%, y sus signos y síntomas son iguales a los de la depresión mayor no asociada con la gestación (57). Por lo anterior se cree que las hormonas gonadales pueden contribuir a la intensidad y a la aparición de alteraciones afectivas.

Las mujeres que presentan cuadros depresivos durante la menopausia o síndrome premenstrual mejoran de sus síntomas al ser tratadas con estradiol (26,32) o con progesterona (13). Hace tiempo que Freeman y colaboradores (21) observaron que la administración por vía oral de 1200 mg de progesterona disminuye los síntomas de ansiedad, depresión y estrés en las mujeres con síndrome premenstrual. Se ha determinado que varios de los fármacos que promueven la actividad serotonérgica son efectivos en el tratamiento del síndrome premenstrual, lo que sugiere que este neurotransmisor, que supuestamente participa en la etiología del trastorno depresivo, también interviene en algunos de los síntomas premenstruales (47). Por medio de técnicas de radioinmunoensayo se ha observado que se reducen los niveles sanguíneos de serotonina en las mujeres que padecen el síndrome premenstrual (50), lo cual sugiere que la neurotransmisión serotonérgica puede estar relacionada con algunos cambios en las concentraciones sanguíneas de las hormonas gonadales.

Conclusiones y comentarios

La progesterona actúa por lo menos sobre el genoma y en otras áreas no genómicas, como es el caso de la

membrana neuronal. La progesterona ejerce diversas funciones neuronales, además de su conocida participación en la reproducción. Es una sustancia que se sintetiza en diversas estructuras del cerebro, como lo demuestran sus acciones relacionadas con la conducta y, de manera particular, con los estados de ánimo, por medio de los mecanismos en los que interviene el complejo de receptores GABA_A/benzodiacepina/Cl⁻, entre otros. Por esta razón se puede sugerir que las acciones de la progesterona modulan la expresión de las conductas relacionadas con la ansiedad y con los

trastornos afectivos por medio de su interacción con las estructuras que forman parte del sistema límbico y con los diferentes sistemas de neurotransmisión, en los que los fármacos ansiolíticos y antidepresivos establecen sus acciones; esta posibilidad no ha sido totalmente explorada. Por último, las evidencias descritas hasta el momento indican que estos neuroesteroídes podrían ser, además del GABA, el substrato endógeno para el receptor GABA_A, y así funcionar en conjunto para mantener la homeostasis del organismo ante las situaciones adversas.

REFERENCIAS

- AKWA Y, SANANES N, GOUEZOU M, ROBEL P, BAULIEU EE, GOASCOGNE CL: Astrocytes and neurosteroids: metabolism of pregnanolone and dehydroepiandrosterone regulation by cell density. *J Cell Biol*, 121(1):135-143, 1993.
- BAULIEU E, SCHUMACHER M, KOENING H, JUNG-TESTAS I, AKWA Y: Progesterone as a neurosteroid: actions within the nervous system. *Cell Mol Neurobiol*, 16(2):143-154, 1996.
- BERNARDI M, VERGONI AV, SANDRINI M, TAGLIAVINI S, BERTOLINI A: Influence of ovariectomy, estradiol and progesterone on the behavior of mice in an experimental model of depression. *Physiol Behav*, 45:1067-1069, 1989.
- BITRAN D, DOWD JA: Ovarian steroid modify the behavioral and neurochemical responses of the central benzodiazepine receptor. *Psychopharmacology*, 125:65-73, 1996.
- BITRAN D, HILVERS RJ, KELLOGG CK: Anxiolytic effects of 3 α -hydroxy-5 α [\mathbb{B}]-pregnan-20-one: endogenous metabolites of progesterone that are active at the GABA_A receptor. *Brain Res*, 561:157-161, 1991.
- BITRAN D, PURDY R, KELLOGG C: Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABA_A receptor function. *Pharmacol Biochem Behav*, 45:423-428, 1993.
- CANONACO M, CARELLI A, MAGGI A: Steroid hormones and receptors of the GABA_A supramolecular complex. II. Progesterone and estrogen inhibitory effects on the chloride ion channel receptor in different forebrain areas of the female rat. *Neuroendocrinology*, 57:974-984, 1993.
- CONTRERAS CM, ALCALA-HERRERA V, MARVAN ML: Action of antidepressants on the septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 46:793-798, 1989.
- CONTRERAS CM, MARTINEZ-MOTA L, SAAVEDRA M, MOLINA M: Desipramine restricts estral cycle oscillations in swimming. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 22:1121-1128, 1998.
- CONTRERAS CM, MARVAN ML, ALCALA-HERRERA V, GUZMAN-SAENZ MA: Effect of chronic clomipramine administration on septal nuclei of the rat. *Physiol Behav*, 48:551-554, 1990.
- CONTRERAS CM, MOLINA M, SAAVEDRA M, MARTINEZ ML: Lateral septal neurons firing rate increases during proestrus-estrus in the rat. *Physiol Behav*, 1999 (en prensa).
- CORPECHOT C, YOUNG J, CALVEL M, WEHREY C, VELTZ J, TOUYER G, MOUREN M, PRASAD V, BANNER C, SJÖVALL J, BAULIEU E, ROBEL P: Neurosteroids: 3 α -Hydroxy-5 α -pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. *Endocrinology*, 133:1003-1009, 1993.
- DENNERSTEIN L, SPENCER-GARDNER C, GOTTS G, BROWN JB, SMITH MA, BURROWS GD: Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *Brit J Med*, 290:1617-1621, 1995.
- DIAZ-VELIZ G, URESTA F, DUSSAUBAT N, MORA S: Effects of estradiol replacement in ovariectomized rats on conditioned avoidance responses and other behaviors. *Physiol Behav*, 50:61-65, 1991.
- DIAZ-VELIZ G, URESTA F, DUSSAUBAT N, MORA S: Progesterone effects on the acquisition of conditioned avoidance responses and other motoric behaviors in intact and ovariectomized rats. *Psychoneuroendocrinol*, 19(4):387-394, 1994.
- DRUGAN RC, SKOLNICK P, PAUL SM, CRAWLEY JN: Low doses of muscimol produce anticonflict actions in the lateral septum of the rat. *Neuropharmacology*, 25:203-205, 1986.
- FERNANDEZ-GUASTI A, MARTINEZ-MOTA L, ESTREDA-CAMARENA E, CONTRERAS CM, LOPEZ-RUBALCAVA C: Chronic treatment with desipramine induces an estrous cycle-dependent anxiolytic-like action in the burying behavior, but not in the elevated plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav*, 63(1):13-20, 1999.
- FERNANDEZ-GUASTI A, PICAZO O: Changes in burying behavior during the estrous cycle: effect of estrogen and progesterone. *Psychoneuroendocrinol*, 17:681-689, 1992.
- FERNANDEZ-GUASTI A, PICAZO O: Flumazenil blocks the anxiolytic actions of allopregnanolone. *Eur J Pharmacol*, 281:113-115, 1995.
- FINK G, SUMMER BE, ROSIE R, GRACE O, QUINN JP: Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol*, 16(3):325-344, 1996.
- FREEMAN EW, PURDY RH, COUTIFARI C, RICKELS K, PAUL SM: Anxiolytic metabolites of progesterone: correlations with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy female volunteers. *Neuroendocrinology*, 58: 478-484, 1993.
- FREEMAN ME: The ovarian cycle of the rat. Knobil E, Neil J (eds). En: *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, 1893-1912, Nueva York, 1988.
- GARCIA-SAINZ JA: *Hormonas: Mensajeros Químicos y Comunicación Celular*. La Ciencia desde México, Fondo de Cultura Económica, (28):71-77, México, 1987.
- GEE K, BOLGER MB, BRINTON R, CORINI H, MCEWEN BS: Steroid modulation of the chloride ionophore in rat brain: structure-activity requirements, regional dependence and mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 246(2):803-812, 1988.
- HALBREICH U, LEMUS CZ, LIEBERMA JA, PARRY B, SCHIAVI RC: Gonadal hormones sex and behavior. *Psychopharmacol Bull*, 26(3):297-301. 1990.
- HALBREICH U, ROJANSKY N, PALTER S, TWOREK H, JISSIN P, WANG K: Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiat*, 37:434-441, 1995.
- HARRISON NL, SIMMONDS MA: Modulation of the GABA receptor complex by an steroid anaesthetic. *Brain Res*, 323:287-292, 1984.
- JAKAB RL, LERANTH C: Septum. Paxinos G (ed), En: *The Rat Nervous System*. Academic Press, 593-596, San Diego, 1995.

29. JUNG-TESTAS Y, SCHUMACHER M, ROBEL P, BAULIEU EE: The neurosteroid progesterone increases the expression of mielin proteins (MBP and CNPase) in rat oligodendrocytes in primary culture. *Cell Mol Neurobiol*, 16(3):439-443, 1996.
30. KLEIN RL, MASCIA MP, HARKNESS PC, HADINGHAM KL, WHITING PJ, HARRIS RA: Regulation of allosteric coupling and function of stably expressed gamma-aminobutyric acid (GABA_A) receptors by chronic treatment with GABA_A and benzodiazepine agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 274:1484-1492, 1995.
31. KOKATE TG, SVENSSON BE, ROGAWSKI MA: Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with γ -aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. *J Pharmacol Exp Ther*, 270:1223-1229, 1994.
32. KORHONEN S, SAARIJÄRVI S, AITO M: Estradiol treatment of panic disorder in a fertile-aged woman. *Hum Psychopharm Cli*, 10:485-486, 1995.
33. KUBLI C: Acción neuromoduladora de las hormonas esteroideas. Zarate TA (ed). En: *Fundamentos de Neuroendocrinología*. Fondo de Cultura Económica, 92-102, México, 1993.
34. LAMBERT JJ, BELELLI D, HILL-VENNING C, PETERS JA: Neurosteroids and GABA_A receptor function. *TIPS*, 16:295-305, 1995.
35. LAN NC, CHEM J, BELELLI D, PRITCHETT PB, SEEBURG PH, GEE KW: A steroid recognition site is functionally coupled to an expressed GABA_A -benzodiazepine receptor. *Eur J Pharmacol Mol Pharm*, 188:403-406, 1990.
36. MAHESH VB, BRANN DW, HENDRY LB: Diverse modes of action of progesterone and its metabolites. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 56:209-219, 1996.
37. MAJESWKA MD: Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABA_A receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol*, 38:379-395, 1992.
38. MAJESWSKA MD, HARRISON NL, SCHWARTZ RD, BARKER JL, PAUL SM: Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232:1004-1007, 1986.
39. MARTINEZ-MOTA L, CONTRERAS CM, SAAVEDRA M: Progesterone improves muscular function in the rat. *Arch Med Res*, 1999 (en prensa).
40. MCEWEN BS, DAVIS P, PARSONS B, PFAFF DW: The brain as a target for steroid hormone action. *Ann Rev Neurosci.*, 2:65-112, 1979.
41. MCEWEN BS: Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *TIPS Rev*, 12:141-147, 1991.
42. MELLON S: Neurosteroids: biochemistry, modes of action and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*, 78(2):1003-1008, 1994.
43. MENSAH-NYAGAN AG, DO-REGO JL, BEAUJEAN D, LUU-THE V, PELLETIER G, VAUDRY H: Neurosteroids: Expression of steroidogenic enzymes and regulation of steroid biosynthesis in the central nervous system. *Pharmacol Rev*, 51(1):63-81, 1999.
44. NABEKURA J, OOMURA Y, MINAMI T, MIZUNO Y, FUKUDA A: Mechanism of the rapid effect of 17β -estradiol on medial amigdala neurons. *Science*, 233:226-228, 1986.
45. PANULA P, REVUELTA AV, CHENEY DL, WU JY, COSTA E: An immunohistochemical study on the location of GABAergic neurons in the rat septum. *J Comp Neurol*, 22:69-80, 1984.
46. PASANTES H, SANCHEZ J, TAPIA R: *Neurobiología Celular*. Fondo de Cultura Económica, 256-258, México, 1991.
47. PEARLSTEIN TB: Hormones and depression: What are the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol*, 173:646-653, 1995.
48. PICAZO O, FERNANDEZ-GUASTI A: Changes in experimental anxiety during pregnancy and lactation. *Physiol Behav*, 54:295-299, 1993.
49. PICHOT P: *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Cuarta edición, American Psychiatric Association, 345-359, Washington, 1994.
50. RAPKIN AJ, EDELMUTH E, CHANG L, READING AE, GUIRE MT, SU TP: Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*, 70:533-537, 1987.
51. ROBEL O, BAULIEU EE: Neurosteroids: biosynthesis and function. *Trends Endocrinol Metab*, 5:1-8, 1994.
52. RODRIGUEZ-LANDA JF, CONTRERAS CM: Algunos datos recientes sobre la fisiopatología de los trastornos por ansiedad. *Rev Biomed*, 9:181-191, 1998.
53. RODRIGUEZ-SIERRA JF, HOWARD JL, POLLARD GT, HANDRIKS SE: Effect of ovarian hormones on conflict behavior. *Psychoneuroendocrinol*, 9:293-300, 1984.
54. ROOT RL, DUVDEVANI R, HEYBURN JW, STEIN DG: Progesterone rapidly decreases brain edema; treatment delayed up to 24 hours is still effective. *Exp Neurol*, 138:246-251, 1996.
55. ROSENBLATT L, MAYER AD, SIEGEL HI: Maternal behavior among the nonprimate animals. En: Adler A, Pfaff D, Goy RG (eds). *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Plenum Press, 229-298, Nueva York, 1985.
56. RUPPRECHT R: The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J Psychiat Res*, 31(3):297-314, 1997.
57. SALIN-PASCUAL RJ: El impacto de los sistemas hormonales sobre la neurobiología de las alteraciones afectivas de la mujer. *Psiquis*, 7(3):53-59, 1998.
58. SCHAEFFER C, ARON C: Stress-related effects on the secretion of progesterone by the adrenals in castrated male rats presented to stimulus males: Involvement of oestrogen. *Acta Endocrinol*, 114:440-445, 1987.
59. SCHMID G, SALA R, BONANNO G, RAITERI M: Neurosteroids may differentially affect the function of two native GABA_A receptor subtypes in the rat brain. *Arch Pharmacol*, 357:401-407, 1998.
60. SQUIRES RF, BRAESTRUP C: Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 266:732-734, 1977.
61. THOMAS E: Forebrain mechanisms in the relief of fear. *Psychobiology*, 16:36-44, 1988.
62. TRESGUERRES JA: Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario. En: Botella LJ (ed). *El Ovario. Fisiología y Patología*. Díaz de Santander, 49-58, Barcelona, 1995.
63. TSUTSUI K, YAMAZAKI T: Avian neurosteroids. I. Pregnenolone biosynthesis in the quail brain. *Brain Res*, 678:1-9, 1995.
64. YADIN E, THOMAS E, GRISHKT HL, STRICKLAND CE: The role of the lateral septum in anxiolysis. *Physiol Behav*, 53:1077-1083, 1993.