

¿Son los anovulatorios capaces de alterar los neurotransmisores y la conducta?

Dres. Cristina Aruffo* y Alfonso Escobar**

A partir de la introducción de los anovulatorios en los años sesentas, el uso de estos compuestos hormonales ha alcanzado cifras gigantescas. Se calcula que en el mundo hay aproximadamente 50 millones de mujeres que utilizan esos compuestos con fines anticonceptivos.¹³

Obviamente era de esperarse que aparecieran efectos colaterales indeseables y numerosos informes sobre éstos se han publicado en la literatura médica. La mayoría de los efectos indeseables se refieren a alteraciones en el sistema vascular — cefalea y trombosis venosa las más comunes; hemorragias, infartos de miocardio o cerebrales e hipertensión las menos comunes. Además, se ha reportado mayor frecuencia de tumores de distintos órganos — vaginales, uterinos, hepatomas benignos, tumores de mama y microadenomas de hipófisis.^{4,13} Poco se ha dicho, sin embargo, sobre alteraciones en la función cerebral que redundan en manifestaciones anormales del talante y la conducta.



Durante el ciclo menstrual normal humano se presenta una serie de fenómenos estructurales, que reflejan la íntima interacción que existe entre el sistema nervioso y el endócrino, y que se manifiestan en los órganos blanco: ovario, útero y vagina. El hipotálamo, en particular el hipotálamo anterior, y la adenohipófisis regulan la actividad de las glándulas endócrinas periféricas mediante los factores

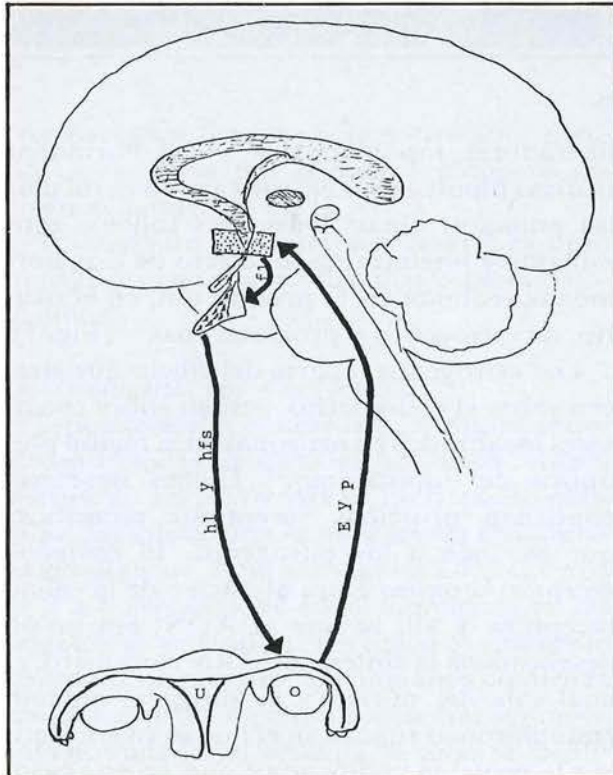
liberadores hipotalámicos y las hormonas tróficas hipofisiarias en este caso en particular las gonadotrofinas: hormonas folículo estimulante y luteinizante. El efecto de esas hormonas redundan en la producción, en el ovario, de estrógenos y progesteronas^{7,9} (Fig. 1).

Los estrógenos, aparte del efecto que ejercen sobre el endometrio, actúan sobre receptores localizados en neuronas en la región preóptica del hipotálamo.¹¹ Dichas neuronas contienen proteínas receptoras específicas que se unen a los estrógenos. El *complejo receptor-hormona* entra al núcleo de la célula receptora y allí se une al ADN; esa unión desencadena la síntesis de ARN mensajero, el cual sale del núcleo y se dirige al retículo endoplásmico rugoso en el que se va a sintetizar la proteína codificada¹¹ que, en este caso, constituye el factor liberador de la hormona luteinizante. Dicho factor liberador sale de la neurona y entra a la corriente sanguínea por los capilares locales a través de los cuales alcanza el sistema porta hipofisiario y a las células de la adenohipófisis⁵ (Fig. 2). Mediante una acción celular semejante a la descrita para las neuronas del hipotálamo, las células hipofisiarias liberan la hormona luteinizante, la cual va a actuar sobre las gónadas para generar la ovulación y formación del cuerpo lúteo. Al reducirse la secreción de estrógeno por el ovario se genera un mecanismo de retroalimentación positiva sobre el hipotálamo que permite producir nuevamente factor liberador de la hormona luteinizante en esta ocasión para generar hormona folículo estimulante en la adenohipófisis y así promover el

* Departamento de Neurobiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

** Departamento de Patología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Fig. 1. En esta figura se esquematiza la interacción que existe entre ovarios, hipotálamo e hipófisis. En el corte sagital del cerebro, por la línea media, se aprecia el hipotálamo  , y la adenohipófisis  . E, estrógeno; P, progesterona; fl, factor liberador; hl, hormona luteinizante; hfs, hormona folículo estimulante; O, ovario; U, útero.



crecimiento folicular y la secreción de estrógenos por parte del ovario, de este modo se repite el ciclo.^{6,7}

La acción de las hormonas sobre algunos grupos neuronales (v.g. el núcleo pre-óptico y otras áreas hipotalámicas y el núcleo amigdalino¹¹) influye sobre la funcionalidad de los circuitos en que intervienen, es por eso que en la mujer se observan cambios en el talante en las diferentes fases del ciclo menstrual. Durante la primera fase del ciclo en la que los niveles de estrógenos son altos las mujeres se encuentran más alertas y extrovertidas, mientras que en el periodo post-ovulación, con el incremento de la progesterona el talante cambia a pasivo e introvertido. Cuando los niveles

de ambas hormonas son bajos, durante la fase premenstrual, se observa ansiedad, agresión y tensión.^{2,3}

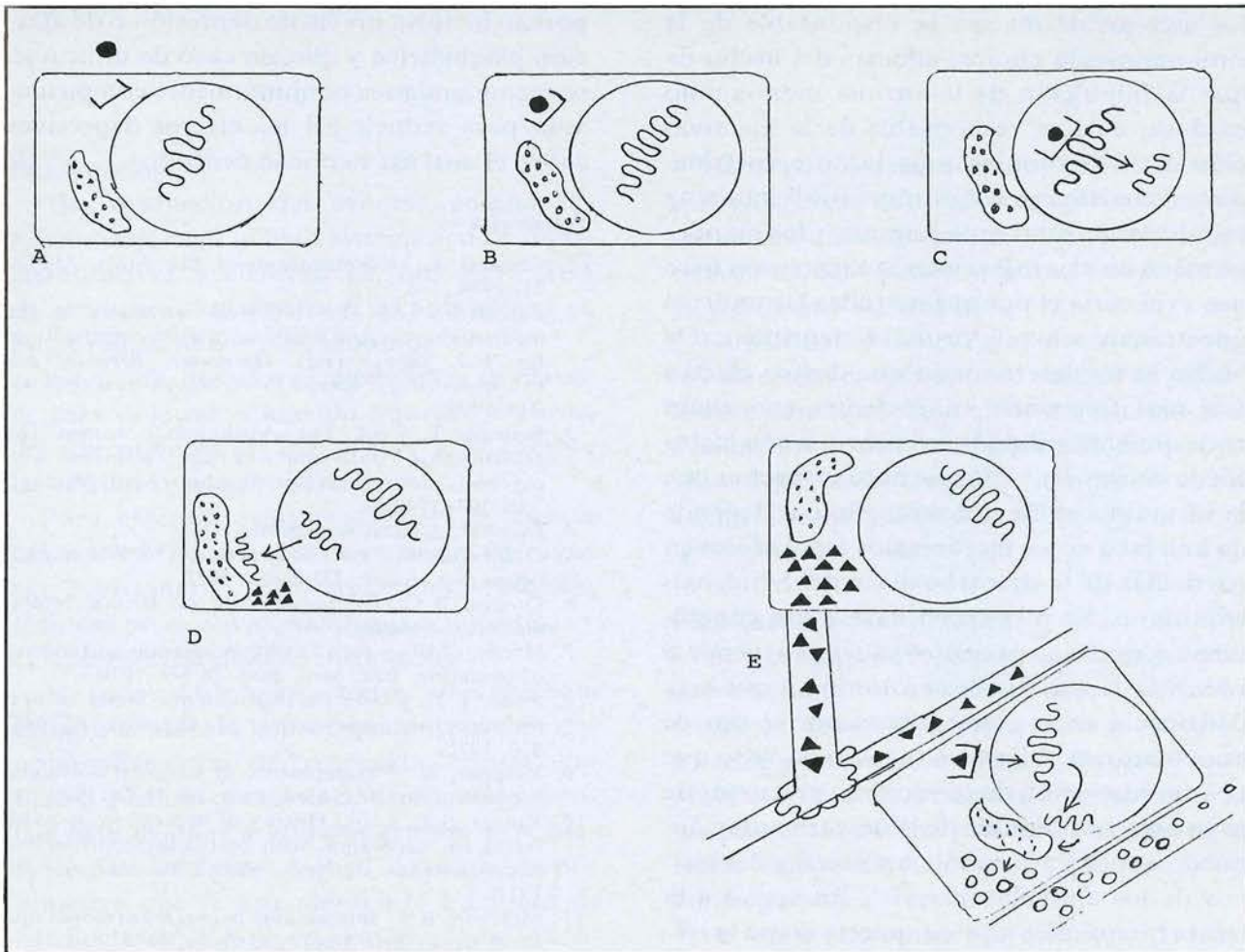
Es de esperarse que si exógenamente se induce un cambio en el equilibrio hormonal cíclico del circuito hipotálamo-hipófisis-gónadas, se observen cambios conductuales.

Los anovulatorios que contienen tanto estrógenos como progesterona efectúan su acción a nivel del hipotálamo en el que cambian los mecanismos de retroalimentación e inhiben, en la hipófisis, la secreción de la hormona folículo estimulante por el efecto de los estrógenos y de la hormona luteinizante por la acción continua de la progesterona y consecuentemente inhiben la ovulación. Vale la pena mencionar que aunque los anovulatorios no afectasen la ovulación impedirían la concepción actuando directamente sobre el tracto genital para impedir la anidación y a la vez crear un ambiente hostil para el espermatozoide.^{9,13}

Debido a que los anovulatorios combinados generan niveles hormonales elevados y a que éstos se mantienen constantes² es posible observar un ciclo menstrual más estable y sin cambios en el talante. Sin embargo, debido a la mayor actividad de los estrógenos sintéticos⁵ estos pueden tener efectos deletéreos no sólo en cuanto a un mayor riesgo de afección cardiovascular e inducción de cáncer como ya ha sido ampliamente demostrado (para una revisión ver¹³), sino que también se ha descrito que tienen efectos sobre el sistema nervioso central que redundan en depresión.

El control del talante y por ende de la depresión, está regulado básicamente por dos neurotransmisores en el sistema nervioso central: la serotonina, una monoamina secretada por los núcleos del rafe, y la norepinefrina o noradrenalina, una catecolamina sintetizada en el locus coeruleus.^{1,14} Tanto las neuronas serotoninérgicas como las noradrenérgicas tienen proyecciones importantes al sistema límbico que incluyen al hipotálamo, núcleo amigdalino e hipocampo, y a otras estructuras cerebrales funcionalmente relacionadas entre sí y que están vinculadas con la conducta emocional, los sentimientos y la realización de conductas instintivas tales como la con-

Fig. 2. En este esquema se observa como la hormona ● (A) entra a la neurona y se une al receptor □ (B); el complejo hormona-receptor entra al núcleo (C) en donde se sintetiza un RNA mensajero ~ que se dirige al retículo endoplásmico rugoso en el cual se va a sintetizar la proteína codificada (D); esa proteína constituye el factor liberador ▲ que sale de la neurona para entrar al torrente sanguíneo y así llegar a la adenohipófisis (E).



ducta sexual y agresiva.¹⁴ Esto último explica el por qué una alteración en el funcionamiento de este circuito va a redundar en alteración en la conducta emotiva del individuo.

La síntesis de ambos neurotransmisores depende de la disponibilidad de dos aminoácidos esenciales que son sus precursores: el triptófano para la serotonina y la tirosina para la norepinefrina. Se ha podido determinar que los estrógenos en el plasma aumentan la cantidad de triptófano libre circulante lo cual redundará en un aumento de triptófano cerebral y como consecuencia hay un aumento del 5-hidroxitriptófano precursor inmediato de la se-

rotonina. Sin embargo, para que el 5-hidroxitriptófano sea descarboxilado y se transforme en serotonina o 5-hidroxitriptamina se requiere de la enzima fosfato piridoxal, la cual compite con el estrógeno por lo que hay un decremento en la síntesis de serotonina por deficiencia de la enzima responsable de la descarboxilación. Debido a que dicha descarboxilasa es también la responsable de la transformación de dopamina en norepinefrina es entendible que también haya simultáneamente reducción en la síntesis de la norepinefrina, secundaria a la administración de los anovulatorios. La reducción de la síntesis de norepi-

nefrina se ve aumentada por la disminución de tirosina circulante que obedece también al efecto de los estrógenos aumentados.^{12,15}

Las concentraciones de serotonina cerebral en la mayor parte de las mujeres que toman anovulatorios puede ser lo suficientemente altas como para que la reducción causada por los estrógenos no sea la responsable de la sintomatología clínica; además del hecho de que la inhibición de la enzima monoamino oxidasa, enzima responsable de la inactivación de la serotonina y de la norepinefrina, por efecto directo del estrógeno,^{2,15} aumenta los niveles de estas monoaminas y los mantiene así en niveles más o menos constantes. Esto nos explicaría el por qué no todas las mujeres que toman anovulatorios se deprimen. De hecho se ha determinado que dichos efectos son más frecuentes en pacientes con algún padecimiento psiquiátrico previo o con historia de depresión,^{8,10} lo que hace sospechar que la instauración de síntomas clínicos depende de una falla en los mecanismos reguladores en particular de la descarboxilasa del 5-hidroxitriptófano. Se piensa, en base a ese conocimiento, que esas pacientes ya tengan de por sí reducida la síntesis de serotonina y que esta deficiencia se vea precipitada por el uso de anovulatorios.¹⁵ En esos casos se ha visto que la administración de piridoxina, precursor de la enzima responsable de la descarboxilación, puede ayudar a prevenir los efectos depresivos de los anovulatorios.^{12,15} En apoyo a la teoría bioquímica aquí propuesta como la responsable de la inducción de depresión en algunas pacientes que toman anovulatorios, se sabe que la administración de inhibidores de la monoamino oxidasa, que indirectamente aumentan los niveles de monoaminas, mejora a los pacientes deprimidos por causas distintas a la administración de anovulatorios y que dichos efectos terapéuticos se potencian con la administración exógena de triptófano, precursor de la serotonina.¹⁴

En conclusión, podemos decir que la depresión observada en algunas de las pacientes que toman anovulatorios combinados se debe a la alteración en el metabolismo de las monoaminas⁸ en aquellas que tienen de antemano alguna predisposición, por lo que se sugiere no administrar dichas sustancias a las que posean historia previa de depresión o de afección psiquiátrica y que, en caso de utilizarse, se recomienda sea conjuntamente con piridoxina para reducir así los efectos depresivos sobre el sistema nervioso central. □

Referencias

1. Axelrod, J.: Neurotransmitters. *Sci. Amer.* 230:58-71, 1974.
2. Bardwick, J.M.: Psychological correlates of the menstrual cycle and oral contraceptive medication. En: E.J. Sachar (Ed). *Hormones, Behavior and Psychopathology*. Raven Press, Nueva York, pp. 95-103, 1976.
3. Benedik, T., y col.: The sexual cycle in women: The relationship between ovarian function and psychodynamic processes. *Psychon. Med. Monogr.* 3:vii-307, 1942.
4. Escobar, A.: Datos inéditos.
5. Guillemin, R., y col.: The hormones of the hypothalamus. *Sci. Amer.* 227:24-33, 1972.
6. Guyton, A.C.: *Tratado de Fisiología Médica*. Interamericana, México, 1977.
7. Harris, G.W., y col.: The hypothalamus and control of ovulation. *Brit. Med. Bull.* 26:3-9, 1970.
8. Kane, F.J., y col.: Psychoendocrine study of oral contraceptive agents. *Amer. J. Psychiat.* 127:443-450, 1970.
9. Klopper, A.: Developments in steroidal hormonal contraception. *Brit. Med. Bull.* 26: 39-44, 1970.
10. Kutner, S.J., y col.: History of depression as a risk factor for depression with oral contraceptives and discontinuance. *J. Nerv. Ment. Dis.* 115:163-169, 1972.
11. McEwen, B.S.: Interactions between hormones and nerve tissue. *Sci. Amer.* 225:48-58, 1976.
12. Moller, S.E.: Effect of oral contraceptives on tryptophan and tyrosine availability: evidence for a possible contribution to mental depression. *Neuropsychobiology* 7:192-200, 1981.
13. Murad, F., y col.: Estrogens and progestins. En: A. Goodman-Guilman, y col. (Eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McMillan, Nueva York, 1980. Cap. 61, pp. 1420-1447.
14. Schildkraut, J.J., y col.: Biogenic amines and emotion. Pharmacological studies suggest a relationship between brain biogenic amines and affective state. *Science* 156:21-30, 1967.
15. Winston, F.: Oral contraceptives, pyridoxine and depression. *Amer. J. Psychiat.* 130:1217-1221, 1973.

