



Cinvestav

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL  
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

Departamento de Farmacobiología

Sede Sur

**Efecto tipo antidepresivo de mirtazapina y venlafaxina solos o en  
combinación, y su acción sobre la conducta sexual de la rata  
hembra**

Tesis que presenta

M. C. y P. Lourdes Adriana Alvarez Silva

Para obtener el grado de

**Maestra en Ciencias en**

**Neurofarmacología y Terapéutica Experimental**

Director de Tesis: Dr. Alonso Fernández Guasti

Ciudad de México, octubre de 2018

## Agradecimientos:

Este trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio 16 del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Coapa, bajo la dirección del Dr. José Alonso Fernández Guasti.

Durante la realización de este proyecto se contó con el apoyo otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), mediante la beca no. 456306

## Agradecimientos:

Al Dr. Alonso Fernández Guasti, por haberme recibido en su laboratorio, por sus enseñanzas, su paciencia y todo el tiempo dedicado a la realización de este proyecto.

A la Dra. Gabriela Rodríguez Manzo, por sus preguntas que me ponían a reflexionar, por ayudarme a resolver mis dudas, y sobre todo por sus excelentes comentarios que me hicieron mejorar en cuanto a la escritura de la tesis.

A la Dra. Carolina López Rubalcava, por sus invaluable conocimientos y aportaciones, que ayudaron a resolver dudas que me surgían y a enriquecer mi proyecto.

Al Dr. Kurt Hoffman, por haber aceptado formar parte de mi sínodo y tomarse la molestia de venir desde lejos a mis presentaciones, por sus aportaciones y comentarios.

A los miembros del laboratorio 16: Rebe, Blanca, Aby y Ale, por facilitarme la incorporación al laboratorio, por su apoyo para resolver dudas, enseñarme técnicas y sobre todo por hacer más amena mi estancia aquí.

Al Dr. Jorge Ocampo (Bioquimed), por su generosidad al aportar los fármacos que fueron la base de mis investigaciones.

A todo el personal administrativo, bioterio e intendencia.

A todas las ratitas que hicieron posible la realización de mis experimentos.

## Dedicatorias:

A mi queridísima familia: mi mamá Enriqueta, porque siempre me ha respaldado, nunca dudó en apoyarme cuando tomé la decisión de salir de casa para estudiar la maestría, y siempre estuvo al pendiente de mi bienestar; a mi papá Gustavo, que aunque nos dejó antes de que yo iniciara con toda esta aventura, sé que hubiera estado muy orgulloso de mí; mis hermanas, Abi y Maye, porque, aunque estén lejos siempre me han brindado sus atenciones y su apoyo para continuar con mis estudios. Gracias a todos ustedes he llegado hasta aquí y soy lo que soy.

A mis parientes de la CDMX: Lulú y Ángel, porque me recibieron amablemente en su casa cuando recién llegué a la ciudad, y por todas las atenciones que han tenido conmigo.

A mis amigos de la generación: Saúl, Erick, Cindy, Jessi, Elena, Erika, Marysol, por toda la convivencia, los paseos, los momentos divertidos, tristes, estresantes... por resolverme dudas, brindarme su apoyo y hacer de este paso por la maestría algo genial.

A los “pequeñines” de las siguientes generaciones: Frida, Dianita, Iker, Christopher, Daniel, Alejandro, Eduardo, Karen... son la onda, y espero seguir conviviendo con ustedes.

Al #teamTS (Aby y Beto), porque me aceptaron y me ayudaron al principio cuando era una inadapta (jajaja) y no tenía ni idea de muchas cosas en el asunto de la investigación. También les agradezco por toodos los momentos chidos que pasamos dentro y fuera del laboratorio... saben que son los mejores compañeros y amigos del lab 16.

A Hernán, el mejor roomie del universo, porque sé que estando contigo es pura risa, pero también por tu apoyo, tus regaños, y porque me ayudas a cuidar a las bendiciones... Eres como el hermano menor que nunca deseé.

A mis hermosos y peludos beibis, Nene y Robin, porque a pesar de que ni saben en qué la giro y solo se preocupan de que les dé comida, se que van a estar ahí esperándome cuando regrese a casa, y me alegran el rato aunque haya tenido un mal día.

## RESUMEN

**Introducción:** la depresión es un padecimiento frecuente que afecta más comúnmente a las mujeres. Entre los efectos secundarios menos estudiados del tratamiento antidepresivo (AD) se encuentran las disfunciones sexuales femeninas. A pesar de las muchas estrategias de tratamiento, hasta un tercio de los pacientes carece de una respuesta satisfactoria al tratamiento con antidepresivos, por lo que se han utilizado alternativas terapéuticas, como la combinación de mirtazapina (AD atípico) y venlafaxina (AD inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina), conocida como “California Rocket Fuel”, la cual ha demostrado tener una alta tasa de remisión. Sin embargo, se desconocen los efectos que esta combinación tiene sobre la función sexual femenina. **Objetivos:** determinar el efecto tipo AD de mirtazapina y venlafaxina solos y en combinación, así como sus acciones sobre la conducta sexual de la rata. **Métodos:** se utilizaron ratas Wistar hembra de 11-12 semanas ovariectomizadas y tratadas con benzoato estradiol (10 µg, -24h) y progesterona (3 mg, -4h). Con la prueba de nado forzado (PNF) se elaboró una curva dosis-respuesta para mirtazapina (2.5, 5, 10, 20 y 40 mg/kg) y venlafaxina (3.75, 7.5, 15, 30 y 60 mg/kg), administradas de manera individual, y se eligieron las dosis subefectivas para realizar las combinaciones. Antes de la PNF se midieron la actividad y la coordinación motriz. La combinación más baja que tuvo efecto antidepresivo fue la de mirtazapina 5 mg/kg y venlafaxina 7.5 mg/kg, por lo tanto, fue la elegida para probar su efecto sobre la proceptividad (orejeo, brincoteo y zigzagueo) y receptividad sexual (lordosis). **Resultados:** Mirtazapina (40 mg/kg) y venlafaxina (60 mg/kg), administradas independientemente, tuvieron un efecto tipo AD (determinado por la reducción en la inmovilidad) en hembras. Las combinaciones de mirtazapina (10 y 20 mg/kg) más venlafaxina (15 y 30 mg/kg) también mostraron un efecto tipo AD, pero redujeron la actividad motora. Dosis menores de esta combinación (mirtazapina 5 mg/kg y venlafaxina 7.5 mg/kg) mantuvieron un efecto en la PNF con una afectación mínima de la actividad motora. La combinación de mirtazapina 2.5/venlafaxina 3.75 mg/kg ya no mostró efecto tipo AD. En cuanto a la evaluación de la conducta sexual, mirtazapina a dosis de 40 mg/kg redujo tanto las conductas proceptivas como la receptividad. Venlafaxina (60 mg/kg) sólo disminuyó la proceptividad, sin afectar la conducta de lordosis. La combinación de mirtazapina, 5 mg/kg y venlafaxina, 7.5 mg/kg no afectó ninguno de los componentes de la conducta sexual femenina. **Conclusiones:** mirtazapina y venlafaxina tuvieron un efecto tipo AD, el cual se potenció al combinar ambos fármacos; esta combinación no afectó la proceptividad ni la receptividad, lo que sugiere que la combinación de ambos fármacos en la clínica no producirá efectos negativos sobre la función sexual femenina.

## ABSTRACT

**Introduction:** depression is a common illness that has a greater incidence in women. Among the most common adverse and less investigated effects of the antidepressant therapy are the female sexual dysfunctions. Despite the large variety of treatments for depression, up to one third of the patients fail to respond; therefore, there is continuous interest in the search for therapeutic alternatives, like the combination of mirtazapine (atypical antidepressant) and venlafaxine (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor), known as "California Rocket Fuel". This combination has demonstrated a high remission rate. However, its effects on female sexual function are unknown. **Aims:** to determine the antidepressant-like effect of mirtazapine and venlafaxine alone and in combination and analyze their actions on female rat sexual behavior. **Methods:** female Wistar rats of 11-12 weeks were used. They were ovariectomized and treated with estradiol benzoate (10 µg, -24h) and progesterone (3 mg, -4h). Using the forced swim test (FST), a dose-response curve was made for mirtazapine (2.5, 5, 10, 20 y 40 mg/kg), and venlafaxine (3.75, 7.5, 15, 30 y 60 mg/kg) individually, and the sub-effective doses selected to make the combinations. Motor activity and coordination were evaluated before the FST. Mirtazapine, 5 mg/kg and venlafaxine, 7.5 mg/kg were the lowest effective combination in producing an antidepressant like action, therefore this combination was selected to evaluate its effect on female sexual behavior: proceptivity (ear wiggling, hopping, and darting), and receptivity (lordosis). **Results:** Mirtazapine (40 mg/kg) and venlafaxine (60 mg/kg) administered separately, showed an antidepressant-like effect (determined as a reduced immobility) in female rats. The combinations of mirtazapine (10 and 20 mg/kg) and venlafaxine (15 and 30 mg/kg) also produced an antidepressant-like effect, however they reduced motor activity. Lower doses of this combination (mirtazapine 5 mg/kg and venlafaxine 7.5 mg/kg) kept an antidepressant-like effect with a minimal effect on motor activity, but mirtazapine 2.5/venlafaxine 3.75 mg/kg had no effect on the FST. Regarding sexual behavior, mirtazapine (40 mg/kg) reduced both proceptivity and receptivity; while venlafaxine (60 mg/kg) only decreased proceptivity, with no effect on lordosis. The combination of mirtazapine 5/venlafaxine 7.5 mg/kg had no deleterious effects on female sexual behavior. **Conclusions:** mirtazapine and venlafaxine exerted an antidepressant-like effect, which was enhanced when both drugs were combined; did not modify proceptivity, nor receptivity, suggesting that it would not affect the female sexual function in clinical trials.

## CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Depresión.....	1
1.1 Definición.....	1
1.2 Epidemiología.....	1
1.3 Clasificación.....	2
1.4 Tratamiento.....	3
1.4.1 Resistencia al tratamiento.....	5
1.4.2 Mirtazapina.....	6
1.4.3 Venlafaxina.....	7
1.4.4 California Rocket Fuel.....	8
1.5 Modelos animales de depresión.....	10
1.5.1 Prueba de nado forzado.....	11
1.5.1.1 Efecto de mirtazapina en la prueba de nado forzado.....	14
1.5.1.2 Efecto de venlafaxina en la prueba de nado forzado.....	14
2. Depresión y disfunciones sexuales .....	15
2.1 Disfunciones sexuales por el tratamiento antidepressivo.....	16
2.1.1 Mirtazapina y disfunciones sexuales.....	17
2.1.2 Venlafaxina y disfunciones sexuales.....	18
3. Conducta sexual en la rata hembra.....	19
3.1 Componentes de la conducta sexual femenina en la rata.....	21
3.1.1 Proceptividad.....	22
3.1.2 Receptividad.....	23
3.2 Efecto de algunos neurotransmisores en la modulación de la conducta sexual femenina en animales de laboratorio.....	24
3.2.1 Serotonina y conducta sexual femenina.....	25
3.2.2 Efecto del sistema noradrenérgico en la conducta sexual femenina.....	26
3.3 Mirtazapina y venlafaxina en la conducta sexual de la rata.....	27
3.3.1 Mirtazapina y conducta sexual.....	27
3.3.2 Venlafaxina y conducta sexual.....	28
II. JUSTIFICACIÓN.....	28
III. HIPÓTESIS.....	29
IV. OBJETIVOS GENERALES.....	29
4.1 Objetivos específicos.....	29
V. MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
5.1 Animales.....	30

5.2 Cirugía .....	30
5.3 Fármacos.....	31
5.4 Pruebas conductuales.....	31
5.4.1 Prueba de nado forzado (NF) .....	31
5.4.2 Pruebas de actividad espontánea y coordinación motora.....	31
5.4.2.1 Evaluación de actividad espontánea.....	31
5.4.2.2 Prueba de Rota-Rod.....	32
5.5.3 Prueba de conducta sexual femenina.....	32
5.5 Diseño experimental.....	33
5.6 Estadística.....	35
VI. RESULTADOS.....	35
6.1 Realización de curvas dosis-respuesta de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado.....	35
6.2 Evaluación de las combinaciones de dosis subóptimas de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado. ....	41
6.3 Evaluación de las conductas proceptivas y la receptividad en las ratashembra tras la administración de mirtazapina y venlafaxina por separado a dosis con efecto tipo antidepresivo. ....	43
6.4 Evaluación de las conductas proceptivas y la receptividad en las ratas hembra tras la administración de mirtazapina y venlafaxina en combinación con efecto tipo antidepresivo.....	47
VII. DISCUSIÓN.....	48
7.1 Efecto de mirtazapina y venlafaxina por separado en la prueba de nado forzado. ....	48
7.2 Efecto de la combinación de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado. ....	51
7.3 Efecto de mirtazapina en la conducta sexual de la rata hembra.....	52
7.4 Efecto de venlafaxina en la conducta sexual de la rata hembra.....	53
7.5 Efecto de la combinación de mirtazapina y venlafaxina sobre la conducta sexual de la rata hembra.....	54
VIII. CONCLUSIONES GENERALES.....	56
IX. PERSPECTIVAS.....	58
X. REFERENCIAS.....	59
XI. ANEXOS.....	70



# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1. Depresión.**

### **1.1 Definición**

La depresión es una alteración del estado de ánimo con descenso del humor, en el que predominan los síntomas afectivos (sentimientos de dolor profundo, de culpa, de soledad, tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, desesperanza, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida); además están presentes síntomas de tipo cognitivo (baja atención, concentración y memoria, pensamientos de muerte e ideación suicida), volitivo (apatía, anhedonia, retardo psicomotor, descuido en sus labores cotidianas) y somático (cefalea, fatiga, alteraciones del sueño, somatizaciones, propensión a infecciones), por lo que es una afectación global a la vida psíquica (SSA, 2015). Es común que se presente ansiedad aunada a los síntomas depresivos. En los peores casos, la depresión puede llevar al suicidio (OMS, 2008).

### **1.2 Epidemiología**

Según la OMS, en 2012 había cerca de 350 millones de personas con depresión. Debido a que los trastornos depresivos frecuentemente comienzan a presentarse desde la juventud, reducen el desempeño de las personas afectadas y tienden a la recurrencia. Se considera que la depresión es la principal causa mundial de discapacidad en términos de años totales perdidos (OMS, 2008), y es la undécima causa de carga de enfermedad global; esto es una medida de la pérdida de la salud y representa el impacto que tiene la enfermedad en la vida del paciente.

En México, según la Encuesta Epidemiológica de Salud Mental en adultos de 2003 (revisada en 2010), la depresión tiene una prevalencia de 7.9%, con importantes diferencias entre sexos: el porcentaje de mujeres que refiere una sintomatología depresiva es de 5.8%, comparado con el 2.5% de los hombres (SSA, 2015).

### 1.3 Clasificación

Los criterios más utilizados en la actualidad para el diagnóstico de la depresión son los del Manual Diagnóstico y Estadístico en su quinta versión (DSM-5), establecidos por la Asociación Americana de Psiquiatría (Tabla 1), y los de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud en su décima edición (CIE-10), desarrollada por la Organización Mundial de la Salud. Este último se sigue principalmente en los países europeos.

<b>Criterios diagnósticos de depresión según el DSM-5</b>
A) 5 o más de los siguientes síntomas con duración mínima de 2 semanas: <ul style="list-style-type: none"><li>) Ánimo deprimido</li><li>) Anhedonia</li><li>) Pérdida o ganancia de peso</li><li>) Insomnio o hipersomnia</li><li>) Falta de energía</li><li>) Sentimientos de culpa o inutilidad</li><li>) Falta de concentración</li><li>) Ideas de suicidio o muerte</li><li>) Agitación psicomotriz</li></ul>
B) Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
C) El episodio no es atribuible a efectos de alguna sustancia o condición médica.

Tabla 1. Criterios del DSM-5 para el diagnóstico de la depresión (Modificado de Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5<sup>th</sup> edition, 2013)

En esta clasificación, al menos uno de los dos primeros síntomas debe estar presente para que la persona pueda ser diagnosticada con depresión (APA, 2013).

Además, existen escalas para determinar la gravedad de la depresión y la respuesta al tratamiento antidepresivo, de las cuales la más utilizada es la Escala de Hamilton para depresión (HAM-D), propuesta originalmente por Max Hamilton en 1960 (Anexo 1). El cuestionario fue diseñado para ser aplicado en adultos y evalúa

parámetros como humor, sentimientos de culpa, ideación suicida, insomnio, agitación, ansiedad, pérdida de peso y síntomas somáticos gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorios, urinarios y genitales (pérdida de libido y alteraciones menstruales) (Hamilton, 1960). Esta prueba es aplicada por un médico, y de acuerdo a la puntuación obtenida, se clasifica al paciente de la siguiente forma:

0-7: normal.

8-13: depresión leve.

14-18: depresión moderada.

19-22: depresión severa.

23: depresión muy severa.

#### **1.4 Tratamiento**

El manejo de la depresión consiste en un conjunto de intervenciones y actividades que deben ser llevadas a cabo por un médico psiquiatra. Los principales objetivos del tratamiento antidepresivo son obtener una respuesta al tratamiento, la cual se define como una disminución de al menos 50% en la puntuación inicial en la escala clasificatoria (comúnmente la HAM-D) y la remisión de la depresión, que es la obtención de un estado virtualmente asintomático (HAM-D  $\leq$  7) por al menos 2 semanas consecutivas (Khalid, 2012). Las mejores opciones de tratamiento consisten en apoyo psicosocial combinado con medicamentos antidepresivos y/o psicoterapia. Actualmente se cuenta con una gran variedad de antidepresivos con acción sobre distintos sistemas de neurotransmisión (Tabla 2).

Principales grupos de fármacos antidepresivos		
Grupo farmacológico	Ejemplos	Efectos adversos
Tricíclicos	Amitriptilina Clomipramina Desipramina Imipramina Doxepina	Sedación Temblor Insomnio Boca seca Hipotensión
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Fenelcina Tranilcipromina Moclobemida	Insomnio Hipotensión Ganancia de peso Disfunción sexual
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)	Citalopram Fluoxetina Sertralina Paroxetina Fluvoxamina	Sedación Cefalea Insomnio Náuseas Diarrea Ansiedad Disfunción sexual
Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina (ISRN)	Reboxetina	Insomnio Boca seca Sudoración
Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina Duloxetina Milnacipram	Cefalea Náuseas Fatiga Disfunción sexual
Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND)	Bupropión	Insomnio Náuseas
Atípicos	Mirtazapina Mianserina Trazodona Nefazodona	Sedación Ganancia de peso

Tabla 2. Clasificación farmacológica de los antidepresivos de acuerdo con su mecanismo de acción, algunos ejemplos de ellos y efectos secundarios más comunes.

### 1.4.1 Resistencia al tratamiento

A pesar de que actualmente se dispone de una amplia gama de medicamentos antidepresivos con distintos perfiles farmacológicos, se calcula que sólo el 60-70% de los pacientes deprimidos responden a la terapia antidepresiva. De aquellos pacientes que no responden, el 10-30% presenta síntomas de resistencia al tratamiento, acompañados de dificultades en las actividades sociales y ocupacionales, deterioro de la salud, pensamientos suicidas y aumento de la utilización de los servicios de salud. Cuando los pacientes con depresión tienen una pobre respuesta a dos tratamientos óptimos con antidepresivos de distintas clases, se considera que presentan depresión resistente al tratamiento (Khalid, 2012).

Durante mucho tiempo, se ha considerado a la terapia electroconvulsiva como la primera opción para el manejo de la depresión resistente al tratamiento, sin embargo, es una alternativa poco aceptada debido a las altas tasas de recaída y los efectos cognitivos que produce.

En la actualidad se consideran otras estrategias para tratar a los pacientes con depresión resistente al tratamiento, como son:

- ) Optimización: maximizar la dosis del antidepresivo seleccionado por un tiempo adecuado, con mediciones séricas del mismo.
- ) Cambio de antidepresivo: sustituir el antidepresivo ineficaz por otro de una clase distinta.
- ) Combinación de antidepresivos: agregar otro antidepresivo con acción farmacológica distinta al que se está administrando.
- ) Aumento: adición de un segundo agente -sin acción antidepresiva- pero que podría mejorar el efecto antidepresivo del primer medicamento (Khalid, 2012).

### 1.4.2 Mirtazapina

La mirtazapina es un fármaco antidepresivo tetracíclico derivado de la mianserina con acción noradrenérgica y serotoninérgica específica (NaSSA por sus siglas en inglés). Actúa como un antagonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos pre- y postsinápticos localizados en las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (Anttila y Leinonen, 2001) (Fig 1). Debido a estas acciones, la mirtazapina no permite la regulación presináptica de la liberación de noradrenalina y serotonina, y por lo tanto aumenta su disponibilidad en el espacio sináptico (de Montigny *et al.*, 1995). El aumento de la noradrenalina disponible activa a los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos localizados en las neuronas serotoninérgicas, lo que produce un aumento en la frecuencia de disparo de estas neuronas; esto tiene como consecuencia una mayor liberación de serotonina (Haddjeri *et al.*, 1996). La mirtazapina también es antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>, lo que ocasiona que la serotonina liberada estimule, en mayor medida, a los receptores 5-HT<sub>1</sub> somatodendríticos (5-HT<sub>1A</sub>). A pesar de que la activación de estos receptores reduce la actividad de disparo de las neuronas serotoninérgicas, esto no ocurre ya que los receptores 5-HT<sub>1A</sub> se desensibilizan por su constante estimulación (Blier, *et al.*, 2006).

La mirtazapina, además, tiene una alta afinidad por los receptores H<sub>1</sub> de histamina, por lo que uno de sus principales efectos secundarios es la sedación. Además, posee baja afinidad por receptores dopaminérgicos y muscarínicos, lo cual reduce la incidencia de efectos secundarios en comparación con otros antidepresivos, como los tricíclicos. En individuos sanos, la mirtazapina se absorbe rápidamente tras su administración oral. Su biodisponibilidad es cercana al 50% y entre sus efectos secundarios más comunes se encuentran la sedación, boca seca, aumento del apetito y la ganancia de peso (Anttila y Leinonen, 2001).

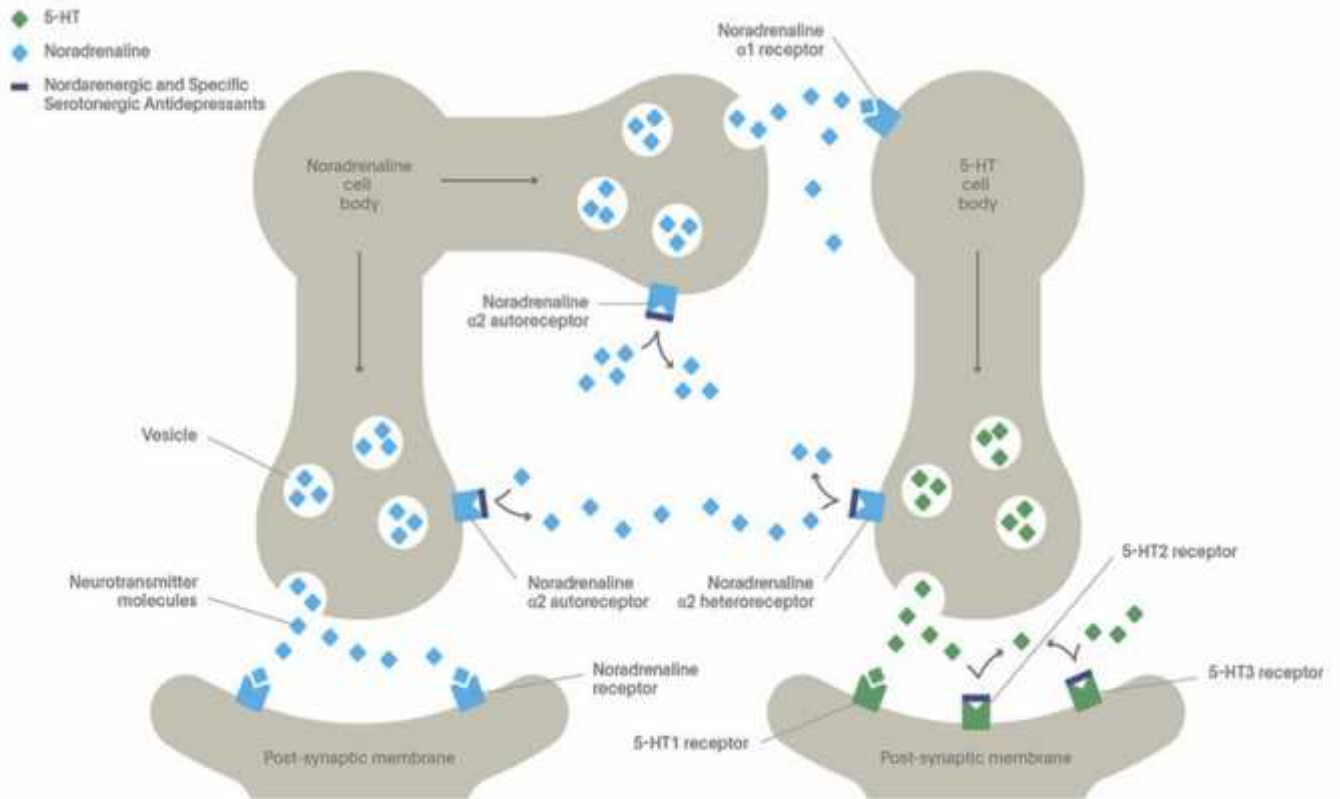


Fig. 1 Mecanismo de acción de mirtazapina (Tomado de instituteprogress.im).

### 1.4.3 Venlafaxina

La venlafaxina es un antidepresivo no tricíclico que actúa como inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina y, en mínimo grado, de dopamina (Klamerus *et al.*, 1992). Su acción es ejercida a través del bloqueo de los transportadores SERT y NET, lo que aumenta la disponibilidad tanto de serotonina como de noradrenalina en el espacio sináptico. (Fig. 2). Su potencia para inhibir la recaptura de serotonina es 5.4 veces mayor que su actividad sobre la recaptura de noradrenalina (Holliday y Benfield, 1995). No se une a receptores adrenérgicos, colinérgicos o histaminérgicos, por lo que la incidencia de efectos secundarios es baja. Tras su administración oral sufre metabolismo de primer paso a O-desmetilvenlafaxina, su principal metabolito activo, el cual posee una potencia similar al fármaco parental, y tiene una vida media cercana a 10 horas (Klamerus *et al.*, 1992). La excreción de venlafaxina y sus metabolitos es principalmente renal.

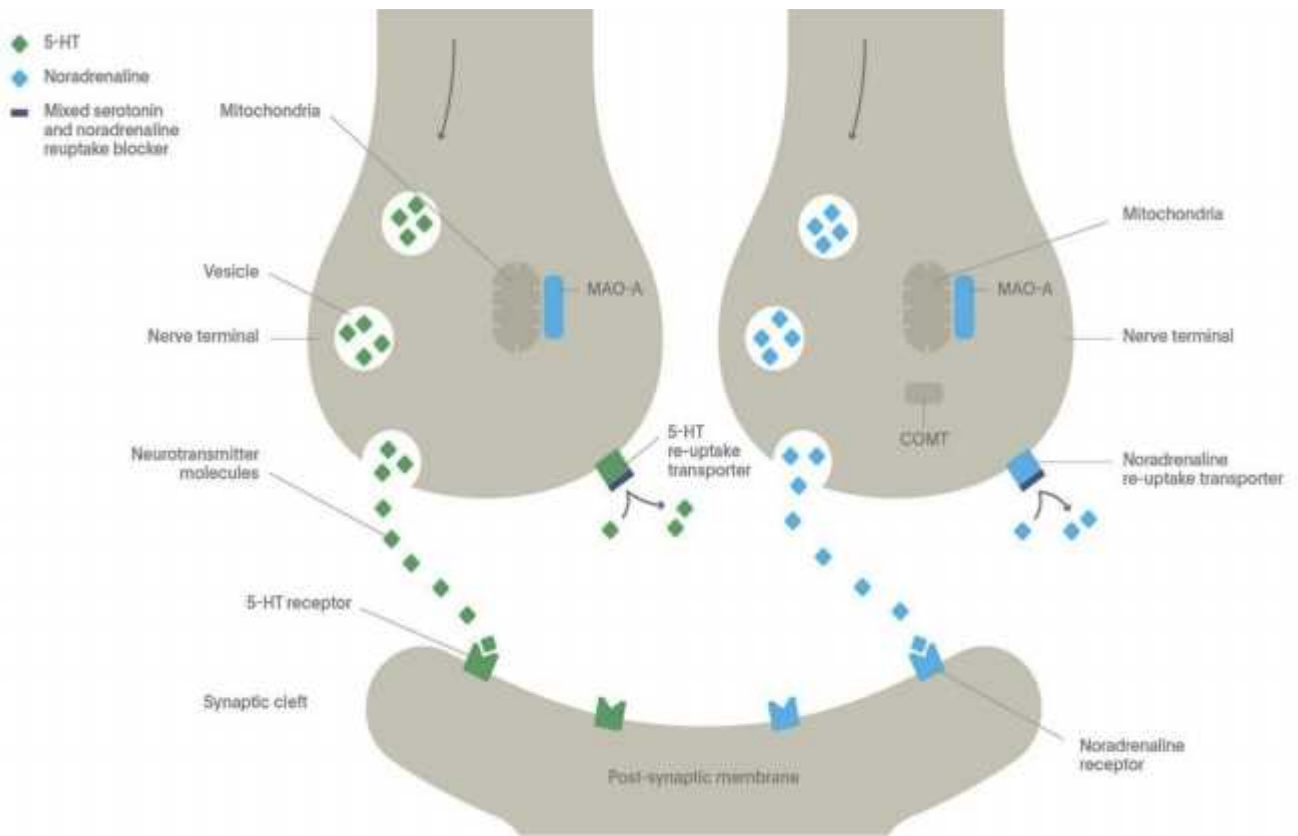


Fig. 2 Mecanismo de acción de venlafaxina (Tomado de instituteprogress.im)

#### 1.4.4 California Rocket Fuel

Se ha propuesto tratar la depresión resistente a fármacos con una combinación de antidepressivos con distinto perfil farmacológico, bajo la suposición de que dichas combinaciones pudieran tener efectos aditivos o sinérgicos (Stahl, 2000). Un ejemplo es la combinación de mirtazapina y venlafaxina, dado que su coadministración aumentaría la neurotransmisión tanto noradrenérgica como serotoninérgica (Stahl, 2000; Blier, 2001). Además, en estudios preclínicos se ha demostrado que la adición de un fármaco antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico (como



yohimbina o mirtazapina) a otro antidepresivo, reduce la latencia de inicio del efecto antidepresivo (Rénéric *et al.*, 2001; Yanpallewar *et al.*, 2010). La combinación de mirtazapina y venlafaxina comenzó a utilizarse en pacientes con depresión severa o resistente al tratamiento, y es conocida como “California Rocket Fuel”.

Hannan y colaboradores (2007) realizaron un estudio con 32 pacientes diagnosticados con depresión resistente al tratamiento, los que recibieron tratamiento con mirtazapina y venlafaxina, y los resultados mostraron que, tras 6 meses de tratamiento, el 56% de los pacientes tuvo una respuesta significativa. En otro estudio (McGrath *et al.*, 2006) se evaluó la eficacia de esta combinación, en comparación con tranilcipromina (un antidepresivo IMAO) en pacientes con tres tratamientos antidepresivos fallidos previos. En este caso, las tasas de remisión fueron de 13.7% en pacientes tratados con mirtazapina y venlafaxina, en comparación con el 6.9% en el grupo con tranilcipromina. Sin embargo, la combinación tuvo menor incidencia de efectos adversos por lo que, incluso en casos de depresión altamente resistente al tratamiento, la combinación “California Rocket Fuel” es promisoría.

Esta combinación también se ha probado como tratamiento inicial en pacientes con depresión para comparar sus efectos con los de otros medicamentos antidepresivos administrados de manera individual. En un estudio realizado por Blier y colaboradores en 2010, se observó que la combinación de mirtazapina y venlafaxina tuvo una tasa de remisión de 58%, significativamente mayor a la de la monoterapia con fluoxetina (25%), e incluso superior a combinaciones de mirtazapina con otros antidepresivos, como fluoxetina (52%) o bupropión (46%).

Es importante mencionar que la combinación de mirtazapina y venlafaxina produce interacciones farmacocinéticas mínimas, por lo que la ventaja de este tratamiento frente a los otros comúnmente utilizados en la depresión resistente al tratamiento es la menor incidencia de efectos indeseados, lo cual mejora el apego del paciente (McGrath *et al.*, 2006).

## 1.5 Modelos animales de depresión

El desarrollo de fármacos antidepresivos requiere de modelos de depresión en roedores en los que puedan ser evaluados, antes de probarse en animales superiores o en humanos (Castagné *et al.*, 2011). Los modelos animales que se utilizan para predecir el efecto antidepresivo de los fármacos se han usado, también, para tratar de entender los sustratos neurales que subyacen a la depresión (Cryan *et al.*, 2005).

Algunas manifestaciones de la depresión que pueden observarse y medirse en un modelo animal son la anhedonia, la conducta tipo ansiedad, la desesperanza conductual, los cambios en la alimentación y las alteraciones del sueño. Sin embargo, es imposible modelar la complejidad del trastorno depresivo, pues en los animales no es posible determinar algunos de los síntomas como el ánimo deprimido, la baja autoestima o las ideaciones suicidas (Deussing, 2006). Por lo anterior, no es correcto denominar depresión a las alteraciones conductuales producidas por estos modelos, sino *conductas tipo depresivas*.

En la actualidad existe una gran cantidad de modelos animales de depresión, y muchos de ellos inducen las conductas tipo depresivas a través de la aplicación de un estresor. Sin embargo, es importante considerar la validez de cada uno de estos modelos, así como la facilidad y el tiempo requerido para llevarlos a cabo. Los requerimientos mínimos para considerar válido un modelo animal de depresión son:

- a) La analogía entre las manifestaciones presentadas por el animal y la sintomatología de la enfermedad humana que intenta modelar (validez de apariencia).
- b) Producir cambios conductuales que puedan ser medidos objetivamente.
- c) Que estos cambios sean revertidos por tratamientos que sean efectivos en humanos (validez predictiva).
- d) Reproducibilidad (McKinney y Bunney, 1969).

Los modelos animales se pueden clasificar de acuerdo con la edad y al mecanismo utilizado para inducir las conductas tipo depresivas:

**a) Estrés durante la edad adulta**

- Desesperanza aprendida
- Estrés crónico ligero
- Estrés social

**b) Estrés en edades tempranas**

- Separación materna

**c) Lesiones**

- Bulbectomía olfatoria neonatal

**d) Inducción farmacológica**

- Reserpina
- Triptófano
- Abstinencia de psicoestimulantes

**e) Genética**

- Manipulaciones genéticas
- Crianza selectiva

Para determinar la validez de estos modelos animales se han creado diversos paradigmas. La prueba de nado forzado es uno de los paradigmas basados en la desesperanza aprendida que cuenta con mayor validez de apariencia y validez predictiva (Willner, 1984), es sencilla, fácilmente reproducible y aporta resultados en poco tiempo.

### **1.5.1 Prueba de nado forzado**

El nado forzado es una prueba conductual utilizada en roedores que fue desarrollada por Porsolt y colaboradores en 1978 como modelo para evaluar la actividad antidepresiva de los fármacos. Esta prueba se basa en la observación de que los roedores, cuando son colocados en un tanque de agua, realizan

movimientos para tratar de escapar de la situación. Eventualmente, estos animales, al no poder salir disminuyen su actividad hasta que sólo hacen los movimientos mínimos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua (Cryan *et al.*, 2005). Esta actitud, denominada inmovilidad, se interpreta como una conducta tipo depresiva (Deussing, 2006).

En la descripción realizada por Porsolt y colaboradores, se colocaba al animal en un tanque de 40 cm de alto por 18 cm de diámetro, con agua a temperatura de 25°C y a un nivel de 15 cm. Estas condiciones fueron diseñadas para que la rata no pudiera escapar de la situación. Se realizaba una sesión de 15 minutos, denominada preprueba, seguida 24 horas después por la prueba conductual, con una duración de 5 minutos (Porsolt *et al.*, 1978). La preprueba funciona como un estresor, ya que se piensa que induce un estado de desesperanza conductual o evitación pasiva, debido a que el animal tiende a permanecer más tiempo inmóvil conforme avanza la prueba y deja de buscar una escapatoria (Bogdanova *et al.*, 2013). En el periodo transcurrido entre la preprueba y la prueba se administraron los fármacos antidepresivos a evaluar y, posteriormente en la prueba, se contabilizó el tiempo de inmovilidad para determinar si el fármaco administrado había producido una disminución de la misma, lo cual se consideraba como un efecto tipo antidepresivo (Porsolt *et al.*, 1978).

Una de las desventajas de esta versión de la prueba era el bajo nivel de agua, lo que permitía a la rata apoyarse con la cola, e incluso con las patas, en el fondo del recipiente. Esto ocasionaba que el animal tuviera una menor latencia de inmovilidad y, además, que realizara menos movimientos para intentar salir del tanque (Bogdanova *et al.*, 2013). Otra limitante de esta versión es que sólo se tomaba en cuenta el tiempo que el animal permanecía en inmovilidad, sin considerar las acciones que éste realizaba para tratar de escapar.

Posteriormente, la prueba fue modificada por Detke y colaboradores en 1995. En esta nueva versión se aumentaron las medidas originales del tanque (46x20 cm), además de que se incrementó el nivel del agua a 30 cm. Otro de los cambios realizados a la versión original de la prueba fue que, además de la inmovilidad, se

toman en cuenta las conductas que el animal realiza para intentar salir del recipiente, denominadas conductas activas: nado y escalamiento. Esto le agregó a la prueba la ventaja de permitir inferir si los fármacos antidepresivos actúan sobre el sistema serotoninérgico o noradrenérgico, ya que un fármaco que aumenta los niveles de serotonina cerebral, como fluoxetina, reduce la inmovilidad a expensas de un aumento en el nado, mientras que un fármaco con acción noradrenérgica, como desipramina, aumenta la conducta de escalamiento (Detke *et al.*, 1995). Los fármacos con acción sobre ambos sistemas de neurotransmisión tienen perfiles combinados en la prueba de nado forzado, pudiendo existir predominancia de nado o escalamiento de acuerdo con la dosis utilizada (Cryan *et al.*, 2005).

Las conductas que la mayoría de los investigadores actualmente evalúan en la prueba de nado forzado son las siguientes:

Inmovilidad, cuando el animal permanece flotando pasivamente en el agua, realizando sólo los movimientos mínimos necesarios para mantener su cabeza sobre la superficie (Porsolt *et al.*, 1978).

Nado, en el cual la rata realiza movimientos constantes, desplazándose activamente en la periferia del cilindro.

Escalamiento, cuando la rata hace movimientos vigorosos con sus patas delanteras en sentido vertical y contra las paredes del tanque (Detke *et al.*, 1995).

Cuando se utiliza la prueba de nado forzado para evaluar el efecto tipo antidepresivo de una sustancia, ésta se considera efectiva cuando reduce el tiempo o los conteos de inmovilidad en al menos un 20% (Borsini y Meli, 1988). Sin embargo, es importante destacar que una de las desventajas de esta prueba es que fármacos estimulantes, proconvulsivos, anticolinérgicos, opiáceos, entre otros, reducen la inmovilidad, sin que esto signifique un efecto tipo antidepresivo (Willner, 1984). Por lo anterior, es indispensable hacer pruebas de locomoción para descartar que el fármaco tenga efectos inespecíficos (Wieland y Lucki, 1990; Estrada-Camarena *et al.*, 2008) y así evitar posibles falsos positivos.

### **1.5.1.1 Efecto de la mirtazapina en la prueba de nado forzado**

La mirtazapina, al igual que otros fármacos antidepresivos, ha sido evaluada en la prueba de nado forzado en ratas, y estos estudios han sido realizados en animales macho. Uno de ellos evalúa el efecto de mirtazapina en ratas Sprague-Dawley a dosis de 20 mg/kg en dos esquemas de administración (subagudo y crónico por 16 días). Es relevante mencionar que, en este reporte, ambos esquemas de administración tienen efectos similares sobre la reducción de la inmovilidad. La diferencia más notoria se presentó en las conductas activas. Con la administración subaguda el escalamiento fue mayor, sin observarse cambios en el nado, mientras que con la administración crónica aumentó la conducta de nado, sin modificar el escalamiento. Además, se observó que la actividad locomotora de las ratas administradas con mirtazapina se redujo, a pesar de lo cual la inmovilidad fue menor que la de las ratas tratadas con vehículo (Rénéric *et al.*, 2002a).

En otros estudios se probaron dosis menores de mirtazapina: 5 mg/kg (Rogóz *et al.*, 2012; Masana *et al.*, 2012) y 10 mg/kg (Rogóz *et al.*, 2012) en ratas Wistar macho, utilizando el esquema de administración subcrónico. Estas dosis del fármaco no fueron efectivas por sí solas para disminuir la inmovilidad, ni aumentaron las conductas activas, lo cual sugiere que estas dosis pueden considerarse subefectivas.

### **1.5.1.2 Efecto de la venlafaxina en la prueba de nado forzado**

Existen múltiples reportes en los cuales se ha utilizado venlafaxina para determinar su efecto tipo antidepresivo en la prueba de nado forzado en ratas. La mayoría se ha realizado en animales macho, aunque hay algunos estudios en los que se han utilizado hembras.

Uno de estos estudios, realizado por Castagné y colaboradores en 2011, en ratas Wistar macho, en un esquema subcrónico, demuestra que la administración de venlafaxina a la dosis de 64 mg/kg reduce la inmovilidad.

En otro estudio se utilizaron ratas hembra ovariectomizadas para determinar el efecto de venlafaxina a dosis de 10, 20, 40 y 80 mg/kg, administrados de forma subcrónica, con o sin la coadministración de 2.5 µg de 17-β-estradiol. Los resultados obtenidos fueron que las dosis de 40 y 80 mg redujeron la inmovilidad a expensas de un aumento en el nado. La combinación del fármaco con estradiol disminuyó la dosis necesaria para reducir los conteos de inmovilidad a 20 mg/kg. En el mismo estudio se determinó el efecto de 20 mg/kg de venlafaxina administrada una vez al día por 14 días, sola o en combinación con estradiol. En este caso, la venlafaxina de manera individual no redujo los conteos de inmovilidad a lo largo de los 14 días de tratamiento. Sin embargo, al combinarse con estradiol, se observó un efecto tipo antidepressivo tras uno y tres días de administración; no obstante, conforme avanzaba el tratamiento, este efecto desapareció y, al término de los 14 días, los conteos de inmovilidad fueron incluso mayores a los que mostraba el grupo tratado con vehículo (Estrada-Camarena *et al.*, 2008).

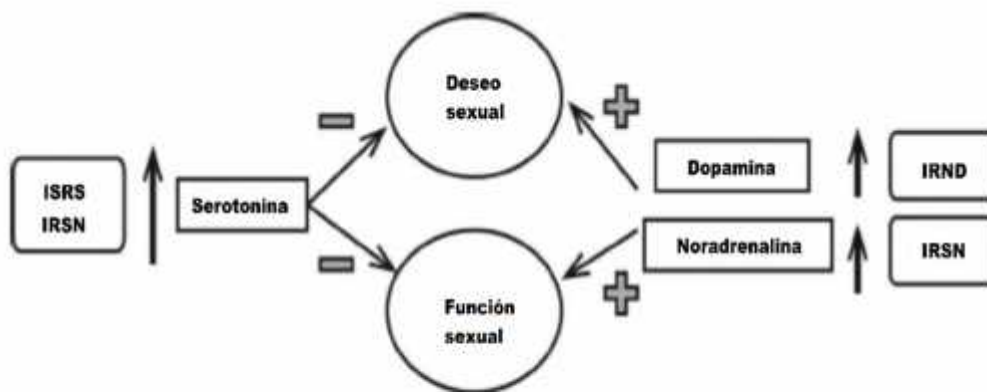
## **2. Depresión y disfunciones sexuales**

De acuerdo con el DSM-5, las disfunciones sexuales son un grupo de trastornos caracterizados por una alteración significativa en la capacidad de una persona para responder sexualmente o para experimentar placer sexual (APA, 2013). Debido a que los pacientes deprimidos presentan una pérdida de interés general, disminución de la energía y anhedonia, el bienestar sexual también se ve afectado, reduciéndose el deseo por participar en actividades placenteras (Lorenz *et al.*, 2016). Los pacientes con depresión tienen un riesgo del 50-70% de desarrollar disfunciones sexuales. Uno de los aspectos más reportados es la pérdida de la libido, la cual se presenta en el 25-75% de los pacientes con depresión, y su prevalencia se correlaciona con la severidad de la depresión. El deseo y la excitación sexual también se ven afectados, sin embargo, la incidencia es menor, de cerca del 50% (Clayton *et al.*, 2014). Las mujeres tienen más riesgo de presentar disfunciones sexuales en comparación con los hombres, además de que en ellas la incidencia de ansiedad y depresión es mayor (Lorenz, *et al.*, 2016).

## **2.1 Disfunciones sexuales por el tratamiento antidepresivo**

En gran parte de los pacientes deprimidos, la pérdida de la salud sexual surge o empeora debido al tratamiento con antidepresivos (Baldwin *et al.*, 1997) y frecuentemente es una de las razones por las cuales los pacientes no se apegan al tratamiento o incluso lo abandonan (Clayton *et al.*, 2014). Algunos reportes señalan que hasta el 70% de los pacientes con depresión presentan disfunciones sexuales tras el inicio del tratamiento antidepresivo (Rosen, *et al.*, 1999; Clayton, *et al.*, 2002; Clayton y Montejo, 2006; Haberfellner, 2007). Sin embargo, existe una gran variabilidad en cuanto a los efectos de los distintos antidepresivos utilizados y el aspecto de la respuesta sexual afectado (Figura 3). Los fármacos con efecto predominantemente serotoninérgico (por ejemplo, venlafaxina y los ISRS, como fluoxetina) se asocian con una mayor incidencia de disfunciones sexuales, en comparación con aquellos que afectan mayormente al sistema noradrenérgico (como la mirtazapina) o inhibidores de la recaptura de dopamina. Los efectos sexuales adversos pueden clasificarse de acuerdo con el aspecto de la sexualidad en el que tienen impacto, como el deseo, la excitación, el orgasmo, dolor y satisfacción general. Los efectos más reportados por mujeres bajo tratamiento antidepresivo son la disminución del deseo (72%) y la excitación sexual (83%) (Lorenz *et al.*, 2016). Por lo general, estos efectos adversos desaparecen con la interrupción del tratamiento, sin embargo, en muchas ocasiones continúan de manera indefinida aún tras la suspensión de la medicación (Reisman, 2017).





Abreviaturas: ISRS - inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; IRSN - inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina; IRND - inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina.

Fig. 3 Efecto de diferentes tipos de antidepresivos en la respuesta sexual humana, de acuerdo a su mecanismo de acción (Tomado de Clayton *et al.*, 2014).

Para evaluar la disfunción sexual causada por psicotrópicos, como los antidepresivos, se cuenta con diversas escalas. Una de las más utilizadas es la escala Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), desarrollada en 1997, que es una prueba autoaplicada con versiones específicas para cada sexo (Anexo 2). Ésta evalúa cinco aspectos de la respuesta sexual humana: motivación sexual, excitación psicológica, excitación fisiológica, facilidad para alcanzar el orgasmo y satisfacción con el orgasmo; cada aspecto se puntúa en una escala del 1 (nula disfunción) a 6 (disfunción máxima) (McGahuey *et al.*, 2000). Algunas de las ventajas de esta prueba son el poco tiempo requerido para realizarla, su confiabilidad, y la falta de intrusividad por parte del personal médico o psicológico (Montejo-González, 2003).

### 2.1.1 Mirtazapina y disfunciones sexuales.

La mirtazapina en humanos ha demostrado tener una baja incidencia de disfunciones sexuales secundarias al tratamiento, incluso menores al placebo (Sitsen y Zivkov, 1995). Boyarsky y colaboradores, en 1999, realizaron un estudio

con 25 pacientes diagnosticados con depresión (promedio HAM-D: 21.9) y que ya habían iniciado tratamiento con antidepresivos. A estos pacientes se les evaluó la incidencia de disfunciones sexuales de acuerdo con la escala ASEX (promedio 18.8), y posteriormente se les cambió el tratamiento antidepresivo por mirtazapina. Al cabo de 12 semanas de tratamiento, los pacientes fueron interrogados nuevamente para determinar la puntuación de la escala de Hamilton, así como la de ASEX. Tras esta evaluación se observó que la mayoría de los pacientes presentaron una disminución en los síntomas depresivos (HAM-D: 6.2, cambio de 71.7%), así como una mejoría en la función sexual (ASEX: 13, cambio de 32.2%) (Boyarsky *et al.*, 1999).

En otro estudio, realizado por Atmaca y colaboradores en 2011, se eligió a un grupo de 20 pacientes adultos con depresión bajo tratamiento con ISRS y que habían desarrollado disfunciones sexuales secundarias a éste (evaluadas mediante la escala ASEX, puntuación promedio 23.3). Posteriormente, al tratamiento inicial de los pacientes se le agregó mirtazapina. Al cabo de 8 semanas de iniciar el tratamiento combinado de ISRS y mirtazapina, la intensidad de las disfunciones sexuales había disminuido (ASEX promedio 11.8). Esto sugiere que mirtazapina podría revertir en cierto grado las alteraciones sexuales originadas por otros fármacos antidepresivos.

### **2.1.2 Venlafaxina y disfunciones sexuales.**

A diferencia de mirtazapina, en los diversos estudios en humanos en los cuales se ha analizado el efecto de venlafaxina sobre la función sexual se ha observado que la administración de este fármaco produce una alta incidencia de disfunciones sexuales. Uno de estos estudios fue realizado por Kennedy y colaboradores en 2008 con personas de ambos sexos, en el cual compararon el efecto sobre la función sexual del tratamiento antidepresivo con agomelatina (un agonista de los receptores MT1 y MT2 de melatonina y antagonista 5-HT<sub>2C</sub>) o venlafaxina durante 12 semanas. Ambos fármacos produjeron altas tasas de remisión de la depresión, sin embargo,

las mujeres tratadas con venlafaxina reportaron una mayor incidencia de disfunciones sexuales, en comparación con las mujeres que tomaron agomelatina.

En 2014 se realizó una revisión de artículos publicados en los 10 años previos, en los cuales se evaluó el tratamiento con diferentes antidepresivos y las disfunciones sexuales producidas por éstos, y se encontró que los pacientes tratados con venlafaxina presentaban una incidencia de disfunciones sexuales de 58-73%, similar a la producida por antidepresivos ISRS (Clayton *et al.*, 2014).

### **3. Conducta sexual en la rata hembra**

La conducta sexual de la rata hembra se presenta únicamente en algunas fases del ciclo estral (proestro-estro) y es dependiente de la elevación en los niveles de hormonas sexuales que se presentan durante estas fases. El ciclo estral de la rata hembra dura de 4 a 5 días y se divide en cuatro etapas: proestro, estro, metaestro y diestro (Blaustein y Mani, 2007). La caracterización de las etapas se realiza mediante un frotis vaginal y es determinada en base a la proporción de los tres tipos de células encontradas: células epiteliales nucleadas, células cornificadas y leucocitos. La fase de metaestro se caracteriza por una proporción similar de los tres tipos celulares. En el diestro hay una predominancia de leucocitos. Durante el proestro se observa una gran cantidad de células epiteliales, las cuales se ven sustituidas por células cornificadas anucleadas en la fase de estro (Fig 4).

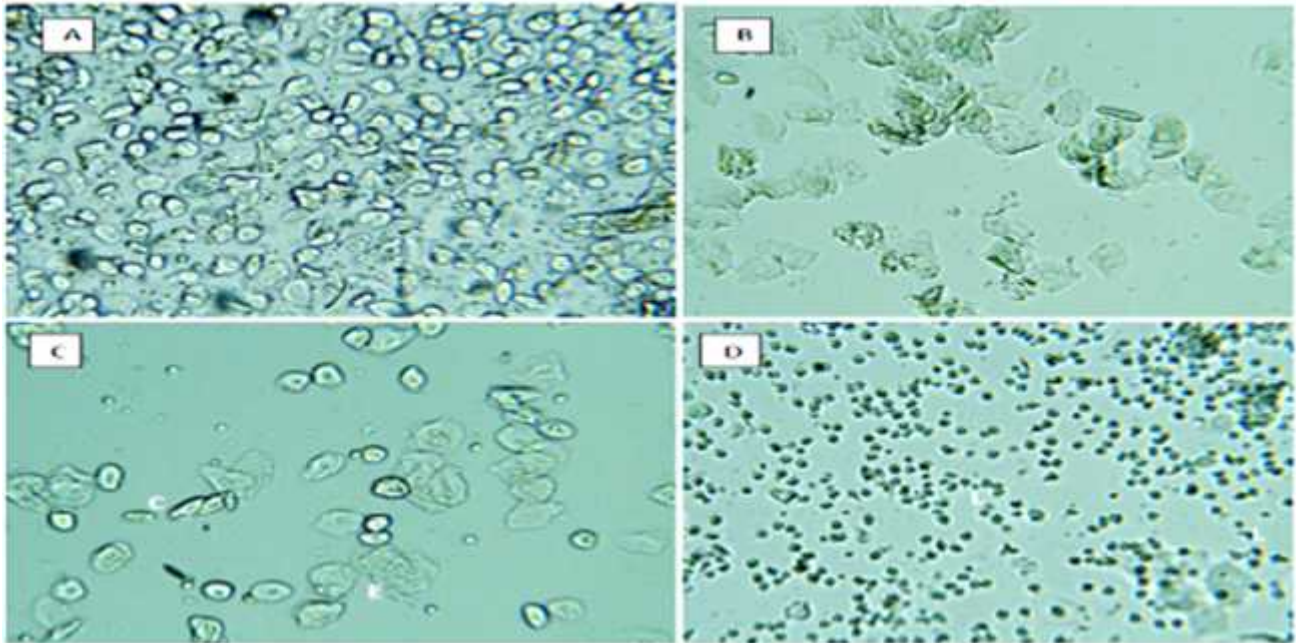


Fig. 4. Microfotografías de las diferentes fases del ciclo estral de la rata hembra. A: proestro; B: estro; C: metaestro; D: diestro. (Tomado de Jibril, *et al.*, 2016).

Durante el ciclo estral, las hormonas prolactina, folículoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) permanecen en niveles bajos, y se incrementan en la tarde de la fase de proestro. La liberación de estradiol comienza a elevarse durante el diestro, alcanza cifras máximas durante el proestro, y regresa a niveles basales en el estro. (Fig. 5). La liberación secuencial de estradiol y progesterona en la fase de proestro da como resultado la aparición de la conducta sexual, que además ocurre cerca de la ovulación.

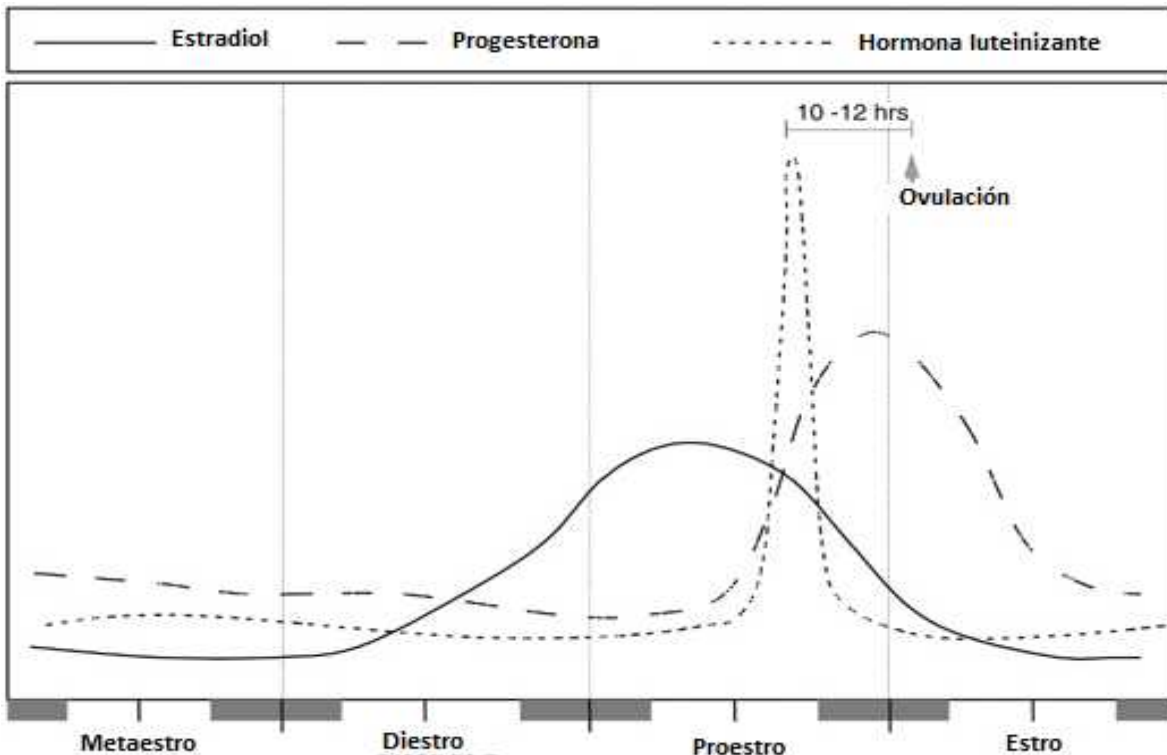


Fig. 5. Esquema del ciclo estral de la rata, donde se muestran las concentraciones séricas de estradiol y progesterona en relación con la liberación de hormona luteinizante. Las barras grises representan la fase oscura del ciclo luz-oscuridad (Modificado de Goldman *et al.*, 2007).

### 3.1 Componentes de la conducta sexual femenina en la rata

La respuesta sexual de la rata hembra tiene dos componentes importantes:

- a) La proceptividad, que se compone de actividades desplegadas por la hembra para atraer la atención del macho, y son consideradas conductas apetitivas (Paredes y Vazquez, 1999).
- b) La receptividad, que constituye la fase consumatoria de la secuencia de la cópula y consiste en la presentación de la postura de lordosis.

### 3.1.1 Proceptividad

De acuerdo con las observaciones de la conducta sexual de la rata hembra tanto en medio seminatural como en el laboratorio, las conductas proceptivas juegan un papel crucial en asegurar el éxito reproductivo. Estas conductas constituyen la iniciativa de la hembra para interactuar sexualmente con el macho y mantener esta interacción. Se presentan durante la tarde del proestro y el estro, o cuando la hembra es estimulada con hormonas gonadales exógenas: estradiol seguido de progesterona (Beach, 1976).

A pesar de que estas conductas fueron descritas desde hace varias décadas, aún no se sabe con precisión las áreas cerebrales y circuitos neurales que las controlan. Se demostró que la lesión electrolítica bilateral de la habénula produce disrupción de las conductas proceptivas en ratas ovariectomizadas, aun cuando se trataron con estradiol y progesterona (Modianos *et al.*, 1975).

Otra área involucrada en la regulación de la proceptividad es el área preóptica media (APO), la cual ejerce una regulación positiva. Cuando esta región se lesiona, se reducen o eliminan las conductas proceptivas (Blaustein y Erskine, 2002).

Aunque las ratas ovariectomizadas pueden presentar conductas proceptivas con la sola administración de estradiol a dosis altas, si se administra además progesterona de manera secuencial, el nivel de proceptividad aumenta. Sin embargo, la progesterona no genera estas conductas sin la administración previa de estradiol. Esto parece ocurrir debido a que el estradiol aumenta la concentración de receptores a progesterona, así como su sensibilidad (Blaustein y Erskine, 2002).

Las conductas proceptivas de la rata hembra son:

Orejeo: que consiste en la vibración de las orejas como consecuencia de una agitación rápida de la cabeza.

Brincoteo: que consiste en pequeños saltos, rápidos y vigorosos, que realiza la rata hembra con las cuatro extremidades extendidas, para finalmente colocarse en postura de presentación que permite al macho acceder a ella y montarla.

Zig-zagueo: consiste en carreras cortas que realiza la hembra en una dirección, para luego cambiar de forma abrupta de dirección, y termina con la adopción de la postura de presentación que permite la monta del macho (Beach, 1976; Madlafousek y Hlinák, 1977).

### **3.1.2 Receptividad**

En la rata hembra, la postura de lordosis es desencadenada por la estimulación perineal y de los flancos que recibe del macho. La lordosis es la principal característica que permite soportar el peso del macho, y le hace posible insertar el pene en la vagina. Esta postura consiste en la dorsiflexión de la columna vertebral con elevación de la grupa y la cabeza y desviación lateral de la cola (Beach, 1976; Madlafousek y Hlinák, 1977).

En la mayoría de los mamíferos, la receptividad sexual depende de los niveles circulantes de estrógenos. En roedores, las hembras están sexualmente receptivas de manera natural durante las fases de proestro y estro, en las que la secreción de estradiol es máxima, y las concentraciones de progesterona empiezan a elevarse.

Existen diversas áreas cerebrales en las cuales estas hormonas actúan para inducir la receptividad. Una de las más importantes es el hipotálamo ventromedial (HVM), área que tiene una alta densidad de receptores a estrógenos y progesterona (Pfaff, 1980; Pleim *et al.*, 1991). La activación de estos receptores a hormonas ejerce una acción moduladora sobre la serotonina extracelular en el HVM: los estrógenos producen un desacoplamiento del receptor 5-HT<sub>1A</sub> con su proteína G asociada (Mize *et al.*, 2003), mientras que la progesterona disminuye la cantidad de serotonina disponible. La activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el HVM es la principal responsable de los efectos inhibitorios de la serotonina sobre la lordosis (Uphouse, *et al.*, 2009). El estradiol y la progesterona además aumentan la densidad de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub>. La activación de los receptores 5-HT<sub>2A/2C</sub> en esta zona facilita la lordosis, además de que atenúa el efecto inhibitorio mediado por los receptores 5-

HT<sub>1A</sub> (Uphouse *et al.*, 1996). Además, la lesión del HVM disminuye la respuesta de lordosis (Pfaff, 1980).

En contraste, el APO, que se encuentra adyacente al HVM, tiene una influencia inhibitoria sobre la expresión de la lordosis. Su lesión produce un aumento en el número de lordosis en respuesta a la monta del macho (Hoshina *et al.*, 1994).

Existen muchos estudios que sugieren que otras áreas cerebrales se encuentran involucradas en la regulación de la conducta de lordosis, como la sustancia gris periacueductal, los núcleos paraventricular y arcuato del hipotálamo, el núcleo del tracto solitario y el septum lateral; sin embargo, estas áreas no han demostrado desempeñar un papel tan relevante como el HVM y el APO en el control de la lordosis. (Pfaff, 1980; Gerendai *et al.*, 1998; Veening *et al.*, 2014).

Las hormonas ováricas no sólo ejercen efecto en áreas del SNC, sino también en la periferia: la administración de estradiol y progesterona aumenta la sensibilidad del nervio pudendo, el cual recibe y transmite la información sensorial del área perineal. Esto incrementa la respuesta de lordosis de la hembra ante la estimulación recibida por la monta del macho (Blaustein y Mani, 2007).

La receptividad en las ratas hembra se cuantifica comúnmente mediante el cociente y la intensidad de la lordosis. El cociente de lordosis se calcula dividiendo el número de lordosis realizadas por la hembra entre el número de montas del macho, multiplicado por 100. La intensidad de la lordosis se clasifica en cuatro grados: 0- no dorsiflexión; 1- dorsiflexión leve; 2- dorsiflexión normal; 3- dorsiflexión marcada con elevación de la cabeza (Hardy y DeBold, 1971).

### **3.2 Efecto de algunos neurotransmisores en la modulación de la conducta sexual femenina en animales de laboratorio**

Diversos sistemas de neurotransmisión regulan y modulan los aspectos de la conducta sexual femenina en el sistema nervioso central.



### 3.2.1 Serotonina y conducta sexual femenina

En varios estudios se ha demostrado que la serotonina tiene influencia inhibitoria, tanto en la proceptividad como en la receptividad sexual de la rata hembra. De hecho, la proceptividad es más sensible que la receptividad a los efectos inhibitorios ocasionados fármacos que elevan los niveles cerebrales de serotonina. La administración crónica de fluoxetina, a dosis bajas, reduce las conductas proceptivas, sin afectación de la lordosis en ratas hembra ciclantes (Ventura-Aquino y Fernández-Guasti, 2013).

Por otra parte, existe evidencia de que la modulación serotoninérgica de la conducta sexual ocurre principalmente a nivel del HVM y el APO. En diversos estudios se ha evaluado el papel que tiene la serotonina (5-HT) en la conducta sexual de las ratas hembra y, aunque los resultados no siempre son consistentes, la mayoría de la evidencia señala que ciertos compuestos que aumentan las concentraciones de 5-HT, como el 5-hidroxitriptófano (precursor de la serotonina) o la fluoxetina, reducen la conducta sexual (Sietnieks y Meyerson, 1982; Allen *et al.*, 1993; Matuszczyk *et al.*, 1998).

De las 7 familias de receptores a 5-HT reconocidas, las 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>7</sub> han sido estudiadas para identificar su rol en la conducta sexual femenina. A su vez, dos miembros de las familias 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>) y 5-HT<sub>2</sub> (5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>) han recibido mayor atención debido a que su estimulación parece tener un gran efecto, ya sea facilitador o inhibidor sobre la conducta sexual.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento tanto sistémico como intracerebral con agonistas de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> reduce la conducta de lordosis en ratas intactas (Uphouse *et al.*, 1992a, 1992b, 1993; Snoeren *et al.*, 2011). Existe evidencia de que los antagonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> administrados por vía sistémica, no facilitan la lordosis. Sin embargo, al coadministrar en el HVM un agonista (8-OH-DPAT) y un antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (pindolol), el antagonista previene la reducción de la lordosis ocasionada por el 8-OH-DPAT tanto en hembras intactas como en ovariectomizadas y tratadas con hormonas ováricas exógenas (Uphouse *et al.*, 1994).

En cuanto a los receptores 5-HT<sub>1B</sub>, los pocos datos disponibles sugieren que los agonistas de estos receptores facilitan la lordosis (Uphouse, 2014), y la administración sistémica de antagonistas de estos receptores reduce la lordosis. Estos efectos parecen ser dependientes de las hormonas ováricas, ya que al administrar un antagonista de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> en ratas hembra tratadas con estradiol, la lordosis se inhibe, mientras que, en las hembras tratadas con estradiol y progesterona, el efecto negativo sobre la receptividad es menor (Uphouse, *et al.*, 2009).

La activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> del HVM con agonistas específicos facilita la lordosis en ratas ovariectomizadas y tratadas con dosis subóptimas de hormonas gonadales (Gonzalez, *et al.*, 1997). Además, existen reportes de que la administración sistémica de fármacos con acción antagonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, como mianserina o ketanserina, inhiben la respuesta de lordosis (Hunter, *et al.*, 1985).

Los receptores 5-HT<sub>3</sub> no parecen tener una participación en la modulación de la conducta sexual femenina (Tanco *et al.*, 1993), al igual que los receptores 5-HT<sub>7</sub>, aunque éstos continúan siendo investigados.

### **3.2.2 Efecto del sistema noradrenérgico en la conducta sexual femenina**

El sistema noradrenérgico cerebral está conformado por neuronas liberadoras de noradrenalina que se concentran principalmente en una estructura localizada en el tallo cerebral, el *locus coeruleus*. Los axones de estas neuronas están distribuidos ampliamente en todo el sistema nervioso central y periférico, incluyendo áreas importantes para la regulación de la conducta sexual como el APO y el HVM (Snoeren, 2015). La noradrenalina ejerce su efecto a través de diversos tipos de receptores, que se agrupan en las familias  $\alpha$  y  $\beta$ . Estos receptores pueden ser pre- o postsinápticos, siendo los presinápticos los reguladores los autorreceptores cuya activación inhibe la liberación de noradrenalina.

Los circuitos hipotalámicos que utilizan a la noradrenalina (NA) como neurotransmisor son elementos clave para la regulación de la conducta reproductiva de la rata, en los cuales el estradiol y la progesterona juegan un papel esencial. Se ha observado que, en ratas ovariectomizadas y tratadas con dosis bajas de estradiol, la infusión de NA exógena en el HVM induce la lordosis, y esta respuesta es antagonizada por prazosina (antagonista  $\alpha_1$  adrenérgico) (Fernández-Guasti *et al.*, 1985) y propranolol (antagonista  $\beta$  adrenérgico) (Fernández-Guasti *et al.*, 1985; Gonzalez *et al.*, 1993). En la misma línea de pensamiento, la administración de antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos en el HVM tiene efectos facilitadores sobre la lordosis, posiblemente por un aumento en la liberación de noradrenalina causada por el bloqueo de los autorreceptores (Snoeren, 2015).

### **3.3 Mirtazapina y venlafaxina en la conducta sexual de la rata**

Tanto mirtazapina como venlafaxina se han probado en ratas para determinar sus efectos sobre la conducta sexual masculina, pero se desconocen sus acciones sobre la conducta sexual femenina en la rata.

#### **3.3.1 Mirtazapina y conducta sexual**

En ratas macho sexualmente expertas de la cepa Sprague-Dawley, la administración de mirtazapina en esquemas agudo (una administración) y crónico (una administración diaria por 13 días) aumentó la motivación para cruzar una rejilla electrificada con el fin de tener acceso a una hembra receptiva. Este tratamiento no afectó la frecuencia de eyaculación en comparación con el grupo tratado con vehículo. Además, en el mismo estudio se evaluó el efecto de la combinación de fluoxetina con mirtazapina, y se encontró que los efectos negativos de la fluoxetina sobre la conducta sexual, como la reducción en la motivación (evaluada mediante el paso a través de una rejilla electrificada para obtener acceso a una hembra sexualmente receptiva) y aumento en las latencias de monta e intromisión, fueron parcialmente revertidos por mirtazapina (Benelli *et al.*, 2004).

### **3.3.2 Venlafaxina y conducta sexual**

En un estudio realizado con ratas Wistar macho, a las que se administró venlafaxina en dosis de 5, 10, 20 y 40 mg/kg en esquema agudo, subcrónico (3 administraciones en 24 horas) y crónico (1 administración diaria por 14 días), no se observaron efectos en la conducta sexual con la administración aguda. Las administraciones subcrónica y crónica aumentaron la frecuencia de monta y la latencia de eyaculación, y disminuyeron la frecuencia de intromisión y de eyaculación de manera similar a los efectos de paroxetina, un ISRS. Cabe resaltar que, después de un periodo de 7 días sin tratamiento, estos efectos negativos sobre la cópula se revirtieron y alcanzaron valores similares a los del grupo control (Bijlsma *et al.*, 2014), lo cual muestra que estos efectos son transitorios.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Existe una gran incidencia de depresión entre la población adulta, especialmente en mujeres. A pesar de que se cuenta con múltiples opciones de fármacos antidepresivos, cerca de un tercio de los pacientes con depresión no logran la remisión, por lo que es necesario utilizar alternativas de tratamiento. Una opción que se ha utilizado en humanos para el tratamiento de depresión resistente es la combinación de mirtazapina y venlafaxina, la cual ha demostrado tener un buen efecto antidepresivo y pocos efectos secundarios. La función sexual se reduce por la depresión y los tratamientos antidepresivos. Tanto la mirtazapina como la venlafaxina se han evaluado individualmente en modelos animales de depresión y de conducta sexual, aunque esta última sólo se ha evaluado en animales macho. No hay reportes de estudios preclínicos en los cuales se haya evaluado esta combinación de antidepresivos sobre la conducta sexual femenina ni sobre conductas tipo depresivas.

### **III. HIPÓTESIS**

La combinación de mirtazapina y venlafaxina, administrada a dosis y en un esquema subcrónico que produce efectos tipo antidepresivo en la prueba de nado forzado, no afectará la conducta sexual femenina. Los tratamientos individuales, particularmente el de venlafaxina, tendrán efectos inhibitorios sobre la conducta sexual femenina.

### **IV. OBJETIVOS GENERALES**

- Determinar el efecto de mirtazapina y venlafaxina en esquema de administración subcrónico, por separado y en tratamiento combinado, sobre la conducta de desesperanza inducida en la prueba de nado forzado en ratas hembra.
- Determinar el efecto de mirtazapina y venlafaxina de forma subcrónica, por separado y en tratamiento combinado sobre la conducta sexual femenina de la rata.

#### **4.1 Objetivos específicos**

- a) Realizar curvas dosis-respuesta de los efectos de la administración subcrónica de mirtazapina y venlafaxina sobre la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado, para elegir las dosis efectivas y subefectivas
- b) Evaluar el efecto individual de la administración subcrónica de mirtazapina y venlafaxina en dosis con efecto tipo antidepresivo sobre la conducta sexual de la rata hembra.
- c) Evaluar el efecto de la combinación de dosis subefectivas de mirtazapina y venlafaxina en administración subcrónica que produzcan efecto tipo antidepresivo, sobre la conducta sexual de la rata hembra.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1 Animales

Se utilizaron ratas hembra y macho de la cepa Wistar con las siguientes características:

- a) Hembras: de 10-11 semanas de edad, con un peso aproximado de 180-250 gramos. Las ratas fueron tratadas por vía subcutánea con 10µg de benzoato de estradiol (BE) y 3 mg de progesterona (P) 24 y 4 horas antes de las pruebas, respectivamente. Este esquema de tratamiento hormonal se utilizó debido a que ha resultado óptimo para inducir la respuesta sexual en nuestro laboratorio (Hernández-Munive *et al.*, 2018).
- b) Machos: de 12-15 semanas de edad y peso entre 300-400 gramos. Estos animales fueron utilizados para evaluar la conducta sexual de las ratas hembra. Se sometieron a sesiones de entrenamiento de conducta sexual (entre 3 y 6), y se utilizaron sólo aquellos que presentaban latencias de eyaculación menores a 15 minutos en al menos tres sesiones consecutivas.

Todos los animales fueron alojados en condiciones controladas bajo un ciclo de luz-oscuridad invertido de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad (inicio fase de luz 22:00h), a una temperatura de 22-24° C, con alimento y agua *ad libitum*. El manejo de animales se realizó de acuerdo con lo descrito en la NOM-062-ZOO-1999. Se utilizaron 8 ratas para cada uno de los grupos experimentales.

### 5.2 Cirugía

La ovariectomía bilateral se realizó bajo anestesia con tribromoetanol al 2% a la dosis de 1 ml/100 g de peso por vía intraperitoneal, con incisiones en ambos flancos en una zona a un centímetro anterior a la pata trasera y dos centímetros lateral a la línea media abdominal. Se realizó una ligadura en las trompas uterinas y se cortaron los ovarios, para posteriormente suturar la herida con hilo de seda 2-0. Tras la cirugía, las ratas permanecieron 2 semanas en recuperación.

### **5.3 Fármacos**

Se utilizaron los siguientes fármacos:

- a) La mirtazapina (Bioquimed) se disolvió en solución de ácido acético al 0.5%, y se administró por vía intraperitoneal en un volumen de 4 ml/kg.
- b) La venlafaxina (Bioquimed) se disolvió en una solución salina al 0.9% y se administró vía intraperitoneal en un volumen de 4 ml/kg.

### **5.4 Pruebas conductuales**

#### **5.4.1 Prueba de nado forzado (NF)**

Esta prueba se realizó en un tanque de vidrio de 40 centímetros de alto y 20 centímetros de diámetro, el cual se llenó con agua a 23-25° C hasta una altura de 30 centímetros. Se realizó una preprueba 24 horas antes de la prueba final, la cual consistió en introducir a la rata en el cilindro por 15 minutos, con el objetivo de inducir en el animal un estado de desesperanza conductual. En la prueba final, la rata se introdujo al cilindro durante 5 minutos y la sesión fue grabada para posteriormente contabilizar las conductas del animal. Estos conteos se realizaron al observar, al término de intervalos de 5 segundos las conductas de nado, escalamiento o inmovilidad con base a la descripción de Detke y colaboradores en 1995, y se obtuvo un total de 60 conteos en los 5 minutos de duración del video (Rénéric y Lucki, 1998, Estrada-Camarena *et al.*, 2008). Al término de la prueba las ratas fueron secadas con un trapo y colocadas en una cámara con calor radiante, para posteriormente ser devueltas a su caja.

#### **5.4.2 Pruebas de actividad espontánea y coordinación motora**

##### **5.4.2.1 Evaluación de actividad espontánea**

Para detectar posibles efectos motores de los fármacos utilizados, se evaluó la actividad motora de las ratas. El aparato usado consistió en una caja de acrílico

transparente de 38 x 40 cm, conectada a un contador de movimientos (Panlab LE 8825). Se introdujo el animal durante 5 minutos y se registró la actividad exploratoria, movimientos estereotipados y erguimientos. Al término de cada prueba individual, la caja fue limpiada con alcohol al 70%.

#### **5.4.2.2 Prueba de Rota-Rod**

Esta prueba se realizó para investigar si los fármacos a utilizar afectaron la coordinación motriz. Ésta consistió en colocar a los animales en un cilindro orientado horizontalmente, el cual estaba ajustado para girar a una velocidad constante de 11 revoluciones por minuto. Los animales fueron sometidos a 2 sesiones de entrenamiento (una de 10 minutos y otra de 5 minutos) en días consecutivos. La evaluación final se realizó justo antes de la prueba de nado forzado, y tuvo una duración de 5 minutos. Se contabilizó el número de veces que las ratas cayeron del aparato.

#### **5.4.3 Pruebas de conducta sexual femenina**

La rata hembra sexualmente receptiva fue habituada a un redondel de acrílico transparente durante 5 minutos; posteriormente se colocó a un macho sexualmente experto y se permitió la libre interacción sexual hasta contabilizar 10 montas. Las pruebas fueron videograbadas para poder ser observadas con detalle posteriormente. Para evaluar la receptividad se determinó el cociente de lordosis, el cual fue calculado de la siguiente manera: número de lordosis/ número de montas X 100, y la intensidad de la lordosis con una escala de 0-3 (0= no se presenta dorsiflexión, 1= lordosis superficial, 2=dorsiflexión definida de la columna vertebral, 3=lordosis exagerada). Se cuantificaron, además, el número de conductas proceptivas (brincoteo, zig-zagueo y orejeo).



## 5.5 Diseño experimental

### a) *Curvas dosis-respuesta de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado*

Dos semanas después de la ovariectomía, las ratas fueron sometidas a la preprueba de nado forzado, para después iniciar la administración de antidepresivos, así como la aplicación de hormonas ováricas exógenas (BE y P) de acuerdo con los esquemas antes descritos. La mirtazapina se administró en dosis de 10, 20 y 40 mg/kg, y la venlafaxina se utilizó a dosis de 15, 30 y 60 mg/kg. Los antidepresivos y sus respectivos vehículos fueron administrados en un esquema subcrónico, que consiste en 3 administraciones, 23, 5 y 1 hora antes de la prueba final (Detke *et al.*, 1995; Rénéric *et al.*, 2002a; Castagné *et al.*, 2011). Se ha demostrado que este esquema provee de resultados farmacológicos más estables en comparación con los obtenidos con una sola administración y es similar a los que producen su administración crónica. Con los resultados obtenidos se realizó una curva dosis-respuesta y se eligieron las dosis de ambos antidepresivos que no tuvieron efecto de reducción de la inmovilidad para realizar las combinaciones.

### b) *Evaluación de la combinación de dosis subefectivas de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado*

Las ratas se sometieron a la preprueba de nado forzado y después fueron tratadas con alguna de las combinaciones de antidepresivos (mirtazapina/venlafaxina 2.5/3.75, 5/7.5, 10/15 y 20/30 mg/kg) con el esquema de administración subcrónico mencionado previamente, así como con hormonas ováricas exógenas.

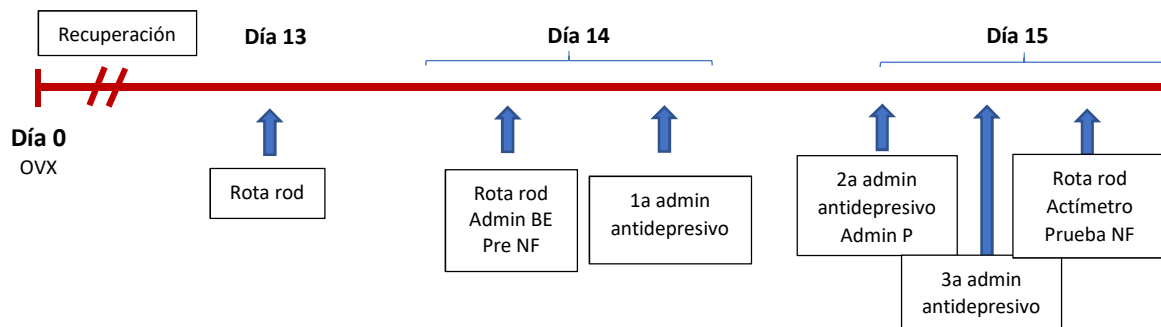


Fig. 6. Diseño experimental utilizado para evaluar el efecto tipo antidepresivo de mirtazapina y venlafaxina de manera individual o combinados en la prueba de nado forzado. BE: benzoato de estradiol; Pre NF: preprueba de nado forzado. P: progesterona.

c) *Evaluación del efecto individual de mirtazapina y venlafaxina en la conducta sexual*

Los antidepresivos mirtazapina y venlafaxina fueron probados por separado a las dosis de 40 mg/kg y 60 mg/kg, respectivamente, en la prueba de conducta sexual.

d) *Evaluación de la combinación de mirtazapina y venlafaxina en la conducta sexual.*

Esta prueba se realizó con la combinación de los fármacos a las dosis más bajas que tuvieron efecto tipo antidepresivo en la prueba de nado forzado, la cual fue de 5/7.5 mg/kg. Las ratas se evaluaron en el paradigma de cópula no regulada por la hembra y al término de la prueba se analizaron las conductas proceptivas y receptiva.

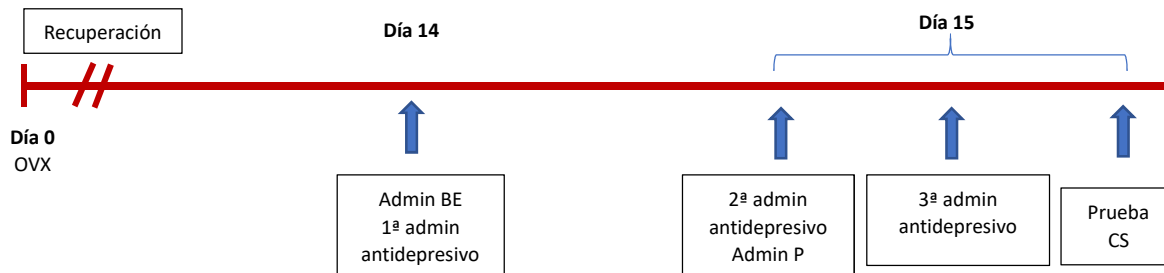


Fig. 7. Diseño experimental utilizado para evaluar el efecto de mirtazapina y venlafaxina de manera individual o combinados en la prueba de conducta sexual. BE: benzoato de estradiol; P: progesterona; CS: conducta sexual.

## 5.6 Estadística

Los datos obtenidos de las curvas dosis-respuesta de los antidepresivos mirtazapina y venlafaxina fueron analizados mediante un ANOVA de Kruskal-Wallis, seguido de la prueba de Dunn. Los resultados de las pruebas de cópula se analizaron mediante comparaciones pareadas con la U de Mann-Whitney. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa de computación GraphPad Prism 6.

Los datos se expresan como la media  $\pm$  el error estándar. Las diferencias en los resultados se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor o igual a 0.05.

## VI. RESULTADOS

### 6.1 Curvas dosis-respuesta de los efectos de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado

La figura 8 muestra el efecto de las distintas dosis de mirtazapina y su vehículo sobre la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Se observa una disminución de la inmovilidad con la dosis de 40 mg/kg, mientras que no hubo

diferencias con las dosis de 10 y 20 mg/kg con respecto al grupo tratado con vehículo (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=10.63$ ,  $p= 0.013$ , Dunn  $p=0.011$ )

En la figura 9 se muestran las conductas de nado y escalamiento con las diferentes dosis de mirtazapina y su vehículo en la prueba de nado forzado. Los resultados muestran que no hubo diferencias significativas en la conducta de escalamiento tras la administración de mirtazapina con respecto al control (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=1.87$ ,  $p=0.59$ ). En cambio, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la conducta de nado (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3= 13.06$ ,  $p= 0.004$ ) sólo con la dosis más alta de mirtazapina (Dunn  $p=0.008$ ).

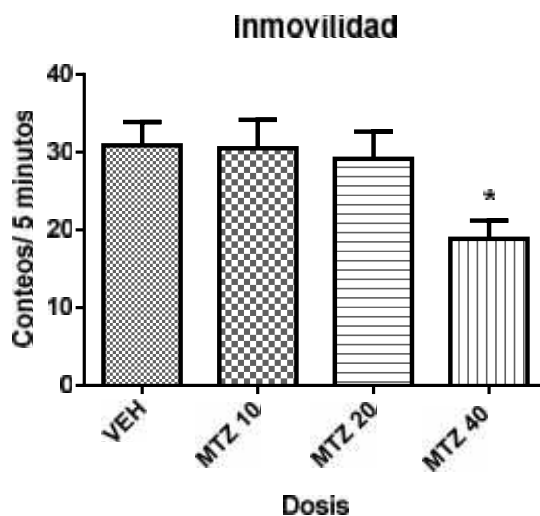


Fig. 8. Efecto de las diferentes dosis de mirtazapina en comparación con su vehículo, evaluando los conteos de inmovilidad en la prueba de nado forzado. VEH: vehículo; MTZ: mirtazapina. ANOVA de Kruskal-Wallis, *post hoc* Dunn, \*  $p<0.05$  vs vehículo ( $n=8$  por dosis).

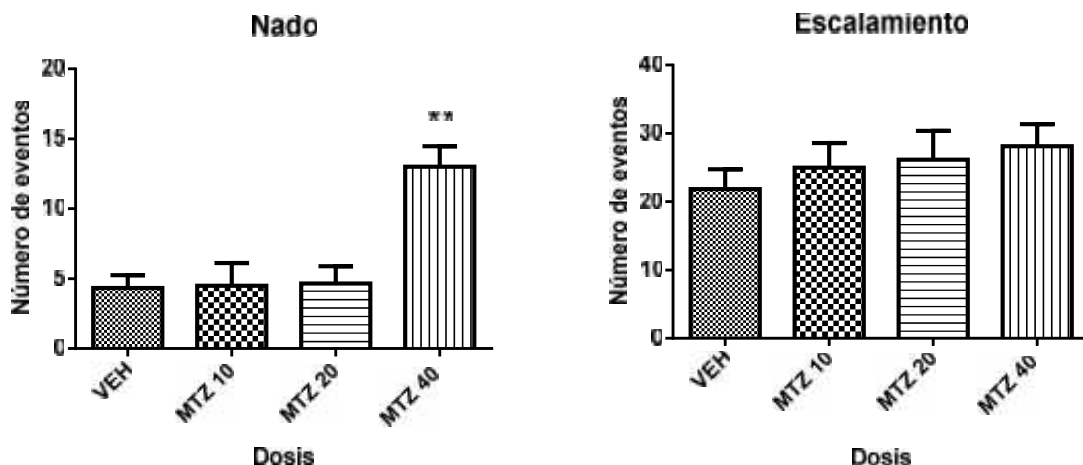


Fig. 9. Número de eventos de nado y escalamiento con las diferentes dosis de mirtazapina en comparación con su vehículo. ANOVA de Kruskal-Wallis, *post hoc* Dunn, \*\*  $p < 0.01$  vs vehículo. (n=8 por dosis).

Referente a la evaluación de la coordinación motora tras la administración de mirtazapina, en la prueba de Rota-Rod no se observó diferencia en el número de caídas con las distintas dosis en comparación con el grupo tratado con vehículo.

En la evaluación de la actividad espontánea tras la administración de mirtazapina (figura 10) se encontró una disminución en general: la actividad exploratoria se redujo con las dos dosis más altas en comparación con el control (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=21.71$ ,  $p < 0.001$ ; Dunn, 20 mg/kg  $p=0.114$  y 40 mg/kg  $p < 0.001$ ); en cuanto a los movimientos estereotipados, hubo una reducción con las dosis de 20 y 40 mg/kg (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=23.9$ ,  $p < 0.001$ ; Dunn  $p=0.008$  y  $p < 0.001$ , respectivamente); y el número de erguimientos se redujo con las dosis de 20 y 40 mg de este antidepresivo (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=19.1$ ,  $p < 0.001$ ; Dunn  $p=0.011$  y  $p < 0.001$ , respectivamente).

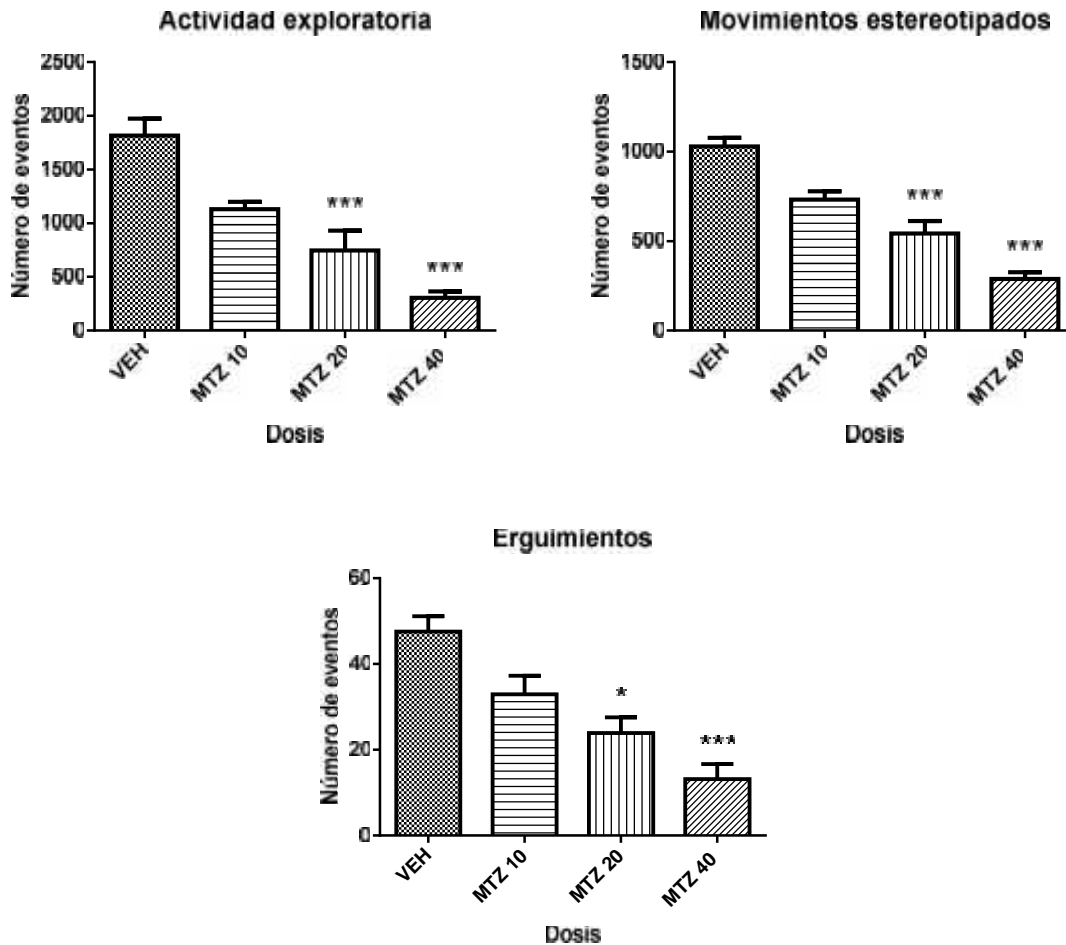


Fig. 10. Número de eventos observados en el monitoreo de la actividad espontánea tras la administración de mirtazapina, en comparación con su vehículo. ANOVA de Kruskal-Wallis, *post hoc* Dunn, \*  $p < 0.05$ ; \*\*\*  $p < 0.001$  vs vehículo ( $n=8$  por dosis).

Con respecto a venlafaxina, en la figura 11 se puede observar que ésta produjo una reducción significativa de la inmovilidad (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3= 12.98$ ,  $p=0.004$ ) con la dosis de 60 mg/kg con respecto al grupo tratado con vehículo (Dunn,  $p=0.04$ ), la cual no se presenta con las dosis menores. En la figura 12 se muestran los conteos de nado y escalamiento obtenidos tras el tratamiento con las diferentes dosis de venlafaxina. A pesar de que el análisis de varianza sí mostró diferencias significativas para la conducta de nado ( $H_3=10.14$ ,  $p=0.017$ ), no hubo diferencias en las comparaciones *post hoc*; en cuanto al escalamiento no se encontraron diferencias significativas con las diferentes dosis de venlafaxina ( $H_3=7.06$ ,  $p=0.069$ ).

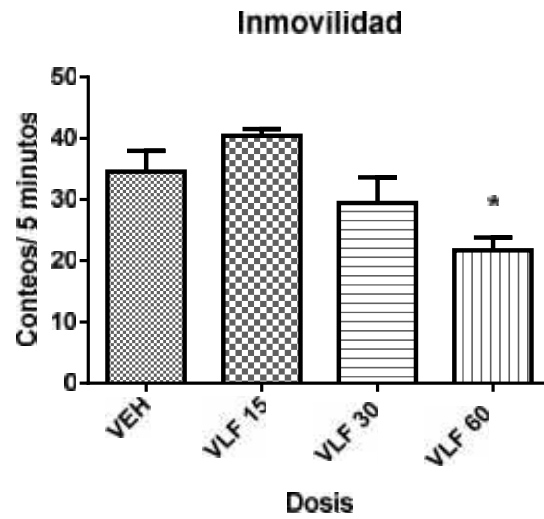


Fig. 11. Efecto de las diferentes dosis de venlafaxina en comparación con su vehículo, evaluando los conteos de inmovilidad en la prueba de nado forzado. VEH: vehículo; VLF: venlafaxina. ANOVA de Kruskal-Wallis, *post hoc* Dunn, \*  $p < 0.05$  vs vehículo (n=8 por dosis).

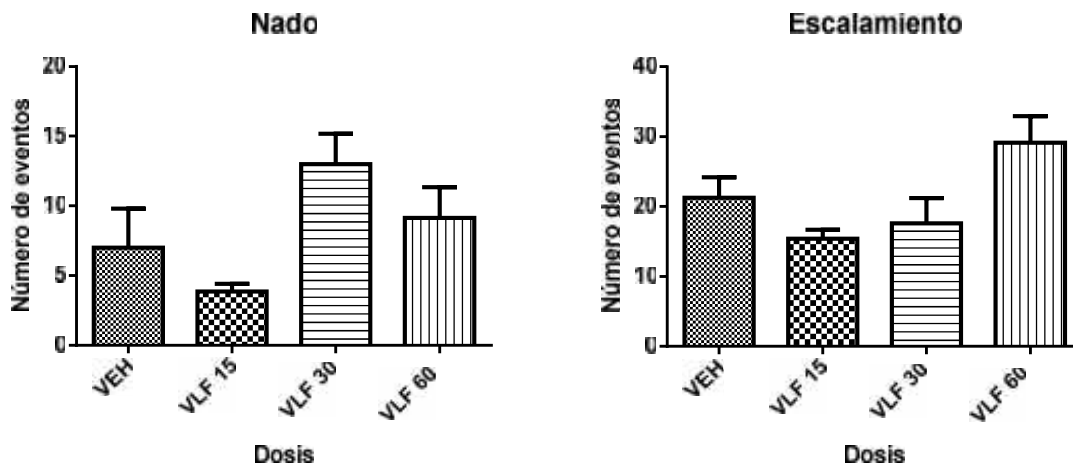


Fig. 12. Total de eventos de nado y escalamiento con las diferentes dosis de venlafaxina en comparación con su vehículo (n=8 por dosis).

Después de la administración de venlafaxina, no se observó variación en el número de caídas del Rota Rod con respecto al grupo administrado con vehículo.

En cuanto a la actividad motora (figura 13), los resultados muestran que las diferentes dosis de venlafaxina no afectaron la actividad exploratoria (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3= 6.31$ ,  $p=0.097$ ), los movimientos estereotipados (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=5.98$ ,  $p= 0.112$ ), ni el número de erguimientos (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_3=0.56$ ,  $p=0.904$ ) con respecto al grupo control.

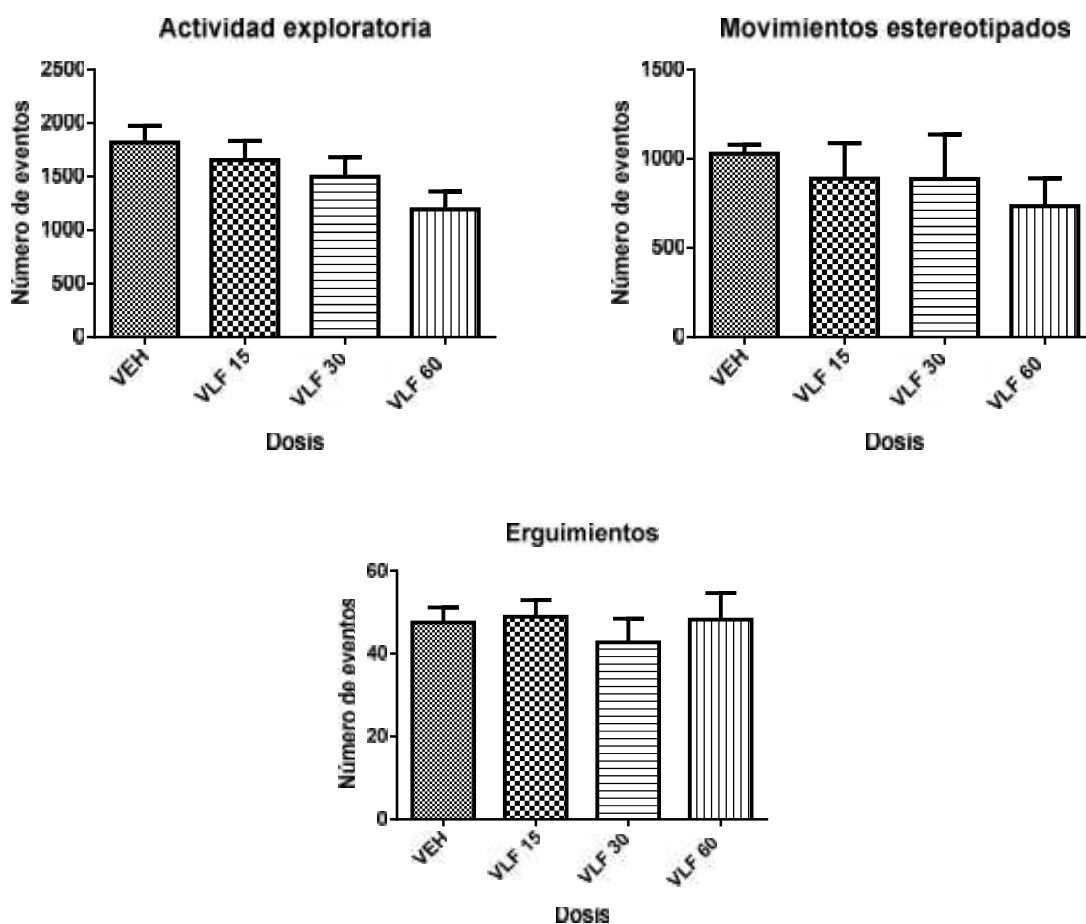


Fig. 13. Número de eventos observados en el monitoreo de la actividad espontánea tras la administración de venlafaxina, en comparación con su vehículo (n=8 por dosis).



## **6.2 Evaluación de la combinación de dosis subóptimas de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado**

Tras la realización de las curvas dosis-respuesta de mirtazapina y venlafaxina, se eligieron las dosis subóptimas para probar su posible efecto tipo antidepresivo, y con éstas se realizaron las diferentes combinaciones: 20/30, 10/15, 5/7.5 y 2.5/3.75 mg/kg de mirtazapina y venlafaxina. El resultado del análisis de varianza para la conducta de inmovilidad mostró cambios significativos (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=14.05$ ,  $p=0.007$ ). La combinación más alta (mirtazapina 20 mg/kg y venlafaxina 30 mg/kg) redujo la inmovilidad en la prueba de nado forzado (Dunn,  $p=0.009$ ) (Fig 14); sin embargo, también produjo una disminución de la actividad espontánea (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=26.55$ ,  $p<0.001$ ; Dunn,  $p=0.041$ ) (Fig 16). Además, esta combinación provocó efectos adversos, como convulsiones en una rata y movimientos de sobresalto en otras dos. Por lo anterior, se probó una combinación más baja (10/15 mg/kg de mirtazapina y venlafaxina). Esta combinación también tuvo efecto tipo antidepresivo en la prueba de nado forzado (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=14.05$ ,  $p=0.007$ ; Dunn,  $p=0.029$ ) (Fig. 14), pero también disminuyó significativamente la actividad espontánea (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=26.55$ ,  $p<0.001$ ; Dunn,  $p<0.001$ ) (Fig. 16). Debido a los efectos negativos sobre la actividad motora de estas dos combinaciones, se decidió explorar una combinación de dosis aún menores que produjera efectos tipo antidepresivo pero que no afectara la motricidad. Las dosis elegidas para esta combinación fueron 5 mg/kg de mirtazapina y 7.5 mg/kg de venlafaxina. Esta combinación redujo los conteos de inmovilidad en la prueba de nado forzado (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=14.05$ ,  $p=0.007$ ; Dunn,  $p=0.009$ ) (Fig. 14), pero también disminuyó la actividad espontánea (Fig. 16). Por este motivo, se decidió probar una combinación de dosis aún menores (2.5/3.75 mg/kg), y a pesar de que estas dosis no afectaron la actividad motora, ya no resultaron efectivas para disminuir la inmovilidad (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=14.05$ ,  $p=0.007$ ; Dunn,  $p=0.82$ ). A pesar de los efectos motores que tuvieron las tres combinaciones más altas (mirtazapina 20, 10 y 5 mg/kg y venlafaxina 30, 15 y 7.5 mg/kg), ninguna de ellas interfirió con la coordinación motora aumentando el número de caídas del Rota Rod en comparación al grupo control.

Es importante señalar que ninguna de las combinaciones evaluadas mostró un aumento específico del nado (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4= 8.20$ ,  $p=0.08$ ), o el escalamiento (ANOVA Kruskal-Wallis  $H_4=9.02$ ,  $p=0.06$ ) (Fig. 15), a pesar de que las tres combinaciones más altas disminuyeron de manera significativa la inmovilidad.

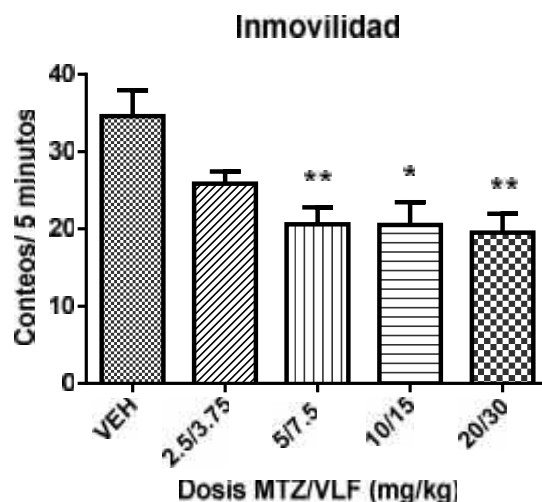


Fig.14. Efecto de las diferentes combinaciones de mirtazapina y venlafaxina sobre la conducta de inmovilidad en la prueba de nado forzado. ANOVA de Kruskal-Wallis, *post hoc* Dunn, \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$  vs vehículo ( $n=8$  por combinación).

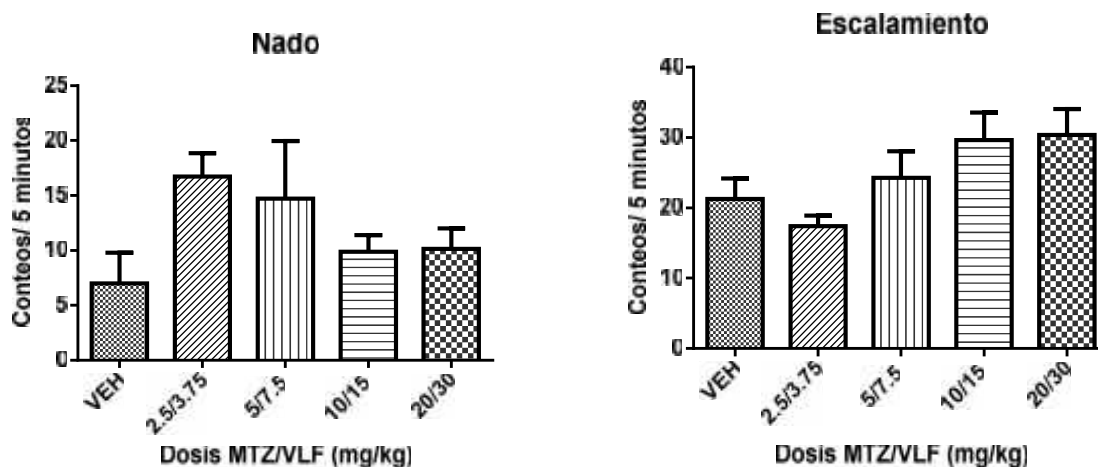


Fig. 15. Conteo de las conductas de nado y escalamiento obtenidas en la prueba de nado forzado tras la administración de las diferentes combinaciones de mirtazapina y venlafaxina. ANOVA de Kruskal-Wallis ( $n=8$  por combinación).

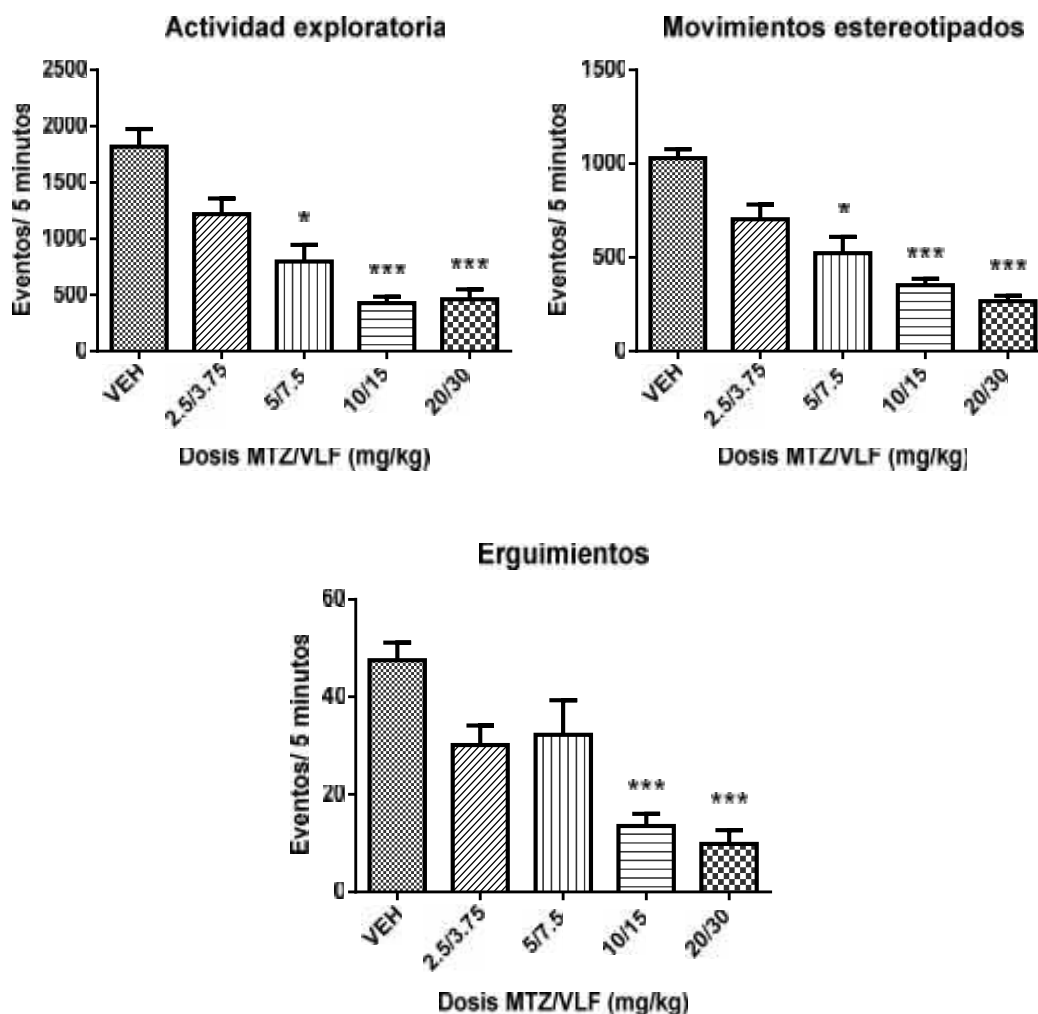


Fig. 16. Evaluación de la actividad motora tras la administración de las diferentes combinaciones de mirtazapina y venlafaxina. ANOVA de Kruskal-Wallis, *post hoc* Dunn, \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$  vs vehículo ( $n=8$  por combinación).

### 6.3 Evaluación de las conductas proceptivas y la receptividad en las ratas hembra tras la administración de mirtazapina o venlafaxina a dosis con efecto tipo antidepresivo

La administración de mirtazapina 40 mg/kg produjo un efecto negativo tanto en las conductas proceptivas: orejeo ( $U=0$ ,  $p < 0.001$ ), brincoteo ( $U=0$ ,  $p < 0.001$ ) y zigzaguo ( $U=10$ ,  $p=0.018$ ) (Fig. 17), como en el cociente ( $U=5$ ,  $p=0.001$ ) y la intensidad de la lordosis ( $U=0$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 18), reduciendo de manera significativa estas conductas con respecto al grupo tratado con vehículo.

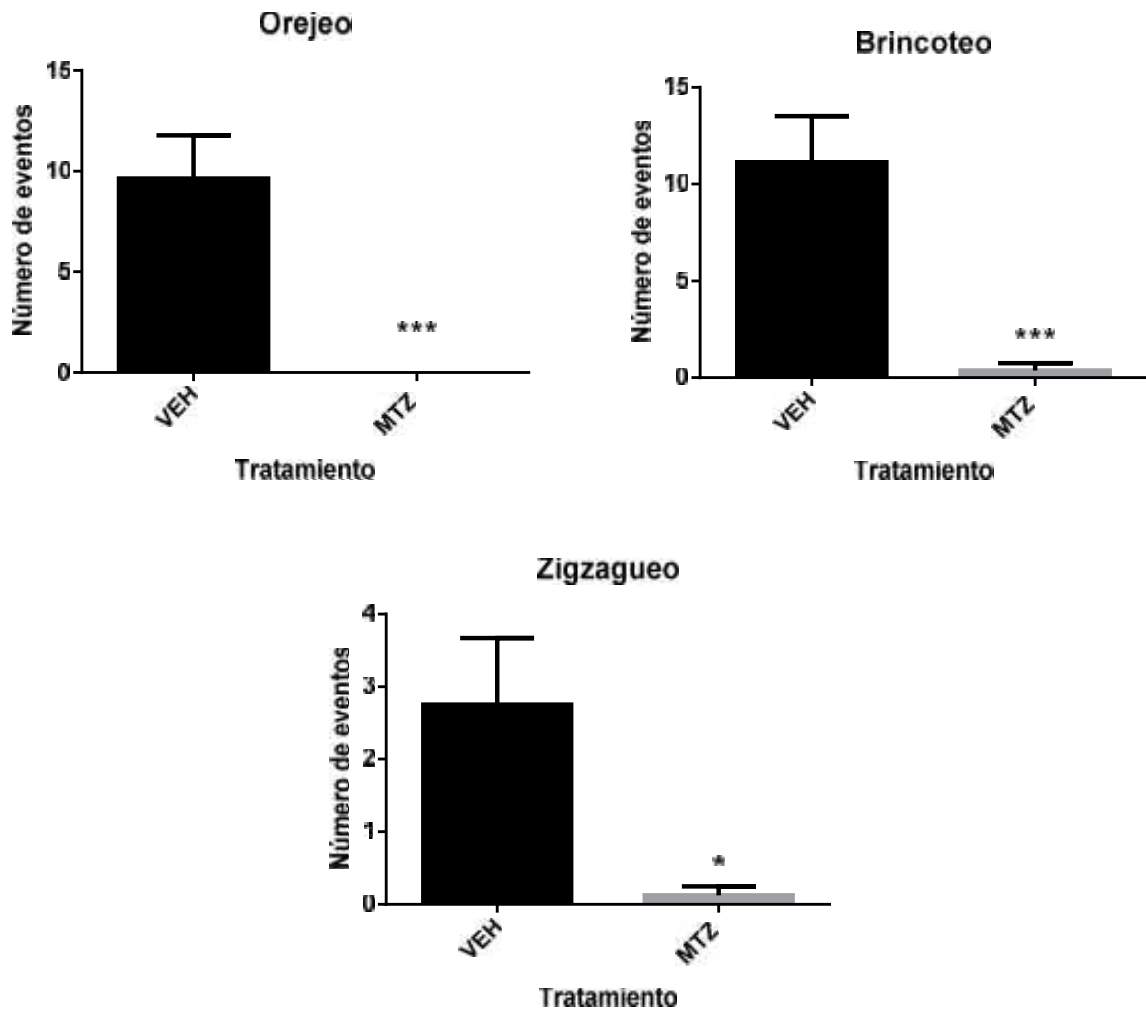


Fig 17. Conductas proceptivas presentadas por las ratas hembra tras el tratamiento con mirtazapina 40 mg/kg. U de Mann-Whitney, \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$  (n=8 por tratamiento).

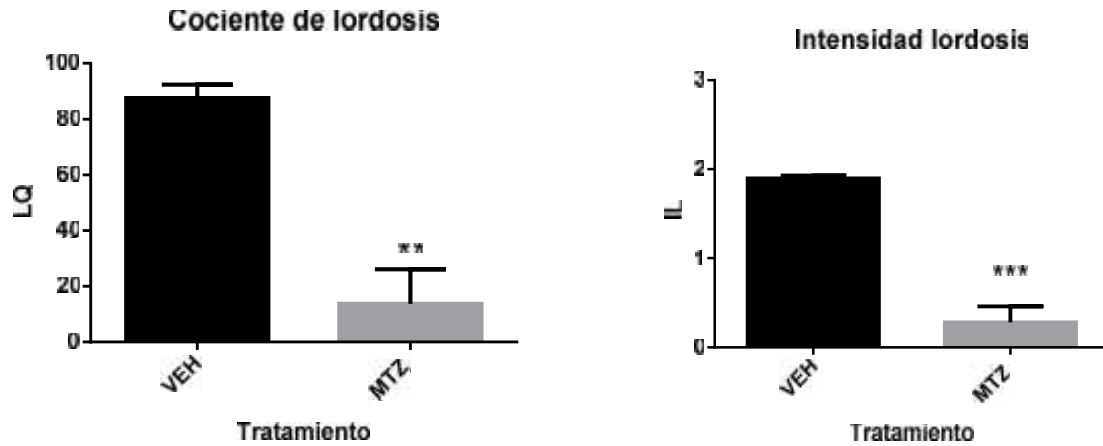


Fig. 18. Efecto del tratamiento con mirtazapina 40 mg/kg sobre el cociente y la intensidad de la lordosis. U de Mann-Whitney, \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  ( $n=8$  por tratamiento).

Venlafaxina en dosis de 60 mg/kg, por otro lado, provocó una reducción en las conductas proceptivas de orejeo ( $U=0.5$ ,  $p < 0.001$ ) y brincoteo ( $U=9$ ,  $p=0.025$ ) (Fig. 19), sin afectar el cociente ( $U=16.5$ ,  $p=0.145$ ) ni la intensidad de la lordosis ( $U=24$ ,  $p=0.638$ ) (Fig. 20).

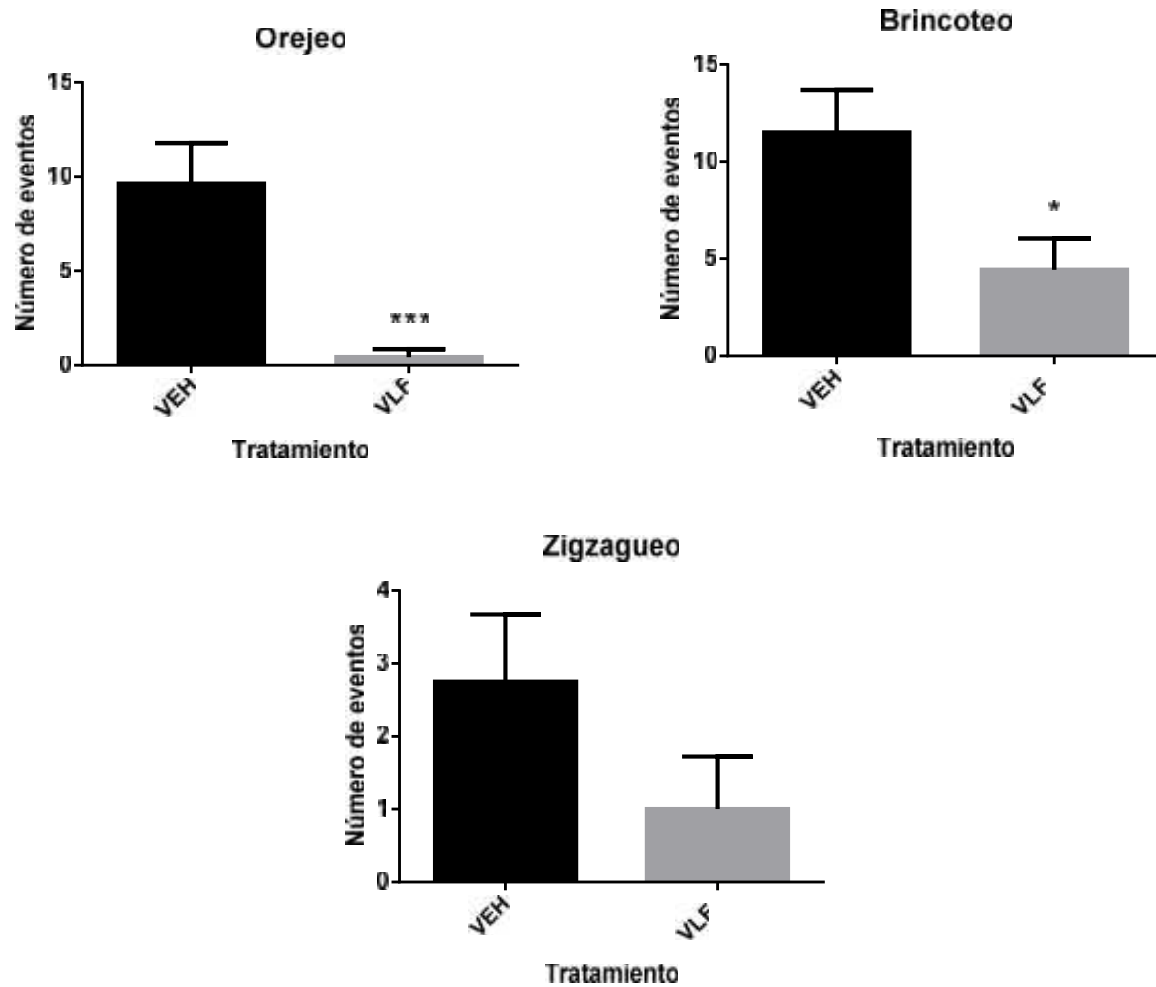


Fig. 19. Número de conductas proceptivas (orejeo, brincoteo y zigzagueo) realizadas por la rata hembra tras la administración de venlafaxina 60 mg/kg. U de Mann-Whitney, \*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$  (n=8 por tratamiento).

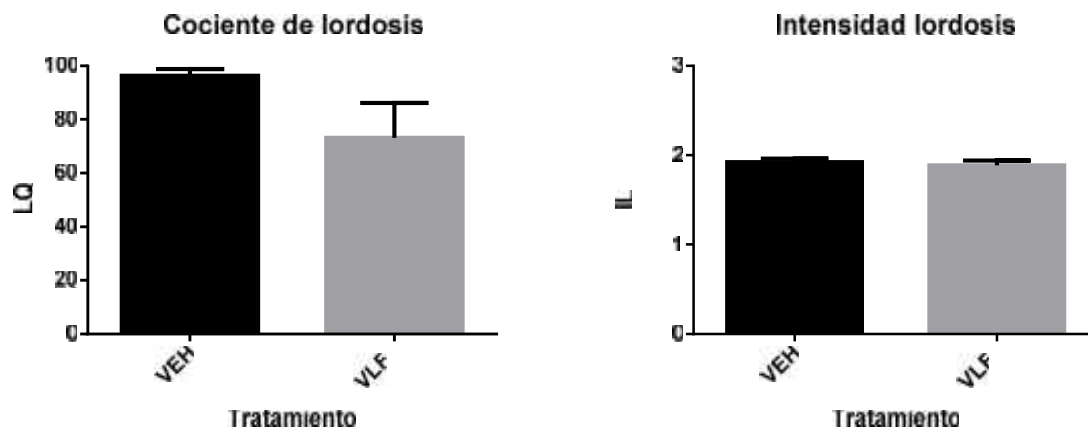


Fig. 20. Cociente e intensidad de la lordosis tras la administración de venlafaxina 60 mg/kg. U de Mann-Whitney, NS (n=8 por tratamiento).

#### 6.4 Evaluación de las conductas proceptivas y la receptividad en las ratas hembra tras la administración de la combinación de mirtazapina y venlafaxina

Para realizar esta prueba, se eligió la combinación más baja de mirtazapina y venlafaxina (5/7.5 mg/kg) que mostró un efecto tipo antidepresivo, aunque tuvo un efecto negativo sobre la actividad motora. Los resultados muestran que esta combinación no tuvo efectos significativos sobre las conductas proceptivas (orejeo:  $U=23.5$ ,  $p=0.39$ ; brincoteo:  $U=22.0$ ,  $p=0.31$ ; zigzaguo:  $U=15.0$ ,  $p=0.06$ ) (Fig. 21), ni sobre la receptividad sexual (LQ:  $U=24.0$ ,  $p=0.46$ ; IL:  $U=22.5$ ,  $p=0.20$ ) (Fig. 22) en comparación con el grupo tratado con vehículo.

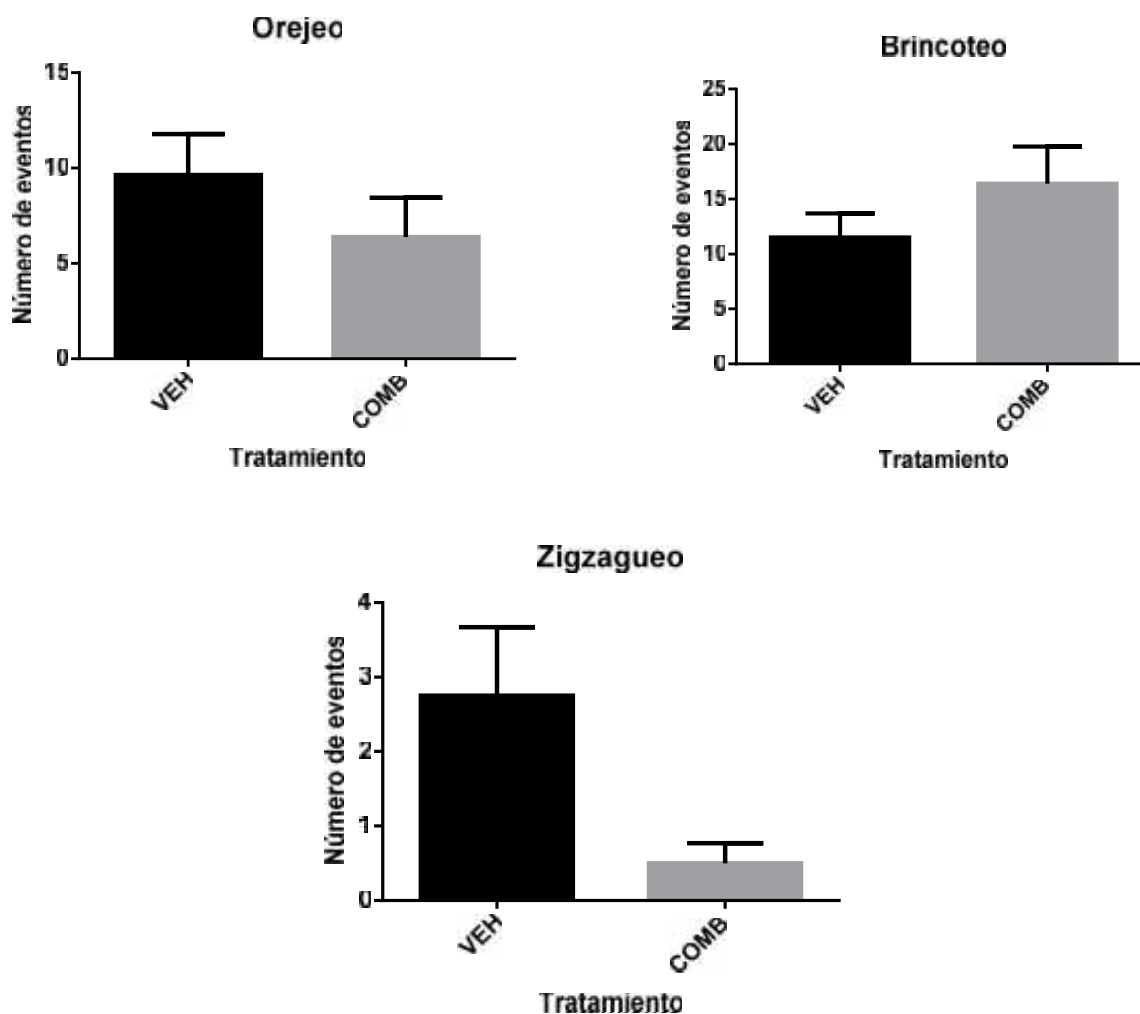


Fig. 21. Conductas proceptivas presentadas por las ratas hembra tras el tratamiento con la combinación de mirtazapina y venlafaxina 5/7.5 mg/kg. U de Mann-Whitney, NS (n=8 por tratamiento).

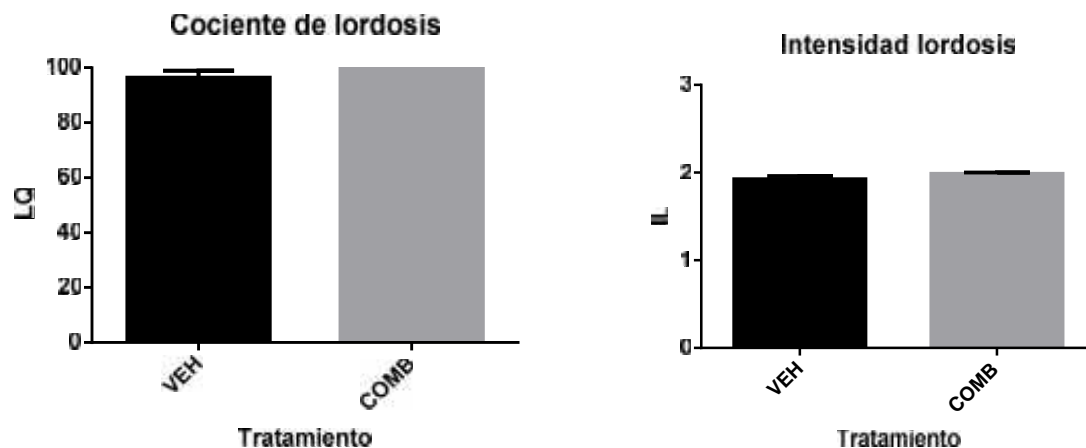


Fig. 22. Cociente e intensidad de la lordosis tras el tratamiento con la combinación de mirtazapina y venlafaxina 5/7.5 mg/kg. U de Mann-Whitney, NS (n=8 por tratamiento).

## VII. DISCUSIÓN

### 7.1 Efecto de mirtazapina y venlafaxina por separado en la prueba de nado forzado

Los resultados muestran que, de las distintas dosis de mirtazapina utilizadas, las de 10 y 20 mg/kg no produjeron efecto tipo antidepresivo. Sólo la dosis de 40 mg/kg produjo una reducción de la inmovilidad, y esta reducción fue a expensas de un aumento en la conducta de nado. En estudios previos se encontró que la dosis de mirtazapina necesaria para producir un efecto tipo antidepresivo en la prueba de nado forzado en ratas era menor (20 mg/kg) y que, en el esquema de administración subcrónico, esta disminución de la inmovilidad estaba dada por un aumento en el escalamiento (Rénéric *et al.*, 2002a, b). Sin embargo, estos resultados fueron obtenidos en machos de la cepa Sprague-Dawley, por lo que sería conveniente considerar que existe una diferencia en los efectos de mirtazapina subcrónica entre sexos y cepas. Con respecto al sexo de los animales, hay estudios que reportan que las hembras requieren de dosis más altas de algunos antidepresivos, como la fluoxetina (Lifschytz *et al.*, 2006) o la desipramina (Simpson *et al.*, 2012) para observar una reducción de la inmovilidad en la prueba de nado forzado, en



comparación con las ratas macho. Estos resultados invitan a realizar una comparación del efecto tipo antidepresivo de mirtazapina entre sexos.

El otro factor que podría influir en la diferencia entre los resultados es que se utilizaron cepas distintas. Si bien las conductas observadas en la prueba de nado forzado están bien descritas, el conteo de estas conductas varía mucho de acuerdo con la interpretación del observador. Por lo anterior, los conteos de inmovilidad reportados en los diferentes estudios en los que se han utilizado ratas Wistar o Sprague-Dawley son muy variables (Bogdanova *et al.*, 2013), y no es posible determinar si existe una diferencia clara en el comportamiento entre estas dos cepas.

En otro estudio de Rénéric y colaboradores (2001) se evaluó el efecto de idazoxán, antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico, acción que comparte con mirtazapina, en esquema de administración subcrónico en la prueba de nado forzado en ratas. Los resultados obtenidos muestran que este fármaco redujo la inmovilidad a las diferentes dosis utilizadas, aunque con algunas dosis esta reducción fue a expensas de un aumento en el nado, y con otras se incrementó el escalamiento. Esto sugiere que, de forma similar, mirtazapina podría tener diferentes efectos dosis-dependientes sobre las conductas activas en la prueba de nado forzado y que, a la dosis utilizada en este estudio (40 mg/kg), el efecto pudiera ser predominantemente sobre la neurotransmisión serotoninérgica, ya que se observó un aumento en la conducta de nado. Esta afirmación se basa en los resultados de Detke y colaboradores en 1995, en los que se describe que al administrar un fármaco antidepresivo que aumente los niveles de serotonina y luego evaluarlas en la prueba de nado forzado, se produce una reducción en el tiempo de inmovilidad a expensas de un aumento en la conducta de nado.

La afectación en la actividad motora espontánea tal vez se debe a la alta afinidad de mirtazapina por los receptores  $H_1$  de histamina, la cual es incluso mayor que su afinidad por los receptores  $\alpha_1$  (Anttila y Leinonen, 2001), lo que pudo haber producido sedación. A pesar de esto, en la prueba de nado forzado se incrementaron las conductas activas y la coordinación motriz no se afectó. Por lo

tanto, el efecto de mirtazapina sobre la actividad motora no interfiere con su efecto tipo antidepresivo.

Otro aspecto importante es el hecho de que en este estudio las ratas utilizadas fueron hembras ovariectomizadas y tratadas con hormonas ováricas exógenas. Existen resultados previos que indican que la administración conjunta de algunos fármacos antidepresivos (fluoxetina o desipramina) con estradiol, acorta la latencia de inicio del efecto tipo antidepresivo, además de que este efecto se observa con dosis menores a las requeridas por el antidepresivo de manera individual (Estrada-Camarena *et al.*, 2008). Por otra parte, la progesterona demostró tener efecto tipo antidepresivo por sí sola en ratas ovariectomizadas, utilizando la prueba de nado forzado (Molina-Hernández y Téllez-Alcántara, 2001). Para evaluar si las hormonas ováricas influían en el efecto tipo antidepresivo de la mirtazapina, como parte del desarrollo de ese proyecto se administró el antidepresivo en dosis de 40 mg/kg, con y sin la coadministración de estradiol y progesterona (datos no mostrados). Los resultados evidenciaron que en los animales que no recibieron las hormonas ováricas, la inmovilidad no se redujo de manera significativa con esta dosis de mirtazapina, en contraste con las ratas que sí recibieron estradiol y progesterona. Esto demuestra que la presencia de hormonas ováricas influye positivamente en el efecto tipo antidepresivo de diversos fármacos, entre ellos la mirtazapina.

En el caso de venlafaxina, la dosis efectiva en reducir los conteos de inmovilidad fue de 60 mg/kg, similar a la utilizada por Castagné y colaboradores en 2011, pero mayor a la reportada en estudios previos (Rogóz *et al.*, 2002; Estrada-Camarena *et al.*, 2008).

A pesar de que en el estudio de Estrada-Camarena se observó que venlafaxina aumento la conducta de nado, en nuestros resultados no hubo un aumento claro de alguna de las conductas activas. Está descrito que venlafaxina inhibe la recaptura de serotonina en mayor medida que la de noradrenalina (Holliday y Benfield, 1995), aunque también se ha visto que venlafaxina a dosis altas ejerce un efecto considerablemente mayor sobre el bloqueo de la recaptura de noradrenalina. Así, Millán y colaboradores en 2001 midieron los niveles extracelulares de serotonina y

noradrenalina en corteza frontal de ratas 20 minutos después de una administración aguda en dosis crecientes (de 0.16, 0.63, 2.5, 10 y 40 mg/kg) de venlafaxina. Los resultados mostraron que con las dosis inferiores a 10 mg/kg los niveles de estos neurotransmisores se elevaban moderadamente y de manera similar. Sin embargo, tras la administración de 40 mg/kg, los niveles de serotonina y noradrenalina se elevaron entre 4 y 6 veces, e incluso los incrementos de este último neurotransmisor fueron mayores a los observados en serotonina. Los resultados presentes indican que a la dosis utilizada (60 mg/kg) la reducción de la inmovilidad ocurrió sin un aumento claro de alguna de las conductas activas, posiblemente porque ambos sistemas de neurotransmisión estarían siendo estimulados por venlafaxina.

## **7.2 Efecto de la combinación de mirtazapina y venlafaxina en la prueba de nado forzado.**

Las combinaciones de mirtazapina y venlafaxina utilizadas tuvieron efecto tipo antidepressivo, y las dosis mínimas de ambos fármacos que, en combinación, redujeron la inmovilidad, fueron una octava parte de las dosis efectivas de mirtazapina y venlafaxina por separado. Esto sugiere que existe una interacción sinérgica entre ambos fármacos, pues ambos poseen efecto sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico a través de diferentes mecanismos de acción.

En un estudio realizado por Ashish y Kulkarni en 2007, en el cual se evaluó una combinación de venlafaxina con yohimbina (antagonista de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos), en busca de efectos tipo antidepressivo en la prueba de nado forzado en ratones, se observó que la dosis de yohimbina que al ser utilizada individualmente no tenía efecto tipo antidepressivo, al ser combinada con venlafaxina, disminuía la inmovilidad. Además, la dosis de venlafaxina que tenía efecto tipo antidepressivo al ser combinada con yohimbina era menor que la requerida al utilizar el fármaco solo. Lo anterior sugiere que existe un efecto aditivo entre ambos fármacos, que también parece existir para el caso de venlafaxina y mirtazapina, ya que este último comparte con yohimbina el efecto antagonista sobre los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos (Millan *et al.*, 2000).

De forma similar, se ha evaluado el efecto de otros antagonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos en combinación con otros antidepresivos. Rénéric y colaboradores, en 2001, evaluaron el efecto de idazoxán (antagonista  $\alpha_2$  adrenérgico) en conjunto con fluoxetina (un ISRS), desipramina (ISRN), y una combinación de ambos antidepresivos en diferentes dosis, en la prueba de nado forzado en ratas Sprague Dawley macho. En los resultados de la combinación de idazoxán con fluoxetina más desipramina se observa que todas las combinaciones utilizadas reducen la inmovilidad; sin embargo, había diferentes respuestas sobre las conductas activas dependiendo de la dosis de antidepresivo utilizada y, con una de las combinaciones no se presentaba un aumento significativo de nado o escalamiento, de forma similar a lo obtenido en nuestros experimentos.

En el mismo estudio de Rénéric y colaboradores (2001), también se evaluó la actividad locomotora de las ratas tratadas con la combinación de idazoxán y fluoxetina más desipramina y se observó una reducción significativa en la locomoción en comparación con el grupo tratado con vehículo, similar a lo observado en nuestro estudio. A pesar de esto, se redujeron los conteos de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Cabe aclarar que, cuando un fármaco aumenta la actividad motora y además disminuye la inmovilidad en la prueba de nado forzado, no se puede discernir si este decremento en la inmovilidad es debido a un efecto tipo antidepresivo o a un efecto estimulante de la actividad motora. En cambio, si la administración de un fármaco reduce la actividad motora, pero también reduce la inmovilidad en el nado forzado, se determina que este último efecto del fármaco es de tipo antidepresivo.

### **7.3 Efecto de mirtazapina en la conducta sexual de la rata hembra**

En cuanto a la conducta sexual en ratas hembra, no hay estudios realizados con mirtazapina. En el presente estudio se observó una disminución tanto de las conductas proceptivas como de la receptividad tras la administración de mirtazapina a dosis con efecto tipo antidepresivo. Esto difiere de los resultados obtenidos en ratas macho por Benelli y colaboradores en 2004, en las que se había observado

un aumento en la motivación para copular con una rata hembra sexualmente receptiva, así como un mejor desempeño copulatorio, tras la administración de mirtazapina.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la prueba de nado forzado, la administración de mirtazapina parece aumentar la actividad serotoninérgica. Previamente se ha descrito que el aumento de la liberación de serotonina produce efectos negativos sobre la proceptividad y receptividad en ratas hembra (Allen *et al.*, 1993; Matuszczyk *et al.*, 1998; Sarkar *et al.*, 2008). Este efecto sobre la conducta sexual parece ser por la estimulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el HVM y el APO. Acerca de esto, hay varios resultados de estudios en los cuales la administración intracerebral de 8-OH-DPAT (agonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>), reduce la lordosis (Uphouse *et al.*, 1992 a,b). Otro factor que podría haber influido en la reducción de la conducta sexual es el antagonismo de la mirtazapina sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub>. Acerca de esto, hay evidencia de que otros fármacos bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>2</sub> disminuyen la proceptividad y la receptividad en ratas (Mendelson y Gorzalka, 1986; Uphouse, *et al.*, 2009). Además, la administración de un agonista específico de los receptores 5-HT<sub>2</sub> (DOI) facilita la conducta sexual de hembras ovariectomizadas y tratadas con estradiol y progesterona (Rössler *et al.*, 2006) y previene los efectos inhibitorios del 8-OH-DPAT sobre la receptividad (Uphouse *et al.*, 1994). Con base en lo anterior, es posible sugerir que la mirtazapina inhibe la conducta sexual femenina por varios mecanismos, los cuales están relacionados con las acciones que este antidepresivo ejerce sobre el sistema serotoninérgico.

#### **7.4 Efecto de venlafaxina en la conducta sexual de la rata hembra**

A diferencia de mirtazapina, venlafaxina afectó las conductas proceptivas, sin modificar la lordosis. Previamente se había mencionado que a dosis de 40 mg/kg de venlafaxina se produce una marcada elevación de los niveles extracelulares de serotonina, noradrenalina y dopamina en la corteza frontal de cerebro de rata, que no se observa con dosis menores (Millan *et al.*, 2001). Sin embargo, se desconoce si la elevación de los niveles de estos neurotransmisores también se produce en áreas importantes para la regulación de la conducta sexual. De ser así, pudiera ser

que el aumento de noradrenalina y dopamina, ocasionado por la administración de venlafaxina, haya sido suficiente para contrarrestar el efecto negativo de la serotonina sobre la receptividad, mas no sobre la proceptividad, debido a que las conductas proceptivas son más susceptibles de reducirse por efecto de la serotonina que la receptividad (Ventura-Aquino y Fernández-Guasti, 2013).

### **7.5 Efecto de la combinación de mirtazapina y venlafaxina sobre la conducta sexual de la rata hembra**

Existen muy pocos reportes de estudios en los que se haya evaluado el efecto de una combinación de antidepresivos sobre la conducta sexual. Uno de ellos fue el realizado por Benelli y colaboradores en 2004, en el cual se administró, en esquema agudo o por 13 días, mirtazapina a dosis de 10 mg/kg y fluoxetina a la misma dosis, solas o en combinación, a machos sexualmente expertos. Los resultados mostraron que fluoxetina tuvo un impacto negativo sobre la conducta sexual (aumento en las latencias de monta e intromisión, así como aumento en el intervalo intercopulatorio), y que al combinarla con mirtazapina, el intervalo intercopulatorio se reducía significativamente. Lo anterior sugiere que mirtazapina podría contrarrestar parcialmente los efectos negativos de otros fármacos antidepresivos sobre la conducta sexual.

Sin embargo, es importante resaltar que, a pesar de que la combinación de mirtazapina y venlafaxina a dosis muy bajas (5 mg/kg y 7.5 mg/kg) no tuvo efectos negativos sobre la conducta sexual femenina en nuestro estudio, mirtazapina por sí sola tuvo un efecto inhibitorio tanto en las conductas proceptivas como en la receptividad, mientras que venlafaxina únicamente redujo la proceptividad, sin afectar la lordosis. Es importante recalcar que las dosis de mirtazapina y venlafaxina utilizadas en la combinación más baja con efecto tipo antidepresivo (5/7.5 mg/kg) fueron una octava parte de las dosis requeridas para obtener el mismo efecto tipo antidepresivo de manera individual (40 y 60 mg/kg), y que esta combinación no afectó negativamente la conducta sexual femenina. Yamauchi y colaboradores (2012) demostraron que la administración aguda de mirtazapina a dosis de 5 mg/kg

con milnacipram (un IRSN) se elevan los niveles extracelulares de serotonina, dopamina y noradrenalina en la corteza frontal del cerebro de ratas macho. Debido a que la serotonina ejerce un efecto inhibitorio sobre la conducta sexual, mientras que la dopamina y la noradrenalina tienen un efecto facilitador, es posible que la elevación de las catecolaminas contrarrestara el efecto negativo de la serotonina, y por ello la conducta sexual no se hubiera modificado. Aunque, de nuevo, se desconoce si estas acciones ocurren de igual manera en las áreas cerebrales que regulan la conducta sexual.

Además, se ha demostrado que existe una interacción entre los efectos negativos de los fármacos antidepresivos ISRS y las hormonas ováricas; en particular, se ha observado que el estradiol y la progesterona contrarrestan los efectos negativos de los ISRS sobre la conducta de lordosis (Uphouse y Guptarak, 2010).

En humanos, a pesar de que se ha estudiado el efecto antidepresivo de la combinación de mirtazapina y venlafaxina (California Rocket Fuel), se desconoce su efecto sobre la función sexual. Es importante resaltar que, en los estudios clínicos, mirtazapina ha demostrado tener un efecto positivo sobre la respuesta sexual femenina (Boyarsky *et al.*, 1999), en contraste con venlafaxina (Clayton, *et al.*, 2014). Estos resultados son opuestos a lo observado en este estudio en ratas hembra. Hay múltiples factores que pudieron intervenir en esta discrepancia, como el estado hormonal de los sujetos experimentales, así como el hecho de que la presente observación se realizó tras sólo tres administraciones del fármaco. En contraste, los estudios para evaluar el efecto sobre la respuesta sexual en mujeres se realizan generalmente tras varias semanas de tratamiento (Boyarsky *et al.*, 1999; Koutouvidis *et al.*, 1999; Atmaca *et al.*, 2011

De hecho, en varios estudios se ha observado que en pacientes con depresión tratadas con ISRS, y que además presentaban disfunciones sexuales secundarias al tratamiento, la adición de mirtazapina revierte los efectos negativos sobre la función sexual producidos por los ISRS (Ozmenler *et al.*, 2008; Atmaca, *et al.*, 2011). Esto podría deberse a que, aunque en ratas esté descrito que el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> ejercido por mirtazapina reduce la conducta sexual, en humanos

parece tener el efecto opuesto (Koutouvidis, *et al.*, 1999). En estudios clínicos previos, la incidencia reportada de disfunciones sexuales ocasionadas por el tratamiento antidepresivo con venlafaxina es similar a la originada por ISRS (Clayton, *et al.*, 2014). Debido a esto, se podría inferir que la administración de la combinación “California Rocket Fuel” en humanos tendría menos efectos negativos sobre la función sexual en comparación con los ISRS o venlafaxina de manera individual.

Estos datos, tomados en su conjunto, sugieren que el tratamiento combinado de mirtazapina y venlafaxina en pacientes con depresión tendrá un efecto terapéutico sobre el estado de ánimo e importantemente no produciría efectos negativos sobre la función sexual; sin embargo, sería necesario realizar un estudio clínico con hombres y mujeres diagnosticados con depresión, para establecer el efecto antidepresivo y además determinar si la incidencia de disfunciones sexuales secundarias al tratamiento es menor en comparación a la que producen los ISRS o venlafaxina en monoterapia.

## **VIII. CONCLUSIONES GENERALES**

El presente trabajo demuestra que los fármacos mirtazapina y venlafaxina, administrados de forma individual, tienen un efecto tipo antidepresivo en ratas hembra tratadas con hormonas sexuales. Estos resultados coinciden con los efectos previamente descritos de estos fármacos sobre la depresión en humanos. Además, al combinar la mirtazapina y la venlafaxina se obtuvo un efecto tipo antidepresivo con una fracción de las dosis requeridas de los fármacos por separado para observar el mismo efecto. Se sabe que ambos antidepresivos influyen sobre los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico, aunque por diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, aún no se han investigado los cambios originados en estos sistemas cuando ambos fármacos son coadministrados, o incluso si la combinación “California Rocket Fuel” induce cambios en los niveles de otros neurotransmisores.



Los efectos de mirtazapina y venlafaxina sobre la conducta sexual en ratas hembra difieren de lo reportado en estudios clínicos en los cuales se analizó la función sexual tras el tratamiento con alguno de estos fármacos dados por separado. A pesar de que el tratamiento con venlafaxina produce una alta incidencia de disfunciones sexuales en mujeres, en ratas hembra sólo tuvo impacto en los aspectos de la conducta sexual relacionados con la apetitividad, sin afectar el componente consumatorio de la cópula, representado por la postura de lordosis. Por otro lado, el consumo de mirtazapina en mujeres no produce disfunciones sexuales, e incluso hay reportes en los que mencionan que este fármaco pudiera influenciar positivamente la función sexual. En contraste, la mirtazapina en ratas hembra produjo una afectación intensa tanto en la proceptividad como en la receptividad. Esto sugiere que la estimulación de los distintos receptores a serotonina y noradrenalina causados por la administración de mirtazapina y venlafaxina producen efectos diferentes sobre la conducta sexual de la rata hembra, en comparación con los efectos observados en la función sexual humana.

Por último, al evaluar el efecto de la combinación “California Rocket Fuel” sobre la conducta sexual de las ratas hembra, se observó que esta combinación no afectó las conductas proceptivas ni la lordosis. Esto es un hecho interesante, ya que ambos fármacos administrados de manera individual tuvieron un impacto negativo sobre las conductas. En humanos, se ha observado que la mirtazapina puede atenuar o revertir las disfunciones sexuales causadas por antidepresivos ISRS. Sin embargo, no hay reportes del efecto de “California Rocket Fuel” sobre la función sexual y, dado que esta combinación ha demostrado buena eficacia antidepresiva, sería conveniente conocer si además produce menores efectos sexuales adversos. Esto representaría un beneficio adicional para los pacientes que requieran tratamiento antidepresivo.

## **IX. PERSPECTIVAS**

- ) Evaluar el efecto tipo antidepresivo de estos fármacos con otros esquemas de administración en hembras intactas.
  
- ) Estudiar el efecto de la combinación de estos fármacos sobre la motivación sexual usando la cópula regulada por la hembra y otros paradigmas.
  
- ) Determinar por microdiálisis y HPLC los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina tras la administración de diferentes dosis de mirtazapina, venlafaxina y la combinación de ambos antidepresivos en las áreas cerebrales que participan en la regulación de la conducta sexual femenina, como el hipotálamo ventromedial y el área preóptica media.

## X. REFERENCIAS

Allen, D.L., Renner, K.J. & Luine, V.N. (1993). Pargyline-induced increase in serotonin levels: correlation with inhibition of lordosis in rats. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 45:837-841.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5<sup>th</sup> ed., Washington, DC.

Anttila, S.A. & Leinonen, V.E. (2001). A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7:249-264.

Ashish, D. & Kulkarni, S.K. (2007). Effect of addition of yohimbine (alpha-2-receptor antagonist) to the antidepressant activity of fluoxetine or venlafaxine in the mouse forced swim test. *Pharmacology*, 80:239-243.

Atmaca, M., Korkmaz, S., Topuz, M. & Mermi, O. (2011). Mirtazapine augmentation for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: A retrospective investigation. *Psychiatry investigation*, 8:55-57.

Baldwin, D.S., Thomas, S.C. & Birtwistle, J. (1997). Effects of antidepressant drugs on sexual function. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 1:47-58.

Beach, A. (1976). Sexual attractivity, proceptivity and receptivity in female mammals. *Hormones and Behavior* (7):105-138.

Benelli, A., Frigeri, C., Bertolini, A. & Genedani, S. (2004). Influence of mirtazapine on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology*, 171:250-258.

Bijlsma, E.Y., Chan, J.S., Olivier, B., Veening J.G., Millan, M.J., Waldinger, M.D & Oosting, R.S. (2014). Sexual side effects of serotonergic antidepressants: mediated by inhibition of serotonin on central dopamine release? *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 121:88-101.

Blaustein, J.D. & Erskine, M.S. (2002). Feminine sexual behavior: cellular integration of hormonal and afferent information in the rodent forebrain. *Hormones, brain and behavior*, 1:139-214.

Blaustein, J. & Mani, S. (2007). *Behavioral neurochemistry, neuroendocrinology and molecular neurobiology*, New York: Springer.

Blier P. (2001). Possible neurobiological mechanisms underlying faster onset of antidepressant action. *Journal of clinical psychiatry*, 62(suppl 4):7–11; discussion 37–40.

Blier, P., Piñeyro, G., El Mansari, M., Bergeron, R. & De Montigny, C. (2006). Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Annals of the New York academy of sciences*, 861:204-216.

Blier, P., Ward, H.D., Tremblay, P., Laberge, L., Hébert, C. & Bergeron, R. (2010). Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *American journal of psychiatry*, 167:281-288.

Bogdanova, O.V., Kanekar, S., D'Ancy, K.E. & Renshaw, P.F. (2013). Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology & behavior*, 118:227-239.

Borsini, F & Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94:147-160.

Boyarsky, B.K., Haque, W., Rouleau, M.R. & Hirschfeld, R.M.A. (1999). Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depression and anxiety*, 9:175-179.

Castagné, V., Moser, P., Roux, S. & Porsolt, R.D. (2011). Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. *Current Protocols in Neuroscience*, 55:8. 10A.1-8.10A.14.

Clayton, A.H., Croft, H.A. & Handiwala, L. (2014). Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgraduate medicine*, 126 (2):91-99.

Clayton, A.H., Montejo, A.L. (2006). Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *Journal of clinical psychiatry*, 67:33-37.

Clayton, A.H., Pradko, J.F., Croft, H.A., Montano, C.B., Leadbetter, R.A., Bolden-Watson, C., Bass, K.I., Donahue, R.M., Jamerson, B.D. & Metz, A. (2002). Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *Journal of clinical psychiatry*, 63(4):357-366.

Cryan, J.F., Valentino, R.J. & Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience and behavioral reviews*, 29:547-569.

De Montigny, C., Haddjeri, N., Mongeau, R & Blier, P. (1995). The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems. *CNS drugs*, 4(1):13-17.

Detke, M.J., Rickels, M. & Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121:66-72.

Deussing, J.M. (2006). Animal models of depression. *Drug discovery today: disease models*, 29(4-5):547-569.

Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno depresivo en el adulto. México: Secretaría de Salud; 1 de diciembre de 2015.

Estrada-Camarena, E., Vega-Rivera, N.M., Berlanga, C. & Fernández-Guasti, A. (2008). Reduction in the latency of action of antidepressants by 17- $\beta$  estradiol in the forced swimming test. *Psychopharmacology*, 201:351-360.

Fernández-Guasti, A., Larsson, K. & Beyer, C. (1985). Potentiative action of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation in inducing lordosis behavior. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 22:613-617.

Gerendai, I., Toth, I.E., Boldogkoi, Z., Medveczky, I. & Halasz, B. (1998). Neuronal labeling in the rat brain and spinal cord from the ovary using viral transneuronal tracing technique. *Neuroendocrinology*, 68:244-256.

Goldman, G., Murr, A. & Cooper, R. (2007). The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Developmental and reproductive toxicology*, 80(2):84-97.

Gonzalez, M.I., Celis, M.E., Hole, D.R. & Wilson, C.A. (1993). Interaction of oestradiol,  $\alpha$ -melanotrophin and noradrenaline within the ventromedial nucleus in the control of female sexual behavior. *Neuroendocrinology*, 58:218-226.

Gonzalez, M.I., Greengrass, P., Russell, M. & Wilson, C.A. (1997). Comparison of serotonin receptor numbers and activity in specific hypothalamic areas of sexually active and inactive female rats. *Neuroendocrinology*, 66:384-92.

Haberfellner, E.M. (2007). A review of the assessment of antidepressant-induced sexual dysfunction used in randomized, controlled clinical trials. *Pharmacopsychiatry*, 40(5):173-182.

Haddjeri, N., Blier, P. & De Montigny, C. (1996). Effect of the alpha-2 adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-hydroxytryptamine system in the rat brain. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 277(2):861-871.

Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23:56-62.

Hannan, N., Hamzah, Z., Akinpeloye, H.O. & Meagher, D. (2007). Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *Journal of psychopharmacology*, 21(2):161-164.

Hardy, D.F. & DeBold, J.F. (1971). The relationship between levels of exogenous hormones and the display of lordosis by the female rat. *Hormones and behavior*, 2:287-297.

Hernández-Munive, A.K., Rebolledo-Solleiro, D., Ventura-Aquino, E. & Fernández-Guasti, A. (2018). Reduced lordosis and enhanced aggression in paced and non-paced mating in diabetic female rats. *Journal of srexual medicine*, 15(2):124-135.

Holliday, S.M. & Benfield, P. (1995). Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, 49(2):280-294.

Hoshina, Y., Takeo, T., Nakano, K., Sato, T. & Sakuma, Y. (1994). Axon-sparing lesions of the preoptic area enhances receptivity and diminishes proceptivity among components of female sexual behavior. *Behavioural brain research*, 61(2):197-204.

Hunter, A.J., Hole, D.R. & Wilson, C.A. (1985) Studies into the dual effects of serotonergic pharmacological agents on female sexual behaviour in the rat: preliminary evidence that endogenous 5HT is stimulatory. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 22:5-13.

Jibril, M.M., Adeniyi, O.S., Rayyanu, Z.S. (2016). Effects of aqueous stem bark extract of *Anogeissus leiocarpus* on the serum levels of progesterone and estradiol and the estrous cycle of Wistar rat. *Academia anatomica international*, 2(2):53-56.

Kennedy, S.H., Rizvi, S., Fulton, K. & Rasmussen, J. (2008). A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28:329-333.

Khalid, S.A. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, 6:369-388.

Klamerus, K.J., Maloney, K., Rudolph, R. L., Sisenwine, S.F., Jusko, W.J. & Chiang, S.T. (1992). Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 32:716-724.

Koutouvidis, N., Pratikakis, M. & Fotiadou, A. (1999). The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake

inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *International clinical psychopharmacology*, 14:253-255.

Lifschytz, T., Shalom, G., Lerer, B. & Newman, M.E. (2006). Sex-dependent effects of fluoxetine and triiodothyronine in the forced swim test in rats. *European neuropsychopharmacology*, 16:115-121.

Lorenz, T., Rullo, J. & Faubion, S. (2016). Antidepressant-induced female sexual dysfunction. *Mayo Clinic Procedures*, 91(9):1280-1286.

Madlafousek, J. & Hlinák, Z. (1977). Sexual behaviour of the female laboratory rat: inventory, patterning and measurement. *Behaviour*, 63(3-4):129-173.

Masana, M., Castañé, A., Santana, N., Bortolozzi, A. & Artigas, F. (2012). Noradrenergic antidepressants increase cortical dopamine: potential use in augmentation strategies. *Neuropharmacology*, 63(4):675-684.

Matuszczyk, J.V., Larsson, K. & Eriksson, E. (1998). Subchronic administration of fluoxetine impairs estrous behavior in intact female rats. *Neuropsychopharmacology*, 19:492-498.

McGahuey, C.A., Gelenberg, A.J., Laukes, C.A., Moreno, F.A., Delgado, P.L., McKnight, K.M. & Manber, R. (2000). The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of sex & marital therapy*, 26(1):25-38.

McGrath, P.J., Stewart, J.W., Fava, M., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Thase, M.E., Davis, L., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Luther, J.F., Niederehe, G., Warden, D. & Rush, A.J. (2006). Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *American journal of psychiatry*, 163:1531-1541.

McKinney, W.T. Jr, Bunney, W.E. Jr. (1969). Animal model of depression I. Review of evidence: implications for research. *Archives of general psychiatry*, 21(2):240-248.

Mendelson, S.D., Gorzalka, B.B. (1986). Serotonin type 2 antagonists inhibit lordosis behavior in the female rat: reversal with quipazine. *Life sciences*, 38(1):33-39.



Millan, M.J., Gobert, A., Lejeune, F., Newman-Tancredi, A., Rivet, J.M., Auclair, A. & Peglion, J.L. (2001). S33005, a novel ligand at both serotonin and norepinephrine transporters: I. receptor binding, electrophysiological, and neurochemical profile in comparison with venlafaxine, reboxetine, citalopram and clomipramine. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 298:565-580.

Millan, M.J., Newman-Tancredi, A., Audinot, V., Cussac, D., Lejeune, F., Nicolas, J.P., Cogé, F., Galizzi, J.P., Boutin, J.A., Rivet, J.M., Dekeyne, A. & Gobert, A. (2000). Agonist and antagonist actions of yohimbine as compared to fluparoxan at alpha(2)adrenergic receptors (AR)s, serotonin (5-HT)(1A), 5-HT(1B), 5-HT(1D), dopamine D(2) and D(3) receptors. Significance for the modulation of frontocortical monoaminergic transmission and depressive states. *Synapse*, 35(2):79-95.

Mize, A.L., Young, L.J. & Alper, R.H. (2003). Uncoupling of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the brain by estrogens: regional variations in antagonism by ICI 182,780. *Neuropharmacology*, 44(5):584-591.

Modianos, D.T., Hitt, J.C. & Popolow, H.B. (1975). Habenular lesions and feminine sexual behavior of ovariectomized rats: diminished responsiveness to the synergistic effects of estradiol and progesterone. *Journal of comparative and physiological psychology*, 89(3):231-237.

Molina-Hernández, M. & Téllez-Alcántara, N.P. (2001). Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology*, 26(5):479-491.

Montejo-González, A.L. (2003). *Sexualidad y salud mental*, Barcelona: Glosa.

Ozmenler, N.K., Karlidere, T., Bozkurt, A., Yetkin, S., Doruk, A., Sutçigil, L., Cansever, A., Uzun, O., Ozgen, F. & Ozsahin, A. (2008). Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Human psychopharmacology*, 23:321-326.

Paredes, R.G. & Vazquez, B. (1999). What do female rats like about sex? Paced mating. *Behavioural brain research*, 105(1):117-127.

- Pfaff, D.W. (1980). *Estrogens and brain function*, New York: Springer-Verlag.
- Pleim, E.T., Baumann, J. & Barfield, R.J. (1991). A contributory role for midbrain progesterone in the facilitation of female sexual behavior in rats. *Hormones and behavior*, 25:19-28.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N. & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of pharmacology*, 47:379-391.
- Reisman, Y. (2017). Sexual consequences of post-SSRI syndrome. *Sexual medicine reviews*, 1-5.
- Rénéric, J.P., Bouvard, M. & Stinus, L. (2001). Idazoxan and 8-OH-DPAT modify the behavioral effects induced by either NA, or 5-HT, or dual NA/5-HT reuptake inhibition in the rat forced swimming test. *Neuropsychopharmacology*, 24(4):379-390.
- Rénéric, J.P., Bouvard, M. & Stinus, L. (2002a). In the rat forced swimming test, chronic but not subacute administration of dual 5-HT/NA antidepressant treatments may produce greater effects than selective drugs. *Behavioural brain research*, 136:521-532.
- Rénéric J.P., Bouvard, M. & Stinus, L. (2002b). In the rat forced swimming test, NA-system mediated interactions may prevent the 5-HT properties of some subacute antidepressant treatments being expressed. *European neuropsychopharmacology*, 12(2):159-171.
- Rénéric, J.P. & Lucki, I. (1998). Antidepressant behavioral effects by dual inhibition of monoamine reuptake in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology*, 136:190-197.
- Rogóz, Z., Skuza, G., Maj, J. & Danysz, W. (2002). Synergistic effect of uncompetitive NMDA receptor agonists and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. *Neuropharmacology*, 42:1024-1030.
- Rogóz, Z., Kabzinski, M., Sadaj, W., Rachwalska, P. & Gądek-Michalska, A. (2012). Effect of co-treatment with fluoxetine or mirtazapine and risperidone on the active

behaviors and plasma corticosterone concentrations in rats subjected to the forced swim test. *Pharmacological reports*, 64:1391-1399.

Rosen, R.C., Lane, R.M. & Menza, M. (1999). Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *Journal of clinical psychopharmacology*, 19(1):67-85.

Rössler, A.S., Bernabé, J., Denys, P., Alexandre, L. & Giuliano F. (2006). Effect of the 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptor agonist DOI on female rat sexual behavior. *Journal of sexual medicine*, 3:432-441.

Sarkar, J., Hiegel, C., Ginis, G.E., Hilbun, E. & Uphouse, L. (2008). Subchronic treatment with fluoxetine attenuates effect of acute fluoxetine on female rat sexual behavior. *Brain research*, 1190:56-64.

Sietnieks, A. & Meyerson, B.J. (1982). Enhancement by progesterone of 5-HT hydroxytryptophan inhibition of the copulatory response in the female rat. *Neuroendocrinology*, 35: 321-326.

Simpson, J., Ryan, C., Curley, A., Mulcaire, J. & Kelly, J.P. (2012). Sex differences in baseline and drug-induced behavioural responses in classical behavioural tests. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 37(2):227-236.

Sitsen, J.M. & Zivkov, M. (1995). Mirtazapine: clinical profile. *CNS Drugs*, 4 (suppl 1): 39-48.

Snoeren, E.M. (2015). The role of adrenoceptors in the central nervous system in male and female sexual behavior. *European journal of pharmacology*, 753:229-245.

Snoeren, E.M.S., Chan, J.S.W., de Jong, T.R., Waldinger, M.D., Olivier, B. & Oosting, R.S. (2011). A new female rat animal model for hypoactive sexual desire disorder; behavioral and pharmacological evidence. *Journal of sex medicine*, 8:44-56.

Stahl, S.M. (2000). *Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Tanco, S., Watson, N. & Gorzalka, B. (1993). Lack of effects of 5-HT<sub>3</sub> agonists on normal and morphine-attenuated sexual behaviors in female and male rats. *Experientia*, 49:238-241.

Uphouse, L. (2014). Pharmacology of serotonin and female sexual behavior. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 121:31-42.

Uphouse, L., Andrade, M., Caldarola-Pastuszka, M., & Jackson, A. (1996). 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists and lordosis behavior. *Neuropharmacology*, 35(4):489-495.

Uphouse, L., Andrade, M., Caldarola-Pastuszka, M., & Maswood, S. (1994) Hypotalamic infusion of the 5-HT<sub>2C</sub> agonist, DOI, prevents the inhibitory actions of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist, 8-OH-DPAT, on lordosis behavior. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 47(3): 467-470.

Uphouse, L. & Caldarola-Pastuszka, M. (1993) Female sexual behavior following intracerebral infusion of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist, 8-OH-DPAT into the medial preoptic area. *Brain Research*, 601:203-208.

Uphouse, L., Caldarola-Pastuszka, M. & Droge, M. (1992a). 8-OH-DPAT in the midbrain central gray inhibits lordosis behavior. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 43:833-838.

Uphouse, L., Caldarola-Pastuszka, M. & Montanez, S. (1992b). Intracerebral actions of the 5-HT<sub>1A</sub> agonists 8-OH-DPAT and buspirone, and of the partial agonist/antagonist, NAN-190 on female sexual behavior. *Neuropharmacology*, 31:969-981.

Uphouse, L. & Guptarak, J. (2010). Serotonin and sexual behavior. En: Müller, C., Jacobs, B., eds. *Handbook of behavioral neurobiology of serotonin*. Amsterdam: Elsevier.

Uphouse, L., Hiegel, C., Guptarak, J & Maswood, N. (2009). Progesterone reduces the effect of the serotonin 1B/1D receptor antagonist, GR 127935, on lordosis behavior. *Hormones and behavior*, 55(1):169-174.

Veening, J.G., Coolen, L.M. & Gerrits, P.O. (2014). Neural mechanisms of female sexual behavior in the rat; comparison with male ejaculatory control. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 121:16-30.

Ventura-Aquino, E. & Fernández-Guasti, A. (2013) The antidepressants fluoxetine and bupropion differentially affect proceptive behavior in the naturally cycling female rat. *Journal of sexual medicine*, 10:2679-2687.

Wieland, S. & Lucki, I. (1990). Antidepressant-like activity of 5-HT<sub>1A</sub> agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacology*, 101:497-504.

Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83:1-16.

World Health Organization 2008, The Global Burden of Disease 2004 update. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) Accessed 16.6.2012

Yamauchi, M., Imanishi, T. & Koyama, T. (2012). A combination of mirtazapine and milnacipram augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain. *Neuropharmacology*, 62(7):2278-2287.

Yanpallewar, S.U., Fernandes, K., Marathe, S.V., Vadodaria, K.C., Jhaveri, D., Rommelfanger K., Ladiwala, U., Jha, S., Muthig, V., Hein, L., Bartlett, P., Weinshenker, D. & Vaidya, V.A. (2010).  $\alpha_2$  adrenoceptor blockade accelerates the neurogenic, neurotrophic, and behavioral effects of chronic antidepressant treatment. *Journal of neuroscience*, 30(3):1096-1099.

## XI. ANEXOS

### 1. Escala de Hamilton para la evaluación de la depresión (Modificado de Hamilton, 1960)

<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
1. Humor deprimido (tristeza, desesperanza, desamparo)	0. Ausente 1. Estos sentimientos sólo se indican al ser preguntados 2. Estos sentimientos se relatan oral y espontáneamente 3. Sentimientos no comunicados verbalmente, sino por la expresión facial, postura, voz y tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sentimientos de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad o rumiación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo; ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio
4. Insomnio precoz	0. Ausente

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificultades ocasionales para dormirse</li> <li>2. Dificultades para dormirse cada noche</li> </ol>
5. Insomnio medio	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. El paciente se queja de estar inquieto durante toda la noche</li> <li>2. El paciente está despierto durante la noche; cualquier salida de la cama se califica como 2, excepto si está justificada</li> </ol>
6. Insomnio tardío	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Se despierta en la madrugada, pero vuelve a dormirse</li> <li>2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama</li> </ol>
7. Trabajo y actividades	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con sus actividades, trabajo o aficiones</li> <li>2. Pérdida de interés en sus actividades, trabajo o aficiones, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión o vacilación</li> <li>3. Disminución del tiempo dedicado a actividades, o descenso en la productividad</li> <li>4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad</li> </ol>
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Palabra y pensamiento normales</li> <li>1. Ligeramente retrasado en el diálogo</li> <li>2. Evidente retraso en el diálogo</li> <li>3. Diálogo difícil</li> <li>4. Torpeza absoluta</li> </ol>
9. Agitación	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Juega con sus manos, cabello, etc.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se jala los cabellos, etc.</li> </ol>
10. Ansiedad psíquica	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. No hay</li> <li>1. Tensión e irritabilidad subjetiva</li> <li>2. Preocupación por cosas pequeñas</li> <li>3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o el habla</li> <li>4. Terrores expresados sin preguntarle</li> </ol>
11. Ansiedad somática (signos fisiológicos concomitantes de ansiedad, como: -gastrointestinales: boca seca, indigestión, diarrea, espasmos) -cardiovasculares: palpitaciones -respiratorios: hiperventilación, suspiros -frecuencia urinaria -sudoración	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Ligera</li> <li>2. Moderada</li> <li>3. Grave</li> <li>4. Incapacitante</li> </ol>
12. Síntomas gastrointestinales	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez abdominal</li> <li>2. Dificultad para comer si no se le insiste. Requiere de laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales</li> </ol>
13. Síntomas somáticos generales	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalea, mialgias. Pérdida de energía y fatigabilidad</li> <li>2. Cualquier síntoma bien definido</li> </ol>
14. Síntomas genitales (como pérdida de libido, alteraciones menstruales)	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Leve</li> <li>2. Severo</li> </ol>
15. Hipocondría	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ausente</li> <li>1. Preocupación sobre sí mismo</li> <li>2. Preocupación por su salud</li> </ol>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>3. Se lamenta constantemente, pide ayuda</li> <li>4. Ideas delirantes hipocondríacas</li> </ul>
16. Pérdida de peso (Completar A o B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Según manifestaciones del paciente: <ul style="list-style-type: none"> <li>0. No hay pérdida de peso</li> <li>1. Probable pérdida de peso relacionada con la enfermedad actual</li> <li>2. Pérdida de peso definida</li> <li>3. No evaluado</li> </ul> </li> <li>B. Según pesaje hecho por el médico <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Pérdida de peso menor a 500 g en una semana</li> <li>1. Pérdida de peso mayor a 500 g en una semana</li> <li>2. Pérdida de peso mayor a 1 kg en una semana</li> <li>3. No evaluado</li> </ul> </li> </ul>
17. Conciencia de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Reconoce que está deprimido y enfermo</li> <li>1. Reconoce su enfermedad, pero la atribuye a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso etc.</li> <li>2. Niega estar enfermo</li> </ul>

**2. Escala Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)** (Modificado de McGahuey, *et al.*, 2011)

Para cada elemento, indique su nivel global durante la semana previa, incluyendo hoy					
1. ¿Qué tan intenso es su impulso sexual?					
1 Extremadamente fuerte	2 Muy fuerte	3 Fuerte	4 Débil	5 Muy débil	6 Sin impulso sexual
2. ¿Con qué facilidad logra excitarse?					
1 Extremadamente fácil	2 Muy fácil	3 Fácil	4 Difícilmente	5 Muy difícilmente	6 Nunca
(Para hombres solamente) 3. ¿Qué tan fácil logra y mantiene una erección?					
1 Extremadamente fácil	2 Muy fácil	3 Fácil	4 Difícilmente	5 Muy difícilmente	6 Nunca
(Para mujeres solamente) 3. ¿Qué tan fácil se humedece su vagina durante el sexo?					
1 Extremadamente fácil	2 Muy fácil	3 Fácil	4 Difícilmente	5 Muy difícilmente	6 Nunca
<i>Si ha tenido actividad sexual en la última semana, por favor responda las siguientes dos preguntas. De lo contrario, déjelas en blanco.</i>					
4. ¿Con qué facilidad alcanza el orgasmo?					
1 Extremadamente fácil	2 Muy fácil	3 Fácil	4 Difícilmente	5 Muy difícilmente	6 Nunca
5. ¿Son satisfactorios sus orgasmos?					
1 Extremadamente satisfactorios	2 Muy satisfactorios	3 Satisfactorios	4 Insatisfactorios	5 Muy insatisfactorios	6 No hay orgasmo