

The background of the cover is a complex, dense network of white, fibrous structures against a dark blue background, resembling a microscopic view of neural tissue or a complex network of fibers.

🧪 Ciencia

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA • CENTRO UNIVERSITARIO DE LOS LAGOS

# DE LA ACTIVIDAD NEURONAL A LA CONDUCTA

Miguel Ángel Guevara Pérez  
María Isabel Pérez Vega  
Marisela Hernández González  
(coordinadores)

🧪 Ciencia

# DE LA ACTIVIDAD NEURONAL A LA CONDUCTA

# DE LA ACTIVIDAD NEURONAL A LA CONDUCTA

Miguel Angel Guevara Pérez  
María Isabel Pérez Vega  
Marisela Hernández González  
(coordinadores)



**CU  
LA  
GÓS**

**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**

**Dr. Miguel Ángel Navarro Navarro**  
Rector General

**Dra. Carmen Enequina Rodríguez Armenta**  
Vicerrector Ejecutivo

**Mtro. José Alfredo Peña Ramos**  
Secretario General

**Dr. Aristarco Regalado Pinedo**  
Rector del Centro Universitario de los Lagos

**Dra. Rebeca Vanesa García Corzo**  
Secretaria Académica

**Mtra. Yamile F. Arrieta Rodríguez**  
Jefa de la Unidad Editorial del Centro Universitario de los Lagos

Primera edición, 2018.

© Miguel Ángel Guevara Pérez, María Isabel Pérez Vega  
y Marisela Hernández González

ISBN 978-607-547-421-2

D.R. © Universidad de Guadalajara

**CENTRO UNIVERSITARIO DE LOS LAGOS**

Av. Enrique Díaz de León N° 1144, Col. Paseos de la Montaña, C.P. 47460

Lagos de Moreno, Jalisco, México

Teléfono: +52 (474) 742 4314, 742 3678 Fax Ext. 66527

<http://www.lagos.udg.mx/>

Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes.

*Impreso y hecho en México / Printed and made in Mexico*

A la memoria del doctor Alfredo Feria Velasco,  
connotado investigador, enamorado del sistema  
nervioso que, gracias a su sorprendente  
capacidad y entusiasmo, logró marcar  
profunda huella en el desarrollo  
de las neurociencias en el  
occidente de México.

## Agradecimientos

Con motivo del XXI aniversario del Grupo de Bioseñales, los coordinadores del grupo eligieron al prestigiado Centro Universitario de los Lagos de la Universidad de Guadalajara para ofrecer un curso de actualización dirigido a estudiantes y profesionistas interesados en el área de la neurociencia del comportamiento.

Agradecemos infinitamente al Centro Universitario de los Lagos por todas las facilidades proporcionadas para la realización del curso y de manera particular al doctor Aristarco Regalado Pinedo, rector del centro, por su generoso e incondicional apoyo para la edición del presente libro; lo cual hizo posible que se publicara este texto y se rindiera homenaje al finado doctor Alfredo Feria y Velasco, connotado investigador de la Universidad de Guadalajara e ilustre estudioso del sistema nervioso a quien se dedica el presente libro.

# Índice

Agradecimientos	9
Prólogo	11
<b>Conductas cognitivas</b>	
Toma de decisiones: las ondas lumínicas como estímulo motivador	17
Actividad neuronal en la representación del espacio	43
Lenguaje y ejecución motora. La dinámica cerebral	63
Las neuronas de la corteza prefrontal y su participación en la memoria	79
Consolidación de la memoria: de las moléculas a las espinas dendríticas	103
Alteraciones neurocognitivas: efecto del consumo de agua con altas concentraciones de flúor	127
<b>Conductas motivadas</b>	
La conducta sexual masculina. Un paseo por el cerebro, desde la atracción sexual hasta el estado poseyaculatorio	149
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y neurodesarrollo: aspectos reproductivos	187
Patrones electroencefalográficos asociados a la maternidad: de la actividad neuronal a la conducta	217
Psicofisiología de la hiposexualidad	255
Participación de la serotonina en la conducta dolorosa en modelos animales	285
Correlatos neurales de la conducta en primates no humanos	313
Neurodegeneración, plasticidad neuronal y conducta: efecto de algunas plantas medicinales	339
<b>Colaboradores</b>	353



# Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y neurodesarrollo: aspectos reproductivos

Karina Hernández Santiago

Marcela Arteaga Silva<sup>1</sup>

Tania Molina-Jiménez

Edith Arenas Ríos

Irma Jiménez Morales

Herlinda Bonilla Jaime

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son fármacos antidepresivos utilizados para el tratamiento de diversos trastornos del ánimo. Los ISRS son la primera elección farmacológica para el tratamiento de la depresión, incluso cuando existe depresión durante la gestación y en el periodo de lactancia. La mayoría de estos fármacos son transferidos al feto a través de la placenta y al neonato a través de la leche materna. Debido a que estos fármacos son lipofílicos, un número considerable de niños se ven expuestos durante etapas tempranas, lo que resulta crítico para el desarrollo (Homberg, Schubert y Gaspar, 2010). En humanos, la mayoría de los estudios se han enfocado en los efectos de la exposición de antidepresivos en etapas tempranas de neonatos y niños, aunque recientemente existen datos en preadolescentes (Glover y Clinton, 2016). Algunos de los problemas para estudiar en humanos que han sido expuestos a fármacos antidepresivos durante la gestación o la lactancia es la falta de continuidad del estudio hasta la vida adulta. Se considera que tal exposición puede generar anomalías neuroconductuales y funcionales tardías (Zeskind y Stephens, 2004), ya que durante la etapa prenatal y posnatal están madurando y formándose circuitos neuronales que regulan diferentes procesos, como aquellos relacionados con la conducta social, el procesamiento emocional y el circuito relacionado con

---

<sup>1</sup> Marcela Arteaga Silva. Departamento de Biología de la Reproducción, DCBS. Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Iztapalapa. Correo electrónico: <arteaga3967@hotmail.com>; <asm@xanum.uam.mx>.



la conducta sexual, así como el eje neuroendócrino hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) (Dayer, 2014) (figura 1). Esta hipótesis se sustenta por el hecho de que el desarrollo del sistema nervioso es susceptible a diferentes tratamientos farmacológicos que generan cambios funcionales.

El eje HHG regula el proceso de reproducción que tiene por objetivo la creación de nuevos organismos a partir de los existentes (López Moratalla, 2008). Los mamíferos, incluida la rata, se reproducen de manera sexual, en donde intervienen los gametos masculinos (espermatozoide) y femeninos (ovocito), caracterizados por contar con una carga genética haploide. El proceso de la reproducción es muy amplio y no solo está relacionado con la fusión de los gametos, sino que comprende muchos más aspectos que preceden este acto, lo cual involucra comportamientos que están influenciados por distintos factores genéticos, hormonales y ambientales, entre otros. La producción de gametos se lleva a cabo durante la gestación y continúa hasta que el organismo alcanza la madurez sexual. Tal producción de gametos se controlada por un sistema neuroendócrino, el cual coordina todas las señales requeridas para la adecuada expresión de los parámetros reproductivos, desde el despliegue de la conducta sexual hasta la espermatogénesis (Vu y Trudeau, 2016).

Algunos estudios sobre el desarrollo cerebral en ratas han revelado que la exposición a antidepresivos ISRS en etapas tempranas del desarrollo producen alteraciones en la función de los sistemas de neurotransmisión y en especial en el sistema serotoninérgico, efectos que se mantienen hasta la edad adulta (Glover y Clinton, 2016; Millard, Weston-Green y Newell, 2017). Este neurotransmisor regula el eje HHG, y por ende aspectos reproductivos como la conducta sexual y la espermatogénesis, entre otros. En este capítulo se describirán los posibles efectos que pueden resultar de la exposición a ISRS en etapas gestacionales y posnatales sobre algunos parámetros reproductivos como la conducta sexual tanto femenina como masculina, así como en la espermatogénesis.

## SEROTONINA

En los mamíferos, la serotonina (5-HT) participa en una amplia gama de eventos de los procesos reproductivos, tales como la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), la maduración gonadal y los procesos sociosexuales. Asimismo, también ha sido implicada en la regulación de la con-

ducta sexual, la actividad motora, entre otras (Prasad, Ogawa y Parhar, 2015). La serotonina es una indolamina sintetizada a partir del aminoácido triptófano, el cual se obtiene de la dieta. El triptófano es capturado en las neuronas por un transportador de la membrana plasmática e hidroxilado en una reacción catalizada por la enzima triptófano 5-hidroxilasa (THP).

La serotonina cerebral es sintetizada en grupos de neuronas localizadas en los núcleos del rafe del tallo cerebral. A partir de estas áreas emergen fibras que llegan a todo el sistema nervioso. Las vías serotoninérgicas anteriores proyectan hacia la corteza cerebral, mientras que las posteriores envían sus fibras hacia las áreas del tallo cerebral y la médula espinal (Pollak-Dorocic, Fürth, Xuan, Johansson, Pozzi, Silberberg y cols., 2014). La 5-HT ejerce su efecto mediante la unión a sus receptores, los cuales están agrupados por familias y van desde el 5-HT<sub>1</sub> hasta el 5-HT<sub>7</sub>. Todos, excepto el 5-HT<sub>3</sub> que es un receptor ionotrópico, están acoplados a proteínas G (Chilmonczyk, Bojarski, Pilc y Sylte, 2015). Una vez que la 5-HT ejerce su acción, es recapturada por el transportador de 5HT (SERT) y es metabolizada por la enzima monoaminoxidasa o almacenada en vesículas (Meyer, 2014). La importancia del estudio del transportador de serotonina en la depresión se debe a que es sitio blanco del mecanismo de acción inhibitorio de antidepresivos como los ISRS (Haase y Brown, 2015).

## SEROTONINA Y NEURODESARROLLO

La serotonina es uno de los primeros neurotransmisores que aparecen en el sistema nervioso central (SNC) y se ha propuesto que actúa como una señal en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular (Azmitia, 2001; Verney, Lebrand y Gaspar, 2002). De hecho, la génesis temprana de las neuronas monoaminérgicas en mamíferos es de gran importancia debido a su papel trófico sobre la morfogénesis cerebral (figura 1).

Las neuronas serotoninérgicas son neuronas del tallo cerebral que aparecen en el humano durante el desarrollo temprano del cerebro en la sexta semana de gestación. Una vez formados los cuerpos celulares de estas neuronas en el núcleo del rafe, la región caudal del núcleo proyecta fibras hacia la médula espinal, mientras que los cuerpos celulares de la región rostral proyectan fibras al prosencéfalo; incluyendo corteza cerebral, hipocampo, y ganglios basales (Glover y Clinton, 2016; Hornung, 2003). En el cerebro humano, las neuronas serotoninérgicas han sido detectadas a las cinco semanas de gestación, además de un-

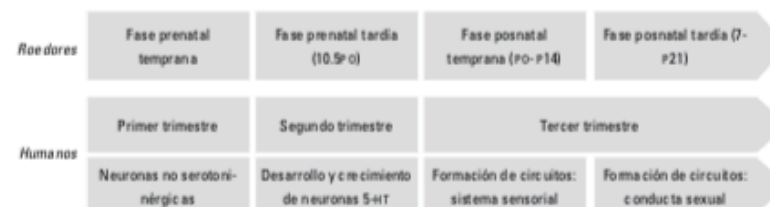
incremento de serotonina a nivel sináptico durante los dos primeros años de edad y una disminución después de los cinco años (Sodhi y Sanders-Bush, 2004).

En el caso particular de la rata, se ha observado que en el estadio 10.5 embrionario, la 5-HT antes de ser sintetizada por el cerebro se produce en la placenta, por lo cual el cerebro anterior depende de ella hasta que se comienza a sintetizar por su propia cuenta (Bonnin y Levitt, 2011), mientras que en el tallo cerebral son las primeras neuronas en diferenciarse y juegan un papel clave en la regulación de la neurogénesis (Azmitia, 2001). Además, durante el desarrollo los niveles de serotonina y del RNAm de la enzima triptofano hidroxilasa se incrementa 35 veces en el rafé dorsal entre los días 18 y 22 posnatales (Rind, Russo y Whittemore, 2000). Asimismo, la temprana expresión del SERT inicia en las neuronas del núcleo rafé. No obstante, también se comienza a observar la expresión de SERT en neuronas no serotoninérgicas en estructuras como el tálamo, la corteza somatosensorial, en vías cortico-límbicas, en el hipocampo, la corteza prefrontal y corteza cingulada (Vitalis y Parnavelas, 2003). La presencia de SERT en los axones talamocorticales está relacionada con procesos de migración y proliferación de neuronas glutamatérgicas. Incluso en ratones SERT-knockout se observa un desarrollo anormal de los axones tálamo-corticales (Gaspar, Cases y Maroteaux, 2003); además, interviene con el metabolismo de 5-HT y existe una disminución de los niveles del factor derivado del cerebro (BDNF), sobre todo en corteza prefrontal e hipocampo (Molteni, Cattaneo, Calabrese, Macchi, Olivier, Racagni y cols., 2010).

Por otra parte, la serotonina también ejerce sus acciones neurotróficas a través de sus diferentes receptores serotoninérgicos, tanto presinápticos como postsinápticos. Por ejemplo, el receptor presináptico 5HT<sub>1B</sub> modula la sinaptogénesis a través de la liberación de glutamato y la producción de AMPc (Gaspar y cols., 2003). A nivel de corteza prefrontal, los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub> se co-expresan con SERT y participan en eventos de maduración dendrítica y muerte celular (Bonnin, Torii, Wang, Rakic y Levitt, 2007; Cornea-Hébert, Riad, Wu, Singh y Descarries, 1999). En consistencia, el receptor 5-HT<sub>1A</sub> se expresa en la zona proliferativa del telencéfalo, modulando la división celular y la proliferación (Vitalis y Parnavelas, 2003). Además, la activación del receptor 5-HT<sub>3A</sub> promueve la diferenciación de células progenitoras glutamatérgicas de la corteza cerebral (Lavdas, Blue, Lincoln y Parnavelas, 1997). En conjunto, estos resultados relacionan al sistema serotoninérgico con procesos importantes del neurodesarrollo, por lo que agentes externos como los ISRS, cuyo mecanismo de acción

es inhibir al SERT e incrementar los niveles de serotonina extracelular, generan efectos a largo plazo, posiblemente irreversibles.

Figura 2. Comparación temporal de la aparición de las neuronas serotoninérgicas y la formación de circuitos relacionados con la conducta sexual en periodos de trimestre de gestación en humanos y las fases prenatal y posnatal de roedores



#### FACTORES QUE AFECTAN EL NEURODESARROLLO:

##### FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS (ISRS)

En la fase perinatal en el humano, el SNC es vulnerable a factores exógenos tales como el estrés, fármacos antidepresivos, daño físico, entre otros (Percy y Brown, 1999). El tratamiento con fármacos antidepresivos durante el embarazo se lleva a cabo considerando el costo-beneficio que tienen las mujeres con depresión y sus bebés (Bromet, Andrade, Hwang, Sampson, Alonso y de Girolamo, 2011; Desai y Jann, 2000). En este aspecto, se sabe que entre un 6 y un 38% de la población de mujeres pueden desarrollar depresión durante el embarazo, y esto puede incrementar el riesgo de padecer depresión posparto (Edwards, Galletly, Semmler-Booth y Dekker, 2008; Field, 2011). Inclusive ante la depresión durante el embarazo o posparto puede el feto o el recién nacido afectarse; por ejemplo, existe una mayor tasa de nacimientos prematuros y los recién nacidos tienen bajo peso, además de que puede existir un descuido por parte de la madre, ya que es frecuente que recurran a actividades no saludables durante la gestación (mala nutrición, pobre atención clínica prenatal y un incremento en el abuso de alcohol) e incluso puede existir un descuido parental con el recién nacido (Chang, Keyes, Lee, Choi, Kim, Kim y cols., 2014; Field, 2011). Todo esto puede llevar a que los niños desarrollen cambios a nivel conductual y emocional (Hanley, Brain y Oberlander, 2015; Van den Bergh y Marcoen, 2004).

El uso de antidepresivos durante el embarazo se ha incrementado en un 300 % desde 1998 al 2005 (Alwan, Reefhuis, Rasmussen, Friedman y National Birth Defects Prevention Study, 2011). El tratamiento con fármacos ISRS (fluoxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina) son frecuentemente utilizados para tratar la depresión durante el embarazo (Zuccotti, Fabiano y Manfredini, 2012). Por ejemplo, en países industrializados como Canadá y algunos países de Europa, del 2 al 7 % de mujeres con depresión durante el embarazo reciben un tratamiento con este tipo de antidepresivos, mientras que en países como Estados Unidos y Australia el rango varía entre 5 y 13 % (Charlton, Jordan, Pierini, Garne, Neville, Hansen y cols., 2015; Lupattelli, Spigset, Twigg, Zagorodnikova, Mårdby, Moretti y cols., 2014). Asimismo, cerca del 20 y 25 % de esta población recibe un tratamiento con fluoxetina (Andrade, Reichman, Mott, Pitts, Kieswetter y Dinatale, 2016). Generalmente, el tratamiento con antidepresivos se prescribe no solo con el propósito de promover salud mental adecuada a la madre, sino también el desarrollo óptimo del feto y el recién nacido. No obstante, evidencia reciente indica que la exposición a antidepresivos durante la gestación y en el periodo posparto puede generar alteraciones en los neonatos. Actualmente, se sabe que las terapias farmacológicas con antidepresivos durante el embarazo y en etapa posnatal pueden provocar complicaciones en el neonato, por lo cual debe de hacer un seguimiento y evaluar el costo-beneficio.

#### EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A ISRS EN ETAPAS TEMPRANAS

La exposición a ISRS durante etapas prenatales ha sido asociada a un síndrome de abstinencia neonatal caracterizado por irritabilidad, temblores, diarrea, disminución de la ingesta de alimento, convulsiones, problemas sensoriales, temperatura inestable, dificultad respiratoria y apnea de sueño (Alehan, Saygi, Tarcan y Gürakan, 2008; Bercovici, 2005). Además de inducir síntomas del síndrome de abstinencia, después de algunas semanas posparto, incluye problemas sensoriales, motores, baja de talla y peso, asfixia y apnea de sueño (Ward y Zamorski, 2002). El Apgar, que es un método de análisis de actividad cardíaca, de respiración, de tono muscular, de color de la piel y de reflejos en el neonato cuya calificación máxima es de 10, se reduce (menor de 7) en los neonatos cuyas madres consumen antidepresivos. Un Apgar reducido incrementa el riesgo de retraso en el desarrollo del sistema nervioso del neonato (Strømme, 2000). Asimismo, existe un mayor riesgo de padecer hipertensión pulmonar y de tener defectos con-

génitos del corazón en los recién nacidos (Bérard, Ramos, Rey, Blais, St.-André y Oraichi, 2007; Huybrechts, Bateman, Palmsten, Desai, Patorno y Gopalakrishnan, 2015). Por otra parte, los infantes de tres meses expuestos a ISRS en etapas tempranas, tienen una alteración en los circuitos encargados de las funciones somatosensoriales y la nocicepción (Oberlander, Grunau, Mayes, Riggs, Rurak y Papsdorf, 2008; Pawluski, Brain, Underhill, Hammond y Oberlander, 2012).

Además, se ha reportado que a los 10 meses de edad estos infantes tienen alteraciones en la conducta social y emocional, efectos que persisten y siguen observándose cuando ya tienen 3 o 10 años de edad (Hanley y cols., 2013; Hanley, Brain y Oberlander, 2015; Hermansen, Røysamb, Augusti y Melinder, 2016; Klinger, Frankenthal, Merlob, Diamond, Sirota, Levinson-Castiel y cols., 2011; Malm, Brown, Gissler, Gyllenberg, Hinkka-Yli-Salomäki, McKeague y cols., 2016; Oberlander, Papsdorf, Brain, Misri, Ross y Grunau, 2010). Asimismo, niños de 3 a 4 años de edad pueden desarrollar trastornos de ansiedad, depresión (Oberlander y cols., 2010); y recientemente, se sabe que la exposición temprana a antidepresivos puede ocasionar un riesgo alto de desarrollar trastornos de autismo (Kobayashi, Matsuyama, Takeuchi e Ito, 2016; Malm y cols., 2016). Por tanto, la evidencia clínica indica que la exposición temprana a antidepresivos interfiere con el desarrollo del individuo afectando procesos importantes, no solo fisiológicos, sino también predisponiendo a los infantes a desarrollar trastornos psiquiátricos.

En modelos animales se ha observado que la exposición prenatal de fluoxetina reduce el peso corporal e incrementa la mortalidad neonatal en ratas (Homberg y cols., 2010). En ratones, también se observa una alta tasa de mortalidad de sujetos, efecto que fue asociado a una anomalía del corazón denominada miocardiopatía dilatada específica (Noorlander, Ververs, Nikkels, van Echteld, Visser y Smidt, 2008). Asimismo, la alta tasa de mortalidad puede deberse a factores como la dosis administrada, la vía de administración y el periodo de administración (Bairy, Madhyastha, Ashok, Bairy y Malini, 2007). La exposición a ISRS durante etapas tempranas disminuye la conducta de juego social en ratas juveniles y adolescentes (McAllister, Kiryanova y Dyck, 2012).

Se ha observado que en ratas macho expuestas a fluoxetina o citalopram durante la etapa prenatal tienen una mejora en la memoria, este efecto no se observa en hembras (Bairy y cols., 2007; Rodríguez-Porcel, Green, Khatri, Harris, May y Lin, 2011). Respecto a conductas emocionales, los animales adultos expuestos a fluoxetina en etapas prenatales y posnatales tienen mayor inmovi-

alidad en la prueba de nado forzado y, por tanto, una disminución en la motivación (Glover, Pugh, Jackson, Cohen, Fant, Akil y cols., 2015; Hansen, Sánchez y Meier, 1997; Lisboa, Oliveira, Costa, Venâncio y Moreira, 2007). Por otra parte, algunos estudios indican que las ratas expuestas a ISRS en etapas posnatales presentan mayor inmovilidad en la prueba de nado forzado, pero no en aquellas ratas cuya exposición temprana a ISRS fue en etapas prenatales (Olivier, Blom, Arentsen y Homberg, 2011; Olivier, Vallès, van Heesch, Afrasiab-Middelmann, Roelofs, Jonkers y cols., 2011), lo que indica que la susceptibilidad a desarrollar conductas que sugieran un estado depresivo en los animales depende de la exposición en periodos críticos del desarrollo.

#### EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADA

El eje HHG, además de participar en la formación de gametos masculinos como femeninos (espermátogénesis y foliculogénesis), también tiene una función importante en la pubertad, la madurez sexual, la conducta sexual, la gestación, el parto y la lactancia. La activación de este eje puede encontrarse durante la etapa fetal y la etapa posnatal temprana; a estas etapas también se les conoce como minipubertad. Pasando estos periodos la actividad permanece en reposo, mientras que en la pubertad es mayormente activo (Kuiri-Hänninen, Sankilampi y Dunkel, 2014).

El inicio de la pubertad marca la reactivación del eje HHG, los mecanismos por los cuales es activado dependen del sexo, por lo que existen distintos factores hormonales y neurales que pueden regular dicha activación. En este proceso participan redes neuronales hipotalámicas como el núcleo arcuato, que se activan liberando glutamato y moléculas como la kisspeptina (Herbison, 2016). La kisspeptina, junto con la neuroquinina B (NKB) y la dinorfina (Dyn), regulan el eje HHG. Existe evidencia de que estas moléculas modulan los pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Así, la liberación de kisspeptina en la eminencia media puede estar regulada por NKB (acción estimuladora) y Dyn (acción inhibitoria) (Manfredi-Lozano, Roa y Tena-Sempere, 2017).

La GnRH es indispensable para el buen funcionamiento del eje (Prevot, 2015). Esta molécula es una proteína que se encuentra codificada por el gen GnRH 1, y una vez sintetizada es liberada en el sistema porta-hipofisario para ejercer su acción en los gonadotropos de la hipófisis anterior. La GnRH, una vez en los gonadotropos, se une a sus receptores acoplados a proteínas G (PG) que

activa la vía de señalización fosfoinositol-3-fosfato (Plant, 2015), regulando de esta manera la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH) al torrente sanguíneo, las cuales llegan a la gónada para ejercer su efecto en la formación de espermatozoides en el caso de los machos y óvulos en el caso de las hembras, además de estimular la producción de los esteroides sexuales como la testosterona, estradiol y progesterona; los cuales son indispensables para que se lleven a cabo estos procesos. El eje HHG se encuentra altamente regulado a diferentes niveles, ya que contiene mecanismos de retroalimentación negativa. Este mecanismo se establece por una concentración elevada de esteroides sexuales que detiene la liberación de GnRH de las neuronas GnRH-érgicas (retroalimentación de asa larga), y por lo tanto inhibe la liberación de LH y FSH. La LH y FSH también pueden tener una retroalimentación negativa en la síntesis de GnRH (retroalimentación de asa corta); y por último, la GnRH puede autorregularse para detener su producción (retroalimentación de asa ultracorta) (Redondo-Figuero y Viadero-Ubierna, 2008) (figura 2).

#### EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADA Y ESPERMATOGÉNESIS

En el caso del macho, la FSH y LH liberadas de la adenohipófisis son transportadas a través del torrente sanguíneo para llegar a su órgano blanco, el testículo. En el testículo, la LH se une a sus receptores ubicados en las células de Leydig que desencadena la síntesis de testosterona, que propiciará la producción y maduración de espermatozoides; por otro lado, la FSH ejerce su acción sobre las células de Sertoli, encargadas de promover y sostener la espermatogénesis (Chimento, Sirianni, Casaburi y Pezzi, 2014). La espermatogénesis es un evento complejo y requiere de la participación de varios péptidos y hormonas que trabajen en conjunto como mensajeros que regulan la diferenciación de las células germinales, así como su proliferación (Hess y de Franca, 2009) (figura 2).

El proceso de espermatogénesis se encuentra altamente organizado y se lleva a cabo en los túbulos seminíferos, dentro del epitelio seminífero. La duración de este proceso depende de la especie, en los ratones este proceso tiene una duración de aproximadamente 8.6 días, por lo que cada tipo celular tiene un tiempo de vida específico que le permite prepararse para diferenciarse en la célula siguiente (de Rooij, 2017), esto es conocido como ciclo del epitelio seminífero y cada fase se enumera con números romanos. Dentro de los túbulos seminíferos se encuentran las células llamadas células madre espermatogoniales,

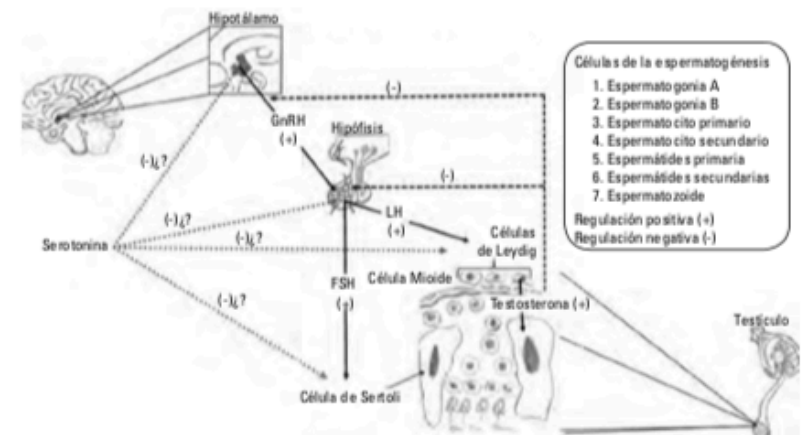
las cuales son las encargadas de mantener la producción de espermatozoides a lo largo de toda la vida sexual del macho. Estas células se encuentran adosadas a la membrana basal de los túbulos seminíferos (Valli, Phillips, Orwig, Gasse y Nagano, 2014). Cuando las células se comprometen a diferenciarse, dan origen a las espermatogonias indiferenciadas, las cuales aún son diploides (2n); ellas ayudarán a la expansión y el rendimiento de la espermatogénesis. Estas espermatogonias dan lugar a espermatocitos primarios que contienen el doble de material genético (4n). Para que el material genético sea haploide (n), estas células sufren divisiones meióticas para posteriormente dar paso a la espermiogénesis (Valli y cols., 2015).

El proceso de espermiogénesis se origina cuando las espermatidas comienzan una metamorfosis, pasando por diferentes etapas para tomar la forma típica del espermatozoide. La primera etapa del proceso consiste en la formación del acrosoma, también llamada fase de Golgi, la cual se inicia con la expulsión de vesículas de la cara trans- del aparato de Golgi que se dirigen hacia la superficie nuclear, extendiéndose poco a poco sobre la membrana nuclear, una vez que el acrosoma se ha extendido, comienza la fase de alargamiento donde el núcleo de la espermatida comienza a polarizarse, dando paso a la condensación nuclear. Esta se lleva a cabo por el recambio de las histonas a proteínas de transición y finalmente a protaminas (Gill-Sharma, Choudhuri y D'Souza, 2011; O'Donnell, 2014). Al mismo tiempo, se lleva a cabo la formación de la cabeza que se involucra con dos estructuras conocidas como machete y acroplaxoma, el primero de ellos se encuentra involucrado con la formación del flagelo y la segunda estructura sirve para unirse con las células de Sertoli, para brindarle resistencia al núcleo. La etapa final está marcada cuando las espermatidas alargadas son liberadas de las células de Sertoli, donde además se lleva a cabo la eliminación del citoplasma. A este último paso se le conoce como espermiación (O'Donnell, 2014; O'Donnell, Stanton y de Kretser, 2000) y es la última etapa de lo que se conoce como ciclo del epitelio seminífero.

El ciclo del epitelio seminífero se denomina así debido a los tipos celulares que lo conforman, ya que se encuentran altamente organizados y se asocian con etapas específicas de la meiosis. Cada etapa sucede a lo largo del túbulo seminífero, cuando se cumple con un determinado número de etapas se dice que se ha cumplido con un ciclo y el punto culminante de este proceso es cuando los espermatozoides son liberados en la luz del túbulo para su posterior traslado al epidídimo, donde comenzarán su maduración para la fertilización de

ovocitos. Las producciones de estos ciclos son constantes a lo largo del túbulo, por lo que la liberación de los espermatozoides se realiza de manera constante (O'Donnell y cols., 2000). Cada etapa y ciclo tienen una duración específica dependiendo de la especie que se esté hablando, en el caso de las ratas el ciclo dura alrededor de 43 días.

Figura 3. Participación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en la espermatogénesis. La serotonina regula el eje a nivel del hipotálamo, hipófisis y testículo (HHT)



## CONDUCTA SEXUAL

Un aspecto reproductivo ampliamente relacionado con la recepción de las señales hormonales provenientes del eje HHG es la conducta sexual. Esta es un comportamiento voluntario altamente regulado por diversos procesos neurales, hormonales, musculares y viscerales que permiten que se lleve a cabo una adecuada interacción copuladora (Guevara-Pérez y Hernández-González, 2006).

La activación y la expresión de la conducta sexual es modulada por la acción de hormonas gonadales, destacando la testosterona (T) y sus metabolitos, los estrógenos (E<sub>2</sub>); y la dihidrotestosterona (DHT); y por los sistemas de neurotransmisión como la dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), etcétera (para revisión Hull y Domínguez, 2007). Manipulaciones farmacológicas de los diferentes sistemas de neurotransmisión han permitido



dilucidar el papel que estos desempeñan en la regulación de la conducta sexual masculina (CSM). El sistema 5-HT juega un papel inhibitorio en la expresión de la conducta sexual (Hull y Domínguez, 2007). En el caso de la 5-HT, el incremento en la neurotransmisión serotoninérgica reduce la conducta sexual, mientras que la noradrenalina induce la activación (Hull y Domínguez, 2007).

Además de las hormonas gonadales y los sistemas de neurotransmisión, ciertas estructuras neuronales están involucradas en este proceso; entre ellas se encuentra el núcleo ventromedial del hipotálamo (VHM), la amígdala, la cama de la estria terminalis y el área preóptica medial (APOm), entre otras.

La conducta sexual en la rata macho es probablemente una de las mejor descritas entre los mamíferos. En ella se distinguen conductas precopulatorias, copulatorias y poscopulatorias; en las conductas precopulatorias el macho se exhibe ante la hembra acicalándose y lamiendo su zona anogenital. Dentro de las conductas copulatorias propiamente dichas se observan diferentes patrones motores innatos y altamente estereotipados, los cuales pueden distinguirse fácilmente en tres conductas: monta, intromisión y eyaculación (Hull, Wood y McKenna, 2006). En el caso de la conducta sexual femenina, se clasifica en dos categorías: conductas proceptivas y receptividad. Las conductas proceptivas comprenden saltos, movimientos de orejas y un acercamiento hacia el macho o alejarse de él. Estas conductas las realiza la hembra para atraer al macho y facilitar la interacción sexual (Blaustein, 2008). La receptividad se refiere a la ejecución del reflejo de lordosis, que consiste en la flexión de la columna dorsal y la elevación de la cabeza desplazando la cola hacia un lado para facilitar la intromisión del pene gracias a la exposición del canal vaginal (Blaustein, 2008). Este tipo de dorsiflexión de columna tiene una escala, la cual nos ayuda a medir parámetros como el coeficiente de lordosis (CL) y la intensidad media de lordosis (IML). Así, la conducta sexual depende de la interacción entre las hormonas (como la testosterona producida por las células de Leydig en el testículo o las células de la teca en el ovario, que una vez que es liberada es metabolizada a estradiol [mediante un mecanismo de aromatización]) o a dihidrotestosterona (por acción de la  $5\alpha$ -reductasa), los sistemas de neurotransmisión y las vías neurales (Hull y Domínguez, 2007). Numerosos trabajos han mostrado la importancia de la interacción entre las hormonas y los sistemas de neurotransmisión, los cuales deben actuar de manera conjunta en las estructuras neurales para el adecuado despliegue de la conducta sexual (Hull y Domínguez, 2007). Un aspecto reproductivo que está ampliamente relacionado con la recepción de las

señales hormonales provenientes del eje HHG es la conducta sexual. Esta es un comportamiento voluntario altamente regulado por diversos procesos neurales, hormonales, musculares y viscerales que permiten que se lleve a cabo una adecuada interacción copuladora (Guevara-Pérez y Hernández-González, 2006).

La activación y la expresión de la conducta sexual es modulada por la acción de hormonas gonadales, destacando la testosterona (T) y sus metabolitos, los estrógenos (E) y la dihidrotestosterona (DHT); y por los sistemas de neurotransmisión como la dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh), etcétera (para revisión Hull y Domínguez, 2007). Manipulaciones farmacológicas de los diferentes sistemas de neurotransmisión han permitido dilucidar el papel que estos desempeñan en la regulación de la conducta sexual masculina (CSM). El sistema 5-HT juega un papel inhibitorio en la expresión de la conducta sexual (Hull y Domínguez, 2007). En el caso de la 5-HT, el incremento en la neurotransmisión serotoninérgica reduce la conducta sexual, mientras que la noradrenalina induce la activación (Hull y Domínguez, 2007).

Además de las hormonas gonadales y los sistemas de neurotransmisión, ciertas estructuras neuronales están involucradas en este proceso; entre ellas se encuentra el núcleo ventromedial del hipotálamo (VHM), la amígdala, la cama de la estria terminalis y el área preóptica medial (APOm), entre otras.

La conducta sexual en la rata macho es probablemente una de las mejor descritas entre los mamíferos. En ella se distinguen conductas precopulatorias, copulatorias y poscopulatorias; en las conductas precopulatorias el macho se exhibe ante la hembra acicalándose y lamiendo su zona anogenital. Dentro de las conductas copulatorias propiamente dichas se observan diferentes patrones motores innatos y altamente estereotipados los cuales pueden distinguirse fácilmente en tres conductas: monta, intromisión y eyaculación (Hull y cols., 2006). En el caso de la conducta sexual femenina, se clasifica en dos categorías: conductas proceptivas y receptividad.

Las conductas proceptivas, comprenden saltos, movimientos de orejas y un acercamiento hacia el macho o alejarse de él. Estas conductas las realiza la hembra para atraer al macho y facilitar la interacción sexual (Blaustein, 2008). La receptividad se refiere a la ejecución del reflejo de lordosis que consiste en la flexión de la columna dorsal, elevación de la cabeza desplazando la cola hacia un lado, facilitando la intromisión del pene gracias a la exposición del canal vaginal (Blaustein, 2008). Este tipo de dorsiflexión de columna tiene una escala, la cual nos ayuda a medir parámetros como el coeficiente de lordosis (CL) y la

intensidad media de lordosis (IML). Así, la conducta sexual depende de la interacción entre las hormonas (como la testosterona producida por las células de Leydig en el testículo o las células de la teca en el ovario, que una vez que es liberada es metabolizada a estradiol (mediante un mecanismo de aromatización) o a dihidrotestosterona (por acción de la 5 $\alpha$ - reductasa), los sistemas de neurotransmisión y las vías neurales (Hull y Dominguez, 2007). Numerosos trabajos han mostrado la importancia de la interacción entre las hormonas y los sistemas de neurotransmisión, los cuales deben actuar de manera conjunta en las estructuras neurales para el adecuado despliegue de la conducta sexual (Hull y Dominguez, 2007).

#### SEROTONINA Y EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADA

En los mamíferos, la serotonina participa en una amplia gama de procesos relacionados con la reproducción, entre los cuales se encuentran la maduración gonadal y los procesos sociosexuales (Li y Pelletier, 1995). La participación de la 5-HT dentro del hipotálamo aún no es clara, sin embargo, diversos estudios han demostrado que en el hipotálamo, las neuronas productoras de GnRH reciben inervación del sistema serotoninérgico (Campbell y Herbison, 2007; Pollak-Dorocic y cols., 2014; Smith y Jennes, 2001) que modula la secreción de GnRH, y a su vez, GnRH estimula la secreción de las gonadotropinas, la FSH y la hormona LH, en la hipófisis (Wada, Hu, Mores, Navarro, Fuda, Krsmanovic y cols., 2006) (figura 2).

Se ha reportado la presencia de receptores serotoninérgicos y el transportador de 5-HT a nivel de hipotálamo e hipófisis, donde se ha propuesto que participa regulando la liberación de la hormona LH (Charli, Rotsztein, Pattou y Kordon, 1978). Los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub> han sido implicados en la regulación de la GnRH, siendo los receptores 5-HT<sub>2</sub> los que mayor participación tienen. En hembras, la unión de 5-HT a este receptor muestra un incremento en la secreción de GnRH y de FSH, modificando a su vez las concentraciones LH (Romero-Reyes, Cárdenas, Damián-Matsumura, Domínguez y Ayala, 2016); mientras que en los machos, el uso de antagonistas para este receptor provoca un aumento en las concentraciones del mRNA de GnRH lo que sugiere que la 5-HT está regulando de manera negativa la síntesis de esta hormona y por consiguiente provoca una disminución en las gonadotropinas (Li y Pelletier, 1995) (figura 2).

En ovarios también se ha detectado la presencia de 5-HT, ya que presentan la maquinaria necesaria para su síntesis y degradación. Por ejemplo, se ha obser-

vado la presencia de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), la monoaminoxidasa (MAO), así como la presencia de SERT y de receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub>, lo cual sugiere que la 5-HT está regulando procesos involucrados con la ovulación y la esteroidogénesis (Romero-Reyes y cols., 2016). Al respecto, se ha observado que la unión de serotonina a su receptor 5-HT<sub>2</sub> estimula la secreción de GnRH y FSH, mientras que la secreción de LH se modifica cuando los receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub> son activados por serotonina; de este modo se envía la señal para que se lleve a cabo la ovulación (Gouveia y Franci, 2004).

En machos, el testículo cuenta con un sistema serotoninérgico completo. La participación de la serotonina se encuentra involucrada en la regulación del flujo sanguíneo testicular, regula la esteroidogénesis en las células de Leydig, la contracción de los túbulos seminíferos, además de que ejerce su acción en otros órganos como el epidídimo (Jiménez-Trejo, Tapia-Rodríguez, Queiroz, Padilla, Avellar, Manzano y cols., 2007; Jiménez-Trejo, Tapia-Rodríguez, Cerbon, Kuhn, Manjarrez-Gutiérrez, Mendoza-Rodríguez y cols., 2012). A pesar de los estudios que se tienen de la participación de 5-HT en la regulación del eje HHG, aún quedan muchas incógnitas al respecto.

La serotonina, además de regular la secreción de GnRH, tiene un papel importante durante el neurodesarrollo, etapa en la cual el SNC es muy sensible a teratogénicos, los cuales pueden causar anomalías morfológicas (alteraciones en la migración neuronal) o defectos fisiológicos (cambios en la sinaptogénesis o neurogénesis) (Bercovici, 2005; Gilstrap y Little, 1998). La vulnerabilidad del desarrollo cerebral depende de si un agente o su metabolito activo afecta el desarrollo del sistema nervioso y la formación de diversos órganos. Si la exposición a tóxicos o fármacos en el medio coincide con la ontogenia, es muy probable que cause efectos adversos ya que interferirá con la cascada de eventos del desarrollo de los diferentes procesos que involucran la reproducción, el cual es constantemente desafiado por fuerzas adversas, intrínsecas o extrínsecas; no solo durante la edad adulta, cuando todos los procesos que involucran la reproducción han madurado, sino durante etapas tempranas del desarrollo, que repercuten en el funcionamiento en la edad adulta.

#### EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN A ISRS SOBRE EL EJE HHG

Los órganos que conforman el eje HHG se diferencian y desarrollan durante la gestación, influenciados por procesos neurales y hormonales, los cuales son sen-



sibles al tratamiento de ISRS como la fluoxetina. Estas consecuencias críticas son debido a que las neuronas monoaminérgicas en mamíferos son de gran importancia debido a su papel trófico sobre la morfogénesis cerebral. La diferenciación sexual de los sistemas de neurotransmisores se asocia con el desarrollo de dimorfismos sexuales en el cerebro. Además, la 5-HT antagoniza el efecto de masculinización cerebral de la testosterona neonatal, así como en la función fisiológica y de comportamiento en la rata adulta (Murray, Dakin, Siddiqui, Pellatt, Ahmed, Ormerod y cols., 2004; Wilson, Gonzalez, Albonetti y Farabollini, 1998) repercutiendo en el desarrollo de los órganos que conforman el aparato reproductor. La administración de ISRS, tanto en etapa neonatal como en etapas adultas, puede conllevar la modificación de diferentes procesos tanto fisiológicos, endócrinos y conductuales como la conducta sexual, la social, cambios hormonales y neuroquímicos. La espermatogénesis puede afectarse debido a que se ha observado que el sistema serotoninérgico ejerce una regulación negativa sobre la biosíntesis de GnRH (Li y Pelletier, 1995), provocando a su vez una disminución en la liberación de las hormonas hipofisarias LH y FSH, las cuales son requeridas para el inicio y mantenimiento de la espermatogénesis.

Respecto al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, se ha descrito que en infantes de tres meses expuestos a ISRS en etapas tempranas muestran alteración en los circuitos encargados de regular este eje, ya que son incapaces de responder a situaciones de estrés y a estímulos dolorosos de manera adecuada (Oberlander y cols., 2008; Pawluski y cols., 2012). Trabajos en ratas tratadas neonatalmente con clomipramina muestran incremento en las concentraciones de corticosterona plasmática (Bonilla-Jaime, Retana-Márquez, Vázquez-Palacios y Velázquez-Moctezuma, 2003); donde el incremento de corticosterona por efecto de la exposición de clomipramina es un factor que altera los aspectos reproductivos. Estos aspectos son similares a los efectos que tiene el estrés que induce hipersecreción de corticosterona, la cual antagoniza el eje HHG disminuyendo las concentración de testosterona y alterando aspectos reproductivos como la conducta sexual tanto masculina como femenina, las concentraciones de testosterona y la espermatogénesis (Bonilla-Jaime y cols., 2003).

#### EFFECTO DEL TRATAMIENTO DE ISRS SOBRE LA CONDUCTA SEXUAL

Respecto a la conducta sexual, las ratas macho expuestas a fluoxetina en etapas perinatales tienen una menor actividad sexual (Maciag, Simpson, Coppinger, Lu, Wang,

Lin y cols., 2006; Rodríguez-Porcel y cols., 2011). Por ejemplo, presentan menor número de intromisiones, una mayor latencia a la primera intromisión y un incremento en la latencia a la primera eyaculación, por lo que el componente ejecutorio está alterado en estos animales (Rayen, Steinbusch, Charlier y Pawluski, 2013). A diferencia de los machos, en hembras se ha observado que las conductas proceptivas y receptivas se encuentran facilitadas (Rayen, Steinbusch, Charlier y Pawluski, 2014).

No obstante, otros estudios indican que la exposición a fluoxetina durante la gestación y la lactancia promueve un retraso de la pubertad (Pohland, Byrd, Hamilton y Koons, 1989). Además, la exposición perinatal a fluoxetina provoca ciclos estrales largos, perdurando el estro. Asimismo, a nivel histológico se observa un mayor número de folículos secundarios y mayor número de células ováricas apoptóticas (Moore, DeLong, Chan, Holloway, Petrik y Sloboda, 2015; Romero-Reyes y cols., 2016). Estos datos en conjunto nos hablan de una alteración a nivel reproductivo causada por la exposición temprana a ISRS, sobre todo en periodos críticos del desarrollo. Es claro que el uso de los ISRS puede provocar una alteración en el eje HHG, sin embargo, son muy pocos los estudios que se han enfocado en analizar los procesos reproductivos que pueden verse afectados por dichos tratamientos, por lo que los efectos de las dosis deben ser estudiadas antes de ser administradas.

En el caso del tratamiento con clomipramina en la etapa neonatal (8 a 21 días de edad) a ratas, afecta la conducta sexual masculina, disminuyendo el porcentaje de machos que copulan, en el cual un 40 % de los machos tratados con clomipramina logran desplegar intromisiones y únicamente 10 % de ellos eyacula (Limón-Morales, Soria-Fregozo, Arteaga-Silva, Hernández-González, Vázquez-Palacios y Bonilla-Jaime, 2014). Diversos estudios muestran una disminución en el número de montas, de intromisiones y en la frecuencia de eyaculación; con un incremento en la latencia de monta, latencia de eyaculación y el intervalo poseyaculatorio (Bonilla-Jaime, Retana-Márquez y Velázquez-Moctezuma, 1998; De Boer, Mirmiran, Van Haaren, Louwerse y van de Poll, 1989; Drago, Continella, Alloro y Scapagnini, 1985; Mirmiran, van de Poll, Corner, van Oyen y Bour, 1981; Neill, Vogel, Hagler, Kors y Hennessey, 1990); además de modificarse el intervalo poseyaculatorio (Vogel, Hagler, Hennessey y Richard, 1996), efecto que parece ser dosis dependiente, ya que se observa una mayor afectación en los parámetros antes mencionados conforme se incrementa la dosis (60 mg/kg).

En hembras, la administración de clomipramina en la etapa neonatal afecta el ciclo estral y el comportamiento sexual de ratas hembras adultas. Las ra-

tas tratadas con clomipramina presentan menos ciclos, menos días en la etapa de estro y ciclos más largos respecto al grupo control. Además, estas ratas muestran un comportamiento menos proactivo (saltos, dardos) y presentan un menor coeficiente de lordosis, así como una disminución en la intensidad de la lordosis. Estos resultados sugieren que el tratamiento con clomipramina posnatal temprano induce alteraciones a largo plazo en el ciclo estral y el comportamiento sexual femenino, tal vez debido a la alteración en el eje HHG o en los circuitos neuronales involucrados en la regulación de la motivación y ejecución sexual como el sistema noradrenérgico y los estrógenos.

La mayoría de los estudios realizados, en torno al efecto del tratamiento neonatal con clomipramina sobre la conducta sexual masculina coinciden en que dicho tratamiento disminuye las latencias de monta e intromisión, los cuales proporcionan una estimación de la motivación sexual del individuo (Limón-Morales y cols., 2014), indicando que posiblemente el tratamiento provoca en la edad adulta una disminución de la motivación sexual. Dentro de la fase motivacional se incluyen las conductas precopulatorias (Everitt, 1990; Hull, Wood y McKenna, 2006). En roedores, una herramienta eficaz para medir la motivación sexual es a través de la prueba de motivación sexual incentiva. Esta prueba permite cuantificar las conductas de acercamiento con fines de copula, esto gracias a que tener un incentivo social y uno sexual permite disociar el acercamiento a un individuo con fines sociales (Ágmo, 1999; Ágmo, Turi, Ellingsen y Kaspersen, 2004; Attia y Bakheet, 2013).

Datos de ratas tratadas neonatalmente con clomipramina muestran que pasan menos tiempo en el área relacionada al incentivo sexual en comparación con el grupo control, esto nos habla de una reducción en la motivación sexual. Dicha reducción se manifiesta en que las ratas tratadas con clomipramina exploran ambas zonas asociadas a los incentivos, tanto la social como la sexual de manera indiscriminada, indicando una disminución de la motivación sexual, de manera similar a lo que se ha observado en humanos con depresión como disminución de la libido (Limón-Morales y cols., 2014). Estos resultados sugieren que el tratamiento con clomipramina durante la etapa del neurodesarrollo induce afectaciones sobre las conductas motivadas como la sexual.

## EFFECTO DE LOS ISRS SOBRE LA ESPERMATOGÉNESIS Y LA CALIDAD ESPERMÁTICA

Es claro que el uso de los ISRS induce alteraciones en el eje HHG, sin embargo, pocos estudios analizan los efectos en humanos que estuvieron expuestos a ISRS durante el neurodesarrollo sobre parámetros espermáticos. Los estudios se enfocan en el uso de los ISRS en la edad adulta, observándose alteraciones en diferentes aspectos reproductivos entre los cuales se encuentra: la espermatogénesis u ovogénesis, la excitación y la conducta sexual. Estos procesos se encuentran ligados a cambios endócrinos que involucran a la testosterona y el estradiol. En hombres se ha observado que la disfunción sexual puede ser una consecuencia del uso de ISRS, ya que se correlaciona con una baja concentración de testosterona, LH y FSH; contrariamente a estas hormonas, la prolactina se incrementa (Safarinejad, 2008). En mujeres se pueden presentar variaciones en el ciclo menstrual, así como disminución en la libido (Ferguson, 2001). El uso de líneas celulares como la H295R puede ayudar a comprender cómo diferentes ISRS —la fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertalina y fluvoxamina— pueden alterar la esteroidogénesis en las células; esto debido a que los ISRS disminuyen los niveles de testosterona, provocando un incremento en los niveles de estrógenos, sugiriendo que los ISRS pueden tener efectos estimulantes sobre la aromatasas (Hansen, Larsen, Sørensen, Halling-Sørensen y Styrihave, 2017). Otros estudios en la misma línea celular mostraron que dosis bajas de fluoxetina aumentan la secreción de estradiol (Lupu, Sjödin, Varshney, Lindberg, Loghin y Rüegg, 2017), sin embargo, aún falta hacer estudios para entender cómo funciona y de qué manera afecta a las hormonas implicadas en regular los procesos reproductivos.

Por otra parte, estudios en ratas muestran que la administración de ISRS en periodos perinatales afecta el desarrollo del testículo, siendo la fluoxetina uno de los fármacos más estudiados por ser de primera opción. Los tratamientos son variables y abarcan desde el periodo gestacional o de lactancia, en el cual la dosis de 75 mg/kg induce cambios testiculares que se observan en los días 21 y 50 posnatal, mostrando una disminución en el número de las células de Sertoli, y por ende una reducción en la concentración espermática; además de afectar el peso de algunos órganos accesorios como las vesículas seminales (Ramos, Dos Santos, Silveira, Kiss, Mesquita y Gerardin, 2016; Vieira, Hamada, Gonzaga, Bacchi, Barbieri, Moreira y cols., 2013).

Por otro lado, la administración de 10 y 20 mg/kg de fluoxetina del día 13 de gestación hasta el día 21 posnatal provoca una disminución del peso testicular, y por consecuencia existe una reducción en el volumen de los túbulos seminíferos, las células de Sertoli y las células de Leydig (De Oliveira, De Sá, De Torres, De Moraes, Andrade, Maia y cols., 2013; Silva-Junior, Lins-Amorim, Amorim-Junior, Pinto, Deiró, Oliveira y cols., 2008; Silva-Junior, Monteiro-Filho, Pinto, Torres y Tenorio, 2013). Efectos similares se muestran cuando la administración de fluoxetina se hace solamente en etapas posnatales, especialmente cuando se abarcan los periodos de lactancia, ya que se ha observado que la fluoxetina en dosis de 20mg/kg también disminuye la concentración de FSH.

## CONCLUSIONES

Hasta la fecha existen pocos estudios sobre el efecto de ISRS en aspectos reproductivos durante el neurodesarrollo tanto en humanos como en roedores, administrados durante la gestación o en la edad adulta. Como se mostró, los resultados sugieren que la administración de ISRS ejerce un efecto dependiente del tiempo de exposición con la etapa en el neurodesarrollo, en alterar aspectos reproductivos en el eje HHG, en la conducta sexual; así como en las células germinales, como el espermatozoide y el ovocito. Sin embargo, se requiere realizar más investigación para obtener una clara visión sobre los efectos de los ISRS, así como el entendimiento de los mecanismos y los posibles riesgos que se tienen al ser expuestos en etapas tempranas.

## REFERENCIAS

- Ågmo, A. (1999). «Sexual motivation. An inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior». *Behavioural Brain Research*, 105, 129–150.
- Ågmo, A., A. L. Turi, E. Ellingsen y H. Kaspersen (2004). «Preclinical models of sexual desire: conceptual and behavioral analyses». *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78, 379–404.
- Alehan, F., S. Saygi, A. Tarcan y B. Gürakan (2008). «Prolonged neonatal complications after in utero exposure to fluoxetine». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 21, 921–923.
- Alwan, S., J. Reefhuis, S. A. Rasmussen, J. M. Friedman y National Birth Defects Prevention Study (2011). «Patterns of Antidepressant Medication Use Among

- Pregnant Women in a United States Population». *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51, 264–270.
- Andrade, S. E., M. E. Reichman, K. Mott, M. Pitts, C. Kieswetter, M. Dinatale, M. B. Stone, J. Popovic, K. Haffenreffer y S. Toh (2016). «Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in women delivering liveborn infants and other women of child-bearing age within the U.S. Food and Drug Administration's Mini-Sentinel program». *Archives of Women's Mental Health*, 19, 969–977.
- Attia, S. M. y S. A. Bakheet (2013). «Citalopram at the recommended human doses after long-term treatment is genotoxic for male germ cell». *Food and Chemical Toxicology*, 53, 281–285.
- Azmitia, E. C. (2001). «Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis». *Brain Research Bulletin*, 56, 413–424.
- Bairy, K. L., S. Madhyastha, K. P. Ashok, I. Bairy y S. Malini (2007). «Developmental and Behavioral Consequences of Prenatal Fluoxetine». *Pharmacology*, 79, 1–11.
- Bérard, A., É. Ramos, É. Rey, L. Blais, M. St.-André y D. Oraichi (2007). «First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage». *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 80, 18–27.
- Bercovici, E. (2005). «Prenatal and perinatal effects of psychotropic drugs on neurocognitive development in the fetus». *Journal on Developmental Disabilities*, 11, 1–20.
- Blaustein, J. D. (2008). «Neuroendocrine regulation of feminine sexual behavior: lessons from rodent models and thoughts about humans». *Neuroscience*, 59, 93–118.
- Bonilla-Jaime, H., S. Retana-Márquez, G. Vázquez-Palacios y J. Velázquez-Moctezuma (2003). «Corticosterone and testosterone levels after chronic stress in an animal model of depression». *Neuropsychobiology*, 48, 55–58.
- Bonilla-Jaime, H., S. Retana-Márquez y J. Velázquez-Moctezuma (1998). «Pharmacological features of masculine sexual behavior in an animal model of depression». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 60, 39–45.
- Bonnin, A. y P. Levitt (2011). «Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain». *Neuroscience*, 197, 1–7.
- Bonnin, A., M. Torii, L. Wang, P. Rakic y P. Levitt (2007). «Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1». *Nature Neuroscience*, 10, 588–597.
- Bromet, E., L. H. Andrade, I. Hwang, N. A. Sampson, J. Alonso, G. de Girolamo, R. de Graff, K. Demyttenaere, C. Hu, N. Iwata, A. N. Karam, J. Kaur, S. Kostyuchenko,

- J. P. Lépine, D. Levinson, H. Matschinger, M. E. Medina-Mora, M. Oakley-Brown, J. Posada-Villa, M. C. Viana, D. R. Williams y R. C. Kessler (2011). «Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode». *BMC Medicine*, 9, 90.
- Campbell, R. E. y A. E. Herbison (2007). «Definition of brainstem afferents to gonadotropin-releasing hormone neurons in the mouse using conditional viral tract tracing». *Endocrinology*, 148, 5884–5890.
- Chang, H. Y., K. M. Keyes, K. S. Lee, I. A. Choi, S. J. Kim, K. W. Kim, K. Won-Kim, H. Y. Shin, M. K. Ahn, S. J. Hong y Y. J. Shin (2014). «Prenatal maternal depression is associated with low birth weight through shorter gestational age in term infants in Korea». *Early Human Development*, 90, 15–20.
- Charli, J. L., W. H. Rotsztein, E. Pattou y C. Kordon (1978). «Effect of neurotransmitters on in vitro release of luteinizing-hormone-releasing hormone from the mediobasal hypothalamus of male rats». *Neuroscience Letters*, 10, 159–163.
- Charlton, R., S. Jordan, A. Pierini, E. Garne, A. Neville, A. Hansen, R. Gini, D. Thayer, K. Tingay, A. Piccini, H. J. Bos, A. M. Nybo-Andersen, M. Sinclair, H. Dolk y L. de Jong-van den Berg (2015). «Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions». *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122, 1010–1020.
- Chilmonczyk, Z., A. Bojarski, A. Pilc y I. Sylte (2015). «Functional Selectivity and Antidepressant Activity of Serotonin 1A Receptor Ligands». *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 18474–18506.
- Chimento, A., R. Sirianni, I. Casaburi y V. Pezzi (2014). «Role of estrogen receptors and G protein-coupled estrogen receptor in regulation of hypothalamus–pituitary–testis axis and spermatogenesis». *Frontiers in Endocrinology*, 5, 1.
- Cornea-Hébert, V., M. Riad, C. Wu, S. K. Singh y L. Descarries (1999). «Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the central nervous system of adult rat». *The Journal of Comparative Neurology*, 409, 187–209.
- Dayer, A. (2014). «Serotonin-related pathways and developmental plasticity: relevance for psychiatric disorders». *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16, 29–41.
- De Boer, S., M. Mirmiran, F. van Haaren, A. Louwse y N. E. van de Poll (1989). «Neurobehavioral teratogenic effects of clomipramine and alpha-methyl dopa». *Neurotoxicology and Teratology*, 11, 77–84.
- De Oliveira, W. M., I. R. de Sá, S. M. de Torres, R. N. de Moraes, A. M. Andrade, F. C. Maia, B. Mendes-Tenorio y V. A. da Silva Junior (2013). «Perinatal exposure to fluoxetine via placenta and lactation inhibits the testicular development in male rat offspring». *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 59, 244–250.

- De Rooij, D. G. (2017). «The nature and dynamics of spermatogonial stem cells». *Development*, 144, 3022–3030.
- Desai, H. D. y M. W. Jann (2000). «Major depression in women: a review of the literature». *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 40, 525–537.
- Drago, F., G. Continella, M. C. Alloro y U. Scapagnini (1985). «Behavioral effects of perinatal administration of antidepressant drugs in the rat». *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 7, 493–497.
- Edwards, B., C. Galletly, T. Semmler-Booth y G. Dekker (2008). «Does Antenatal Screening for Psychosocial Risk Factors Predict Postnatal Depression? A Follow-Up Study of 154 Women in Adelaide, South Australia». *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42, 51–55.
- Everitt, B. J. (1990). «Sexual motivation: a neural and behavioural analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14, 217–232.
- Ferguson, J. M. (2001). «SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability». *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 3, 22–27.
- Field, T. (2011). «Prenatal depression effects on early development: A review». *Infant Behavior and Development*, 34, 1–14.
- Gaspar, P., O. Cases y L. Maroteaux (2003). «The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics». *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 1002–1012.
- Gill-Sharma, M. K., J. Choudhuri y S. D'Souza (2011). «Sperm chromatin protamination: an endocrine perspective». *Protein and Peptide Letters*, 18, 786–801.
- Gilstrap, L. C. y B. Little (1998). *Drugs and pregnancy*. Toronto: Chapman and Hall.
- Glover, M. E. y S. M. Clinton (2016). «Of rodents and humans: A comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical research». *International Journal of Developmental Neuroscience*, 51, 50–72.
- Glover, M. E., P. C. Pugh, N. L. Jackson, J. L. Cohen, A. D. Fant, H. Akil y S. M. Clinton (2015). «Early-life exposure to the SSRI paroxetine exacerbates depression-like behavior in anxiety/depression-prone rats». *Neuroscience*, 284, 775–797.
- Gouveia, E. M. y C. R. Franci (2004). «Involvement of serotonin 5HT<sub>1</sub> and 5HT<sub>2</sub> receptors and nitric oxide synthase in the medial preoptic area on gonadotropin secretion». *Brain Research Bulletin*, 63, 243–251.
- Guevara-Pérez, M. Á. y M. Hernández-González (2006). *Registro y análisis automatizado de señales bioeléctricas cerebrales durante la ejecución sexual*. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.

- Haase, J. y E. Brown (2015). «Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression. A central role for the serotonin transporter?». *Pharmacology & Therapeutics*, 147, 1–11.
- Hanley, G. E., U. Brain y T. F. Oberlander (2013). «Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect». *Early Human Development*, 89, 519–524.
- Hanley, G. E., U. Brain y T. F. Oberlander (2015). «Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior». *Pediatric Research*, 78, 174–180.
- Hansen, C. H., L. W. Larsen, A. M. Sørensen, B. Halling-Sørensen y B. Styris have (2017). «The six most widely used selective serotonin reuptake inhibitors decrease androgens and increase estrogens in the H295R cell line». *Toxicology in Vitro*, 41, 1–11.
- Hansen, H. H., C. Sánchez y E. Meier (1997). «Neonatal administration of the selective serotonin reuptake inhibitor Lu 10-134-C increases forced swimming-induced immobility in adult rats: a putative animal model of depression?». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 1333–1341.
- Herbison, A. E. (2016). «Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons». *Nature Reviews Endocrinology*, 12, 452–466.
- Hermansen, T. K., E. Røysamb, E. M. Augusti y A. Melinder (2016). «Behavior and inhibitory control in children with prenatal exposure to antidepressants and medically untreated depression». *Psychopharmacology*, 233, 1523–1535.
- Hess, R. A. y L. R. De Franca (2009). «Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium». En C. Y. Cheng (Ed.), *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis* (pp. 1–15). Nueva York: Springer New York.
- Homberg, J. R., D. Schubert y P. Gaspar (2010). «New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs». *Trends in Pharmacological Sciences*, 31, 60–65.
- Hornung, J. P. (2003). «The human raphe nuclei and the serotonergic system». *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26, 331–343.
- Hull, E. M. y J. M. Domínguez (2007). «Sexual behavior in male rodents». *Hormones and Behavior*, 52, 45–55.
- Hull, E., R. Wood y K. McKenna (2006). «Neurobiology of Male Sexual Behavior». En *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 1729–1824).
- Huybrechts, K. F., B. T. Bateman, K. Palmsten, R. J. Desai, E. Paterno, C. Gopalakrishnan, R. Levin, H. Mogun y S. Hernández-Díaz (2015). «Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn». *JAMA*, 313, 2142.

- Jiménez-Trejo, F., M. Tapia-Rodríguez, M. Cerbon, D. M. Kuhn, G. Manjarrez-Gutiérrez, C. A. Mendoza-Rodríguez y O. Picazo (2012). «Evidence of 5-HT components in human sperm: implications for protein tyrosine phosphorylation and the physiology of motility». *Reproduction*, 144, 677–685.
- Jiménez-Trejo, F., M. Tapia-Rodríguez, D. B. Queiroz, P. Padilla, M. C. Avellar, P. R. Manzano, G. Manjarrez-Gutiérrez y G. Gutiérrez-Ospina (2007). «Serotonin concentration, synthesis, cell origin, and targets in the rat caput epididymis during sexual maturation and variations associated with adult mating status: morphological and biochemical studies». *Journal of Andrology*, 28, 136–149.
- Klinger, G., D. Frankenthal, P. Merlob, G. Diamond, L. Sirota, R. Levinson-Castiel, N. Linder, B. Stahl y D. Inbar (2011). «Long-term outcome following selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome». *Journal of Perinatology*, 31, 615–620.
- Kobayashi, T., T. Matsuyama, M. Takeuchi e S. Ito (2016). «Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis». *Reproductive Toxicology*, 65, 170–178.
- Kuiri-Hänninen, T., U. Sankilampi y L. Dunkel (2014). «Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis in infancy: Minipuberty». *Hormone Research in Paediatrics*, 82, 73–80.
- Lavdas, A. A., M. E. Blue, J. Lincoln y J. G. Parnavelas (1997). «Serotonin promotes the differentiation of glutamate neurons in organotypic slice cultures of the developing cerebral cortex». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17, 7872–7880.
- Li, S. y G. Pelletier (1995). «Involvement of serotonin in the regulation of GnRH gene expression in the male rat brain». *Neuropeptides*, 29, 21–25.
- Limón-Morales, O., C. Soria-Fregozo, M. Arteaga-Silva, M. Hernández González, G. Vázquez-Palacios y H. Bonilla-Jaime (2014). «Hormone replacement with 17β-estradiol plus dihydrotestosterone restores male sexual behavior in rats treated neonatally with clomipramine». *Hormones and Behavior*, 66, 820–827.
- Lisboa, S. F., P. E. Oliveira, L. C. Costa, E. J. Venâncio y E. G. Moreira (2007). «Behavioral evaluation of male and female mice pups exposed to fluoxetine during pregnancy and lactation». *Pharmacology*, 80, 49–56.
- Lupattelli, A., O. Spigset, M. J. Twigg, K. Zagorodnikova, A. C. Mårdby, M. E. Moretti, M. Drozd, A. Panchaud, K. Hämeen-Anttila, A. Rietourd, R. Gjergja-Juraski, M. Odalovic, D. Keneddy, G. Rudolf, H. Juch, A. Passier, I. Björnsdóttir y H. Nordeng

- (2014). «Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study». *BMJ Open*, 4, e004365.
- Lupu, D., M. Sjödin, M. Varshney, J. Lindberg, F. Loghin y J. Rüegg (2017). «Fluoxetine modulates sex steroid levels in vitro». *Chujul Medical*, 90, 420-424.
- Maciag, D., K. L. Simpson, D. Coppinger, Y. Lu, Y. Wang, R. C. Lin y I. A. Paul (2006). «Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry». *Neuropsychopharmacology*, 31, 47-57.
- Malm, H., A. S. Brown, M. Gissler, D. Gyllenberg, S. Hinkka-Yli-Salomäki, I. W. McKeague, M. Weissman, P. Wickramaratne, M. Artama, J. A. Gingrich y A. Sourander (2016). «Gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and offspring psychiatric disorders: a national register-based study». *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55, 359-366.
- Manfredi-Lozano, M., J. Roa y M. Tena-Sempere (2017). «Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility». *Frontiers in Neuroendocrinology*, 48, 37-49.
- McAllister, B. B., V. Kiryanova y R. H. Dyck (2012). «Behavioural outcomes of perinatal maternal fluoxetine treatment». *Neuroscience*, 226, 356-366.
- Meyer, J. H. (2014). «Monoamine Oxidase A and Serotonin Transporter Imaging with Positron Emission Tomography». En R. A. J. O. Dierckx, A. Otte, B. F. J. de Vries, A. van Waarde y P. G. M. Luiten (Eds.), *PET and SPECT of Neurobiological Systems* (pp. 711-739). Berlín: Springer Berlin Heidelberg.
- Millard, S. J., K. Weston-Green y K. A. Newell (2017). «The effects of maternal antidepressant use on offspring behaviour and brain development: Implications for risk of neurodevelopmental disorders». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 743-765.
- Mirmiran, M., N. E. van de Poll, M. A. Corner, H. G. van Oyen y H. L. Bour (1981). «Suppression of active sleep by chronic treatment with chlorimipramine during early postnatal development: effects upon adult sleep and behavior in the rat». *Brain Research*, 204, 129-146.
- Molteni, R., A. Cattaneo, F. Calabrese, F. Macchi, J. D. Olivier, G. Racagni, B. A. Ellenbroek, M. Genarelli y M. A. Riva (2010). «Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased expression of BDNF in rodents as well as in humans». *Neurobiology of Disease*, 37, 747-755.
- Moore, C. J., N. E. DeLong, K. A. Chan, A. C. Holloway, J. J. Petrik y D. M. Sloboda (2015). «Perinatal administration of a selective serotonin reuptake inhibitor indu-

- ces impairments in reproductive function and follicular dynamics in female rat offspring». *Reproductive Sciences*, 22, 1297-1311.
- Murray, J. F., C. L. Dakin, A. Siddiqui, L. J. Pellatt, S. Ahmed, L. J. Ormerod, A. V. Swan, D. C. Davies y C. A. Wilson (2004). «Neonatal 5HT activity antagonizes the masculinizing effect of testosterone on the luteinizing hormone release response to gonadal steroids and on brain structures in rats». *The European Journal of Neuroscience*, 19, 387-395.
- Neill, D., G. Vogel, M. Hagler, D. Korsy A. Hennessey (1990). «Diminished sexual activity in a new animal model of endogenous depression». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14, 73-76.
- Noorlander, C. W., F. F. Ververs, P. G. Nikkels, C. J. van Echteld, G. H. Visser y M. P. Smidt (2008). «Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities». *PLoS ONE*, 3, e2782.
- Oberlander, T. E., R. Grunau, L. Mayes, W. Riggs, D. Rurak, M. Papsdorf, S. Misri y J. Weinberg (2008). «Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in 3-month old infants with prenatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant exposure». *Early Human Development*, 84, 689-697.
- Oberlander, T. E., M. Papsdorf, U. M. Brain, S. Misri, C. Ross y R. E. Grunau (2010). «Prenatal Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants, Serotonin Transporter Promoter Genotype (SLC6A4), and Maternal Mood on Child Behavior at 3 Years of Age». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164, 444-451.
- O'Donnell, L. (2014). «Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed». *Spermatogenesis*, 4, e979623.
- O'Donnell, L., P. Stanton y D. M. de Kretser (2000). «Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis». En L. J. de Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. M. Hershman, C. Koch, M. Korbonits, M. McLachlan New, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer y A. Vinik (Eds.), *Endotext*. South Dartmouth: MDText, Inc.
- Olivier, J. D., T. Blom, T. Arentsen y J. R. Homberg (2011). «The age-dependent effects of selective serotonin reuptake inhibitors in humans and rodents: A review». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 1400-1408.
- Olivier, J. D., A. Vallès, F. van Heesch, A. Afrasiab-Middelmann, J. J. Roelofs, M. Jonkers, E. J. Peeters, G. A. Korte-Bouws, J. P. Dederen, A. J. Kiliaan, G. J. Martens, M. D. Schubert y J. R. Homberg (2011). «Fluoxetine administration to pregnant rats



- increases anxiety-related behavior in the offspring». *Psychopharmacology*, 217, 419–432.
- Pawluski, J. L., U. M. Brain, C. M. Underhill, G. L. Hammond y T. F. Oberlander (2012). «Prenatal SSR1 exposure alters neonatal corticosteroid binding globulin, infant cortisol levels, and emerging HPA function». *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1019–1028.
- Percy, M. e I. Brown (Eds.) (1999). «Factors that cause or contribute to developmental disability. En *Developmental Disability in Ontario* (pp. 117–144). Toronto: Front Porch Publishing.
- Plant, T. M. (2015). «60 years of neuroendocrinology: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis». *Journal of Endocrinology*, 226, T41–T54.
- Pohland, R. C., T. K. Byrd, M. Hamilton y J. R. Koons (1989). «Placental transfer and fetal distribution of fluoxetine in the rat». *Toxicology and Applied Pharmacology*, 98, 198–205.
- Pollak-Dorocic, I., D. Fürth, Y. Xuan, Y. Johansson, L. Pozzi, G. Silberberg, M. Carlén y K. Meletis (2014). «A Whole-Brain Atlas of Inputs to Serotonergic Neurons of the Dorsal and Median Raphe Nuclei». *Neuron*, 83, 663–678.
- Prasad, P., S. Ogawa y I. S. Parhar (2015). «Role of serotonin in fish reproduction». *Frontiers in Neuroscience*, 9, 195.
- Prevot, V. (2015). «Puberty in Mice and Rats». En *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 1395–1439). Países Bajos: Elsevier.
- Ramos, A. C., A. H. dos Santos, K. M. Silveira, A. C. Kiss, S. F. Mesquita y D. C. Gerardin (2016). «Maternal treatment with fluoxetine promotes testicular alteration in male rat pups». *Reproduction, Fertility and Development*, 28, 1206.
- Rayen, I., H. W. Steinbusch, T. D. Charlier y J. L. Pawluski (2013). «Developmental fluoxetine exposure and prenatal stress alter sexual differentiation of the brain and reproductive behavior in male rat offspring». *Psychoneuroendocrinology*, 38, 1618–1629.
- Rayen, I., H. W. Steinbusch, T. D. Charlier y J. L. Pawluski (2014). «Developmental fluoxetine exposure facilitates sexual behavior in female offspring». *Psychopharmacology*, 231, 123–133.
- Redondo-Figuero, C. y M. Viadero-Ubierna (2008). «Cambios hormonales en la pubertad». En M. G. Galdo, F. M. García y F. C. Redondo (Eds.), *Atención al adolescente* (pp. 18–22). España: Universidad de Cantabria.
- Rind, H., A. Russo y S. Whittemore (2000). «Developmental regulation of tryptophan hydroxylase messenger RNA expression and enzyme activity in the raphe and its target fields». *Neuroscience*, 101, 665–677.

- Rodríguez-Porcel, F., D. Green, N. Khatri, S. S. Harris, W. L. May, R. C. Lin e I. A. Paul (2011). «Neonatal exposure of rats to antidepressants affects behavioral reactions to novelty and social interactions in a manner analogous to autistic spectrum disorders». *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 294, 1726–1735.
- Romero-Reyes, J., M. Cárdenas, P. Damián-Matsumura, R. Domínguez y M. E. Ayala (2016). «Inhibition of serotonin reuptake in the prepubertal rat ovary by fluoxetine and effects on ovarian functions». *Reproductive Toxicology*, 59, 80–88.
- Safarnejad, M. R. (2008). «Evaluation of endocrine profile and hypothalamic-pituitary-testis axis in selective serotonin reuptake inhibitor-induced male sexual dysfunction». *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28, 418–423.
- Da Silva-Junior, V. A., M. J. Lins-Amorim, A. A. Amorim-Junior, C. F. de Pinto, T. B. Deiró, J. R. Oliveira, C. Alves-Pexioto y R. Manhães-de-Castro (2008). «Neonatal Administration of Fluoxetine Decreased Final Sertoli Cell Number in Wistar Rats». *International Journal of Morphology*, 26, 51–62.
- Da Silva-Junior, V. A., W. O. Monteiro-Filho, C. F. Pinto, S. M. Torres y B. M. Tenorio (2013). «Testis evaluation of adult Wistar rats after neonatal treatment with fluoxetine. Acta Scientiarum». *Biological Sciences*, 35, 115–122.
- Smith, M. J. y L. Jennes (2001). «Neural signals that regulate GnRH neurones directly during the oestrous cycle». *Reproduction*, 122, 1–10.
- Sodhi, M. S. y E. Sanders-Bush (2004). «Serotonin and brain development». *International Review of Neurobiology*, 59, 111–74.
- Strømme, P. (2000). «Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children». *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42, 76–86.
- Valli, H., B. T. Phillips, K. E. Orwig, K. Gassei y M. C. Nagano (2015). «Spermatogonial Stem Cells and Spermatogenesis». En *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 595–635). Países Bajos: Elsevier.
- Valli, H., B. T. Phillips, G. Shetty, J. A. Byrne, A. T. Clark, M. L. Meistrich y K. E. Orwig (2014). «Germline stem cells: toward the regeneration of spermatogenesis». *Fertility and Sterility*, 101, 3–13.
- Vanden Bergh, B. R. y A. Marcoen (2004). «High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms, Externalizing Problems, and Anxiety in 8- and 9-Year-Olds». *Child Development*, 75, 1085–1097.



- Verney, C., C. Lebrand y P. Gaspar (2002). «Changing distribution of monoaminergic markers in the developing human cerebral cortex with special emphasis on the serotonin transporter». *The Anatomical Record*, 267, 87–93.
- Vieira, M. L., R. Y. Hamada, N. I. Gonzaga, A. D. Bacchi, M. Barbieri, E. G. Moreira, «Paccola-Mesquita, S. F. y Gerardin, D.C.C. (2013). Could maternal exposure to the antidepressants fluoxetine and St. John's Wort induce long-term reproductive effects on male rats?». *Reproductive Toxicology*, 35, 102–107.
- Vitalis, T. y J. G. Parnavelas (2003). «The Role of Serotonin in Early Cortical Development». *Developmental Neuroscience*, 25, 245–256.
- Vogel, G., M. Hagler, A. Hennessey y C. Richard (1996). «Dose-dependent decrements in adult male rat sexual behavior after neonatal clorimipramine treatment». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 54, 605–609.
- Vu, M. y V. L. Trudeau (2016). «Neuroendocrine control of spawning in amphibians and its practical applications». *General and Comparative Endocrinology*, 234, 28–39.
- Wada, K., L. Hu, N. Mores, C. E. Navarro, H. Fuda, L. Z. Krsmanovic y K. J. Catt (2006). «Serotonin (5-HT) receptor subtypes mediate specific modes of 5-HT-induced signaling and regulation of neurosecretion in gonadotropin-releasing hormone neurons». *Molecular Endocrinology*, 20, 125–135.
- Ward, R. K. y M. A. Zamorski (2002). «Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy». *American Family Physician*, 66, 629–636.
- Wilson, C. A., M. I. González, M. E. Albonetti y E. Farabollini (1998). «The involvement of neonatal 5-HT receptor mediated effects on sexual dimorphism of adult behavior in the rat». En *Males, Females, and Behavior: Toward Biological Understanding* (pp. 109–127).
- Zeskind, P. S. y L. E. Stephens (2004). «Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior». *PEDIATRICS*, 113, 368–375.
- Zuccotti, G. V., V. Fabiano y V. Manfredini (2012). «Neonates born to mothers using antidepressant drugs». *Early Human Development*, 88, S84–S85.

*De la actividad neuronal a la conducta*

editado por Miguel Angel Guevara Pérez, María Isabel Pérez Vega

y Marisela Hernández González

se terminó de imprimir en octubre de 2018 en

Editorial Página Seis, S.A. de C.V.

Teotihuacan 345, Ciudad del Sol,

CP 45050, Zapopan, Jalisco

Tels. (33) 3657-3786 y 3657-5045

[www.pagina6.com.mx](http://www.pagina6.com.mx) • [p6@pagina6.com.mx](mailto:p6@pagina6.com.mx)

Se tiraron 300 ejemplares más sobrantes para reposición

Coordinación editorial: Felipe Ponce

Cuidado del texto: Fernanda de Ávila

Diseño de cubierta: Jesús Ordorica

# DE LA ACTIVIDAD NEURONAL A LA CONDUCTA

Miguel Ángel Guevara Pérez  
María Isabel Pérez Vega  
Marisela Hernández González  
(coordinadores)

Durante más de veinte años, el Grupo de Bioseñales ha realizado un esfuerzo considerable por publicar textos de neurociencias en español que permitan a los estudiantes de los últimos semestres de licenciatura o de posgrado, y a todos los interesados en la investigación científica en neurociencias, conocer las bases neuroanatómicas, neurofisiológicas y neuroquímicas; así como las técnicas de registro, análisis y experimentación a través de los resultados más relevantes sobre distintos tópicos en el área.

Esta compilación presenta investigaciones científicas rigurosas y bien delimitadas acerca de la cognición y la conducta, tales como la relación del ser humano con la luz, representación del espacio y el tiempo, así como los distintos procesos de la memoria y la actividad cerebral que ocurre durante interacciones sexuales.

Gracias a los artículos contenidos en este volumen, la comunidad científica mexicana contará con una amplia gama de perspectivas respecto a lo que nos constituye no solo como seres humanos, sino como sociedad, y sus implicaciones en el espectro cultural.



**CU  
LA  
GOS**

