

## Bases psiconeuroendócrinas del dimorfismo sexual cerebral\*

Educación médica  
continua

### Resumen

Con el avance en las neurociencias, cada vez se conoce más sobre las características morfológicas y funcionales del cerebro, la acción de los neuroesteroides y los aspectos genómicos y no genómicos involucrados en la modulación de las características específicas de cada sexo, en sus aspectos biomorfológicos, fisiológicos, psicológicos y sociales.

El presente artículo aborda los avances en el conocimiento del dimorfismo sexual cerebral a fin de intentar comprender estas peculiaridades biológicas y funcionales y su posible influencia en las conductas sanas y en las diferencias sexuales clínicamente evidentes en las formas de expresión, evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento de las enfermedades mentales. Pone además el énfasis en el estudio integrativo de la persona, desde un abordaje psiconeuroinmunoendocrinológico.

### Palabras clave

Dimorfismo sexual cerebral  
Diferencias sexuales  
Esteroides sexuales  
Morfología y función cerebral  
Psiconeuroinmunoendocrinología

### Introducción

Más del 90% de los receptores de estrógenos se hallan fuera de los órganos sexuales, existiendo una gran cantidad de ellos en el cerebro<sup>1</sup>. Intentar ahondar en las implicancias de estos descubrimientos, fue lo que motivó mis estudios en la temática del dimorfismo

### Summary

With the advance in the neural sciences, every time more about of the morphological and functional brain characteristics, the neurosteroids actions and the genomics and non genomics aspects involved in the modulation of the specific particularities of each sex in their biomorphologics, physiologic, psychological and social aspects are known.

The present article approaches the advances in the knowledge on the sexual brain dimorphism in order to try to understand these biological and functional peculiarities and its possible influence in the healthy behaviour, and in the sexual differences clinically evident in the expression forms, evolution, prognosis and response to the treatment of the mental illness. It puts the emphasis in a person's integrative study, from a psichoneuroinmunoendocrinologic boarding.

### Key words

Brain sexual dimorphism  
Sexual differences  
Sexual steroids  
Brain morphology and function  
Psichoneuroinmunoendocrinology

sexual cerebral, ostensible en las conductas sanas y en las diferencias sexuales que observamos diariamente en la presentación clínica de las enfermedades.

El conocimiento de que en zonas corticales y límbicas del cerebro existe enorme cantidad de receptores para todas las hormonas, que el cerebro es un importantísimo efector de los

### Autora

#### Stella Bocchino

Médica Psiquiatra. Prof. Agr. de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina. Jefa del Servicio de la Clínica Psiquiátrica en el Hospital de Clínicas.

Correspondencia:

Gral. Andrés Gómez 1668.  
bocchino@adinet.com.uy  
Fax: 401-9158

\* Trabajo presentado en las XIV Jornadas Científicas en Psiquiatría. Montevideo. Noviembre de 2005.

Actualizado y adaptado para su publicación.

esteroides gonadales, y que en su diferenciación sexual intervienen mecanismos genómicos y no genómicos (como los hormonales, psicológicos y sociales) que se intermodulan recíprocamente, abre las puertas de un mundo fascinante para la investigación, que reclama una visión integrativa, psiconeuroinmunoendocrinológica y social de la persona sana y enferma.

La bibliografía existente sobre estos temas va creciendo en forma sorprendente. Para ordenar su revisión, y solo a los efectos de su estudio, dividiremos los aspectos diferenciales en biomorfológicos, funcionales y psicológico-sociales.

## Diferencias sexuales biomorfológicas

Las investigaciones evidencian diferencias sexuales biomorfológicas y funcionales en el cerebro, pero su significado y sus posibles consecuencias aún no son bien conocidos. Un gran obstáculo reside en que la mayor parte de la información disponible proviene de investigaciones en animales, sobre todo roedores, mientras que los pocos datos biomorfológicos estudiados en seres humanos proceden generalmente de estudios necrópsicos.

Muchas de las observaciones son controvertidas; sin embargo, los hallazgos más aceptados muestran diferencias en el cerebro femenino y masculino, por ejemplo, en el tamaño de algunas áreas y núcleos, distinta morfología neuronal y glial, y en los patrones sinápticos en determinadas áreas<sup>1-9</sup>.

Existe consenso general en las diferencias halladas en el tamaño de algunos núcleos y zonas del cerebro<sup>1-3, 8, 9</sup>.

Se ha encontrado de mayor tamaño en el hombre:

- el núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica (unas cinco veces mayor en el hombre con respecto a la mujer);
- el componente central del núcleo basal de la estría terminalis; y
- el segundo y tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior y el núcleo de Onuf de la médula espinal\*.

Se ha encontrado de mayor tamaño en la mujer:

- la comisura blanca anterior;
- el cuerpo calloso (área sagital media, istmo); y
- la masa intermedia\*\*.

Las diferencias biomorfológicas entre los géneros son más manifiestas en el hipotálamo y la corteza. Dado que estas estructuras son esenciales en la respuesta al estrés, la regulación del estado de ánimo y de la conducta, entre otras, los patrones de comportamiento frente al estrés, los trastornos afectivos y los diversos patrones conductuales, deberán mostrar diferencias según el sexo del paciente<sup>2</sup>.

Los astrocitos también exhiben dimorfismo sexual. Estudios en ratas muestran diferencias gliales importantes, sobre todo en el área preóptica, con prolongaciones más grandes y numerosas en el macho que en la hembra<sup>4</sup>. Se observó que la relación entre los astrocitos y la morfología neuronal durante el desarrollo es distinta en diferentes regiones del cerebro, y que esto sirve de base para la diferenciación sexual de determinadas áreas cerebrales<sup>4, 5</sup>.

El área preóptica es una región cerebral clave en el control de las conductas específicas de género. Se ha observado que los astrocitos de esta región son muy sensibles a la acción de los esteroides gonadales perinatales. Utilizando marcadores para las proteínas fibrilares, se estudió la morfología de los astrocitos del área preóptica de rata machos y hembras en el día del nacimiento y en el tercer día, y se vio que ya desde el nacimiento los astrocitos del área preóptica mostraban diferencias significativas entre los machos y las hembras: los machos tenían prolongaciones más numerosas y más largas, y se comprobó que estas diferencias se mantenían en el examen practicado al tercer día.

Mediante administración de esteroides gonadales a las hembras, se pudo observar que son estos esteroides, en particular el estradiol, los que median las diferencias. Se inyectaron 100 microgramos de hormona en el día del nacimiento, se repitió la dosis al día siguiente, y al tercer día se evaluó la morfología de los astrocitos y se los comparó con los de los animales solo tratados con placebo. Se comprobó que tanto el estradiol

\* Núcleo de Onuf: núcleo sexualmente dimórfico en la médula espinal del ser humano que inerva los músculos perineales estriados y media la constricción de la vejiga en los hombres y la constricción vaginal en las mujeres. (Diccionario ilustrado de términos médicos).

\*\* Masa intermedia: puente de tejido que une ambos tálamos. [www.psicoinactiva.atlasdelcerebro](http://www.psicoinactiva.atlasdelcerebro)

como la testosterona inducían cambios en la longitud y número de las prolongaciones de los astrocitos: al tercer día, los astrocitos de las hembras tratadas con estradiol no diferían de los de los machos no tratados. La administración de dihidrotestosterona, un esteroide no aromatizable, no tenía efectos sobre la morfología de los astrocitos. Estos hallazgos sugieren que los efectos de la testosterona no son directos, sino mediados por el estradiol, el cual deriva de la aromatización de la testosterona, o sea, que no implicarían la activación del receptor androgénico. Dado que los astrocitos son esenciales en la formación y eficacia del proceso sináptico, estos estudios permitirían pensar que por lo menos en la rata, estas células podrían tener importancia en el establecimiento de un patrón sexual sináptico específico<sup>4</sup>.

En las ratas hembras adultas pudo comprobarse que la astroglía participa en la remodelación fásica de las sinapsis que tiene lugar durante el ciclo menstrual en el núcleo arcuato del hipotálamo bajo influencia del estradiol, teniendo un importante papel en la génesis de diferencias sexuales en las sinapsis<sup>6</sup>. Justamente, el patrón sináptico de algunos núcleos hipotalámicos como el arcuato representa uno de los mayores exponentes de dimorfismo sexual cerebral adulto. Se ha observado que en el núcleo arcuato los machos tienen el doble de axones y la mitad de espinas dendríticas que las hembras<sup>7</sup>.

Si bien existe bastante concordancia entre los autores para los datos que hemos mencionado, otros investigadores presentan observaciones diferentes, por lo que hasta el momento no hay evidencias plenamente consistentes, y menos en estudios en humanos<sup>3, 10, 11</sup>.

## Diferencias funcionales

Es de esperar que estructuras sexualmente dimórficas se relacionen con conductas diferentes. Por otro lado, la diferenciación sexual de la glía, con la importancia que se le ha asignado en el establecimiento de patrones sinápticos sexualmente dimórficos, es probable que determine diferencias funcionales.

Se ha señalado que en la mujer existe un predominio funcional del hemisferio izquier-

do, mientras que en el hombre predomina el derecho. El hemisferio izquierdo (o dominante) está especializado en el lenguaje, procesamiento de la información, en detalles imaginativos. En contraste, posee muy poco sentido pictórico, geométrico y espacial, capacidades que corresponden al hemisferio derecho<sup>2, 3, 12</sup>. Los hombres realizan mejor que las mujeres las tareas visuoespaciales, y las mujeres llevan a cabo las tareas verbales mejor que los hombres. Los varones superan a las niñas en la capacidad de razonamiento matemático avanzado<sup>2, 3</sup>.

Durante el desarrollo, parecería existir un tiempo más prolongado de plasticidad en las niñas. Las mujeres presentan menos lateralidad para determinadas funciones y padecen con menor frecuencia trastornos del desarrollo asociados con el hemisferio izquierdo, como, por ejemplo, los trastornos del lenguaje. Se ha visto que tras lesiones del hemisferio izquierdo en la infancia, las funciones relacionadas con el lenguaje parecen transferirse al hemisferio derecho más rápido en las niñas que en los varones<sup>2, 3, 12</sup>. De hecho, la dislexia y los trastornos en el aprendizaje de la lectura son mucho más frecuentes en varones. En los hombres, en cambio, la función cerebral parece estar más lateralizada<sup>2, 3, 12</sup>.

Se ha encontrado mayor perfusión y metabolismo cerebral global de la glucosa en las mujeres (15%)<sup>2</sup>.

Usando resonancia magnética funcional (RMf) algunos autores evidenciaron que las mujeres utilizan tanto el giro frontal anterior izquierdo como el derecho en el proceso de fonación, mientras que los hombres solo utilizan el izquierdo. Esto explicaría que las mujeres superen a los hombres en fluidez verbal y velocidad de lectura. Los hombres, en cambio, son superiores en el razonamiento, la captación de las relaciones espaciales y en las habilidades motoras dirigidas a un objetivo, destrezas que corresponden al hemisferio derecho<sup>2, 3, 8, 12</sup>.

Otros autores, estudiando el tamaño del cuerpo calloso usando imágenes de resonancia magnética en sujetos vivos, encuentran que no es posible aún establecer correlaciones entre variaciones en el tamaño o la forma del cuerpo calloso y diferencias en las funciones cognitivas de los dos sexos<sup>11</sup>.

## Bases hormonales del dimorfismo cerebral

Dado que la mayoría de los estudios se ha realizado en animales, sobre todo roedores, debemos relativizar el valor de la proyección clínica de los resultados experimentales obtenidos.

El cerebro es un importante órgano blanco para la acción de las hormonas esteroideas circulantes segregadas en los órganos periféricos, como corteza suprarrenal, testículos y ovarios, que de este modo influyen en el desarrollo del cerebro, su diferenciación sexual, los procesos cognitivos, mnésicos, las conductas en general, la reproducción. Existe una “superfamilia” de receptores intracelulares en las neuronas y en las células gliales, con receptores para glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, andrógenos y progesterona, a través de los cuales se regula la función neuronal y glial, lo que determina que estas se expresen en forma diferente según el sexo del individuo<sup>13, 14</sup>.

La diferenciación cerebral sexual de los mamíferos requiere de andrógenos, aromatizados a estrógenos actuando en determinadas áreas para que se produzca la masculinización cerebral. La aromatasa es una enzima clave en roedores, ya que convierte los andrógenos en estrógenos, que son los que en definitiva masculinizan el cerebro<sup>2, 6, 7, 15</sup>. Existen zonas clave para la expresión del dimorfismo biomorfológico y funcional, que coinciden con gran despliegue de la actividad de la aromatasa. Los estudios se han centrado en: núcleos del área preóptica del hipotálamo, la eminencia media basal del hipotálamo y la amígdala. En estas zonas es muy manifiesta la acción del Complejo Aromatasa Citocromo P450. Se ha evidenciado una alta actividad de esta enzima en áreas límbicas e hipotalámicas durante el período del desarrollo neural, desde el período embrionario tardío al neonatal precoz<sup>6, 7</sup>.

Se ha realizado múltiples estudios investigando las consecuencias del bloqueo o de la estimulación de la actividad de la aromatasa en el cerebro de animales. La exposición in útero y durante la lactancia a bajas dosis de inhibidores de la aromatasa induce demasculinización en los cachorros machos de rata

por inhibición de la actividad de la aromatasa cerebral en el área preóptica del hipotálamo durante el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>16</sup>. Las ratas macho tratadas con inhibidor de la aromatasa en período prenatal o pre y perinatal muestran el núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica del hipotálamo de menor tamaño, tienen menor frecuencia de conductas copulatorias masculinas, menos montas y menos eyaculaciones, con menor preferencia por las hembras sobre los machos<sup>4, 15-17</sup>.

Dado el crucial papel de la aromatasa para la diferenciación cerebral, estudiada en animales, muchos autores habían planteado la hipótesis de una falla de esta enzima en los hombres homosexuales. Sin embargo, se observó que la expresión del ARM de la aromatasa no es diferente entre hombres hetero u homosexuales. Estos resultados sugieren que la variación genética para esa subunidad del complejo enzima aromatasa no es un factor decisivo en el desarrollo de las diferencias individuales en la orientación sexual masculina humana<sup>8, 18</sup>.

Matsuoka et al.<sup>19</sup>, estudiando peces, encontraron que la diferenciación sexual parecería comenzar en el cerebro antes que en las gonadas, lo cual podría ser la base de la hipótesis de que la expresión de las hormonas en el cerebro es la llave determinante del fenotipo sexual, en este caso, de los peces. Sin embargo, las hipótesis que vienen cobrando cada vez más fuerza son las que sugieren mecanismos genéticos además de los hormonales gonadales<sup>20, 21</sup>.

Bakker, De Mees et al.<sup>22, 23</sup> mostraron otro aspecto muy interesante. Se sabe que en ratas el cerebro tiende a desarrollarse hembra si no es expuesto a los efectos masculinizantes del estradiol que procede de la aromatización de los andrógenos. Desde hace tiempo, en torno a este tema se debate con relación al cerebro hembra, ¿cómo es que la exposición prenatal a estradiol no lo masculiniza? La respuesta parece tener que ver con la alfa feto proteína (AFP). La AFP es una proteína hepática que se halla en el plasma fetal que liga los estrógenos con alta afinidad. Se ha propuesto que la AFP actuaría previniendo la entrada de estrógenos o transportándolos activamente en el cerebro hembra en vías de desarrollo. La no disponibilidad de AFP en ratones mutantes



(AFP -/-) finalmente ha permitido investigar sobre el papel de la AFP en la diferenciación sexual del cerebro, en este caso de roedores, y así poder determinar si los estrógenos prenatales afectan el desarrollo del cerebro hembra. Estos autores comprobaron que las ratonas homocigotas sin el alelo de la alfa feto proteína eran estériles como resultado de anovulación, probablemente debido a un defecto en el eje hipotálamo hipófiso adrenal. Ellos observaron que estas ratonas exhibían anomalías en la expresión de numerosos genes en la hipófisis, incluyendo los involucrados en la liberación de gonadotropinas, los cuales estaban sub expresados. Encontraron también down-regulation del gen vinculado a la liberación de GRH (Gnrh1) en el hipotálamo. Finalmente, comprobaron que la expresión génica de la hipófisis podía ser normalizada y la fertilidad recuperada mediante el bloqueo prenatal de la síntesis de estrógenos usando un inhibidor de la aromatasa. Cuando se bloqueó la producción de estrógenos mediante el tratamiento embrionario con el inhibidor de la aromatasa (1,4,6-androstene-3,17-diona), se recuperó el fenotipo femenino de estas ratonas. Los autores concluyen que la AFP protegería al cerebro hembra de las ratas en desarrollo, de los efectos de la exposición prenatal a estrógenos, lo que podría aclarar un largo debate sobre el rol de esta proteína fetal en la diferenciación sexual del cerebro. Sin embargo, también en lo referente a este tema existen otros hallazgos que relativizan a los anteriormente expuestos<sup>3</sup>.

Desde hace tiempo se sabe que los receptores de estrógenos localizados en los núcleos hipotalámicos y de la corteza, afectan la expresión de muchos genes, pero actualmente se proponen nuevos mecanismos de acción para estas hormonas; por ejemplo, se les asigna la regulación de diferentes patrones de señales que subyacen la diferenciación sexual del hipotálamo<sup>24</sup>. Modernamente se propone que los estrógenos actuarían a través de mecanismos genómicos y no genómicos. Por un lado, se ligan a receptores nucleares actuando como factores de transcripción para controlar la diferenciación sexual del cerebro y la activación de conductas sexuales específicas. Por otro lado, se ha comprobado que son capaces de actuar sobre la función cerebral

más rápidamente, para lo que se postulan mecanismos no genómicos.

Estudios muy recientes han mostrado que la actividad sintética de la aromatasa en el área preóptica de codornices puede ser modulada muy rápidamente (en minutos) mediante mecanismos no genómicos. Se ha observado que rápidos cambios en la biodisponibilidad de estrógenos, resultantes de una única inyección de una alta dosis de estradiol, o de la inhibición de la aromatasa, afectan marcadamente la expresión del apetito sexual y de las conductas consumatorias sexuales masculinas, con latencias de entre 15 y 30 minutos. Estos datos indican que la biodisponibilidad de estrógeno en el cerebro puede cambiar, y que estos cambios modulan las conductas sexuales; por lo tanto, los estrógenos producidos localmente en el cerebro podrían ser considerados no sólo como esteroides neuroactivos –neuroesteroides–, sino, también, postulan estos autores, con las características funcionales de neuromoduladores y quizás neurotransmisores<sup>25</sup>.

Por otro lado, aunque en los roedores para masculinizar el cerebro los andrógenos son aromatizados a estradiol, estudios en humanos con alteraciones genéticas han mostrado la enorme importancia de la testosterona en el cerebro embrionario para desarrollar la identidad masculina de género y la orientación heterosexual<sup>26, 27</sup>.

Una diferencia funcional esencial entre los sexos, es la ciclicidad del funcionamiento del eje hipotálamo hipófiso gonadal en la mujer. Desde el período prenatal hasta luego de la pubertad, tienen lugar cambios radicales en dicho eje en hembras y machos. Algunos autores proponen un modelo de dos períodos o estadios para la maduración de las conductas sexuales masculinas: el período perinatal crítico para la diferenciación sexual de los circuitos neurales y el período puberal, durante el cual los esteroides gonadales organizan los circuitos para reforzar las conductas sensibles a la influencia de las hormonas en el adulto. Una inyección de testosterona luego del nacimiento puede masculinizar la conducta y la ciclicidad gonadal de las ratas hembras, alterando su patrón de conducta femenino normal al estrés, con un patrón resultante similar al de los machos. Estos efectos pueden revertirse

mediante tratamiento con estradiol en las ratas hembras adultas<sup>28-30</sup>.

Junto con la acción de las hormonas, o en paralelo con ellas, ejercen su influencia los factores genéticos. El estudio de los factores genéticos, por su complejidad y enorme desarrollo actual, merece ser abordado en un trabajo aparte. Sin embargo, estos factores deben ser por lo menos mencionados en un abordaje psiconeuroendocrinológico del dimorfismo sexual cerebral, dado que se identificaron genes que se expresan de manera diferente en cerebros hembras y machos previamente a la formación de las gonadas<sup>20, 21, 31-34</sup>.

Se ha estudiado otras variables sobre la diferenciación sexual del cerebro, como los efectos del contenido de la dieta y de medicamentos<sup>35-38</sup>. Hay datos que sugieren que las dietas ricas en fitoestrógenos y soja reforzarían las respuestas típicamente femeninas en hembras. Otros sugieren que la exposición a diphenhydramina (antihistamínico) durante el período de desarrollo fetal, altera la maduración del SNC y el desarrollo sexual de las crías machos por alteraciones en el sistema bioaminérgico estriatal.

## Factores psicosociales

Efectos del entorno. Factor apego - estrés

Por ahora, los efectos sobre el dimorfismo sexual cerebral que se han demostrado con mayor evidencia son los relacionados a factores biológicos, aunque los psicosociales también tienen enorme importancia.

Se ha estudiado el efecto del apego y del estrés. Se comprobó que el nivel de apego influye en las concentraciones hormonales: las crías machos dejadas en acolchados tibios por dos horas luego del parto normal, tenían menores concentraciones de testosterona que las que fueron dejadas con sus madres en el mismo período<sup>39, 40</sup>. Similares investigaciones mostraron que ratas machos estresadas en el período prenatal (aplicando sesiones diarias de encierro a la rata madre antes del térmi-

no de la gestación) tenían núcleos dimórfico sexuales del área preóptica del hipotálamo de menor tamaño que los controles<sup>41</sup>.

Se investigó la posibilidad de revertir estos efectos con la administración de testosterona, demostrando que la administración de esta a ratones machos recién nacidos, era capaz de reparar el daño inducido por el estrés en su diferenciación sexual. Se indujo estrés a la rata madre durante la preñez, y luego, de la camada resultante, a algunos machos se les administró testosterona. Pudo comprobarse que la administración de la hormona masculinizó la morfología anatómica del animal, mejoró sus conductas sexuales y evitó el descenso de los niveles de testosterona en el animal adulto<sup>42</sup>.

Otro estudio con ratas preñadas expuestas a estrés mostró que el estrés prenatal no afectaba el peso de los órganos sexuales ni el número de células germinales en las crías, pero las crías machos tenían niveles más bajos de testosterona, latencia aumentada en la primera monta y primer coito. Esto se acompañó de un aumento en los niveles de dopamina y serotonina en el estriado. Los autores pudieron concluir que el estrés prenatal tiene un efecto a largo plazo sobre los niveles de neurotransmisores y sobre la conducta sexual<sup>43</sup>.

En los seres humanos, los factores psicosociales y culturales, los sucesos biográficos, así como las expectativas y valores de la familia y el entorno, dejan su impronta en la estructuración del aparato psíquico y el desarrollo de la identidad, por lo que deben jerarquizarse a la hora de estudiar el dimorfismo sexual del cerebro. Los alcances del presente trabajo no permiten desarrollar estos aspectos como sería debido, pues merecerían, por su complejidad y la enorme cantidad de aportes que existen sobre el tema, un trabajo exclusivamente destinado a ellos.

## Diferencias sexuales en la clínica de las enfermedades

Se ha encontrado diferencias sexuales en la expresión de casi todas las enfermedades psiquiátricas.

## 1. Diferencias en los trastornos por ansiedad y trastornos depresivos

Los trastornos depresivos son dos veces más frecuentes en la mujer. Los trastornos bipolares tienen tasas similares en ambos géneros, pero la prevalencia de los trastornos depresivos es 21.3% en la mujer, frente al 12.7% en hombres. Otros estudios señalan la siguiente relación: depresión mayor 4.6 en mujeres frente a 2.2 en hombres; distimia 3.7 en mujeres frente a 2.6 en hombres<sup>1, 44-47</sup>.

Existe una muy alta comorbilidad entre los trastornos depresivos y de ansiedad, así como entre estos y las situaciones de estrés. En ambos se halla implicada una alteración del funcionamiento del eje hipotálamo hipofísico adrenal. Hoy se piensa que, tanto la comorbilidad entre estos trastornos, como su diferente incidencia según el sexo, están relacionadas con factores hormonales, entre otros. La corticotropin releasing hormona (CRH), la vasopresina y la noradrenalina son los principales actores centrales en la respuesta al estrés<sup>48</sup>.

Existe evidencia de que la respuesta al estrés es diferente en el hombre y la mujer, y que las hormonas sexuales juegan un papel muy importante en la modulación del eje hipotálamo hipofísico adrenal, actuando sobre todo sobre la sensibilidad al feedback negativo de los corticoides, a través de acciones sobre los receptores de glucocorticoides, sobre la CRH cerebral o la respuesta de la hipófisis a la CRH. Se han identificado receptores de hormonas sexuales en diferentes áreas cerebrales implicadas en la regulación del humor y respuesta autónoma, como el hipotálamo, amígdala, hipocampo y locus coeruleus. Los esteroides gonadales atraviesan fácilmente las membranas celulares y activan sus receptores intracelulares. Una vez activados, los receptores actúan como factores de transcripción para regular la expresión génica.

Muchos metabolitos de las hormonas esteroideas son clasificados como “**neuroesteroides**”, porque, además de tener acción relevante sobre el SNC, son sintetizados por las células gliales y neuronas, además de en la periferia, por las mismas gonadas y las glándulas suprarrenales. La acción de estos

neuroesteroides puede variar con los cambios de la concentración sanguínea de las hormonas en diferentes períodos, como ocurre durante el embarazo o en los diferentes momentos del ciclo menstrual.

Los neuroesteroides modulan la actividad de los receptores GABA, glutamatérgicos, nicotínicos y colinérgicos. De este modo, pueden tener efectos excitatorios o inhibitorios sobre la actividad neuronal, del sistema nervioso y de las conductas en general<sup>2, 49, 50</sup>.

Existe un efecto muy conocido sobre esta acción, y es el efecto facilitador GABA que tienen la pregnenolona y alopregnenolona, dos metabolitos de la progesterona. Ambos metabolitos tienen efectos anestésicos, hipnóticos y ansiolíticos. Esta potenciación de la transmisión GABA es similar a la ejercida por las benzodiazepinas, las cuales actúan en un sitio adyacente dentro del complejo receptorial GABA. Su acción es ostensible clínicamente en el aumento del sueño que en general experimentan las embarazadas<sup>2, 49, 50</sup>.

## 2. Diferencias en la esquizofrenia

La incidencia de la enfermedad es igual entre hombres y mujeres, pero existen importantes diferencias de género en la expresión clínica, en el curso, en la evolución psicosocial y respuesta al tratamiento<sup>2, 51</sup>.

Algunos estudios han mostrado que algunos síntomas positivos, como delirios persecutorios y alucinaciones acústico verbales, y alteraciones afectivas como la disforia son más comunes en las mujeres, mientras que síntomas negativos como el aplanamiento afectivo y el retraimiento social tienden a ser más marcados en los hombres<sup>2, 51</sup>.

La enfermedad comienza más tarde en las mujeres, y tiene una mejor evolución en ellas, con diferencias importantes. Algunos estudios constataron que muchas más pacientes mujeres que hombres estaban casadas, habían trabajado, y tenían en general un mejor funcionamiento social previo y posterior<sup>51</sup>.

Las mujeres tienen menos tasas de hospitalización. Son menos agresivas, menos frecuentemente presentan abuso de sustancias y riesgo suicida<sup>2, 51</sup>.

En suma, en las mujeres la esquizofrenia tendría una evolución más benigna, pero no parece probable que estas diferencias puedan explicarse sólo por factores biológicos.

### Respuesta al tratamiento antipsicótico

Las mujeres necesitan dosis más bajas de antipsicóticos típicos, tienen una respuesta más rápida y menores tasas de recaída. Estas diferencias tienden a desaparecer, o aun revertirse cuando la mujer envejece<sup>2, 51</sup>. Una explicación puede residir en el efecto antidopaminérgico que tienen los estrógenos, funcionando de manera similar a la medicación antipsicótica. Esto se confirmaría por el hallazgo de que muchas mujeres con esquizofrenia tienen menos síntomas en los períodos de alta concentración estrogénica, como embarazo y premenopausia, y mayor sintomatología en períodos de baja concentración estrogénica, como el premenstruo y la postmenopausia.

Los problemas de la medicación antipsicótica para las mujeres consisten sobre todo en el aumento de la prolactinemia, con galactorrea, alteraciones del ciclo menstrual, amenorrea, infertilidad y mayor riesgo de osteoporosis. En este sentido, la risperidona parece tener el mismo nocivo efecto que los antipsicóticos típicos<sup>2, 51</sup>.

### 3. Otras patologías

**Trastornos por abuso de sustancias y alcohol.** Muestran actualmente un aumento en la población femenina, así como el efecto más deletéreo en la mujer que en el hombre, tanto del punto de vista biológico como psicosocial<sup>2</sup>.

Los **trastornos alimentarios y dismórficos** son más frecuentes e invalidantes en la mujer. Existen, obviamente, particularidades en los trastornos sexuales, así como en la forma de presentación y frecuencia de los distintos trastornos de la personalidad.

**Las convulsiones epilépticas** son más comunes en varones que en mujeres. Una de las áreas implicadas en esa mayor susceptibilidad de los varones es la sustancia nigra reticular. Algunos estudios evidencian la existencia de diferencias de género entre las neuronas de la sustancia nigra reticular, sobre todo vinculadas con el sistema GABA<sup>52</sup>.

Otra diferencia que se encontró en el sistema GABA afecta a determinadas conductas. El receptor GABA (A) está involucrado en la organización de diferencias sexuales en estructuras como el bulbo olfatorio y en algunas conductas sexuales específicas como la maternal<sup>53</sup>.

### Conclusiones

La totalidad de los temas aquí expuestos están en estudio, y no hay aún evidencias concluyentes. Las investigaciones vienen aportando una enorme cantidad de datos, mucho más extensa de lo que se ha resumido en las líneas precedentes. Sin embargo, lo que hemos analizado evidencia que el dimorfismo sexual del cerebro es una realidad. Los nuevos avances van permitiendo ahondar en el tema y explicar en parte las diferencias clínicas que se observan entre hombres y mujeres, tanto en las conductas normales, como en la presentación clínica y evolución de las diferentes enfermedades, sobre todo las psiquiátricas.

Entendemos importante remarcar que, con los datos que poseemos, no es posible aún elaborar ninguna hipótesis consistente en torno a este tema. La mayoría de los datos proviene de animales, y en los seres humanos las cosas son mucho más complejas. En el estudio de hombres y mujeres debe tenerse presente que las circunstancias familiares, ambientales, culturales y sociales y las experiencias de vida, ejercen su influencia junto con y más allá de los factores genéticos y hormonales.



## Referencias bibliográficas

1. **Leal Cercós C.** Trastornos depresivos en la mujer. Barcelona: Masson; 2000.
2. **Gibert Rahola J, Ferrando Bundío L.** Neurobiología y neuroendocrinología. En: Leal Cercós C. Trastornos depresivos en la mujer. Barcelona: Masson; 2000.
3. **Gorski R.** Diferenciación sexual del sistema nervioso. En: Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principios de neurociencia. 4a. ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
4. **Amateau SK, McCarthy MM.** Sexual differentiation of astrocyte morphology in the developing rat preoptic area. *J Neuroendocrinol* 2002; 14:904-10.
5. **McCarthy MM, Todd BJ, Amateau SK.** Estradiol modulation of astrocytes and the establishment of sex differences in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007:283-97.
6. **García Segura L, Dueñas M et al.** Gonadal hormone regulation of neuronal-glia interactions in the developing neuroendocrine hypothalamus. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53:293-8.
7. **Mong JA, Glaser E, McCarthy MM.** Gonadal steroids promote glial differentiation and alter neuronal morphology in the developing hypothalamus in a regionally specific manner. *J Neurosci* 1999; 19:1464-72.
8. **Arai Y.** Sex differentiation of central nervous system-brain of man and woman. *Nippon Rinsho* 2004; 62(2):281-92.
9. **Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA.** Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 1989; 9:497-506.
10. **Lasco MS, Jordan TJ, Edgar MA, Petit CK, Byne W.** A lack of dimorphism of sex or sexual orientation in the human anterior commissure. *Brain Res* 2002; 936:95-8.
11. **Byne W, Bleier R, Houston L.** Variations in human corpus callosum do not predict gender: a study using magnetic resonance imaging. *Behav Neurosci* 1988; 102:222-7.
12. **Roalf D, Lowery N, Turetsky BI.** Behavioral and physiological findings of gender differences in global-local visual processing. *Brain Cogn* 2006; 60:32-42.
13. **Ozawa H.** Steroid Hormones, their receptors and neuroendocrine system. *J Nippon Med Sch* 2005; 72:316-25.
14. **Jung-Testas I, Renoir M, Bugnard H et al.** Demonstration of steroid receptors and steroid action in primary cultures of rat glial cells. University Paris XI, Lab. Hormones, Bicetre. France.
15. **Houtsmuller EJ, Brand T et al.** SDN-POA volume, sexual behavior, and partner preference of male rats affected by perinatal treatment with ATD. *Physiol Behav* 1994; 56:535-41.
16. **Ikeda M, Mitsui T, Setani K, Tamura M et al.** In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin in rats disrupts brain sexual differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 205:98-105.
17. **Kuhl AJ, Brouwer M.** Antiestrogens inhibit xenoestrogen-induced brain aromatase activity but do not prevent xenoestrogen-induced feminization in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Environ Health Perspect* 2006; 114:500-6.
18. **Du Pree MG, Mustanski BS et al.** A candidate gene study of CYP19 (aromatase) and male sexual orientation. *Behav Genet* 2004; 34:243-50.
19. **Matsuoka MP, van Nes S, Andersen O, Benfey TJ, Reith M.** Real-time PCR analysis of ovary- and brain-type aromatase gene expression during Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) development. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2006; 144(1):128-35.
20. **Dewing P, Chiang CW, Sinchak K et al.** Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol* 2006; 16:415-20.
21. **Scholz B, Kultima K, Mattsson A et al.** Sex-dependent gene expression in early brain development of chicken embryos. *BMC Neurosci* 2006; 7:12.

22. **Bakker J, De Mees C, Douhard Q et al.** Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat Neurosci* 2006; 9:220-6.
23. **De Mees C, Laes JF, Bakker J et al.** Alpha-fetoprotein controls female fertility and prenatal development of the gonadotropin-releasing hormone pathway through an antiestrogenic action. *Mol Cell Biol* 2006; 26:2012-8.
24. **Ohtani-Kaneko R.** Mechanisms underlying estrogen-induced sexual differentiation in the hypothalamus. *Histol Histopathol* 2006; 21:317-24.
25. **Balthazart J, Cornil CA, Taziaux M, Charlier TD, Baillien M, Ball GF.** Rapid changes in production and behavioral action of estrogens. *Neuroscience* 2006; 138:783-91.
26. **Negri-Cesi P, Colciago A, Celotti F, Motta M.** Sexual differentiation of the brain: role of testosterone and its active metabolites. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:120-7.
27. **Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P.** D-amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. *Brain Res Bull* 2005; 65:235-40.
28. **Cummings AM, Kavlock RJ.** Function of sexual glands and mechanism of sex differentiation. *J Toxicol Sci* 2004; 29:167-78.
29. **Sisk CL, Schulz KM, Zehr JL.** Puberty: a finishing school for male social behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1007:189-98.
30. **Seale JV, Wood SA y col.** Postnatal masculinization alters the HPA axis phenotype in the adult female rat. *Physiol* 2005; 563:265-74.
31. **Dewing P, Shi T et al.** Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 118:82-90.
32. **Carrer HF, Cambiasso MJ.** Sexual differentiation of the brain: genes, estrogen, and neurotrophic factors. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22:479-500.
33. **Arnold AP, Xu J, Grisham W et al.** Minireview: Sex chromosomes and brain sexual differentiation. *Endocrinology* 2004; 145:1057-62.
34. **Galfalvy HC, Erraji-Benchekroun L et al.** Sex genes for genomic analysis in human brain: internal controls for comparison of probe level data extraction. *MC Bioinformatics* 2003; 4:37.
35. **Masutomi N, Shibutani M et al.** Dietary influence on the impact of ethinylestradiol-induced alterations in the endocrine/reproductive system with perinatal maternal exposure. *Reprod Toxicol* 2004; 18:23-33.
36. **Moraes AP, Schwarz A et al.** Maternal exposure to diphenhydramine during the fetal period in rats: effects on physical and neurobehavioral development and on neurochemical parameters. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26:681-92.
37. **Pieau C, Dorizzi M.** Oestrogens and temperature-dependent sex determination in reptiles: all is in the gonads. *J Endocrinol* 2004; 181:367-77.
38. **Kuntz S, Chesnel A et al.** Cerebral and gonadal aromatase expressions are differently affected during sex differentiation of *Pleurodeles waltl*. *Mol Endocrinol* 2004; 33:717-27.
39. **Erskine MS, Tobet SA, Baum MJ.** Effect of birth on plasma testosterone, brain aromatase activity, and hypothalamic estradiol in male and female ferrets. *Endocrinology* 1988; 122:524-30.
40. **Ordyan NE, Pivina SG.** Effects of prenatal stress on the activity of an enzyme involved in neurosteroid synthesis during the "critical period" of sexual differentiation of the brain in male rats. *Neurosci Behav Physiol* 2005; 35:931-5.
41. **Rhees RW, Al-Saleh HN et al.** Relationship between sexual behavior and sexually dimorphic structures in the anterior hypothalamus in control and prenatally stressed male rats. *Brain Res Bull* 1999; 50:193-9.
42. **Pereira OC, Bernardi MM, Gerardin DC.** Could neonatal testosterone replacement prevent alterations induced by

- prenatal stress in male rats? *Life Sci* 2005. Department of Pharmacology, Institute of Biosciences, UNESP, Brazil.
43. **Gerardin DC, Pereira OC, Kempinas WG et al.** Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress. *Physiol Behav* 2005; 84:97-104.
  44. **Kornstein S, Wojcik B.** Depression. In: Kornstein S, Clayton A. *Women's Mental Health. A Comprehensive Textbook.* New York: The Guilford Press; 2002, pp. 147-165.
  45. **Freeman M, Arnold L, McElroy S.** Bipolar Disorder. In: Kornstein S, Clayton A. *Women's Mental Health. A Comprehensive Textbook.* New York: The Guilford Press; 2002, pp. 166-181.
  46. **Sloan D, Kornstein S.** Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26:581-594.
  47. **Arnold L.** Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26:595-620.
  48. **Márquez López Mato A, Zalduegui A, Barrondo S y cols.** Ciclo vital, activación crónica del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y deterioro cognitivo y afectivo. En: Pichot P, Ezcurra J, González-Pinto A. *Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves.* Madrid: Ed. Aula Médica; 2002, pp. 15-36.
  49. **Pigott T.** Anxiety Disorders. In: Kornstein S, Clayton A. *Women's Mental Health. A Comprehensive Textbook.* New York: The Guilford Press; 2002, pp.195-221.
  50. **Pigott T.** Anxiety disorders in women. *Psychiatr Clin N Am* 2003; 26:621-672.
  51. **Gearon J, Rachbeisel J.** Schizophrenia. In: Kornstein S, Clayton A. *Women's Mental Health. A Comprehensive Textbook.* New York: The Guilford Press; 2002, pp. 182-194.
  52. **Galanopoulou AS.** GABA receptors as broadcasters emitters of sexually differentiating signals in the brain. *Epilepsia* 2005; 46:107-12.
  53. **Segovia S, Guillamon A.** Searching for sex differences in the vomeronasal pathway. *Horm Behav* 1996; 30:618-26.