

Gabriela Rodríguez Manzo



Sexo y cerebro

Entre los organismos, las diferencias debidas al sexo se manifiestan claramente en los rasgos físicos. En el caso de los humanos, las características físicas femeninas y masculinas son fácilmente identificables, sobre todo en cuanto al grosor del vello y a la distribución de la grasa que nos da la forma del cuerpo. Asimismo, las diferencias en las estructuras reproductivas, tanto externas como internas, son ampliamente conocidas.



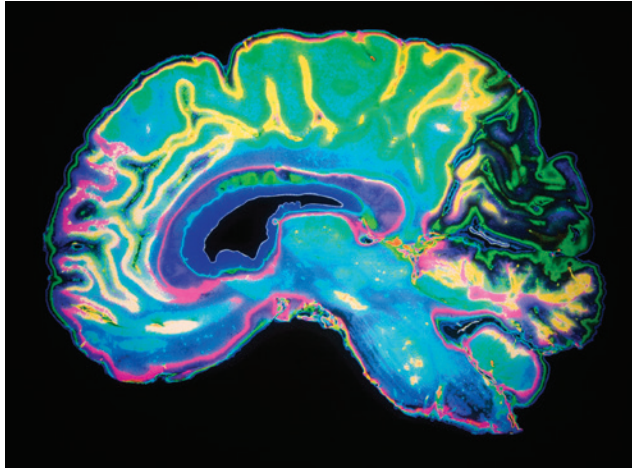
¿El sexo tiene alguna influencia en el cerebro?

La respuesta es afirmativa: los cerebros de las mujeres y de los hombres son diferentes entre sí. Estas diferencias se manifiestan tanto en su arquitectura como en su funcionamiento. Así, nos encontramos con que existen diferencias anatómicas, diferencias en los mensajeros químicos que comunican a las neuronas (llamados neurotransmisores) y diferencias en el funcionamiento cerebral entre sexos. Pero, ¿cómo nos damos cuenta de estas diferencias?

A lo largo de los años fuimos notando que algunas habilidades se desarrollan mejor en las personas de un sexo que en las del otro. Por ejemplo, la capacidad de representación espacial de los hombres es mejor que la de las mujeres y éstos también suelen tener mayor facilidad para el pensamiento matemático. Las mujeres, en cambio, tienen una mayor capacidad de expresión verbal, mejores habilidades manuales y recuerdan mejor que los hombres.

Basados en éstas y otras observaciones, los científicos se dieron a la tarea de investigar si había diferencias entre los cerebros femenino y masculino. Lo que descubrieron es que los dos sexos tienen cerebros muy similares, pero no idénticos. Las diferencias anatómicas principales están relacionadas con el tamaño de ciertos “núcleos cerebrales”, que son conjuntos de neuronas que controlan funciones específicas. Pero además encontraron que la cantidad de neuronas que hay en algunas áreas cerebrales puede ser diferente entre mujeres y hombres. Finalmente, también detectaron diferencias en las conexiones que se establecen entre las neuronas.





Una de las regiones cerebrales más estudiadas en este sentido es el hipotálamo. Esta estructura se encuentra en la base del cerebro y regula múltiples funciones del organismo en las que intervienen las hormonas. Dentro del hipotálamo se han detectado diferencias claras entre los sexos; por ejemplo, una región que recibe el nombre de núcleo sexual dimórfico, y que está relacionada con funciones reproductivas masculinas tanto endocrinas como conductuales, tiene más del doble de tamaño en los hombres que en las mujeres. Por otro lado, se ha detectado que otra región hipotalámica, el núcleo periventricular anterolateral, que se relaciona con la regulación neuroendocrina de la reproducción, es mayor en las mujeres que en los hombres.

El uso de las nuevas tecnologías para la obtención de imágenes cerebrales, como son la tomografía de emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (fMRI), permitió establecer que existen diferencias anatómicas entre hombres y mujeres prácticamente en todo el cerebro. Así, áreas cerebrales relacionadas con la cognición (el aprendizaje, el estado de alerta, etc.), como la corteza frontal, y áreas relacionadas con las respuestas emocionales, como la corteza límbica, tienen un volumen mayor en mujeres que en hombres. Por otro lado, regiones cerebrales relacionadas con la percepción espacial, como la corteza parietal, y con la excitación emocional, como la amígdala, tienen un mayor volumen en los hombres en comparación con las mujeres.

El tamaño de las estructuras cerebrales ha sido asociado con su importancia relativa en cada especie. Por

ejemplo, en los primates (entre ellos el ser humano), la corteza visual ocupa un espacio considerable del cerebro, lo cual coincide con que la vista es uno de los sentidos más importantes para estas especies. En los roedores, por otro lado, el tamaño de los bulbos olfatorios es muy grande en proporción con el resto de su cerebro, y se trata de animales en los que el olfato es el sentido más importante.

Diferentes estudios parecen relacionar a la densidad neuronal, que se define como la cantidad de neuronas que hay en un área cerebral determinada, con la importancia de su función. Se ha descrito que la densidad neuronal del lóbulo temporal, que es una región del cerebro que se relaciona con la comprensión y el procesamiento del lenguaje, es mayor en las mujeres que en los hombres.

¿Cómo surgen las diferencias sexuales en el cerebro?

Existe una serie de factores biológicos que están involucrados en la determinación del sexo de un individuo. Estos factores intervienen a diferentes niveles: genético (cromosómico), gonadal (testicular u ovárico) y a nivel de las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos).

A nivel genético, los cromosomas sexuales son responsables de la determinación del sexo. Mientras que en los hombres el par de cromosomas sexuales está representado por un cromosoma X y un cromosoma Y (XY), en las mujeres está representado por dos cromosomas X (XX), lo que da lugar a una diferencia de genotipo entre sexos, que va a influir de manera distinta en el desarrollo sexual del individuo. Este desarrollo sexual diferencial tiene dos componentes: la determinación del sexo y la diferenciación sexual.

La determinación del sexo en los mamíferos, incluido el ser humano, es un proceso genéticamente determinado a través del cual una gónada indiferenciada, pero bipotencial, se desarrolla ya sea como testículo o como ovario. En este proceso, la presencia del cromosoma Y tiene un papel determinante, puesto que el tipo de gónada que se desarrollará en un feto es definido en el periodo prenatal por la presencia o ausencia de un gen localizado en este cromosoma característico

del sexo masculino. Este gen es conocido como el gen SRY, por sus siglas en inglés (*Sex determining Region of the Y chromosome*), y es el responsable de que el tejido gonadal indiferenciado se desarrolle como un testículo y no como un ovario. El gen SRY sólo está presente en los individuos del sexo masculino, pues el cromosoma Y no existe en los individuos del sexo femenino. Por eso, en las hembras, las gónadas se desarrollan de manera pasiva, es decir, por *default*, como ovarios. Con la diferenciación de las gónadas hacia testículos u ovarios termina la etapa de determinación del sexo e inicia el proceso de diferenciación sexual. Estos factores participan en el desarrollo sexual de los individuos, pero ¿acaso intervienen también en el establecimiento de las diferencias cerebrales entre sexos? Revisemos el proceso de diferenciación sexual para contestar esta pregunta.

La diferenciación sexual masculina ocurre a través de dos procesos regulados por las secreciones de los testículos fetales: la masculinización y la defeminización. La hormona masculina, testosterona, es responsable de la masculinización (véase el artículo de Alonso Fernández y colaboradoras en el presente número), y un factor bioquímico denominado MIF, por sus siglas en inglés (*Müllerian Inhibiting Factor*), se encarga de la defeminización. Estos procesos afectan a las estructuras sexuales tanto internas como externas, pero también inciden sobre el cerebro, que es el tema que nos ocupa. La masculinización provocará que ciertas regiones cerebrales, denominadas sexualmente dimórficas, y la

conducta del individuo adquieran un perfil masculino, mientras que la defeminización evitará el desarrollo de un patrón conductual femenino. La concurrencia de estos dos procesos, masculinización y defeminización, hace posible el desarrollo de un cerebro masculino.

La diferenciación sexual femenina, al igual que la determinación del sexo femenino, es un proceso pasivo. Los fetos cuyas gónadas se desarrollaron como ovarios no producen secreciones durante la etapa fetal. Como consecuencia de la ausencia de testosterona y MIF en esta etapa, tanto los núcleos sexualmente dimórficos del cerebro como la conducta del individuo se desarrollarán con un perfil femenino.

A la generación de los dos patrones cerebrales, femenino o masculino, en la etapa prenatal, que es promovida por la presencia o ausencia de las hormonas sexuales, se le conoce como efectos organizacionales de las hormonas sexuales, puesto que las modificaciones que producen en el organismo son permanentes e irreversibles.

Existe una segunda etapa de diferenciación sexual en los mamíferos que tiene lugar durante la pubertad y que también es promovida por las hormonas sexuales, principalmente por los estrógenos en las mujeres y los andrógenos en los hombres. En este caso, las hormonas sexuales activan los tejidos que fueron organizados prenatalmente, promoviendo cambios en el organismo cuya permanencia dependerá de la presencia constante de estas hormonas; es decir, que si las hormonas dejaran de producirse, estos cambios se revertirían. A estas





acciones se les conoce como efectos activacionales de las hormonas sexuales y, hasta hace poco, se consideraba que no afectaban al cerebro. Sin embargo, recientemente ha surgido evidencia de que el aumento en las concentraciones circulantes de hormonas sexuales masculinas o femeninas que ocurre en la pubertad promueve una segunda etapa de diferenciación del tejido cerebral, lo que afecta de forma permanente las conductas sexualmente dimórficas de la etapa adulta de los individuos. Se propone que en esta etapa tardía, los circuitos cerebrales organizados prenatalmente se reconstruyan y refinan, modificándose así la estructura del cerebro durante la pubertad. Estos efectos no sólo estarían relacionados con las acciones de la testosterona, como ocurre en la etapa prenatal, sino que las hormonas femeninas, estrógenos y progesterona, tendrían un papel activo al ejercer un efecto feminizante en esta etapa.

¿Cuál es el mecanismo a través del cual las hormonas modifican el cerebro? Ahora sabemos que la testosterona, cuya presencia es determinante para masculinizar al cerebro, también influye en la supervivencia de las neuronas. Esta hormona es capaz de regular la tasa de producción de neuronas nuevas (neurogénesis), el crecimiento de las estructuras de las neuronas que establecen conexiones con otras neuronas (crecimiento axonal y de dendritas), el establecimiento de contactos entre neuronas (número y tipo de contactos sinápticos) y la muerte neuronal. A través de todos estos procesos, la testosterona literalmente esculpe los núcleos cerebrales sexualmente dimórficos. Es decir, debido a que regula el número de neuronas que se producen, sobreviven y mueren, así como el número de conexiones que establecen con otras neuronas, la tes-



tosterona logra que determinadas regiones cerebrales de los individuos del sexo masculino tengan mayor o menor tamaño y densidad neuronal que en los individuos del sexo femenino.

Las diferencias sexuales anatómicas y la forma en que trabaja el cerebro

Además de las diferencias anatómicas, también se han encontrado diferencias en la neuroquímica cerebral entre hombres y mujeres. Por ejemplo, los niveles de acetilcolina, el neurotransmisor que regula la comunicación entre neuronas y músculos, son mayores en mujeres que en hombres; sin embargo, los hombres son más sensibles a las acciones de este neurotransmisor que las mujeres. Por otro lado, se han encontrado diferencias entre sexos en el tipo de neurotransmisor que es afectado por eventos tales como el estrés crónico, que en los individuos del sexo masculino aumenta la actividad de las neuronas dopaminérgicas, mientras que en los del sexo femenino aumenta la actividad de las neuronas noradrenérgicas. El estrés también aumenta los niveles del neurotransmisor serotonina en la estructura cerebral llamada amígdala en una proporción mayor en hombres que en mujeres, y se ha establecido que la producción de este neurotransmisor, que se relaciona con el estado de ánimo, es más rápida en hombres que en mujeres. Las diferencias en la neuroquímica cerebral entre sexos también se reflejan en el efecto de los fármacos. Los opiáceos, como la morfina, son más efectivos en los varones que en las mujeres.

Estas diferencias neuroquímicas parecen tener un impacto en la incidencia de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en cada uno de los sexos. La susceptibilidad a padecer desórdenes neuropsiquiátricos específicos, como la depresión, la anorexia, el mal de Parkinson, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer, es muy distinta en hombres que en mujeres.

Finalmente, las diferencias entre los cerebros de hombres y mujeres producen claras diferencias conductuales; una de las más evidentes es la orientación sexual (véase el artículo de Alonso Fernández y colaboradoras en este número). No obstante, tanto hombres como mujeres tienen la capacidad de generar conductas consideradas típicamente masculinas o femeninas, aunque

Tabla 1. Comparación de la incidencia de enfermedades psiquiátricas y neurológicas de acuerdo con el sexo

Enfermedad	Relación mujer : hombre
Anorexia nervosa	93 : 7
Bulimia	75 : 25
Enfermedad de Alzheimer	74 : 26
Estrés postraumático	70 : 30
Esclerosis múltiple	67 : 33
Desorden de ansiedad	67 : 33
Demencia	64 : 36
Depresión	63 : 37
Esquizofrenia	27 : 73
Dislexia	23 : 77
Déficit de atención con hiperactividad (ADHD)	20 : 80
Autismo	20 : 80

con distintos niveles de activación. Esto se debe a que ambos sexos comparten los circuitos cerebrales necesarios para generarlas, y a que un grupo de factores limitado es el que determina si el circuito es activado o reprimido. Tanto mujeres como hombres pueden generar conductas típicas masculinas y femeninas, pero sus cerebros usan diferentes estrategias para hacerlo. Los estudios de imágenes cerebrales muestran que esto es así también para una variedad de tareas en las que hombres y mujeres se desempeñan de manera similar. Por ejemplo, diversos estudios muestran que durante una prueba de memoria emocional, en los hombres se activa el lado derecho de la amígdala mientras que en las mujeres se activa el lado izquierdo. La diferencia hemisférica en la actividad provoca que las mujeres recuerden más los detalles de un evento emocional y los hombres recuerden más su esencia.

La evidencia que sustenta la existencia de diferencias cerebrales entre hombres y mujeres obliga a la realización de estudios clínicos en individuos de ambos sexos y hace evidente la necesidad de generar tratamientos específicos para cada sexo, particularmente para los fármacos que afectan la función cerebral y la conducta, es decir, los psicofármacos.

Gabriela Rodríguez Manzo cursó la licenciatura en Biología de la Reproducción en la Universidad Autónoma Metropolitana. Se inició en el campo de la investigación científica bajo la dirección del Dr. Carlos Beyer Flores, en la División de Investigación Biomédica del Centro Médico Nacional del IMSS. Obtuvo el grado de Maestra en Psicobiología, de la Facultad de Psicología de la UNAM, y el de Doctor en Farmacología, en el Cinvestav. Actualmente es Investigadora Titular y Jefe del Departamento de Farmacobiología de la Sede Sur del Cinvestav. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores, nivel II. Cuenta con 50 publicaciones en revistas indizadas. Sus líneas de investigación están centradas en el estudio del control neural de la conducta sexual masculina, con especial énfasis en la influencia de la actividad sexual en la inducción de plasticidad cerebral. grodrigu@cinvestav.mx

Lecturas recomendadas

- Cahill, L. (2005), "Dimorfismo sexual cerebral", *Investigación y Ciencia*, 346:6-14.
- Domínguez, D. V. P. (2010), "La neurociencia aplicada al estudio del género: ¿una nueva perspectiva?", *Fórum de Recerca*, 16:17-34. Disponible en: <<http://www.uji.es/bin/publ/edicions/jfi16/filosof/2.pdf>>.
- García, E. (2003), "Neuropsicología y género", *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 23(86):7-19. Disponible en: <<http://www.revistaen.es/index.php/aen/article/view/15836/15695>>.
- Gil-Verona, J. A., J. A. Macías, J. F. Pastor, et al. (2003), "Diferencias sexuales en el sistema nervioso humano. Una revisión desde el punto de vista psiconeurobiológico", *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud*, 3(2):351-361. Disponible en: <http://www.aepc.es/ijchp/articulos_pdf/ijchp-76.pdf>.
- Investigación y Ciencia (2014), "Hombre y mujer. Qué nos une y qué nos distingue", *Mente y Cerebro*, 67.
- LeVay, S. (2011), *Gay, straight, and the reason why: the science of sexual orientation*, Nueva York, Oxford University Press.
- Miquel, L., C. Roncero, C. López Ortiz y M. Casas (2011), "Diferencias de género, epidemiológicas y diagnósticas según eje I en pacientes con Patología Dual", *Adicciones*, 23(2):165-172. Disponible en: <<http://www.adicciones.es/files/miquel%2023-2.pdf>>.
- Rodríguez Manzo, G. (2013), "Bases biológicas de la orientación sexual y la valoración de la diversidad", en J. González y J. Linares (coords.), *Diálogos de bioética. Nuevos saberes y valores de la vida*, México, Fondo de Cultura Económica, pp. 186-214.