

Sexo y el cerebro atormentado

CONSTANCE HOLDEN

No es difícil iniciar una pelea sobre si existen diferencias de género en lo que respecta a las habilidades mentales, pero no hay gran discusión en cuanto a que los esquemas de las enfermedades y trastornos mentales varían entre sexos. Las mujeres, por ejemplo, tienen más probabilidades de padecer depresión (véase gráfica). Los hombres están más aquejados de esquizofrenia. Las mujeres tienen más ansiedad. Los hombres muestran más comportamientos antisociales. La mayoría de los alcohólicos y drogadictos son hombres; las mujeres tienen más trastornos de la alimentación. Incluso el suicidio tiene un sesgo de género. Las mujeres lo intentan más; los hombres lo logran más.

Aunque la cultura contribuye a conformar la manera en que los dos sexos expresan los problemas mentales, persisten algunas diferencias en las distintas culturas y épocas, señala el psiquiatra Kenneth Kendler de la Universidad de la Commonwealth de Virginia, en Richmond. Esto indica que la biología desempeña un papel. De hecho, comenta Thomas Insel, director del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) de Bethesda, Maryland, “resulta bastante difícil identificar algún otro factor, aparte del género, que permita predecir mejor algunos de estos trastornos”.

Hablar de diferencias entre sexos ha sido un tabú durante mucho tiempo en algunos ámbitos —“La gente oye ‘diferencias entre sexos’ y piensa que uno está hablando de individuos, no de poblaciones”, apunta Insel. “Es fundamental recordar que hay una enorme cantidad de variación dentro de una población, así como traslapes entre poblaciones”. Pero la investigación en neurociencias, y el auge de la imagenología cerebral, en especial, ha arrojado información difícil de soslayar. “Cada vez que haces una resonancia magnética, se iluminan diferentes partes del cerebro en hombres y mujeres”, comenta Florence Haseltine, endocrinóloga especializada en reproducción del Instituto Nacional de Desarrollo Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés) de Bethesda, Maryland. “Está claro que hay grandes diferencias”. Entender esas diferencias tendrá “tremendas implicaciones” para el tratamiento de enfermedades y

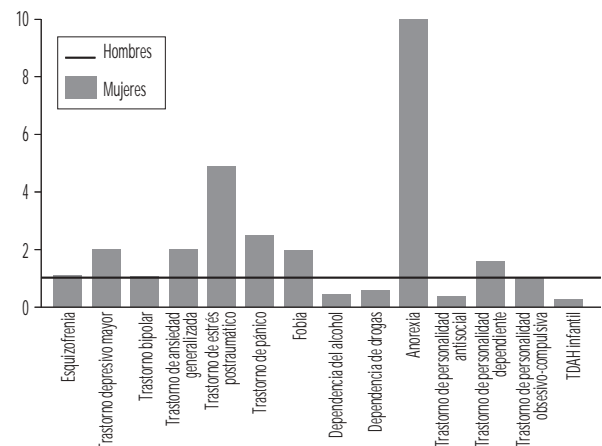
lesiones cerebrales, dice Viviana Simon, directora de programas científicos de la Sociedad para la Investigación en Salud de la Mujer en Washington, D. C.

La mayoría de los trastornos mentales son complejos y resisten la búsqueda de genes específicos; sin embargo, los estudios de familias y gemelos han demostrado que poseen una heredabilidad importante. Estos trastornos interactúan con las diferencias cerebrales entre sexos derivadas de los genes en los cromosomas X y Y y del baño de las hormonas gonadales que empapan los cerebros fetales en una etapa temprana de la gestación. Las hormonas sexuales tienen propiedades de gran alcance, agrega Insel. “Son una especie de reguladores de transcripción maestros; afectan a cientos de genes en dirección 3’... No hay duda de que se trata de actores importantes en los trastornos mentales”. Estos cambios relacionados con el sexo son una especie de filtros tempranos, que influyen en la expresión de trastornos subyacentes de diferentes maneras, comenta la psicóloga Elizabeth Susman, de la Universidad Estatal de Pensilvania, University Park.

Nadie ha logrado trazar una línea ininterrumpida desde el desarrollo prenatal hasta el comportamiento

Proporción por sexo de algunos trastornos

Fuente: Instituto Nacional sobre el Abuso del Alcohol y el Alcoholismo; Instituto Nacional de Salud Mental; R. Kessler/Universidad de Harvard.



adulto. Sin embargo, ahora algunos investigadores están tratando de identificar exactamente qué aspectos de la anatomía y la química cerebrales pueden ayudar a explicar el sesgo de género en los trastornos mentales. “Apenas estamos empezando a tratar de examinar estas diferencias”, señala la endocrinóloga Margaret Altemus, de la Universidad de Cornell. Algunos estudios son contradictorios y se sabe incluso más sobre los animales que sobre los humanos.

Trastornos afectivos

Hay estudios epidemiológicos que indican que las mujeres son más vulnerables que los hombres a la mayoría de los trastornos que afectan las emociones. Éstos incluyen la depresión mayor y diversas condiciones relacionadas con la ansiedad, como el trastorno de pánico, el trastorno de estrés postraumático y las fobias.

La ansiedad y la depresión guardan una estrecha relación: las pruebas de parpadeo revelan que una “respuesta de susto” intensa es un buen factor de predicción de ambas. Las experiencias negativas pueden desencadenar tanto la ansiedad como la depresión en personas vulnerables. Estos sentimientos conllevan la activación de múltiples sistemas de neurotransmisores y hormonales, incluidos mecanismos de estrés con una fuerte influencia de las hormonas sexuales.

La respuesta humana al estrés posee básicamente dos componentes: el sistema nervioso autónomo, que provoca un aumento del ritmo cardíaco, sudoración de las manos y sensación de nudo en el estómago, y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que responde de manera más lenta. El eje HPA implica una cascada de eventos hormonales que normalmente son contrarrestados por la liberación de cortisol, la hormona del estrés.

Como los índices de depresión de la mujer empiezan a aumentar en la pubertad, comenta la psicóloga Laura Stroud de la Universidad de Brown, en Providence, Rhode Island, los investigadores plantean que las hormonas desempeñan un papel en la vulnerabilidad de la mujer a los trastornos afectivos. La investigación en animales y humanos ha demostrado que las hormonas sexuales afectan las respuestas de estrés de distintas maneras. Se requiere justo la cantidad adecuada de estrógeno para lograr un equilibrio emocional, comenta George Chrousos, endocrinólogo del NICHD. Algunas mujeres entran en un “retraimiento” y, por consiguiente, en una depresión cuando los ni-

veles caen. No obstante, demasiado estrógeno puede sobreestimular el eje HPA, lo que también ocasiona una depresión, agrega. La testosterona, por otro lado, puede proteger contra el estrés y la depresión mediante su efecto amortiguador en la reactividad del eje HPA. Esto queda ilustrado por un estudio publicado el mes pasado en *Neuropsychopharmacology*. El psiquiatra David Rubinow, del NIMH, y colegas suprimieron la producción de hormonas sexuales en diez hombres y estimularon su eje HPA con la hormona liberadora de corticotropina (HLC). Observaron que el reemplazo de la testosterona “mitigaba significativamente” la respuesta de cortisol a la HLC.

Los resultados de otra investigación muestran que el miedo, un poderoso generador de estrés, puede activar más respuestas de estrés en mujeres que en varones. Los datos obtenidos con ratas y ratones “indican de una manera abrumadora que las mujeres muestran respuestas de miedo más intensas que los hombres”, dice Jaak Panksepp, de la Universidad Médica de Ohio en Toledo. Parece que la testosterona reduce las reacciones de los hombres al dolor, agrega. Ya se empiezan a acumular las evidencias en el caso de los humanos. En un estudio publicado en la revista *Emotion* en 2001, investigadores de la Universidad de Florida observaron las reacciones de 50 mujeres y 45 hombres ante imágenes angustiantes, como choques automovilísticos y mutilaciones. Determinaron que las mujeres tenían respuestas autónomas más extremas según las mediciones del ritmo cardíaco, la conductancia de la piel y la respuesta de susto. “En promedio, las mujeres reaccionan más en todo aquello que tenga que ver con estímulos negativos”, señala la psicóloga Margaret Bradley, de la Universidad de Florida.

Los estudios de imagenología cerebral están aportando abundante información nueva. Un grupo del Hospital Westmead en Nueva Gales del Sur, Australia, recientemente concluyó un estudio (de próxima publicación en *Neuroimage*) en el que se muestra que las mujeres presentaron una activación más generalizada de la amígdala, la sede de la respuesta del miedo –que corresponde a un ritmo cardíaco acelerado y sudoración– que los hombres frente a imágenes de gente con expresiones faciales temibles. En otro estudio, de próxima publicación en *Neuro-report*, un equipo encabezado por David Silbersweig, de la Facultad de Medicina Weill de la Universidad de Cornell, en Nueva York, observó que mujeres normales muestran más reacciones ante el estrés –en este caso, al anticipar un dolor en la muñeca– en la corteza

prefrontal subgenual, región decisiva vinculada con la ansiedad y la depresión.

Aunque las evidencias son más ambiguas, también se han visto diferencias de género en el eje HPA, el otro componente de la maquinaria del estrés. Tras observar a 50 voluntarios jóvenes, la mitad mujeres, Stroud, de la Universidad de Brown, determinó que en una prueba de "rendimiento", en la que los sujetos debían pronunciar un discurso y ejecutar una tarea de sustracción frente a un grupo de jueces, los hombres secretaron mayores niveles de cortisol. Sin embargo, en una prueba de "rechazo social", en la que participantes entrenados hacían que los sujetos se sintieran excluidos en breves interacciones, los niveles de cortisol en las mujeres fueron más elevados, informó el equipo de esta psicóloga en la revista *Biological Psychiatry* en 2002.

Chrousos, del NICHD, sostiene que el eje HPA es ligeramente más reactivo en las mujeres, como lo demuestra un estudio en el que mujeres jóvenes respondieron con niveles significativamente más altos de cortisol ante un episodio de la HLC. Chrousos especula que un eje HPA muy afinado, a todas luces evidente en roedores y primates, es una adaptación evolutiva para ayudar a las madres a proteger a sus pequeños.

Agresión e impulsividad

Las hormonas sexuales también están implicadas en las diferencias de género relacionadas con la agresión, menciona Kendler. Abundan evidencias, añade, de que los hombres son más propensos a expresar la infelicidad mediante una "vía de exteriorización" de comportamiento físico que incluye la bebida, el abuso de drogas y la violencia, mientras que las mujeres tienen más probabilidades de "interiorizar", lo que conduce a la depresión y a trastornos como la anorexia.

El esquema de exteriorización masculino, como las diferencias sexuales en general, se vuelve más pronunciado durante la pubertad, cuando están fluyendo las hormonas. "Sabemos, por estudios realizados en primates, que la testosterona se relaciona directamente con la agresión", apunta Kendler. "Si se les da testosterona, las hembras se vuelven más agresivas".

Las adicciones siguen el esquema de la exteriorización masculina. Estudios epidemiológicos han demostrado, por ejemplo, que en las familias de mujeres bulímicas, los hombres muchas veces son alcohólicos o adictos a otras sustancias. Asimismo, se ha demostrado repetidamente que, incluso dentro de

la población alcohólica, a las mujeres se les diagnostica depresión con mayor frecuencia, mientras que más hombres presentan una conducta antisocial.

La tendencia a actuar basada en el sexo comparada con la tendencia a interiorizar resulta evidente en la distribución de los trastornos de personalidad, que conllevan esquemas maladaptativos de pensamiento y relación con el mundo. Algunos de ellos, como los trastornos de personalidad dependiente o histriónica son tema de acalorados debates, y los críticos sostienen que sólo ejemplifican conductas típicas de género aprendidas. "¿Es posible que los seres humanos manifiesten ciertos síntomas de maneras política y socialmente aceptables dentro de ciertos tiempos históricos?", inquiriere la terapeuta feminista Arlene Istar Lev de Albany, Nueva York. Pero el psiquiatra Larry Siever de la Escuela de Medicina Mount Sinai, de la ciudad de Nueva York, dice que se trata de algo más. "Solía verse como ilógico relacionar la biología con la personalidad", afirma. "Ahora vemos un sustrato muy real".

Pensemos en el trastorno de personalidad limítrofe (TPL), caracterizado por una inestabilidad emocional extrema, impulsividad y comportamiento autodestructivo y que se observa con mayor frecuencia en mujeres posadolescentes. Aunque las personas con TPL a menudo tienen una historia de maltrato infantil, comenta Siever, las ecografías cerebrales de los pacientes también muestran anomalías. En un estudio inusual que ahora está en revisión en *Biological Psychiatry*, Siever y la psiquiatra Antonia New también descubrieron diferencias entre sexos. Compararon el cerebro de 17 hombres y 9 mujeres con TPL y un historial de agresión impulsiva con controles normales correspondientes a cada sexo. Informan que los hombres con TPL mostraron una menor actividad neural en las áreas frontales relacionadas con la inhibición. Esto "en principio indica un mecanismo cerebral" para este tipo de agresión, observa Siever. El hecho de que los varones con TPL sean más propensos a la impulsividad y la agresión podría explicar, en parte, por qué más mujeres reciben el diagnóstico, agrega; se puede considerar que los hombres tienen el trastorno de personalidad antisocial (TPA).

Los investigadores también están analizando los aspectos biológicos del TPA, en el que los hombres superan a las mujeres por tres a uno. Las personas con TPA (antes conocidas como psicópatas) no establecen vínculos profundos y sienten poca culpa. El psicólogo Adrian Raine de la Universidad del Sur de California en Los Ángeles piensa que ha hallado un posible

marcador biológico. En 1997, basándose en un estudio longitudinal de 1 800 niños de la República de Mauricio, informó en la revista *Child and Adolescent Psychiatry* que había una fuerte correlación entre el bajo ritmo cardiaco en niños varones de tres años –que se sospechaba que reflejaba una reducida reactividad autónoma– y su posterior comportamiento antisocial como adolescentes. Un umbral alto de reacción ante amenazas físicas o sociales puede contribuir a la “temeridad”, lo que a su vez inhibe el aprendizaje de inhibiciones sociales normales, indica Raine.

Susman, de la Universidad Estatal de Pensilvania, ha obtenido resultados similares. Luego de un estudio realizado en 1997, dio a conocer que los adolescentes que habían tenido bajos niveles de cortisol antes de un generador de estrés físico anticipado mostraron un mayor comportamiento antisocial un año después. Considera que estos individuos son incapaces de “anticipar” el estrés. “No son buenos para planear o regular”, comenta, de modo “que no anticipan el miedo”. Es posible que los varones tengan una mayor tendencia a la hipoactivación del sistema de respuesta al estrés y las mujeres a la hiperactivación, especula Susman.

Trastorno del pensamiento

Las diferencias entre sexos también se extienden a las funciones cognitivas como la memoria, la atención y la percepción. El cerebro masculino está más lateralizado, lo que significa que las funciones corticales superiores tienden a centrarse en el hemisferio derecho o izquierdo del cerebro, afirma la epidemióloga genética Kathleen Merikangas, del NIMH, mientras que en las mujeres hay un mayor “diálogo” entre hemisferios y, por ende, mayor redundancia. Esto lo demuestra el hecho de que las mujeres tienen más probabilidades que los varones de recuperar el lenguaje luego de un derrame en el hemisferio izquierdo, donde se ubica el centro del lenguaje.

Esta redundancia también puede ser de protección para las niñas, que tienen índices mucho menores que los niños de trastornos infantiles del desarrollo y

mentales, entre ellos, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el autismo, observa la psiquiatra Raquel Gur, de la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. Añade que también el estrógeno parece tener efectos neuroprotectores de acuerdo con los resultados de investigaciones en lesiones cerebrales, epilepsia y deterioro cognitivo con la edad.

Gur señala que estas diferencias también parecen obrar en contra de los hombres que padecen esquizofrenia, la más compleja y devastadora de todas las enfermedades mentales. Más hombres que mujeres tienen esquizofrenia y muestran síntomas más tempranos y severos, comenta la psiquiatra Jill Goldstein, de la Universidad de Harvard. En una comparación de ecografías cerebrales de hombres y mujeres con esquizofrenia, Goldstein observó que los hombres tienden a tener un mayor déficit que las mujeres en atención, lenguaje, percepción visoespacial y otras áreas regidas por la corteza, como el olfato y las habilidades motoras. También hay áreas que ella y otros colegas han identificado que presentan dimorfismo sexual en sujetos normales. Goldstein opina que todos estos déficit se inician en la etapa prenatal durante el periodo de diferenciación sexual del cerebro.

Los investigadores aún se muestran cautelosos sobre sus conclusiones. Pese a las evidencias de un “enorme número... de diferencias entre los cerebros de hombres y mujeres”, indica Altemus, de la Universidad de Cornell, “es difícil saber cuáles son funcionalmente relevantes”. No obstante, los tiempos han cambiado, observa Goldstein: “Durante muchos años ni siquiera se nos permitió decir que había diferencias sexuales en el cerebro”.

Traducción: Virginia Aguirre.

Reprinted with permission from *Science/AAAS*. The following is not an official Spanish translation by the staff of *Science*, not is it endorsed by *Science* as accurate. Rather, this translation is entirely that of *Este País*. In crucial matters please refer to the official English language version originally printed in *Science*.

