

Monografía

Las diferencias anatómicas cerebrales que implican diferencias funcionales (1a de dos partes)

Leticia Parra Gámez,¹ Alfonso Alejandro García Hidalgo,² Sandra Ortiz Vázquez,³ Daniela Pérez Sámano,³ Jerath Nájera Reyes,³ Norma Eliane Basurto Acevedo,³ Val E Espinoza Chávez,⁴ R Ixel Rivas Bucio⁴

¹ Departamento de Anatomía.

² Técnico Académico Departamento de Anatomía.

³ Estudiante de 3er año de la Carrera de Médico Cirujano.

⁴ Estudiante de Servicio Social de la Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM.

Las diferencias en la apariencia externa entre individuos de una misma especie según sean macho o hembra, de acuerdo pueden ser muy diversas. Las causas indican ingerencia genética, hormonal y ambiental que al interaccionar dan como resultado el dimorfismo biológico. Esta revisión pretende resumir algunas de las características particulares tomando ejemplos de funciones cerebrales como el resultado de diferencias anatómicas, neuroquímicas y finalmente conductuales en el hombre y en algunos mamíferos.

El dimorfismo sexual ejemplo del dimorfismo biológico

Basta con observar al cuerpo de un hombre y una mujer para darnos cuenta de que existen obvias diferencias, pero su conformación externa sólo es el comienzo. Existen diferencias en la conducta, en las habilidades manuales, en la respuesta a diferentes estímulos, en la reproducción, por sólo mencionar algunas. Todo esto lo podemos englobar en términos de dimorfismo sexual, que se refiere a las diferencias morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y conductuales entre machos y hembras de una misma especie.¹ En 1980 Goy y McEwen lo definen como diferencias cualitativas y cuantitativas en estructura y función entre machos y hembras.² Cabe destacar que muchos autores prefieren este concepto sólo para distinguir diferencias estructurales.

El término: *Diergismo sexual* es acuñado para caracterizar únicamente las diferencias sexuales en funciones bioquímicas y fisiológicas, enfatizando que el dimorfismo a menudo produce el diergismo, y que la edad, hormonas, medio ambiente y particularidades genéticas contribuyen para establecer las diferencias. Aunque entre uno y otro concepto no existen límites muy claros, se propone que el diergismo es el resultado del dimorfismo, lo cual expresa diferencias funcionales y conductuales.² No obstante, en este texto se utilizará la expresión de dimorfismo para describir las diferencias anatómicas, bioquímicas, genéticas, histoló-

gicas, funcionales y finalmente conductuales que distinguen a ambos sexos.

La determinación del sexo se inicia con la fertilización del óvulo y el periodo de diferenciación gonadal antecede a la diferenciación del sistema nervioso central, evento reconocido como diferenciación sexual cerebral.

En muchas especies de mamíferos el cerebro es intrínsecamente femenino (o, quizás, neutro). Las características masculinas de estructura y función se imponen al sistema nervioso central en desarrollo por acción de hormonas testiculares durante un periodo específico, o muy posiblemente durante varios periodos críticos del desarrollo. Aunque se han identificado muchas diferencias sexuales de la estructura del sistema nervioso central directamente dependientes a las hormonas, el significado funcional de un gran número de ellas nos es desconocido.³

La primera manifestación del dimorfismo lo observamos en la fecundación, donde ocurre la determinación del sexo genético. El brazo corto del cromosoma Y contiene uno o varios genes, conocidos como factor determinante del testículo (FDT), que es responsable de la diferenciación de la gónada indiferenciada. Durante este periodo comienzan a presentarse los productos del gen Sry con localización en el cromosoma Yp. Las influencias ocasionadas por la expresión de dichos productos serán las responsables del desarrollo de la gónada indiferenciada en un testículo. Por lo tanto, durante el periodo prenatal las hormonas sexuales organizan la asignación de un sexo. Despues de la determinación del sexo gonadal, las hormonas circulantes producidas por ésta, provocarán la diferenciación de los genitales externos e internos. Más tarde, las hormonas gonadales en conjunto con las demás hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-gónada conducirán el proceso de diferenciación de los caracteres sexuales secundarios en mujeres y hombres. Por lo tanto, durante el periodo prenatal las hormonas sexuales organizan la asignación de un sexo, macho o hembra, y durante la

pubertad las hormonas sexuales median la aparición de características secundarias y nos proporcionan la capacidad de reproducción.⁵ Al mismo tiempo en el cerebro, el órgano más complejo de nuestro cuerpo, también sufre una diferenciación sexual, en donde el resultado es la formación de encéfalos femeninos y masculinos con algunos aspectos diferentes, debido a la acción hormonal que ejercen sus efectos permanentes en el sistema nervioso central en desarrollo además de efectos transitorios en el adulto. De este modo, se considera que la mayoría de las diferencias sexualmente dimórficas en los encéfalos surgen por las acciones hormonales reguladas por la expresión genética, sin olvidar que el entorno y la edad son factores determinantes de dichas diferencias.^{4,5} En el conocimiento e investigación de estos temas contamos con amplia evidencia experimental en donde los modelos murinos constituyen la herramienta experimental más utilizada. Las estructuras sexualmente heterogéneas en el encéfalo de los roedores están relacionadas con funciones cognoscitivas y conductas sexuales. En la rata, es posible citar algunos ejemplos de conductas reflejas sexualmente dimórficas que están relacionadas con el acto sexual, como son la preparación de los genitales durante el acto sexual, la posición estereotipada adoptada durante el coito y el impulso sexual. Sin embargo, en humanos y primates, las diferencias estructurales son menos pronunciadas que en la rata, y como consecuencia ni los dimorfismos sexuales del encéfalo humano ni su significación funcional están del todo establecidos.⁴ No obstante, al observar la conducta de los individuos, es lógico inferir que si mujeres y hombres presentan diferencias conductuales y cognitivas, dichas diferencias también deben presentarse a un nivel anatómico, bioquímico, histológico y fisiológico en el SNC.

Diferencias cognitivas relacionadas al sexo

La revisión de diferentes sistemas con dimorfismo funcional, tanto en humanos como en modelos animales, ofrecen la posibilidad de entender las diferencias de respuesta y comportamiento desigual entre géneros.

El cerebro, la parte más grande del encéfalo, consta de dos hemisferios cerebrales conectados por el cuerpo calloso.^{6,7} Los hemisferios están separados por una hendidura profunda, la cisura longitudinal, hacia la cual se proyecta a la hoz del cerebro.

En condiciones normales el cerebro funciona como un todo armónico y unitario gracias a que ambos hemisferios están comunicados por el sistema comisural.⁸ No debe olvidarse que cada hemisferio está especializado en la realización de aspectos particulares de la actividad global del cerebro⁹ como se exemplifica en la figura 1.

De igual forma existen ciertas áreas corticales especializadas que realizan funciones específicas, como por ejem-

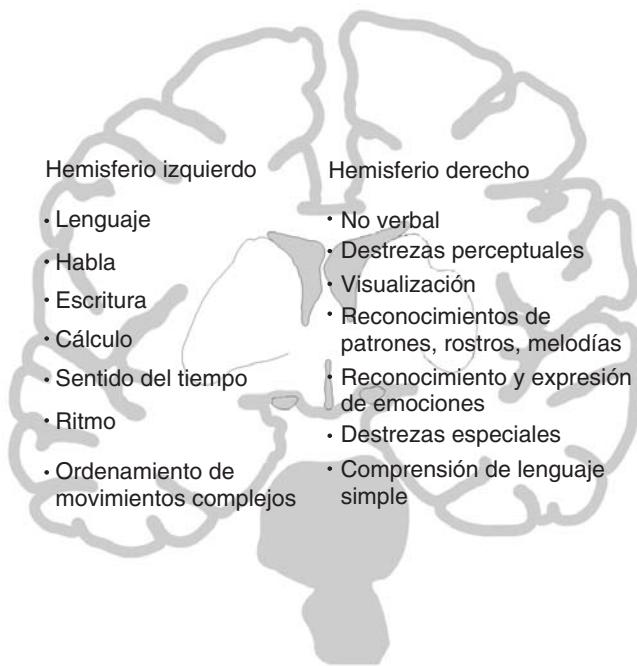


Figura 1.

pto áreas motoras y sensitivas primarias y secundarias, área auditiva primaria y secundaria y las áreas visuales entre otras. También existen áreas que no encajan dentro de las rígidas categorías. Estas áreas de asociación reciben y analizan simultáneamente las señales de múltiples regiones corticales.¹⁰

Existen varios cientos de trabajos de investigación que apoyan el dimorfismo de la corteza entre el hombre y la mujer. La densidad neuronal en la corteza es más alta y de mayor diámetro craneal en hombres frente a un incremento recíproco de neurópilo y procesos neuronales en las mujeres.⁷ Tanto la cantidad de neuronas como neurópilo aportan al grosor de la corteza, en este caso vemos que sería muy difícil estudiar el grosor de la corteza, pues mientras uno tiene mayor número de células, otro mayores procesos neurales. Es por esto que los investigadores han apuntado no tanto a estudiar el grosor, sino a la arquitectura de la corteza.¹⁰ Por otro lado, las diferencias entre la corteza derecha e izquierda son comunes en el sexo masculino, en tanto que en el caso femenino no se evidencian dichas asimetrías.

Algunos aprovechan dichas evidencias para explicar mejor desempeño en algunas capacidades cognitivas y habilidades entre hombres y mujeres, por ejemplo: Los hombres y los niños sobresalen en las capacidades viso-espaciales, las cuales son realizadas principalmente por el hemisferio derecho. Asimismo, las mujeres desempeñan más exitosamente habilidades del lenguaje, lo cual resulta dra-

mático durante los primeros años de vida; en la adolescencia estas diferencias entre sexos tienden a disminuir, pues el ambiente ayuda a superar esta aparente desventaja para el sexo masculino.⁸ Actualmente se piensa que las capacidades lingüísticas y espaciales son más asimétricas en el hombre, teniendo como responsable del lenguaje al hemisferio izquierdo y el reconocimiento espacial al derecho. En las mujeres ambas capacidades están distribuidas más simétricamente entre ambos hemisferios. Los datos que indican una menor asimetría del lenguaje y de las aptitudes espaciales en la mujer provienen del estudio de observaciones clínicas y del comportamiento de individuos sanos utilizando las técnicas de estimulación diótica y bimanual.⁸

Una de las áreas con un dimorfismo más acentuado es la corteza del lóbulo temporal, principalmente la del hemisferio izquierdo, ésta es más ancha y larga en masculinos que en femeninos; curiosamente ahí se encuentra el área de Wernicke «el área sensitiva del lenguaje». Esto tal vez parezca contradictorio, pues se esperaría que la corteza femenina fuera más grande o por lo menos igual que la masculina. No obstante, recordemos que la función hemisférica está más lateralizada en los hombres, por lo que se observa el desarrollo de más áreas de lenguaje en el hemisferio dominante, en cambio en las mujeres ambos hemisferios pueden procesar la información necesaria para la capacidad lingüística. Por otro lado, se ha demostrado que en áreas de lenguaje existe mayor arborización dendrítica en hembras que machos, por ejemplo en las áreas de Wernicke y Broca.¹⁰ En contraste, la región cortical menos dimórfica es la del lóbulo occipital, al parecer en esta región existen pocos receptores a hormonas esteroideas.¹¹

En cuanto al cuerpo calloso, existen datos contradictorios, a la luz de la evidencia actual se ha apoyado que su parte posterior –el esplenio– es más bulboso y significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. Actualmente varios autores describen que en relación con el tamaño cerebral los hombres tienen un cuerpo calloso mayor. La comisura blanca anterior es el 12% mayor en las mujeres que en los hombres y la adherencia intertalámica está presente en el 78% de las mujeres frente al 68% de los varones.⁸

Utilizando una prueba de cognición en 114 individuos, Davatzikos y Resnick¹¹ obtienen correlaciones entre el tamaño del esplenio y mejor desempeño en esta prueba, argumentando que como las mujeres tienen una representación bilateral hemisférica mayor, es decir, un mayor tamaño del cuerpo calloso, esto facilitaría la transmisión interhemisférica entre ambos hemisferios. En hombres, el mismo estudio demostró que aunque el cuerpo calloso sea más grande esto no influía en los resultados de la prueba de cognición, argumentando mayor lateralización con lo que cada hemisferio «hace su trabajo».

El sistema límbico, otro blanco del dimorfismo biológico

De todas las estructuras subcorticales, la amígdala es la que se ha relacionado de un modo más consistente con la emoción, tanto en animales como en humanos. El complejo amigdalino se localiza en la profundidad de los lóbulos temporales, formando parte del sistema límbico. Está integrado por una serie de núcleos con distintos atributos funcionales y su papel principal es dar significado emocional a los estímulos que recibe.¹² Una conducta muy relacionada al género es la conducta agresiva, la mayor tendencia hacia la conducta agresiva en los machos, tanto de la especie humana como de otras especies, sugiere la existencia de un determinante constitucional de la agresión. Existen modelos sociales, endocrinológicos y neuroquímicos que pretenden dar una explicación a la génesis de la conducta agresiva.¹³

Estudios recientes realizados en animales de laboratorio han puesto de manifiesto que la conducta agresiva y antisocial con frecuencia se asocia a una disminución de la actividad de las neuronas serotonérgicas.¹⁴

Datos recientes sugieren que existe una relación entre el manejo de las emociones y el tamaño de la corteza orbitofrontal y la amígdala entre sexos, siendo esta última mayor en hombres en lo que respecta al volumen, área, peso y número celular (principalmente en la amígdala medial), a diferencia de la corteza orbitofrontal, la cual es de mayor tamaño en mujeres. Se ha visto también que las mujeres activan la corteza orbitofrontal y la amígdala de manera selectiva al observar caras de ira, mientras que los hombres muestran un patrón menos discriminativo de activación.

Dentro de este mismo modelo explicativo se incluye el hecho de que en la región posterodorsal de la amígdala medial (MePD) se ha encontrado un mayor número de células inmunopositivas a vasopresina en la rata macho que en las hembras. Las diferencias sexuales en fibras que transportan vasopresina están muy correlacionadas con agresividad entre machos. Al inyectar vasopresina en el septum lateral y sobre la amígdala medial, la agresividad entre machos se desencadena, por lo que se piensa que la mayor densidad de fibras de vasopresina en el septum lateral de machos encaja con niveles mayores de la agresión de éstos.¹⁵

Las hormonas esteroideas, como la testosterona, influyen en la conducta agresiva. Se ha demostrado que la presencia de andrógenos durante la gestación es crucial para desarrollar comportamientos agresivos en diversas especies. La agresión entre machos comienza también alrededor del inicio de la pubertad, lo cual indica que esta conducta está controlada por circuitos neurales estimulados por los andrógenos.¹⁶

Son interesantes los estudios realizados en los que se describe que tras someter a ratas preñadas a diversos agentes estresantes durante el periodo de gestación, sus niveles de

testosterona y los de los fetos aumentan, lo que se asocia a un incremento de la conducta agresiva postnatal.¹⁷

Lateralización de la amígdala y memoria emocional

La amígdala es necesaria para el mantenimiento de memoria a largo plazo que se asocia con eventos emocionalmente trascendentales. Muchos estudios psicológicos reportan que existen diferencias en cuanto al procesamiento de la memoria emocional de hombres y mujeres. Por ejemplo, las mujeres son capaces de recordar mayor número de eventos emocionales y de forma más rápida que los hombres, además de que los evocan de una manera más vívida e intensa.¹⁸

Estudios que utilizan técnicas de neuroimagen como la tomografía de emisión de positrones (TEP) han demostrado que la activación de la amígdala se encuentra lateralizada dependiente del género. En un grupo de hombres a los que se les pidió evocar recuerdos aversivos y de alto impacto emocional, se demostró la existencia de un paralelismo casi total entre la activación de la amígdala derecha y el recuerdo de imágenes emocionalmente fuertes, mientras que en el grupo compuesto por mujeres hubo mayor actividad de la amígdala izquierda.

La hipótesis que intenta explicar porqué las mujeres recuerdan sus experiencias emocionales con mayor facilidad e intensidad que los hombres se basa en que las regiones cerebrales involucradas en el origen de las reacciones somáticas en las mujeres coinciden con las que tienen que ver con el procesamiento de la memoria emocional.¹⁹

Otros estudios que confirman la existencia de diferencias en la lateralización de la amígdala de acuerdo al género para el procesamiento de la memoria emocional, son los que se han construido sobre la respuesta a las expresiones faciales. Empleando resonancia magnética nuclear funcional se encontró que la amígdala izquierda se activó más en mujeres cuando recordaban caras femeninas con expresión de miedo, mientras que en los hombres la amígdala derecha se relacionó más con la evocación de caras masculinas temerosas.²⁰

Una región que se asocia altamente con la memoria emocional es el hipocampo. Existen muchas evidencias que demuestran diferencias anatómicas y de neurotransmisión, así como de la reactividad frente a situaciones de estrés entre géneros. Estudios con resonancia magnética muestran que el hipocampo es más grande en la mujer que en el hombre, en proporción al tamaño del cerebro. En modelos experimentales utilizando ratas, el volumen de la región CA1 y el número de células piramidales que contiene es más denso en machos que en hembras, así como también la densidad de neuronas en el giro dentado. En cuanto a la respuesta al estrés, algunos estudios demuestran que frente a situaciones estresantes que implican un aprendizaje, la densidad de es-

pinas dendríticas en el macho se incrementa, mientras que en la hembra ocurre lo contrario.²¹

De todos estos datos surgen nuevas vías para intentar comprender las bases de entidades clínicas donde la prevalencia en mujeres prácticamente dobla a la de los hombres, como el trastorno por estrés postraumático o la depresión. Un posible efecto de la tendencia que tienen las mujeres a almacenar intensa memoria emocional es que los recuerdos negativos están más presentes y contribuyen de este modo al desarrollo de sentimientos de autodestrucción y pesimismo, lo cual puede explicar que las mujeres sean más propensas a la depresión y a otros trastornos afectivos.²²

La amígdala y el deseo sexual

Los hombres están generalmente más interesados y tienen una mayor respuesta frente a la representación visual que despierta los estímulos sexuales, en comparación con las mujeres. Científicos de la Universidad de Emory en Atlanta utilizaron la resonancia magnética funcional para mostrar que la amígdala medial y el hipotálamo se encuentran más activados en los hombres que en las mujeres al ver estímulos sexuales idénticos.²³

Los autores concluyen que estos resultados indican que la amígdala media la diferencia de género en lo que al apetito sexual se refiere y que la amígdala humana puede también mediar el papel de los estímulos visuales en el comportamiento sexual masculino, de un modo paralelo a los resultados previos en animales.²⁴

Por último, podemos concluir que la amígdala de hombres y mujeres tiene importantes diferencias estructurales que al parecer influyen en el patrón de activación lateralizada que se puede observar mediante estudios de neuroimagen. Esta región del cerebro posee una alta concentración de receptores para hormonas sexuales, lo cual sugiere que las hormonas en ambos sexos juegan un papel fundamental para determinar el tamaño de la estructura durante el desarrollo cerebral.

Referencias

1. Herrera GH, Vergara OM, Rosado GA et al. Sexual differentiation in the central nervous system. *Vet Mex* 2005; 36(3): 339-360.
2. Tobet SA, Fox TO. Sex differences in neuronal morphology influenced hormonally throughout life. In: *Sexual differentiation: handbook of behavioral neurobiology*. Vol 11 (Gerall AA, Moltz H, Ward IL, eds), New York: Plenum. 1992: 41-83.
3. Carlson B. *Embriología humana y biología del desarrollo*. 3^a ed. Madrid: Elsevier. 2005: 233-275.
4. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. *Principios de neurociencias*. 1^a ed. Madrid: McGraw-Hill. 2000: 1131-1148.
5. Gilbert S. *Biología del desarrollo*. 7^a ed. Panamericana. 2005: 585-609.
6. Snell R. *Neuroanatomía clínica*. 5^a ed. Buenos Aires: Panamericana. 2003: 248-280.

7. Afifi A, Bergman R. Neuroanatomía funcional: texto y atlas. 2^a ed. México: McGraw-Hill. 2006: 228-256.
8. Gil-Verona J y cols. Diferencias sexuales en el sistema nervioso humano. Una revisión desde el punto de vista psiconeuroológico. RIPCS. 2003; 3(2): 351-361.
9. Coon D. Fundamentos de psicología. 10^a ed. Australia: Thomson. 2005: 54-88.
10. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. 11^a ed. Madrid: Elsevier. 2006: 714-727.
11. Davatzikos C, Resnick S. Sex differences in anatomic measures of interhemispheric connectivity: correlations with cognition in women but not men. *Cerebral Cortex* 1998; 8: 635-640.
12. LeDoux JE. Emotion. In: F. Plum (Ed.). *Handbook of physiology* (Section 1). The nervous system. Vol. 5: Higher functions of the brain. Bethesda: American Physiology Society. 1987.
13. Dolan M, Anderson IM, Deakin JF. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Vr J Psychiatry* 2001; 178: 352-359.
14. Kavoussi R, Armstead P, Coccaro E. The neurobiology of aggression. *Psychiatry Clin North Am* 1997; 20(2): 395-403.
15. Davidson JM. Characteristics of sex behavior in male rats following castration. *Aim Behav* 1966; 14: 266-72.
16. Floody OR, Pfaff DW. Steroid hormones and aggressive behavior: approaches to the study of hormone sensitive brain mechanisms for behavior. *Aggression* 1972; 52: 149-184.
17. Vom Saal ES. Prenatal exposure to androgen influence morphology and aggressive behavior of male and female mice. *Horm Behav* 1979; 12: 1-15.
18. Seidritz L, Diener E. Sex differences in the recall of affective experiences. *J Pers Soc Psychol* 1998; 74: 262-71.
19. Cahill L, Haier RJ, White NS. Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol Learn Mem* 2001; 75: 1-9.
20. Adolphs R, Tranel D, Damasio H. Fear and the human amygdala. *J Neuroscience* 1995; 13: 5879-5891.
21. Cahili L. Why sex matters for neuroscience. *Nature Rev-Neuroscience* 2006; 7: 477-484.
22. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 545-74.
23. Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K. Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 2004; 7(4): 325-6.
24. Symons D. *The evolution of human sexuality*. Oxford, UK: Oxford University Press. 1979.