

Hormonas, cerebro y conducta. Notas para la práctica de la Psicología en la Endocrinología

Hormones, brain and behavior. Notes on the psychology practice in the field of Endocrinology

MSc. Lic. Alina Wong Carriera,^I Dr. C. Miguel Ángel Álvarez González^{II}

^IUniversidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II}Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las prácticas de los psicólogos en el campo de la Endocrinología y las de los propios endocrinólogos, requieren un mínimo de conocimientos sobre los efectos conductuales no endocrinos de las hormonas. La temporalidad es un concepto clave en Neurobiología, hecho que puede observarse con claridad en el efecto de las hormonas sobre la conducta, al tratarse de acciones moduladas por el período de maduración del sistema nervioso en que se ejercen. El mecanismo neural que facilita la ocurrencia de estas acciones en el tiempo es la plasticidad cerebral. Las hormonas, en su condición de factores epigenéticos, influyen en la conducta mediante los procesos de plasticidad, y provocan dos efectos principales: el organizador y el activador. El primero se refiere a la capacidad de las hormonas de influir en la citoarquitectura y estructura del cerebro de manera permanente durante el desarrollo, desde el período fetal hasta el final de la adolescencia, aunque algunos estudios sugieren que este efecto se mantiene más allá del período de la pubertad. El activador se relaciona con la activación de células diana para facilitar conductas en contextos específicos. Se trata de influencias transitorias, puntuales, que dependen de la concentración de las hormonas en cada instante. Solo conociendo la compleja relación entre el sustrato neural, las condiciones hormonales y el grado de maduración del sistema nervioso en general, y del cerebro en particular, se pueden diseñar estrategias terapéuticas correctas. El desconocimiento de estas interrelaciones lleva al riesgo de trabajar solo con la subjetividad del paciente y desconocer sus potencialidades y limitaciones.

Palabras clave: cerebro, hormonas, plasticidad.

ABSTRACT

The practice of psychologists in the field of endocrinology and that of the endocrinologists as such require a minimum level of knowledge on the non-endocrine behavioral effects of hormones.

Temporality is a key concept in neurobiology, a fact that can also be clearly observed in the effect of hormones on behavior, since it has to do with actions modulated by the period of maturation of the nervous system. The neural mechanism facilitating the occurrence of these actions in time is the brain plasticity. Hormones as epigenetic factors influence the behavior through the plasticity processes and then cause two main effects, that is, the organizing and the activating ones. The organizing effect refers to the hormone capacity of influencing the cytoarchitecture and the structure of the brain in a permanent way during the development from the fetal phase to the end of adolescence, although some studies suggest that this effect is kept beyond the pubertal period. The activating effect relates to the activation of target cells to facilitate behaviors under specific settings. It is about transient and point influences that are dependent on the concentration of hormones at a moment. Knowing the complex relation between neural substrate, the hormonal conditions and the level of maturation of the nervous system in general and of the brain in particular makes it possible to design correct therapeutic strategies. The lack of knowledge about these interrelations leads to the risk of working just with the patient's subjectivity while ignoring his/her potentialities and limitations.

Key words: brain, hormones, plasticity.

INTRODUCCIÓN

Las prácticas de los psicólogos en el campo de la Endocrinología y las de los propios endocrinólogos, requieren un mínimo de conocimientos sobre los efectos conductuales no endocrinos de las hormonas. El cerebro es un sistema complejo liberador y receptor de hormonas, cuyas manifestaciones solo recientemente comienzan a conocerse de manera incompleta. Este breve trabajo tiene el propósito de servir como guía elemental a los profesionales afines a la Endocrinología, sobre el estado del conocimiento de las relaciones entre hormonas, cerebro y conducta.

Antecedentes

El conocimiento de las bases neurales de los procesos cognitivos es una de las áreas fundamentales de investigación en las neurociencias contemporáneas. Esto ocurre a pesar de que el cerebro es un órgano diana de moléculas, y como tal, está sujeto a la influencia de las hormonas con efecto modulador sobre procesos cognitivos básicos. Las redes neurales no son instalaciones de cableado permanentes, sino vías para la transmisión de señales químicas mediante mensajeros moleculares. Estas señales son las que permiten el aprendizaje continuo del medio que nos rodea.

El sistema neuroendocrino está formado por vías de transmisión neural y molecular. Constituye un dispositivo central clave, entendido como conjunto de células y circuitos que regulan las funciones necesarias para la conducta coordinada del organismo en su totalidad.¹ La información disponible sobre las relaciones entre hormonas, cerebro y conducta proviene de cuatro fuentes. Cada una de ellas presenta ventajas y limitaciones:

- Experimentación animal: este tipo de estudio garantiza un control riguroso de las variables y de las condiciones experimentales, sin imponer mayores restricciones bioéticas, pero los resultados son muy variables entre las especies debido a los diferentes patrones de respuesta hormonal. Además, supone el riesgo de la generalización simplista de conclusiones obtenidas con modelos animales a procesos psicológicos equiparables en los humanos.

- Enfermedades y trastornos hormonales en humanos: determinadas condiciones hormonales patológicas o cambios hormonales propios de etapas de la vida, ofrecen la posibilidad de observar y evaluar conductas particulares asociadas. Estos casos, verdaderos experimentos naturales, han permitido identificar efectos de las hormonas en la conducta.
- Estudios experimentales con humanos sanos: empleado con menor frecuencia, método, que si bien puede garantizar las condiciones óptimas de control, tiene barreras éticas obvias.
- Estudios de personas sanas en las que el género sea una variable de clasificación: estas investigaciones permiten conocer el efecto de las hormonas sexuales en la conducta.

Mecanismos

La temporalidad es un concepto clave en Neurobiología.^{2,3} Este hecho puede observarse con claridad en el efecto de las hormonas sobre la conducta, al tratarse de acciones moduladas por el período de maduración del sistema nervioso en que se ejercen.

El mecanismo neural que facilita la ocurrencia de estas acciones en el tiempo es la plasticidad cerebral. Es una propiedad del sistema nervioso que le permite escapar de las restricciones de su propio genoma, y por ende, adaptarse a las presiones ambientales, los cambios fisiológicos y la experiencia. El concepto de plasticidad fue introducido por *Hebb* en 1949⁴ con la formulación siguiente: "En un espacio sináptico, el contacto entre el axón presináptico y la neurona postináptica se refuerza cuando el axón presináptico está activo, al mismo tiempo que la neurona postsináptica está activada por otros *inputs*. Esta coincidencia temporal induce una reorganización de los circuitos neurales preexistentes".

Los reforzamientos de contactos pre y pos sinápticos en determinadas circunstancias temporales ocurren a lo largo de todo el ciclo vital. De manera esquemática pueden dividirse en tres tipos fundamentales: plasticidad independiente de la experiencia, plasticidad expectante de la experiencia y plasticidad dependiente de la experiencia.⁵⁻⁷

La plasticidad independiente de la experiencia se manifiesta en un período comprendido desde las primeras semanas de la concepción, hasta aproximadamente los 7 meses de vida fetal. Durante este período ocurren los procesos de proliferación, migración, diferenciación, crecimiento neurítico, axonal y dendrítico. Son los llamados procesos de actividad independiente, porque en general la actividad neuronal (transmisión de información entre los extremos pre y pos sinápticos, mediante potenciales de acción y liberación de neurotransmisores) no es necesaria para que acontezcan. Los mensajes para la diferenciación y la guía axonal se dan por señales moleculares estables.⁸ El segundo tipo de plasticidad, la expectante de la experiencia, comprende la sinaptogénesis y la estabilización de los circuitos neurales mediante el podado neuronal. No tiene una cota superior bien definida, sino que está condicionada por los llamados períodos sensibles, que pueden ser específicos para módulos cognitivos diferentes. Este tipo de plasticidad, como su nombre lo indica, se expresa estructural y funcionalmente ante la exposición a determinadas condiciones ambientales. Si estas últimas no ocurren con la cualidad requerida o en la ventana temporal adecuada, los procesos correspondientes al tipo de plasticidad en cuestión no se expresan, o se hacen incorrectamente. La plasticidad expectante de la experiencia es responsable del refinamiento de las conexiones neurales iniciales, y facilita la maduración cerebral. La configuración cerebral primaria, tanto cortical como subcortical es imprecisa. Es necesario un complejo proceso de selección y elaboración neural, es decir, de remodelado continuo de axones y de dendritas. Los procesos de remodelado de las conexiones neurales son efectuados mediante la propia influencia de la actividad neuronal, por lo que se denominan actividad dependiente. Así, el diseño maduro de los circuitos neurales dependerá de la actividad electroquímica neuronal, que realizará el cableado preciso mediante la adición de conexiones eficientes y la eliminación de las superfluas.

Finalmente, la plasticidad dependiente de la experiencia, se expresa de manera continua, y es la que permite el aprendizaje durante toda la vida. Refiere la ocurrencia de procesos neurales que hacen

posible la adaptación activa del individuo a los cambios del ambiente. Permanece incluso en las edades más avanzadas. El efecto de las hormonas en la conducta tiene lugar, entonces, de acuerdo con la fase del ciclo vital en que se encuentre el organismo, y los tipos de plasticidad cerebral predominante durante esta. La influencia hormonal es, por tanto, epigenética.^{9,10}

Como cada gen no codifica automáticamente una proteína, no actúa de forma independiente, sino en conjunto con otras fuentes de información para especificar las características del individuo. De este modo, la expresión genética es influida por factores ambientales que incluyen el medio interno del propio organismo. Por ejemplo, las hormonas que circulan en la sangre pueden activar o no la expresión de ciertos genes, pero a su vez la concentración de hormonas está condicionada por elementos como la nutrición y el *stress*.

Las hormonas, en su condición de factores epigenéticos, influyen en la conducta mediante los procesos de plasticidad, y provocan dos efectos principales: el organizador y el activador.^{11,12} Esta clasificación es imperfecta, pues en algunas situaciones puede existir un solapamiento de efectos, pero mantiene su utilidad con fines didácticos. En alguna medida recicla el debate sobre la relación dialéctica entre estructura o forma y función, uno de los problemas más trabajados en filosofía de la Biología.

A continuación se refieren conocimientos bien establecidos acerca del efecto de algunas hormonas sobre la conducta. Dado el carácter sistémico de la acción hormonal, probablemente la lista de hormonas, neurotransmisores y neuromoduladores con efecto sobre los procesos psicológicos, sea mucho más amplia. Mas, siguiendo los propósitos de esta breve revisión, solo se describirán los efectos moleculares más conocidos.

Efecto organizador

Antes del nacimiento ya comienzan las influencias hormonales en el cerebro. Alrededor de la séptima semana de gestación, los testículos comienzan su actividad hormonal, lo que produce una diferencia sustancial en la concentración de hormonas entre los sexos.

El efecto organizador se refiere a la capacidad de las hormonas de influir en la citoarquitectura y estructura del cerebro de manera permanente durante el desarrollo, desde el período fetal hasta el final de la adolescencia, aunque algunos estudios sugieren que este efecto se mantiene más allá del período de la pubertad.

Inicialmente, *Phoenix*¹³ propuso que la conducta sexual típica del adulto (efecto activador) estaba programada y organizada por las hormonas esteroideas que actuaban sobre el sistema nervioso durante el período sensible del inicio del desarrollo (efecto organizador), razón por la cual desde el nacimiento existe un dimorfismo sexual funcional en el cerebro que tiene su expresión en diferentes habilidades cognitivas. Si bien las pruebas de inteligencia muestran igualdad de rendimiento intelectual general entre los sexos, los componentes de este rendimiento son diferentes. Numerosos estudios¹⁴⁻²⁴ han demostrado que el cerebro del varón tiene mejores rendimientos en tareas que exigen inteligencia para el manejo del espacio. Esta habilidad se evalúa mediante *tests* en los que el sujeto debe imaginar la rotación de un objeto, o cómo se vería un objeto desde una perspectiva diferente. La superioridad masculina en inteligencia espacial es un rasgo consistente a través de culturas occidentales y orientales, lo que sugiere que sea una propiedad congénitamente determinada. El sexo femenino, por su parte, se ve favorecido en habilidades cognitivas de tipo verbal, que incluyen mejor uso de la gramática, la tasa de adquisición del lenguaje en la niñez y la habilidad para la comprensión del lenguaje. Otras habilidades cognitivas que muestran diferencias por sexo son las motrices: el sexo femenino supera ampliamente al masculino en rapidez y agilidad en la psicomotricidad fina.

Dos paradigmas en el estudio del efecto organizador sobre la cognición se encuentran en las condiciones de hiperplasia adrenal congénita (HAC) y síndrome de insensibilidad al andrógeno (SIA). La HAC es una enfermedad en la que durante la vida fetal se produce un aumento de la producción

de hormonas de la corteza de las glándulas suprarrenales. En condiciones normales, estas glándulas segregan pequeñas cantidades de andrógenos. Si el feto es varón, el medio hormonal en el que se desarrolla el cerebro está armónico con su sexo gonadal. Sin embargo, si el feto es hembra, se produce uno de los ya mencionados experimentos naturales, porque el cerebro de la niña se ve sometido en una etapa crítica de su maduración, a una influencia hormonal típicamente masculina.^{25,26} Estas pacientes presentan un patrón cognitivo característico de los niños. Por otra parte, el SIA demuestra cómo el cerebro de un individuo con cariotipo XY, si no recibe un efecto androgenizante por deficiencia de la enzima 17-hidroxilasa, manifestará un patrón cognitivo y conductual femenino.²⁷

El efecto organizacional puede observarse también independiente del género, por ejemplo, en la acción de las hormonas tiroideas sobre la conducta. Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo de la neurona durante los últimos meses de la vida fetal y el primer año de vida. De producirse una carencia, se compromete la estructura y funciones de la red neuronal, y sobreviene un tipo de retraso mental llamado cretinismo. En la actualidad, esta devastadora condición se previene si inmediatamente después del nacimiento se diagnostica la carencia hormonal y se suministra al neonato una terapia hormonal sustitutiva que reemplace la función deficitaria de la glándula tiroides. No obstante, existe un patrón cognitivo subclínico en estos pacientes, quienes, si bien logran cocientes de inteligencia en rango normal, presentan deficiencias leves en los procesos cognitivos de atención sostenida y control inhibitorio.²⁸⁻³⁷

Efecto activador

El efecto activador se relaciona con la activación de células diana para facilitar conductas en contextos específicos. Se trata de influencias transitorias, puntuales, determinadas por la concentración de las hormonas en cada instante.

El cerebro maduro depende también de un suministro adecuado de mediadores químicos para su funcionamiento. En este sentido, requiere una cantidad precisa de hormonas. Cualquier desviación fuera de estos límites impide la normal actividad cognitiva. Algunos modelos lo ilustran. Las hormonas del tiroides, además de la función organizadora ya descrita, ejercen una importante función activadora a lo largo del ciclo vital. Dos trastornos extremos de la glándula tiroides, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, ejemplifican su acción.

El exceso de hormonas del tiroides en la infancia y en la adultez provoca un estado de intranquilidad generalizada con trastornos de la atención. Estudios realizados por los autores demuestran que niños y adultos con hipertiroidismo, muestran rendimientos en atención concentrada inferiores a los de controles sanos pareados. Estas deficiencias en la atención no están relacionadas con estados de ansiedad u otras variables, sino que son una consecuencia directa del exceso de estas hormonas en el sistema nervioso central.^{38,39} El caso inverso es el hipotiroidismo en el adulto, en el que ya el cerebro maduró correctamente, pero por deficiencias de la glándula tiroides hay una pobre producción de hormonas. Si el paciente no recibe un tratamiento que sustituya la función de esa glándula, se produce un deterioro variable de los procesos cognitivos.⁴⁰

La producción excesiva de hormonas del tiroides no es la única que compromete los procesos de atención. El exceso de hormonas de la corteza adrenal provoca una manifestación similar. Se han estudiado pacientes con síndrome de Cushing, hiperplasia de la corteza de las glándulas suprarrenales con la consecuente hiperproducción de cortisol. En estos casos se observa el mismo patrón deficitario de atención concentrada.⁴¹

El efecto activador del cortisol en la cognición no solo es conocido mediante el estudio del síndrome de Cushing. *Sapolsky* ha estudiado el efecto sobre la cognición de esta hormona cuando se libera en condiciones de *stress*. Durante esa condición los glucocorticoides actúan sobre el hipocampo, área cerebral con mayor abundancia de receptores a los esteroides. Estos receptores tipos I y II son capaces de discriminar concentraciones diferentes de glucocorticoides: cuando dependen de los ritmos circadianos y cuando son producidas en mayor intensidad por el *stress*. Con la edad, el

sistema endocrino va perdiendo la capacidad de frenar la liberación de corticoides después que ha pasado la reacción de *stress*. Considerando que la degeneración de las neuronas del hipocampo tiene un efecto insidioso sobre el deterioro de los procesos cognitivos en el envejecimiento, *Sapolsky* mantiene que la secreción crónica de hormonas de *stress* puede provocar daños en el hipocampo, déficit de atención y memoria.^{42,43}

Por otra parte, el papel de los esteroides sexuales brinda otro ángulo del problema. En 1849, el científico sueco *A. A. Berthold* extirpó los testículos de un gallo y observó notables cambios en su conducta. En el animal desaparecieron la agresión y la sexualidad. Pero lo más sorprendente fue que al implantarlos de nuevo en el vientre del animal, este comenzó a pelear y mostró una conducta sexual activa como lo hacía antes de la castración. Ni la castración ni el reimplante habían tocado fibras nerviosas, por lo tanto, *Berthold* concluyó que los cambios en la conducta se realizan mediante alguna sustancia liberada por los testículos y que circula por la sangre. Sin saberlo, había dado la primera prueba experimental de la influencia de una hormona (la testosterona) sobre la conducta, aunque este conocimiento era usado empíricamente desde la antigüedad, época en que se empleaba la castración como método de control de la conducta sexual y agresiva en los eunucos.⁴⁴

Los principales estudios experimentales en animales y humanos sobre el efecto activador de las hormonas en la conducta sexual han aportado los hallazgos siguientes:⁴⁵

- La conducta sexual del macho se basa en componentes motivacionales y consumatorios. Los motivacionales se refieren a las conductas usadas para tener acceso a la hembra, y los consumatorios a las conductas necesarias para el coito (montar, erección, penetración y eyaculación).
- En los mamíferos, la conducta sexual del macho es activada por la secreción de testosterona por las células de Leydig del testículo. Esta hormona opera mediante dos vías: una central y otra periférica.
- El área preóptica del hipotálamo es el centro integrador que se supone, y sirve de mediador de los efectos de la testosterona en la ejecución de la conducta sexual. El complejo amigdalino es también un componente importante para organizar la conducta sexual masculina. Esta se modula por *inputs* dopaminérgicos y peptidérgicos a ambas áreas.
- En particular, el sistema dopaminérgico mesolímbico se piensa que esté involucrado en el componente motivacional de la conducta sexual del macho.

La interpretación de los resultados en los animales hembras y en mujeres, es de mayor complejidad. Existe un patrón complejo de interrelaciones entre el ciclo menstrual, los períodos de apareamiento y la conducta de la hembra hacia el macho, que depende, en gran medida, de la especie estudiada y de la fase del ciclo menstrual.⁴⁵

Con respecto a la agresividad, los estudios sobre los sustratos hormonales de las conductas agresivas en animales son difícilmente extrapolables a los humanos. Si bien la agresión tiene un componente biológico indudable, su expresión humana es tan condicionada culturalmente, que poco sabemos en realidad de esta relación. Los andrógenos son facilitadores de la agresión en muchas especies, lo que lleva a una diferencia en el sexo, al ser más frecuente e intensa en los machos, aunque no se ha comprobado una relación directa entre andrógenos y agresividad.^{46,47} Otras conductas más sofisticadas parecen asociarse a los efectos de los neuropéptidos oxitocina y vasopresina. En mamíferos no humanos, estos neuropéptidos son moduladores clave de conductas sociales complejas, como el apego, el reconocimiento social y la agresión.⁴⁸⁻⁵⁰

En algunas condiciones endocrinas como la diabetes tipo I, se superponen efectos activacionales propios del mismo estado endocrino metabólico y del tratamiento. Los tratamientos con múltiples dosis pueden sobreimponer al enfermo episodios de hipoglicemias, que se asocian, a largo plazo, a

trastornos cognitivos probablemente de tipo atencional; y también, en diabetes tipo II, se han identificado trastornos cognitivos de etiología todavía no precisada.⁵¹⁻⁵³

Función ejecutiva como caso especial

Una de las prioridades de estudio de las neurociencias contemporáneas es la función ejecutiva (FE), cuyas redes cortico-subcorticales tienen su especificidad en la corteza prefrontal de los lóbulos frontales. El concepto de FE describe las operaciones neurocognitivas reguladoras de acciones adaptativas dirigidas a metas, que son necesarias para la solución de nuevos problemas cuando las conductas aprendidas previamente no son eficientes. La FE está compuesta por diferentes módulos, entre los cuales se encuentran la planificación estratégica de las acciones, el control inhibitorio de las respuestas que interfieren con estas acciones, la memoria de trabajo, y el cambio o flexibilidad cognitiva.⁵⁴⁻⁵⁷

Es particularmente interesante el proceso de maduración en los lóbulos frontales. Las neuronas de esos lóbulos están mielinizadas en el primer año de vida, lo que permite desarrollar la habilidad de ganar control sobre algunos reflejos. Pero la verdadera maduración de estas regiones, según ha sido demostrado por estudios de seguimiento imagenológicos, no se alcanza hasta la adolescencia. Este orden de maduración tiene gran sentido biológico. Primero es necesario que mielinicen las áreas que controlan los aspectos vegetativos esenciales para el mantenimiento de la vida. Las áreas implicadas en los procesos más sofisticados de humanización pueden mielinizar posteriormente.

La secuencia de maduración es rígida. No solo las fibras axonales de las aéreas más primitivas mielinizan antes que las que controlan habilidades más complejas. La sinaptogénesis y el podado sináptico en la corteza prefrontal tienen un patrón diferente al resto del cerebro. Ocurre una proliferación de sinapsis en las capas subgranulares de la corteza prefrontal durante la niñez y después en la adolescencia, seguida de una fase de meseta con una subsecuente eliminación y reorganización prefrontal de conexiones sinápticas más allá de la pubertad. La sustancia blanca se incrementa linealmente en ese período, como resultado de la mielinización de tractos de fibras corticales y subcorticales. Los lóbulos temporales y parietales maduran primero, mientras los frontales lo hacen después. Los cambios de volumen en la sustancia gris definen una trayectoria de U invertida, primero incrementándose y después disminuyendo, con picos que dependen de los lóbulos específicos.^{11,58}

La FE, al depender del sustrato neural de los lóbulos frontales, tiene un curso diferente en la adolescencia en función del sexo, pues la maduración de estos lóbulos es sexo dependiente. Por ejemplo, los niños incrementan la sustancia blanca en el giro inferior frontal, pero no así las niñas. Después de corregido el volumen craneal, los niños tienen más volumen de sustancia gris en lóbulo frontal. Estas diferencias estructurales pueden deberse a las diferencias en los niveles de hormonas esteroideas durante la maduración puberal. Probablemente la inhibición del podado sináptico por la testosterona, explique el volumen distinto de sustancia gris entre niños y niñas.

Se concluye que los factores ambientales tienen un efecto relevante en la coordinación del patrón de la expresión genética que determina la arquitectura inicial del cerebro. Las experiencias específicas potencian o inhiben la conectividad neural en estadios clave del desarrollo, o en períodos sensibles. Estas influencias son multimodales, y dentro de los factores de influencia, están obviamente los culturales, ya que los procesos de plasticidad cerebral y transcripción genética no son exclusivamente biológicos, porque la cultura y la biología forman una unidad dialéctica, en la cual, las influencias sociales tienen el mayor peso en la vida psicológica de los humanos dentro de los límites de las posibilidades biológicas. No existe una influencia psicosocial y cultural de una parte, y una biológica por otra, sino que el desarrollo humano es una imbricación inseparable de ambas.⁵⁹ Estas influencias se incorporan en las estructuras y funcionamientos neurales en el individuo en particular,⁶⁰ pero no se transmiten genéticamente a la descendencia, sino mediante la transmisión cultural social.⁶¹ Esa es la clave propia del desarrollo humano. Un paciente no tiene problemas psicológicos, y también endocrinos o genéticos. El paciente es una unidad.

Es de especial importancia para la práctica de la Psicología en los pacientes endocrinos, el conocimiento de las influencias del *status* hormonal en sus manifestaciones psicológicas al mismo nivel que las psicológicas clínicas, ya que solo desde esta base de información se pueden establecer estrategias de diagnóstico e intervención eficientes. Solo conociendo estas complejas relaciones se pueden diseñar estrategias terapéuticas correctas.⁶² El desconocimiento de estas interrelaciones lleva al riesgo de trabajar solo con la subjetividad del paciente, y desconocer sus potencialidades y limitaciones psiconeuroendocrinas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez M, Trápaga M. Principios de neurociencias para Psicólogos. Buenos Aires: Paidós; 2008. p. 155-79
2. Eagleman D, Tse P, Buonomano D, Janssen P. Time and the Brain: How Subjective Time Relates to Neural Time. *The Journal of Neuroscience*. 2005;25(45):10369-71.
3. Cohen-Bendahan CC, Van de Beek C, Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex typed behavior methods and findings. *Neurosciences and biobehavioral reviews*. 2005;29:353-84.
4. Hebb DO. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley; 1949.
5. Johnston MV. Plasticity in the developing brain. Implications for rehabilitation. *Developmental disabilities. Research Reviews*. 2009;15:94-101.
6. Armstrong VL, Brunet PM, He C, Nishimura M, Poole HL, Spector FJ. What is so critical?: a commentary on the reexamination of critical periods. *Dev Psychobiol*. 2006;48(4):326-31.
7. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Development*. 2010;81:28-40.
8. Matsuzaki F, Sampath K. Wiring the nervous system: from form to function. *Development*. 2007; doi: 10.1242/dev.004416
9. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447:396-8.
10. Goldberg AD, Allis D, Bernstein E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. *Cell*. 2007;128:635-8.
11. Sisk C, Zher JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2005;26:163-4.
12. Scott JP, Stewart JM, De Gheet JV. Critical periods in the organization of systems. *Dev Psychobiol*. 2007;36(2):177-92.
13. Phoenix C, Goy R, Gerall A, Young W. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behaviors in the female guinea pig. *Endocrinology*. 1959;65:163-96.
14. Collaer ML, Reimers S, Manning JT, Collaer ML, Reimers S, Manning JT. Visuospatial performance on an internet line judgment task and potential hormonal markers: sex, sexual orientation, and 2D:4D. *Arch Sex Behav*. 2007;36(2):177-92.

15. Zitzmann M. Testosterone and the brain. *Aging Male*. 2006;9(4):195-9.
16. Hines MS. Ex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci*. 2010;14(10):448-56.
17. Hines M. Gender development and the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:69-88.
18. Whitehouse AJ, Maybery MT, Hart R, Mattes E, Newnham JP, Sloboda DM, et al. Fetal androgen exposure and pragmatic language ability of girls in middle childhood: implications for the extreme male-brain theory of autism. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1259-64.
19. Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol*. 2011;32(2):183-200.
20. Sutcliffe JS. Female rats are smarter than males: influence of test, oestrogen receptor subtypes and glutamate. *Curr Top Behav Neurosc*. 2011;8:37-56.
21. Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2011;32(2):214-26.
22. Hampson E, Kimura K. Sex Differences and hormonal influences on cognitive functions in humans. En: Becker JB, Breedlove SM, Crews D. *Behavioral endocrinology*. Cambridge: MIT Press; 1993. p. 357-400.
23. Kimura D. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*. 1996;6:259-63.
24. Hyde J, Fennema E, Lamon S. Gender differences in mathematics performance: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*. 1990;107:139-55.
25. Nass R, Baker S. Androgen effects on cognition in congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*. 1991;16:189-202.
26. Jordan-Young RM. Hormones, context, and "brain gender": a review of evidence from congenital adrenal hyperplasia. *Soc Sci Med*. 2012;74:1738-44.
27. Álvarez M, Barroso C, Arce B. Psychological characterization of testicular feminization syndrome. *Reproducción*. 1983;7:9-15.
28. Young S. Adults with severe congenital hypothyroidism: cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment. *Scand J Psychol*. 2007;48:61-7.
29. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res*. 2009;65:242-8.
30. Rovet J. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics*. 2005;115:52-7.
31. Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res*. 2007;68:105-12.
32. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005;147:775-80.

33. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
34. Marti S, Alvarez M, Simoneau-Roy J, Leroux S, Van Vliet G, Robaey P. Effects of early high-dose levothyroxine treatment on auditory brain event-related potentials at school entry in children with congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2006;66:240-8.
35. Álvarez M, Carvajal F, Renón A, Perez C, Olivares A, Rodríguez G, Álvarez V. Differential effect of fetal, neonatal and treatment variables on neurodevelopment in infants with congenital hypothyroidism. *Hormone Research*. 2004;61:17-20.
36. Olivares A, Perez G, Carvajal F, Perez MC, Galán L, Alvarez M. Differential cognitive pattern in patients with congenital hypothyroidism according to etiology: dyshormonogenesis and dysembryogenesis. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:54.
37. Álvarez M. Episodes of over treatment during the first six months in children with Congenital Hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:114-20.
38. Álvarez M, Navarro D, Gómez A, Alavéz E. Attention disturbance in Graves' Disease. *Psychoneuroendocrinology*. 1983;8:451-4.
39. Álvarez M, Guell R, Chiong D, Rovet J. Attentional processing in hyrthyroid children before and after treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1996;9:1-7.
40. Álvarez M, Navarro D, Ripoll F. Depresión y *status* tiroideo en personas mayores de 60 años. *Rev Cubana Endocrinol*. 1990;1:2.
41. Álvarez M, Navarro D. Psychological characteristics of patients with Cushing's Syndrome. *Vaprosi Endocrinol*. 1982;28:26-8.
42. Sapolsky RM. Stress, aging brain, and the mechanisms of neuron death. Cambridge: MIT Press; 1992. p. 219-38
43. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry*. 2009;66(9):879-85.
44. Amaro S. Breve historia de la Endocrinología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1991. p. 83-5
45. Carter CS. Hormonal influences on human sexual behavior. *Behavioral endocrinology*. Cambridge: MIT Press; 1993. p. 131-42.
46. Olweus D, Mattson A, Schalling D, Low H. Circulating testosterone levels and aggression in adolescents males: a causal analysis relationship. *Psychosom Med*. 1988;50:261-72.
47. Zitzmann M. Testosterone and the brain. *Aging Male*. 2006;(4):195-9.
48. Heinrich M, Domes G. Neuropeptides and social behavior: effects of oxytocin and vasopressin in humans. En: *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier; 2008. p. 337-50.
49. Insel TR. The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron*. 2010;65(6):768-79.
50. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schächinger H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(3):368-74.

51. González P, Álvarez M, Cabrera E, Bejerano J, López A. Caracterización del control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Cubana Endocrinol.* 2012;23:117-27.
52. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.* 2009;1280:186-94.
53. Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2439-45.
54. Kolb B, Whishaw IQ. *Neuropsicología Humana.* México: Ed. Médica Panamericana; 2006. p. 391-425
55. Miyake A, Friedman N, Emerson M, Witzki A, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology.* 2000;41:49-100.
56. Burgess PW, Alderman L, Forbes C, Costello A, Coates L, Dawson DR, et al. The case for the development and use of ecologically valid measures of executive functions in experimental and clinical neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2006;12:1-16.
57. Garon N, Bryson SE, Smith IM. Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull.* 2008;134(1):31-60
58. Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends in neurosciences.* 2006;29:148-59.
59. Santrock JM. *Life-Span development.* New York: Mac Graw Hill; 2008. p. 292-326
60. Kandel E. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Biosci Rep.* 2004;(4-5):475-522.
61. Vigotsky LP. *Pensamiento y lenguaje.* Buenos Aires: La Pléyade; 1992.
62. González P, Álvarez M, Guell R, Morales J, García CT. Tratamiento psicológico de niños con anomalías morfológicas externas de los genitales. *Rev Cubana Pediatr.* 1988;61:662-70.

Recibido: 20 de septiembre de 2012.

Aprobado: 28 de noviembre de 2012.

Alina Wong Carriera. Dirección de Extensión Universitaria. Universidad de La Habana. Calle L, entre 23 y 21, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: alina@rect.uh.cu