

Jorge Téllez Vargas

# HORMONAS SEXUALES Y CEREBRO

---

- Diferencias cerebrales, funcionales y género
- La diferenciación sexual
- Lateralidad cerebral y lenguaje
- Hormonas, género y estrés
- Hormonas esteroideas y funciones cognitivas
- Hormonas esteroideas y afecto

1. Este capítulo hace parte del libro *Climaterio: una visión integradora*, GAVIRIA S., LUNA I., CORREA E. (eds.) CES, Editorial Marín Vieco, Medellín, 2003 y se publica con autorización de los editores.

LA RECIENTE Década del Cerebro abrió para los médicos y estudiosos del comportamiento el mundo maravilloso de las hormonas y su sinfonía de acciones a nivel del cerebro. Los nuevos descubrimientos de las neurociencias rompieron paradigmas y crearon nuevas rutas de investigación.

Las cascadas hormonales originadas en el eje hipotálamo-hipofisiario no dejan de maravillar a los testigos de su desarrollo, pasando de su mero papel endocrino a modular el comportamiento humano.

Hace una década la colescitoquinina era considerada como una hormona cuya función específica se desconocía. Actualmente se sabe de su producción cerebral, y se le relaciona con las crisis de ansiedad. El conocimiento presente vincula a las hormonas sexuales, no sólo con los caracteres sexuales y el deseo sexual sino con la modulación de procesos afectivos y cognoscitivos.

Los datos conocidos sobre el papel de las hormonas sobre el cerebro se han obtenido de diferentes fuentes: estudios de investigación en laboratorios, comparación de comportamientos entre géneros, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. El acervo de conocimientos ha creado una nueva disciplina, la psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE), que busca integrar los conocimientos de la endocrinología y la inmunología y relacionarlos con el comportamiento humano y con algunos procesos psicopatológicos. La regulación o modulación de la expresión genética que hacen las hormonas en el cerebro constituye un mecanismo primordial, por medio del cual el medio interno del organismo, animal o humano, modifica su estructura y función para adaptarse a las demandas del medio externo.

Las hormonas esteroideas derivan del colesterol y están formadas por cuatro anillos de carbono. Las más importantes son las llamadas hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona), que cumplen diversas funciones en el organismo.

Los estrógenos, por ejemplo, parecen disminuir el riesgo de enfermedad coronaria, proteger contra la osteoporosis y, por ende, aumentan la expectativa de vida pero incrementarían el riesgo de cáncer de endometrio.

En la medida en que se envejece aumenta el riesgo de padecer trastornos cognoscitivos y disminución de la memoria, que con frecuencia se observan solapados con síntomas depresivos.

El 6-8% de los mayores de 65 años presentan alteraciones cognoscitivas severas que pueden ser diagnosticadas como cuadros de demencia. En las depresiones de la tercera edad en un 30% de los enfermos se observan alteraciones cognoscitivas, tales como pobre concentración y déficit en la memoria.

De igual manera, las tasas de demencia en mujeres sugieren diferencias genéricas de tipo hormonales. Es sabido que la frecuencia de enfermedad de Alzheimer es mayor entre las mujeres y algunos autores relacionan este hecho con la disminución en la producción de estrógenos.

En síntesis, los estrógenos, que actúan como neuromoduladores cerebrales, parecen estar relacionados con el afecto y la memoria.

La asociación de progesterona disminuye el riesgo de cáncer de endometrio dado por los estrógenos. Algunas investigaciones han apoyado un rol protector en las crisis de ansiedad, las que disminuyen, por ejemplo, durante el embarazo, cuando los niveles de progesterona están elevados.

Los testículos y las glándulas suprarrenales secretan varias hormonas sexuales, llamadas andrógenos, de los cuales la testosterona es la más abundante y potente. Su secreción se hace por pulsos y es regulada por un mecanismo de retroalimentación tanto a nivel del hipotálamo como de la hipófisis.

La testosterona se une en un 98% a las proteínas plasmáticas, entre ellas la globulina. Es transportada por la SHGB (sex human binding globulin) hasta las células blanco, donde se liga receptores localizados en la cromatina y es transformada a nivel celular, por acción de las enzimas citoplasmáticas 5-alfa-reductasa y la aromatasa, en dos metabolitos activos: la dehidrotestosterona (DHT) y el estradiol (E2).

La testosterona y la DHT se ligan al receptor de andrógenos, activan la membrana celular, la membrana de los receptores y los segundos mensajeros, modulando la síntesis de enzimas, de proteínas estructurales y de receptores. La testosterona ejerce, de esta manera, una estimulación de la actividad celular de tipo no genómico.

Las acciones de la testosterona se ejercen a diferentes niveles: procesos metabólicos, tejidos periféricos, como el pene, en la médula espinal y en el cerebro.

La acción de la testosterona sobre el cerebro se realiza, no solamente por la unión de la hormona y de la DHT a los receptores cerebrales, sino que también se liga a los receptores estrogénicos localizados en cerebro.

En mamíferos la testosterona está relacionada con la conducta sexual, la agresión y la dominancia, pero en humanos no se ha comprobado esta relación.

Se ha demostrado que la pubertad precoz, originada por el incremento de la testosterona, está relacionada con un interés sexual temprano y fantasías eróticas, emisiones nocturnas y masturbación.

La testosterona está relacionada con la agresión y la hostilidad. La evidencia sugiere que los hombres con comportamientos sexuales violentos presentan mayores niveles de testosterona comparados con los hombres no violentos y, que existe una pequeña pero estadísticamente significativa relación entre la hostilidad y niveles elevados de testosterona.

En el presente capítulo se revisa el papel que las hormonas esteroideas, las llamadas hormonas sexuales, juegan en el afrontamiento del estrés, los procesos cognoscitivos y la afectividad, y su posible influencia en el proceso de envejecimiento en hombres y mujeres.

## DIFERENCIAS CEREBRALES, FUNCIONALES Y GÉNERO

No todos los comportamientos son dimórficos, pero los relacionados con la sexualidad y la reproducción sí lo son. De hecho algunas áreas cerebrales son dimórficas y el desempeño en algunas pruebas neuropsicológicas muestra diferencias de género.

En las aves cantoras se observa en el macho un mayor tamaño del área preóptica del hipotálamo y de las estructuras cerebrales relacionadas con la producción de melodías y en algunas especies animales (ratas, gerbiles) se observa en las madres variaciones en el área preóptica, como consecuencia de la exposición a la testosterona durante el período crítico del desarrollo cerebral. SWAAB y FLIERS observaron que los núcleos preópticos de los varones tienen mayor tamaño y mayor número de células que en las mujeres. Más tarde, BREEDLOVE observó que la diferencia en el número de células varía con la edad, siendo la pérdida celular más intensa y más temprana en los hombres (a partir de los cincuenta años de edad) que en la mujer, en quien se observa a partir de los setenta años.

WADA observó que la asimetría cerebral derecha-izquierda en el plano temporal es mayor en hombres que en mujeres. Los estudios morfológicos han encontrado que el hipocampo, estructura que pertenece al lóbulo temporal, tiene mayor tamaño en los hombres, en tanto que el cuerpo calloso es más voluminoso en las mujeres. Otras investigaciones han demostrado que en los varones con esquizofrenia hay pérdida de la asimetría de los potenciales evocados P-100.

Los resultados consignados en el párrafo anterior parecen respaldar el supuesto teórico de CROW que relaciona la pérdida de la asimetría cerebral con la presentación de la esquizofrenia y pueden contribuir a explicar la mayor incidencia del trastorno esquizofrénico en el género masculino.

## LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

La diferenciación sexual está determinada por la presencia o ausencia del cromosoma Y, y por los niveles de testosterona. La secreción de la testosterona se realiza a partir de la novena semana de gestación, que hace parte del llamado período crítico del desarrollo cerebral, entre las semanas 9 y 18. Como efecto de la presencia y estimulación de esta hormona el cerebro desarrolla características "masculinas" y ante su ausencia, el cerebro se desarrolla como "femenino".

Durante el desarrollo embrionario, la testosterona sintetizada por los testículos embrionarios a partir de la sexta semana de gestación, se encuentra elevada en el feto masculino y los receptores de estrógenos y aromatasa se expresan en forma transitoria en el hipocampo. Estos cambios hormonales en el cerebro parecen estar relacionados con el mejor rendimiento de los hombres en las tareas de tipo espacial como aquellas que requieren imaginar la rotación de un objeto, el razonamiento matemático y la lectura de rutas en los mapas.

Los esteroides ováricos actúan sobre el cerebro durante toda la vida, desde la gestación hasta la senescencia. En la vida embrionaria están relacionados con la diferenciación sexual de tipo genérico (masculino o femenino) y con los cambios estructurales del hipocampo en la región CA1, en la formación de sinapsis, en la estimulación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y en la regulación de los receptores intracelulares de progestina. Estos cambios en la estructura del hipocampo podrían explicar las diferencias que muestran las ratas machos y hembras en la utilización de estrategias para solucionar los problemas de navegación espacial.

El cerebro femenino diferenciado por el estímulo estrogénico permite que las mujeres posean una mayor velocidad perceptual, un mejor rendimiento en las pruebas de fluidez verbal y memoria auditiva, un mejor desempeño en las tareas de cálculo matemático y un mejor recuerdo de los detalles de una ruta determinada.

Tanto la testosterona como los estrógenos estimulan el crecimiento de los axones, la formación de sinapsis (sinaptopoyesis) y la apoptosis, procesos que se traducen en cambios permanentes en la organización neuronal y los circuitos cerebrales. Los estrógenos son capaces de regular la síntesis de acetilcolina al incrementar los niveles de acetilcolina transferasa, modular los receptores

NMDA en el área CA1 del hipocampo y aumentar los factores de transcripción para la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento neuronal (NGF-1).

Las niñas con hiperplasia adrenal congénita con frecuencia adoptan comportamientos masculinos en la etapa posnatal (son las denominadas tomboys) e inclusive, su desempeño en las pruebas neuropsicológicas es similar al desempeño masculino.

De otro lado, los niños con hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático tienen un pobre desempeño en pruebas de habilidad espacial, en las cuales como se sabe, los varones obtienen mejores resultados que las mujeres.

Algunas investigaciones sugieren que las diferencias celulares intrínsecas a nivel cerebral, son coordinadas por genes responsables del crecimiento y desarrollo cerebral, que estarían localizados en el cromosoma X. Esta hipótesis podría explicar la alta incidencia de retardo mental que se observa en las entidades clínicas que presentan alteraciones en el cromosoma X, como se aprecia en los síndromes de KLINEFELTER y TURNER.

## LATERALIDAD CEREBRAL Y LENGUAJE

Existen diferencias genéricas en el lenguaje. Las niñas aprenden a hablar más temprano y las mujeres poseen, en todas las edades, un vocabulario mayor y una mejor sintaxis.

En los estudios de KIMURA se ha observado que los hombres se desempeñan mejor que las mujeres en pruebas que requieren la rotación mental de objetos, la manipulación de objetos, el razonamiento matemático, la lectura de mapas y rutas y las tareas que requieren habilidad motora. Las mujeres son mejores que los varones en pruebas de rapidez perceptiva, cálculo aritmético, recordación de rutas o eventos, tareas de precisión manual y en las pruebas de fluidez verbal.

En el ser humano, en términos generales, el hemisferio cerebral derecho está relacionado con las habilidades visoespaciales (percepción y pensamiento emocionales, no verbales o intuitivos), en tanto que el hemisferio izquierdo coordina las habilidades verbales, el razonamiento y el pensamiento verbal y analítico.

Las mujeres sobrepasan a los hombres en la percepción de detalles visuales finos, en la comprensión del significado de la expresión facial, en el reconocimiento de caras y en la identificación de las implicaciones afectivas del

tono de la voz. Todas estas tareas dependen, básicamente, del hemisferio derecho.

Ello no es motivo suficiente para aducir una diferencia funcional hemisférica, entre los dos géneros, pero las diferencias cognoscitivas sugieren fuertemente que la organización intrahemisférica es diferente en cada género.

Las tasas de desarrollo de los hemisferios cerebrales son diferentes en hombres y mujeres. Por ejemplo, el desarrollo del hemisferio izquierdo es más prolongado en los hombres, lo cual lo hace más vulnerable a las noxas que comprometen el lenguaje y el discurso. Este hecho podría explicar la mayor frecuencia de autismo en varones, de trastornos de déficit de atención y del lenguaje observados en niños con bajo peso al nacer o que han sufrido hemorragias peri o intraventriculares como patología perinatal.

En las mujeres, por el contrario, el menor grado de lateralización de las funciones neuropsicológicas y la menor duración del desarrollo del hemisferio izquierdo, parecen jugar un papel protector contra los daños o lesiones que alteran el desarrollo cerebral.

Estos hechos clínicos parecen apoyar la teoría de CROW que concibe la esquizofrenia como un defecto en la lateralización cerebral que origina la producción de falsas asociaciones y percepciones, que se manifiestan como ideas delirantes, alucinaciones y alteración en la comunicación y en la interacción social. La esquizofrenia es, según CROW, el precio que paga el ser humano por el lenguaje.

## HORMONAS, GÉNERO Y ESTRÉS

El estrés está incuestionablemente ligado a la aparición de los cuadros depresivos. Aproximadamente el 75% de los episodios depresivos tienen un evento vital desencadenante: abuso sexual, maltrato físico, pérdidas afectivas o económicas, jubilación, etc. Aunque los factores genéticos son importantes en la enfermedad depresiva, se ha observado que en ausencia de estrés las cifras de depresión son menores.

La respuesta al estrés es sexualmente dimórfica. Comparados con los hombres las mujeres presentan mayores niveles de ansiedad y depresión así como mayor frecuencia de trastornos del sueño previos a la cirugía cardíaca y mayores niveles de ansiedad durante la fase de tratamiento intrahospitalario del infarto agudo de miocardio (IAM). Después de la intervención quirúrgica o de la fase de hospitalización disminuyen en la mujer los niveles de ansiedad y depresión y se aprecia un aumento en el grado de satisfacción con la vida familiar. En el

hombre al ser dado de alta, por el contrario, aumentan la ansiedad y la depresión y disminuye el grado de satisfacción en la vida familiar. Este hecho es debido, al parecer, a que la mujer puede encargarse en forma temprana de las tareas domésticas, en tanto que el hombre debe esperar en su hogar, durante varias semanas antes de reintegrarse a su trabajo.

Estudios realizados en ratas y humanos sugieren que los esteroides gonadales juegan un papel importante en la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA, en inglés), especialmente en la retroalimentación negativa de los glucocorticoides.

Su efecto se realiza a nivel de los receptores de glucocorticoides, del sistema liberador de la hormona corticotropina (CRH) o como respuesta a la acción de la CRH.

Existen dos clases de receptores para los glucocorticoides: el receptor mineralocorticoide (MR) que presenta afinidad específica por la corticosterona y el receptor glucocorticoide (GR) al cual se liga la dexametasona. Los receptores GR están ampliamente distribuidos en el cerebro, en tanto que los receptores MR están localizados en el hipocampo, donde al parecer se realiza la retroalimentación del proceso de producción de la CRH y de los corticoides.

El estrés crónico o la administración de glucocorticoides disminuye el número de receptores (down-regulation) en el hipocampo pero no en el hipotálamo y la hipófisis. En los animales de laboratorio se ha observado que este hecho está relacionado con pérdida de la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación en la producción de esteroides, lo cual prolonga la hipercortisolemia, la cual produce, a su vez, atrofia de las neuronas del hipocampo y una mayor secreción de glucocorticoides. Esta es la llamada hipótesis de la cascada de los glucocorticoides.

Los estudios han demostrado que la hipersecreción de glucocorticoides y la atrofia de las neuronas del hipocampo son más severas en ratas ancianas, situación que es análoga a la observada en seres humanos, donde las anomalías en la retroalimentación del eje HPA y la hipercortisolemia son más severas entre ancianos deprimidos.

El mecanismo de retroalimentación en la producción de esteroides es más rápido en ratas hembras que en ratas machos. La globulina de unión a los corticoides (CBG) es regulada por los estrógenos.

Los estrógenos y la progesterona actúan en forma independiente sobre el eje HPA y sobre la CBG. En ratas se ha observado que la administración

prolongada de estrógenos aumenta la respuesta de cortisona al estrés y retarda su recuperación posterior.

En mujeres, durante el embarazo se incrementan tanto los niveles de estrógenos y progesterona como de CBG y cortisol en el plasma. Además, se presenta resistencia a la prueba de la dexametasona durante el embarazo. Estos hechos sugieren que durante la gestación se presenta una menor biodisponibilidad de la dexametasona y aumento del cortisol libre, sin que se altere el mecanismo circadiano de producción del cortisol.

El estudio de PLACH y cols. muestra que los niveles de ansiedad relacionados con la enfermedad cardíaca son mayores en mujeres con edades comprendidas entre 40-55 años. Las mujeres de este grupo de "edad media" vivencian la enfermedad cardíaca como una amenaza hacia su vida y su desempeño diario, poseen un pobre balance en la recompensa de sus roles familiares y perciben incongruencias entre sus funciones ideales y su estado actual. A mayor edad, disminuyen los roles de responsabilidad y las obligaciones laborales, familiares y sociales, cambian para la mujer, con lo cual decrecen los niveles de ansiedad frente a la enfermedad cardiovascular. La mujer anciana considera a la enfermedad cardíaca como un cambio más en su estado de salud, por lo que es vivida como un fenómeno más dentro del proceso de envejecimiento.

La edad es un factor de pronóstico negativo más importante que el número de episodios previos en las mujeres que presentan depresión en la menopausia. La menopausia está asociada con aumento de las concentraciones plasmáticas de cortisol y resistencia en la prueba de la dexametasona, que es normal en la mujer premenopáusicas. Lo anterior sugiere que en la premenopausia la mujer es más resistente a los efectos del down-regulation de los receptores GR inducidos por los glucocorticoides endógenos.

Se han observado comportamientos dimórficos frente a los estresores sociales. Los anticonceptivos orales disminuyen la secreción de cortisol libre en las mujeres que deben afrontar estresores sociales, en tanto que la administración de un parche de estradiol durante 48 horas, en hombres normales, aumenta la respuesta de ACTH y de cortisol frente a los estresores de tipo social.

La progesterona es un importante modulador del eje HPA mediante sus acciones antagónicas sobre los receptores GR y posee un efecto ansiolítico al aumentar la síntesis de betaendorfinas.

## HORMONAS ESTEROIDEAS Y FUNCIONES COGNOSCITIVAS

La cognición espacial, que comprende percepción visual, atención espacial, identificación de objetos y procesos de memoria visual, es una función sexualmente dimórfica.

La mujer presenta un mejor desempeño en fluencia verbal, coordinación motora fina, memoria de lista de palabras, localización de objetos y velocidad perceptiva mientras que los hombres presentan un mejor desempeño en habilidades espaciales (rotación mental de objetos, encajar objetos y buscar una ruta en el mapa) y en pruebas de razonamiento matemático.

Estas diferencias se encuentran en todas las culturas estudiadas y serían el resultado de la exposición a andrógenos durante el desarrollo prenatal, aunque también se observan variaciones con las fluctuaciones estacionales y diurnas de las hormonas sexuales. Una mayor concentración de estrógenos en la mujer se asocia con una facilitación del lenguaje oral y la actividad motriz fina, en tanto que los niveles disminuidos de estrógenos, como sucede durante la menstruación, están relacionados con un mejor desempeño en las habilidades espaciales.

#### Efectos cognoscitivos de los estrógenos

El hipocampo es la estructura cerebral relacionada con la memoria. Estudios han demostrado que los estrógenos incrementan la eficacia de las sinapsis, la potenciación a largo plazo y la transmisión neuronal, hechos que están íntimamente relacionados con los procesos de elaboración de la memoria y la plasticidad neuronal. Los estrógenos aumentan la transmisión colinérgica, el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de glucosa en el cerebro. Los estrógenos, además de modular el proceso cognoscitivo, parecen tener acción antiinflamatoria y actuar sobre el metabolismo de la apoproteína E y de la proteína precursora amiloide, pudiendo contrarrestar parcialmente los efectos neurotóxicos de la respuesta al estrés mediada por el eje HPA.

Los estrógenos modulan diferentes neurotransmisores, entre ellos, serotonina, noradrenalina y dopamina. Los estrógenos influyen en la actividad serotoninérgica, en la capacidad de unión a los receptores 5HT<sub>2</sub> y alfa-2 y disminuyen la actividad de la monoaminoxidasa en las plaquetas, acciones que se traducen en un incremento de la biodisponibilidad de serotonina, que por un lado, mejoraría las funciones cognoscitivas de las mujeres posmenopáusicas y, por el otro, disminuiría la frecuencia de cuadros depresivos y de enfermedad de Alzheimer.

El metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral es 19% más elevado en la mujer premenopáusica que en el hombre de la misma edad, pero en mujeres

posmenopáusicas con enfermedad de Alzheimer el metabolismo es 9% mayor que en hombres con enfermedad de Alzheimer, apareados por edad.

Los estrógenos inducen la formación de sinapsis en el hipocampo y en el hipotálamo. En el período posmenopáusico, al disminuir la concentración estrogénica, se producen cambios en las sinapsis, los que están relacionados con la disminución de la memoria verbal a corto plazo, y la presencia de déficit cognoscitivos y demencia.

Los estudios abiertos con tomografía cerebral con emisión de fotón único (SPECT) han mostrado que los estrógenos aumentan en forma global el flujo sanguíneo en cerebro y cerebelo en individuos sanos mientras que se observa un incremento importante en la región frontal derecha y el área motora primaria en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Estudios controlados han demostrado que las mujeres con menopausia posquirúrgica que reciben terapia estrogénica de reemplazo mantienen su rendimiento en las pruebas de memoria verbal (prueba auditiva de REY), en tanto que las mujeres que reciben placebo presentan menor puntuación en esta prueba. El administrar hormona análoga liberadora de gonadotropina (agonistas GnRH ) a mujeres jóvenes, se produce supresión de la función ovárica y disminución de los puntajes en las pruebas de memoria verbal, déficit que desaparece luego de administrar estrógenos sintéticos.

Los estudios epidemiológicos sobre la utilidad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la prevención de enfermedad de Alzheimer incluyen estudios de control de caso, de cohorte y series de casos, cuyos resultados se expresan en el riesgo relativo (RR), que se define como el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en el grupo que recibe TRH dividido por el riesgo de padecer Alzheimer que tiene la población que no recibe suplemento estrogénico. El RR varía en los diferentes estudios, desde 2.38 (la TRH incrementa el riesgo) hasta 0,5 (la TRH reduce el riesgo en un 50%, aproximadamente).

Aunque no todos los estudios epidemiológicos han demostrado que los estrógenos disminuyen el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, la mayoría de ellos muestran una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer en las pacientes que reciben TRH.

Estos resultados permiten suponer que la mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer en mujeres posmenopáusicas está relacionada con el déficit estrogénico y que la TRH puede prevenir o demorar la aparición de la enfermedad.

El acetato de leuprolida se utiliza para inhibir la secreción de hormonas por el ovario. En estudios con PET-scan, para medir el flujo sanguíneo cerebral en mujeres jóvenes que deben recibir leuprolida y a quienes se les aplica la prueba de Wisconsin Card Sorting Test (WCST), se observa una disminución del flujo sanguíneo a nivel de corteza prefrontal, parietal inferior y temporal posterior, aunque las mujeres presentan un buen desempeño en la prueba de WCST.

Al adicionar estrógenos o progesterona a la leuprolida y realizar una nueva tomografía con PET, se observa una normalización del patrón de activación cerebral, lo cual hace suponer que la actividad cognoscitiva es modulada por el medio hormonal.

En resumen, los estrógenos sirven para mantener los aspectos verbales de la memoria en la mujer. La terapia de reemplazo hormonal puede disminuir los síntomas de la menopausia (síntomas vasomotores, atrofia vaginal), prevenir la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis y conservar las funciones mnésicas en la mujer que envejece.

Efectos cognoscitivos de la testosterona

La función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG) disminuye progresivamente con la edad, hasta el punto en que un buen porcentaje de hombres mayores de 50 años presentan niveles bajos de testosterona.

La deficiencia de testosterona produce síntomas similares a los del proceso de envejecimiento: aumento de la grasa corporal y disminución de la masa muscular, de la hematopoyesis, del crecimiento capilar, de la memoria, de la libido y de la energía, síntomas que pueden acompañarse de síntomas afectivos.

Se ha encontrado correlación positiva entre los niveles de testosterona y la habilidad verbal. La administración de testosterona incrementa la percepción visual y los procesos de construcción espacial; los individuos muestran un mejor desempeño en la prueba de bloques de la escala de WESCHLER para adultos.

Algunos autores suponen que la disminución de E2 en los hombres que reciben testosterona es un predictor del desempeño en la prueba de bloques de la escala de WESCHLER para adultos.

## HORMONAS ESTEROIDEAS Y AFECTO

En la clínica se aprecian variaciones de género en la presentación de trastornos afectivos, que desde la adolescencia, son más frecuentes en mujeres que en

hombres. Además, se aprecia que en algunas circunstancias del ciclo vital femenino, como el embarazo, el puerperio y la menopausia, aparecen síntomas depresivos, que parecen estar relacionados con las variaciones hormonales. La tasa de suicidios se triplica en hombres entre los 60-90 años, en tanto que la tasa de suicidio en mujeres permanece sin variación a partir de los 40 años.

### Estrógenos y afectividad

Las variaciones en la curva de edad de la presentación de depresión mayor en mujeres está relacionada con fluctuaciones hormonales. Las mujeres mayores de 60 años que han recibido terapia de reemplazo hormonal (TRH) presentan menores tasas de depresión que las mujeres que no han tomado estrógenos. La terapia hormonal parece desempeñar un papel protector contra la depresión, aun diez años después de la menopausia.

El estudio HERS (Hearth and estrogen/progestin replacements study) publicado en JAMA en el 2002, que abrió controversia sobre el papel protector de los estrógenos en la mujer posmenopáusica, si bien no encontró diferencias significativas sobre el papel protector de la terapia de reemplazo hormonal a nivel cardiovascular, sí obtuvo diferencias significativas en la reducción de los síntomas depresivos, especialmente cuando los síntomas afectivos se acompañaban de síntomas físicos como las oleadas de calor (bochornos, fogages).

Los estrógenos parecen participar en la inhibición de la MAO, el desplazamiento del triptófano de los sitios de unión a la albúmina plasmática, y actuar sobre los receptores 5HT<sub>2</sub>, acciones que estarían relacionadas con la afectividad.

Los ensayos clínicos sugieren que las mujeres que padecen depresión y reciben TRH responden mejor a los ISRS.

### Testosterona y depresión

Se observa que durante el climaterio masculino se presenta una disminución de testosterona que se manifiesta con debilidad, fatiga, disminución de la masa muscular y ósea, disminución de la hematopoyesis, oligospermia, disfunción sexual, depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio y trastornos de la memoria. Los síntomas parecen no estar relacionados solamente con la disminución de testosterona, sino también con variaciones en la hormona de crecimiento, melatonina y dehidroepiandrosterona (DHEA).

Los síntomas del hipogonadismo, como disminución de la libido, fatiga, inseguridad e irritabilidad, se confunden con los síntomas de la depresión. Se ha observado que los hombres con hipogonadismo desarrollan un episodio depresivo mayor "secundario" que revierte con la administración de testosterona, como sucede con los síntomas depresivos asociados al hipotiroidismo que mejoran con la terapia de reemplazo con hormona tiroidea.

La relación entre testosterona y episodio depresivo mayor no ha sido demostrada en forma concluyente. El estudio Massachusetts Male Aging Study realizado con 1709 hombres con edades comprendidas entre 40-70 años, a quienes se les hizo mediciones matinales de testosterona y se les aplicó el instrumento para depresión CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), no encontró correlación entre la depresión diagnosticada por el CES-D (punto de corte de 16) y los niveles de testosterona total (odds ratio, 0,9; 95% CI, 0,75-1,1). El estudio de seguimiento durante 15 años en el sur de California, llamado Rancho Bernardo Studio, incluye 856 hombres, con edades comprendidas entre 50-89 (media 70 años, SD=9,2) a quienes se les aplicó el inventario para la depresión de BECK (BDI) y se les tomó muestras matinales de testosterona total. Los autores encontraron que las mayores puntuaciones en el BDI estaban relacionadas con niveles menores de testosterona.

Algunos autores han encontrado que los niveles de testosterona bajos, especialmente en horas nocturnas (11 p.m. - 3 a.m.) están relacionados con episodios depresivos. SEIDMAN afirma que en la andropausia, cuando existen niveles bajos de testosterona se presenta una mayor incidencia de depresiones leves y distimia. En un estudio reciente encontró que los hombres con trastorno distímico (depresiones crónicas leves) presentan niveles menores de testosterona comparados con los hombres que presentan episodio depresivo mayor y con el grupo control y sugiere la existencia de una endocrinopatía subclínica (deficiencia leve de testosterona) como la causa de este síndrome.

## LECTURAS SELECCIONADAS

BREEDLOVE S.M.

Sexual differentiation on the human nervous system. *Ann Rev Psychol* 1994; 45: 389-418.

CACABELOS R.

Envejecimiento poblacional: epidemiología y sociodemografía, en: Tratado de neurogeriatria. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Mason, Barcelona, 2000.

CROW T.

Syndromes in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 721-727.

HEIM C, NEWPORT J, WAGNER D, WILCOX M.M., MILLER A., NEMEROFF C.B.

The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: A multiple regression analysis. *Depression and Anxiety*, 2002; 15(3): 117-125.

HLATKY M.A., BOOTHROYD D., VITTINGHOFF E., SHARP P., et al.

Quality-of-Life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Health and Estrogen/Progestin replacement study (HERS) trial. *JAMA* 2002; 287(5): 591-597.

HEUN R, KOCKLER M.

Gender differences in the cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Women Mental Health* 2002; 4(4): 129-137.

KENDLER K.S., KARKOWSKI L.M., PRESCOTT C.A.

Stressful life events, genetic liability and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry* 1997; 156: 837-841.

KIMURA D.

Sex differences in brain. *Sci Am.* 1992; 267: 118-125.

LÓPEZ-MATO A.

Introducción a la comprensión de la psiconeuroendocrinología, en: *Psiconeuroendocrinología: aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos*. López-Mato A. (ed.) Editorial Polemos, Buenos Aires, 2002.

MCEWEN B.S.

Multiple ovarian hormone effects on brain structure and function. *J Gender-Specific Med* 1998; 1(1): 33-41.

MORENO C.

Cerebro, hormonas y diferenciación genérica, en: *Afrodita y Esculapio. Una visión integral de la medicina de la mujer*. Téllez J., Gaviria S., Burgos C. (eds.). Nuevo Milenio Editores. Bogotá, 1999.

PLACH S.K.

Anxiety in women with heart disease. *Psychiatric Times* 2002; 19(3): 1-6.

PEASE B, PEASE A.

Por qué los hombres no escuchan y las mujeres no pueden leer mapas.

SEIDMAN S.N., ARAÚJO A.B., ROOSE S.P., MCKINLAY J.B.  
Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 456-459.

SEIDMAN SN.  
Testosterone deficiency and Depression in aging men: Pathogenic and therapeutic implications. *J Gender-Specific Med*.

SHILLING V., JENKINS V., FALLOWFIELD L., HOWELL A.  
The effects of oestrogens and anti-oestrogens on cognition. *The breast* 2001; 10(6): 484-491.

SMALL G.W.  
Estrogen effects on the brain. *J Gender-Specific Med* 1998; 1(2): 23-27.

SWAAB D.J., FLIERS E.  
A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 1985; 228: 1112-1115.

TÉLLEZ-VARGAS J., NAVARRO F.  
Esquizofrenia y mujer, en: Aspectos neurocognoscitivos de la esquizofrenia. Téllez-Vargas J, López-Mato A (eds.), segunda edición, Nuevo Milenio Editores, Bogotá, 2002.

VIETEZ A.  
Eje córtico límbico hipotálamo hipófiso gonadal, en: Psiconeuroendocrinología: aspectos epistemológicos, clínicos y terapéuticos. López-Mato A (ed.) Editorial Polemos, Buenos Aires, 2002.

WADA J.A., CLARKE R, HAMM A.  
Cerebral hemispheric asymmetry in humans. *Arch Neurol* 1975; 32: 239-46.

YOUNG E.A.  
Sex differences and the HPA axis: Implications for psychiatric disease. *J Gender-Specific Med* 1998; 1(1): 21-27.