

El electroencefalograma y la ansiedad: diferencias sexuales



El electroencefalograma mide la actividad eléctrica de diferentes regiones del cerebro. Gracias a este método, ya es posible diferenciar los estímulos desencadenantes y las respuestas al miedo y la ansiedad entre hombres y mujeres.

María Corsi Cabrera

Todos los organismos han tenido que desarrollar mecanismos de adaptación al medio que les faciliten la supervivencia. Así, a lo largo de la evolución, los mecanismos que han dado buenos resultados se han ido perpetuando en el equipaje genético de la especie. Tal es el caso de las emociones. La evolución ha dotado a los organismos vivos de patrones automáticos de respuesta para alejarse y enfrentar situaciones amenazadoras o peligrosas para la integridad del organismo o de la especie, como la huida y el ataque, acompañados de ajustes en los sistemas fisiológicos que preparan al organismo para una actuación óptima. No todas las situaciones amenazadoras son transitorias; en las situaciones prolongadas se necesitan mecanismos adaptativos que pongan en marcha reservas que ayuden a enfrentar y soportar de la mejor manera posible

las situaciones inevitables y duraderas, como en el estrés y la ansiedad generalizada.

LOS TRES INGREDIENTES DEL MIEDO

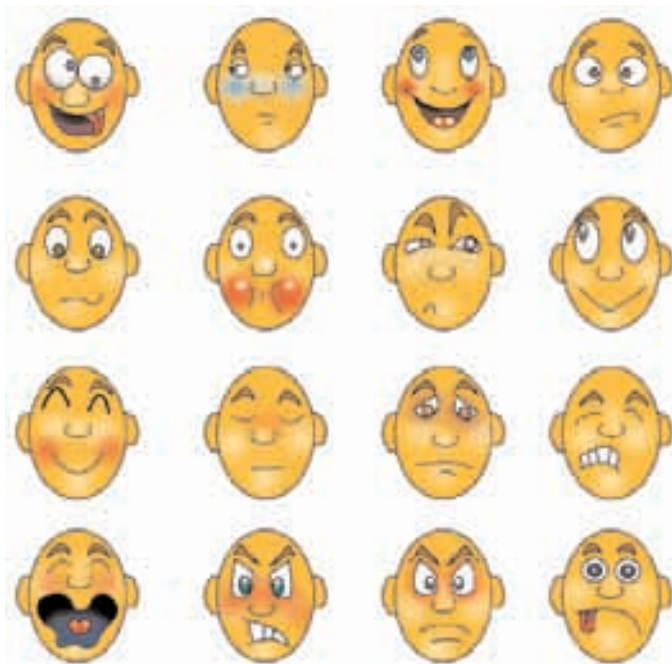
Las emociones en general, y el miedo y la ansiedad en particular, a pesar de ser una experiencia universal, no han alcanzado, debido a su complejidad, una definición científica única. Para poder estudiar las emociones experimental y objetivamente, se han distinguido por lo menos tres componentes: uno relacionado con la respuesta emocional o conducta, que incluye manifestaciones motoras y cambios en los sistemas fisiológicos, especialmente en el sistema nervioso autónomo y el endocrino (hormonal). Otro componente visible se ha relacionado con la comunicación de las emociones, que incluye desde el lenguaje, las vocalizaciones y la entonación o prosodia, hasta las expresiones faciales y posturales o lenguaje corporal. Finalmente, está el componente más complejo y difícil de investigar: la experiencia subjetiva o “sentimiento”. Las emociones se acompañan de un sentimiento de agrado o desagrado de intensidad va-

riable que motiva al individuo a evitar o alejarse de objetos o situaciones que le proporcionan emociones negativas, y a acercarse y buscar situaciones placenteras que le proporcionan sentimientos agradables o emociones positivas. Las emociones son, por tanto, uno de los principales motores de la conducta.

La respuesta emocional de miedo, entonces, tiene estos tres componentes fundamentales. Un ingrediente necesario es la reacción motora o endocrina, y otro la puesta en marcha de mecanismos que contribuyen a hacer más eficiente el organismo. Estos mecanismos de respuesta automática permiten la reacción pronta e inmediata. En todas las especies se han encontrado tales patrones de respuesta, y muchos de sus componentes son compartidos a lo largo de la escala evolutiva.

Estas reacciones involucran en cascada a prácticamente todos los sistemas fisiológicos del organismo. Cada sistema aporta su parte para que el organismo logre una respuesta óptima. En primer lugar, el estímulo tiene que ser detectado por el sistema nervioso central, que pone en marcha mecanismos centrales de alertamiento y atención, algunos de tipo motor y otros controlados de forma autónoma. Si se reconoce al estímulo como un peligro potencial, se interrumpe lo que se está haciendo (como lo muestran expresiones populares como “quedarse paralizado de miedo” o, más literalmente, “quedarse helado”) y los sistemas sensoriales se orientan hacia la fuente de estimulación. Así, la cabeza, los ojos y, en animales que pueden hacerlo, las orejas, se dirigen hacia la fuente de estimulación. A esta etapa se le denomina “reacción de orientación”. Inmediatamente después aumenta la tensión muscular, se adoptan posturas de ataque o de huida y se desencadenan mecanismos reflejos autónomos que estimulan al sistema nervioso simpático, que forma parte del sistema nervioso autónomo.

La estimulación del sistema simpático provoca que la médula suprarrenal libere hacia el torrente sanguíneo las hormonas epinefrina (adrenalina) y norpinefrina (noradrenalina), que provocan un aumento de la frecuencia cardiaca, cambios en la respiración, aumento de la presión sanguínea, vasoconstricción periférica, sequedad de boca, que se suspenda la digestión, y que se presenten defecación, micción, erección de los vellos, aumento de la sudoración, midriasis o dilatación de la pupila y tensión de los músculos del oído medio. Estos cambios, controlados por el sistema nervioso simpático, tienden a perdurar más



Las expresiones faciales de las emociones y su reconocimiento son universales, es decir, independientes de la cultura. Los hombres y las mujeres tienen la misma capacidad para reconocer la tristeza y otras expresiones de miedo y de enojo, pero las mujeres son más sensibles para reconocer la tristeza y otras expresiones más sutiles del estado de ánimo.

Las emociones son,
por tanto, uno de
los principales motores
de la conducta

El hipotálamo controla también al sistema endocrino, mediante la secreción de compuestos neuroendocrinos directamente vertidos al torrente sanguíneo



La postura llamada “de halloween” es la típica que adopta el gato asustado ante estímulos naturales o cuando se estimula eléctricamente la amígdala.

que los cambios motores, hasta que vuelve a disminuir el nivel circulante de estas hormonas. Simultáneamente, se estimula también el eje hipotálamo-hipofisis-corticosuprarrenal, provocando la liberación de hormonas cortico-esteroides, producidas en la corteza suprarrenal, que promueven la disponibilidad de energía, disminuyen la sensibilidad al dolor y preparan al organismo para soportar lo que venga.

El tercer ingrediente es la respuesta consciente a la emoción, o componente cognitivo. Diversas teorías han tratado de explicarlo con base en la toma de conciencia de los cambios periféricos, como la teoría de James-Lange, que dicho de manera muy simplificada explica la experiencia cognitiva de la emoción como consecuencia de la percepción de los cambios autónomos (por ejemplo, tengo miedo porque tengo la boca seca). Cannon y Bard demostraron el papel mediador de dos estructuras cerebrales, el tálamo y el hipotálamo, en la respuesta emocional, que por un lado integran las respuestas motoras y las autónomas, y al mismo tiempo informan a la corteza cerebral sobre el estado emocional. El hipotálamo recibe influencias de muchas regiones del sistema nervioso central, en particular de la corteza, el sistema límbico y la formación reticular del tallo cerebral, y proyecta a su vez a regiones del tallo cerebral directamente involucradas en las respuestas autónomas mencionadas previamente. El hipotálamo controla también al sistema endocrino, mediante la secreción de compuestos neuroendocrinos directamente vertidos al torrente sanguíneo, e indirectamente mediante la secreción de compuestos que viajan hacia la hipófisis anterior. En el caso de la respuesta al estrés, el hipotálamo libera el factor liberador de corticotropina que a su vez produce que la hipófisis anterior libere la hormona corticotropina, la cual estimula a la corteza suprarrenal para que libere las hormonas corticoesteroides. Si bien estos circuitos subcorticales dan cuenta de las respuestas autónomas y endocrinas, no son suficientes para explicar la experiencia cognitiva del miedo. Schachter propuso que la experiencia cognitiva de la emoción depende del procesamiento de los estímulos tanto externos como internos por la corteza cerebral, de una manera muy similar al procesamiento de otros estímulos sensoriales. Las evidencias clínicas integradas por el investigador Antonio Damasio han demostrado que la experiencia emocional surge de la interacción de las respuestas periféricas y centrales, es decir, de los circuitos mencionados, responsables de coordinar la respuesta autónoma y endocrina, y de la integración de la información en la corteza cerebral.

LA AMÍGDALA

Las evidencias experimentales acumuladas en los últimos años han permitido detallar algunos de los mecanismos cerebrales que participan en la respuesta emocional y en la adquisición de respuestas condicionadas de miedo, colocando en un papel central a un pequeño núcleo localizado en las profundidades del lóbulo temporal: la amígdala. La estimulación eléctrica de este núcleo en el ser humano produce sentimientos de miedo y aprehensión, y en gatos induce respuesta de miedo y furia. Al lesionar la amígdala, en cambio, se produce pacificación y aplanamiento afectivo. Este pequeño núcleo consta a su vez de varios núcleos o grupos de células que están recíprocamente conectados, y tiene conexiones estratégicas con las estructuras que participan en la respuesta emocional, como el hipotálamo, la formación hipocámpica, la neocorteza y el tálamo.

Si bien la respuesta de miedo es más o menos estereotipada, los estímulos capaces de desencadenarla, así como lo adecuado o no de la respuesta a situaciones específicas depende en gran medida del aprendizaje individual y social. Algunas evidencias experimentales parecen indicar que la reacción de miedo a ciertos estímulos, como por ejemplo a una serpiente o animal venenoso, a las alturas, a la oscuridad o a quedarse solo son innatos, mientras que otras evidencias han demostrado que se requiere del aprendizaje. Un ejemplo clásico es el de los monos criados en su ambiente natural, que muestran miedo ante las serpientes, mientras que los monos criados en cautiverio no. Sin embargo, los monos criados en cautiverio aprenden a reaccionar también con miedo a la vista de la serpiente después de observar la reacción de un mono con experiencia. En todo

CUADRO 1.
CONEXIONES DE LA AMÍGDALA CON OTRAS ÁREAS
Y EFECTOS FISIOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE SU ESTIMULACIÓN

	SITIO DE ACCIÓN	EFECTO FISIOLÓGICO	CONDUCTA
	Hipotálamo lateral	→ Activación simpática	→ Taquicardia Palidez Dilatación pupilar Hipertensión
	Hipotálamo (n. paraventricular)	→ Liberación de adreno-cortico-tropina	→ Respuesta de estrés
	Área ventral tegmental	→ Liberación de dopamina	→ Actividad eléctrica rápida
	Locus Coeruleus	→ Liberación de norepinefrina	
AMÍGDALA Núcleo Central	Núcleo latero-dorsal tegmental	→ Liberación de acetilcolina	
	Núcleo motor dorsal del vago	→ Activación parasimpática	→ Úlceras, micción, bradicardia
	Núcleo parabranchial	→ Aumento respiración	→ Opresión respiratoria
	Núcleo reticularis pontis caudalis	→ Reflejos aumentados	→ Sobresaltos
	Sustancia gris central	→ "Congelamiento"	→ Suspensión conducta
	Núcleos facial y trigémino	→ Muestra de dientes	→ Cara de miedo
	Corteza orbitofrontal	→	Experiencia subjetiva

La ansiedad es pues un estado o tono afectivo de larga duración; tanto, que puede convertirse en permanente



La amígdala localizada en las profundidades del lóbulo temporal, en la base del cerebro, juega un papel central en las respuestas emocionales.

caso, no todas las amenazas son conocidas; por el contrario, la mayoría de ellas pueden ser novedosas, especialmente mientras más complejo sea el medio ambiente en el que se desenvuelve el individuo. Existen evidencias que señalan también a la amígdala como el sitio donde se integran las respuestas condicionadas o aprendidas de miedo y ansiedad. La lesión de los núcleos basolaterales de la amígdala suprimen la reacción emocional tanto a estímulos naturales como condicionados o aprendidos.

Mientras más complejos son los estímulos y situaciones, requieren en mayor grado de un procesamiento más complejo de la información, por lo que se necesita la participación de la corteza cerebral, con su capacidad de procesamiento más fino. En el caso del ser humano, la complejidad del sistema nervioso central amplía el abanico de estímulos que pueden producir miedo.

DEL MIEDO A LA ANSIEDAD

La reacción cognitiva inmediata es el miedo, pero cuando no es posible alejarse o dominar al estímulo amenazador, el tono afectivo del individuo permanece como ansiedad. La ansiedad es pues un estado o tono afectivo de larga duración; tanto, que puede convertirse en permanente, acompañado de una sensación de peligro y de falta de control. Los indicadores psíquicos y fisiológicos de la ansiedad son semejantes a la respuesta emocional de miedo.

El miedo o la ansiedad pueden ser provocados por estímulos reales del medio ambiente, pero también por la evaluación que se hace de la situación, en la que entran en juego la subjetividad, las experiencias previas o recuerdos, y las predicciones que el cerebro hace a partir de un modelo de la realidad construido por él mismo. Por tanto, la ansiedad puede ser adecuada a la situación que se está viviendo o tornarse inadecuada o patológica, cuando la evaluación no corresponde con la realidad. Además de la evaluación errónea, la respuesta puede ser también inadecuada. Los mecanismos de emergencia mencionados evolucionaron a partir de un medio en el que la defensa física era necesaria, pero este medio es diferente del que ha creado la cultura humana actual. La respuesta adecuada a un jefe en una oficina es muy diferente a la respuesta ante la amenaza de un depredador. Finalmente, la sobreestimulación, debida a la ansiedad, de los sistemas fisiológicos involucrados en la respuesta emocional del miedo, puede provocar trastornos en ellos, como las llamadas enfermedades psicosomáticas, que incluyen úlceras, diarreas, trastornos de la alimentación, problemas cardiovasculares, alteraciones de la conducta y trastornos afectivos, como la depresión.

CUADRO 2.
LOS CAMBIOS FISIOLÓGICOS QUE ACOMPAÑAN
A LA ANSIEDAD SON SIMILARES A LA RESPUESTA DEL MIEDO

Signos de miedo en modelos animales	Criterios diagnósticos de ansiedad generalizada
Aumento de frecuencia cardíaca	Palpitaciones
Disminución de la salivación	Sequedad de boca
Úlceras estomacales	Sensación estomacal rara
Respiración alterada	Respiración alterada
Alerta y escudriñamiento	Alerta y escudriñamiento
Sobresaltos	Sobresaltos
Micción	Micción frecuente
Defecación	Diarrea
Acicalamiento	Acicalamiento
Congelamiento	Aprehensión, expectación

DIFERENCIAS SEXUALES EN LA RESPUESTA DE ANSIEDAD

La respuesta al miedo y la ansiedad, así como los estímulos desencadenantes, son diferentes en los hombres que en las mujeres. Estudios recientes sobre la prevalencia de trastornos del estado de ánimo han encontrado que el abuso de drogas y la conducta hostil son más frecuentes en los hombres, mientras que los trastornos de ansiedad y depresión son más comunes en las mujeres. La probabilidad de padecer depresión y ansiedad es dos veces más alta en la mujer, aunque el suicidio es dos o tres veces más frecuente en los hombres. Naturalmente los factores culturales y ambientales también juegan un papel fundamental en el desarrollo de estas alteraciones. A pesar de no estar claro aún si las diferencias biológicas se deben al efecto activador de los esteroides sexuales en los individuos adultos, o al efecto organizador de los mismos durante el periodo crítico de diferenciación sexual, las evidencias muestran claramente una relación de los esteroides sexuales con el estado de ánimo.

EL CEREBRO, ÓRGANO BLANCO DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

Los esteroides sexuales (estrógenos, progestinas y andrógenos), producidos primordialmente por las gónadas (ovarios y testículos), actúan como mensajeros no solamente en el cuerpo, sino también en el cerebro. En los centros nerviosos involucrados

en el control de la conducta reproductora y la regulación del control hormonal en el área preóptica y en el hipotálamo hay receptores a las hormonas sexuales circulantes. Estos receptores mantienen informados a los centros reguladores y desencadenan cascadas de respuestas para mantener los niveles hormonales óptimos y el ciclo reproductivo en las hembras. En numerosas áreas cerebrales no relacionadas directamente con la reproducción también hay receptores a las hormonas sexuales.

Los esteroides sexuales tienen dos efectos distintos sobre las neuronas. Uno es el efecto tradicional genómico, que es lento y de larga duración y que aumenta la activación de genes específicos al unirse a receptores dentro de la célula. El otro son las acciones directas y rápidas sobre la membrana de las neuronas, uniéndose a receptores en ella o modificando indirectamente la transmisión del impulso nervioso (neurotransmisión). Los efectos genómicos modifican la estructura neuronal y la conectividad sináptica, mientras que los efectos sobre la membrana neuronal modifican transitoriamente la plasticidad cerebral y la neurotransmisión. Los efectos transitorios no-genómicos de los esteroides sexuales sobre las neuronas es actualmente un campo de intensa investigación.

Desde la década de los cuarenta se sabe que la progesterona tiene propiedades hipnóticas, analgésicas, sedantes y anestésicas. Los estrógenos, en cambio, poseen efectos excitadores

**La progesterona
tiene propiedades hipnóticas,
analgésicas, sedantes
y anestésicas**

y antidepresivos, al alterar la concentración y disponibilidad de neurotransmisores como la serotonina y la norepinefrina. Las evidencias acumuladas por la investigación de los efectos de la progesterona sobre el sistema nervioso muestran que en particular uno de sus derivados metabólicos, la alopregnanolona, actúa potenciando el efecto del ácido gamma-aminobutírico sobre su receptor (el ácido gamma-aminobutírico es el neurotransmisor inhibitorio más abundante en el sistema nervioso). Las benzodiazepinas (uno de los grupos de compuestos ansiolíticos, o que contrarrestan la ansiedad, más empleados) y los barbitúricos actúan también en forma similar a la progesterona. Esta hormona y algunos de sus derivados metabólicos potencian también los efectos de estos ansiolíticos. En los últimos años se ha demostrado que la progesterona y sus derivados metabólicos se fabrican en el cerebro en situaciones de estrés o ansiedad incluso en animales a los que se les han extirpado las gónadas y las glándulas adrenales, de forma que su presencia en el sistema nervioso central no depende solamente de los niveles circulantes o de la producción gonadal. En pruebas de nado forzado, choques eléctricos en las patas o manipulación en ratas, modelos que se utilizan para estudiar los efectos del estrés y de la ansiedad (véase el artículo de Carlos Contreras, en este mismo número de *Ciencia*) y los efectos de compuestos ansiolíticos, se ha encontrado un incremento de los niveles de alopregnanolona en el cerebro unos cuantos minutos después de iniciada la prueba.

Los esteroides sexuales ejercen también influencias indirectas sobre el estado de ánimo y la ansiedad a través de su acción sobre el metabolismo de los sistemas de neurotransmisión. Los neurotransmisores son moléculas que libera una neurona en el extremo de su axón para transmitir el mensaje a otra neurona. La actividad de ciertas enzimas que controlan el metabolismo de los neurotransmisores disminuye por el estradiol y aumenta por la proges-

terona en el cerebro de la rata. La progesterona incrementa además el recambio de serotonina en ciertas áreas cerebrales, en ratas a las que se les han extirpado los ovarios. Estos neurotransmisores están estrechamente relacionados al estado de ánimo y a la capacidad de experimentar placer o emociones positivas.

La presencia de receptores para los esteroides sexuales en áreas cerebrales que participan directamente en la regulación del estado de ánimo, la ansiedad y la emoción, (como el sistema límbico), y los efectos que estos esteroides tienen sobre la excitabilidad neuronal y el metabolismo de neurotransmisores involucrados en el estado de ánimo (como la serotonina, la norepinefrina y la dopamina), permiten comprender las diferencias sexuales en la emoción y la ansiedad. También pueden comprenderse así sus efectos sobre la cognición y la libido, al igual que los cambios en el estado de ánimo de la mujer asociados a fluctuaciones en los niveles hormonales, como en el ciclo menstrual, el postparto y la menopausia.

ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL ELECTROENCEFALOGRAMA. UN MÉTODO PARA EVALUAR LA ANSIEDAD

Las neuronas funcionan recibiendo y emitiendo mensajes electroquímicos, por lo que su actividad puede medirse registrando su actividad eléctrica, ya sea directamente de una sola neurona o de una población de ellas (o actividad de campo). En el caso del ser humano, por razones éticas obvias, solamente se pueden realizar registros extracraneanos de la actividad de campo, o electroencefalograma, que se logran colocando electrodos en la superficie del cuero cabelludo. Esta técnica tiene numerosas ventajas, ya que no es invasiva, puede repetirse muchas veces y es relativamente económica. La transmisión de mensajes en el cerebro es muy rápida, del orden de los milisegundos. En la actualidad solamente contamos con dos técnicas capaces de seguir la velocidad de esta actividad en tiempo real con la resolución temporal adecuada: el electroencefalograma y el registro de los campos magnéticos, o magnetoencefalograma.

La actividad eléctrica que puede recogerse desde fuera del cuero cabelludo se debe a la actividad de poblaciones de neuronas y consiste en oscilaciones de voltaje con un espectro de frecuencias que van desde muy lentas, menores de un ciclo por segundo (o hertz) hasta muy rápidas, superiores a los 80 hertz. La presencia de una u otra frecuencia en el electroencefalograma

y en el magnetoencefalograma depende de influencias globales de sistemas capaces de afectar el estado general del cerebro, produciendo estados fisiológicos diferentes, como por ejemplo el sueño, la alerta, la atención y la emoción, y de imprimirle características especiales al funcionamiento cerebral como un todo. Las frecuencias predominantes de oscilación dependen de la fuerza de estas influencias globales, y en el caso de algunas frecuencias específicas, de sus “generadores”. Por ejemplo, las frecuencias entre 4 y 12 hertz dependen fundamentalmente del sistema hipocámpico; las frecuencias entre 1 y 14 hertz dependen del oscilador tálamo-cortical, mientras que las frecuencias más rápidas dependen de mecanismos activadores de la corteza. La frecuencia de las oscilaciones, por tanto, refleja diferentes estados funcionales. Por ejemplo, las frecuencias muy lentas entre 0.5 y 4 hertz aparecen en estados de inconsciencia como el sueño, el coma o la anestesia. Las frecuencias más rápidas, en cambio, son características de estados de activación y alerta. Las frecuencias de oscilación no son solamente una manifestación del estado global, sino que tienen consecuencias sobre el procesamiento de la información. Se puede decir que funcionan como filtros para el paso de la información en las redes funcionales. Las frecuencias rápidas favorecen el paso de la información, mientras que las lentas lo entorpecen.

El análisis cuantitativo del electroencefalograma utiliza métodos matemáticos para extraer diferencias en el funcionamiento cerebral que no son aparentes a simple vista, y proporciona una gran cantidad de información sobre el estado funcional del cerebro y sobre el procesamiento cognoscitivo de la información. Uno de los métodos más empleados es el análisis espectral mediante la técnica conocida como “transformada rápida de Fourier”. Este análisis arroja datos sobre la potencia o energía de cada frecuencia y proporciona información sobre la fuerza de los generadores responsables de ellas. Éste no es el único parámetro importante: la información llega al sistema nervioso central por medio de receptores sensoriales y de canales o vías altamente específicas, que se conectan con áreas subcorticales y corticales también altamente especializadas. Por lo tanto, la información acerca de un mismo evento se encuentra dispersa en áreas que pueden ser lejanas entre sí. A pesar de ello, el cerebro es capaz de integrar toda esta información en un todo o experiencia única. Uno de los mecanismos que intervienen en la integración de esta información dispersa es la actividad coherente o acoplamiento temporal de la actividad



Las frecuencias muy lentas entre 0.5 y 4 hertz aparecen en estados de inconsciencia como el sueño, el coma o la anestesia



El agrado, se acompaña por frecuencias entre 4 y 8 hertz, como ocurre en el bebé con las caricias de la madre y la alimentación, o al escuchar música en adultos aficionados a ella

eléctrica entre regiones funcionalmente relacionadas. Por lo tanto, es importante conocer también no solamente la fuerza de los “generadores”, sino la relación funcional entre diferentes áreas. Entre los métodos utilizados para ello se encuentra el análisis de coherencia y la correlación cruzada de la actividad eléctrica entre regiones cerebrales. Así, el análisis cuantitativo del electroencefalograma constituye un método objetivo para evaluar la ansiedad y el efecto de fármacos ansiolíticos sobre el sistema nervioso central.

¿TIENE EL CEREBRO FRECUENCIAS ESPECIALES PARA LA ANSIEDAD Y LAS EMOCIONES?

La ansiedad y la reacción a estímulos desagradables tienen un patrón eléctrico característico. Diversos estudios han mostrado que las oscilaciones en la gama de frecuencias entre 8 y 12 hertz aumentan ante situaciones desagradables. Estas frecuencias se incrementan cuando ratas previamente condicionadas están en espera de recibir un choque eléctrico. Las oscilaciones en esta misma gama de frecuencias aparecen también en el ser humano cuando se imagina que va a recibir un estímulo doloroso y con emociones fuertes, por ejemplo durante la caída libre en un salto de paracaídas o al escuchar estímulos que producen ansiedad, como el llanto de un bebé. El agrado, en cambio, se acompaña por frecuencias entre 4 y 8 hertz, como ocurre en el bebé con las caricias de la madre y la alimentación, o al escuchar música en adultos aficionados a ella. (Ramos y colaboradores, 1989).

Los ansiolíticos, como las benzodiazepinas, tienen también un patrón eléctrico específico, que consiste en un decremento de las frecuencias entre 8 y 12 hertz y un incremento de la actividad rápida de bajo voltaje entre 12 y 32 hertz. Cuando se administran dosis capaces de producir un efecto hipnótico, se disminuye también la potencia de las ondas más lentas.

DIFERENCIAS SEXUALES EN LA RESPUESTA ELECTROENCEFALOGRÁFICA A LOS ANSIOLÍTICOS

La intensidad y el patrón eléctrico con el que responde el cerebro a las experiencias agradables, a la ansiedad y a los ansiolíticos es distinto en cada sexo, y depende de los niveles circulantes de hormonas sexuales, como muchas otras características tanto anatómicas como funcionales del cerebro.

Los niveles de ansiedad fluctúan a lo largo del ciclo menstrual en la mujer y estral en la rata, y pueden alcanzar estados

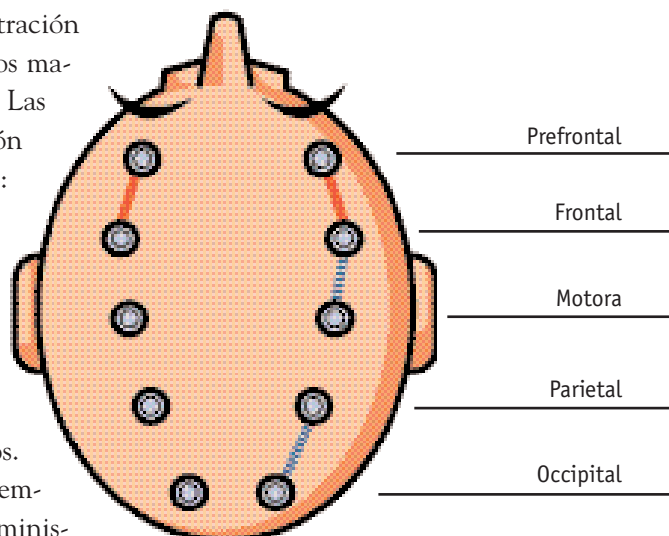
patológicos, como en el caso del síndrome premenstrual. Estas fluctuaciones en la ansiedad se correlacionan directamente con la potencia de las frecuencias entre 8 y 12 hertz; a mayor ansiedad, mayor potencia de estas frecuencias (Solís-Ortiz y Corsi-Cabrera, 2002).

En un estudio previo encontramos (Ugalde y colaboradores, 1998) que la respuesta a una dosis ansiolítica de diazepam es diferente en ratas machos y hembras a las que se les han extirpado las gónadas en la edad adulta. Además de la respuesta conocida del decremento de las frecuencias entre 8 y 12 hertz y el incremento de las frecuencias rápidas mayores de 12 hertz, encontramos que el diazepam produce una disminución de las frecuencias entre 4 y 8 hertz exclusivamente en las hembras gonadectomizadas, y que el aumento de las frecuencias rápidas es significativamente mayor en los machos que en las hembras. La respuesta de las hembras se modificó por la administración de estrógenos o de progesterona, mientras que la de los machos no varió con la administración de testosterona. Las frecuencias entre 4 y 8 hertz provienen de la activación del hipocampo. Esta estructura es distinta en cada sexo: el hipocampo es mayor en los machos que en las hembras y los machos tienen mayor cantidad de ritmo theta que las hembras (Juárez y Corsi-Cabrera, 1995). Las frecuencias rápidas, en cambio, reflejan la actividad de la corteza. Estos datos en su conjunto sugieren que el diazepam afecta en mayor grado al hipocampo de las hembras y a la corteza de los machos. Adicionalmente, encontramos que el acoplamiento temporal entre los dos hemisferios disminuye con la administración del diazepam.

En el ser humano la respuesta al diazepam es también distinta en hombres que en mujeres (Romano y colaboradores, 2002). Una dosis ansiolítica de este compuesto produce, como en las ratas, disminución de las frecuencias entre 4 y 8 hertz exclusivamente en la mujer, mientras que el acoplamiento temporal entre los dos hemisferios se afecta solamente en los varones. La ausencia de efecto sobre la actividad coherente entre los dos hemisferios en la mujer puede deberse a diferencias estructurales. El cuerpo caloso, que conecta los dos lados de la corteza, es mayor en la mujer que en el hombre, y probablemente esto la protege del efecto del diazepam.

Adicionalmente, el diazepam altera la actividad coherente entre regiones importantes para el procesamiento de la información. Específicamente, la correlación aumentó entre regiones frontales y prefrontales de los dos hemisferios, sobre todo

En el ser humano
la respuesta al diazepam
es también distinta
en hombres
que en mujeres



Esquema del cerebro visto desde arriba, que muestra las regiones corticales acopladas y desacopladas funcionalmente con un ansiolítico. Los puntos señalan las regiones registradas, las líneas rojas incremento y las azules decremento en el grado de acoplamiento temporal entre regiones.

En el inicio del siglo XXI los estudios sobre el efecto de los ansiolíticos en la mujer son escasos

del derecho, y disminuyó entre regiones fronto-centrales y parieto-occipitales del hemisferio derecho. Los lóbulos frontales, especialmente del hemisferio derecho, están relacionados con alteraciones del estado afectivo en el humano y en el mono. El incremento de la actividad coherente en el lóbulo frontal derecho sugiere que un funcionamiento más coherente de esta región está asociado a un estado afectivo positivo. La pérdida selectiva de la actividad coherente entre las regiones parieto-occipitales y entre las regiones fronto-centrales puede estar implicada en la disminución de la coordinación motora y visual-espacial que producen las benzodiazepinas.

Los efectos de los esteroides sexuales sobre el cerebro no son solamente activadores, es decir, dependientes de los niveles circulantes en un momento dado. También ejercen influencias organizadoras que le imprimen características especiales y permanentes. Estos cambios se dan durante el desarrollo perinatal, periodo al que se le ha llamado “periodo crítico de diferenciación sexual del cerebro”. En él, la presencia o ausencia de esteroides y sus niveles tienen efectos sobre la organización del tejido nervioso que perduran toda la vida, y le dan la capacidad de responder de manera diferente a la acción de los propios esteroides y de otros neurotransmisores. La acción de la testosterona sobre el cerebro en desarrollo se debe a los niveles circulantes que provienen de los testículos del propio feto. La presencia y niveles de esta hormona masculiniza y desfe-

miniza el cerebro del feto masculino, mientras que el cerebro femenino no se masculiniza debido a la ausencia de testículos, y por tanto de testosterona. La manipulación experimental de estos niveles en animales de laboratorio, o la alteración de ellos por desórdenes clínicos en el ser humano, han mostrado que las características del cerebro se modifican en función de dichos niveles. Durante el periodo neonatal se puede también influir sobre el grado de diferenciación sexual castrando a los animales machos y administrando testosterona a las hembras. El periodo de la diferenciación es prolongado, y además no ocurre simultáneamente en todo el organismo, por lo que dependiendo de los momentos y niveles de exposición se consiguen diferentes efectos.

La administración de testosterona a ratas gestantes durante el periodo crítico de diferenciación sexual baña con testosterona al cerebro de las crías femeninas. En estas hembras, además de los efectos periféricos, el electroencefalograma se masculiniza (Juárez y colaboradores, 1995). Algunas de las características sexuales del electroencefalograma se establecen en el periodo prenatal por la acción organizadora de la testosterona, y otras son dependientes de los niveles circulantes por la acción activadora en un tejido previamente diferenciado sexualmente (Corsi-Cabrera y colaboradores, 2000; Del Río Portilla y colaboradores, 1997). Es decir, algunas de las características electroencefalográficas dependen de la diferenciación prenatal, en tanto que otras dependen de la diferenciación postnatal. Recientemente hemos encontrado que la respuesta electroencefalográfica al diazepam no escapa a la influencia organizadora de los esteroides sexuales, y depende de la diferenciación sexual neonatal. Así, la respuesta al diazepam de los machos feminizados (castrados al nacimiento) fue semejante a la ya descrita más arriba para las hembras normales, y la respuesta de las hembras virilizadas (tratadas con andrógenos en el periodo neonatal) fue semejante a la de los machos normales (Fernández-Guasti y colaboradores, 2002).

Aunque parezca mentira, en los albores del siglo XXI los estudios sobre el efecto de los ansiolíticos en la mujer son escasos, a pesar de las evidencias sobre diferencias sexuales estructurales y funcionales en el cerebro y de las evidencias experimentales en ratas. La mayor parte de las investigaciones se han realizado sin hacer distinción de sexos o en sujetos del sexo masculino, precisamente por evitar las variaciones del ciclo menstrual. Existen solamente algunos estudios que han investigado la dinámica de estos compuestos dentro del cuerpo de la mujer. Aunque los cambios en la actividad eléctrica cerebral

que pueden observarse mediante el electroencefalograma no dan cuenta de los mecanismos moleculares involucrados en ellos, sí demuestran una sensibilidad y respuesta diferente en la mujer, y abren nuevas vías de investigación sobre los efectos de los ansiolíticos en la población femenina que deberán, en un futuro, incidir en la dosificación de estos fármacos en la mujer.

Bibliografía general

- Basar, E. y T. H. Bullock (compiladores) (1991), *Induced Rhythms in the Brain*, Boston, Birkhäuser.
- Beyer, C., y G. González-Mariscal, (1991), "Effects of progesterone and natural progestins in brain", en A. Negro-Vilar y G. Pérez-Palacios, (comps.), *Reproduction, Growth and Development*, Nueva York, Raven Press, 199-208.
- Corsi-Cabrera, M. (1994), "Diferencias sexuales en la organización funcional del cerebro", *Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje*, 1, 299-326.
- Damasio, A. R. (1999), "The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness", Florida, Hartcourt.
- Davis, M. (1997), "Neurobiology of fear responses. The role of the amygdala", en Salloway, S., P. Malloy, y J. L. Cummings (comps.), *The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorders*, Washington, The American Psychiatric Press, 71-94.
- Genazzani, F., y R. H., Purdy (editores) (1996), *The brain: Source and Target for sex steroid hormones*, Nueva York, Parthenon.
- LeDoux, J. E. (1999), "Emotion, memory and the brain", en *The Scientific American Book of the Brain*, Scientific American, 105-118.
- Majewska, M. D. (1992), "Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanisms of action and physiological properties", *Progress in Neurobiology*, 38, 379-395.
- McEwen, B. S. (1991) "Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity", *Trends in Pharmacology*, 12,141-147.

Bibliografía específica

- Corsi-Cabrera, M., Ugalde, E., Del Río-Portilla, I. Y. y Fernández-Guasti, A. (2000), "Organizational and activational effects of gonadal steroid hormones on the EEG of male and female rats", *Dev. Psychobiol.* 37, 194-207.
- Del-Río-Portilla, Y., Ugalde, E., Juárez, J., Roldán, A., y M. Corsi-Cabrera (1997), "Sex differences in EEG in adult gonadectomized rats before and after hormonal treatment", *Psychoneuroendocrinology*, 22, 627-642.
- Fernández-Guasti, A., Del-Río-Portilla, Y., y M. Corsi-Cabrera (2002), "Diazepam and progesterone produce sexual dimorphic actions on the rat EEG: role of the neonatal sexual differentiation process", *Psychoneuroendocrinology*, en prensa.
- Juárez, J., y M. Corsi-Cabrera (1995), "Sex differences in interhemispheric correlation and spectral power of EEG activity", *Brain Research Bulletin*, 38,149-151.

Juárez, J., Corsi-Cabrera, M., y Y. Del-Río-Portilla (1995), "Effects of prenatal testosterone on sex differences in the EEG activity of rats", *Brain Research*, 694, 21-28.

Ramos, J., y M. Corsi-Cabrera (1998) "Does brain electrical activity react to music?" *International Journal of Neuroscience*, 47,351-357.

Romano-Torres, M., Borja-Lascurain, E., Chao-Rebolledo, C., Del-Río-Portilla, Y., M. Corsi-Cabrera (2002), "Effect of diazepam on EEG power and coherent activity: sex differences", *Psychoneuroendocrinology* 27, 821-833.

Solís-Ortiz, S., y M. Corsi-Cabrera (2002), "Menstrual cycle anxiety is correlated with EEG activity", *Revista Mexicana de Psicología*, 19, 187-195.

Ugalde, E., Del-Río-Portilla, Y., Juárez, J., Roldán, A., Guevara, M.A., Corsi-Cabrera, M. "Effect of diazepam and sex hormones on EEG of gonadectomized male and female rats", *Psychoneuroendocrinology*, 1998, 23, 701-712.

Nota: Estos resultados se han obtenido con los programas de captura y análisis desarrollados por Miguel Ángel Guevara; con la colaboración, en su momento, de estudiantes de pregrado y posgrado, y con los apoyos de Conacyt y de DGAPA de la UNAM.

María Corsi Cabrera es licenciada en psicología y doctora en ciencias biomédicas. Es profesora titular y responsable del laboratorio de sueño de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, así como miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Su tema central de investigación es la organización funcional de la corteza mediante el análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral, especialmente en relación con el sueño, el procesamiento de la información y las diferencias sexuales.
corsi@servidor.unam.mx