

# ESTRÓGENOS Y DESARROLLO DEL CEREBRO FEMENINO EN LA ADOLESCENCIA: ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

## ESTROGENS AND FEMININE BRAIN MATURATION DURING ADOLESCENCE: EMERGENCY CONTRACEPTIVE PILL

**Natalia López Moratalla**

*Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Navarra.*

*E-mail: natalialm@unav.es*

**Tania Errasti Alcalá**

*Dpto. de Ginecología. Universidad de Navarra. E-mail: errasti@gmail.com*

**Esteban Santiago**

*Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Navarra.*

*E-mail: esantiago@unav.es*

### Resumen

En el periodo entre pubertad y madurez tiene lugar el proceso de maduración cerebral en el que los niveles hormonales inducen modificaciones en las neuronas y dirigen la arquitectura y funcionalidad estructural al modificar los patrones de desarrollo de diversa áreas cerebrales. El inicio de la pubertad trae consigo la invasión del cerebro femenino por niveles elevados de hormonas: oleadas cíclicas de estrógenos y progesterona que se suman a los esteroides producidos *in situ*. Los centros de control de las emociones (amígdala cerebral), de la memoria y el aprendizaje (hipocampo) y de la actividad sexual (hipotálamo) se modifican en función de las concentraciones cíclicas de ambas hormonas. Las hormonas sexuales estimulan acciones multimodales, tanto a corto como a más largo plazo, debido a que las neuronas de las diversas

áreas cerebrales poseen diversos tipos de receptores, de membrana, citoplásmicos y nucleares. La composición del anticonceptivo de emergencia —píldora postcoital— de elevada dosis hormonal, plantea la urgencia de un conocimiento profundo acerca del posible efecto que el descontrol del ciclo menstrual, en un momento de consolidación de la maduración cerebral, puede llevar consigo en la estructuración y desarrollo de los circuitos cerebrales. Cambios en la disponibilidad de los esteroides sexuales durante la pubertad y adolescencia subyacen a desordenes psiquiátricos cuya prevalencia es típicamente femenina como depresión, desordenes de ansiedad. Constituye un deber ético primordial dar a conocer los datos científicos acerca de la influencia de los estrógenos en la maduración del cerebro femenino joven, tanto para una información plena a las posibles usuarias, como para inducir las medidas de salud pública adecuadas.

**Palabras clave:** píldora postcoital (PDS), hormonas sexuales, maduración cerebral.

### **Abstract**

In the period between puberty and maturity takes place the process of brain maturation. Hormone levels induce changes in neurons and direct the architecture and structural functionality thus affecting patterns of development of different brain areas. The onset of puberty brings with it the invasion of the female brain by high levels of hormones, cyclic surges of estrogen and progesterone in addition to steroids produced in situ. Control centers of emotions (amygdala), memory and learning (hippocampus) and sexual activity (hypothalamus) are modified according to the cyclical concentrations of both hormones. Sex hormones stimulate multimodal actions, both short and longer terms, because neurons in various brain areas have different types of receptors, membrane, cytoplasmic and nuclear. The composition of emergency contraceptive pill (postcoital pill) with high hormonal content raises the urgency of a thorough knowledge about the possible effect that the lack of control of the menstrual cycle in a time of consolidation of brain maturation, can bring in structuring and development of brain circuitry. Changes in the availability of sex steroids during puberty and adolescence underlie psychiatric disorders whose prevalence is typically feminine, such as depression, anxiety disorders. It is a fundamental ethical duty to present scientific data about the influence of estrogen in young female brain maturation, both for full information to potential users, and also to induce the appropriate public health measures.

**Key words:** postcoital pill. Sex hormones, brain maturation.

## 1. Neurobiología femenina

Por la acción genética y hormonal durante el proceso embrionario se traza el mapa de las regiones cerebrales y con ello los circuitos neuronales innatos. Antes del nacimiento queda establecida la organización general de las áreas anatómicas y funcionales en el cerebro, tanto femenino como masculino.

La génesis de las neuronas se inicia en la tercera semana de la gestación. Mediante los procesos de migración, que ocurren durante un centenar de días en el segundo trimestre, las neuronas se sitúan en posiciones precisas desde el núcleo central a la superficie del cerebro y de la frente a la nuca. A lo largo de esa fase, y prolongada durante algún tiempo más, tiene lugar el segundo proceso: el desarrollo de las vías de interconexión nerviosa a partir de la expansión de dendritas y axones, en busca de dianas con que establecer las conexiones sinápticas, imprescindibles para conducir y procesar la información.

El cromosoma X contiene un buen número de los genes que codifican los factores cerebrales, especialmente los que regulan su desarrollo prenatal. El par de cromosomas XX dirige el programa de la feminización tanto corporal como cerebral<sup>1</sup>. Las niñas recién nacidas tienen un tamaño total de cerebro y unas

proporciones de materia gris y materia blanca diferentes que los niños<sup>2</sup>. Otras diferencias aparecerán a partir de los nueve o diez años, debido a los niveles de andrógenos circulantes, varias veces más bajos en las chicas que los de los varones durante la etapa prenatal y la adolescencia<sup>3</sup>.

En esta primera etapa prenatal y durante la primera infancia la influencia de las hormonas en el cerebro es muy pronunciada<sup>4</sup>. Las hormonas fabricadas por el cerebro propician conexiones entre zonas del sistema nervioso central que regulan el tráfico de información externa e interna en los dos primeros años de vida. Después, los cambios hormonales de la pubertad refuerzan conexiones y crean otras nuevas.

La remodelación del cerebro se lleva a cabo mediante dos procesos: organización de las conexiones entre las neuronas y activación de los circuitos; sobre ambos

---

2 Gilmore, J.H., Lin, W., Prastawa, M.W., Looney, C.B., Vetsa, Y.S., Knickmeyer, R.C., Evans, D.D., Smith, J.K., Hamer, R.M., Lieberman, J.A., Gerig, G. «Regional grey matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain». *Journal of Neuroscience* 27, (2007), 1255-1260.

3 Garcés, C, et al. «Hormone levels in 12- to 15-year-old boys and girls in Spain and their relationship with anthropometric variables». *Clinical Biochemistry* 41, (2008), 621-624; Garagorri, J.M., et al. «Reference levels for 17-hydroxyprogesterone, 11-desoxycortisol, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione in infants from birth to six months of age». *European Journal of Pediatrics* 167, (2008), 647-653.

4 Schwarz, J.M., McCarthy, M.M. «Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal». *Journal of Neurochemistry* 105, (2008), 1561-1572.

---

1 Uhlenhaut, N.H.J., Anlag, K. S., Eisenberger, T., Sekido, R. Kress, J., Treeier, A.C., Klugmann, C., Klasen, C., Holter, N.I., Rieter Riegethmar, G.S., Cooney, A.J., Lovell-Badge, R., Treier, M. «Somatic sex reprogramming of Adult Ovaries to testes by FOXL2 ablation». *Cell* 139, (2009), 1130-1142.

tienen efecto tanto los andrógenos<sup>5</sup>, como los estrógenos<sup>6</sup>.

Las hormonas, de hecho, no sólo activan el funcionamiento de determinadas áreas cerebrales, sino que organizan los circuitos neuronales en esta etapa<sup>7</sup>, a través tanto de los estrógenos como de la progesterona, como se ha puesto de manifiesto en experimentación con animales<sup>8</sup>.

## 2. Pubertad

En la primera fase de la pubertad tiene lugar la maduración de la función gonadal que se inicia en el sistema nervioso central por la liberación desde la hipófisis del factor liberador de gonadotropina hipotalámica (GnRH). La segunda fase consiste en el incremento de la secreción de andrógenos por parte de la glándula suprarrenal. El andrógeno alcanza el nivel más alto alrededor de la ovulación. El cerebro queda literalmente invadido por niveles elevados de estrógenos y experimentará irrupciones de estrógenos-progesterona que acuden en repetidas

ondas mensuales desde los ovarios, oleadas que varían día a día y semana a semana. Previamente a la ovulación los estrógenos alcanzan su pico más alto, desciende su concentración bruscamente para volver a generar otro pico al compás de la progesterona.

Los estrógenos modulan capacidades cognitivas, como aprendizaje y memoria, el comportamiento y la vida afectiva. Algunas actividades o capacidades como la orientación espacial, más elevada en los varones<sup>9</sup>, o la fluidez verbal, típicamente femenina, dependen de los niveles de estrógenos en las mujeres<sup>10</sup>, que se modifican en sentido inverso a la testosterona, y varían por ello según la fase del ciclo en que se encuentren.

Se produce, por ello, en las mujeres al ritmo del ciclo menstrual, un desplazamiento fluctuante del centro de gravedad intelectual. Las actividades para las que el cerebro femenino tiene mayor eficacia, en general por requerir el flujo de información de uno a otro hemisferio, mejora en la situación en que la concentración de estrógenos es alta, fase en que las mujeres

---

5 MacLusky, N.J., Hajszan, T., Prange-Kiel, J., Leranth, C. «Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity». *Neuroscience* 138, (2006), 957-965.

6 Galea, L.A., Spritzer, M.D., Barker, J.M., Pawluski, J.L. «Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult». *Hippocampus* 16, (2006), 225-232.

7 Romeo, R.D., Richardson, H.N., Sisk, C.L. «Puberty and the maturation of the male brain and sexual behavior: recasting a behavioural potential». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26, (2002), 381-391.

8 Schwarz, J.M., McCarthy, M.M. «Steroid-induced sexual differentiation of the developing brain: multiple pathways, one goal». *Journal of Neurochemistry* 105, (2008), 1561-1572.

---

9 Jordan, K., Wüstenberg, T., Heinze, H.J., Michael, P., Jäncke, L. «Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks». *Neuropsychologia* 40, (2002), 2397-2408.

10 Gizewski, E.R., Krause, E., Wanke, I., Forsting, M., Senf, W. «Gender-specific cerebral activation during cognitive tasks using functional MRI: comparison of women in mid-luteal phase and men». *Neuroradiology* 48, (2006), 14-20; Rozmin, H., Sharma, T., Hines, M., Andrew, C., Simmons, A., Kumari, V. «Comparable fMRI activity with differential behavioural performance on mental rotation and overt verbal fluency tasks in healthy men and women». *Exp Brain Res* 169, (2006), 1-14.

tienen una respuesta cerebral dinámica más alta que en el resto de las fases. Son ejemplos de las diferencias cíclicamente temporales de las habilidades de las mujeres en función de los de estrógenos; lo que se debe precisamente a que estas hormonas potencian la activación preferente de áreas, situadas en uno u otro de los hemisferios, que difieren en la cantidad de receptores cerebrales para la hormona que poseen las distintas áreas.

La adolescencia lleva consigo cambios emocionales, psicológicos, sociales, mentales y físicos en el crecimiento<sup>11</sup>. Tiene lugar un incremento del interés por la actividad sexual<sup>12</sup> y cambios en la motivación<sup>13</sup>. Se conoce además que los cambios en la disponibilidad de los esteroides sexuales durante la pubertad y adolescencia están implicados, no sólo en la dinámica de la reorganización estructural de materia gris y blanca en el desarrollo del cerebro humano<sup>14</sup>, sino que pueden subyacer a desordenes neuro-psiquiátricos cuya prevalencia es

típicamente específica de sexo<sup>15</sup>, tales como depresión, desórdenes de ansiedad y de alimentación, esquizofrenia o déficit de atención e hiperactividad.

### 3. Estrógenos en el cerebro

Los estrógenos (17 $\beta$ -estradiol, estriol y estrona) son hormonas esteroideas segregadas por los ovarios y responsables de los caracteres sexuales primarios y secundarios femeninos. Intervienen además tanto en varones —generados desde la testosterona circulante por la enzima aromataza— como en mujeres, en los procesos del desarrollo neurológico y neurodegenerativos.

Los niveles son significativamente más altos en mujeres durante la edad reproductiva. Entonces se producen diariamente 700  $\mu$ g de 17- $\beta$ -estradiol (E2); E2 tiene una vida media corta ya que se oxida irreversiblemente a estrona y estriol. La regulación de su producción y sus niveles de concentración se hallan sujetos a un ciclo complejo: los mensajeros del hipotálamo y de la hipófisis regulan la producción hormonal de los ovarios y por otro lado estos compuestos actúan sobre estructuras encefálicas.

Antes de la menopausia los estrógenos son el principal constituyente de

---

11 Schulz, K.M., Molenda-Figueira, H.A., Sisk, C.L. «Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence» *Hormones and Behavior* 55, (2009), 597-604.

12 Sisk, C.L., Zehr, J.L. «Pubertal hormones organize the adolescent brain and behaviour». *Frontiers in Neuroendocrinology* 26, (2005), 163-174.

13 Friemel, C.M., Spanagel, R., Schneider, M. «Reward sensitivity for a palatable food reward peaks during pubertal developmental in rats». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 4, (2010), 1-20.

14 Peper, J.S., Hulshoff Pol, H.E., Crone, E.A., Van Honk, J. «Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls: a mini-review of neuroimaging studies» *Neuroscience* (2011), Doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.014.

---

15 Paus, T. «Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence». *Trends Cogn Sci* 9, (2005), 60-68; Cahill, L. «Why sex matters for neuroscience». *Nat Rev Neurosci* 7, (2006), 477-484; Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E. «Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of SM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication». *Arch Gen Psychiatry* 62, (2005), 593-50.

los anticonceptivos, mientras que se usan en terapias hormonales en mujeres postmenopáusicas. Los tratamientos de reemplazo hormonal no siempre tienen eficacia y además tienen altos riesgos de provocar cáncer de mama, enfermedades de corazón, infarto, embolia pulmonar con la terapia que combina estrógenos y progesterona y de infarto con sólo estrógenos<sup>16</sup>.

Por su composición los estrógenos pueden actuar como agentes oxidantes en algunos lugares del organismo, implicándose en algunas enfermedades como cáncer y desórdenes cardiovasculares. Sin embargo, en otras circunstancias tienen

efecto antioxidante y ofrecen por ello funciones beneficiosas en enfermedades degenerativas.

Las diferencias se deben a la dependencia para sus acciones según el tipo de célula, de la relación de los diferentes receptores presentes en un tipo determinado de célula, y de la naturaleza y dosis de los estrógenos administrados. En los tejidos cerebrales destaca su efecto neuroprotector, en el que podría tal vez tener un papel importante el tipo de receptor<sup>17</sup>.

Las hormonas sexuales llegan hasta el cerebro por la circulación sistémica. Los receptores de hormonas sexuales en diversas áreas cerebrales, no relacionadas directamente con la capacidad reproductiva, permiten el crecimiento, maduración y funcionalidad de circuitos que procesan la información requerida para diversos aspectos de las capacidades humanas. Influyen en el estado de ánimo<sup>18</sup> y la capacidad cognoscitiva mediante la regulación de la capacidad sináptica, la plasticidad de las sinapsis y la generación de nuevas neuronas.

#### 4. Una enzima clave, la aromatasa

El cerebro dispone de las enzimas precisas para transformar el colesterol en esteroides sexuales, los llamados neu-

---

16 Rossow, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., Kotchen, J.M., Ockene, J. «Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial». *JAMA* 288, (2002), 321-333; Shumaker, S.A., Legault, C., Rapp, S.R., Thal, L., Wallace, R.B., et al. «Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women». The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial». *JAMA* 289, (2003), 2651-2662; Brass, L.M. «Estrogens and stroke: use of oral contraceptives and postmenopausal use of estrogen: current recommendations». *Curr. Treat. Options Neurol.* 6, (2004), 459-467; Ravdin, P.M., Cronin, K.A., Howlader, N., Berg, C.D., Chlebowski, R.T., Feuer, E.J., Edwards, B.K., Berry, D.A. «The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States». *N. Engl. J. Med.* 356, (2007), 1670-1674; Key, T., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G. «Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies». *J. Natl. Cancer Inst.* 94, (2002), 606-616. Canonico, M., Plu-Bureau, L.G.D., Scarabin, P.Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 336, (2008), 1227-1231.

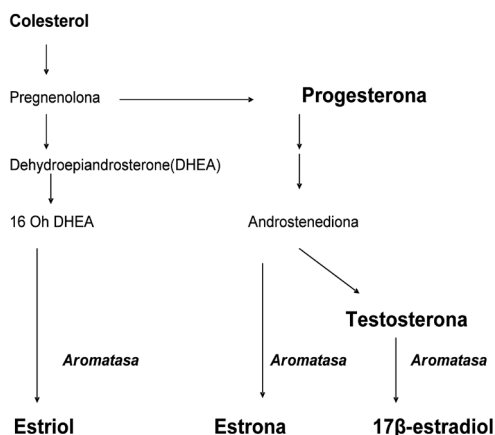
---

17 Kumar, S., Lata, K., Mukhopadhyay, S., Mukherjee, T.K. «Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective». *Biochim. Biophys. Acta* 1800, (2010), 1127-1135.

18 Österlund, M.K. «Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens». *Biochim. Biophys. Acta* 1800, (2010), 1136-1144.

roesteroides<sup>19</sup>. Además de los estrógenos sintetizados *de novo* en el cerebro hay que considerar los producidos por el metabolismo de los andrógenos catalizado por la enzima aromatasa.

La aromatasa se asocia a la regulación de eventos neuroendocrinos relacionados con la reproducción y además con la regulación del desarrollo neural, la plasticidad sináptica y la supervivencia de las células. Se sintetiza además de en el hipotálamo, amígdala cerebral y área pre-óptica/septal, en algunas regiones del cerebro basal, la corteza cerebral en el hipocampo, tálamo y cerebelo<sup>20</sup>:



19 Do Rego, J.L., Seong, J.Y., Burel, D., Leprince, J., Luu-The, V., Tsutsui, K., Tonon, M.C., Pelletier, G., Vaudry, H. «Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides». *Front. Neuroendocrinol.* 30, (2009), 259-301.

20 García-Segura, L.M. «Aromatase in the brain: not just for reproduction any more». *J Neuroendocrinol.* 20, (2008), 705-12; Azcoitia, I., Yague, J.G., García-Segura, L.M. «Estradiol synthesis within the human brain». *Neuroscience* 2011. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.012.

La aromatasa se produce en las neuronas y constitutivamente en algunas poblaciones de astrocitos. Está codificada por el gen CYP10A1, que contiene numerosas regiones reguladoras en su extremo 5'. Estos promotores se usan en diferentes regiones cerebrales, por lo que posee un control preciso de su expresión en el cerebro humano. A su vez, el nivel y la actividad de la aromatasa determinan el efecto de los estrógenos en diferentes tejidos, tanto endocrino, como paracrino y autocrino<sup>21</sup>.

Tanto las células de la microglía como de la astrogliá pueden sintetizar pregnenolona, precursor de progesterona<sup>22</sup>. La dihidroprogesterona, metabolito activo de la progesterona, actúa sobre los receptores de progesterona, y la tetrahidroprogesterona actúa sobre los receptores tipo A del gamma-aminobutirico (GABA) y sobre los receptores del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) del ácido glutámico, dos neurotransmisores de gran importancia en el cerebro.

La astrogliá también puede metabolizar la testosterona produciendo su metabolito más activo la dihidrotestosterona. Se han desarrollado investigaciones clínicas para entender el efecto de la progesterona en el síndrome disfórico premenstrual<sup>23</sup>, un conjunto de síntomas

21 Boon, V.C., Chow J.D., Simpson, E.R. «The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase». *Progress in Brain Research*, 181, (2010), 209-232.

22 García-Segura, L.M., Melcangi, R.C. «Steroides and glial cell function». *Glia* 54, (2006), 485-498.

23 N-Wihlbäck AC, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. «Action by and sensitivity to neuroactive steroids in menstrual cycle related CNS disorders». *Psychopharmacology* 186, (2006), 388-401.



ánimicos y físicos que padecen algunas mujeres durante la fase lútea del ciclo menstrual, lo que confirma su influencia. La secreción cerebral de estrógenos también afecta al ciclo menstrual, que no sólo responde a las hormonas ováricas en respuesta a las gonadotropinas hipofisarias sino que también requiere la presencia de neuroesteroides.

En concreto, se conoce que para que se produzca el pico preovulatorio de LH, además del estradiol es esencial la progesterona: Esto lleva a pensar que la progesterona requerida para la ovulación es de origen cerebral. Por otra parte se sabe que esta liberación de progesterona pre-pico de LH se induce por el propio estradiol<sup>24</sup>. La progesterona promueve la meiosis para generar células germinales<sup>25</sup>, e induce la reentrada de las células en el ciclo celular<sup>26</sup>.

A su vez, las células de la astrogliá son mediadoras de las acciones neuroendocrinas de las hormonas sexuales. En concreto, el estradiol y la progesterona modulan la síntesis, la acumulación y liberación por los astrocitos del hipotálamo de factores implicados en la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GRH), y otros factores<sup>27</sup>.

24 Micevych, P., Sinchk, K. «Synthesis and Function of Hypothalamic Neuroprogesterone in Reproduction». *Endocrinology* 149, (2008), 2739-2742.

25 Channing, C.P., Hillensjo, T., Schaerf, F.W. «Hormonal control of oocyte meiosis, ovulation and luteinization in mammals». *Clin Endocrinol Metab.* 7, (1978), 601-24.

26 Hammes, S.R., Levin, E.R. «Extranuclear steroid receptors: nature and actions». *Endocr Rev.* 28, (2007), 726-41.

27 García-Segura, L.M., Lorenz, B., DonCarlos, L. «The role of glia in the hypothalamus: implica-

## 5. Receptores hormonales

La acción de las hormonas esteroideas en las neuronas se ejerce mediante la unión a dos tipos de receptores; su unión a un receptor de la membrana o del citoplasma con una acción rápida y su unión a un receptor nuclear con la consecuente activación de la transcripción de proteínas, una acción lenta.

La unión de los estrógenos a su receptor citoplásmico no requiere síntesis de proteínas, sino que activa las vías de señalización de quinasas y calcio y la respuesta se genera en unos pocos minutos, con expresión de genes uniendo al promotor factores de transcripción. Por el contrario, la unión al receptor nuclear regula la actividad de los genes que poseen elementos de respuesta (ERE) en su promotor.

## 6. Receptores del estradiol

La expresión del receptor del estradiol (RE2) en el cerebro está regulada a lo largo del desarrollo y difiere en los distintos tejidos. Los RE2 están presentes a diferente concentración en las diversas áreas del cerebro. En el hipotálamo influencia la función reproductora. El estradiol modula el funcionamiento de casi todos los sistemas de neurotransmisores<sup>28</sup> y tiene

\_\_\_\_\_ tions for gonadal steroidal feedback and reproductive neuroendocrine output». *Reproduction* 135, (2008), 419-429.

28 Sellix, M.T., Egli, M, et al. «Ovarian steroid hormones modulate circadian rhythms of neuroendocrine dopaminergic neuronal activity». *Brain Research* 1005, (2004), 164-81; Ter-Horst, G.J., Wichmann, R., et al. «Sex differences in stress



importancia en la amígdala, en el hipocampo y tronco cerebral basal —lo que explica sus efectos sobre la memoria—, y en núcleos que liberan dopamina, ligados a la recompensa.

## 7. Receptores de la progesterona

Los receptores de progesterona, de los que hay descritas varias isoformas, poseen distintas localizaciones en las células del sistema nervioso. Están ampliamente distribuidos por todo el cerebro, además de las clásicamente conocidas en el hipotálamo, especialmente en el córtex cerebral y el hipocampo. Estas dos localizaciones extra del hipotálamo han sido objeto de un gran interés en los últimos años por los efectos protectores, regenerativos y de regulación que los estrógenos ejercen<sup>29</sup>.

Las tres isoformas del receptor de progesterona de membrana están distribuidas en los tejidos humanos de forma distinta. La forma  $\alpha$  especialmente en los órganos asociados a la reproducción: placenta, ovario y testículos; la  $\gamma$  en el riñón de adulto y fetal, colon, y células de cáncer de pulmón; la forma  $\beta$  se localiza exclusivamente en el tejido neural: córtex, cerebelo, núcleo caudado, tálamo, hipófisis y médula espinal<sup>30</sup>.

response: focus in ovarian hormones». *Physiol. Behav.* 97, (2009), 239-249.

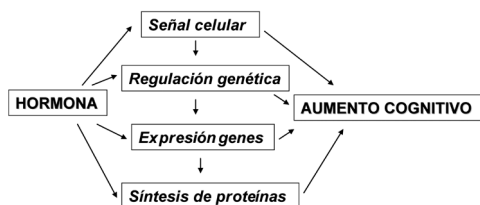
29 Baulieu, E.E., Schumacher, M., Koenig, H., Jung-Testas, I., Akwa, Y. «Progesterone as a neurosteroid: actions within the nervous system». *Cell Mol. Neurobiol.* 16(2), (1996), 143-54.

30 Zhu, Y., Bond, J., Thomas, P. «Identification, classification, and partial characterization of genes in humans and other vertebrates homologous to a

## 8. Mecanismos moleculares por los que estrógenos influyen en las funciones cerebrales

Las hormonas esteroideas modifican los niveles de neurotransmisores, de los receptores y la formación de las espinas de las dendritas.

La hormona se une a su receptor de membrana o citoplásmico y desencadena una vía de señales moleculares. El complejo hormona-receptor en el núcleo regula, por unirse a sitios del promotor, la expresión de determinados genes. Las proteínas que codifican dichos genes ejercen diversos efectos en las funciones de interrelación entre las neuronas y con ello una modificación de las capacidades cognitivas.



El E2<sup>31</sup> puede actuar como un agente neuroprotector<sup>32</sup> al promover la plásti-

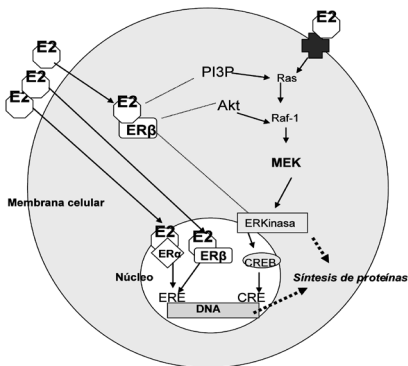
fish membrane progesterin receptor». *Proc Natl Acad Sci USA* 100, (2003), 2237-42.

31 Kim, H.J., Casadesus, G. «Estrogen-mediated effects on cognition and synaptic plasticity: What do estrogen receptor knockout models tell us?» *Biochimica et Biophysica Acta* 1800, (2010). 1090-1093

32 Petanceska, S.S., Nagy, V., Frail, D., Gandy, S. «Ovariectomy and 17 $\beta$ -estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid  $\beta$  peptides in brain». *Neurology* 54, (2000), 2212-2217; Bi, R., Foy, M.R., Voulmba, R.M., Thompson, R.F., Baudry, M. «Cyclic changes in estrogen regulate synaptic plasticity through the MAP kinase pathway». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, (2001), 13391-13395; Flynn, J.M., Dimitrijevich, S.D., Younes, M., Skliris, G., Murphy, L.C., Cammarata, P.R. «Role of wild-type estrogen receptor-beta in mitochondrial

dad de la sinapsis y modular varios marcadores de procesos sinápticos asociados con la cognición.

Un proceso bien estudiado es el efecto del estradiol sobre la consolidación de la memoria en el hipocampo<sup>33</sup>. Los receptores de E2 permiten la síntesis de proteínas en las neuronas del hipocampo usando las vías de las quinasas y los promotores ERE y CRE, coordinando los diversos receptores de membrana, ER $\beta$  citoplásmico o nuclear y ER $\alpha$ , como se observa en el siguiente esquema. Las proteínas sintetizadas, como se analiza después, permiten la formación y activación de las sinapsis que subyacen a la memoria.



cytoprotection of cultured normal male and female human lens epithelial cells» *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295, (2008), E637-E647; McEwen, B.S. «Estrogen action throughout the brain». *Recent Prog. Horm. Res.* 57, (2002), 357-384. Wolley, C.S. «Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus». *Horm. Behav.* 34, (1998), 140-148.

33 Mukai, H., Tsurugizawa, T., Murakami, G., et al. «Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons». *J. Neurochem.* 100, (2007), 950-967; Szymczak, S., et al. «Increased estrogen receptor beta expression correlates with decreased spine formation in the rat hippocampus». *Hippocampus* 16, (2006), 453-463.

## 9. Estrógenos y estructura cerebral

Diversos estudios recientes a nivel micro y macroscópico<sup>34</sup>, han aportado conocimiento sobre el patrón de desarrollo arquitectónico y funcional —una onda de maduración de la nuca a la frente y de abajo hacia arriba— típicamente humano y específico de cada sexo, durante la adolescencia. El patrón de desarrollo del cerebro sigue un proceso acorde a la edad cronológica, inducido por la llegada de las hormonas sexuales al cerebro con la pubertad y su unión a sus receptores específicos situados en áreas concretas.

De esta forma, la llegada de estrógenos se convierte en señal de activación de determinados procesos cerebrales, que a su vez, modifica la onda misma de maduración. Las hormonas determinan la velocidad a la que esa onda alcanza las diversas estructuras al ejercer sus efectos sobre ellas. Y obviamente, cada hormona, liberada con el cronómetro marcado por la edad de la pubertad, encuentra su área de acción en un estado dependiente de la edad, por lo que su acción se modula de forma precisa y controlada.

Se dispone actualmente de un patrón típico de desarrollo cerebral que supone

34 Colby, J.B., Van Horn, J.D., Sowell, E.R. «Quantitative in vivo evidence for broad regional gradients in the timing of white matter maturation during adolescence». *Neuroimage* 54 (1), (2010), 25-31; Bramen, J.E., Hranilovich, J.A., Dahl, R.E., Forbes E.E., Chen, J., Toga, A.W., Dinov, I.D., Worthman, C.M., Sowell, E.R. «Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity». *Cerebral Cortex* 21(3), (2010), 636-646.

un sistema de aproximación a los desórdenes del desarrollo neurológico generados por la alteración de la secuencia natural y precisa de la maduración<sup>35</sup>, dirigida por las hormonas sexuales. Y esto es algo que nos permite pensar en el efecto de las píldoras de emergencia hormonales.

La corteza cerebral femenina presenta un patrón de surcos muy intenso en el lóbulo temporal donde se procesan las emociones<sup>36</sup>. El hemisferio derecho es más eficaz procesando las señales de alerta, y también en el lóbulo frontal derecho se procesan las respuestas a las emociones de miedo y disgusto. Por el contrario, el izquierdo está más implicado en el control de la motivación y comportamientos de acercamiento. También es de gran tamaño la corteza cingulada anterior, que sopesa las opciones y la toma decisiones, y es el área que procesa las preocupaciones menores.

Varios trabajos han puesto de manifiesto los distintos efectos de los niveles de hormonas en áreas de la corteza cerebral<sup>37</sup>, la distinta densidad de receptores hormonales, y la propia organización

cerebral<sup>38</sup> en relación con la maduración de cada área en cada sexo.

## 10. La amígdala cerebral y las emociones

Los datos sugieren una función importante de las hormonas en el procesamiento de las emociones y las relaciones sociales<sup>39</sup> con la maduración del cerebro. En la pubertad hay una gran respuesta emocional<sup>40</sup>, poca capacidad de retrasar la gratificación a favor de una recompensa a largo plazo que es la clave del desarrollo del comportamiento<sup>41</sup>, y una gran influencia de la motivación en el conocimiento<sup>42</sup>. Esa exagerada expectativa de recompensa está originada por la dopamina, y está en la base natural de la capacidad de aprendizaje y memoria propia de la edad.

Las hormonas sexuales afectan la actividad de las conexiones neuronales, las sinapsis. Regulan la síntesis y libe-

---

38 Neufang, S., Specht, K., Hausmann, M., Güntürkün, O., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G.R., Konrad, K. «Sex Differences and the Impact of Steroid Hormones on the Developing Human Brain» *Cerebral Cortex* 19, (2009), 464-473.

39 Blakemore, S.J., Burnett, S., and Dahl, R.E. «The role of puberty in the developing adolescent brain». *Human Brain Mapping* 31, (2010), 926-933.

40 Silk, J.S., Siegle, G.J., Whalen, D.J., Ostapenko, L.J., Ladouceur, C.D., Dahl, R.E. «Pubertal changes in emotional information processing: Pupillary, behavioral, and subjective evidence during emotional word identification». *Development and Psychopathology* 21, (2009), 7-26.

41 Steinberg, L., Graham, S., O'Brien, L., Woolard, J., Cauffman, E., Banich, M. «Age differences in future orientation and delay discounting». *Child Development* 80, (2009), 28-44.

42 Somerville, L.H., Casey, B.J. «Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems». *Current Opinion in Neurobiology* 20, (2010), 236-24.

---

35 Giedd, J.N., Rapoport, J.L. «Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going?» *Neuron* 67, (2010), 728-734.

36 Luders E. «Los pliegues». *Mente y Cerebro* 9, (2004), 5.

37 Bramen, J.E., Hranilovich, J.A., Dahl, R.E., Forbes E.E., Chen, J., Toga, A.W., Dinov, I.D., Worthman, C.M., Sowell, E.R. «Puberty influences medial temporal lobe and cortical gray matter maturation differently in boys than girls matched for sexual maturity». *Cerebral Cortex* 21(3), (2010), 636-646.

ración de neurotransmisores, la síntesis, actividad y localización de los receptores de neurotransmisores, la recaptación y el número de contactos sinápticos entre las neuronas de distinto tipo con acciones inhibitoras y activadoras. En concreto, las vías dopaminérgicas de los circuitos de recompensa involucradas en circuitos de refuerzo y motivación, las de control motor y las serotoninérgicas implicadas en los estados anímicos<sup>43</sup>. Los estrógenos inducen la liberación de dopamina, hormona de la felicidad, y de la oxitocina, hormona de la confianza, como ponen de manifiesto múltiples estudios: el sistema límbico se modula por las hormonas gonadales<sup>44</sup>.

---

43 Naftolin, F., et al. «Estrogen-induced hypothalamic synaptic plasticity and pituitary sensitization in the control of the estrogen-induced gonadotrophin surge». *Reprod. Sci.* 14, (2007), 101-116.

44 Sisk, C.L., Zehr, J.L. «Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior». *Frontiers in Neuroendocrinology* 26, (2005), 163-174; Colby, J.B., Van Horn, J.D., E.R. Sowell Quantitative in vivo evidence for broad regional gradients in the timing of white matter maturation during adolescence. *NeuroImage* 54, (2011) 25-31. Schmithorst, V.J., Yuan, W. «White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI». *Brain and Cognition* 72, (2010), 16-25; Luna, B., Padmanabhan, A., y O'Hearn, K. «What has fMRI told us about the development of cognitive control through adolescence?» *Brain and Cognition* 72, (2010), 101-113; Giedd, J.N., y Rapoport, J.L. «Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going?» *Neuron* 67, (2010), 728-734; Casey, B.J., Duhoux, S., y Cohen, M.M. «Adolescence: What do transmission, transition, and translation have to do with it?» *Neuron* 6, (2010), 749-760; Blakemore, S.J., Burnett, S., y Dahl, R.E. «The role of puberty in the developing adolescent brain». *Human Brain Mapping* 31, (2010), 926-933.

Por otra parte, además de la función neuroprotectora, la progesterona influye en la función anímica y cognitiva. Se ha investigado también la capacidad de la progesterona en influir en el conocimiento y la memoria de estímulos biológicamente relevantes, con unos resultados que llevan a la conclusión de que la progesterona disminuye la precisión del reconocimiento, por ejemplo de caras, a través de su acción sobre la amígdala<sup>45</sup>. El complejo amigdalino contiene un gran número de receptores de andrógenos<sup>46</sup>.

## 11. Hipocampo. Acción hormonal sobre la plasticidad de la sinapsis

El hipocampo, centro del aprendizaje y la memoria<sup>47</sup> y la respuesta al estrés<sup>48</sup>, es diana de las hormonas sexuales<sup>49</sup>,

---

45 van Wingen, G., van Broekhoven, F., Verkes, R.J., Petersson, K.M., Bäckström, T., Buitelaar, J., Fernández, G.J. «How progesterone impairs memory for biologically salient stimuli in healthy young women». *Neurosci.* 27, (2007), 11416-23.

46 Cooke, B.M. «Steroid-dependent plasticity in the medial amygdala». *Neuroscience* 138, (2006), 997-1005.

47 Eichenbaum, H. «Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory». *Neuron* 44, (2004), 109-120.

48 McEwen, B.S., Milner, T.A. «Hippocampal formation: shedding light on the influence of sex and stress on the brain». *Brain Res. Rev.* 55, (2007), 343-355.

49 Shibuya, K., Takata, N., Hojo, Y., Furukawa, A., Yasumatsu, N., Kimoto, T., Enami, T., Suzuki, K., Tanabe, N., Ishii, H., Mukai, H., Takahashi, T., Hattori, T.A., Kawato, S. «Hippocampal cytochrome P450s synthesize brain neurosteroids which are paracrine neuromodulators of synaptic signal transduction». *Biochim. Biophys Acta* 1619, (2003), 301-316; Woolley, C.S. «Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus». *Horm. Behav.* 34, (1998), 140-148.

al poseer receptores de estrógenos<sup>50</sup>, y depender su maduración de los niveles de estas hormonas. Tiene una marcada plasticidad en respuesta a los esteroides hormonales<sup>51</sup>.

Uno de los procesos más estudiados en relación con las hormonas sexuales es la consolidación de la memoria<sup>52</sup>. La memoria emocional se procesa en el hipocampo, y la amígdala cerebral está también implicada en la formación<sup>53</sup>

y en la consolidación de la memoria emocional<sup>54</sup>.

La síntesis de estrógenos, además de los producidos por las gónadas, tiene lugar en el hipocampo de varones y mujeres. Los mecanismos de acción sobre la plasticidad<sup>55</sup> sináptica neuronal han recibido mucha atención en relación a la memoria<sup>56</sup>.

La formación de un recuerdo consiste en aumentar la intensidad de las conexiones entre ramificaciones de dos neuronas, las sinapsis. Los distintos tipos de memorias son redes de neuronas distribuidas por el cerebro. El patrón de sinapsis concretas activadas en una red configura cada recuerdo.

La activación ocurre cuando la neurona presináptica recibe información y libera el neurotransmisor glutamato. Los receptores NMDA de este neurotransmisor de la neurona postsináptica expulsan los iones magnesio, permitiendo la entrada de iones calcio a su interior. Estos iones desencadenan una cascada de reacciones, que generan moléculas de señalización y fortalecen la conexión

---

50 Morse, J.K., Scheff, S.W., DeKosky S.T. «Gonadal steroids influence axon sprouting in the hippocampal dentate gyrus: a sexually dimorphic response». *Exp Neurol*. 94, (1986), 649-658; Clark, A.S., MacLusky, N.J., Goldman-Rakic, P.S. «Androgen binding and metabolism in the cerebral cortex of the developing rhesus monkey». *Endocrinology* 123, (1988), 932-940; Sholl, S.A., Kim, K.L. «Estrogen receptors in the rhesus monkey brain during fetal development». *Brain Res Dev Brain Res*. 50, (1989), 189-196; Sholl, S.A., Kim, K.L. «Estrogen receptors in the rhesus monkey brain during fetal development». *Brain Res Dev Brain Res*. 50, (1989), 189-196.

51 Galea, L.A., Uban, K.A., Epp, J.R., Brummelte, S., Barha, C.K., Wilson, W.L., Lieblich, S.E., Pawluski, J.L. «Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour». *Can. J. Exp. Psychol.* 62, (2008), 247-260.

52 Frick, K.M., Fernandez, S.M., Harburger, L.L. «A new approach to understanding the molecular mechanisms through which estrogens affect cognition». *Biochimica et Biophysica Acta* 1800, (2010), 1045-1055.

53 Cahill, L., Haier, R.J., White, N.S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., et. al. «Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage». *Neurobiol Learn Mem* 75, (2001), 1-9; Cahill, L., Desmond, J.E., Zhao, Z., Gabrieli, J.D.E. «Sex differences in the neural basis of emotional memories». *Proc Natl Acad Sci USA* 99, (2002), 10.789-10.794; Cahill, L., Uncapher, M., Kilpatrick, L., Alkire, M.T., Turner, J. «Sex related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation». *Learn Mem* 11, (2004), 261-266.

---

54 Da Cunha, C., Roozendaal, B., Vazdarjanova, A., McGaugh, J.L. «Microinfusions of flumazenil into the basolateral but not the central nucleus of the amygdala enhance memory consolidation in rats». *Neurobiology of Learning and Memory* 72, (1999), 1-7.

55 Mukai, H., Kimoto, K., Hojo, Y., Kawato, S. «Gen Murakami Shimpei Higo, Yusuke Hatanaka, Mari Ogiue-Ikeda Modulation of synaptic plasticity by brain estrogen in the hippocampus». *Biochimica et Biophysica Acta* 1800, (2010), 1030-1044.

56 Kretz, O., Fester, L., Wehrenberg, U., Zhou, L., Brauckmann, S., Zhao, S., Prange-Kiel, J., Naumann, T., Jarry, H., Frotscher, M., Rune, G.M. «Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis». *J. Neurosci.* 24, (2004), 5913-5921.

entre ambas neuronas. Se crean así las memorias a corto plazo.

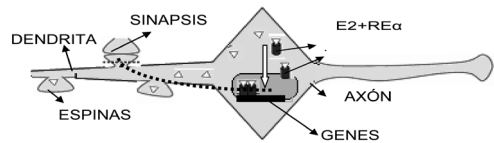
Todas las memorias —perceptiva, semántica, episódica, emocional, cartográfica— se entrelazan entre si, y hacen de la memoria un sistema múltiple de redes dinámicas que asocian las diversas facetas de un recuerdo.

Los recuerdos se consolidan y se almacenan a largo plazo, por repetición de información y experiencias, por el entrenamiento, o porque la intensidad del estímulo es fuerte. Cuando las señales moleculares generadas en la activación de las sinapsis sobrepasan un umbral, activan la síntesis de proteínas que cambian la configuración anatómica del circuito al crear nuevas conexiones mediante desarrollo de nuevas terminales.

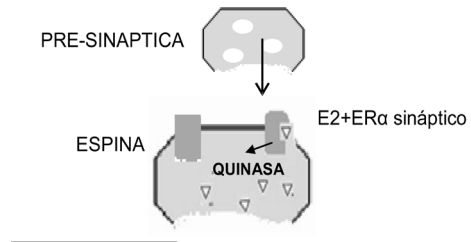
Los receptores  $ER\alpha$  o  $ER\beta$  se localizan en las sinapsis formadas en las espinas de las dendritas de las neuronas piramidales del hipocampo. Como se señala a continuación los cambios en los niveles de concentración del estradiol (E2) modifican la densidad y morfología de las espinas de las dendritas de las neuronas piramidales de la zona CA1-CA3<sup>57</sup> y con ello influyen en la activación de sinapsis y en la creación de otras nuevas.

Los efectos lentos de la E2 en la neurona se producen por su unión al receptor  $ER\alpha$  presente en el citoplasma y núcleo y participan en la génesis de espinas. Es un mecanismo intracrino en que la E2, en concentraciones más altas que la que está

en circulación<sup>58</sup>, induce la expresión de los genes necesarios para la producción de espinas. Por esta acción lenta dependiente de la expresión de genes por unión de la E2 al receptor citoplásmico y nuclear  $ER\alpha$ , las neuronas inducen la expresión de los receptores NMDA del glutamato ligados a la formación de la memoria.



Además de esta acción intracrino lenta, la E2 ejerce una acción rápida de síntesis de estrógenos y andrógenos en la misma sinapsis. La E2 producida se enlaza al  $ER\alpha$  presente en la sinapsis; también puede funcionar  $ER\beta$ . Esta acción dispara la expresión de genes en el núcleo de forma también rápida<sup>59</sup>, a través de la activación de la vía de las quinasas: un mecanismo sinaptocrino que modula de forma rápida la plasticidad de estas interacciones celulares.



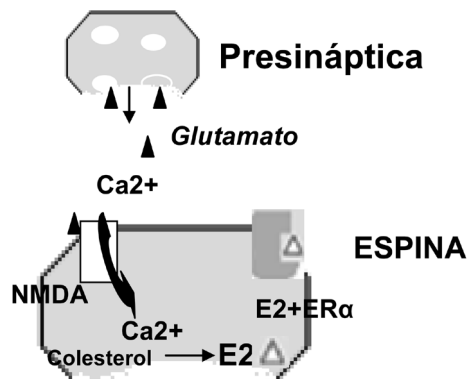
58 Hojo, Y., Higo, S., Ishii, H., Ooishi, Y., Mukai, H., Murakami, G., Kominami, T., Kimoto, T., Honma, S., Poirier, D., Kawato, S. «Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus». *Endocrinology* 150, (2009), 5106-5112.

59 Toran-Allerand, C.D., Singh, M., Setalo Jr., G. «Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story». *Front Neuroendocrinol.* 20, (1999), 97-121.

57 Woolley, C.S. «Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus» *Horm. Behav* 34 (1998) 140-148.



Las numerosas quinasas activadas modulan receptores del glutamato, NMDA; la E2 incrementa el enlace del glutamato liberado por la neurona presináptica, en las dendritas<sup>60</sup>; estos receptores NMDA permiten la entrada de Ca<sup>2+</sup> en la espina postsináptica. Los iones calcio activan el transporte de colesterol a la mitocondria donde se convierte en pregnenolona e inicia la síntesis de estrógenos y andrógenos con las enzimas del retículo endoplásmico. No obstante, las enzimas para la síntesis están también presentes en la membranas del compartimento sináptico.



En resumen, las fluctuaciones de las concentraciones de estradiol tanto exógenas como endógenas modulan la

morfología y funciones del hipocampo<sup>61</sup>, incrementan la densidad de las espinas y las sinapsis en el hipocampo y se asocia su acción con las alteraciones de los componentes moleculares de espinas y sinapsis.

## 12. Hipotálamo

Por acción de las hormonas sexuales en el desarrollo del hipotálamo, el cerebro se hace receptivo a los estímulos sexuales<sup>62</sup> ya que contiene los núcleos que procesan el comportamiento sexual.

El aún deficiente control cognitivo en la adolescencia debido a la falta de madurez del lóbulo frontal en relación con el desarrollo de otras áreas, y por tanto de capacidades coincide precisamente con ese momento de la vida, en que se producen las elecciones menos acertadas como comportamientos de riesgo, sexualidad precoz y dependencia de drogas<sup>63 64 65</sup>.

61 Barha, C.K., Galea, L.A.M «Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus». *Biochimica et Biophysica Acta* 1800, (2010), 1056-1067.

62 Hulshoff Pol, H.E., Cohen-Kettenis, P.T., Van Haren, N.E.M., Peper, J.S., Brans, R.G.H., Cahn, W., Schnack, H.G., Gooren, L.J.G., Kahn, R.S. «Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure». *European Journal of Endocrinology* 155, (2006), 107-114.

63 Casey, B.J., Jones, R.M., Hare, T.A. «The Adolescent Brain». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, (2008), 111-126.

64 Geier, C.F., Terwilliger, R., Teslovich, T., Velanova, K., Luna, B. «Immaturities in reward processing and its influence on inhibitory control in adolescence». *Cerebral Cortex* 20, (7), (2010), 1613-1629.

65 Spear, L.P. «The adolescent brain and age-related behavioral manifestations». *Neurosci Behav Rev* 24, (2000), 417-463.

60 Weiland, N.G. «Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the Nmethyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus». *Endocrinology* 131, (1992), 662-668; Gazzaley, A.H., Weiland, N.G., McEwen, B.S., Morrison, J.H. «Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus». *J. Neurosci.* 16, (1996), 6830-6838; Cyr, M., Ghribi, O., Di Paolo, T. «Regional and selective effects of oestradiol and progesterone on NMDA and AMPA receptors in the rat brain». *J. Neuroendocrinol.* 12, (2000), 445-452.



Y tales experiencias tempranas atípicas inciden en el normal desarrollo de los circuitos funcionales, conduciendo a un trastorno del equilibrio en la maduración del cerebro. Justamente en esta etapa de la vida, a medida que se va desarrollando la corteza cerebral, las experiencias de vida fortalecen las conexiones funcionales con la corteza y suponen un mecanismo de regulación hacia el sistema límbico<sup>66</sup>.

En resumen, el inicio de la pubertad trae consigo la invasión del cerebro femenino por niveles elevados de estrógenos y oleadas cíclicas de estrógenos y progesterona, que se suman a los producidos en el propio cerebro.

Los cambios en la concentración de hormonas que conllevan los compuestos

como la píldora de emergencia (PDS), por modificar el ciclo menstrual, ejercen un potencial efecto sobre la plasticidad cerebral, que debe ser estudiado en la etapa juvenil a fin de informar y prevenir los posibles efectos negativos. Las políticas sanitarias de la anticoncepción, especialmente de la anticoncepción de emergencia, la falta de reflexión y la ignorancia voluntaria sobre la salud de las usuarias, supone una falta grave de responsabilidad ética.

Se hace imprescindible una información veraz a la sociedad y una reconsideración de la dispensación del fármaco, tal como se está llevando a cabo.

Recibido: 27.04.2011  
Aceptado: 2.06.2011

---

66 Hare, T.A., Tottenham, N., Galvan, A., Voss, H.U., Gary, H., Glover, G.H., Casey, B.J. «Biological substrates of emotional reactivity and regulation in adolescence during an emotional go-no go task». *Biological Psychiatry* 63 (2008), 927-934.