



TRABAJO FINAL DE GRADO

SESGO DE SEXO EN NEUROCIENCIAS: Implicancias en la comprensión y abordaje de la depresión

Matilde Gallo Fraga
C.I.: 5.283.681-3

Montevideo, Uruguay.
Tutora: Prof. Agda. Dra. Gabriela Fernández
Revisora: Prof. Adj. Dra. Valentina Paz

Agradecimientos

La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar.”

— Eduardo Galeano

A mis padres, por haberme transmitido la inquietud de pensar críticamente. Por su ejemplo constante, su entrega y su apoyo inquebrantable. Sin ellos, no hubiese sido posible este recorrido.

A Bruni, por mirarme siempre con una admiración tan genuina que me hizo creerme capaz de todo.

A Mati, por mantenerme a flote y remar cuando no me daban los brazos. Por obligarme a respirar profundo y por ser mi lugar seguro.

A Lula, por su amistad y presencia constante, por ser mi gran sostén en este camino, compañera y hermana. Agradezco a la vida y a esta facultad por ponerte en mi camino.

A cada una de mis amigas, por hacerme entender que todo es más llevadero cuando se comparte la carga.

A Gaby, por la paciencia, por abrir puertas y por contagiar la vocación.

A la UdeLaR, por abrir camino, permitir el encuentro y fomentar el diálogo

A la psicología, por volverse mi idioma y mi cultura. Por enseñarme que no hay neutralidad en el dolor, ni miradas sin contexto.

A todos y todas los y las que me crucé en este camino, que dejaron huella para construir lo que soy hoy.

Resumen

El presente trabajo aborda críticamente el sesgo de sexo en la investigación neurocientífica y su impacto en la comprensión de la depresión. A partir de un enfoque teórico-crítico, se examina cómo la exclusión sistemática de las mujeres en los estudios preclínicos y clínicos refleja una estructura de poder androcéntrica que ha definido qué cuerpos son considerados fuente legítima de conocimiento. Se analiza la evolución histórica de este sesgo, las justificaciones metodológicas que lo sostienen (como la supuesta variabilidad hormonal) y las consecuencias que esto conlleva para la validez científica y la equidad en salud mental. Asimismo, se discute cómo las explicaciones neurobiológicas de la depresión se han construido desde modelos masculinos, limitando la comprensión integral del cuadro y la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Finalmente, se plantea la necesidad de integrar el análisis por sexo en todas las etapas de la investigación, reconociendo que la inclusión de las mujeres es condición esencial para producir conocimiento riguroso y clínicamente relevante.

Palabras clave: sesgo de sexo, neurociencia, depresión.

Abstract

This monograph critically examines sex bias in neuroscience research and its impact on the understanding of depression. From a theoretical standpoint, it explores how the systematic exclusion of women from both preclinical and clinical studies reflects an androcentric structure of power that has defined which bodies are recognized as legitimate sources of knowledge. The work analyses the historical development of this bias, the methodological justifications that sustain it —such as the alleged hormonal variability— and the consequences it entails for scientific validity and mental health equity. It also discusses how neurobiological explanations of depression have been built upon male-centered models, thus constraining the scope of clinical understanding and treatment effectiveness. Finally, it argues that incorporating sex analysis at all stages of research is not a matter of symbolic justice but a necessary condition for producing rigorous and socially relevant science.

Key Words: Sex bias, Neuroscience, Depression.

Resumen.....	2
Abstract.....	2
Introducción.....	4
Capítulo 1. Sesgo de sexo en neurociencias.....	6
1.1 De los orígenes a la consolidación de la neurociencia.....	6
1.2 Conocimiento situado y sesgos estructurales en la investigación.....	8
1.3 El pensamiento androcéntrico en la ciencia.....	11
1.4 Invisibilidad sistemática: sesgo de sexo en la neurociencia.....	13
1.5 Variabilidad hormonal como “justificación metodológica”.....	17
Capítulo 2. Depresión como cuadro psicopatológico.....	22
2.1. Conceptualización inicial: definición y criterios diagnósticos.....	22
2.2. Epidemiología y carga global: un problema de salud pública.....	25
2.3. Etiología y correlatos neurobiológicos.....	28
Capítulo 3. El impacto del sesgo de sexo en la investigación de la depresión.....	31
3.1 Estudios preclínicos: Modelos animales y la exclusión de hembras.....	31
3.2 La falta de análisis por sexo en la investigación clínica de la depresión.....	35
3.3 Consecuencias concretas del sesgo de sexo en la depresión.....	37
3.4 De la crítica a la transformación: propuestas actuales y desafíos futuros.....	39
Reflexiones finales.....	42
Referencias bibliográficas.....	44

Introducción

Durante las últimas décadas, las neurociencias se han consolidado como un campo de enorme influencia en la comprensión de los fenómenos mentales y psicopatológicos. Sus avances técnicos y conceptuales han permitido mapear los correlatos cerebrales de diversas funciones cognitivas, emocionales y conductuales, contribuyendo a la construcción de nuevos marcos explicativos para la salud mental (Lôbo et al., 2025). Sin embargo, este progreso se ha visto acompañado por limitaciones persistentes que impactan en la pretendida neutralidad de la ciencia. Entre ellas, el sesgo de sexo constituye una sistemática forma de exclusión, con implicancias que alcanzan dimensiones éticas, epistémicas y clínicas (Beery y Zucker, 2011; Rechlin et al., 2022; Woitowich et al., 2020).

Esta situación se construye en el marco de que la investigación ha sostenido históricamente un modelo androcéntrico de producción del conocimiento, en el cual el varón se erige como patrón universal de referencia, mientras las mujeres y las diversidades quedan relegadas (García Dauder y Pérez Sedeño, 2018). A pesar de los reconocimientos institucionales y las políticas que promueven la inclusión del sexo como variable biológica, la evidencia empírica demuestra que gran parte de los estudios (tanto preclínicos como clínicos) continúan sin incorporar de manera sistemática a ambos sexos, ni analizar las diferencias que de ello se desprenden (Beery y Zucker, 2011; Woitowich et al., 2020; Rechlin et al., 2022). Este sesgo, más que un error técnico, determina qué cuerpos son considerados fuente legítima de conocimiento y cuáles permanecen invisibilizados.

El presente trabajo propone una mirada crítica que busca problematizar los supuestos en los que se sostiene dicha exclusión, entendiendo que las decisiones metodológicas en ciencia nunca son neutrales, sino que responden a contextos históricos, culturales y políticos específicos. Donna Haraway (1990) sostiene que toda producción científica está atravesada por relaciones de poder que delimitan las condiciones de lo pensable y de lo visible. En este sentido, el sesgo de sexo en la investigación neurocientífica constituye una manifestación del androcentrismo estructural que ha configurado los modos de conocer y de representar los cuerpos.

El recorte temático de esta monografía se centra en el análisis del sesgo de sexo en la investigación neurocientífica vinculada a la depresión. La elección de este cuadro no es arbitraria: la depresión representa una de las principales causas de discapacidad a nivel global, con una prevalencia casi del doble en mujeres frente a la observada en varones (OMS, 2023). Pese a esta diferencia epidemiológica, las explicaciones neurobiológicas del

cuadro y el desarrollo de tratamientos se han basado predominantemente en modelos masculinos, tanto en estudios animales como humanos (Beery y Zucker, 2011; Mogil y Chanda, 2005; Rechlin et al., 2022; Shansky y Woolley, 2016; Woitowich et al., 2020; Yoon et al., 2014). Esto ha limitado la validez de los hallazgos y ha contribuido a perpetuar la invisibilidad de las especificidades biológicas y socioculturales que inciden en la salud mental de las mujeres. Por tanto, el análisis del sesgo de sexo en la depresión permite examinar cómo se produce conocimiento sobre los cuerpos y qué implicancias tiene esa producción en la comprensión de la depresión.

La estructura del trabajo se organiza en tres capítulos principales. El primer capítulo aborda los fundamentos epistemológicos y estructurales del sesgo de sexo en la neurociencia, explorando el pensamiento androcéntrico, la noción de conocimiento situado y las justificaciones metodológicas asociadas a la exclusión de las mujeres (y hembras en modelos animales no humanos) en la investigación. El segundo capítulo presenta una revisión de la depresión como cuadro psicopatológico, analizando su conceptualización diagnóstica, su carga global y sus correlatos neurobiológicos desde una perspectiva crítica. El tercer capítulo examina el impacto del sesgo de sexo tanto en los estudios preclínicos como en los clínicos sobre depresión, discutiendo sus consecuencias científicas y terapéuticas, y recuperando las principales propuestas contemporáneas que promueven una investigación más equitativa y contextualizada. Finalmente, la conclusión integra las reflexiones principales, enfatizando que la omisión del análisis por sexo no es un acto neutro, sino una decisión con consecuencias concretas que comprometen la calidad del conocimiento y la equidad en salud mental.

Breve aclaración:

A lo largo de esta monografía se utiliza el término “sexo” para referirse a la variable biológica habitualmente considerada en los estudios científicos. Esta decisión responde a una elección metodológica deliberada, ya que el propósito central de este trabajo es evidenciar que la investigación neurocientífica ha mostrado una exclusión sistemática de las mujeres. En este sentido, si ni siquiera se ha logrado una inclusión equitativa de los dos sexos biológicos en la producción científica, resulta prematuro pretender una integración más amplia que contemple la diversidad de expresiones e identidades de género.

No obstante, es pertinente señalar que, siguiendo la teoría de la performatividad del género propuesta por Judith Butler, el sexo no puede entenderse como natural o como esencia prediscursiva, sino que corresponde a un efecto producido por prácticas, normas

culturales y discursos hegemónicos que materializan los cuerpos y sus significados. Desde esta perspectiva, es importante aclarar que tanto el sexo como el género son construcciones performativas. Su aparente naturalidad proviene de la repetición ritualizada de actos, gestos y discursos que los sostienen en el tiempo (Butler, 2002).

En consecuencia, el uso del término “sexo” durante el presente trabajo no supone una adhesión a una visión binaria, sino una decisión orientada a problematizar las omisiones que preceden incluso a la consideración del género.

Capítulo 1. Sesgo de sexo en neurociencias

1.1 De los orígenes a la consolidación de la neurociencia

En las últimas décadas, la neurociencia ha ido ganando cada vez mayor relevancia como disciplina científica, adquiriendo un rol central y estableciéndose como un campo capaz de producir conocimiento que aporte al entendimiento del comportamiento humano (Lôbo et al., 2025). Para delimitar su alcance, resulta pertinente comenzar por reconstruir brevemente su desarrollo histórico, a fin de comprender su consolidación como campo de estudio. En concreto, la neurociencia es el resultado de una articulación de múltiples disciplinas (entre las que destacan la neuroanatomía, neurología, biología molecular, bioquímica, ciencias computacionales, psicología, psiquiatría) que, a partir de los años setenta, comienzan a integrarse en una nueva disciplina orientada al estudio del sistema nervioso y sus funciones (Blanco, 2014; Maureira, 2010; Triviño Burbano, 2024).

Si bien el término “neurociencia” se acuñó por primera vez en los años 60, con la preocupación por el cerebro, los nervios y la mente, existe desde hace mucho, con reflexiones rigurosas que se remontan al menos a los griegos (Rose y Abi-Rached, 2013). Incluso, en la antigüedad clásica, Hipócrates ya atribuía al cerebro no solo la percepción y la sabiduría, sino también los trastornos mentales. Pese a ello, su configuración como ciencia moderna responde a desarrollos mucho más recientes. Tal y como señala Glickstein (2014), el conocimiento neurocientífico se comenzó a construir a partir de observaciones empíricas, estudios de lesiones y avances técnicos. Desde los primeros acercamientos a la neuroanatomía hasta los experimentos con animales, fue consolidándose a través del trabajo acumulativo de múltiples profesionales que identificaron la organización funcional del sistema nervioso. Por tanto, responde tanto al crecimiento técnico del siglo XX, como a una tradición de búsqueda por comprender el vínculo entre el cerebro y la conducta.

Actualmente, se la define como una ciencia empírica que, utilizando el método científico y herramientas tecnológicas avanzadas, busca comprender el funcionamiento del cerebro humano (Reverter-Bañón y Medina-Vicent, 2018). Desde una perspectiva más amplia, es definida como el estudio interdisciplinario del sistema nervioso y sus funciones, abordando aspectos biológicos, anatómicos, fenomenológicos, cognitivos y sociales. Con base en esta diversidad de objetos y enfoques, se han generado tensiones históricas, sobre todo entre paradigmas biologicistas y perspectivas más integrales que advierten la necesidad de incluir la experiencia subjetiva y el contexto sociocultural (Triviño Burbano, 2024). Tales discusiones conceptuales, han marcado el desarrollo de este campo de saber desde sus orígenes hasta la actualidad.

Desde el “paradigma biologicista”, se sostiene que los cuadros mentales podrían ser explicados principalmente por alteraciones en la estructura y el funcionamiento del sistema nervioso central. Esta mirada plantea que la mente no es más que una función del encéfalo y que los problemas en el comportamiento corresponden a disfunciones neurobiológicas. A lo largo de los últimos siglos, tal postura se vio fortalecida por avances tecnológicos como la neuroimagen, que permitieron localizar los correlatos cerebrales de diversos cuadros psicopatológicos y sustentar la eficacia de las intervenciones farmacológicas que actúan sobre la neuroquímica cerebral (Holguín Lew, 2004; Maureira, 2010).

En contraposición, las perspectivas más integrales cuestionan la reducción de la complejidad humana a lo “puramente biológico”. Partiendo de esta mirada, se subraya que el malestar emocional no puede entenderse en profundidad si se excluyen factores como la subjetividad, la historia de vida, las relaciones sociales, la cultura y el entorno. Por tanto, las críticas al biologicismo advierten que explicar fenómenos complejos en términos exclusivamente físico-químicos resulta simplificador. Dicha perspectiva se nutre de hallazgos en torno a la neuroplasticidad, entendida como la capacidad del cerebro para modificarse a lo largo de la vida en respuesta a las experiencias, el ambiente y la interacción social. Reconoce que el contexto impacta en el desarrollo neuronal e incluso moldea la estructura cerebral (Lôbo et al., 2025; Rose y Abi-Rached, 2013; Reverter-Bañón y Medina-Vicent, 2018). Sin embargo, esta crítica es también discutible en sí misma, ya que la subjetividad, la historia de vida, las relaciones sociales, la cultura y el entorno impactan (y por lo tanto son) parte de la biología.

En este marco, y teniendo en consideración ambos paradigmas, resulta fundamental destacar que la consolidación de las neurociencias como disciplina influyó profundamente en la construcción del saber psicopatológico. Aunque las categorías nosográficas

comenzaron a gestarse mucho antes, con Philippe Pinel en 1798 (Bercherie, 1986), los avances en el conocimiento de los procesos cerebrales y de las funciones cognitivas, emocionales y conductuales (facilitados por las técnicas de neuroimagen no invasiva y por los estudios preclínicos¹) han abierto nuevas perspectivas sobre el malestar emocional y sus tratamientos.

Específicamente, la neurociencia contribuyó a la comprensión de los mecanismos cerebrales que subyacen a las diversas psicopatologías (Lôbo et al., 2025). Sumado a ello, el uso de tecnología avanzada, como la resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones, que permiten la visualización en tiempo real de la actividad, ha facilitado a los profesionales nuevas herramientas para la evaluación y diagnóstico de los diversos cuadros (Glickstein, 2014). Esto sumado al gran avance de los estudios preclínicos realizados fundamentalmente en roedores, que han permitido la investigación de sustratos a los que no es posible acceder en humanos.

La creciente integración de las neurociencias al abordaje de la salud mental se justifica por la necesidad de profundizar en la comprensión de la conducta, los procesos psicofisiológicos y la complejidad de la salud mental. Todo esto con el propósito de mejorar las intervenciones terapéuticas, la atención psicológica y la calidad de vida. Actualmente, se posiciona a la neurociencia como una herramienta útil para la comprensión profunda de los múltiples cuadros mentales ampliamente prevalentes (Lôbo et al., 2025; Maureira, 2010).

1.2 Conocimiento situado y sesgos estructurales en la investigación

Como se mencionó en el apartado anterior, la neurociencia parte de la integración de múltiples saberes y se encuentra atravesada por tensiones entre modelos reduccionistas y perspectivas más integradoras. Sin embargo, tales diferencias no remiten únicamente a marcos teóricos diversos, sino también a concepciones epistemológicas acerca de la producción del conocimiento. A continuación, se explora uno de los supuestos que han orientado históricamente la investigación: la aparente objetividad de la ciencia. Así como los sesgos estructurales que de ellos se desprenden.

Lejos de constituirse como neutra o ajena a condicionamientos externos, toda disciplina produce conocimiento a partir de marcos culturales, históricos y epistémicos

¹ En la investigación, los estudios preclínicos son aquellos que preceden a los estudios clínicos. Son realizados en centros de investigación con el propósito de evaluar la seguridad inicial y la acción natural. Se basa principalmente, aunque no de manera exclusiva, en estudios en animales (Dinesh, 2024).

específicos. Sus métodos, objetos de estudio y maneras de interpretar los datos, se encuentran atravesados por discursos y concepciones que muchas veces permanecen invisibilizados bajo el ideal de objetividad (Maureira, 2010). Con el propósito de problematizar la aparente neutralidad de la ciencia, es relevante tomar el concepto de “conocimiento situado” propuesto por Haraway en 1990. Tal perspectiva sostiene que todo conocimiento se encuentra inmerso en contextos específicos de experiencia, cultura y saber. Esta filósofa estadounidense critica de qué manera las narrativas científicas tradicionales suelen presentarse como desprovistas de influencias socioculturales. Su trabajo surge en el auge de los estudios feministas que cuestionan el ideal de neutralidad epistémica. A partir de ello, Haraway propone que los saberes no pueden estar deslindados de sus contextos materiales y discursivos, en tanto entiende que estos delimitan las posibilidades de lo que se conoce y cómo se conoce.

El concepto de conocimiento situado surge entonces como una respuesta crítica a dos tradiciones epistemológicas. Primero, la objetividad universal del conocimiento, que da lugar a un quiebre entre el saber y la perspectiva del sujeto que lo conoce. Segundo, el relativismo absoluto, que sugiere que todo conocimiento es igualmente válido al estar anclado a conflictos fundamentales que no pueden ser resueltos ni armonizados entre sí. Haraway rechaza tanto la universalidad abstracta de la objetividad, así como también el relativismo desmovilizador (Haraway, 1990).

En ese sentido, la autora formula que todo conocimiento es parcial, ya que su producción se encuentra situada en un contexto social, atravesada por relaciones de poder y orientada por intereses que influyen tanto en la formulación de preguntas como en la interpretación de resultados. Incluso, sostiene que la subjetividad y el sesgo existen en todos los aspectos del mundo social, incluyendo la investigación. Por tanto, la ciencia no puede ser valorativamente neutral, ya que quienes forman parte, ineludiblemente, emiten apreciaciones subjetivas al seleccionar qué investigar, cómo llevarlo a cabo y qué hipótesis aceptar o rechazar. No obstante, invita a pensar dicha parcialidad como una herramienta para construir un saber más responsable (Haraway, 1990).

Respecto a las neurociencias, la propuesta de Haraway permite analizar cómo sus modelos construyen representaciones del funcionamiento cerebral que reflejan las lógicas sociales predominantes. Por consiguiente, implica admitir que tales conocimientos no emergen de un vacío, sino que reflejan (e incluso refuerzan) imaginarios sociales (Duchesne y Kaiser Trujillo, 2021). Pese a ello, en lugar de representar una amenaza, lleva a redefinir el concepto de objetividad, reconociendo su carácter situado. Esto supone admitir

que la producción de conocimiento describe fenómenos, pero a la vez delimita qué cuenta como conocimiento legítimo, qué cuerpos importan en la investigación y qué experiencias son dignas de ser explicadas. De esa manera, permite identificar los diversos sesgos que se dan en la investigación, analizar las condiciones de producción del saber y, en última instancia, construir conocimientos más inclusivos. Esta crítica no se agota en el plano teórico, sino que sus implicaciones son plenamente visibles en las prácticas concretas de la investigación. Prueba de ello son los sesgos sistemáticos que atraviesan las diferentes etapas del proceso investigativo, desde la formulación de hipótesis y la selección de muestras, hasta el análisis y la publicación de resultados.

Las decisiones en el campo de la salud se sustentan en conocimientos técnicos que suelen derivarse de investigaciones y experiencias acumuladas, que no están exentos de limitaciones metodológicas y que podrían afectar la calidad del conocimiento generado. Estas pueden originarse de manera aleatoria, reduciendo la precisión de los resultados, o bien darse de manera sistemática, generando desviaciones que comprometen la exactitud de los hallazgos. A estas últimas se les denominan sesgos y tienen particular relevancia, dado que comprometen la interpretación y generalización de los resultados obtenidos (Manterola y Otzen, 2015).

Tales sesgos suelen ser clasificados en múltiples categorías. Según la frecuencia con la que se presentan y la etapa en la que se originan, se dividen en: sesgos de selección (se generan durante la selección o el seguimiento de la población en estudio), de información (se originan durante los procesos de medición en la población en estudio) y de confusión (ocurren por la imposibilidad de comparación de los grupos en estudio). Si bien podría tenderse a pensar que constituyen simples errores técnicos, expresan decisiones mediadas por contextos políticos, culturales y económicos. Como señalan Manterola y Otzen (2015), los sesgos sistemáticos no pueden corregirse aumentando el tamaño muestral ni mediante la selección aleatoria y afectan de forma directa a la validez interna de los estudios.

Particularmente, en el presente trabajo se profundizará en una de las expresiones concretas del sesgo de selección durante el proceso de muestreo que resulta crítico para la ciencia contemporánea: la exclusión sistemática de hembras de las muestras utilizadas o de los análisis estadísticos realizados en los estudios neurocientíficos. En este campo, se han presentado múltiples argumentos para justificar dicha omisión, entre los que destaca la dificultad metodológica que supone saldar tal limitación (Beery y Zucker, 2011; McCarthy et al., 2017; Shansky y Woolley, 2016). No obstante, cuando ciertas poblaciones son

sistemáticamente omitidas no estamos simplemente ante un problema metodológico, sino ante una dificultad estructural de la producción de conocimiento.

1.3 El pensamiento androcéntrico en la ciencia

Habiendo problematizado la supuesta objetividad de la ciencia, es posible sugerir una nueva arista que permite pensar a partir de qué discursos se construye el saber científico. En concreto, los sesgos mencionados en el apartado anterior parten de la tradición histórica de producir conocimiento a partir de un marcado pensamiento androcéntrico. Lo anterior refiere a la asunción por defecto del varón como sujeto universal y neutro, en tanto lo masculino se posiciona como criterio de medida de lo humano, mientras que lo femenino es considerado como una desviación o variante (García Dauder y Pérez Sedeño, 2018).

Respecto a dicho concepto, se han propuesto al menos tres modalidades interrelacionadas de androcentrismo (Bernabé, 2019). Primero, distinguen el androcentrismo sociológico, vinculado a la escasa participación de mujeres en posiciones jerárquicas, la feminización de áreas consideradas “blandas” y la división sexual del trabajo en laboratorios. Tal exclusión es justificada a través de diversos prejuicios (aún persistentes) como la supuesta incapacidad femenina para las disciplinas científicas. Luego, se describe el androcentrismo conceptual o explicativo, que se refiere a teorías que naturalizan desigualdades y sostienen la inferioridad intelectual de las mujeres, incluso frente a evidencia contraria (García Dauder y Pérez Sedeño, 2018). Una manifestación actual de ello es el neurosexismo, sobre el cual se puntualiza más adelante (Fine, 2010). Finalmente, se delimita el androcentrismo subrogativo. Este consiste en utilizar al varón como modelo universal, excluyendo a mujeres y diversidades como objeto de estudio (Beery y Zucker, 2011; Bernabé, 2019).

Como resultado de este último, durante gran parte de la historia disciplinar, las mujeres fueron invisibilizadas. A medida que se expandía la comprensión del cerebro, también lo hacía la brecha sexual. El menosprecio de las experiencias y cuerpos femeninos en la construcción del saber consolidó el hecho de que el varón “encarne” el sujeto genérico de la ciencia. Tanto así que durante décadas, numerosos protocolos preclínicos trabajaron casi exclusivamente con animales machos bajo la idea de evitar las “variables hormonales de las hembras”, correspondientes al ciclo hormonal, asumiendo que los hallazgos serían universalmente aplicables (Bernabé, 2019; García Dauder y Pérez Sedeño, 2018; Jordan-Young, 2010).

Asimismo, la influencia del androcentrismo conceptual se advierte en la construcción de nociones acerca de las diferencias en torno al cerebro humano. A lo largo del tiempo, numerosos investigadores intentaron “demostrar” la superioridad intelectual masculina a partir de medidas anatómicas. Paul Broca, por ejemplo, comparó en el siglo XIX los pesos cerebrales y encontró que en promedio los cerebros femeninos resultaban más livianos, lo que interpretó erróneamente como signo de menor capacidad intelectual. A través de ello, se argumentaba que el cerebro masculino, por su mayor tamaño y supuestas cualidades innatas, resultaba intrínsecamente superior al femenino, noción presentada como científica en aquel entonces, pero sumamente influenciada por los estereotipos de la época (Rippon, 2019).

Resulta importante destacar que, a la luz de la evidencia contemporánea, tales afirmaciones son insostenibles, debido a que las investigaciones actuales han desacreditado la premisa de que el tamaño cerebral determina las capacidades cognitivas. Si bien es cierto que el tamaño promedio del cerebro masculino es alrededor de un 10–11 % más voluminoso que el femenino, no se traduce en diferencias en la capacidad intelectual. Incluso, actualmente es sabido que, si bien existen ciertas diferencias en la neuroanatomía, no implican jerarquía ni determinismo biológico, por lo que deben interpretarse con cautela. De hecho, se enfatiza que no existen dos morfotipos cerebrales discretos que puedan distinguirse claramente. Más bien, las diferencias neuroanatómicas se distribuyen de forma compleja y altamente solapadas entre ambos sexos (Eliot et al., 2021).

Por su parte, Rebecca Jordan-Young (2010) llevó a cabo un extenso análisis de décadas de estudios sobre cerebro y conducta y encontró que muchas de las afirmaciones acerca de la presencia de un cerebro masculino y un cerebro femenino carecen de evidencia sólida. La autora observa que gran parte de la investigación en neuroendocrinología del comportamiento no resulta del todo objetiva, en tanto sus diseños experimentales y criterios de medición suelen replicar supuestos culturales. Cuestión que se apoya en otros aportes como “No está en los genes. Racismo, genética e ideología” de Lewontin, Rose y Kamin (2009), “Cuestión de sexos. Cómo nuestras mentes, la sociedad y el neurosexismo crean la diferencia” de Cordelia Fine (2010), “El sexo del cerebro: entre ciencia e ideología” de Catherine Vidal (2020), entre otros.

Es preciso articular esta discusión con el concepto de “neurosexismo” propuesto también por Cordelia Fine (2010) y sus implicancias actuales en la investigación y la

práctica psicológica. Fine (2010) define el neurosexismo como la tendencia a usar hallazgos neurocientíficos —o su tergiversación— para reforzar estereotipos de género, asumiendo que las diferencias cerebrales entre sexos son fijas e inmutables y que explican la supuesta inferioridad femenina en ciertos campos, recurriendo al prestigio de la neurociencia para reforzar ideas sexistas.

En definitiva, si bien la evidencia contemporánea refuta la idea de cerebros categóricamente dimórficos (Joel et al., 2015), ello no implica que el sexo carezca de relevancia en la investigación neurocientífica. Por el contrario, tal y como se ha venido puntualizando, incluir individuos de ambos sexos en los estudios es un requisito metodológico para garantizar la validez externa, la reproducibilidad y la equidad en la generación del conocimiento, aun tras las influencias androcéntricas y neurosexistas.

Esto se justifica en que la neurociencia actual subraya la importancia de la plasticidad cerebral y el rol del aprendizaje en la configuración del cerebro a lo largo de la vida, sobre el cual se puntualiza en apartados posteriores. En síntesis, el argumento central para incluir a ambos sexos es que la ausencia de diferencias absolutas no equivale a ausencia de diferencias funcionales o contextuales. Existen variaciones, a veces sutiles pero clínicamente significativas, en la incidencia, el curso y la respuesta terapéutica de diversas patologías neuropsiquiátricas (por ejemplo, la mayor prevalencia de depresión en mujeres), así como en la eficacia y seguridad de tratamientos farmacológicos (Rechlin et al., 2022). Ignorarlo bajo el supuesto de un cerebro “neutro” universal, históricamente equiparado al modelo masculino, ha derivado en múltiples dificultades con impacto directo en la salud de las mujeres (Beery y Zucker, 2011; García Dauder y Pérez Sedeño, 2018).

El análisis del pensamiento androcéntrico y de los sesgos estructurales permite comprender que la neurociencia no se ha desarrollado en un “vacío epistémico”, sino que ha reproducido jerarquías que privilegian ciertos cuerpos y experiencias, mientras invisibilizan a otros. Dicha dinámica se materializa en prácticas metodológicas concretas, entre ellas la exclusión sistemática de hembras en estudios experimentales y la omisión del sexo como variable analítica. Tales prácticas responden a supuestos históricos que han configurado un modelo masculino como patrón universal de referencia. En el siguiente apartado, se profundizará en cómo esta exclusión se ha consolidado como norma en la investigación neurocientífica, analizando sus justificaciones, su persistencia y las implicancias que ello conlleva para la validez científica y para la comprensión de fenómenos clínicos como la depresión.

1.4 Invisibilidad sistemática: sesgo de sexo en la neurociencia

Anteriormente, se ha expuesto que la ciencia ha estado profundamente marcada por una tradición androcentrista, donde el hombre representó al sujeto experimental, dejando relegadas las experiencias de las mujeres. Bajo la premisa de que la inclusión de ambos sexos resulta esencial para el avance en salud humana, y que la influencia del sexo en la prevalencia, manifestación y evolución de numerosas enfermedades es significativa, conviene poner dicha tradición en cuestionamiento. Lo que resulta alarmante es que, las ciencias biológicas, continúan privilegiando el uso de sujetos machos en las investigaciones, extrapolando los resultados a hembras sin contar con evidencia que lo respalde (Beery y Zucker, 2011; Rechlin et al., 2022; Woitowich et al., 2020). En este apartado se presentarán hallazgos de investigaciones que han examinado el sesgo de sexo a lo largo del tiempo en la investigación biológica y, de manera específica, en el campo de las neurociencias.

En el año 2009, Beery y Zucker publicaron una revisión multidisciplinaria de la literatura en la que se cuantificó el sesgo de sexo a través de las múltiples áreas de investigación de las ciencias biológicas. Concretamente, se analizaron 841 artículos científicos de alto impacto en diez disciplinas biológicas. Los resultados revelaron que la investigación en machos predominó en 8 de las 10 disciplinas incluidas. No obstante, los mayores sesgos se encontraron en neurociencia y farmacología, donde se observó una proporción aproximada de cinco estudios realizados exclusivamente con machos por cada estudio centrado únicamente en hembras.

Apoyando los resultados de Beery y Zucker, una investigación titulada “Considering Sex as a Biological Variable Will Be Valuable for Neuroscience Research”, llevada a cabo por Shansky y Woolley (2016), expone que, en neurociencias, de 1244 artículos de investigación que utilizaron roedores (publicados en cinco revistas relevantes) entre junio de 2011 y mayo de 2012, el 32 % estudiaba exclusivamente machos, un 7 % exclusivamente hembras y solo el 4 % estudiaba ambos sexos e indicaba si había diferencias entre ellos. El resto de los estudios utilizaba ambos sexos sin mencionar diferencias o la ausencia de ellas (29 %), o no indicaban el sexo de los animales estudiados (28 %). En conjunto, diversos análisis y hallazgos similares de otros investigadores concordaban en que el sesgo de sexo resultaba, ya desde ese entonces, reconocible empíricamente (Mogil y Chanda, 2005; Yoon et al., 2014).

Posterior a tales informes, han sobrevenido múltiples iniciativas que tuvieron por objetivo abordar el problema mediante prácticas y políticas de investigación inclusivas en cuanto al sexo. En el año 2016, el “National Institutes of Health” (NIH) implementó una política conocida como “Sex as a Biological variable” (SABV), que establece la

obligatoriedad de considerar el sexo como una variable biológica en la investigación preclínica y clínica financiada por esta agencia, salvo que exista una justificación metodológica debidamente fundamentada para la inclusión exclusiva de un solo sexo (Shansky y Woolley, 2016).

Como se explica en el anuncio correspondiente (NOT-OD-15-102), la justificación proviene de la observación de que, con mayor frecuencia, la investigación básica y preclínica se ha centrado en animales y células masculinas. Lo anterior oculta la comprensión de las influencias del sexo en los procesos y resultados de salud. En parte, dicho lineamiento representó un hito normativo al reconocer explícitamente la necesidad de superar la histórica exclusión de hembras en la ciencia biomédica. Sin embargo, su alcance ha sido objeto de cuestionamientos. Por un lado, ciertos investigadores critican la iniciativa bajo el supuesto de que, para cumplir con ella, se requerirían análisis mucho más complejos, con otra rigurosidad metodológica. No obstante, la normativa no exige que los investigadores diseñen estudios con suficiente poder estadístico como para determinar diferencias entre sexos, ni tampoco les exige analizar los datos según el sexo. Es aquí donde se circunscriben las demás críticas a la política, que proponen que el mero acto de incluir animales o participantes de ambos sexos no garantiza la producción de conocimiento que identifique diferencias relevantes entre ellos (Shansky y Woolley, 2016; Woitowich et al., 2020).

Ahora bien, resulta importante destacar que la política SABV del NIH no ha sido la única llevada a cabo con tales objetivos. A título ilustrativo, los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR, por sus siglas en inglés) implementaron el “Sex and Gender-Based Analysis” (SGBA) en 2010 como un componente obligatorio, y en 2019 lo incorporaron en la evaluación de las subvenciones. De manera similar, “Horizon Europe” (Comisión Europea) ha trabajado en cambios de política desde 2002, exigiendo la integración del sexo y el género en la investigación cuando sea pertinente, y en 2020 indicó la necesidad de efectuar análisis de género y sexo. Incluso, recientemente, la Agencia Nacional de Investigación e Innovación elaboró una guía para la incorporación de proyectos de investigación con perspectiva de género (ANII, s.f.). A pesar de las recomendaciones de las agencias financieras, se observa un avance modesto posterior a su implementación (Rechlin et al., 2022).

Al respecto, diversos estudios han evaluado el impacto real de las propuestas en la práctica científica. En una primera instancia, es posible afirmar que se ha constatado un aumento en la inclusión de ambos sexos en las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años. El estudio “A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological

sciences", realizado por Woitowich et al. en 2020, demostró que un 49 % de las publicaciones analizadas tomaron en su investigación tanto a población masculina como femenina, frente a un 28 % en el año 2009. Dentro de las seis disciplinas analizadas, los mayores aumentos fueron en el campo de las neurociencias, pasando de un 29 % a un 63 %.

Pese a ello, la mejora no se ha traducido en un uso adecuado del sexo como factor analítico. De los 356 artículos de revistas que utilizaron ambos sexos en 2019, solo el 42 % analizó datos por sexo, comparado con un 50 % en 2009. De los campos abordados, la farmacología fue la única disciplina en lograr un aumento considerable, pasando del 19 % al 48 %. Incluso, dentro de los artículos que incluyeron a ambos sexos, el 27 % no proporcionó una descripción del tamaño de la muestra según el sexo. Los correspondientes al campo de las neurociencias no proporcionaron esta descripción el 52 % de las veces.

Es decir que, cerca de un tercio de los estudios de investigación que incluyeron tanto hombres como mujeres, no cuantificaron el tamaño de la muestra por sexo. Tal y como mencionan las autoras, irónicamente, esto es más frecuente en los campos que reportaron los mayores aumentos en la investigación inclusiva por sexo (como en neurociencia, inmunología y biología general). Lo anterior advierte que, a pesar de que una gran proporción de publicaciones incluyeron mayor variedad, aún existen dificultades en cómo el sexo es incorporado (Woitowich et al. 2020). En el mejor de los casos, este resultado indica que los investigadores podrían no considerar importante proporcionar una descripción del tamaño de la muestra por sexo en ausencia de análisis basados en ello.

Con relación a lo desarrollado, Rechlin et al. (2022) observaron que, en una muestra de 3193 artículos de revistas de neurociencias y psiquiatría, apenas un 6 % de los estudios que reportaban la inclusión de ambos sexos utilizó un diseño óptimo de análisis para descubrir diferencias entre ellos. Incluso, puntualizan que las autoras inferidas como mujeres en los artículos estuvieron asociadas con un aumento proporcional mayor en el análisis por sexo en comparación con los autores inferidos como hombres. Cuestión que se ve atravesada por la desigualdad de género y el impacto del "techo de cristal" en el desarrollo profesional de las mujeres neurocientíficas (Silva et al., 2021).

Estos hallazgos permiten afirmar que la implementación del enfoque SABV ha tenido un impacto limitado en la transformación de las prácticas metodológicas. A pesar de su adopción formal, persiste una orientación predominantemente descriptiva y, en ciertos casos, meramente simbólica. Aun tras su implementación, es posible afirmar que a lo largo de 10 años, si bien la tasa de omisión del sexo está disminuyendo en varias disciplinas, el

uso del sexo en los análisis y la gran diferencia en los estudios de un solo sexo que favorecen a los hombres no ha cambiado de manera apreciable (Rechlin et al., 2022). Es decir, la representación de hombres y mujeres no está bien equilibrada y los autores proponen que incluso esto puede estar "ocultado intencionalmente" (Woitowich et al., 2020, p.5).

Sumado a las dificultades técnicas, persiste una resistencia cultural en determinados ámbitos de investigación. Por un lado, ciertas voces expresaron respaldo a las múltiples iniciativas, subrayando que abordar el desequilibrio en el sexo de los sujetos es una tarea que se debía haber hecho hace tiempo desde el punto de vista de la salud pública (Clayton y Collins, 2014). Mientras que, por otro lado, surgieron múltiples cuestionamientos respecto de la viabilidad y las dificultades para garantizar su cumplimiento efectivo.

Adicionalmente, resulta importante destacar que la exclusión sistemática de hembras en la investigación se ha sostenido sobre una serie de supuestos que, si bien son presentados como criterios metodológicos, reflejan los sesgos arraigados mencionados en los subíndices anteriores. A partir de ellos se propone que ciertos factores biológicos, como las fluctuaciones hormonales, podrían introducir una variabilidad que comprometería la homogeneidad de los datos. Tal justificación, que será abordada en el siguiente apartado, ha operado como argumento recurrente para legitimar el uso exclusivo de machos en numerosos estudios (Beery y Zucker, 2011; Shansky y Woolley, 2016).

Conjuntamente, se invocan ciertas consideraciones de orden práctico, como la simplicidad experimental y la reducción de costos. Incorporar ambos sexos en los diseños fue percibido como un obstáculo metodológico, ya que, al requerir de mayores tamaños muestrales, controles adicionales y análisis diferenciados, supondría un incremento del tiempo y los recursos necesarios (Beery y Zucker, 2011; McCarthy et al., 2017). Tales razones, presentadas como pragmáticas, han contribuido a naturalizar la elección del macho como modelo de referencia y relegar el estudio del organismo femenino a una posición secundaria o problemática.

De este modo, lo que se plantea como una decisión técnica neutra es, en realidad, una práctica que ha condicionado la producción de conocimiento. Por consecuencia, impacta en la comprensión y tratamiento de patologías con marcada disparidad de sexo, como la depresión, aspecto que será desarrollado en capítulos posteriores (Rechlin et al., 2022; Woitowich et al., 2020).

1.5 Variabilidad hormonal como “justificación metodológica”

Como se mencionó, uno de los argumentos más encontrados a lo largo de la literatura para justificar la exclusión de las hembras de las muestras (especialmente en estudios con roedores) ha sido la variabilidad hormonal debido a las fluctuaciones asociadas al ciclo estral. Dicha lógica fue posteriormente proyectada sobre las mujeres en investigaciones clínicas, apelando a la variabilidad derivada del ciclo menstrual. En ambos casos, la biología reproductiva de las hembras se conceptualiza como un desafío metodológico para la investigación. Por tanto, no se considera viable en términos de recursos llevar a cabo estudios que incorporen ambos sexos. Asimismo, se presupone que tal variabilidad comprometería la validez de los resultados obtenidos, incorporando mayor difusión o dispersión de los datos obtenidos de las hembras en relación con los machos (Beery, 2018; Wald y Wu, 2010).

En primer lugar, es necesario definir qué se entiende por “variabilidad hormonal” en el contexto de la investigación científica. El término alude a las fluctuaciones cíclicas en los niveles hormonales que ocurren durante el ciclo reproductivo de los organismos con capacidad de gestación, en particular aquellas vinculadas a la secreción de estrógenos y progesterona. En el caso de los roedores (modelos animales comúnmente utilizados en la investigación), este ciclo se denomina ciclo estral, y comprende una serie de cambios fisiológicos que afectan al sistema reproductivo, articulados en las fases folicular y lútea, las cuales a su vez se subdividen en proestro y estro durante la fase folicular, y metaestro y diestro durante la fase lútea (McSweeney y McNamara, 2022).

Si bien en el caso de las mujeres se utiliza el término ciclo menstrual, muchas de las investigaciones neurocientíficas (particularmente las preclínicas) se desarrollan en roedores, tanto por razones éticas como de viabilidad experimental. Las oportunidades para estudiar la depresión se ven restringidas por la propia naturaleza del trastorno y por el hecho de que el análisis directo de las células cerebrales solo es posible tras la muerte. En consecuencia, la investigación suele complementarse mediante el uso de diversos modelos animales de depresión (aspecto que se desarrollará más adelante) que ofrecen una vía para evaluar la relación entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales, así como para la comprensión de los correlatos neuronales asociados. Es por ello que en este trabajo se opta por profundizar en el ciclo estral, dado que gran parte de la literatura revisada que sustenta la crítica al sesgo por variabilidad hormonal se construye sobre estudios con modelos animales.

Profundizando en tales variaciones, a diferencia de los machos, cuyos niveles hormonales eran asumidos como relativamente estables, las hembras exhiben modificaciones periódicas de estrógeno y progesterona a lo largo de cada ciclo reproductivo. En roedores hembras, el ciclo estral dura alrededor de 4 a 5 días e involucra fases con picos hormonales que podrían impactar en la fisiología y comportamiento (Becker et al., 2016). Durante este ciclo breve, la dinámica hormonal es altamente organizada y predecible.

Concretamente, en la fase de proestro, se observa un incremento sostenido de estrógenos, especialmente de 17β -estradiol, producido por los folículos ováricos en maduración. Este aumento alcanza un pico durante la fase de estro, momento en que se desencadena la ovulación y se favorecen conductas reproductivas específicas, como la lordosis (postura refleja que adoptan las hembras receptivas sexualmente), mediadas por la acción de estrógenos sobre núcleos hipotalámicos y otras áreas cerebrales implicadas en el comportamiento sexual. Posteriormente, en la fase de metaestro, los niveles de estrógeno descienden drásticamente, mientras se eleva la progesterona debido a la formación del cuerpo lúteo. Esta hormona cumple un papel crucial en la preparación del endometrio y en la modulación de la receptividad sexual. Finalmente, en diestro, la progesterona se mantiene en niveles relativamente altos antes de caer nuevamente si no se produce fecundación, cerrando así el ciclo (Becker et al., 2016; Prendergast et al., 2014; Zeng et al., 2023).

Tales oscilaciones endocrinas siguen un patrón que no solo regula la fisiología reproductiva, sino que también ejerce influencias moduladoras sobre sistemas neuroquímicos (como la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y GABAérgica) y sobre procesos de neuroplasticidad, incluyendo la densidad de espinas dendríticas en el hipocampo y la corteza prefrontal. Tradicionalmente, se consideraba que estas fluctuaciones añadían variabilidad a los datos experimentales (Becker et al., 2016; Prendergast et al., 2014).

Por el contrario, se proponía que los machos proveían un modelo más “constante” al carecer de un ciclo hormonal comparable con el de las hembras. No obstante, esta dicotomía es en sí misma cuestionable, ya que los machos también experimentan variaciones hormonales (Shansky, 2019). Un ejemplo de ello son los ritmos circadianos de testosterona, es decir, la oscilación diaria de los niveles de esa hormona. En concreto, presenta un pico matutino, generalmente en las primeras horas del día, que va disminuyendo de manera gradual a lo largo del día. Tales ritmos se encuentran modulados

por el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG), e interactúan con diversos sistemas, entre los que destaca el sistema circadiano (Begemann et al., 2025). Por lo tanto, es posible advertir que las hormonas actúan como neuromoduladores en ambos sexos: asumir que solo los ciclos de las hembras “sesgan” los resultados de las pruebas, mientras que se ignora la influencia de la testosterona, supone un error metodológico de base (Shansky, 2019).

Empero, la ciencia del siglo XX consideró que la variabilidad hormonal de las hembras representaba un desafío metodológico importante. Muchos investigadores evitaban incluir animales hembras en sus muestras para “no introducir” variabilidad en sus datos. El argumento propone que las fluctuaciones hormonales femeninas dificultan la detección de efectos consistentes, obligando a controlar cuidadosamente la fase del ciclo de cada hembra, lo que daría como resultado un enorme gasto de tiempo y recursos. Es decir que, el sesgo de sexo se justificaba, en parte, en la idea de que trabajar con hembras resulta más complejo debido a la variabilidad endocrina cíclica (Beery y Zucker, 2011).

Como consecuencia, y como se evidenció en el apartado anterior, muchos investigadores excluyen a las hembras o, si las incluyen, a menudo se utilizan prácticas complejas para controlar los posibles efectos del estro sobre la variabilidad, incorporando pruebas en etapas precisas del ciclo estral o la eliminación de la fuente endógena de los efectos del estro (gonadectomía). Tales métodos, como es de suponer, presentan costos adicionales y desafíos prácticos. Por tanto, resulta más sencillo llevar a cabo estudios que evalúan exclusivamente a los machos (Kaluve et al., 2022).

A medida que esta base empírica es examinada críticamente, es posible advertir que la idea de que las hembras son inherentemente más variables que los machos carece de sustento. En años recientes, numerosos estudios y metaanálisis han corroborado esta conclusión. Entre ellos, una investigación exhaustiva de datos neurocientíficos en ratas no reportó ninguna diferencia significativa en la variabilidad de distintos rasgos entre sexos. Los resultados evidenciaron que las ratas hembras no son más variables que las ratas machos en ninguna de las categorías evaluadas. Incluso cuando no se controlaba la fase del ciclo estral, la variabilidad se mantuvo equivalente y, en ciertos casos, resultó menor (Becker et al., 2016). Consistentemente, otros análisis han llegado a conclusiones similares, erosionando el argumento excluyente (Green et al., 2022; Prendergast et al., 2014).

Incluso, la evidencia empírica más reciente refuerza y amplía la refutación del ciclo estral como obstáculo experimental. Un estudio realizado por Levy et al. en 2023 rastreó longitudinalmente el comportamiento espontáneo de ratones hembra en un ambiente de

campo abierto durante varias semanas, abarcando múltiples repeticiones en distintas fases de su ciclo estral. Empleando técnicas de análisis de comportamiento, evaluaron cuánto contribuía el estado estral a la variación conductual, en comparación con las diferencias individuales. Los resultados mostraron que cada hembra posee un patrón característico de exploración que la identifica de manera consistente a lo largo del tiempo, mientras que el estado cíclico hormonal apenas tuvo un efecto negligible en dichas conductas espontáneas. Es más, al incluir también un grupo de machos, se observó que los machos exhibieron una variabilidad en la conducta exploratoria significativamente mayor que las hembras, tanto en las fluctuaciones dentro de cada individuo a lo largo de las sesiones como en las diferencias entre individuos distintos. Estos hallazgos sugieren una notable estabilidad funcional en los circuitos neurales que regulan la exploración en las hembras y respaldan la inclusión de ambos sexos en estudios comportamentales, dado que el ciclo estral no desestabiliza los datos.

En la misma línea, Zeng et al. (2023) llevaron a cabo un trabajo exhaustivo evaluando directamente la influencia del ciclo estral en distintas conductas de las hembras. Compararon el desempeño de grupos de ratones hembras en fase de estro y fase de diestro en múltiples pruebas de laboratorio (incluyendo pruebas de ansiedad, conducta depresiva e interacción social), abarcando cuatro cepas genéticas de ratón común. El resultado fue concluyente: no se hallaron diferencias significativas en la mayoría de los parámetros conductuales al contrastar las dos fases del ciclo estral. Adicionalmente, al comparar la variabilidad general de las mediciones entre sexos, encontraron niveles de variabilidad muy similares en machos y hembras.

Como consecuencia, la refutación del supuesto “obstáculo” metodológico del ciclo estral pone en evidencia que la exclusión sistemática de hembras en la investigación carecía de sustento empírico y obedecía más a presupuestos androcentristas que a verdaderas limitaciones técnicas. Pese a ello, la evidencia respalda que existen diferencias sexuales en incidencia y expresión de diversos trastornos neuropsiquiátricos que hacen imperativo estudiar a hembras para comprender plenamente estos fenómenos. Cuadros como la depresión, la ansiedad, el estrés postraumático, la esquizofrenia o incluso las adicciones, muestran dimensiones sexo-dependientes en su manifestación (por ejemplo, diferencias en neurocircuitos de recompensa o en reactividad al estrés) que solo es posible observar cuando ambos sexos son investigados. Pese a ello, persisten brechas importantes, incluso en campos donde las mujeres son quienes tienen mayores prevalencias (Graham, 2023).

En los modelos animales, la exclusión de hembras suele sustentarse en el argumento de que las fluctuaciones hormonales introducen una variabilidad excesiva que comprometería la homogeneidad de los datos. En cambio, en los estudios con mujeres, dicha explicación ni siquiera se explica: la omisión del análisis por sexo no responde a una dificultad metodológica en términos de variación hormonal, sino a una falta de voluntad científica (Weinberger et al., 2010).

Capítulo 2. Depresión como cuadro psicopatológico

2.1. Conceptualización inicial: definición y criterios diagnósticos

El recorrido realizado en el primer capítulo permitió problematizar cómo la neurociencia, lejos de constituirse como un campo neutral, ha estado históricamente atravesada por sesgos estructurales y prácticas androcéntricas que condicionan la producción de conocimiento. Tales limitaciones metodológicas y epistemológicas mantienen consecuencias concretas al momento de estudiar y comprender los fenómenos vinculados a la salud mental. En este marco, resulta pertinente dirigir la atención hacia uno de los trastornos psicopatológicos más prevalentes y con mayor carga global de enfermedad: la depresión. Examinar este cuadro no solo permite dimensionar la magnitud del problema en términos clínicos y de salud pública, sino también mostrar de qué manera las omisiones y sesgos previamente descritos impactan en la validez de las explicaciones disponibles.

Para comprender en profundidad esta problemática, resulta necesario primero delimitar dicho cuadro psicopatológico, sus criterios diagnósticos, prevalencia e impacto. Entre los diversos trastornos que afectan la salud mental, la depresión se destaca como un problema de salud pública de gran magnitud, dada su repercusión funcional y la considerable carga global de enfermedad que representa. La OMS (2023) la define como un trastorno mental común caracterizado por una profunda alteración emocional, expresada principalmente en un estado de ánimo deprimido o en una pérdida marcada de interés o placer en las actividades (anhedonia), mantenidos durante períodos prolongados. Tales síntomas inciden de manera sustancial en el pensamiento, la conducta y las relaciones interpersonales. Asimismo, destaca que la depresión no puede comprenderse como un fenómeno exclusivamente individual o biológico, sino que se configura a partir de la interacción compleja entre factores sociales, psicológicos y biológicos.

En términos nosográficos, los cuadros depresivos son categorizados en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5.^a ed.) (APA, 2013) como un grupo

heterogéneo de trastornos que comparten como núcleo común la presencia de un estado de ánimo deprimido, sensación de vacío o irritabilidad, acompañado de alteraciones somáticas y cognitivas que generan un deterioro significativo en el funcionamiento cotidiano. Dentro de esta categoría se incluyen diversos cuadros, entre los que destacan el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente (comúnmente llamado distimia) y el trastorno disfórico premenstrual. Si bien comparten manifestaciones afectivas y cognitivas semejantes, se diferencian entre sí por la duración, el curso temporal y la etiología presunta. Ahora bien, a los efectos del presente trabajo, no resulta pertinente profundizar en el trastorno disfórico premenstrual, dado que su conceptualización se restringe exclusivamente a mujeres. Al no tener correlato en los varones, las investigaciones sobre el TDPM no permiten poner en evidencia el sesgo de sexo que orienta esta monografía.

Primeramente, debido a su amplia prevalencia e impacto (cuestión que se detallará más adelante), es importante destacar al trastorno depresivo mayor (TDM) como cuadro prototípico de depresión. En concreto, se define por la presencia de un episodio depresivo mayor, es decir, un período de al menos dos semanas con ánimo deprimido o pérdida marcada de interés o placer en casi todas las actividades. Todo ello acompañado por un conjunto de síntomas cognitivos, emocionales y somáticos. Entre los síntomas especificados se incluyen: cambios significativos de peso o apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor observables, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva, dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, e ideas recurrentes de muerte o suicidio. Para cumplir con el diagnóstico, la persona debe presentar cinco o más de los síntomas especificados durante el mismo período de dos semanas, siendo indispensable que uno de ellos sea el estado de ánimo deprimido o la pérdida de interés o placer casi todo el día, casi todos los días. Sumado a ello, los síntomas deben representar un cambio respecto del funcionamiento previo y provocar malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas relevantes (social, laboral, entre otras). Cabe aclarar que el TDM puede presentarse tanto como un episodio único, así como también de manera recurrente (múltiples episodios a lo largo del tiempo), y el manual contempla especificadores de curso y características clínicas (como severidad, con síntomas psicóticos, patrón estacional, melancólico, atípico, posparto, entre otros) (APA, 2013).

Posteriormente, es valioso profundizar en los criterios del trastorno depresivo persistente (distimia), un cuadro caracterizado por síntomas crónicos y de intensidad moderada. En el caso de los adultos, debe presentarse un estado de ánimo depresivo por al menos dos años, presente la mayor parte del día en la mayoría de los días. Durante estos

períodos de ánimo bajo crónico, la persona experimenta al menos dos de los siguientes síntomas adicionales de manera persistente: alteraciones del apetito (falta de apetito o sobrealimentación), alteraciones del sueño (insomnio o hipersomnia), baja energía o fatiga, baja autoestima, dificultades para concentrarse o tomar decisiones y sentimientos de desesperanza. Una característica clave es la continuidad de los síntomas: durante esos 2 años, la persona nunca ha estado más de 2 meses seguidos sin síntomas depresivos significativos (APA, 2013). .

A diferencia del TDM, en la depresión persistente los síntomas son más sutiles pero prolongados. Si bien pueden fluctuar en intensidad, están casi siempre presentes, permeando el estado de ánimo habitual del paciente. Es posible que, en ciertos casos, ocurran episodios depresivos mayores superpuestos durante el curso de la distimia (lo que coloquialmente se denomina “depresión doble”). Para diagnosticar este cuadro, se exige también que no se explique mejor por un trastorno psicótico crónico, que los síntomas no se deban a efectos de alguna sustancia o enfermedad (como hipotiroidismo) y que causen un malestar o deterioro clínicamente relevante. Asimismo, al igual que en el TDM, nunca debe haberse presentado un episodio maníaco o hipomaníaco. De lo contrario, clasificaría como un cuadro bipolar (APA, 2013). .

Del mismo modo, si bien existen otros cuadros depresivos², estos se deben a interacciones con sustancias, afecciones médicas o se presentan en la infancia, por lo que se optará por no profundizar en ellos en el presente trabajo. Sin embargo, se considera relevante contrastar las categorías diagnósticas del DSM-5 con otras clasificaciones como, por ejemplo, la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11^a Revisión (CIE-11) de la OMS. Este manual, formulado en 2019, ofrece también una categorización de los trastornos depresivos dentro del capítulo de trastornos mentales y del comportamiento. Buscó una mayor armonización con los criterios del DSM-5 en esta área, logrando convergencias importantes en criterios centrales (por ejemplo, elevó el umbral diagnóstico de depresión para equipararse al del DSM-5). Pese a ello, mantiene algunas diferencias de organización y concepto, incluyendo la ausencia de ciertos diagnósticos y la inclusión de categorías específicas (como el trastorno mixto ansioso-depresivo) (Cerbo, 2021).

² El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición incluye dentro de los cuadros depresivos, además de los ya mencionados, al trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento, trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y otro trastorno depresivo no especificado (APA, 2013).

Más allá de ello, resulta importante destacar que el CIE-11 aporta mayores menciones al sexo en sus descripciones diagnósticas. A modo de ejemplo, incorpora códigos específicos para trastornos del estado de ánimo asociados al puerperio, anuncia la mayor prevalencia de la depresión en mujeres y relaciona al cuadro con factores biológicos y psicosociales. Mientras que el DSM-5 menciona tales diferencias principalmente en apartados narrativos (como el mayor riesgo femenino desde la adolescencia, mayor comorbilidad de ansiedad y síntomas somáticos en mujeres, entre otras), el CIE-11 incorpora más explícitamente algunas de estas consideraciones en sus guías clínicas. Por tanto, es posible advertir que brinda un marco más contextual y modulable culturalmente (incluyendo secciones sobre características culturales y de género), mientras el DSM-5 se apega a criterios más estrictos para el diagnóstico (OMS, 2019; Seemüller, 2023).

Si bien las especificaciones diagnósticas son comunes a ambos sexos, la literatura especializada ha documentado diferencias significativas en la sintomatología depresiva. En términos generales, la depresión con características atípicas (tal y como se explicita en el DSM-5), definida por síntomas como la reactividad del estado de ánimo, el aumento del apetito con ganancia de peso (hiperfagia) y la somnolencia excesiva (hipersomnia), es considerablemente más frecuente en las mujeres. A su vez, las pacientes tienden a reportar más síntomas somáticos (como molestias gastrointestinales o dolor crónico) y a presentar mayor comorbilidad con trastornos de ansiedad. Mientras que los varones exhiben con más frecuencia trastornos concurrentes por uso de sustancias y síntomas externalizantes (Di Benedetto et al., 2024; Cavanagh et al., 2017; Marcus et al., 2008). Algunos estudios señalan, además, que las mujeres con depresión refieren niveles más elevados de ansiedad y de sentimientos de culpa, en coherencia con una mayor propensión a cuadros depresivos ansiosos. Respecto de la sintomatología suicida, si bien las mujeres registran más intentos de autoeliminación, los cuadros depresivos en varones muestran una ideación suicida más intensa y una letalidad significativamente más alta (Marcus et al., 2008; Vetter et al., 2021).

2.2. Epidemiología y carga global: un problema de salud pública

Una vez establecidos los criterios diagnósticos y la expresión sintomática, corresponde profundizar en la distribución y magnitud de la depresión en la población. Cabe aclarar que, de aquí en más, se utilizará el término depresión para referirse al conjunto de cuadros depresivos.

Los sistemas clasificatorios, si bien proveen un marco clave para el diagnóstico y la comprensión del cuadro, no reflejan por completo la envergadura del problema. Son los estudios epidemiológicos, que ofrecen datos de prevalencia y carga de enfermedad, los que permiten dimensionar la relevancia y su impacto en la salud global y regional. Concretamente, la OMS estimó que en 2023 aproximadamente un 3,8 % de la población mundial sufre depresión, lo que equivale a cerca de 280 millones de personas afectadas en todo el mundo. Entre los adultos, la prevalencia alcanza el 5 %, siendo estas cifras más alarmantes si las dividimos por sexo: alrededor del 6 % de las mujeres y un 4 % de los hombres. Tales datos reflejan claras diferencias, siendo la depresión aproximadamente un 50 % más frecuente en mujeres que en hombres a nivel global. No obstante, resulta pertinente señalar que las cifras mencionadas incluyen también episodios depresivos en el contexto del trastorno bipolar. Dado que el abordaje de la bipolaridad excede el alcance de esta monografía, dichas manifestaciones no serán analizadas en profundidad en el presente trabajo.

Estudios epidemiológicos realizados por Global Burden of Disease (GBD) en 2021 (IHME, 2021) confirman estas cifras, reportando una prevalencia global de trastornos depresivos de ~4,4 % de la población, con una tasa femenina alrededor de 5–5,2 % frente a ~3,5 % en varones. En síntesis, alrededor de uno de cada veinte adultos en el mundo sufre depresión en un momento dado, con las mujeres significativamente más afectadas que los hombres.

En América Latina y el Caribe, la carga de depresión es igualmente elevada. La prevalencia regional se sitúa en torno al 4,4 % de la población (dato para 2021), cifra muy cercana al promedio mundial de ese mismo año. Sin embargo, en la región se observa una brecha de sexo aún más pronunciada que a nivel global. Aproximadamente un 6 % de las mujeres latinoamericanas padece depresión, comparado con cerca del 3 % de los hombres. Si bien existen ciertas variaciones entre países, estudios recientes confirmarán que cerca de 1 de cada 8 latinoamericanos experimentará depresión en algún momento de su vida (Errazuriz et al., 2023).

La frecuencia con que la depresión se presenta en la población explica parte de su impacto. No obstante, su magnitud en términos de salud pública se comprende al analizar la carga de enfermedad que genera, particularmente su contribución a los años de vida vividos con discapacidad (YLD, Years Lived with Disability) y a los años de vida ajustados por

discapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés)³. Respecto a ello, la depresión se caracteriza por ser una causa principal de discapacidad no fatal en todo el mundo: a nivel global, los trastornos depresivos representan aproximadamente el 2–3 % de todos los DALYs acumulados por todas las causas. Incluso, en 2019, la depresión se ubicó en el 13º lugar entre las causas que más contribuyen a los DALYs totales (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022).

En términos YLD exclusivamente, la depresión sobresale como una de las principales causas a nivel mundial. Según estimaciones, en 2019 los trastornos depresivos fueron la segunda causa individual de discapacidad (solo superados por el dolor lumbar crónico). De hecho, la depresión por sí sola aporta cerca del 7,5 % de todos los YLD en el mundo (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; OMS, 2017).

En cuanto a las diferencias por sexo en la carga de enfermedad, estas reflejan las brechas de prevalencia ya descritas. Las mujeres no solo tienen mayores tasas de depresión, sino que también soportan una proporción mayor de los DALYs atribuidos a este cuadro. Globalmente, la tasa de años perdidos por depresión (ajustada por edad) es considerablemente más alta en mujeres que en hombres: se calcula que las mujeres aportan alrededor del 60-65 % de la carga global de DALYs por depresión, frente al 35-40 % en varones.

Los datos epidemiológicos previamente expuestos evidencian que la depresión constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, con un peso diferente en las mujeres en términos de prevalencia y de carga de enfermedad. Antes de la pubertad, la depresión se desarrolla aproximadamente con la misma frecuencia en niñas y niños. Sin embargo, con el inicio de la adolescencia, el riesgo aumenta en las mujeres (Lima et al., 2022). Ahora bien, reconocer la magnitud del fenómeno no es suficiente para comprender el impacto del sesgo de sexo si no se examinan también las explicaciones que la ciencia ha construido para dar cuenta de su origen y de los mecanismos que lo sostienen. La neurociencia, en particular, ha ocupado un lugar central en este proceso al intentar identificar los factores genéticos, neuroendocrinos y cerebrales que subyacen a los trastornos depresivos. Tales modelos explicativos han orientado tanto el diseño de tratamientos como las políticas de salud mental. En el marco de este trabajo, resulta fundamental explicitar dichos aportes no solo para comprender qué se ha dicho sobre la

³ YLD: refiere a los años transcurridos con una enfermedad o condición que genera limitación funcional, ponderados por su gravedad. DALY: combinan los años perdidos por muerte prematura con los YLD, estimando así la carga total de enfermedad en términos de años de vida saludables perdidos (Murray et al., 2012).

etología y los correlatos neurobiológicos de la depresión, sino también para mostrar cómo esos mismos marcos han estado atravesados por la exclusión sistemática de las mujeres en la investigación.

2.3. Etiología y correlatos neurobiológicos

Como se ha expuesto anteriormente, la neurociencia se ha consolidado en las últimas décadas como un campo central para el estudio de la salud mental, aportando marcos teóricos y hallazgos que han transformado la manera en que se conceptualizan los trastornos psicopatológicos. Sus avances han permitido identificar correlatos cerebrales, neuroendocrinos y genéticos vinculados con la experiencia del malestar emocional, dotando a la clínica de nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas.

En el caso de la depresión, las investigaciones neurocientíficas han contribuido de manera significativa a la comprensión de su etiología y de los mecanismos asociados. Conviene iniciar destacando que actualmente se propone que la depresión es multifactorial y resulta de la interacción compleja entre factores genéticos, epigenéticos, neurobiológicos, ambientales y sociales. Aun así, la ciencia continúa avanzando para comprender el complejo mecanismo de este trastorno, quedando muchas interrogantes por responder (Anderson, 2022; Singh et al., 2024). Con base en ello, modelos actuales sugieren la teoría diátesis-estrés para explicar el desarrollo de trastornos depresivos. Esto consiste en una vulnerabilidad innata (genética, epigenética, biológica) que interactúa con factores estresantes (trauma temprano, adversidad psicosocial) para desencadenar los episodios depresivos (Singh et al., 2024; Zhang et al., 2023). Enfatizando, así, la necesidad de contemplar múltiples niveles explicativos.

En primer lugar, si bien las estimaciones tradicionales provenientes de estudios de gemelos sugerían que los componentes genéticos podrían explicar alrededor del 37 % de la varianza en la vulnerabilidad a la depresión (Calderón, 2018), la evidencia más reciente matiza fuertemente esta cifra. Los estudios de asociación genómica amplia (GWAS) muestran que, aunque la depresión presenta efectivamente un componente genético, la proporción de riesgo atribuible a variantes comunes es considerablemente menor, situándose entre el 5.8 % y el 8.4 % (Adams et al., 2025). Son los factores epigenéticos, es decir, las modificaciones químicas que se producen en el ADN, las que median la interacción gen-ambiente y terminan por modular la expresión de los síntomas depresivos. Varios hallazgos muestran que el estrés crónico, los traumas psicológicos o las condiciones ambientales adversas interactúan con la dotación genética de una persona y desencadenan

cambios epigenéticos. Tales modificaciones influyen en la vulnerabilidad a la depresión, las adicciones o el suicidio (Alshaya, 2022; Zhang et al., 2023).

En lo que respecta a la neurobiología de la depresión, históricamente, la hipótesis más aceptada postulaba que se debía a una disminución de las concentraciones de monoaminas como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina en las hendiduras sinápticas. Esta teoría impulsó, entre otras cuestiones, al desarrollo de antidepresivos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Sin embargo, con el paso del tiempo surgieron cuestionamientos que pusieron en duda la relación directa entre el aumento de serotonina y la mejoría clínica. En lugar de atribuir los efectos terapéuticos únicamente a este incremento, se comenzó a plantear que podrían depender de otros procesos, como la modulación de la neuroplasticidad o la regulación de la actividad neuronal (Boku et al., 2018; Dean y Keshavan, 2017). Actualmente, no hay pruebas consistentes de que la depresión se encuentre asociada con concentraciones o actividad reducidas de serotonina. De hecho, una de las teorías propone que el uso a largo plazo de antidepresivos podría reducir la concentración de esta monoamina (Moncrieff et al., 2023).

Por otro lado, la depresión involucra alteraciones en diversos circuitos y redes neuronales. Entre las regiones más estudiadas se encuentra el hipocampo, cuya implicancia en la regulación del estrés y la neuroplasticidad ha sido ampliamente documentada. Estudios de neuroimagen muestran reducciones significativas de su volumen en pacientes con depresión, fenómeno vinculado a la disfunción del eje hipotálamo–hipófisis–adrenal (HPA) y a la exposición crónica a glucocorticoides (Boku et al., 2018). La corteza prefrontal constituye otra región crítica, debido a su participación en la regulación emocional y el control ejecutivo. En la depresión, se describen reducciones volumétricas, así como alteraciones en la actividad funcional. Mientras la hipoactividad en áreas prefrontales se relaciona con apatía y enlentecimiento psicomotor, la hiperactividad en otras regiones se ha asociado con rumiación y agitación (Dean y Keshavan, 2017).

Asimismo, la amígdala, centro neurálgico en el procesamiento de emociones, muestra cambios relevantes. En sujetos con TDM se registra hiperreactividad frente a estímulos negativos, reducción de volumen y una conectividad alterada con el hipocampo y el estriado. En el sistema mesolímbico, el núcleo accumbens y los ganglios basales han sido vinculados a la anhedonia y la disminución de la motivación, síntomas característicos de la depresión. La disfunción dopaminérgica en estas estructuras repercute en la capacidad de experimentar placer y en la regulación de la motivación dirigida a metas (Boku et al., 2018; Dean y Keshavan, 2017; Hu et al., 2021).

Cabe destacar que estas no son las únicas estructuras que presentan alteraciones significativas. Otras regiones como el estriado, la corteza cingulada, el locus coeruleus, tálamo, tronco encefálico, ínsula, entre otras, también se han visto relacionadas con cuadros depresivos (Boku et al., 2018; Dean y Keshavan, 2017; Hu et al., 2021). Lo relevante a destacar es que la depresión no puede ser atribuida a la disfunción de un único sistema, sino que se comprende mejor como el resultado de una red interdependiente de regiones cerebrales alteradas, que afectan procesos clave como la regulación emocional, la respuesta al estrés, la recompensa, la memoria y la neuroplasticidad.

En lo que respecta a las diferencias de sexo en torno a estos correlatos, la evidencia es pobre, habiendo datos insuficientes relativos a las alteraciones cerebrales de hombres y mujeres durante la depresión. Buscando sistematizar la información disponible, Mohammadi et al. llevaron a cabo en 2023 la primera revisión sistemática de estudios de neuroimagen que lo discute. Sus resultados muestran diferencias importantes en diversas áreas.

En el plano estructural, las mujeres con depresión tienden a mostrar reducciones en regiones límbicas clave como el hipocampo y la amígdala, así como alteraciones en el cuerpo calloso y la corteza cingulada anterior. En los hombres, en cambio, se describen reducciones más marcadas en áreas temporales y prefrontales, además de asimetrías hipocampales. Respecto a la microestructura de la sustancia blanca, los estudios de difusión señalan que las mujeres deprimidas presentan alteraciones en el fascículo uncinado y el cuerpo calloso, mientras que los varones muestran disfunciones más amplias en tractos fronto-occipitales y longitudinales (Mohammadi et al. 2023).

Por su parte, las investigaciones funcionales también revelan patrones disímiles: las mujeres con depresión resistente muestran mayor conectividad en circuitos límbicos y del sistema de recompensa, así como respuestas diferenciales de la amígdala y la corteza prefrontal ante estímulos emocionales. Los hombres, en cambio, presentan reducciones en la actividad espontánea de regiones como el caudado y el cíngulo posterior, y un patrón mixto de activación y desactivación en áreas temporales y prefrontales durante tareas cognitivas y emocionales (Mohammadi et al., 2023).

Sumado a ello, la mayor prevalencia de depresión en mujeres respecto de los hombres se ha vinculado estrechamente a factores hormonales. La disparidad comienza en la pubertad, alcanza su punto más alto en la juventud y tiende a disminuir en edades avanzadas, hasta equipararse a partir de los 65 años. Este patrón temporal señala la influencia de las fluctuaciones hormonales, particularmente durante la pubertad y la

transición perimenopáusica, etapas en las que el riesgo de depresión se incrementa. Las variaciones en los niveles de hormonas ováricas, en especial del estrógeno, desempeñan un papel central en la vulnerabilidad femenina. De hecho, estudios en humanos y modelos animales sugieren un efecto protector del estrógeno sobre la neuroplasticidad y la regulación emocional. El descenso de esta hormona durante la perimenopausia se asocia a un mayor riesgo de depresión, mientras que intervenciones como la terapia de reemplazo hormonal o el uso de anticonceptivos orales han mostrado, en algunos casos, efectos preventivos. En el caso de los varones, no existen fluctuaciones cíclicas equivalentes. Esta estabilidad hormonal, en contraste con los ciclos femeninos, se plantea como un factor que podría explicar la menor prevalencia de depresión en los hombres (Albert, 2015).

En conjunto, la evidencia sugiere que la depresión se sustenta en mecanismos neurobiológicos que difieren parcialmente entre hombres y mujeres, modulados tanto por factores biológicos —como las hormonas sexuales y la regulación del eje del estrés— como por determinantes sociales. Las hormonas reproductivas, la carga genética, las condiciones ambientales y el contexto socioeconómico configuran trayectorias vitales diferenciadas que, en su interacción, contribuyen a explicar la disparidad en la expresión y prevalencia del trastorno (Lima et al., 2022).

Capítulo 3. El impacto del sesgo de sexo en la investigación de la depresión

3.1 Estudios preclínicos: Modelos animales y la exclusión de hembras

En el capítulo anterior se examinó la carga de la depresión como trastorno psicopatológico, su alta frecuencia en la población y los aportes de la investigación en torno a su etiología y correlatos neurobiológicos. Sin embargo, debido a las limitaciones para estudiar directamente la fisiopatología en seres humanos, gran parte de las hipótesis y modelos terapéuticos para el abordaje del cuadro se han construido a partir de estudios en animales, especialmente en roedores. Su importancia radica en que ofrecen un marco experimental controlado para indagar en mecanismos biológicos de difícil acceso en humanos, tales como alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas, así como los procesos que median la relación causal entre experiencias ambientales adversas y la aparición de sintomatología depresiva.

Teniendo en consideración que la depresión responde a una compleja interacción de factores biológicos, ambientales y sociales, la investigación preclínica recurre a modelos multivariados que buscan integrar tales dimensiones. Con base en ello, se han diseñado distintos modelos experimentales en roedores y cada uno ha contribuido a la comprensión

de la amplia red de correlatos asociados a los cuadros depresivos (Lima et al., 2022). Estos pueden clasificarse en cuatro grandes grupos según la naturaleza del factor etiológico que se emplee para inducir el cuadro: basados en estrés o manipulaciones ambientales, inducidos por lesiones, los inducidos farmacológica o patológicamente y, por último, los genéticos (Abelaira et al., 2013; Lima et al., 2022).

En primer lugar, se destacan los modelos basados en estrés o manipulaciones ambientales, los más utilizados en el campo, que reproducen la exposición a estímulos aversivos o incontrolables (Abelaira et al., 2013). Dentro de ellos, el paradigma de estrés crónico leve (CMS, por sus siglas en inglés) o su variante impredecible (uCMS) ha sido ampliamente empleado por su capacidad para imitar la anhedonia, síntoma central de la depresión, junto con la disminución de la actividad locomotora, sexual y exploratoria (Lima et al., 2022). En particular, este modelo ha demostrado buena validez predictiva, ya que los efectos que genera son revertidos por antidepresivos. Otro modelo clásico es el de la indefensión aprendida, inducido mediante choques eléctricos incontrolables, que genera un estado de pasividad conductual acompañado de pérdida de peso, alteraciones en el sueño, hiperactividad del eje HPA y disminución de monoaminas como norepinefrina y serotonina. Su relevancia radica en que permite explorar la vulnerabilidad genética a la depresión y también ha mostrado excelente validez al responder a diferentes clases de antidepresivos y a la terapia electroconvulsiva (Abelaira et al., 2013).

Por su parte, la separación materna ha sido utilizada para modelar el impacto de experiencias adversas tempranas, evidenciando mayor reactividad al estrés en la adultez, junto con niveles elevados de glucocorticoides y disminución de neurotrofinas. Este paradigma resulta valioso por su capacidad para reproducir la vulnerabilidad generada por el trauma temprano y por su reversibilidad frente a tratamientos antidepresivos. Otros modelos ambientales incluyen el aislamiento social, la inestabilidad social crónica, la manipulación del fotoperiodo y la privación de sueño (Abelaira et al., 2013; Lima et al., 2022).

En segundo lugar, se encuentran los modelos por lesiones, entre los que destaca la bulbectomía olfatoria. La extirpación bilateral del bulbo olfatorio provoca degeneración neuronal en diversas áreas cerebrales (como el hipocampo, la amígdala y la corteza), desencadenando disfunciones serotoninérgicas y noradrenérgicas acompañadas de alteraciones endocrinas, inmunes y conductuales. La administración crónica de antidepresivos revierte estos cambios, lo que también le otorga validez a este modelo.

Un tercer grupo corresponde a los modelos inducidos farmacológicamente o patológicamente, que buscan reproducir observaciones clínicas específicas, como la desregulación del eje HPA o de la respuesta inmune. Algunos ejemplos relevantes son la administración de lipopolisacáridos, que activa vías immunoinflamatorias y genera anhedonia y trastornos del sueño; la administración crónica de corticosterona, que induce conductas ansiosas y depresivas; la depresión inducida por diabetes, que permite estudiar la relación entre hiperglucemia, inflamación y regulación del eje HPA; y los modelos que combinan cáncer y depresión.

Por último, los modelos genéticos han permitido analizar la contribución de variantes específicas a la vulnerabilidad depresiva. Entre ellos, destacan los ratones deficientes en Pitx3 (proteína vinculada a neuronas dopaminérgicas), que han sido utilizados para estudiar la comorbilidad entre depresión y enfermedad de Parkinson, mostrando fenotipos depresivos con anhedonia y aumento de corticosterona; y los ratones carentes del transportador de serotonina (5-HTT-/-), que reproducen las adaptaciones en la neurotransmisión serotoninérgica relevantes para comprender el funcionamiento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Abelaira et al., 2013; Lima et al., 2022).

Además de estos modelos, se utilizan pruebas conductuales predictivas, que no constituyen modelos en sí mismos, pero permiten evaluar la actividad antidepresiva de compuestos. La prueba de nado forzado y la prueba de suspensión por la cola son las más difundidas, ya que miden el tiempo de inmovilidad como índice de un comportamiento similar a la depresión, y han demostrado ser sensibles a diferentes clases de antidepresivos. En conjunto, estos modelos han permitido caracterizar distintos mecanismos biológicos implicados en la depresión y han contribuido a la identificación de nuevos blancos terapéuticos. No obstante, presentan limitaciones inherentes, como la imposibilidad de reproducir síntomas exclusivamente humanos (tristeza subjetiva, culpa, ideación suicida), exigiendo cierta cautela en la extrapolación de resultados y en la interpretación de su validez en relación con la complejidad clínica del trastorno depresivo (Abelaira et al., 2013; Lima et al., 2022).

En lo que respecta a la representatividad de las mujeres en los resultados de los estudios preclínicos, la inclusión de roedoras hembras en los modelos animales de depresión resulta fundamental para alcanzar una comprensión más precisa de la fisiopatología y el tratamiento del cuadro. Pese a ello, tal y como ha sido expuesto en el capítulo 1.4, la mayoría de los estudios preclínicos se han realizado históricamente en machos, lo que ha generado una subrepresentación de las hembras y, en consecuencia, un

sesgo en la construcción del conocimiento neurocientífico (Beery y Zucker, 2011; Rechlin et al., 2022; Woitowich et al., 2020). Esta omisión ha limitado la posibilidad de captar la complejidad del trastorno en mujeres y ha contribuido a diseñar intervenciones terapéuticas que no siempre responden a sus especificidades biológicas y clínicas.

La evidencia acumulada demuestra que las hembras responden de manera distinta a los machos en estos modelos. Por ejemplo, en el modelo de aislamiento social, mientras que los machos tienden a mostrar un aumento en la excitabilidad conductual y en el consumo de alimentos, las hembras desarrollan anhedonia, mayor agresividad y comportamientos depresivos y ansiosos. De manera similar, la administración crónica de corticosterona induce de forma consistente conductas ansiosas y depresivas en hembras, pero no en machos, lo que evidencia un dimorfismo claro en la vulnerabilidad neuroendocrina. En paradigmas como el de inestabilidad social crónica o la depresión inducida por cáncer también se observan respuestas diferenciales, dado que en hembras se desarrollan principalmente fenotipos ansiosos y la anhedonia es menos consistente (Lima et al., 2022).

Incluso, las diferencias se observan a nivel molecular y genético. Estudios de expresión génica han revelado que la depresión se asocia con firmas moleculares opuestas entre roedores: mientras que en machos se observa una disminución de genes vinculados a la función sináptica, en hembras se detecta un aumento de la expresión de esos mismos genes. Sumado a ello, la respuesta del eje HPA al estrés muestra un marcado dimorfismo, con hembras que secretan niveles absolutos más altos de corticosterona y exhiben mayor reactividad frente a estresores agudos, lo que podría contribuir a la mayor incidencia de depresión en mujeres. Por otra parte, a nivel metodológico, resulta imperioso perfeccionar los paradigmas conductuales y las pruebas validadas para hembras: ciertos test clásicos como el de nado forzado o el laberinto en cruz elevado fueron desarrollados exclusivamente en machos, lo que limita su validez en exploraciones con hembras (Lima et al., 2022).

Tales observaciones cobran aún mayor relevancia si se considera que la diferenciación sexual es un proceso multifactorial, en el que intervienen de manera dinámica los genes, las hormonas y el entorno. Si bien el complemento cromosómico (XX/XY) constituye un factor constitutivo y permanente, con efectos directos sobre la fisiología que son independientes de las hormonas gonadales, intervienen múltiples factores. Por ejemplo, las hormonas sexuales ejercen tanto efectos organizacionales (permanentes, durante el desarrollo) como activadores (transitorios, en la adultez), modulando de manera crítica el cerebro y la conducta. La interacción entre los factores biológicos y el entorno condiciona la susceptibilidad específica de cada sexo a los trastornos neuropsiquiátricos. Así, la mayor

prevalencia de depresión en mujeres no responde a una única causa, sino a la compleja convergencia de estos tres elementos (Miller et al., 2017). Incluso, modelos avanzados como el denominado *Four Core Genotypes*, permiten disociar experimentalmente los efectos de los cromosomas de los de las hormonas gonadales, aportando una ventana singular a la biología del dimorfismo sexual (Mir y Rivarola, 2022).

Con base en ello, es posible advertir que los modelos animales ofrecen la ventaja de aislar el componente biológico del sexo, permitiendo estudiar con mayor precisión el papel de las hormonas y los sistemas dimórficos en la vulnerabilidad a la depresión. A su vez, permite estudiar cómo la fisiología y la experiencia reproductiva de las hembras se asocian con cambios en los perfiles cerebrales, conductuales y endocrinos que pueden influir en el estrés y en la respuesta al tratamiento. No obstante, resulta crucial que se implementen protocolos estandarizados que incluyan de manera sistemática a las hembras, registren el estado hormonal y reproductivo, y reporten con detalle los datos desagregados por sexo. La investigación realizada por Lima et al. (2022) advierte muchas inconsistencias en el registro del estado hormonal de las hembras, así como también la falta de reporte de datos esenciales. Tales medidas, sumadas a la inclusión de hembras en todos los estudios preclínicos básicos, resultan indispensables para avanzar en la construcción de un conocimiento más riguroso y, en última instancia, en el diseño de tratamientos más eficaces y personalizados (Abelaira et al., 2013; Lima et al., 2022).

3.2 La falta de análisis por sexo en la investigación clínica de la depresión

A lo largo de este trabajo, se ha buscado exponer que el sesgo de sexo en las neurociencias resulta un problema complejo, de gran magnitud y que ataña a múltiples aristas de la salud de las mujeres. Dentro de este marco, se ha puntualizado sobre el impacto de dicha exclusión en el ámbito preclínico de la investigación sobre la depresión, profundizando en la importancia de incluir roedoras hembras para comprender los sustratos fisiológicos detrás de este cuadro psicopatológico. No obstante, el sesgo de sexo no se evidencia únicamente en los estudios preclínicos. Por el contrario, la evidencia ha demostrado que, pese a los esfuerzos por revertir esta tradición epistémica, la investigación clínica también se ha visto teñida por la falta de análisis por sexo.

Primero, es importante señalar qué se entiende por estudios clínicos de la depresión. En términos generales, son aquellos que involucran a participantes humanos para investigar los síntomas, la neurobiología y la respuesta a las intervenciones. Implican una amplia variedad de diseños metodológicos, desde ensayos clínicos aleatorizados hasta estudios de neuroimagen. De este modo, la investigación clínica resulta fundamental para

avanzar hacia una comprensión más precisa y personalizada, ya que permite reconocer las diferencias biológicas y fenotípicas entre mujeres y varones en la depresión. A la luz de esta perspectiva, décadas de análisis epidemiológicos han demostrado que existen divergencias significativas en el inicio, la prevalencia y el fenotipo clínico del trastorno, lo que exige que estas diferencias se integren en el diseño de los ensayos clínicos (Dinesh, 2024).

En relación con la representación, a nivel general, el campo de la psiquiatría exhibe un sesgo negativo en la representación femenina en comparación con otras áreas médicas. Un análisis de más de 20.000 ensayos clínicos reveló que, en la categoría de psiquiatría, la participación femenina fue menor al promedio de otras especialidades médicas, con una diferencia relativa ajustada de un - 11.29 % (Steinberg et al., 2021). No obstante, en el caso específico de la depresión, la representación femenina en los ensayos clínicos recientes (2000–2024) se alinea con la prevalencia esperada en la población. A título ilustrativo, un análisis realizado en Estados Unidos ha demostrado una participación femenina media del 63 %, cifra significativamente superior a la expectativa de paridad y prácticamente equivalente a la población esperada (62.9 %) (Koire et al., 2025).

Pese a ello, el sesgo más persistente y problemático en el campo clínico no es necesariamente la falta de inclusión, sino la omisión en el análisis de los resultados por sexo. Al respecto, una revisión de 150 ensayos clínicos aleatorizados publicada en 2007 mostró que el 50 % de los estudios no analizó los resultados por sexo. Además, el 88 % de estos estudios no incluyó hipótesis a priori sobre los resultados por sexo. Del mismo modo, un relevamiento de 768 estudios de depresión registrados en ClinicalTrials.gov reveló que, aunque el 89 % reportaba reclutar a hombres y mujeres, menos del 1 % explicitó la intención de incluir el sexo en el diseño, las hipótesis o el plan analítico (Weinberger et al., 2010).

Este patrón se agrava al considerar ensayos con psicofármacos cuya farmacocinética difiere según el sexo, como los antidepresivos. La mayoría de los estudios que incluyen tanto a mujeres como a varones optan por “controlar” el sexo como una covariable estadística, lo que en la práctica elimina su efecto en lugar de analizarlo de manera explícita. Una revisión de la literatura en psicofarmacología mostró que el 80 % de los trabajos que reconocían la posible influencia del sexo recurrieron a metodologías que lo neutralizaban, mientras que apenas un 20 % evaluó las diferencias de forma adecuada, ya sea probando interacciones o estratificando los análisis. Este hallazgo es especialmente relevante si se considera que, en aquellos estudios que sí evaluaron rigurosamente la

variable sexo, el 72 % reportó diferencias significativas en al menos uno de los resultados (Duffy y Epperson, 2022).

En conjunto, tales hallazgos muestran que la sola presencia de mujeres en las muestras no garantiza la producción de conocimiento válido sobre las diferencias sexo-específicas en la eficacia y seguridad de los tratamientos. De esta manera, refuerzan la crítica al sesgo de sexo que continúa impregnando la investigación clínica en depresión.

3.3 Consecuencias concretas del sesgo de sexo en la depresión

La evidencia demuestra que las hormonas reproductivas, la genética, las variables ambientales y el contexto socioeconómico (factores que difieren entre hombres y mujeres) son determinantes en la prevalencia diferencial de la depresión. No obstante, como se ha señalado a lo largo de este trabajo, el sesgo de sexo en la investigación y en la práctica clínica constituye un problema de gran magnitud. Sus efectos atraviesan múltiples dimensiones del cuadro, desde la comprensión de la fisiopatología hasta los procesos diagnósticos, la eficacia terapéutica y el reconocimiento de factores de riesgo psicosociales. Tales limitaciones no solo afectan el avance científico, sino que también comprometen la equidad en la atención en salud mental (Gaviria Arbeláez, 2009; García Dauder y Pérez Sedeño, 2018; Mohammadi et al., 2023).

En lo que respecta a sus implicancias específicas, restringir los estudios a un solo sexo impide ofrecer una explicación completa de los mecanismos subyacentes de la depresión. En el ámbito preclínico, la preferencia histórica por utilizar modelos animales machos ha limitado el conocimiento acerca de posibles diferencias moleculares y fisiológicas entre sexos (Beery y Zucker, 2011; Lima et al., 2022). Dicho sesgo se ha justificado en la presunción de que los ciclos estrales de las hembras podrían incrementar la variabilidad de los datos y dificultar la detección de efectos. Sin embargo, esta premisa ha sido cuestionada, ya que la evidencia muestra que las hembras no son necesariamente más variables que los machos en una amplia gama de rasgos biológicos (Beery y Zucker, 2011; Shansky, 2019).

A su vez, investigaciones específicas que se han centrado en la interacción sexo-diagnóstico han reportado diferencias en múltiples regiones cerebrales, cuestión que se ha detallado en el apartado 2.3. A título ilustrativo, en pacientes mujeres se ha observado una reducción del volumen de la materia gris en el giro lingual izquierdo y en la corteza prefrontal dorsomedial. Mientras que, en varones, se reporta un aumento en el cerebelo izquierdo y la reducción en el giro temporal superior/medio derecho, el giro temporal medio

izquierdo y la corteza prefrontal ventromedial (Di Benedetto et al., 2024). En general, las mujeres con depresión tienden a mostrar reducciones en regiones límbicas clave como el hipocampo y la amígdala; y los hombres, reducciones más marcadas en áreas temporales y prefrontales, además de asimetrías hipocampales (Mohammadi et al. 2023).

Con base en ello, es posible advertir que, al no incluir hembras o no llevar a cabo análisis diferenciales, se perpetúa el desconocimiento sobre las diferencias cerebrales vinculadas a la depresión, lo que compromete una comprensión precisa de su fisiopatología y de las formas de abordaje. Esto resulta particularmente relevante si se considera que la depresión es al menos dos veces más prevalente en mujeres que en hombres durante la edad reproductiva (Lima et al., 2022).

Por otra parte, la existencia de sesgos de sexo tiene un impacto directo en la definición y detección de la depresión, dado que los criterios diagnósticos se han construido sobre la base de manifestaciones sintomáticas que responden, predominantemente, al patrón femenino, pero sin efectuar análisis diferenciales. Esta orientación metodológica refuerza desigualdades, ya que invisibiliza formas diferenciales de expresión del malestar. Tal y como se ha puntualizado en el apartado 2.1, la presentación clínica de la depresión difiere según el sexo. Los varones deprimidos tienden a manifestar conductas externalizantes, como abuso de alcohol y drogas y comportamientos de riesgo o pobre control de impulsos, que suelen ser interpretados como rasgos de personalidad o problemas conductuales más que como expresiones de un cuadro depresivo. En contraste, las mujeres reportan con mayor frecuencia e intensidad síntomas que constituyen pilares de los criterios diagnósticos: ánimo deprimido, alteraciones del apetito y del peso e insomnio o dificultades del sueño, además de presentar mayor ansiedad y sentimientos de culpa (Cavanagh et al., 2017).

Tales diferencias se ven reforzadas por cuestiones socioculturales: las mujeres se encuentran culturalmente más legitimadas para verbalizar emociones, mientras que los varones tienden a canalizarlas mediante la acción, reforzando lo que Gaviria Arbeláez (2009) denomina la “hipótesis del artefacto”. Es en este sentido que se propone que la prevalencia diagnóstica podría estar atravesada, en parte, por tales diferencias en la expresión del malestar. Finalmente, los estilos de afrontamiento también difieren: las mujeres tienden a responder a la tristeza mediante la rumiación cognitiva, mientras que los varones recurren a la distracción o la evitación conductual (Gaviria Arbeláez, 2009).

Asimismo, la extrapolación de resultados de estudios clínicos no desagregados por sexo lleva a la pérdida de información vital sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos.

En estudios clínicos que sí evaluaron rigurosamente la variable sexo, el 72 % de ellos reportó diferencias significativas en al menos uno de los resultados (Duffy y Epperson, 2022). A modo de ejemplo, las mujeres expuestas al bupropión tuvieron el doble de probabilidades que los hombres de presentar riesgo de convulsiones (Macaluso et al., 2010). Por añadidura, estudios de neuroimagen han evidenciado mecanismos de acción divergentes: la administración aguda de citalopram produce un incremento generalizado del metabolismo de la glucosa cortical en mujeres, pero una disminución regional en varones (Munro et al., 2012). Por tanto, la ausencia de análisis desagregados por sexo impide identificar diferencias relevantes en la respuesta terapéutica, como ocurre con los psicofármacos. De este modo, no es posible identificar ciertos predictores específicos de eficacia y de posibles efectos adversos diferenciales.

El sesgo de sexo, en última instancia, “oculta” mecanismos biológicos críticos. Lejos de invalidar los modelos experimentales, las oscilaciones hormonales en machos y hembras constituyen una fuente de información fundamental sobre la fisiopatología diferencial y la respuesta a los tratamientos. En este sentido, resulta crucial llevar a cabo investigaciones con modelos experimentales que permitan detectar con claridad las diferencias sexo-específicas.

A pesar de la evidencia disponible, la comunidad científica mantiene una marcada resistencia a incluir hembras en la investigación, lo que perpetúa la exclusión y el sesgo. Por ello, tal y como se ha venido puntuizando, resulta indispensable integrarlas de manera sistemática en los diseños experimentales, considerar explícitamente el estado hormonal y analizar los resultados desagregados por sexo. Solo de esta forma es posible mejorar la calidad traslacional de la investigación en depresión. Ignorar tales especificidades no solo compromete el rigor científico, sino que también limita la comprensión de los mecanismos diferenciales que subyacen a la mayor prevalencia del trastorno en mujeres y su respuesta heterogénea a los tratamientos disponibles (Lima et al., 2022).

3.4 De la crítica a la transformación: propuestas actuales y desafíos futuros

Tal y como se ha expuesto en el presente trabajo, para poder mejorar la inclusión y el rigor, muchas agencias de financiación y revistas científicas exigen actualmente la inclusión tanto de mujeres en estudios clínicos como de hembras en estudios preclínicos. Dichas políticas han buscado mejorar la generalización de los hallazgos y han creado oportunidades para descubrir las diferencias de género. Por tanto, en lo que respecta al plano institucional, se destaca la necesidad de adoptar las diferentes políticas y directrices que apuestan por reducir el sesgo de sexo, así como exigir la inclusión del sexo en las

propuestas de financiación, promoviendo una cultura científica que incorpore esta variable como estándar metodológico (Beery y Zucker, 2011; Rechlin et al., 2022).

Empero, aún persisten dudas acerca de cómo utilizar métodos sólidos para considerar el sexo como una categoría. Incluso, se ha identificado que muchas afirmaciones sobre diferencias de sexo se basan en diseños de estudio, análisis o interpretaciones de resultados defectuosos, lo que da lugar a una literatura sesgada (Maney et al., 2023).

Dentro de este marco, se han generado propuestas concretas para cumplir con las recomendaciones, de modo que el sesgo de sexo en los estudios quede cada vez más saldado. En concreto, un artículo redactado por Rich-Edwards y Maney titulado “Best practices to promote rigor and reproducibility in the era of sex-inclusive research” (2023) describe las mejores prácticas para cumplir con los mandatos de inclusión, tanto para estudios en los que buscar identificar las diferencias de género como para aquellos que no. Las recomendaciones se organizan en las 4 C (por sus nombres en inglés): consideración, recopilación, caracterización y comunicación, marco desarrollado por la Oficina de Investigación sobre la Salud de la Mujer de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos.

En primer lugar, la fase de consideración constituye el momento inicial del diseño de un estudio, en el que las y los investigadores deben valorar el posible impacto del sexo en el fenómeno a examinar y decidir si las hipótesis contemplarán diferencias sexo-dependientes. En esta etapa, el NIH distingue entre investigaciones destinadas a probar diferencias de sexo (estudios confirmativos) y aquellas que no lo están (exploratorios). Tal diferencia metodológica plantea un desafío, ya que se espera que todos los estudios efectúen análisis dentro de cada sexo, incluso cuando no fueron diseñados ni cuentan con la potencia estadística suficiente para examinar variaciones sexo-específicas. Frente a ello se recomienda: 1) operacionalizar el sexo de forma explícita, reconociendo que se trata de un constructo multidimensional, compuesto por rasgos anatómicos y fisiológicos que pueden definirse mediante auto-reporte, genotipo o medidas anatómicas específicas; 2) incluir ambos sexos (hembras y machos), salvo que exista una justificación científica sólida para no hacerlo; 3) revisar la binarización del sexo, dado que algunas variables vinculadas presentan una naturaleza continua más que categórica (Maney et al., 2023).

En segundo lugar, la fase de colección implica la obtención de la información empírica, reconociendo que el sexo es un proxy imperfecto de múltiples factores fisiológicos y ambientales. En los estudios con humanos, los conceptos de sexo y género (identidad,

expresión y expectativas socioculturales) suelen entrelazarse, lo que dificulta distinguir sus efectos respectivos en los resultados en salud. Por ello, se recomienda medir directamente variables biológicas relacionadas con el sexo (como hormonas o expresión génica) en lugar de inferir mecanismos a partir de la categoría sexo. A la vez, es fundamental registrar factores ambientales y conductuales que covarién con el sexo para ajustar los análisis posteriores (Maney et al., 2023).

En tercer lugar, la fase de caracterización o análisis se centra en evaluar las diferencias de sexo, especialmente en la relación entre tratamiento y resultado. Un error frecuente es el Error de Diferencia en la Significación Específica del Sexo (DISS, por sus siglas en inglés), que ocurre cuando una pregunta de tres variables —si el sexo modifica la relación entre tratamiento y resultado— se convierte en dos análisis separados por sexo, comparando los valores de p dentro de cada grupo. Este procedimiento es una falacia analítica, ya que no examina la interacción entre las variables y puede llevar a interpretaciones equivocadas sobre la presencia o ausencia de diferencias sexo-dependientes (Maney et al., 2023).

Por último, la fase de comunicación implica presentar e interpretar los hallazgos con transparencia, evitando conclusiones engañosas o interpretaciones dogmáticas. Los principales desafíos radican en la falta de claridad respecto a los resultados exploratorios, el hecho de formular hipótesis una vez conocidos los resultados, la tendencia a atribuir de forma simplista las diferencias de sexo a causas biológicas como los estrógenos y el riesgo de esencialismo que exagera dichas diferencias. Para prevenirlo, se recomienda indicar si los análisis fueron exploratorios o confirmativos, reportar la magnitud y precisión de los efectos, contextualizar su relevancia clínica o biológica y discutir las posibles explicaciones socioculturales junto a las biológicas. Además, es fundamental evitar la sobreinterpretación, publicar los datos con el sexo indicado y, en estudios sin diferencias significativas, presentar los resultados combinados para mantener la coherencia y evitar errores analíticos (Maney et al., 2023).

En síntesis, es necesario promover la educación sobre las mejores prácticas para incorporar el sexo como variable experimental. Se debe trabajar para que la comunidad sea consciente de los múltiples tipos de diferencias sexuales y de la necesidad de examinar y analizar continuamente ambos sexos a lo largo de los estudios (Beery y Zucker, 2011; Maney et al., 2023; Rechlin et al., 2022).

Reflexiones finales

La omisión descrita en este trabajo no es neutral, corresponde a un acto político con consecuencias clínicas. La exclusión sistemática de las mujeres en la investigación y análisis clínicos no puede entenderse solamente como parte de un descuido metodológico ni como una contingencia histórica. Por el contrario, representa una práctica sostenida por estructuras epistémicas y de poder (ampliamente dominadas por hombres) que determinan qué cuerpos son visibles y cuáles permanecen fuera de los márgenes del conocimiento legítimo. En este sentido, la ciencia no solo describe la realidad, la produce. Por tanto, la ausencia de mujeres en la investigación no es un vacío técnico, sino una forma de silenciamiento que tiene implicaciones concretas en la calidad del conocimiento y en la eficacia de las intervenciones en salud mental.

Con base en ello, la inclusión no resulta un “cumplimiento formal de las políticas de equidad”; es una condición indispensable para hacer “buena ciencia”. Incorporar la variable sexo en todas las etapas de la investigación debe pronunciar una exigencia metodológica para garantizar resultados válidos, reproducibles y aplicables a toda la población. Ignorar la diversidad biológica y sociocultural no solo perpetúa inequidades, sino que genera un conocimiento sesgado que compromete directamente la práctica clínica y las decisiones terapéuticas.

Con el propósito de dar cierre a este trabajo, resulta necesario enfatizar que estudiar los correlatos neurobiológicos de la depresión constituye un paso relevante, pero insuficiente. Si bien esto contribuye a identificar factores de vulnerabilidad biológica o genética que expliquen parcialmente la mayor incidencia del trastorno en mujeres, la comprensión cabal del fenómeno exige trascender los límites del biologismo. Tal como enfatizan Lima et al. (2022), además de las diferencias endocrinas, moleculares y de respuesta al estrés, es imprescindible considerar los determinantes contextuales que inciden de manera desproporcionada en la salud mental femenina. Variables como la sobrecarga de roles de cuidado, la exposición sostenida a distintas formas de violencia de género, la precariedad socioeconómica y la acumulación de eventos vitales adversos duplican el riesgo de desarrollar depresión en comparación con los hombres.

Por lo tanto, una perspectiva verdaderamente rigurosa debe integrar los niveles biológicos, psicosociales y estructurales, articulando las bases neurobiológicas con las condiciones materiales e históricas que configuran la experiencia subjetiva. Ignorar cualquiera de estas dimensiones supone perpetuar una comprensión fragmentaria y reduccionista. La depresión en las mujeres no puede entenderse únicamente como un

fenómeno biológico ni solo como un producto de los contextos adversos, sino como la expresión de una interacción compleja entre predisposiciones fisiológicas, determinantes sociales y dinámicas culturales.

A su vez, el análisis interseccional permanece como una deuda pendiente. Si la ciencia ni siquiera ha logrado incorporar plenamente el sexo como variable biológica, menos aún ha podido integrar por completo la diversidad de género, raza, clase u otras dimensiones estructurales que interfieren en el acceso a la atención en salud mental. Tal omisión refuerza un modelo de conocimiento hegemónico que continúa hablando desde una supuesta universalidad, cuando en realidad responde a un sujeto particular. Es necesario entonces repensar la producción de conocimiento, la ciencia y la psicología. Frente a la indiferencia, la resignación o la anestesia, este trabajo apuesta por la posibilidad de una ciencia situada y más humana. Que el horizonte sea la utopía, no como un ideal inalcanzable, sino como el motor que mantenga vivo el compromiso de transformar el modo en que miramos, pensamos y habitamos el mundo.

Referencias bibliográficas

Abelaira, H. M., Réus, G. Z., & Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Revista brasileira de psiquiatria* (Sao Paulo, Brazil : 1999), 35 Suppl 2, S112–S120. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1098>

Adams, M. J., Streit, F., Meng, X., Awasthi, S., Adey, B. N., Choi, K. W., Chundru, V. K., Coleman, J. R. I., Ferwerda, B., Foo, J. C., Gerring, Z. F., Giannakopoulou, O., Gupta, P., Hall, A. S. M., Harder, A., Howard, D. M., Hübel, C., Kwong, A. S. F., Levey, D. F., ... McIntosh, A. M. (2025). Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. *Cell*, 188(3), 640-652.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.12.002>

Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 40(4), 219-221. <https://doi.org/10.1503/jpn.150205>

Alshaya, D. S. (2022). Genetic and epigenetic factors associated with depression: An updated overview. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(8), 103311. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103311>

Anderson, G. (2022). Depression Pathophysiology: Astrocyte Mitochondrial Melatonergic Pathway as Crucial Hub. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 350. <https://doi.org/10.3390/ijms24010350>

ANII (s.f.). Incorporación de la perspectiva de género en la investigación. Guía para postulantes. *Grupo de Género de ANII*.

Asociación Americana de Psiquiatría (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.ª ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Barlek, M. H., Rouan, J. R., Wyatt, T. G., Helenowski, I., & Kibbe, M. R. (2022). The Persistence of Sex Bias in High-Impact Clinical Research. *Journal of Surgical Research*, 278, 364-374. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.04.077>

Becker, J. B., Prendergast, B. J., & Liang, J. W. (2016). Female rats are not more variable than male rats: a meta-analysis of neuroscience studies. *Biology of sex differences*, 7(34). <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0087-5>

Beery, A. K., & Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 565-572. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.002>

Beery, A. K. (2018). Inclusion of females does not increase variability in rodent research studies. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.06.016>

Begemann, K., Rawashdeh, O., Olejniczak, I., Pilorz, V., De Assis, L. V. M., Osorio-Mendoza, J., & Oster, H. (2025). Endocrine regulation of circadian rhythms. *Npj Biological Timing and Sleep*, 2(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s44323-025-00024-6>

Bercherie, P. (1986). *Los Fundamentos de la Clínica, Historia y Estructura del Saber Psiquiátrico*. Buenos Aires: Ed. Manantial.

Bernabé, F. N. (2019). Androcentrismo, ciencia y filosofía de la ciencia. *Humanities Journal of Valparaíso*, 14, 287. <https://doi.org/10.22370/rhv2019iss14pp287-313>

Blanco, C. (2014) *Historia de la neurociencia: El conocimiento del cerebro y la mente desde una perspectiva interdisciplinar*. Colección Fronteras / Fronteras de La Ciencia. Biblioteca Nueva.

Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(1), 3-12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>

Butler, J. (2002). *Cuerpos que importan: Sobre los límites materiales y discursivos del «sexo»* (Primera edición 2002, tercera reimpresión). Paidós.

Calderón, D. (2018) Epidemiología de la depresión en el adulto mayor. *Medicina Hereditaria*, 29, pág.182-191. <https://doi.org/10.20453/rmh.v29i3.3408>

Cavanagh, A., Wilson, C. J., Kavanagh, D. J., & Caputi, P. (2017). Differences in the Expression of Symptoms in Men Versus Women with Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Harvard Review of Psychiatry*, 25(1), 29-38. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000128>

Cerbo A. D. (2021). Letter to the Editor: Convergences and divergences in the ICD-11 vs. DSM-5 classification of mood disorders. *Turkish journal of psychiatry*, 32(4), 293–295. <https://doi.org/10.5080/u26899>

Clayton, J. A., & Collins, F. S. (2014). Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature*, 509(7500), 282–283. <https://doi.org/10.1038/509282a>

Dean, J., & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101-111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>

DeYoung, C. G., Blain, S. D., Latzman, R. D., Grazioplene, R. G., Haltigan, J. D., Kotov, R., Michelini, G., Venables, N. C., Docherty, A. R., Goghari, V. M., Kallen, A. M., Martin, E. A., Palumbo, I. M., Patrick, C. J., Perkins, E. R., Shackman, A. J., Snyder, M. E., & Tobin, K. E. (2024). The hierarchical taxonomy of psychopathology and the search for neurobiological substrates of mental illness: A systematic review and roadmap for future research. *Journal of psychopathology and clinical science*, 133(8), 697–715. <https://doi.org/10.1037/abn0000903>

Di Benedetto, M. G., Landi, P., Mencacci, C., & Cattaneo, A. (2024). Depression in Women: Potential Biological and Sociocultural Factors Driving the Sex Effect. *Neuropsychobiology*, 83(1), 2-16. <https://doi.org/10.1159/000531588>

Duchesne, A., & Kaiser Trujillo, A. (2021). Reflections on Neurofeminism and Intersectionality Using Insights From Psychology. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 684412. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.684412>

Dubol, M., Epperson, C. N., Sacher, J., Pletzer, B., Derntl, B., Lanzenberger, R., Sundström-Poromaa, I. y Comasco, E. (2021). Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Frontiers in neuroendocrinology*, 60, 100878. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100878>

Duffy, K. A. y Epperson, C. N. (2022). Evaluating the evidence for sex differences: a scoping review of human neuroimaging in psychopharmacology research. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(2), 430–443.

<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01162-8>

Eliot, L., Ahmed, A., Khan, H., & Patel, J. (2021). Dump the “dimorphism”: Comprehensive synthesis of human brain studies reveals few male-female differences beyond size. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 125, 667-697.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.026>

Errazuriz, A., Avello-Vega, D., Ramirez-Mahaluf, J. P., Torres, R., Crossley, N. A., Undurraga, E. A., & Jones, P. B. (2023). Prevalence of depressive disorder in the adult population of Latin America: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Regional Health - Americas*, 26, 100587.

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100587>

Fine, C. (2010). *Delusions of gender: How our minds, society, and neurosexism create difference* (1st ed). W. W. Norton.

Fleisner, P., Lucero, G., Galazzi, L., & Billi, N. (2023). La teoría de Haraway del conocimiento situado y su vínculo con la ontología relacional de Barad y el análisis de prácticas académicas en Stengers y Despret. *Nuevo Itinerario*, 19(1), 76–91.

<https://doi.org/10.30972/nvt.1916712>

García Dauder, S., & Pérez Sedeño, E. (2018). *Las «mentiras» científicas sobre las mujeres* (Segunda edición). Catarata.

Gaviria Arbeláez, S. L. (2009). ¿Por qué las mujeres se deprimen más que los hombres?.

Revista Colombiana de Psiquiatría, 38(2), 316-324. Retrieved October 22, 2025,

from

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502009000200008&lng=en&tlng=es.

GBD 2019 Mental Disorders Collaborators (2022). Global, regional, and national burden of

12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic

analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, 9(2),

137-150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)

Glickstein, M. (2014). *Neuroscience: A historical introduction*. MIT press.

Graham, B. M. (2023). Battle of the sexes: Who is more variable, and does it really matter?

Lab Animal, 52(5), 107-108. <https://doi.org/10.1038/s41684-023-01164-7>

Green, K. H., Van De Groep, I. H., Te Brinke, L. W., Van Der Cruijsen, R., Van Rossenberg,

F., & El Marroun, H. (2022). A perspective on enhancing representative samples in

developmental human neuroscience: Connecting science to society. *Frontiers in*

Integrative Neuroscience, 16, 981657. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.981657>

Haraway, D.J (1990). *Primate Visions: Gender, Race, and Nature in the World of Modern*

Science. Routledge, New York.

Holguín Lew, J.C. (2004). Historia y neurociencias: Psiquiatría e investigación

neurobiológica: entre la fascinación y la insatisfacción. *Revista Colombiana de*

Psiquiatría, 33(1), 37-57. Retrieved July 14, 2025, from

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502004000500004&lng=en&tlng=es

Hu, Y., Yiu, V., & Clark, R. (2021). Etiology of Depression: Biological and Environmental Factors in the Development of Depression. *Journal of Student Research*, 10(4).
<https://doi.org/10.47611/jsrhs.v10i4.2017>

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2021). *Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) results*. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).
<https://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Joel, D., Berman, Z., Tavor, I., Wexler, N., Gaber, O., Stein, Y., Shefi, N., Pool, J., Urchs, S., Margulies, D. S., Liem, F., Hänggi, J., Jäncke, L., & Assaf, Y. (2015). Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(50), 15468–15473.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1509654112>

Jordan-Young, R. M. (2010). *Brain storm: The flaws in the science of sex differences*. Harvard University Press.

Kaluve, A. M., Le, J. T., & Graham, B. M. (2022). Female rodents are not more variable than male rodents: A meta-analysis of preclinical studies of fear and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 143, 104962.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104962>

Koire, A., Jacobsohn, T., Joffe, H., Rich-Edwards, J., & Spagnolo, P. A. (2025). Sex differences in clinical trial enrollment in the United States across psychiatric

disorders. *Contemporary Clinical Trials*, 156, 108052.

<https://doi.org/10.1016/j.cct.2025.108052>

Levy, D. R., Hunter, N., Lin, S., Robinson, E. M., Gillis, W., Conlin, E. B., Anyoha, R., Shansky, R. M., & Datta, S. R. (2023). Mouse spontaneous behavior reflects individual variation rather than estrous state. *Current biology : CB*, 33(7), 1358–1364.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.02.035>

Lewontin, R., Rose, S. P. R., & Kamin, L. J. (2003). *No está en los genes: Racismo, genética e ideología*. Crítica.

Lima, S., Sousa, N., Patrício, P., & Pinto, L. (2022). The underestimated sex: A review on female animal models of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 133, 104498. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.021>

Lôbo, Ítalo M., Lôbo, A. C. R., Gonçalves, J. R. de O. y Santos, S. M. A. V. (2025). Contribuições da neurociências para a psicologia clínica. *Revista Foco*, 18(2), e7844. <https://doi.org/10.54751/revistafoco.v18n2-133>

Lombroso, G. (1937). *El alma de la mujer [The soul of woman]*. Santiago de Chile: Editorial Cultura.

Macaluso, M., Zackula, R., D'Empaire, I., Baker, B., Liow, K., & Preskorn, S. H. (2010). Twenty Percent of a Representative Sample of Patients Taking Bupropion Have Abnormal, Asymptomatic Electroencephalographic Findings. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(3), 312-317. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dbe1b4>

Maney, D. L., Karkazis, K., & Hagen, K. B. S. (2023). Considering Sex as a Variable at a Research University: Knowledge, Attitudes, and Practices. *Journal of Women's Health*, 32(8), 843-851. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0522>

Manterola, C., & Otzen, T. (2015). Los Sesgos en Investigación Clínica. *International Journal of Morphology*, 33(3), 1156-1164. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022015000300056>

Marcus, S. M., Kerber, K. B., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A., Balasubramani, G. K., Ritz, L., Kornstein, S., Young, E. A., & Trivedi, M. H. (2008). Sex differences in depression symptoms in treatment-seeking adults: Confirmatory analyses from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. *Comprehensive Psychiatry*, 49(3), 238-246. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2007.06.012>

Maureira, F. (2010) La neurociencia cognitiva: ¿Una ciencia base para la psicología? *Psiquiatría Universitaria*, 6(4): 449-453.

McCarthy, M. M., Woolley, C. S., & Arnold, A. P. (2017). Incorporating sex as a biological variable in neuroscience: What do we gain? *Nature Reviews Neuroscience*, 18(12), 707-708. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.137>

McSweeney, P. y McNamara, J. P. (Eds.). (2022). *Encyclopedia of dairy sciences (third edition)*. Elsevier.

Miller, L. R., Marks, C., Becker, J. B., Hurn, P. D., Chen, W., Woodruff, T., McCarthy, M. M., Sohrabji, F., Schiebinger, L., Wetherington, C. L., Makris, S., Arnold, A. P., Einstein,

G., Miller, V. M., Sandberg, K., Maier, S., Cornelison, T. L., & Clayton, J. A. (2017). Considering sex as a biological variable in preclinical research. *The FASEB Journal*, 31(1), 29-34. <https://doi.org/10.1096/fj.201600781r>

Mir, F. R., & Rivarola, M. A. (2022). Sex Differences in Anxiety and Depression: What Can (and Cannot) Preclinical Studies Tell Us? *Sexes*, 3(1), 141-163. <https://doi.org/10.3390/sexes3010012>

Mogil, J. S., & Chanda, M. L. (2005). The case for the inclusion of female subjects in basic science studies of pain. *Pain*, 117(1-2), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.020>

Mohammadi, S., Seyedmirzaei, H., Salehi, M. A., Jahanshahi, A., Zakavi, S. S., Dehghani Firouzabadi, F., & Yousem, D. M. (2023). Brain-based Sex Differences in Depression: A Systematic Review of Neuroimaging Studies. *Brain Imaging and Behavior*, 17(5), 541-569. <https://doi.org/10.1007/s11682-023-00772-8>

Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3243-3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

Munro, C. A., Workman, C. I., Kramer, E., Hermann, C., Ma, Y., Dhawan, V., Chaly, T., Eidelberg, D., & Smith, G. S. (2012). Serotonin modulation of cerebral glucose metabolism: Sex and age effects. *Synapse*, 66(11), 955-964. <https://doi.org/10.1002/syn.21590>

Murray, C. J., Ezzati, M., Flaxman, A. D., Lim, S., Lozano, R., Michaud, C., Naghavi, M., Salomon, J. A., Shibuya, K., Vos, T., Wikler, D., & Lopez, A. D. (2012). GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet (London, England)*, 380(9859), 2063–2066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61899-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61899-6)

Organización Mundial de la Salud (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Organización Mundial de la Salud (2019). *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados* (11.^a ed.). <https://icd.who.int/>

Organización Mundial de la Salud (2023, marzo 31). *Depresión*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Prendergast, B. J., Onishi, K. G., & Zucker, I. (2014). Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 40, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.001>

Dinesh, K. R. (2024). The Phases of Clinical Trials: From Preclinical Studies to Post-market Surveillance. *Global Journal of Medical and Clinical Case Reports*, 11(4), 055-065. <https://doi.org/10.17352/2455-5282.000189>

Rechlin, RK, Splinter, TFL, Hodges, TE et al. Un análisis de artículos de neurociencia y psiquiatría publicados entre 2009 y 2019 describe oportunidades para ampliar el descubrimiento de las diferencias sexuales. *Nat Commun* 13 , 2137 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29903-3>

Reverter-Bañón, S., y Medina-Vicent, M. (2018). Sex Differences in Neuroscience and Neuroeducation. Crítica. *Revista Hispanoamericana De Filosofía*, 50(150), 3–26.
<https://doi.org/10.22201/iifs.18704905e.2018.13>

Rich-Edwards, J. W., & Maney, D. L. (2023). Best practices to promote rigor and reproducibility in the era of sex-inclusive research. *eLife*, 12, e90623.
<https://doi.org/10.7554/eLife.90623>

Rippon, G. (2019). *The gendered brain: The new neuroscience that shatters the myth of the female brain*. The Bodley Head.

Rose, N., & Abi-Rached, J. M. (2013). *Neuro: The new brain sciences and the management of the mind*. Princeton University Press.

Sánchez, C. E. (2016). Reseña del libro *Historia de la neurociencia: el conocimiento del cerebro y la mente desde una perspectiva interdisciplinar*, de Carlos Blanco. *Ideas y Valores*, 65(160), 266–277. <https://doi.org/10.15446/ideasyvalores.v65n160.53729>

Seemüller, F. (2023). ICD-11 and mental disorders: Important changes, controversies, and future directions. *BMC Psychiatry*, 23(1), 698, s12888-023-05186-w.
<https://doi.org/10.1186/s12888-023-05186-w>

Shansky, R. M., & Woolley, C. S. (2016). Considering Sex as a Biological Variable Will Be Valuable for Neuroscience Research. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(47), 11817–11822.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1390-16.2016>

Shansky R. M. (2019). Are hormones a "female problem" for animal research?. *Science (New York, N.Y.)*, 364(6443), 825–826. <https://doi.org/10.1126/science.aaw7570>

Silva, A., Tomassini, C., Zurbrigg, J., Palacios, A. G., Amarante, V., & Bouzat, C. (2021). Gender inequality in Latin American Neuroscience community. *IBRO Neuroscience Reports*, 10, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2021.01.006>

Singh, M. K., Gorelik, A. J., Stave, C., & Gotlib, I. H. (2024). Genetics, epigenetics, and neurobiology of childhood-onset depression: An umbrella review. *Molecular Psychiatry*, 29(3), 553-565. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02347-x>

Steinberg, J. R., Turner, B. E., Weeks, B. T., Magnani, C. J., Wong, B. O., Rodriguez, F., Yee, L. M., & Cullen, M. R. (2021). Analysis of Female Enrollment and Participant Sex by Burden of Disease in US Clinical Trials Between 2000 and 2020. *JAMA Network Open*, 4(6), e2113749.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13749>

Triviño Burbano, M. V. (2024). Neurociencia y sus Campos de Acción. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(4), 396-408. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.12228

Vetter, J. S., Spiller, T. R., Cathomas, F., Robinaugh, D., Brühl, A., Boeker, H., Seifritz, E., & Kleim, B. (2021). Sex differences in depressive symptoms and their networks in a treatment-seeking population – a cross-sectional study. *Journal of Affective Disorders*, 278, 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.074>

Vidal, C. (2020). Sexo del cerebro: Entre ciencia e ideología. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, 31(149), 55-61. <https://doi.org/10.53680/vertex.v31i149.87>

Wald, C., & Wu, C. (2010). Biomedical research. Of mice and women: the bias in animal models. *Science* (New York, N.Y.), 327(5973), 1571–1572.
<https://doi.org/10.1126/science.327.5973.1571>

Weinberger, A. H., McKee, S. A., & Mazure, C. M. (2010). Inclusion of women and gender-specific analyses in randomized clinical trials of treatments for depression. *Journal of women's health* (2002), 19(9), 1727–1732.
<https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1784>

Woitowich, N. C., Beery, A., & Woodruff, T. (2020). A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences. *eLife*, 9, e56344. <https://doi.org/10.7554/eLife.56344>

Yoon, D. Y., Mansukhani, N. A., Stubbs, V. C., Helenowski, I. B., Woodruff, T. K., & Kibbe, M. R. (2014). Sex bias exists in basic science and translational surgical research. *Surgery*, 156(3), 508–516. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.07.001>

Zeng, P.-Y., Tsai, Y.-H., Lee, C.-L., Ma, Y.-K., & Kuo, T.-H. (2023). Minimal influence of estrous cycle on studies of female mouse behaviors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16, 1146109. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1146109>

Zhang, X., Qiao, Y., Wang, M., Liang, X., Zhang, M., Li, C., Cairang, J., Wang, J., Bi, H., & Gao, T. (2023). The influence of genetic and acquired factors on the vulnerability to develop depression: A review. *Bioscience Reports*, 43(5), BSR20222644.
<https://doi.org/10.1042/BSR20222644>

