

Bases biológicas y neuroológicas de las diferencias sexuales en ictus

Símpoio: Sexo & ictus – V Congreso anual de ictus –
RICORS-ICTUS

Jara Cárcel-Márquez, Institut de Recerca Hospital de Sant
Pau, Barcelona

12 de junio 2026, Madrid



International
Stroke
Genomics
Consortium

Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

La Marató

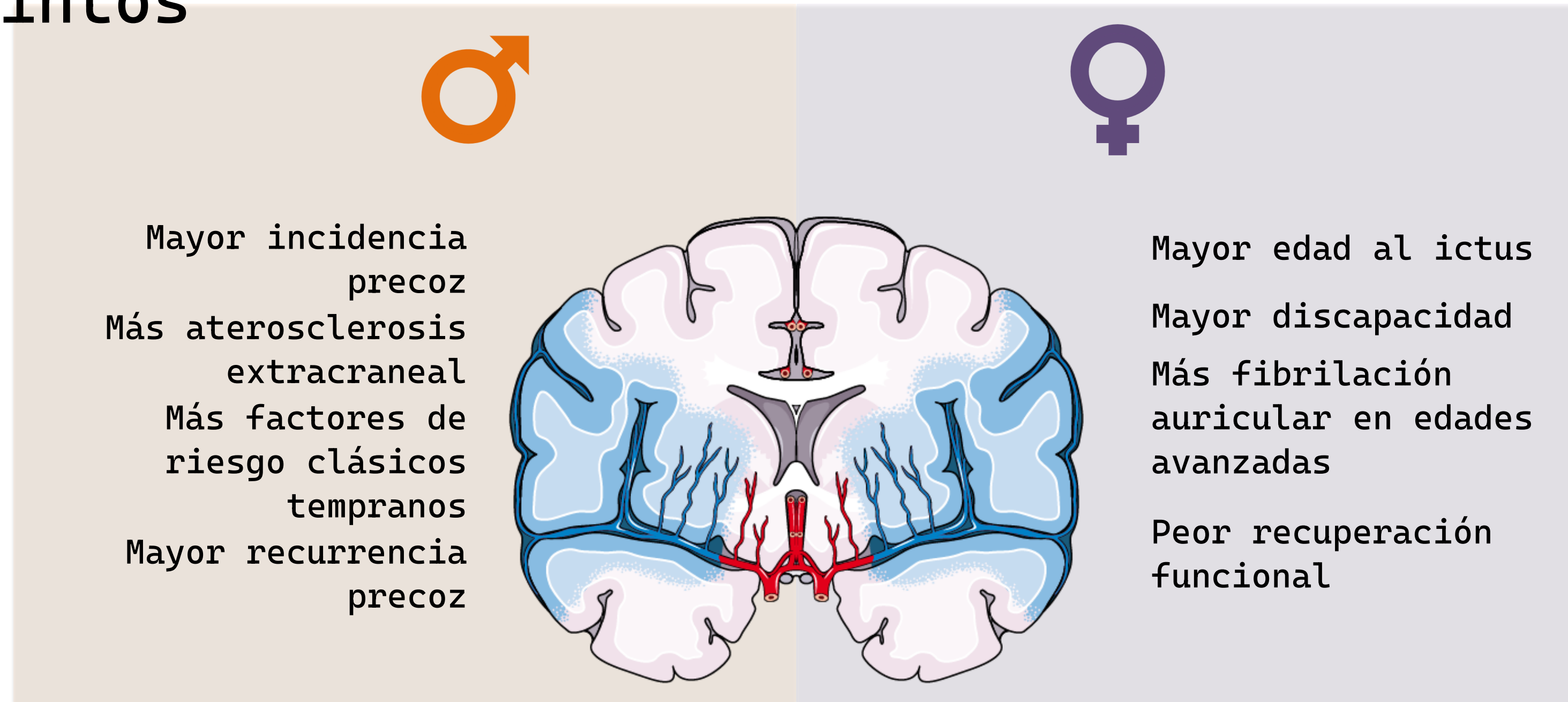


**Stroke
Pharmacogenomics
and Genetics**



Institut
de Recerca[®]
Sant Pau

Las diferencias clínicas sugieren mecanismos biológicos distintos



Niveles biológicos de dimorfismo sexual en ictus



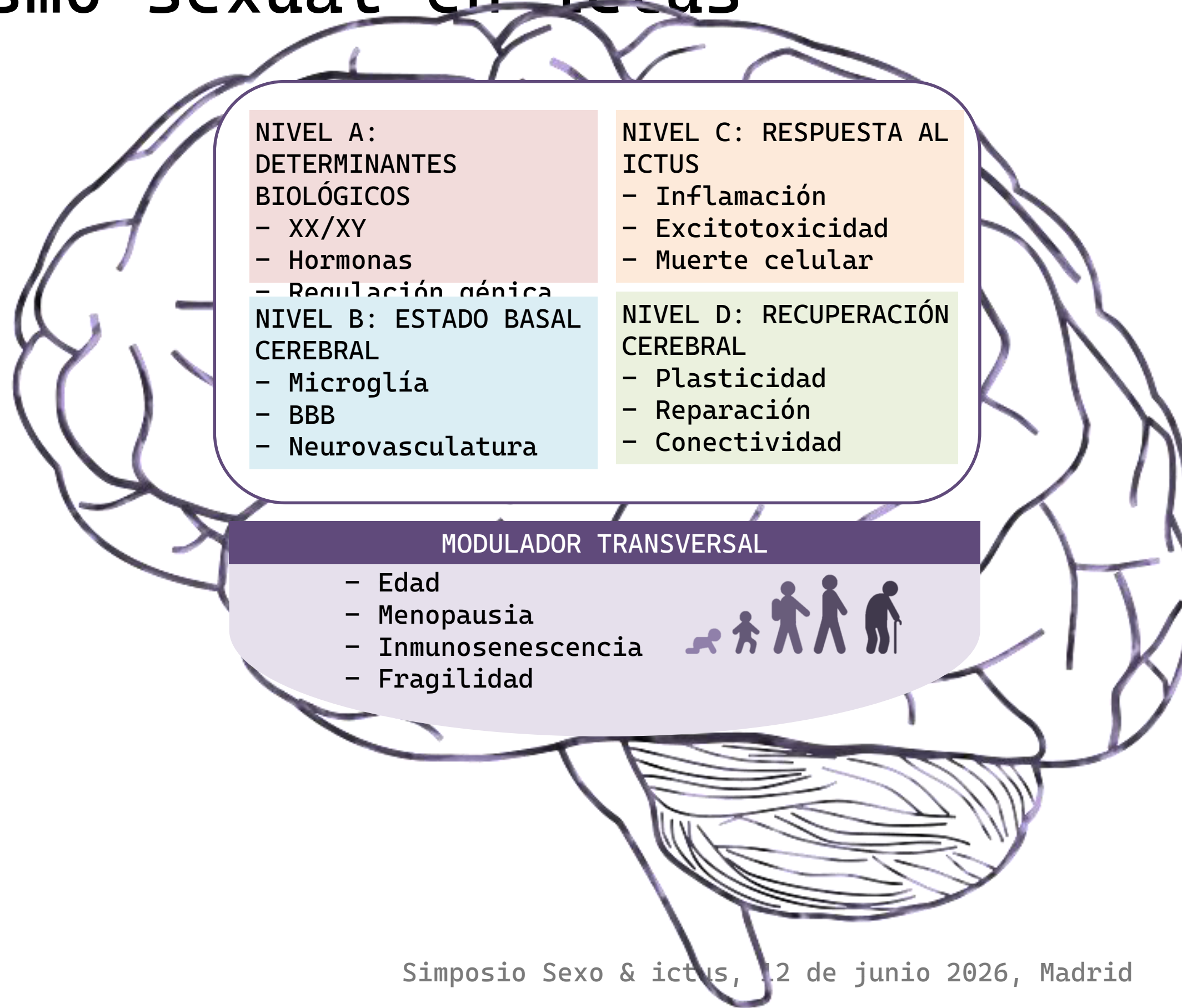
Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium



Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group



Nivel A – Determinantes biológicos primarios: cromosomas, regulación génica y hormonas



Institut
de Recerca
Sant Pau



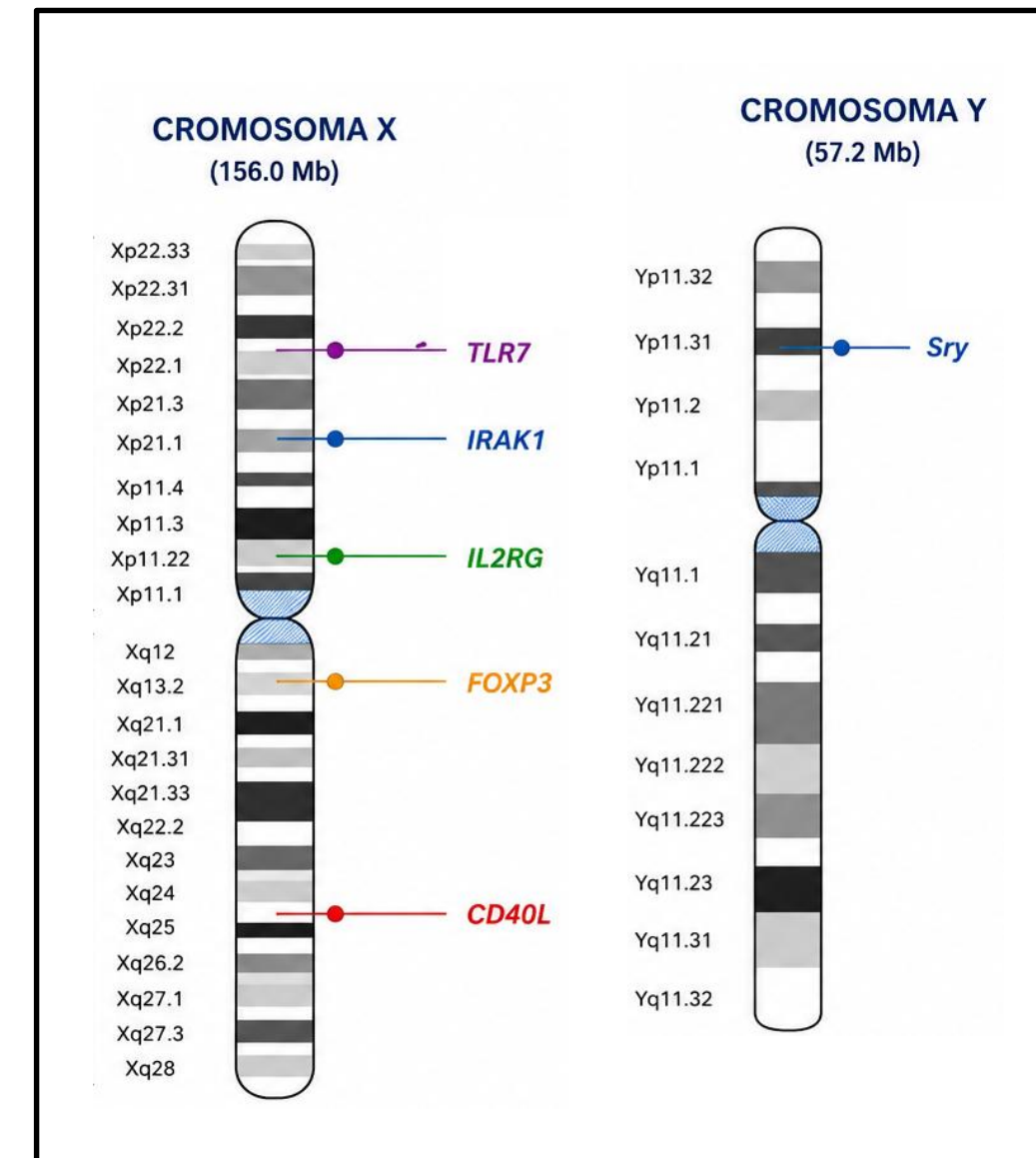
International
Stroke
Genomics
Consortium



Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

Cromosomas X e Y

- En el nivel más básico, el sexo biológico empieza en los cromosomas.
- El cromosoma X está enriquecido en genes inmunes clave.
- Y alrededor de un 15% escapan a la inactivación, lo que implica mayor expresión en mujeres y reactividad inmune en mujeres.
- Esto genera una base de dimorfismo inmune ya en condiciones basales.
- El cromosoma Y, a través de SRY y testosterona, modula indirectamente estos efectos.

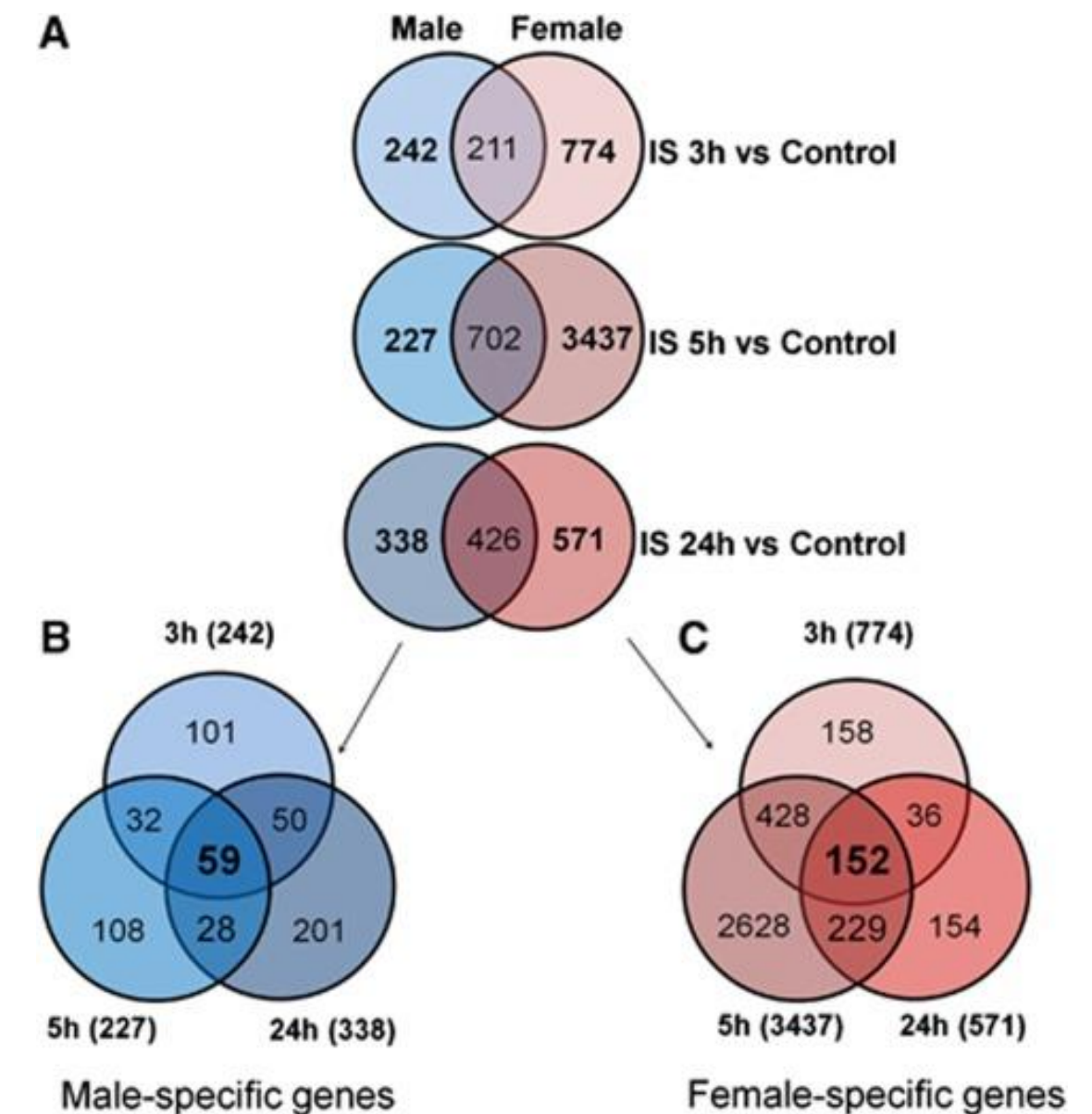


Pingping Niu, et al 2023.

Nivel A – Determinantes biológicos primarios: cromosomas, regulación génica y hormonas

Regulación génica

- Estudios sugieren firmas transcriptómicas diferentes entre sexos en pacientes de ictus isquémico

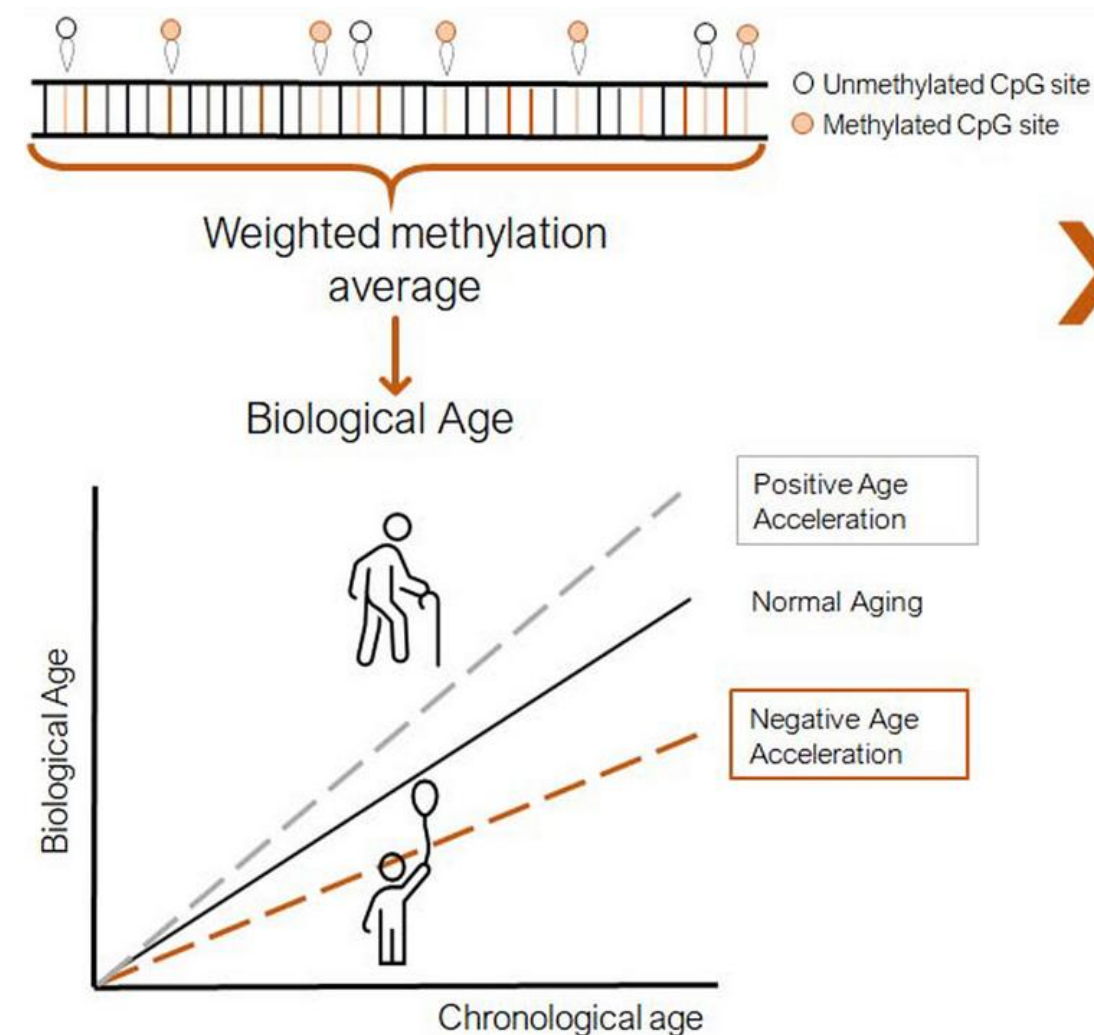


Erika Bongen, et al 2019.
Muhammad Bilal Tariq et al 2022.

Nivel A – Determinantes biológicos primarios: cromosomas, regulación génica y hormonas

Regulación génica

- Estudios sugieren firmas transcriptómicas diferentes entre sexos en pacientes de ictus isquémico
- La edad biológica calculada por marcas de metilación del ADN muestra diferencias marcadas entre sexos en el ictus isquémico



Ischemic Stroke



Negative Age
Acceleration



Positive Age
Acceleration



Erika Bongen, et al 2019.
Muhammad Bilal Tariq et al 2022.
Gallego-Fabrega C, et al 2022.

Nivel A – Determinantes biológicos primarios: cromosomas, regulación génica y hormonas



Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium

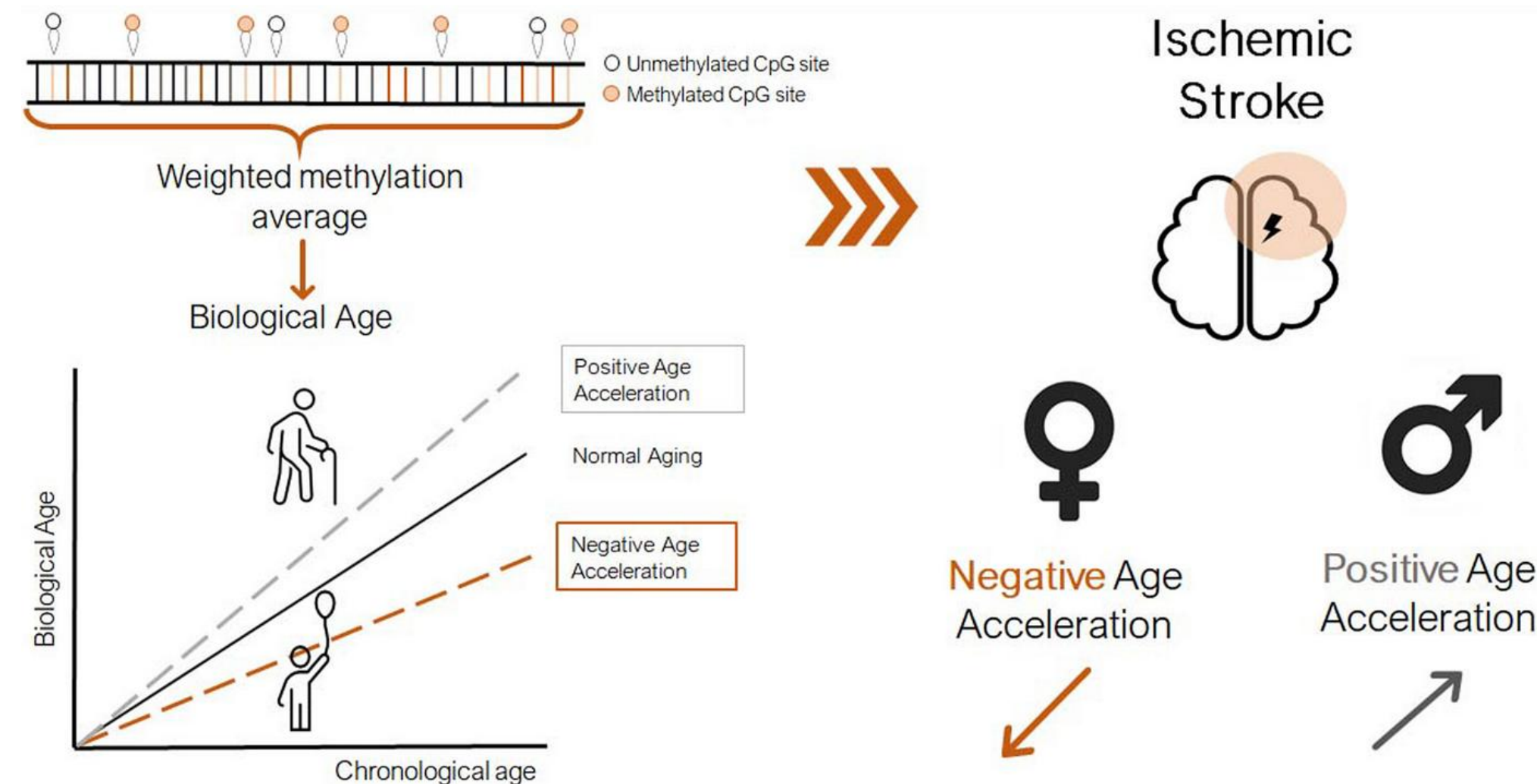


Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

Regulación génica

- Estudios sugieren firmas transcriptómicas diferentes entre sexos en pacientes de ictus isquémico
- La edad biológica calculada por marcas de metilación del ADN muestra diferencias marcadas entre sexos en el ictus isquémico

Esto sugiere que no solo envejecemos distinto, sino que el cerebro llega al ictus con estados celulares diferentes.



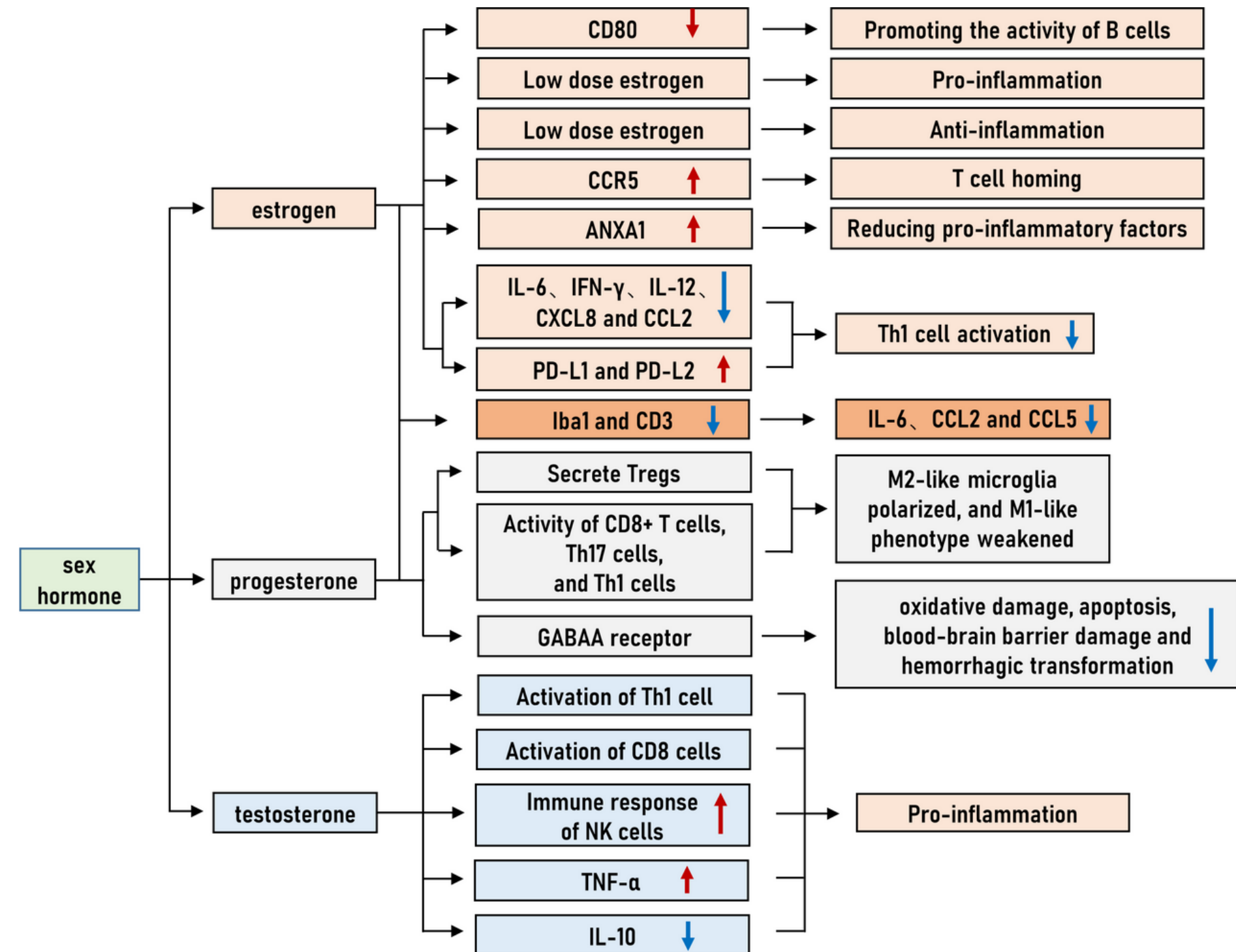
Erika Bongen, et al 2019.
Muhammad Bilal Tariq et al 2022.
Gallego-Fabrega C, et al 2022.

Nivel A – Determinantes biológicos primarios: cromosomas, regulación génica y hormonas

Las hormonas sexuales modulan muchos de estos procesos.

Estrógenos, progesterona y andrógenos influyen en inflamación, excitotoxicidad y función vascular.

Pero su efecto es altamente dependiente del contexto: edad, estado vascular y entorno inflamatorio.



Nivel A – ¿Qué sabemos realmente sobre los estrógenos?

Modelos experimentales

Los estrógenos parecen:

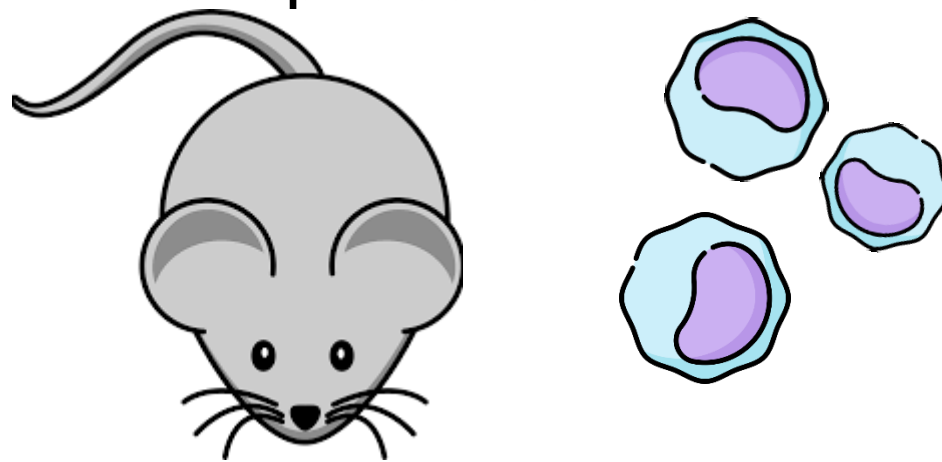
↓ volumen del infarto

↓ inflamación

↑ supervivencia neuronal

↑ integridad de la barrera
hematoencefálica

- Conclusión preclínica:
neuroprotectores



Women's Health Initiative (WHI)

Mujeres postmenopausicas tratadas con
estrógenos:

↑ riesgo de ictus isquémico

↑ riesgo de trombosis

↑ riesgo de cáncer de mama

- No beneficio claro
cognitivo/neurológico en población
general



Nivel A – ¿Qué sabemos realmente sobre los estrógenos?

Modelos experimentales

Los estrógenos parecen:

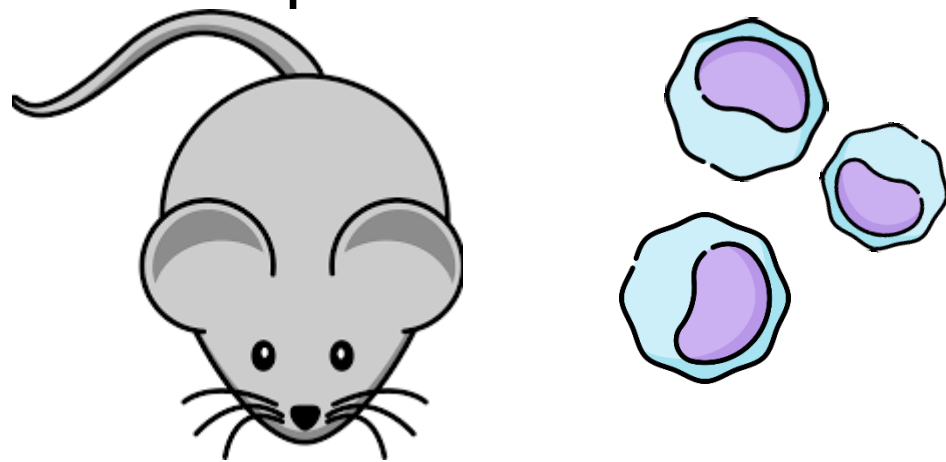
↓ volumen del infarto

↓ inflamación

↑ supervivencia neuronal

↑ integridad de la barrera
hematoencefálica

- Conclusión preclínica:
neuroprotectores



Women's Health Initiative (WHI)

Mujeres postmenopausicas tratadas con
estrógenos:

↑ riesgo de ictus isquémico

↑ riesgo de trombosis

↑ riesgo de cáncer de mama

- No beneficio claro
cognitivo/neurológico en población
general



La explicación más aceptada es la “timing hypothesis”:
el efecto depende del momento biológico en el que se
administran.

Nivel B – Estado basal cerebral: neuroinmunidad y microglía

Modelos experimentales sugieren diferencias sexo-dependientes en activación microglial y resolución inflamatoria.

Diferencias en estado de activación y “priming” inmunológico

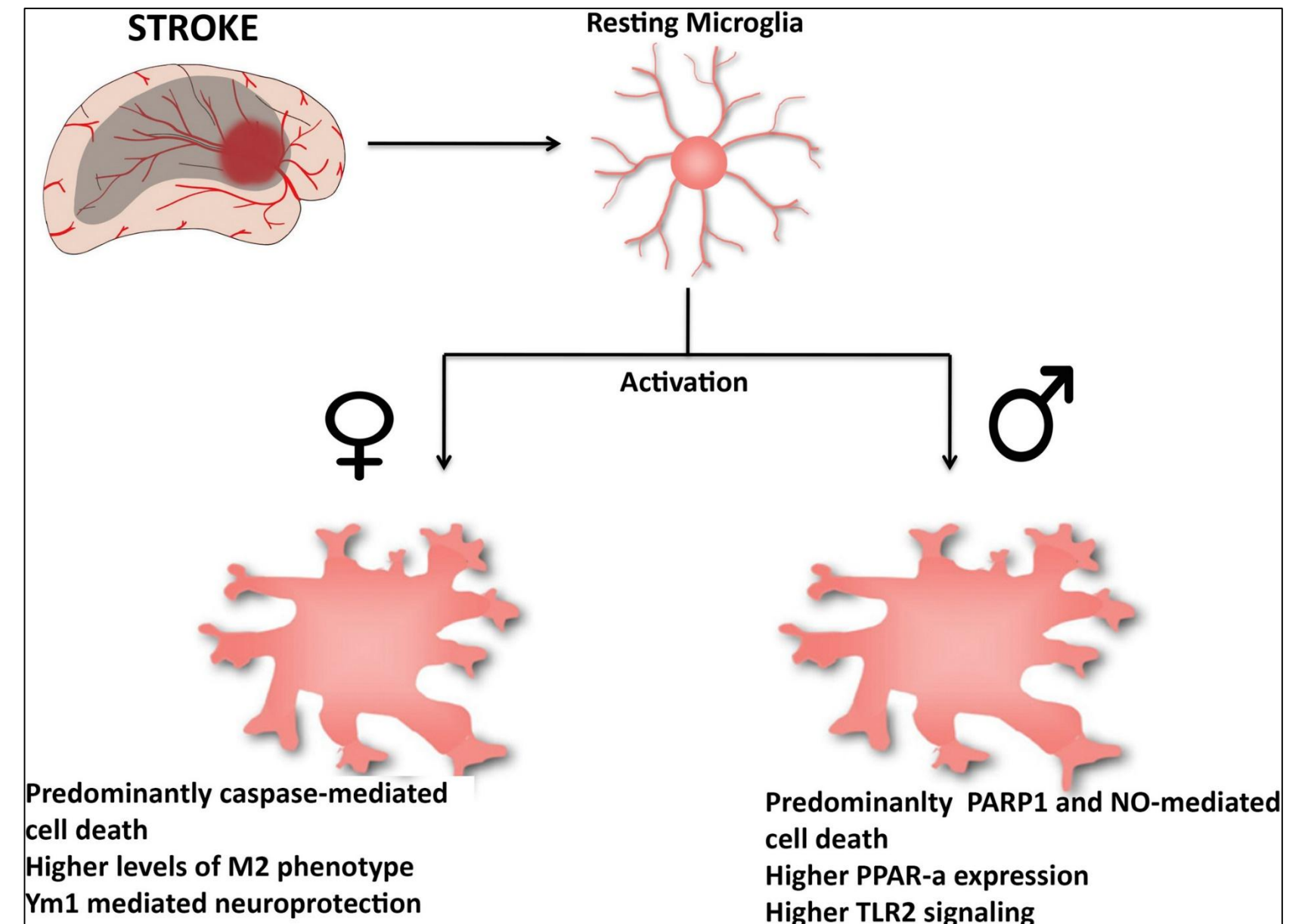
♂ Mayor “priming” proinflamatorio en ciertos contextos

♀ Mayor capacidad de resolución inflamatoria y reparación

Señalización diferencial en:

TNF- α / IL-1 β (respuesta inflamatoria)

IL-10 / TGF- β (resolución y neuroprotección)



Nivel B – Estado basal cerebral: neuroinmunidad y microglía

Modelos experimentales sugieren diferencias sexo-dependientes en activación microglial y resolución inflamatoria.

Diferencias en estado de activación y “priming” inmunológico

♂ Mayor “priming” proinflamatorio en ciertos contextos

♀ Mayor capacidad de resolución inflamatoria y reparación

Señalización diferencial en:

TNF- α / IL-1 β (respuesta inflamatoria)

IL-10 / TGF- β (resolución y neuroprotección)

Las diferencias inmunológicas existen antes del ictus.



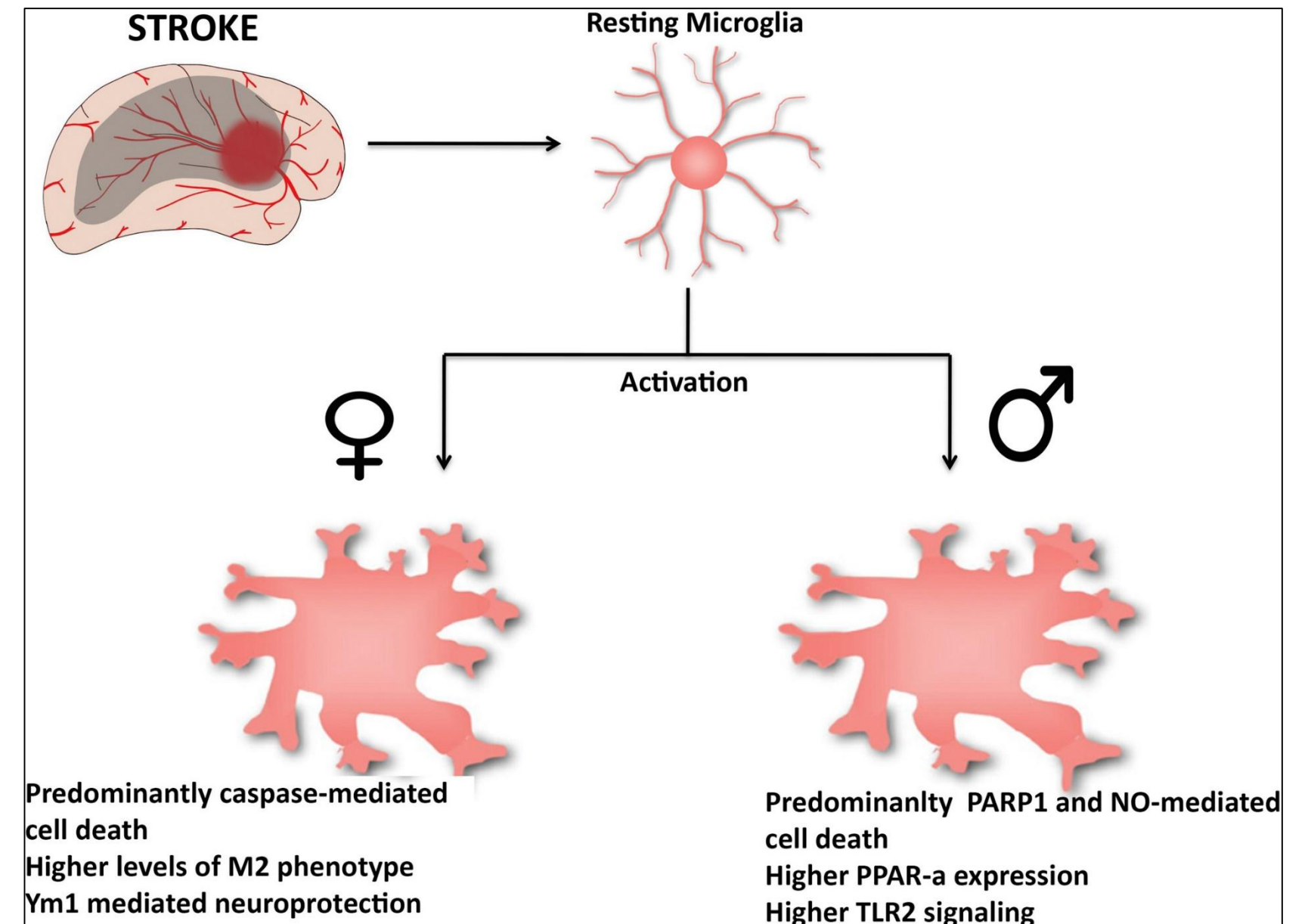
Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium



Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group



Nivel B – Estado basal cerebral: Unidad neurovascular

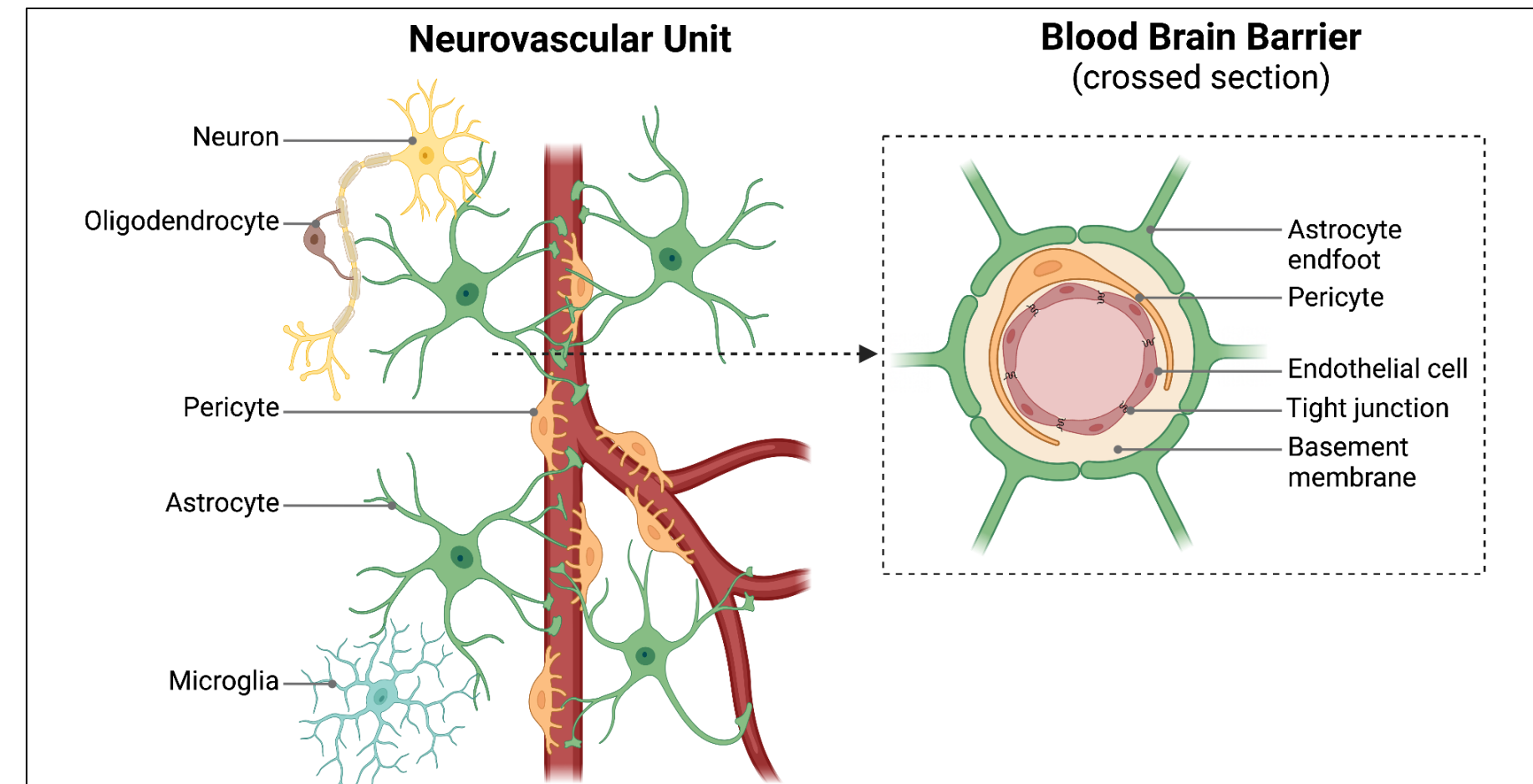
* Evidencia predominantemente preclínica y observacional.



Mujeres premenopáusicas
 ↑ biodisponibilidad de óxido nítrico (NO)
 ↑ función endotelial (vasodilatación dependiente de endotelio)
 ↑ integridad de la BBB
 ↓ permeabilidad vascular barrera hematoencefálica
 Mejor autorregulación del flujo cerebral
 menor susceptibilidad basal a disrupción de BBB



Tras menopausia
 ↓ estrógenos → ↓ señalización NO
 disfunción endotelial progresiva
 ↑ rigidez vascular
 ↑ permeabilidad barrera hematoencefálica



Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium



Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

Imagen de Cloé Moëlo en Biorender

Nivel B – Estado basal cerebral: Unidad neurovascular

* Evidencia predominantemente preclínica y observacional.

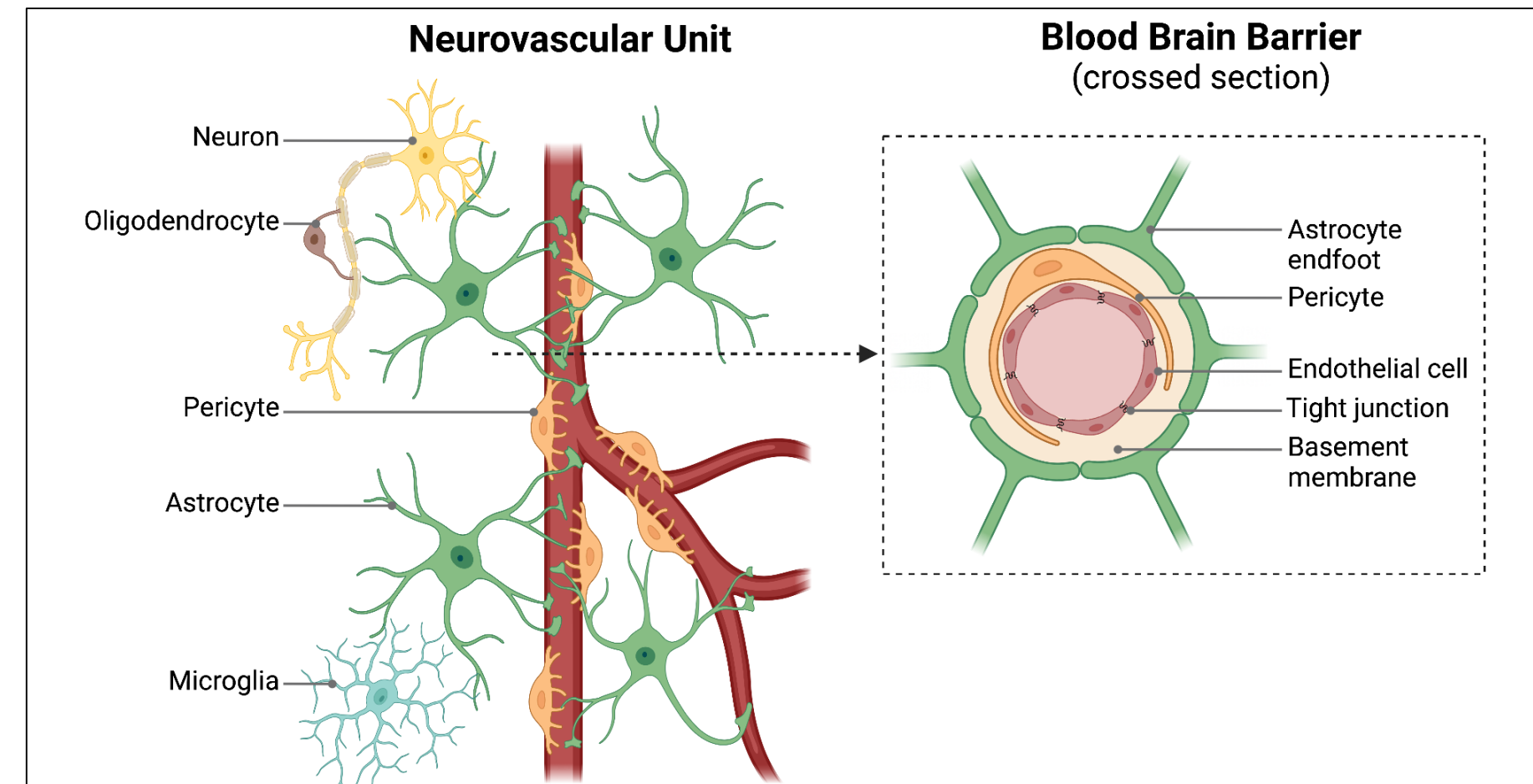


Mujeres premenopáusicas
 ↑ biodisponibilidad de óxido nítrico (NO)
 ↑ función endotelial (vasodilatación dependiente de endotelio)
 ↑ integridad de la BBB
 ↓ permeabilidad vascular
 barrera hematoencefálica
 Mejor autorregulación del flujo cerebral
 menor susceptibilidad basal a disrupción de BBB



Tras menopausia
 ↓ estrógenos → ↓ señalización NO
 disfunción endotelial progresiva
 ↑ rigidez vascular
 ↑ permeabilidad barrera hematoencefálica

El cerebro femenino llega al ictus con una unidad neurovascular funcionalmente más eficiente en etapa premenopáusica, que se pierde progresivamente con la edad.



Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium

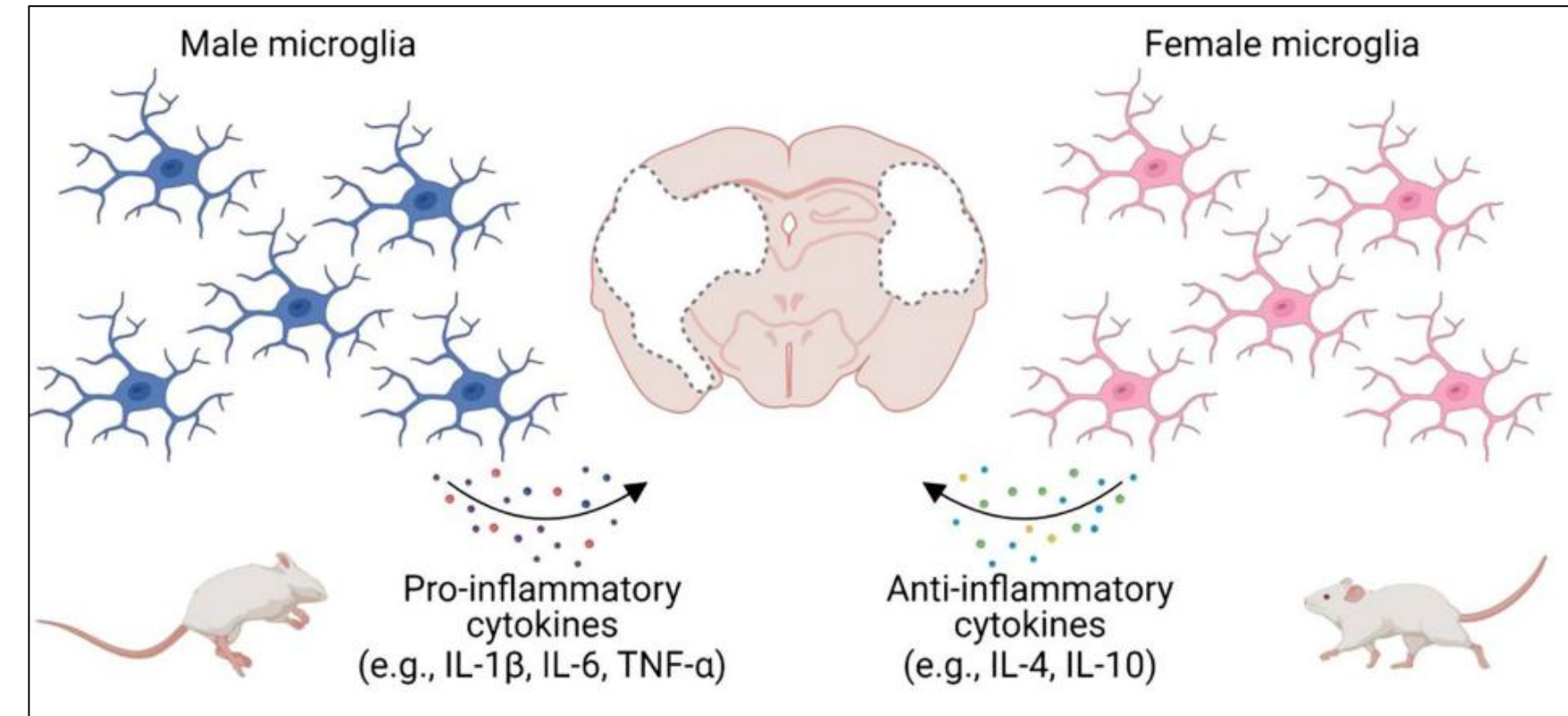


Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

Imagen de Cloé Moëlo en Biorender

Nivel C – Respuesta aguda al ictus: neuroinflamación.

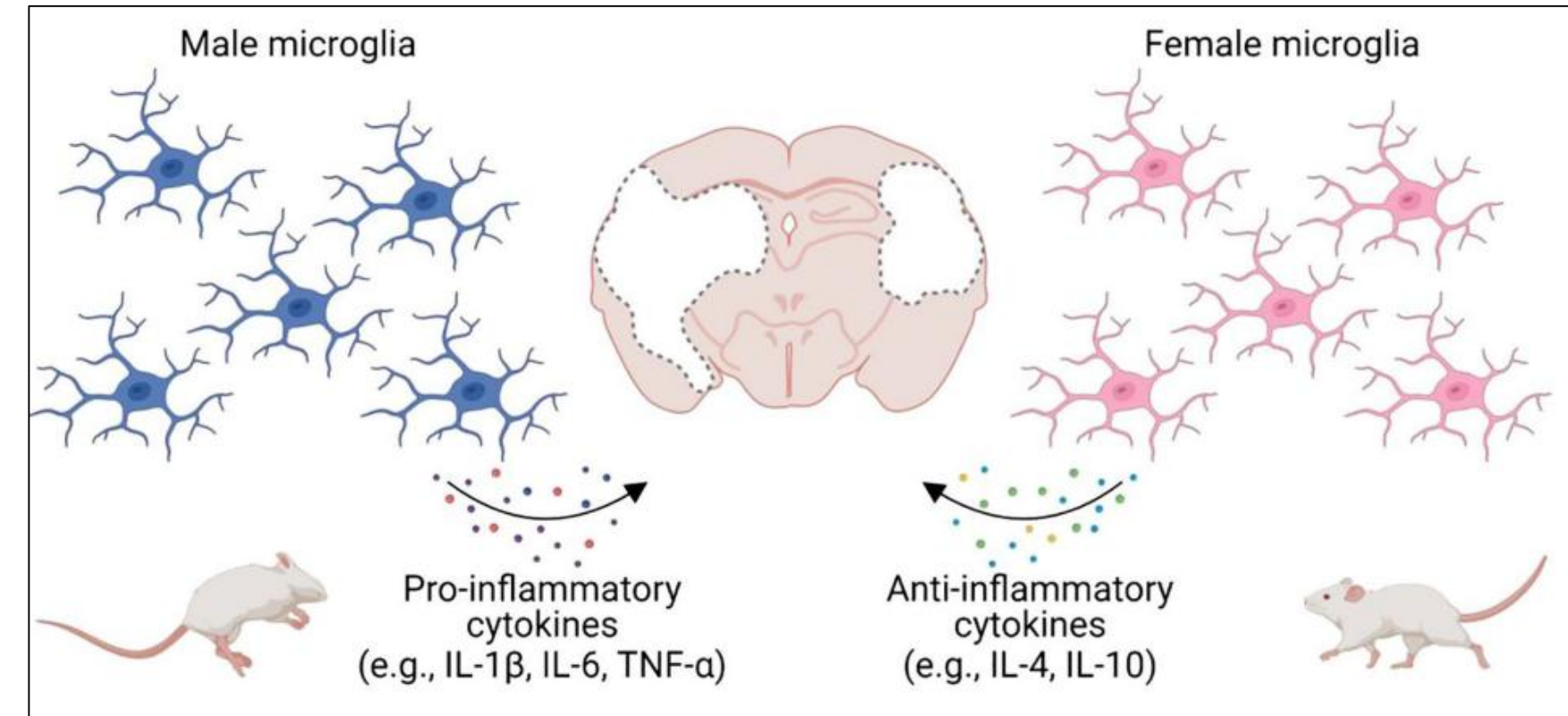
- Durante las primeras 24–72 horas, la respuesta inflamatoria es diferente entre sexos.
- En machos predomina la inmunidad innata, con mayor activación microglial y citocinas proinflamatorias.
- En hembras, la respuesta está más modulada por mecanismos adaptativos.



Nivel C – Respuesta aguda al ictus: neuroinflamación.

- Durante las primeras 24–72 horas, la respuesta inflamatoria es diferente entre sexos.
- En machos predomina la inmunidad innata, con mayor activación microglial y citocinas proinflamatorias.
- En hembras, la respuesta está más modulada por mecanismos adaptativos.

Esto sugiere que las terapias inmunomoduladoras podrían no funcionar igual en ambos sexos.



Nivel D – Recuperación cerebral y plasticidad



Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium



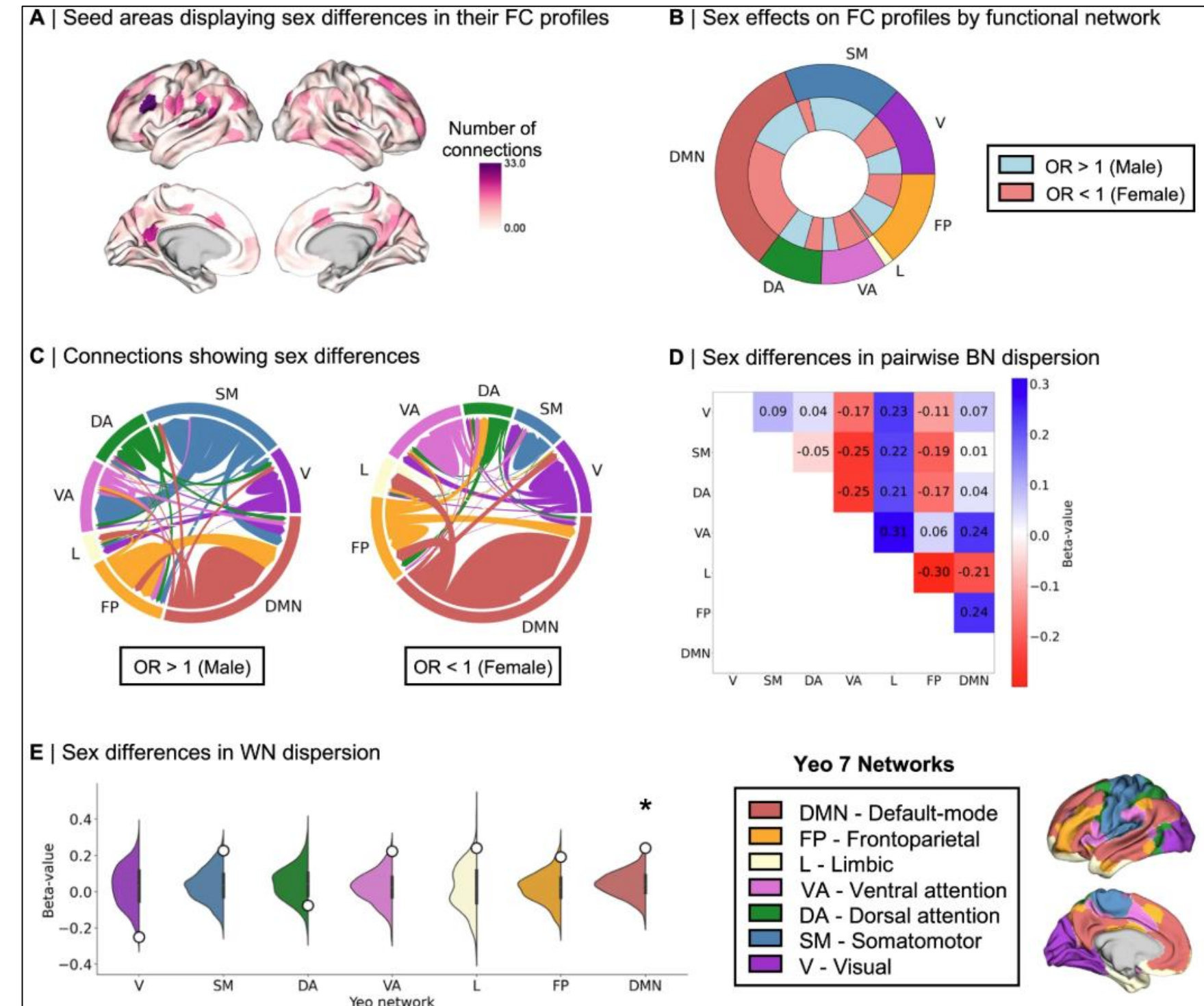
Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

Sustancia blanca y reorganización de redes

- Estudios recientes de neuroimagen muestran patrones de plasticidad de sustancia blanca diferentes entre mujeres y hombres.
- Las mujeres presentan cambios microestructurales más marcados tras aprendizaje motor, sugiriendo una mayor capacidad de remodelado de determinadas vías de sustancia blanca.

Conectividad cerebral

- Existen diferencias sexuales en la organización funcional de redes cerebrales que podrían modular la recuperación tras una lesión focal.



Nivel D – Recuperación cerebral y plasticidad



Institut
de Recerca
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium



Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group

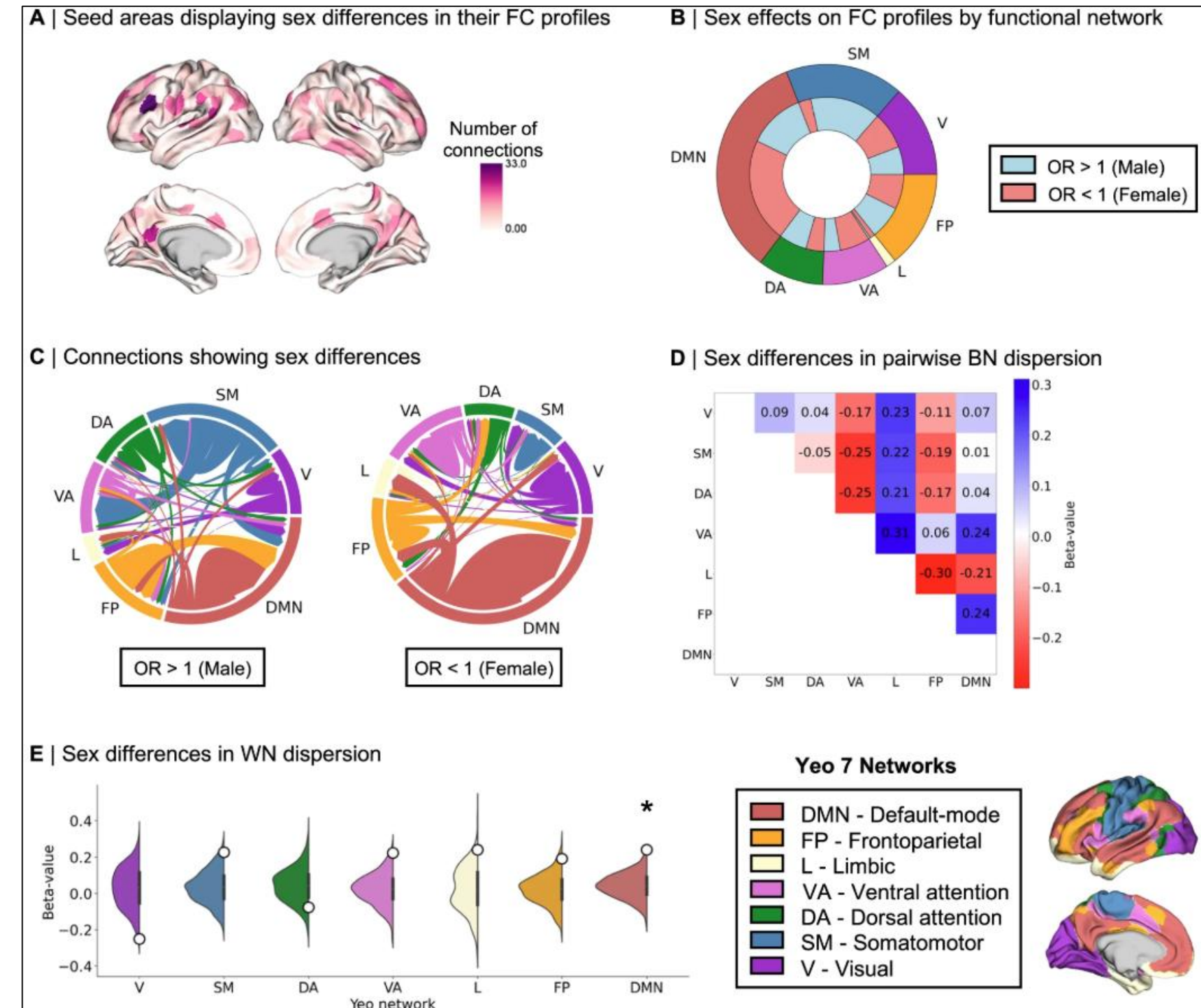
Sustancia blanca y reorganización de redes

- Estudios recientes de neuroimagen muestran patrones de plasticidad de sustancia blanca diferentes entre mujeres y hombres.
- Las mujeres presentan cambios microestructurales más marcados tras aprendizaje motor, sugiriendo una mayor capacidad de remodelado de determinadas vías de sustancia blanca.

Conectividad cerebral

- Existen diferencias sexuales en la organización funcional de redes cerebrales que podrían modular la recuperación tras una lesión focal.

Existen diferencias sexuales en la organización funcional cerebral basal, lo que plantea la posibilidad de mecanismos diferenciales de reorganización tras el ictus.



El envejecimiento

La edad no es covariable lineal
Es un estado biológico global

Inflamación más crónica, menor plasticidad, peor función vascular.

Interacción crítica con el sexo
Diferencias sexo-dependientes son edad-dependientes
Especialmente alrededor de:

- menopausia
- envejecimiento inmune diferencial



Conclusiones

- 1.El sexo biológico modifica la fisiopatología del ictus desde la regulación génica hasta la recuperación.
- 2.La neuroinflamación y la unidad neurovascular son los principales nodos mecanísticos.
- 3.El envejecimiento y la menopausia remodelan profundamente estas diferencias.

Conclusiones

- 1.El sexo biológico modifica la fisiopatología del ictus desde la regulación génica hasta la recuperación.
- 2.La neuroinflamación y la unidad neurovascular son los principales nodos mecanísticos.
- 3.El envejecimiento y la menopausia remodelan profundamente estas diferencias.

Nuestro siguiente paso no es solo describir diferencias, sino diseñar estudios que puedan detectarlas.

Gracia S



Contact:
[jcarcel@santpau.ca](mailto:jcarcel@santpau.cat)
[tjara.carcel@gmail.](mailto:tjara.carcel@gmail.com)



SANT PAU
Campus Salut
Barcelona



Institut
de Recerca ^{IR}
Sant Pau



International
Stroke
Genomics
Consortium

Biological Sex
Differences in
Stroke Working
Group