

EDITORES

J. BOTELLA LLUSIÁ

A. FERNÁNDEZ DE MOLINA

La Evolución de la Sexualidad y los Estados Intersexuales



FUNDACIÓN
GREGORIO MARAÑÓN



DÍAZ DE SANTOS

**LA EVOLUCIÓN
DE LA SEXUALIDAD
Y LOS ESTADOS INTERSEXUALES**

LA EVOLUCIÓN DE LA SEXUALIDAD Y LOS ESTADOS INTERSEXUALES

Editores:

J. BOTELLA LLUSIÁ

A. FERNÁNDEZ DE MOLINA



© José Botella Llusiá y Antonio Fernández de Molina, 1998

Reservados todos los derechos.

«No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.»

Ediciones Díaz de Santos, S. A.
Juan Bravo, 3-A. 28006 MADRID
España

ISBN: 978-84-7978-326-6 Depósito
legal: M. 43.290-1997

Diseño de Cubierta: Ángel Calvete
Fotocomposición: Fer, S. A.
Impresión: Edigrafos, S. A.
Encuadernación: Rustica-Hilo, S. L.

Contenido

Presentación	XI
1. La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales: a los sesenta y siete años de un libro fundamental	I
José BOTELLA LLUSIÁ	
2. El gen SRY y la determinación del sexo en los mamíferos.....	11
STEPHEN L. MATHIAS	
3. Desarrollo de las gónadas	25
A. J. PUERTA FONOLLÁ	
4. El receptor de la hormona antimülleriana.....	49
NATHALIE DI CLEMENTE, SANDRINE IMBEAUD, ISABELLE LAMARRE, NATHALIE JOSSO, RICHARD CATE, JEAN-YVES PICARD	
5. Mecanismos celulares en la diferenciación sexual cerebral	53
Luis MIGUEL GARCÍA-SEGURA	
6. Marañón, transgresor de su época	61
José LUIS PINILLOS	
7. Tres aspectos sociales de la sexualidad	65
SALUSTIANO DEL CAMPO	
8. Los caracteres sexuales y su clasificación	77
José BOTELLA LLUSIÁ	
9. El sistema endocrino sexual en varones y mujeres.....	85
JESÚS A. F. TRESGUERRES	
10. La influencia del sexo, de la orientación sexual y de las hormonas sexuales en la función cognitiva humana.....	111
DOREEN KIMURA	
11. Dimorfismo sexual en la conectividad sináptica de la corteza cerebral	115
ANTONIO RUIZ MARCOS	

12.	Cristianismo y sexualidad	129
	J. GAFO	
13.	Protoginia y protandria: determinismo genético y diferenciación sexual.....	143
	JUAN RAMÓN LACADENA	
14.	La pubertad masculina y femenina.....	163
	E. AGUILAR, L. PINILLA, M. TENA-SEMPERE, C. BELLIDO, F. GAYTÁN	
15.	Bases neuroendocrinas de la sexualidad humana	177
	MANUEL MAS	
16.	Menopausia y andropausia	201
	SANTIAGO PALACIOS	
17.	Aspectos biológicos de la orientación sexual	213
	LEVAY	
18.	Aspectos etiogenéticos de la homosexualidad y de la transexualidad	223
	G. DÓRNER, W. ROHDE, I. POPPE, R. LINDNER, R. WELTRICH, L. PFEIFFER y H. PETERS	
19.	La disposición intersexual: origen de diversidad	241
	EFIGENIO AMEZÚA	
20.	El transexualismo: veinte años de experiencia	251
	Louis GOOREN	
21.	Sex reversal	265
	Luis IZQUIERDO LÓPEZ	
22.	Hermafroditismo verdadero.....	271
	ALBERTO SALAMANCA, FRANCISCO NOGALES	
23.	Síndrome adrenogenital	279
	HÉCTOR F. ESCOBAR MORREAL	
24.	El síndrome del testículo feminizante	297
	JOSÉ ANTONIO CLAVERO-NÚÑEZ	
25.	Síndrome del ovario poliquístico	311
	MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ	
26.	Ética de la sexualidad	325
	DIEGO GRACIA	

Presentación

La Fundación Marañón, como es bien sabido, celebra cada año una «Semana Marañón» durante la cual se comenta un libro del Maestro. Este comentario se ciñe a una serie de conferencias en torno al tema o los temas tratados en la obra original. No sólo se hace una exégesis de la obra marañoniana, sino que los temas se ponen al día, diciendo de ellos lo que a Marañón, si viviese ahora, tanto le gustaría saber.

La «semana» de 1995 se ocupó de la obra *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*, publicada con este título y en segunda edición en 1930. Pocos libros de este autor habrán sido tan adelantados para su tiempo como lo fue éste. En él se afirmaban cosas que entonces parecieron fantásticas y que hoy día se dan como absolutamente ciertas. Tal por ejemplo, la teoría de la «Evolución de la Sexualidad». Pero además se emite una idea moderna, actual, muy adelantada para entonces, de los estados intersexuales y particularmente de los homosexualismos.

Para comentar esta genial obra, hemos reunido un extenso grupo de conferenciantes muy distinguidos y especializados, que cubren campos, muy dispares a veces, del saber biológico-sexual.

Botella inicia el libro, recordando capítulo a capítulo la obra de 1930. Mathias, colaborador del grupo de Oxford que ha descubierto el gen masculino, llamado SRY, nos habla de él. Puerta Fonolla, notable embriólogo, nos expone la idea moderna de la embriología de los órganos sexuales de los dos sexos. García Segura, investigador neurológico, nos aclara los nuevos conceptos de la diferenciación sexual cerebral. Pinillos califica a Marañón como transgresor de su época, pues realmente fue un precursor y un renovador. Como sociólogo, Salustiano del Campo examina los aspectos sociales de la sexualidad en el mundo moderno.

Botella vuelve a escribir clasificando los caracteres sexuales, y a continuación la investigadora norteamericana Doreen Kimur nos describe las diferencias funcionales, que ella admirablemente ha estudiado, entre el cerebro masculino y el femenino. Ruiz Marcos, neurólogo de la escuela española, ha investigado sobre las diferencias sexuales en las sinapsis cerebrales. Y el padre Javier Gafo nos habla de cristianismo y sexualidad.

Aguilar, fisiólogo especialista en reproducción, nos habla de la pubertad, tanto masculina como femenina, en los animales, y Mas estudia la sexualidad humana desde el punto de vista no sólo endocrino, sino neuroendocrino, tema que él ha investigado profundamente. Santiago Palacios nos habla de la menopausia humana, y el profesor alemán G. Dörner, que ha descubierto cómo en animales y en humanos la

impregnación del cerebro durante la vida fetal por homonas heterólogas puede originar homosexualidad. Simón Le Vay, conocido en el mundo entero por sus investigaciones, nos explica la génesis de la homosexualidad, no como un trastorno psíquico, sino como un fenómeno del desarrollo neurológico. El intersexualismo es también el tema del que versa la conferencia de Efigenio Amezúa, mientras que el holandés Goren, en cuyo país se admite la cirugía transexual de la que él tiene una gran experiencia, nos cuenta su evolución a lo largo de veinte años. El síndrome cromosómico llamado «Sex Reversal» es estudiado con gran autoridad por Luis Izquierdo, y el profesor Nogales nos aporta su experiencia anatomoaptológica en hermafroditismo verdadero. Escobar nos explica el síndrome adrenogenital, Clavero el testículo feminizante y Escudero el ovario poliquístico, con lo que gracias a la intervención de estos cuatro últimos investigadores el cuadro de los intersexualismos queda completo. No podría faltar al final un estudio sobre ética de la sexualidad que ha sido desarrollado por Diego Gracia.

La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales ha sido pues, como se dice ahora, «revisitada» y en esta vuelta sobre el tema, sesenta y cinco años después, nos damos cuenta del valor enorme de aquel sencillo libro, que fue precursor y que abrió un ancho camino.

*José Botella Llusiá Antonio
Fernández de Molina*

(Editores)

La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales: a los sesenta y siete años de un libro fundamental

JOSÉ BOTELLA LLUSIÁ

Saludamos hoy el sesenta y siete aniversario de la segunda edición de este libro (Madrid, Javier Morata Editor, 1930). La primera, sólo un año anterior, ya que en sólo diez meses se había agotado, se llamaba solamente *Los estados intersexuales en la especie humana*; lo de la *Evolución de la sexualidad* lo introdujo su autor como título sólo en la segunda edición; y aunque ésta siguió muy rápidamente a la primera, se observa, sin embargo, una notable diferencia: la afirmación de que la sexualidad no es algo inmutable, como clásicamente se venía creyendo, sino algo que evoluciona.

Y este concepto *dinámico* de la sexualidad es la verdadera contribución marañoniana. Este comprender que el sexo no es algo fijo, como clásicamente se creía, es la gran aportación que en mil novecientos treinta se hace a la teoría de los sexos. Y esta nueva idea es en sí tan fértil y tan importante que creo yo que justifica el que muchos años después nos hayamos reunido nosotros aquí para analizarla y comentarla.

EL NACIMIENTO DE LA SEXOLOGÍA

Desde siempre, la especie humana, como todos los vertebrados y una gran parte de los invertebrados -pero no así la mayoría de las plantas-, ha sido *gonocorista*, es decir, poseedora de dos clases de individuos, dotada cada una de ellas de un sexo diferenciado. Y aunque ya Platón en su *Symposio* daba una explicación mitológica, pero biológicamente casi correcta a la existencia de los intersexos, olvidada ya la doctrina de la antigüedad clásica, durante toda la Edad Media, el Renacimiento y hasta nuestros días ha prevalecido una idea integral de los sexos como de algo inmutable e inmisible. Los intersexos en el pasado se ignoraban o se condenaban. Y así

hasta muy entrado el siglo XVIII. Sólo entonces, con el comienzo de la anatomía patológica, se empiezan a publicar los primeros casos de hermafroditismo y de pseudohermafroditismo, Haller, Bevern y Roemhil, Tilesius, pero reconociéndolos como anomalías puramente orgánicas, sin sustrato endocrino alguno. Por otra parte, las secreciones internas no eran entonces, no ya conocidas, sino ni siquiera sospechadas.

Sería una simplificación excesiva el decir que la sexología moderna nació con Freud, pues ya a lo largo del sex hay numerosos ejemplos, tanto en Alemania como en Francia e Inglaterra y alguno en España, de autores, casi siempre médicos, que han analizado los intersexos, sobre todo los intersexos psíquicos, con un criterio que podríamos llamar *premoderno*. Pero la verdad es que hasta el maestro de Viena no se había buscado una explicación, digamos *así, fisiológica* a los comportamientos sexuales invertidos o ambiguos.

UN LIBRO REVELADOR

En España, hacia los años veinte, aparece una serie de *sexólogos* de formación psicológica, que son epígonos o seguidores de Freud. Efigenio Amezua (1) los ha estudiado muy bien, aunque comete el error de llamarlos *los hijos de don Santiago*, haciendoles discípulos o seguidores de Cajal, cuando en realidad nada hay más diferente de las enseñanzas cajalianas que este grupo de especuladores de los impulsos sexuales.

En este ambiente de falsa comprensión de los problemas del sexo, que predomina en la Europa de los años veinte, se alza Marañón con una doctrina totalmente nueva. Por primera vez, frente a la doctrina psicosomática, renacimiento un poco al modo escolástico, del viejo ileomorfismo de Platón, él introduce aquí un nuevo componente decisivo: las *secreciones internas*. Y no es sólo que reconozca la importancia de las hormonas como biocatalizadoras del sexo, sino que introduce una nueva lectura de la diferenciación sexual como algo no ajeno, sino intrínseco a la fisiología del organismo humano.

El libro que ahora estamos comentando marca un hito profundo no sólo en la fisiología humana, sino que cambia por completo el sentido de una ciencia (?) nueva en aquellos años: la Sexología. Y si ya en los años noventa hemos podido averiguar gracias a Simón Le Vay (2) que la homosexualidad tiene una base genética o, gracias a Corner (3), que la tiene hormonal, ya hacía más de medio siglo que Marañón había predicho estas dos circunstancias (4, 5).

Pero entre la primera y la segunda edición de la obra, separadas, como ya he dicho, por menos de un año, se produce un profundo cambio, un giro radical, eso que ahora un poco curiosamente se dice *giro copernicano*. Y este cambio es que, de aceptar los intersexos como alteraciones clínicas de origen genético y hormonal a la vez, pero estáticas, quiescentes, se pasa a considerar la sexualidad como un fenómeno cambiante a lo largo de la vida y capaz de una *evolución*. Por esto el título se cambia de una edición a otra, y aparece así en la de 1930 este nuevo enunciado de *Evolución de la sexualidad* cuyo comentario y análisis será la parte más importante de lo que ahora voy a exponer. Empecemos así a analizar el libro capítulo por capítulo. Ello nos llevará tiempo, pero es absolutamente necesario.

LOS CARÁCTERES SEXUALES

En un *primer capítulo* se plantea que lo masculino y lo femenino no son valores terminantemente opuestos, sino grados sucesivos del desarrollo de una función única. Él cree encontrar en Darwin el origen de este pensamiento (6). Para Marañón hay una teoría general de la evolución biológica, pero a ella se superpone una evolución paralela del sexo, que es necesaria para que la reproducción se verifique y por tanto para que la evolución darwiniana sea posible. Comienza así su libro —en la segunda edición, se entiende— adelantando lo que va a ser la idea principal del mismo y lo que constituye el definitivo legado marañoniano a la doctrina de los sexos.

Pero antes de entrar en el análisis de este magno concepto evolutivo, cree necesario exponer como base lo que debe entenderse como *características sexuales*. Hunter (7) los definió en 1870 como primarios, las gónadas, y secundarios, los demás rasgos sexuales somáticos. Más tarde, Havelock Ellis (8), más acertadamente, los clasificaba en primarios, secundarios y terciarios. Pero Marañón rectifica muy sagazmente este aserto y los clasifica de un nuevo modo en *anatómicos y funcionales*, y cada uno de éstos a su vez en primarios y secundarios (ver Tabla 1.1). En una participación mía, posterior a esta reunión, voy a hablar de la clasificación actual de los caracteres sexuales, que se hace en cinco grados. Ello me evita el extenderme más sobre este punto, pero sí hay que dejar constancia de que Marañón rompe por primera vez el esquema de los viejos caracteres sexuales e inaugura la clasificación moderna. Y sobre todo introduce la idea de la sexualidad *funcional* que tanta importancia iba a tener en el futuro. Este importante contenido es el del *segundo capítulo* de este libro. El *tercero* es continuación.

LOS INSTINTOS SEXUALES

El *cuarto capítulo* analiza los caracteres funcionales viendo cómo éstos van variando con los años. Los rasgos de la sexualidad, los comportamientos sexuales, los biotipos, cambian a lo largo de la vida. Esta evolución ya había sido apuntada por Tuffier y Lapointe en 1911 (9), pero ha sido sin duda Marañón el primero en analizarla y describirla. Ya hemos dicho muchas veces que él considera a la mujer como un estadio intermedio entre el niño y el hombre. Nuestra especie va así de niño a varón pasando por una etapa, transitoria a veces (en el sexo masculino), permanente otras (en el femenino). Esta clarividente idea es recogida en 1939 por Seitz (10) que, sin embargo, no cita a Marañón.

En el *capítulo quinto* analiza los instintos sexuales, homologándolos con los caracteres funcionales de que antes hemos hablado. La atracción sexual y el orgasmo serían caracteres sexuales. Y señala aquí este último como de aparición tardía y no constante en la mujer, mientras que es precoz y mandativo en el varón. La mujer, subraya, no necesita del orgasmo para cumplir su función procreativa; el varón sí. Esta afirmación de Marañón se interpretó entonces como que la frigidez era fisiológica en la mujer y provocó no pocas y airadas protestas; luego se ha ido poco a poco olvidando. Pero es una gran verdad que no debemos olvidar. Yo, que por mi especificidad he «confesado» a no pocas mujeres, sé que hay madres de ocho o diez hijos

Tabla 1.1
LOS CARACTERES SEXUALES SEGÚN MARAÑÓN

	MUJER	HOMBRE
ANATOMICOS		
Primarios (genitales)	a) Ovarios b) Trompas, útero, vagina vulva.	a) Testículos b) Diferente, vesículas seminales, próstata y pene. c) Mama atrófica
Secundarios (sexuales)	a) Predominio del sistema óseo pelviano. b) Sistema locomotor débil. c) Grasa más abundante. d) Sistema piloso femenino. e) Laringe desarrollo escaso.	a) Predominio del sistema óseo escapular. b) Sistema locomotor fuerte. c) Grasa más escasa. d) Sistema piloso masculino. e) Laringe más desarrollada.
FUNCIONALES		
Primarios (genitales)	a) Libido hacia el hombre. b) Orgasmo lento, no preciso para la fecundación. c) Aptitud concepcional.	a) Libido hacia la mujer. b) Orgasmo rápido y necesario para la fecundación. c) Aptitud fecundante.
Secundarios (sexuales)	a) Instinto de maternidad y de cuidado de la prole. b) Predominio de estímulos afectivos y menor capacidad para la abstracción. c) Menor impulsión motora activa. Marcha y actitudes características. d) Voz de timbre agudo.	a) Instinto de actuación social, defensa y auge del hogar. b) Mayor capacidad para la abstracción y la creación. c) Mayor impulsión motora activa. Marcha y actitudes características. d) Voz de timbre grave.

completamente anorgásmicas, mientras que otras muy sensibles al abrazo sexual son estériles. Es verdad que hemos podido demostrar (11) que la anorgasmia femenina es a veces causa de esterilidad relativa, no absoluta, por falta del reflejo neuroendrocrino de Ferguson-Harris. Los espermatozoídes de mujeres con orgasmo ascienden más deprisa en el tracto genital femenino. Pero una verdad inconcusa sigue en pie: un varón anorgásmico es estéril, una mujer no. Nadie osa repetir aquí que la mujer fría, no es por eso menos mujer. Cuando yo lo digo a mis estudiantes, van por ahí, sobre todo las chicas, diciendo que soy un machista y de poco no soy abucheado. Tanto que he quitado estas afirmaciones de las modernas ediciones de mi tratado. Pero son verdad y Marañón tuvo el valor de decirlo.

En el *capítulo sexto* se estudian como caracteres sexuales funcionales las *aptitudes* intelectuales del hombre y de la mujer. En 1930, esto era «juliovernesco» y en todo caso profético. Una mujer, Doreen Kimura (12), ha demostrado sesenta años después que Marañón tenía razón, y va a dar una conferencia en este coloquio para demostrarlo.

LOS INTERSEXOS

En el *capítulo séptimo* se indica el estudio de los estados intersexuales somáticos, haciendo de ellos una primera clasificación general. Pueden ser de origen *constitucional* y *hormonal*, y ésta es la idea actual, que no ha cambiado nada, si la palabra *constitucional* se sustituye por *genética*. Y se indica también aquí que los intersexualismos pueden ser generales o parciales, según afecten a la totalidad del organismo o sólo a una parte de él, cosa que ahora se ha visto que es también posible.

El *capítulo octavo* se ocupa ya de los hermafroditismos, reconociéndolos como intersexualismos de las gónadas, es decir casos con ovariotestes, si bien, sin duda porque entonces este síndrome que luego en gran parte hemos contribuido a aclarar nosotros (13) no era aún conocido, confunde el hermafroditismo verdadero con el testículo feminizante y por tanto toma como ovotestes a los testículos ectópicos, pero testículos puros, de esta última afección. Y éste es el único error que hemos hallado en esta larga obra, pues todas sus demás descripciones se ajustan como anillo al dedo a lo que las modernas investigaciones han aportado después.

En el *capítulo noveno* nos habla de los pseudohermafroditismos con todo detalle y con un criterio igual que el que tenemos hoy. Y es de admirar el conocimiento exacto que tenía del *síndrome adrenogenital*. Yo tengo publicado y estudiado con detalle (14) un caso de una toledanita que él me mandó con el diagnóstico ya hecho.

Sólo muchos años después y gracias a los estudios de Natalia Joso (15), que participa también en este simposio, se ha sabido que el criotorquismo en el varón y las anomalías de fusión de los conductos de Müller en la hembra son debidas a anomalías en la secreción de una hormona testicular, la AMH (*antimüllerian hormone*). Pero ya entonces Marañón sabía o creía saber que la criotorquidia y el hipospadias eran debidos a un defecto de la incisión testicular: ¡asombroso!

En los dos capítulos siguientes, el *undécimo* y el *duodécimo*, se estudian los rasgos somáticos intersexuales, el feminismo y el virilismo. En el primero se incluyen las ginecomastias y en el segundo los hirsutismos. Son los *intersexualismos* de los que llamamos ahora caracteres sexuales cuaternarios que corresponden a los que comienzan en la pubertad. Su clasificación no ha variado nada desde entonces, y su descripción clínica, con finas y sagaces observaciones, es admirable.

Pero lo que asombra pensar es que en aquella época todavía no se había aislado la hormona masculina y se sabía muy poco de los efectos secundarios de ésta y de los estrógenos, aunque éstos ya se habían aislado. Toda su construcción, que es actualmente exacta, se basa sólo en la sagaz inspección e interpretación de los enfermos y enfermas que él cada día veía en su consulta privada o en la policlínica del hospital general.

En el *capítulo decimotercero* aborda ya la homosexualidad como una entidad clínica, como una afección, considerándola como una patología del *instinto sexual*, idea que exactamente es la que hoy día tenemos, como yo he explicado no hace mucho (16). Y es curioso que, cuando en este análisis de las ideas actuales sobre la homosexualidad he encontrado las opiniones recientes de los investigadores norteamericanos (17, 18), ninguno de ellos citaba a Marañón, que dijo cincuenta años antes lo que ahora ellos afirman como un gran hallazgo y que ocupa páginas y más páginas hasta en la prensa diaria.

Y nos habla así de una *intersexualidad afectiva* considerándola como una pérdida de la *orientación sexual* que el ser humano adquiere como consecuencia de la

acción de las hormonas sexuales sobre el cerebro. Todo esto, que es hoy una de las conquistas más recientes de la Neurociencia, ya lo había dicho él en este libro que ahora comentamos, precisamente en su *capítulo decimocuarto*.

VARIABILIDAD DE LOS CARACTERES SEXUALES

Y con esto llegamos al *capítulo decimoquinto*. Para mí éste es el centro de toda la obra. En la segunda edición, que no en la primera, Marañón descubre que como el niño evoluciona hacia mujer y la mujer hacia hombre, en el momento de la pubertad masculina y del climaterio femenino se producen dos crisis endocrinas intersexuales, por lo que él llama a ambas *edad crítica*. En la pubertad femenina se pasa de niña a mujer en una transición gradual no intersexual. La mujer despierta lentamente y de un modo suave y continuado en la niña. Pero en la pubertad masculina, antes de alcanzarse la virilidad plena, el «efebo» pasa por una época obligada y transiente de feminidad. Hoy día conocemos el aumento relativo de los estrógenos en esta fase, pero Marañón solo veía los rasgos externos: la tendencia feminoide del muchacho antes de hacerse hombre, sus tendencias sexuales aún no orientadas, sus juegos homosexuales con compañeros de colegio, y en algunas sociedades, como la Grecia antigua o los países islámicos hoy, su tolerancia ante las agresiones sexuales de un varón más viejo.

Nada de esto tiene lugar en la pubertad femenina, pero en cambio, al llegar el climaterio de la mujer, sabemos hoy que los andrógenos ováricos aumentan (19) y que si éstos no son aromatizados en la grasa se acumulan en la circulación periférica originando tendencias viriloides muy frecuentes en las mujeres de esta edad. En la época de Marañón, esto no se sabía aún, pero él, muy sagazmente, había desvelado esta tendencia viril de la mujer madura. Que por otra parte y en otro sentido había visto también Unamuno (20) en su definición de la «Varona».

Hay así, según Marañón, dos edades críticas, la del hombre en la pubertad y la de la mujer en el climaterio. En cambio la pubertad de la mujer y la andropausia del hombre serían transiciones suaves, una al despertar sexual y otra al apagamiento, ambas sin conflictos.

LA EVOLUCIÓN DE LA SEXUALIDAD

Pero la predisposición intersexual no sólo existe en la mujer declinante y en el varón que se inicia. Como se indica también en el *capítulo decimosexto*, una tendencia intersexual es permanente en la especie humana. Y otra vez vuelve a hablar de los factores hormonales y de los constitucionales, que aquí, aproximándose más a la modernidad, llama *factores zigóticos*. Los estados intersexuales, aunque sean mínimos, son enormemente frecuentes en la especie humana. Hombres con ginecomastia hay pocos, y tampoco son frecuentes las mujeres con bigote y barba. Hermafroditas con ovoteste son grandes rarezas. Pero en cambio varones con rasgos feminoides o con psicología sexual indecisa y mujeres en paralelas aunque inversas condiciones son sumamente frecuentes. Y termina este capítulo con una de las pocas afirmaciones luego no comprobadas: expone una teoría cromosómica de la determinación sexual,

que no es la de hoy. Pero ya el suponer en 1930, que el sexo se determinaba genéticamente supone un portentoso avance para su tiempo.

En el *capítulo decimoséptimo* vuelve sobre la teoría de la evolución sexual y de las crisis sexuales de la mujer en el climaterio, y en el hombre en la pubertad, con un esquema que queremos reproducir (Fig. 1.1). Las tendencias masculinas son de aparición más tardía en el varón que las femeninas. De este modo, dice Marañón, al llegar a los trece o los catorce años se inicia en él un esbozo de su feminidad latente. Todavía su virilidad, que existe, está dormida y, gracias a ello, la feminidad, aunque esbozada, podrá imprimir su sello a la morfología y a la psicología del muchacho. Unos años más tarde, hacia los dieciséis o los diecisiete, aflora ya la virilidad definitiva, y hoy sabemos que el testículo a los trece, catorce o quince años, madura primero en su porción sertoliana productora de estrógenos, y a partir de la fase más tardía de los diecisiete existe un predominio leydigiano y se producen más andrógenos.

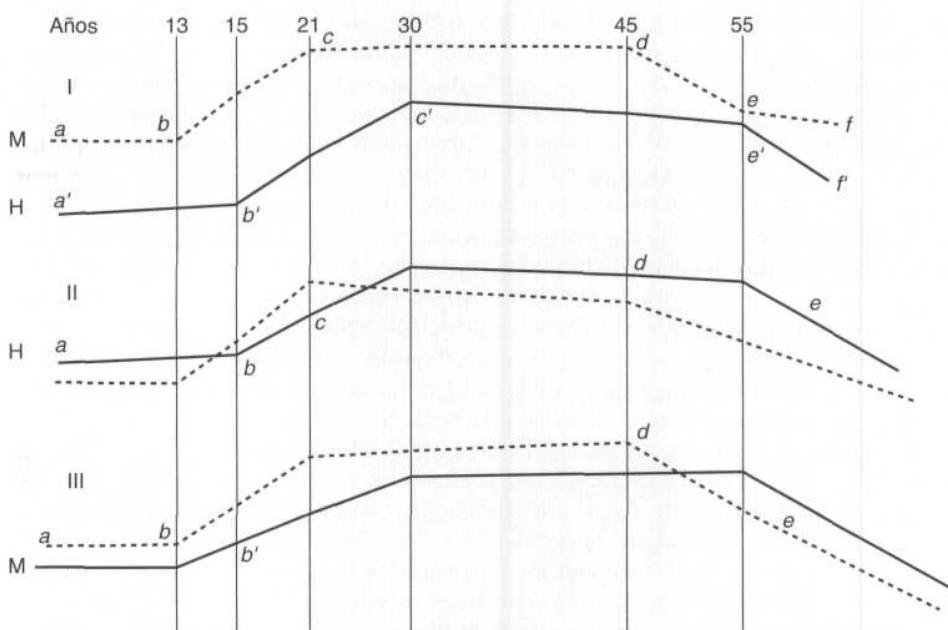


Figura 1.1. La evolución de la sexualidad según Marañón. Figura tomada de *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*, ed., Javier Morata, Madrid, 1930. I. H: mujer, M: hombre. a = infancia, b = pubertad, c = madurez sexual, d = inicio del declinar, e = declinación. En I se ve cómo la maduración masculina es más lenta que la de la mujer y su declinar es también más tardío. II. Evolución de la sexualidad en el hombre. La más precoz maduración femenina, que antes hemos visto, hace que entre los 15 y los 21 años, en el varón los caracteres sexuales femeninos (línea de trazos) superen a los masculinos (línea continua). Esto explica la feminización transitoria de la pubertad masculina. III. Se representa la evolución sexual de la mujer. Como los caracteres masculinos (línea continua) se desarrollan más lentamente que los femeninos (línea entrecortada) en la pubertad femenina, no hay etapa transitoria intersexual. Pero ésta en cambio se produce en la menopausia en la que, alrededor de los 55 años, la línea continua (masculina) sobrepasa la entrecortada (femenina) habiendo una fase transitoria de masculinización.

En la mujer sucede exactamente lo contrario: en la pubertad no se inmascuye ningún componente androgénico, ya que la formación de andrógenos ovárica es tardía, se produce cuando el ovario pierde su aparato folicular (19) y predomina el sistema tecal. Esto ocurre en la menopausia, pero en la pubertad las cosas suceden al revés: lo que predomina casi explosivamente es el aparato folicular productor de estrógenos.

El paso de fémina a varón, como es fisiológico, según la teoría de Marañón, tiene lugar en la época climática, y así en la mujer ésta es la *edad crítica* mientras que en el hombre la edad crítica es la pubertad.

He aquí enunciada brevemente la teoría de la evolución de la sexualidad, tal como la deja definitivamente explicada su autor en la segunda edición del libro.

EVOLUCIÓN Y GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Y con esto llegamos ya al *capítulo decimoctavo*: aquí trata Marañón de la influencia de otras glándulas en la esfera sexual. Tres de ellas creía que tenían influencia en la diferenciación: la hipófisis y la suprarrenal, que tendrían sentido masculinizante, y el tiroides, que lo tendría feminizante. En la Endocrinología moderna, la acción virilizante de las hormonas hipofisarias no ha podido demostrarse a no ser de una forma indirecta, actuando a través de la adrenal o del testículo. Y tampoco hemos descubierto ninguna acción feminizante de las hormonas tiroideas, por más que sus relaciones con las gónadas sean poco claras todavía. Pero en cambio la corteza suprarrenal se ha acreditado como un órgano productor de esteroides sexuales, tanto en estado normal como patológico. Hoy día sabemos que la adrenal no produce estrógenos, sino solamente andrógenos y principalmente ese andrógeno débil, la dehidroepiandrosterona, al que tan importantes misiones se atribuyen hoy día (21).

En el *capítulo decimonono* se vuelve a la teoría de la *evolución sexual*, pero ahora dentro de la escala de los seres vivos. La especie humana, ya lo hemos dicho, es gonocorista, es decir, que cada individuo es portador de un solo sexo, de una sola glándula sexual, y alternativamente de ovocitos o de espermios. Pero en los vegetales y en los animales no vertebrados hay abundantes especies hermafroditas. El gonocorismo es una consecuencia de la evolución, y la evolución sexual también lo es. Pero lo que no es constante en las especies superiores es la evolución de hembra a varón, como en el hombre y en los demás mamíferos sucede. Ya veremos esto más adelante en este coloquio. Pero en este capítulo deja Marañón bien claro que los sexos no son estados inmutables y que evolucionan en la filogenia y en la ontogenia dentro del mismo sujeto.

CONCLUSIÓN

En el *capítulo vigésimo* se examinan los caracteres sexuales desde el punto de vista psíquico. El psiquismo masculino, dice, es más volíntuoso que paternal. Es decir, prefiere la atracción sexual a la reproducción, mientras que en la mujer sucede exactamente al revés: ésta prefiere la maternidad a la atracción sexual, es decir, a la feminidad. En una obra algo posterior a ésta que estamos glosando (22), Marañón establece que la progesterona, hormona de la maternidad, es una superación por evo-

lución del folículo tras la ovulación a cuerpo amarillo de la hormona folicular, promotora de la atracción femenina. Y más tarde nosotros(23) hemos señalado que en la pubertad hay una fase hiperfolicular, previa a la fase ovulatoria y de ciclo completo con cuerpo lúteo y formación de progesterona.

Finalmente, en el último capítulo, que es el *vigesimoprimero*, trata de ver si se puede favorecer el auge de la diferenciación sexual con algún tratamiento. Los remedios que entonces el autor preconizaba se ha visto después ¡ay! que eran ineficaces, pero la verdad es que, a pesar de los potentes remedios hormonales de hoy, muchos años después tenemos que considerar los impulsos sexuales como de imposible regulación terapéutica, al menos por hoy.

Pero de todo lo que acabamos de exponer se deduce que este libro se adelantaba en muchos años a su tiempo y que a lo largo de este siglo todo cuanto hemos investigado y aprendido en el terreno de la fisiología y de la atracción sexual estaba ya allí prefigurado. Es en suma una obra anunciatora y profética. Otros libros de su autor han alcanzado más fama, más ediciones y más comentarios. Pero en ninguno como en éste se había de sentar una doctrina, que a los sesenta y cinco años nos parece todavía actual y moderna.

Esta *semana Marañan* está destinada a poner al día lo que entonces se dijo. El programa está deliberadamente redactado, para que en el mismo orden de la obra original que yo acabo de resumir diversos especialistas en cada campo nos refieran el estado actual de la cuestión. Vamos así a ir pasando revista a los hechos que él no llegó a conocer, pero que tanto le hubiera gustado haber descubierto. Porque el mejor homenaje que se puede hacer a un gran creador intelectual ya muerto es llevar a su tumba, en vez de flores, esas otras flores que son las investigaciones hechas por sus seguidores, en el camino que él abrió.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Amezúa E. *Los nietos de don Santiago*. Monografía inédita. Madrid, 1995.
- (2) Le Vay S. Evidence for a biological influence in male homosexuality. *Scientific American*, 1994; 270: 20-25.
- (3) Byne W. The biological evidence challenged. *Scientific American*, 1994; 270: 23-31.
- (4) Marañen G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. Segunda edición. Madrid: Javier Morata, 1930.
- (5) *Ibid.*, pág. 687 y ss.
- (6) *Ibid.*, pág. 507 y ss.
- (7) Hunter J. *Essays and observations*. Londres, 1869.
- (8) Ellis, H. *Man and woman*. Boston: Houghton & Mifflin, 1929.
- (9) Tuffier H. y Lapointe G. *Revue de Gynécologie et de Chirurgie Abdominelle*, 1911; 6: 209-221.
- (10) Seitz L. *Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung*. Berlin: J. Springer, 1939.
- (11) Botella J, Caballero A, Clavero JA et al. *Esterilidad e infertilidad humanas*. 2.ª ed. Barcelona: Ed. Científico Médica, 1971; 744.
- (12) Kimura D. Sexual differences in the brain. *Scientific American*, 1992; 267: 80-87.
- (13) Botella J, Nogales F. Über das Syndrom des Mannlichen Pseudohermafroditismus mit totalen Feminisierung. *Arch. Gynäk* (Berlín) 1953; 182: 675-684.
- (14) Botella J. *Suprarrenales y función sexual, la tercera ganada*. Madrid: Javier Morata, 1946.

- (15) Josso N. The antimüllerian hormones. *Rec Progr Horm Res*, 1977; 33: 117-163.
- (16) Botella J. *Los instintos sexuales*. En: *Hormonas, instintos y emociones*. Madrid: Editora Complutense, 1995; 259.
- (17) Bancroft J. *Human sexuality and its problems*. 2.⁴ ed. Edimburgo y Londres: Churchill & Livingstone, 1989.
- (18) Botella J. *La edad crítica (climaterio y menopausia)*. Barcelona: Salvat, 1990; 29 y ss.
- (19) Hampson E. Kimura D. *Sex differences and hormonal influences in cognitive functions in humans*. En: Becker JB, Bredlove SM, Crews D (eds.). *Behavioral endocrinology*. Massachusetts Institute of Technology Press, 1992.
- (20) Unamuno M. *Hacia el Escorial* En: *Andanzas y visiones españolas*. Obras Completas. Madrid (edición de Afrodisio Aguado, 1958). Vol. I; 633-634.
- (21) Baulieu EE. Serum dehidroepiandrosterone levéis as an individual marker. *J Clin Endocr Metab*, 1994; 79: 1273-1276.
- (22) Marañón G. *Ginecología endocrina*. Madrid: Espasa Calpe, 1935.
- (23) Botella J. *Endocrinología de la mujer*. 6.⁴ ed. Barcelona: Científico Médica, 1982; 325 y ss.

El gen SRY y la determinación del sexo en los mamíferos

STEPHEN L. MATHIAS

La conmutación que se produce entre el desarrollo femenino y el masculino, durante las etapas tempranas de la embriogénesis de los mamíferos, constituye una de las bifurcaciones más asombrosas de la biología. Intrínsecamente interesante por dicha razón, la determinación del sexo proporciona además, posiblemente, el mejor sistema del que se dispone, en el caso de los mamíferos, para estudiar la compleja red de interacciones genéticas y celulares implicadas en la organogénesis. Ello es debido al hecho de que los trastornos que afectan al proceso de la determinación sexual no se traducen en la aparición de fenómenos embrionarios letales, como cabría esperarse en el caso de otros sistemas de órganos, sino que provocan inversiones del sexo. De dicha forma, el resultado de los citados trastornos que afectan al curso de la determinación sexual queda a disposición del genético médico bajo la forma de mujeres XY y varones XX, de sexo invertido. Utilizando las modernas técnicas de la biología molecular, ha sido posible comenzar a aclarar, a escala molecular, la naturaleza del conmutador entre el desarrollo masculino y el femenino, y los citados individuos han resultado un factor indispensable para la realización de dicho empeño.

A un nivel básico, nuestra comprensión de la determinación sexual en los mamíferos deriva de dos conjuntos destacados de observaciones. En primer lugar, la dilucidación de la base cromosómica de la determinación sexual: los individuos de la especie humana que heredan uno o más cromosomas X y ningún cromosoma Y se desarrollan como mujeres (20), en tanto que los que heredan uno o más cromosomas X y un cromosoma Y lo hacen como varones (36). En dicho sentido, el cromosoma Y contiene la información genética necesaria para el desarrollo en sentido masculino, y actúa como inductor dominante a tales efectos. En segundo lugar, los experimentos originales de Jost *et al.* (41) establecieron que en los embriones en los que las crestas genitales bipotentes se desarrollan como testículos se produce una diferenciación en sentido masculino; en tanto que los embriones en los que las citadas crestas se desarrollan como ovarios, o que carecen por completo de gónadas, se diferencian en sentido femenino. Jost había establecido previamente que la capacidad de los testículos

para inducir la diferenciación en sentido masculino era consecuencia de la producción, por parte de dichos órganos, de dos hormonas: la testosterona y la hormona anti-mülleriana (también denominada sustancia inhibidora de los canales de Müller, MIS) (40). Como consecuencia de ello, el citado autor llegó a la conclusión de que la producción de dichas hormonas, durante una fase crítica de la embriogénesis, actúa como una especie de conmutador dominante que desvía la diferenciación de la gónada indiferenciada desde el desarrollo en sentido femenino hacia el desarrollo en sentido masculino. De dicha forma, el comienzo del desarrollo del testículo es equivalente a la determinación del sexo; la diferenciación sexual secundaria se produce de forma posterior, y es dependiente de dicho acontecimiento. Combinando las observaciones esbozadas anteriormente se llega a la conclusión de que en el cromosoma Y se encuentra codificado un inductor del desarrollo testicular. Históricamente, por razones de sencillez y debido a que la porción Y-específica del cromosoma Y se segregaba como una entidad genética única, se supuso que la citada función se encontraba codificada en un locus genético único, al que se le dio el nombre *de factor determinante del testículo (TDF, en el ser humano, y Tdy, en el del ratón)*. Es evidente, sin embargo, que el gen *TDF/Tdy* es sólo uno de los componentes determinantes del proceso de desarrollo del testículo y que, simplemente debido a su ubicación en el cromosoma Y, actúa como el conmutador dominante de dicho proceso. Se requieren además muchos otros genes, tanto ligados al cromosoma X como autosómicos, para la determinación del testículo y para la diferenciación plenamente funcional del mismo.

El cromosoma Y consta de dos clases distintas de secuencias: pseudoautosómicas -regiones compartidas por los cromosomas X e Y- y específicas del cromosoma Y. La región pseudoautosómica principal (PAR) (17) se encuentra situada en el extremo de los brazos cortos de los cromosomas X e Y. Durante la meiosis normal en el sexo masculino se produce una única recombinación obligatoria entre los cromosomas X e Y a nivel de dicha PAR, que resulta necesaria para la segregación normal de los cromosomas sexuales (23, 48). Una transición brusca, existente en la homología de las secuencias del ADN contenido en los brazos cortos de los cromosomas X e Y define la frontera pseudoautosómica (PAB) (16). El gen *TDF* se esperaba que se encontrase entre las secuencias específicas del cromosoma Y próximas a la citada PAB. Posteriormente se utilizaron las correlaciones existentes entre el fenotipo sexual y el cariotipo correspondiente de un gran número de aberraciones del cromosoma Y para localizar con mayor precisión el gen *TDF* en el brazo corto del cromosoma Y (14).

No obstante, la ausencia de recombinaciones que se observa en dicha región planteaba un problema a la hora de localizar y clonar el gen *TDF* utilizando las técnicas genéticas tradicionales de elaboración de mapas y clonación posicional. La solución de dicho problema la proporcionó el análisis de los genomas de individuos con una dotación cromosómica de tipo 46,XX y la predicción, llena de perspicacia (18), de que tales individuos serían el resultado de una recombinación meiótica aberrante entre secuencias específicas del cromosoma X y secuencias específicas del cromosoma Y, que se traduciría en la transferencia de secuencias del cromosoma Y, entre las que se incluiría el gen *TDF*, al cromosoma X (Fig. 2.1). Dicha predicción se confirmó posteriormente (28) y desde entonces se ha demostrado que aproximadamente el 80 por 100 de los varones XX ha heredado de sus padres varones secuencias pertenecientes al cromosoma Y (2, 4, 11, 51, 56, 57). Los mapas de delección basados en la cantidad variable de material del cromosoma Y heredado por los varones XX permi-

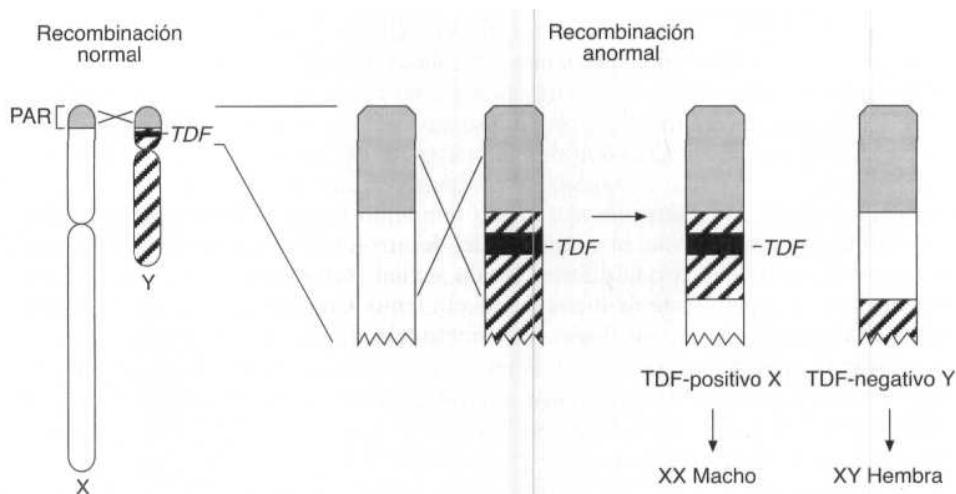


Figura 2.1. La recombinación anormal entre los cromosomas X e Y conduce a la aparición de machos XX y hembras XY.

Tal y como se representa a la izquierda, durante la recombinación meiótica normal, en el sexo masculino, sólo se producen intercambios entre las secuencias homólogas de las regiones pseudoautosómicas (PAR) de los cromosomas sexuales. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de los casos, la recombinación se extiende a las secuencias no homólogas de los cromosomas X e Y (representados a mayor escala a la derecha). Cuando dicho intercambio aberrante incluye al *factor determinante del testículo (TDF)*, el cromosoma X resultante será portador del gen *TDF* y el individuo que herede dicho cromosoma se desarrollará como un macho XX. De forma alternativa, un individuo que herede el producto recíproco de tal recombinación aberrante, un cromosoma Y sin el gen *TDF*, se desarrollará como una hembra XY. La representación de las respectivas secuencias cromosómicas es la siguiente: cromosoma X, en blanco; cromosoma Y, con trama rayada; PAR, sombreadas; *TDF*, en negro.

tieron situar el gen *TDF* en la porción más distal del cromosoma Y, adyacente a la PAB (3, 50, 54, 55, 69). Dicho análisis prosiguió hasta que una secuencia única del cromosoma Y, detectada en cuatro individuos clave, permitió definir una región de 35 kilobases (kb) en la que se encontraba el gen *TDF* (56, 64). Se clonó dicha región y se investigaron los genes contenidos en ella, hecho que se tradujo en la identificación del gen *SRY* (*región del cromosoma Y determinante del sexo; Sry*, en el caso del ratón) (26, 64).

En la secuencia de lectura abierta del gen *SRY* se encuentra codificada una proteína de 204 aminoácidos, cuya existencia ya había sido predicha. Cuando se utilizó dicha proteína para realizar una búsqueda en las bases de datos sobre secuencias proteicas, se observó la presencia de un dominio constituido por 79 aminoácidos, al que se denominó secuencia HMG (*HMG-box*). Dicho dominio, altamente básico, había sido definido previamente como una región de una secuencia compartida por el factor de transcripción nuclear UBF (39) y la proteína asociada a la cromatina HMG-1 (74). En fechas más recientes se ha determinado la existencia de una extensa superfamilia de proteínas de secuencia HMG, entre las que se incluyen muchos factores de transcripción conocidos y otras muchas proteínas que se sospecha que también actúan

como tales factores de transcripción (15, 53). Existe un subconjunto de genes de secuencia HMG que se encuentran más estrechamente emparentados con el gen *SRY*, a los que se ha dado el nombre de genes *SOX*. Se ha identificado un gran número de genes *SOX* en una serie de especies de insectos, reptiles, aves y mamíferos (15, 25). Un hallazgo que resulta sorprendente es el que se refiere al hecho de que el gen *SRY* no se ha conservado en el curso de la evolución de forma particularmente marcada. Las secuencias de lectura abierta del gen *SRY* (21) del ser humano, del ratón y de los marsupiales no contienen homologías significativas, aparte de las correspondientes a la secuencia HMG. La comparación entre las proteínas *SRY* predichas de una serie de especies de primates (76) reveló un número de sustituciones de aminoácidos, en las regiones situadas en el exterior de las secuencias HMG, muy superior al esperado, lo que sugiere que o bien dichas regiones no poseen funciones importantes o bien que, posiblemente, las citadas modificaciones de la secuencia del gen *SRY* están sometidas a presiones evolutivas (34).

LA EQUIVALENCIA DE LOS GENES *SRY* Y *TDF*

Ya se ha acumulado una gran cantidad de pruebas que permiten establecer la equivalencia formal de los genes *SRY* y *TDF*. En primer lugar y de forma fundamental, los mapas de los genes *SRY/Sry* señalan las regiones más pequeñas de los cromosomas Y del ser humano y del ratón, respectivamente, de las que se sabe que inducen el desarrollo testicular. En el ser humano, los mapas del gen *SRY* señalan un fragmento de 35 kb, determinante del desarrollo en sentido masculino (64), en tanto que en el ratón los mapas del gen *Sry* señalan al cromosoma *Sxr'* (26), encontrándose el gen situado en una región de 11 kb procedente, por delección, del cromosoma *Y^{tdyml}*, que ha dejado de desempeñar su papel en la determinación del sexo (27).

La actividad biológica del gen *TDF* debe producirse antes de que la gónada en desarrollo se diferencie como testículo. Puede predecirse fundamentalmente, por consiguiente, que el gen *TDF* deberá expresarse en la gónada antes de que se produzca dicha diferenciación, o mientras ésta esté produciéndose. En el ratón, las crestas genitales de los embriones XX y XY se desarrollan de forma idéntica hasta aproximadamente 12 días después del coito, existiendo un claro dimorfismo sexual entre las crestas genitales de los embriones XX y XY hacia 12,5 días después del coito. Tal y como puede determinarse por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y transcripción inversa, aplicada al ARNm de las crestas genitales, el gen *Sry* se expresa en dichos órganos a los 10,5 y 11,5 días después del coito, y en menor grado a los 12,5 días (43). Utilizando la técnica cuantitativa de protección de la ARNasa, las primeras copias del gen *Sry* obtenidas por transcripción se detectan a los 10,5 días después del coito, alcanzan un máximo a los 11,5 días, y su concentración desciende hasta niveles de trazas a los 12,5 días (29). La expresión del gen *Sry* en la cresta genital es originalmente somática (43). Aparte de su expresión en las crestas genitales, varios laboratorios han informado que el gen *Sry* también se expresa en embriones de ratón en fases de desarrollo anteriores a la implantación (9, 80). El significado de dicho fenómeno no está claro y aún no ha sido posible determinar si el gen *Sry* desempeña alguna función en los embriones durante dicha etapa. El gen *Sry* vuelve a expresarse en las células germinales del testículo del adulto. No obstante, el papel del

gen *Sry* en el citado órgano tampoco está claro, sobre todo si se tiene en cuenta que la mayor parte de las copias de ARNm adopta la forma de moléculas circulares, aparentemente no traducidas (12).

El análisis de la expresión del gen *SRY* humano se ve complicado por el hecho de que resulta extremadamente difícil obtener muestras de tejidos humanos durante el periodo en el que se supone que se expresa el citado gen (aproximadamente hacia la 6.^a semana de gestación). Hasta la fecha nadie ha informado de la expresión del gen *SRY* en una gónada humana en desarrollo. Consiguientemente, seguimos esperando la descripción de la copia biológicamente activa resultante de la transcripción del citado gen. No obstante, en varios laboratorios se ha detectado la presencia de copias del gen *SRY* en tejidos adultos y en sistemas de cultivo celular. En dichos contextos, las copias del citado gen derivan de un único exón y parecen comenzar a partir de uno de los varios puntos de iniciación agrupados que se han descrito (6, 13, 65, 70). En contraste con lo observado en el caso del ratón, no se ha informado sobre la existencia de copias circulares del citado gen en testículos humanos adultos.

Otra de las expectativas claramente establecidas en relación con el gen *IDF* era la que se refería al hecho de que las mutaciones del mismo que tuvieran como consecuencia la pérdida de su función de codificación de una proteína deberían traducirse en una inversión del sexo (8, 37). Y, efectivamente, del 15 al 20 por 100, aproximadamente, de las mujeres 46,XY presentan mutaciones en la secuencia de lectura abierta del gen *SRY*. Hasta la fecha se ha determinado la existencia de veinticuatro de tales mutaciones, entre las que se incluyen mutaciones sin sentido, mutaciones de sentido erróneo y mutaciones de desplazamiento de secuencia (para más detalles sobre las mutaciones individuales citadas y las referencias correspondientes, véanse la Figura 2.2 y la Tabla 2.1). Es interesante destacar que todas las mutaciones citadas, excepto una, se localizan en la zona del gen *SRY* correspondiente a la secuencia HMG. Dicha observación podría estar ligeramente sesgada debido al hecho de que en ciertos estudios sólo se ha examinado la región correspondiente a la secuencia HMG del gen *SRY*, en busca de mutaciones. No obstante, existe una clara agrupación de las mutaciones dentro de la zona correspondiente a la secuencia HMG, hecho que señala a esta última como el dominio funcional más importante de la proteína *SRY*. Es posible que la mutación L163X defina otro dominio funcional importante en la proteína *SRY*, pero quizás sea más probable que dicha mutación actúe desestabilizando la copia del gen *SRY* obtenida por transcripción, como se ha demostrado en el caso de las mutaciones sin sentido de otros genes.

Dado que cabría esperarse que sólo los varones fértiles pudiesen transmitir el gen *SRY*, se suponía que todas las mutaciones del citado gen serían mutaciones nuevas, no heredadas. Resulta por ello sorprendente que se haya comprobado la existencia de mutaciones del gen *SRY* en tres mujeres XY, heredadas a partir de padres varones que no eran mosaicos para el citado gen y que compartían con otros parientes varones (Figura 2, Tabla 2.1). Existen tres líneas de argumento que respaldan la implicación causal de dichas variantes familiares con respecto a la inversión del sexo. Las citadas sustituciones de aminoácidos afectan a residuos aminoacídicos comunes a numerosas especies, que se han conservado en el transcurso de la evolución; ninguna de las citadas variantes ha podido ser detectada en los muestreros realizados en la población de varones normales; y, finalmente, las proteínas codificadas por los citados halelos

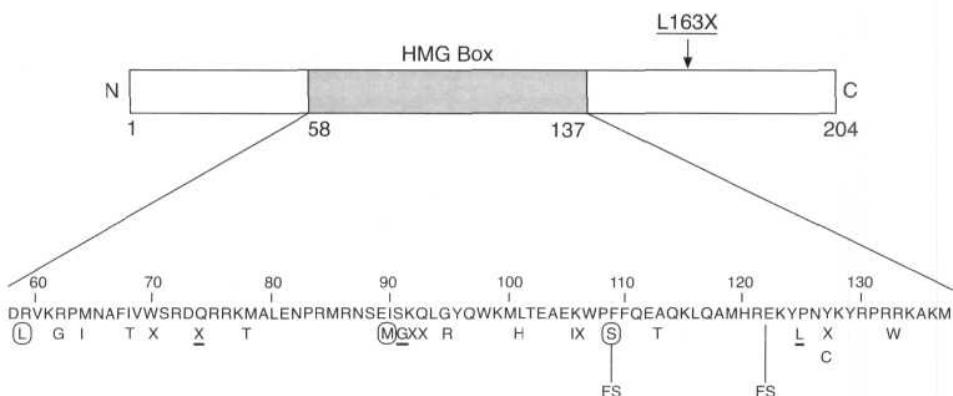


Figura 2.2. Resumen de las mutaciones del gen *SRY* que provocan la inversión del sexo.

En el recuadro se representa la proteína SRY, indicando la porción sombreada el dominio correspondiente a la secuencia HMG. N y C representan los extremos amino y carboxilo de la molécula, respectivamente. Los números indican las posiciones de los residuos de aminoácidos en relación con la primera metionina de la secuencia de lectura abierta del gen *SRY*. La secuencia de aminoácidos correspondiente a la secuencia HMG se representa utilizando el código de una sola letra. Las mutaciones individuales se indican asimismo utilizando dicho código, excepto por lo que se refiere a la letra X, que representa un codón de terminación, y las letras FS, que se refieren a mutaciones de desplazamiento de secuencia. Las letras encerradas en un círculo indican mutaciones familiares, en tanto que las subrayadas indican mutaciones heredadas a partir de padres varones que son, o se supone que son, mosaicos para dicha mutación. Sobre el recuadro se indica la única mutación conocida que provoca una inversión del sexo y se encuentra situada fuera del dominio correspondiente a la secuencia HMG. Para las referencias correspondientes a las mutaciones individuales, véase la Tabla 2.1.

mutantes presentan alteraciones de sus propiedades bioquímicas *in vitro*, en relación con la proteína SRY normal (véase más adelante).

Si bien el gran número de nuevas mutaciones que afectan al gen *SRY* y provocan inversiones de sexo demuestra que el citado gen es necesario para la determinación normal del desarrollo testicular, dicha observación no permite abordar formalmente la cuestión de cuántos genes del cromosoma Y están implicados en la determinación del sexo. Para contestar a dicha pregunta se obtuvieron ratones transgénicos mediante la utilización de un fragmento de 14 kb del cromosoma Y (42), en el que sólo se encontraba contenido el gen *Sry* (27). Aproximadamente el 25 por 100 de los ratones XX transgénicos para el citado fragmento de ADN presentaban fenómenos de inversión sexual: poseían genitales masculinos normales, internos y externos, y, cuando se les introducía en una misma jaula con ratones hembra, exhibían el comportamiento sexual normal de los machos. Al examinar histológicamente los testículos de dichos ratones, que eran pequeños, comparados con los de los ratones macho XY normales, se observó que contenían todos los elementos somáticos normales que cabe esperar en el tejido testicular, incluidas las células de Sertoli, los túbulos, las células de Leydig y las células mioides peritubulares. El pequeño tamaño de los testículos de dichos ratones era consecuencia de la inexistencia de espermatogénesis en su interior y de la degeneración de las células germinales. Ambos fenómenos eran totalmente previsi-

Tabla 2.1

RESUMEN DE LAS MUTACIONES CONOCIDAS DEL GEN SRY QUE PROVOCAN LA INVERSIÓN DEL SEXO, SU FORMA DE HERENCIA Y SU CAPACIDAD DE ENLACE CON EL ADN *IN VITRO*

MUTACIÓN	HERENCIA	CAPACIDAD DE ENLACE CON EL ADN	REFERENCIA
De sentido erróneo			
V60L	Mut. heredada.	Reducida.	(8, 30, 71)
R62G	Mut. nueva.	NC.	(1)
M64I	Mut. nueva.	Reducida	(8, 30)
I68T	Mut. nueva.	NC.	(46)
M78T	Mut. nueva.	NC.	(1)
I90M	Mut. heredada.	Reducida.	(30, 33)
S91G	Mut. heredada de un padre varón, mosaico para la mutación.	Reducida.	(62)
G95R	Mut. nueva.	No detectada.	(30, 32)
L101H	Mut. nueva.	NC.	(10)
K106I	Orig. desconocido.	No detectada.	(30, 33)
F109S	Mut. heredada.	Normal.	(38)
A113T	Mut. nueva.	NC.	(79)
P125L	Mut. nueva.	Reducida.	(62)
Y127C	Mut. nueva.	No detectada.	(60)
R133W	Mut. nueva.	NC.	(1)
Sin sentido			
W70*	Mut nueva.	NC.	(32)
Q74*	Mut. heredada de un padre varón mosaico para la mutación.	NC.	(1)
K92*	Mut. nueva.	NC.	(49)
Q93*	Mut. nueva.	NC.	(47)
W107*	Mut. nueva.	NC.	(35)
Y127*	Mut. nueva.	NC.	(46)
L163*	Heredada de un padre varón, mosaico para la mutación.	NC.	(66)
De desplazamiento de secuencia			
Δ734	Mut. nueva.	NC.	(33)
Δ773-776	Mut. nueva	No detectada.	(30, 57)

Las sustituciones de aminoácidos se indican utilizando el código de una sola letra. La posición de las mutaciones sin sentido o de sentido erróneo se indican en relación con la primera metionina de la proteína, codificada por la secuencia de lectura abierta del gen *SRY* (64). Los asteriscos indican codones de terminación. Las posiciones de las mutaciones de desplazamiento de la secuencia se indican por medio de las correspondientes posiciones de los nucleótidos en la secuencia pY53.3 (64). Δ = delección, NC = no comprobada.

bles, ya que, como es sabido, la presencia de 2 cromosomas X es incompatible con el desarrollo de una espermatogénesis normal, y, además, para que esta última se produzca, es necesaria la presencia de otros genes del cromosoma Y. El fenotipo observado en los ratones en cuestión era exactamente equivalente al manifestado por los varones XX S7?F-positivos. El hecho de que el citado fragmento de 14 kb no consiguiese inducir una inversión del sexo en el 75 por 100 de los ratones XX transgénicos probablemente sea consecuencia de los efectos de posición que el lugar exacto de integración del fragmento en cuestión ejerce sobre la expresión del gen *SRY*.

Los datos genéticos y moleculares resumidos anteriormente demuestran que el gen *SRY/Sry* es necesario para la determinación de los testículos y, además, que el citado gen es el único gen del cromosoma Y necesario para el desarrollo de los testículos y la posterior diferenciación sexual en sentido masculino. Por ello, el gen *SRY/Sry* puede considerarse equivalente de la entidad genética hipotética conocida con la denominación de gen *TDF*.

LA BIOQUÍMICA DE LA PROTEÍNA SRY

Se sabe que las proteínas que presentan secuencias HMG remotamente emparentadas con la de la proteína SRY son capaces de enlazarse con secuencias específicas de moléculas de ADN de doble cadena (67, 68). Por ello, la presencia del dominio correspondiente a la secuencia HMG en la proteína SRY sugería que dicha proteína podía combinarse con el ADN. De hecho, las moléculas de proteína SRY recombinantes se unen *in vitro* a secuencias específicas de moléculas de ADN de doble cadena. Tal y como puede determinarse mediante experimentos de selección de oligonucleótidos, la secuencia óptima de reconocimiento de la molécula de ADN por parte de la proteína SRY es la siguiente: A/TAACAAT (31). El dominio correspondiente a la secuencia HMG de la proteína SRY, aislado, también manifiesta *in vitro* su capacidad de combinarse con el ADN (19, 59), hecho que subraya la importancia de dicho dominio en el funcionamiento de la proteína SRY. Dado el agrupamiento de mutaciones del gen *SRY* que se observa a nivel de la zona correspondiente a la secuencia HMG, se estudió la capacidad de enlace con el ADN de las proteínas correspondientes a los citados genes *SRY* mutados, con objeto de comprobar la hipótesis de que tales mutaciones pudiesen alterar o anular dicha capacidad. En todos los casos, salvo uno, la citada capacidad de enlace con el ADN era reducida o había desaparecido (Tabla 2.1) (30, 38, 52, 62). Un hecho interesante que conviene destacar es el que se refiere al hecho de que la citada capacidad de enlace con el ADN de las proteínas mutantes permite distinguir las diferentes clases genéticas de mutaciones. En tanto que las nuevas mutaciones tienden a anular la citada capacidad de enlace con el ADN, las mutaciones heredadas tienden a encontrarse asociadas con una capacidad de enlace reducida o normal (véase la Tabla 2.1). La existencia de una capacidad normal de enlace con el ADN en al menos una mutación heredada del gen *SRY* (38) implicaba la existencia de otras actividades bioquímicas asociadas con la secuencia HMG de la proteína SRY.

De hecho, se ha observado la existencia de una segunda propiedad bioquímica relacionada de la proteína SRY. Como en el caso de otras proteínas dotadas de secuencias HMG, el enlace de la proteína SRY provoca una curvatura de la molécula.

la de ADN a la que se encuentra enlazada (19, 24). En el caso de la proteína SRY dicha curvatura es de aproximadamente 76°. Dicho ángulo de curvatura, que se encuentra entre los más pronunciados de los producidos por las proteínas conocidas, capaces de combinarse con el ADN, puede ser consecuencia del hecho relativamente insólito de que la proteína SRY interaccione con el surco menor de la hélice de ADN (68). Se ha propuesto que las proteínas que se enlazan con el ADN pueden ejercer sus efectos de control sobre la transcripción aproximando secuencias de ADN, y todos los factores ligados a ellas, que se encuentran alejados en sentido lineal en el interior del genoma. Por supuesto, la introducción de curvaturas entre determinadas posiciones podría también imposibilitar la interacción de los citados factores. Entre los factores que tienen más posibilidades de desempeñar algún papel en dicho sentido se incluirían los activadores o represores de la transcripción, la maquinaria básica de la transcripción y la misma proteína SRY. Resulta por tanto evidente que existe una amplia gama de posibilidades para ejercer, de dicha forma, el control de la transcripción.

Si, de hecho, la actividad biológica de la proteína SRY se lleva a efecto parcialmente mediante la curvatura del ADN, cabía de nuevo predecirse, como en el caso de la capacidad de enlace con el ADN, que las mutaciones del gen *SRY* que provocan la inversión del fenotipo sexual deberían afectar a la citada curvatura del ADN. De hecho, analizando una serie de proteínas SRY mutantes, Pontiggia *et al.* han demostrado que es posible disociar las actividades de la proteína SRY asociadas a su capacidad de enlace con el ADN de las asociadas a su capacidad de curvatura del ADN (58) (Tabla 2.2). Existen dos mutaciones de especial interés en dicho sentido. Una proteína SRY que contiene en su secuencia HMG la sustitución aminoacídica K106I se enlaza al ADN con una afinidad 100 veces menor que la de la proteína SRY normal y, sin embargo, curva la molécula de ADN en el mismo ángulo que esta última. A la inversa, una proteína con la sustitución M64I se enlaza al ADN con la misma afinidad que la molécula de SRY normal, pero sólo curva a la molécula de ADN en un

Tabla 2.2

EFFECTOS DE LAS MUTACIONES DEL GEN *SRY* QUE PROVOCAN LA INVERSIÓN DEL SEXO SOBRE LA ESTRUCTURA DE LOS COMPLEJOS FORMADOS *IN VITRO* POR LA SECUENCIA HMG DE LA PROTEÍNA SRY CON LA MOLECULA DE ADN

MUTACIÓN	HERENCIA	K _d LINEAL (M)	ÁNGULO DE CURVATURA	K _d CRUCIFORME
Alelo normal		2 × 10 ⁻⁸	76°	1 × 10 ⁻⁸
F109S	Mut. heredada.	2,5 × 10 ⁻⁸	76°	1 × 10 ⁻⁸
I90M	Mut. heredada.	4 × 10 ⁻⁸	75°	1 × 10 ⁻⁸
M64I	Mut. nueva.	6,5 × 10 ⁻⁸	73°	1 × 10 ⁻⁸
G95R	Mut. nueva.	No detectable	—	1 × 10 ⁻⁸

Los datos son los publicados por Pontiggia *et al.* (58). La K_d lineal se refiere a la constante de disociación determinada en el caso de una sonda que contenía la secuencia de reconocimiento GAACAAAG. El ángulo de curvatura se refiere al ángulo calculado a partir de ensayos de enlace con el ADN llevados a cabo con una serie de sondas de ADN permutadas circularmente que contenían, asimismo, la secuencia de reconocimiento GAACAAAG, tal y como se describe en Ferrari *et al.* (19). La K_d cruciforme se refiere a la constante de disociación determinada utilizando una molécula de ADN con entrecruzamiento de cuatro vías que contenía secuencias no reconocidas por la proteína SRY (19). Para las referencias de las mutaciones indicadas, véase la Tabla 2.1.

ángulo de 56°. De dicha forma, contrariamente a lo que cabría esperarse, la capacidad de provocar la curvatura de la molécula de ADN no es simplemente una consecuencia de la capacidad de enlace de la proteína SRY con la molécula de ADN, sino que ambas parecen ser funciones bioquímicas independientes de la citada proteína.

Una última propiedad bioquímica manifestada *in vitro* por la secuencia HMG de la proteína SRY es su capacidad de unirse al ADN cruciforme (19). Las moléculas cruciformes de ADN, o entrecruzamientos de cuatro vías, contienen curvaturas pronunciadas y se parecen a los entrecruzamientos de Holliday que se forman durante las recombinaciones. El enlace de la proteína SRY al ADN cruciforme es un tipo de interacción que no depende de ninguna secuencia específica del ADN. Se desconoce, sin embargo, qué papel desempeña la capacidad de enlace de la proteína SRY con el ADN cruciforme en la determinación del sexo, y ninguna de las mutaciones del gen *SRY* que provocan una inversión del sexo, estudiadas hasta la fecha, muestra ninguna reducción de la citada capacidad de enlace con el ADN cruciforme (58).

Recientemente ha podido determinarse la estructura tridimensional del complejo formado por la proteína SRY y la molécula de ADN. La secuencia HMG de la proteína SRY contiene tres hélices a prominentes, que forman una estructura característica en «L retorcida», semejante a la observada en uno de los dominios de la secuencia HMG de la proteína HMG-1 (73). En el complejo SRY-ADN, el ADN se sitúa sobre la superficie cóncava externa de dicha estructura en L. Las interacciones con la molécula de ADN se producen exclusivamente a nivel del surco menor de la citada molécula, que se encuentra incurvada, en el complejo, en un ángulo comprendido entre los 70 y los 80°; lo que confirma los resultados obtenidos en los experimentos previos sobre curvatura del ADN. Además, la molécula de ADN no se encuentra desenrollada, en comparación con las configuraciones clásicas A o B de dicha molécula.

Evidentemente, el gen *SRY* no actúa solo a la hora de inducir la determinación de los testículos, sino que en dicho proceso deben encontrarse implicados otros muchos genes. La especificidad temporal y tisular extrema de la expresión del gen *SRY* es un indicio de la existencia de genes que deben actuar en fases anteriores del proceso de determinación. Dichos genes, que deben ser autosómicos o encontrarse ligados al cromosoma X, y que probablemente se expresan igual en los embriones XX y XY, se encargarían de proporcionar un medio apropiado para la transcripción del gen *SRY*, de tal forma que éste, si está presente, pueda expresarse. La relativa brevedad del periodo durante el cual se expresa el gen *SRY* y su relativamente bajo nivel de expresión sugieren, además, que el citado gen actúa iniciando la determinación de los testículos, pero que deben existir otros genes que deben actuar en fases posteriores del citado proceso, para mantenerlo y continuarlo. De acuerdo con los datos de los que se dispone en el momento actual, parece que es la geometría del complejo SRY-ADN la que constituye el factor determinante de mayor importancia para cualquier papel que pueda desempeñar la citada proteína en el control de los genes que puedan actuar en fases posteriores del proceso. Es casi seguro que la proteína SRY no actúa a través de la activación o represión directas de la transcripción de otros genes. El lugar de reconocimiento de la proteína SRY debe aparecer, en promedio, cada 8.000 pares de bases en el genoma haploide humano, es decir, más de 350.000 veces. Por ello, es probable que el gen *SRY* actúe de forma indirecta, mediante interacciones con otros factores, o facilitando o inhibiendo las interacciones de estos últimos.

Evidentemente, la identificación de los genes que deben actuar en las fases anteriores y posteriores del proceso de determinación sexual, con respecto a la fase en la que actúa el gen *SRY*, reviste el mayor interés. En muchos laboratorios está trabajándose en dicho sentido, y ya se ha determinado la existencia de varios genes implicados en el desarrollo de las gónadas y en la determinación del sexo (para una revisión del asunto, véase la referencia 61). Entre ellos se incluyen los genes *SOX9* (22, 72), *SF-1* (45, 63) y *WT-1* (44). Adicionalmente, una serie de anomalías cromosómicas humanas indican la existencia de genes determinantes del sexo en *Xp* (5, 78), *9p* (7) y *10q* (77). Finalmente, nos gustaría llegar a comprender cómo se organiza la red formada por todos estos genes y otros más, orquestando la compleja serie de procesos de diferenciación celular y tisular que se traducen en la formación de un testículo o un ovario.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Affara NA, Chalmers IJ, Ferguson-Smith MA. Analysis of the *SRY* gene in 22 sex-reversed XY females identifies four new point mutations in the conserved DNA binding domain. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 785-789.
- (2) Affara NA, Ferguson-Smith M, Tolmie J *et al.* Variable transfer of Y-specific sequences in XX males. *NuclAcids Res* 1986; 14: 5375-5387.
- (3) Affara NA, Ferguson-Smith MA, Magenis RE *et al.* Mapping the testis determinants by and analysis of Y-specific sequences in males with apparent XX and XO karyotypes and females with XY karyotypes. *NuclAcids Res* 1987;75: 7325-7342.
- (4) Andersson MD, Page DC, de la Chapelle A. Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. *Science* 1986; 233: 786-788.
- (5) Bardoni B *et al.* A dosage sensitive locus at chromosome *Xp21* is involved in male to female sex reversal. *Nature Genet* 1994; 7: 497-501.
- (6) Behlke MA, Bogan JS, Beer-Romero P *et al.* Evidence that the *SRY* protein is encoded by a single exon on the human Y chromosome. *Genomics*. 1993; 17: 736-739.
- (7) Bennett CP, Docherty Z, Robb SA *et al.* Deletion 9p and sex reversal. *J. Med Genet*. 1993; 30: 518-520.
- (8) Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH *et al.* Genetic evidence equating *SRY* and the testis-determining factor. *Nature* 1990; 348: 448-450.
- (9) Boyer TR, Erickson RP. Detection of circular and linear transcripts of *Sry* in preimplantation mouse embryos-differences in requirement for reverse-transcriptase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198:492-496.
- (10) Braun A, Kammerer S, Cleve H *et al.* True hermaphroditism in a 46, XY individual, caused by a postzygotic somatic point mutation in the male gonadal sex-determining locus (*SRY*): Molecular genetics and histological findings in a sporadic case. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 578-585.
- (11) Buckle VJ, Boyd Y, Fraser N *et al.* Localisation of Y chromosome sequences in normal and XX males. *J Med Genet* 1987; 24: 197-203.
- (12) Capel B, Swain A, Nicolis S *et al.* Circular transcripts of the testis-determining gene *Sry* in adult-mouse testis. *Cell* 1993; 73: 1019-1030.
- (13) Clepet C, Schafer AJ, Sinclair AH *et al.* The human *SRY* transcript. *Hum Mol Genet*. 1993; 2: 2007-2012.
- (14) Davis RM. Localization of mole-determining factors in man: a thorough review of structural anomalies of the Y chromosome. *J Med Genet* 1981; 16: 161-195.

- (15) Denny P, Swift S, Brand N *et al.* A conserved family of genes related to the testis determining gene, SRY. *Nucleic Acids RES.* 1992; 20: 2887.
- (16) Ellis NA, Goodfellow PJ, Pym B *et al.* The pseudoautosomal boundary in man is defined by an alu repeat sequence inserted on the Y chromosome. *Nature* 1989; 337: 81-84.
- (17) Ellis NA, Goodfellow PN. The mammalian pseudoautosomal region. *Trends Genet* 1989; 5: 406-410.
- (18) Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966; ii: 475-476.
- (19) Ferrari S, Harley VR, Pontiggia A *et al.* SRY, like HMG1, recognizes sharp angles in DNA. *EMBOJ.* 1992; 11: 4497-4506.
- (20) Ford CE, Jones KW, Polani PE *et al.* A sex chromosome anomaly in a case of gonadal sex dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959; i: 711-713.
- (21) Foster JW, Brennan FE, Hampikian GK *et al.* Evolution of sex determination and the Y chromosome: SRY-related sequences in marsupials. *Nature*. 1992; 359: 531-533.
- (22) Foster JW *et al.* Compromised dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994; 372: 525-530.
- (23) Cabriel-Robex O, Rumper Y, Patomponirina C *et al.* Deletion of the pseudoautosomal region and lack of sex-chromosome pairing at pachytene in two infertile men carrying an X; Y translocation. *Cytogenetic Cell Genet* 1990; 54: 38-42.
- (24) Giese K, Cox J, Grosschedl. The HMG domain of lymphoid enhancer factor 1 bends DNA and facilitates assembly of functional nucleoprotein structures. *Cell* 1992; 69: 185-195.
- (25) Goodfellow PN, Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals. *Ann Rev Genet* 1993; 27: 71-92.
- (26) Gubbay J, Collignon J, Koopman P *et al.* A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990; 346: 245-250.
- (27) Gubbay J, Vivian N, Economou A *et al.* Inverted repeat structure of the Sry locus in mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1992; 89: 7953-7957.
- (28) Guellaen G, Casanova M, Bishop C *et al.* Human XX males with Y single-copy DNA fragments. *Nature* 1984; 307: 172-173.
- (29) Hacker A, Capel B, Goodfellow PN *et al.* Expression of Sry, the mouse sex determining gene. *Development* 1995; 121: 1603-1614.
- (30) Harley VR, Jackson DI, Hextall J *et al.* DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females. *Science* 1992; 255: 453-456.
- (31) Harley VR, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. Definition of a consensus DNA binding site for SRY. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 1500-1501.
- (32) Hawkins JR, Taylor A, Berta P *et al.* Mutational analysis of SRY: nonsense and missense mutations in XY sex reversal. *Hum Genet* 1992; 88: 471-474.
- (33) Hawkins JR, Taylor A, Goodfellow PN *et al.* Evidence for increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 1992; 57: 979-984.
- (34) Hurst LD. Embryonic growth and the evolution of the mammalian Y-chromosome. 2. Suppression of selfish Y-linked growth-factors may explain escape from X-inactivation and rapid evolution of sry. *Heredity* 1994; 73: 233-243.
- (35) Lida T, Nakahori Y, Komaki R *et al.* A novel nonsense mutation in the HMG box of the SRY gene in a patient with XY sex reversal. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1437-1438.
- (36) Jacobs RJ, Anvret M, Hall K *et al.* A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature London*, 1990; 348: 452-454.
- (37) Jager RJ, Anvret M, Hall K *et al.* A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY. *Nature* 1990; 348: 452-454.

- (38) Jäger RJ, Harley VR, Pfeiffer RA *et al.* Familial mutation in the testis determining gene SRY shared by both sexes. *Hum Genet* 1993; 90: 350-355.
- (39) Jantzen HM, Admon A, Bell SP *et al.* Nucleolar transcription factor hUBF contains a DNA-binding motif with homology to HMG proteins. *Nature* 1990; 344: 830-836.
- (40) Jost A. Studies on sex differentiation in mammals. *Rec Prog Horm Res.* 1953; 8: 379-418.
- (41) Jost A, Vigier B, Prepin J *et al.* Studies on sex differentiation in mammals. *Rec Prog Horm Res* 1973; 29: 1-41.
- (42) Koopman P, Gubbay J, Vivian N *et al.* Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991; 351: 117-121.
- (43) Koopman P, Gubbay J, Vivian N *et al.* Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991; 351: 17-121.
- (44) Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM *et al.* Wit-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993; 74: 679-691.
- (45) Luo X, Ikeda Y, Parker L. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 1994; 77: 481-490.
- (46) McElreavey K, Vilain E, Abbas N *et al.* XY sex reversal associated with a deletion 5' to the SRY «HMG box» in the testis-determining region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11016-11020.
- (47) McElreavey KD, Vilain E, Boeckxkine C *et al.* XY sex reversal associated with a nonsense mutation in sry. *Genomics* 1992; 13: 838-840.
- (48) Mohandas TK, Speed RM, Passage PH *et al.* Role of the pseudoautosomal region in sex-chromosome pairing during male meiosis: meiotic studies in a man with a deletion of distal Xp. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 526-533.
- (49) Müller J, Schwartz M, Skakkebaek E. Analysis of the sex-determining region of the Y-chromosome (SRY) in sex reversed patients-point-mutation in sry causing sex-reversion in a 46, XY female. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 331-333.
- (50) Müller U. Mapping of testis-determining locus on Yp by the molecular genetic analysis of XX males and XY female. *Development* (Suppl.) 1987; 101: 51-58.
- (51) Müller U, Donlon T, Schmid T *et al.* Deletion mapping of the testis determining locus with DNA probes in 46, XX males and 46, XY and 46 X, dic (Y) female. *Nucl Acids Res* 1986; 14: 6489-6505.
- (52) Nasrin N, Buggs C, Kong XF *et al.* DNA-binding properties of the product of the testis-determining gene and a related protein. *Nature* 1991; 354: 317-320.
- (53) Neri SS. HNGs everywhere. *Curr Biol* 1992; 2: 208-210.
- (54) Page DC. Sex reversal: deletion mapping the male-determining function of the human Y chromosome. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol.* 1986; 57: 229-235.
- (55) Page DC, Brown LG, de la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X and Y-chromosomal short arms in human XX males. *Nature* 1987; 328: 437-440.
- (56) Palmer MS, Sinclair AH, Berta P *et al.* Genetic evidence that XFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989; 342: 937-939.
- (57) Petit C, de la Chapelle A, Leveilliers J *et al.* An abnormal terminal exchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. *Cell* 1987; 49: 595-602.
- (58) Pontiggia A, Rimini R, Harley VR *et al.* Sex-reversing mutations affect the architecture of SRY-DNA complexes. *EMBO Journal* 1994; 13: 6115-6124.
- (59) Poulat F, Guichard G, Goze C *et al.* Synthesis of a large peptide mimicking the DNA binding properties of the sex determining protein, SRY. *Febs Lett* 1992; 509: 385-388.
- (60) Poulat F, Soullier S, Goze C *et al.* Description and functional implications of a novel mutation in the sex-determining gene SRY. *Hum Mol* 1994; 3: 200-204.
- (61) Schafer AJ. Sex determination and its pathology in man, En: Hall JC, Dunlap JC. *Advances in genetics* (eds.). San Diego: Academic Press, 1995; 275-329.

- (62) Schmitt-Ney M, Thiele H, Kaltwasser P *et al.* 2 novel sry missense mutations reducing DNA-binding identified in xy females and their mosaic fathers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 862-869.
- (63) Shen WH, Moore CCD, Ikeda Y *et al.* Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Müllerian inhibiting substance gene: A link to the sex determination cascade. *Cell* 1994; 77: 641-661.
- (64) Sinclair AH, Berta P, Palmer MS *et al.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-244.
- (65) Su H, Lau YFC. Identification of the transcriptional unit, structural organization and promoter sequence of the human sex-determining region Y (SRY) gene, using a reverse genetic approach. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 24-38.
- (66) Tajima T, Nakae J, Shinohara N *et al.* A novel mutation localized in the 3' non-HMG box region of the SRY gene in 46, XY gonadaldysgenesis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1187-1189.
- (67) Travis A, Amsterdam A, Belarger C *et al.* Lef-1, a gene encoding a lymphoid-specific with protein, an HMG domain, regulates T-cell receptor alpha enhancer function. *Genes Dev* 1991; 5: 880-894.
- (68) van de Wetering M, Clevers H. Sequence-specific interaction of the HMG box proteins TCF-1 and SRY occurs within the minor groove of a Watson-Crick helix. *EMBO J* 1992; 77:3039-3044.
- (69) Vergnaud G, Page DC, Simmler MC *et al.* A deletion map of the human y chromosome based on DNA hybridization. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 100-124.
- (70) Vilain E, Fellous M, McElreavey K. Characterization and sequence of the 5' flanking region of the human testis-determining factor SRY. *Methods Molec Cell Biol* 1992; 3: 128-134.
- (71) Vilain E, McElreavey K, Jaubert F *et al.* Familial case with sequence variant in the testis-determining region associated with two sex phenotypes. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1008-1011.
- (72) Wagner T *et al.* Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 1994; 79: 1111-1120.
- (73) Weir HM, Kraulis PJ, Hill CS *et al.* Structure of the HMG box motif in the B-domain of HMG-X. *EMBO Journal* 1993; 12: 1311-1319.
- (74) Wen L, Huang JK, Johnson BH *et al.* A human placental cDNA clone that encodes nonhistone chromosomal protein HMG-1. *Nucleic Acids Res* 1989; 17: 1197-1214.
- (75) Werner MH, Huth JR, Gronanborn AM *et al.* Molecular basis of human 46, XY sex reversal revealed from the three dimensional solution structure of the human SRY-DNA complex. *Cell* 1995; 81: 705-714.
- (76) Whitfield, LS, Lovell Badge R, Goodfellow PN. Rapid sequence evolution of the mammalian sex-determining gene SRY. *Nature* 1993; 364: 713-715.
- (77) Wilkie AOM, Campbell FM, Daubeny P *et al.* Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of 10q: Report of 2 cases and literature review. *Am J Med Genet* 1993; 46: 597-600.
- (78) Zanaria E *et al.* A novel and unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily is responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994; 372: 635-641.
- (79) Zeng YT, Ren ZR, Zhang ML *et al.* A new do-novo mutation (Al 13T) in HMG box of the SRY gene leads to XY gonadal-dysgenesis. *J Med Genet* 1993; 30: 655-657.
- (80) Zwingman T, Erickson RP, Boyer T *et al.* Transcription of the sex-determining region genes Sry and Zfy in the mouse preimplantation embryo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 814-817.

Desarrollo de las gónadas

A. J. PUERTA FONOLLÁ

Las aportaciones científicas, embriológicas, genéticas y de la biología molecular han hecho que los conocimientos sobre el desarrollo de las gónadas sean a finales del siglo muy importantes, pudiéndose decir que en estos diez últimos años se han reinterpretado todos los datos que a finales de la década de los setenta se tenían. Ello ha permitido comprender mejor las malformaciones de su desarrollo.

DETERMINACIÓN DE LA GÓNADA

La diferenciación en testículo o en ovario ocurre en los embriones humanos durante la séptima semana, siendo primeramente identificable la diferenciación testicular por los cambios morfológicos que ocurren en la gónada indiferente, mientras que la que va a diferenciarse en ovario no presenta cambios apreciables en relación con la gónada indiferente (Figs. 3.3C, 3.44 y 3.5A).

El desarrollo de un testículo sólo es posible en presencia de un cromosoma *Y*, habiéndose llegado a la conclusión de que la diferenciación de la gónada masculina debe estar causada por el factor inductor que provoca la diferenciación testicular. Ello ha permitido enunciar la teoría del desarrollo asimétrico de la gónada indiferente. Según ésta el ovario no necesitaría ningún factor determinante en su diferenciación y sí lo necesitaría el testículo, lo que provocaría la diferenciación de la gónada en sentido masculino o femenino, la que a su vez generaría los agentes que a su vez provocarían la diferenciación de los genitales internos y externos de ambos sexos.

El factor determinante testicular (*TDF*) es de origen genético. Los trabajos de McLaren (1), Page (2 y 3), Palmer (4) y Sinclair (5) han permitido su localización y clonación. Está en la región 1 Al y está situado en una zona de 35 kb lindante con la región pseudoautosómica del brazo corto del *Y* y dentro de éste sólo una pequeña zona, *SRY* (región determinante del sexo del cromosoma *Y*), codifica una pequeña proteína. En el ratón ha sido descrito un factor homólogo del *TDF* que ha sido denominado *Tdy*, y un gen análogo al *SRY* humano el *Sry* que guarda el 80 por 100 de homología con la secuencia de bases del humano.

En el ratón se han detectado 4 genes más que también codifican esta secuencia de 80 aminoácidos, pero a diferencia del *Sry* no están situados en el cromosoma *Y* (6). Estos genes se expresan en el embrión de 8,5 días postcoito, mientras que el *Sry* es expresado el día 11,5 sólo en las células somáticas (futuras células de Sertoli) del aparato urogenital embrionario del macho, poco antes de la determinación de la gónada (7).

Los datos experimentales en el ratón (8) y clínicos en el humano (9) permiten aventurar que el *Sry* y el *SRY* pudieran estar incluidos dentro de una secuencia compleja de genes que participarían en la determinación y diferenciación sexual, ya que en el humano se han descrito cuatro individuos *XX* con fenotipo masculino que tenían sólo las 35 kb del *SRY*. Estos individuos habían desarrollado un tejido testicular pobre, pero tenían un buen desarrollo de los genitales masculinos. La fase de actuación de estos otros genes, si preceden o van a continuación de la expresión del *SRY* (*Sry*), no ha sido establecida; lo que si parece es que puedan ser de naturaleza autosómica (10) o bien estén ligados al cromosoma *X* (8). Por ello es muy posible que estos genes se expresen antes que el *SRY* (11). De todo ello se puede deducir que el *SRY* (*Sry*) es verdaderamente el *TDF* (*Tdf*) y que es el gen del cromosoma *Y* el factor determinante de la diferenciación testicular. Su nivel de actuación se haría a nivel de las células no germinales de la gónada indiferente facilitando su transformación en células de Sertoli.

¿Qué ocurre con la determinación de la gónada en sentido femenino? ¿No existe determinación de la naturaleza genética de ella? Los datos que hasta el momento tenemos no permiten afirmar que exista un gen específico que determine la diferenciación del ovario. Es conocida la ausencia de línea germinal en las mujeres con cariotipo *X0*, pero en los fetos *X0* estudiados sí existe línea germinal (12). Esto nos permite pensar en la necesidad de la presencia de los dos cromosomas *X* para el mantenimiento de la línea germinal de la futura ovogonia. La ausencia de línea germinal en las mujeres *X0* va acompañada de trastornos en la función ovárica (13) y de la presencia de una gónada atrófica en forma de cintillas ováricas, lo cual permite aventurar que la determinación ovárica no es tan indiferente («neutra») como se ha venido manteniendo. Es muy posible que dicha determinación de la gónada en sentido femenino pueda tener una base genética a través de la ¿secreción de un factor difusible? por las células germinales del embrión femenino (6, 13) y que actuando sobre las células de la gónada indiferente hagan que éstas se diferencien como células prefolclulares disponiéndose alrededor de los ovocitos. El momento de producirse esta acción sería cuando el ovocito entrara en meiosis (10).

Estos nuevos datos implican dos hechos: Primero, que en la determinación testicular la célula germinal masculina no interviene en la diferenciación en testículo de la gónada indiferente. Segundo, que en la diferenciación de un ovario totalmente normal ejerce un papel, aún no claramente establecido, la célula germinal al intervenir en la organización y diferenciación del parénquima de la gónada indiferente para determinar un ovario.

Burgoyne (13) ha elaborado una teoría sobre la base de la posible existencia de una proteína *ZFX* similar a la *ZFY* (proteína en dedos de zinc) que sería codificada por un gen situado en el cromosoma *X*, y que sería necesaria la presencia de una dosis génica doble para que se produzca la expresión del «ZF» (2 *ZFX* o 1 *ZFX* + 1 *ZFY*); esta expresión se efectuaría en los tejidos somáticos, no en los germinales. La dife-

reñación masculina iría regulada por la expresión del *SRY* en las células somáticas de la gónada, cuya expresión génica haría que dichas células se diferenciaran en células de Sertoli, mientras que el comienzo de la diferenciación ovárica sería producido por el factor difusible, ya mencionado, de las células germinales, que actuaría modificando los factores de reconocimiento de membrana de las células somáticas haciendo que éstas se reagruparan a su alrededor para formar las células prefoliculares. El retraso o una disminución en la expresión del *SRY* (en varones *XY*) permitiría la actuación del *ZFX* y del *ZFY* (y de otros genes autosómicos?) implicados en la diferenciación gonadal, lo que haría que las células germinales segregaran ese *factor difusible* transformando las células somáticas indiferentes en células prefoliculares. Ello podría explicar la aparición de casos de *sex reversal* o la presencia de *ovotestes*.

CÉLULAS GERMINALES

Determinación, proliferación, migración y colonización de la gónada

Las células germinales son fácilmente identificables por su tamaño mucho mayor que el de las células vecinas, por ser fosfatasa alcalina positivas y ser reactivas al PAS, ya que tienen gran cantidad de glucógeno. Ambas reacciones son positivas también en las células germinales de estadios posteriores del desarrollo, gónadas embrionarias en estadio indiferente, o diferenciadas en ovario y testículo. Cuando son identificadas por primera vez, mediante las características citadas, en los embriones humanos (3-4.5 mm, 24 - $\frac{1}{2}$ día postfecundación) están localizadas en el endodermo del saco vitelino, próximas a la cara posterior de la alantoides. Esta ubicación hizo que fueran consideradas como derivadas del endodermo, adjudicándoles un origen extraembrionario y extragonadal (14). Son denominadas *células germinales primordiales (PGC)* o *gonocitos* y las células derivadas de ellas forman la denominada *línea germinal*.

En insectos, como la *Drosofila*, y en los anuros las células determinadas para dar lugar a la vía germinal pueden identificarse en el estadio inicial de la blástula, existiendo blastómeros destinados a las células germinales distintos de los destinados a las células somáticas. En los embriones humanos presomíticos, entre 17-20 días, las *PGC* son indistinguibles de las células somáticas del resto del embrión; por ello su origen a partir del endodermo del saco vitelino es muy discutido. McLaren (15) en 1983 insinuó, en el ratón, que las *PGC* podrían proceder del ectodermo.

En el ratón las *PGC* son identificadas por primera vez a los 7 días 6 horas postcoito; están localizadas en situación extraembrionaria, caudales a la linea primitiva en regresión y cerca de la base de implantación de la futura alantoides (16). Este acumulo celular está situado entre el endodermo del saco vitelino y el mesodermo extraembrionario. Snow (17, 18), analizando los resultados obtenidos en el ratón de cultivos celulares de fragmentos de la región posterior de la línea primitiva, observó la presencia de *PGC* e insinuó que el territorio prospectivo de las *PGC* estaría situado en el epiblasto, cerca de la región en donde se sitúan también las células epiblásticas que van a dar lugar al endodermo del saco vitelino, de la alantoides y del intestino posterior, afirmando que en el ulterior desarrollo todas estas células emigran y se sitúan en la zonas donde son detectadas morfológicamente por primera vez.

Recientemente Lawson (19) ha presentado una evidencia directa del origen de las *PGC*. Inyectando un marcador fluorescente en la capa unicelular del epiblasto de embriones de ratón de 6 días postcoito y analizando seriada y cronológicamente las regiones marcadas durante 2 días postinyección ha logrado determinar que las *PGC* derivan de células epiblásticas situadas en la región proximal del epiblasto adyacente al ectodermo extraembrionario, lugar donde se formará el futuro amnios. De esta zona derivan también los islotes sanguíneos del saco vitelino y el mesodermo extraembrionario. Las *PGC* estarían dispersas en esa zona y se moverían conjuntamente con las células vecinas pasando a través de la línea primitiva hacia la región extraembrionaria donde son detectadas. Los clones procedentes de células inyectadas siempre tienen células somáticas y ocasionalmente una o dos células germinales, lo que viene a demostrar que en el momento de la inyección las células germinales no están determinadas.

La idea propuesta por Nussbaum (20), dentro de la teoría de la vía germinal, según la cual las células sexuales se transmitirían de generación en generación, en forma de una línea celular ininterrumpida, no puede ser mantenida, ya que ello implicaría que cuando comienza el desarrollo embrionario estas células ya estarían determinadas. Los estudios realizados, en el estadio de blástula, en el embrión de ratón demuestran que en los mamíferos las *PGC* no presentan una línea celular germinal ininterrumpida, ya que todos y cada uno de los blastómeros tienen la potencialidad de formar tanto células somáticas como células germinales (21). En el ratón las células germinales no son segregadas hasta que se ha realizado un determinado programa de diferenciación, y éste es estimado que ocurre a los 7 días 6 horas, poco antes de que sean detectadas por la fosfatasa alcalina (22). Es a partir de este momento cuando las células germinales están determinadas y han perdido su pluripotencia inicial (17), y ya sólo podrán dar lugar a células de la línea germinal. Lawson(19) estima que en el momento de la determinación el número mínimo de células de la línea germinal es de 45.

Es evidente que la totipotencialidad de las células sexuales no se restablece nada más que tras la fusión de dos de ellas para formar un zigoto. A pesar de ello cada una de las células sexuales debe poseer una pluripotencialidad *oculta* que puede manifestarse durante una *partenogénesis*: parece posible que esto pueda ocurrir en los casos de los teratomas en los que las células sexuales entrarían en un programa de citodiferenciación anómalo. Se ha propuesto (15, 23) que las células sexuales pueden recuperar su totipotencia en el momento de la meiosis, especialmente las células de la gónada femenina, ya que en ese momento parece tener lugar la reactivación del cromosoma *X*, cromosoma que se inactivaría en el momento en el que las células que van a constituir la línea germinal se determinan.

A pesar de lo expuesto quedan aún en mi opinión puntos por aclarar. Uno de ellos es el papel que ejercen las interacciones que deben existir entre las células somáticas y germinales en los estadios previos a la determinación de estas últimas. No parecen existir diferencias morfológicas entre ambas estirpes celulares antes de la determinación, y no ha sido descrita hasta el momento ninguna interacción entre ellas. No obstante hay estirpes celulares somáticas ya determinadas como las células endodérmicas del saco vitelino. McLaren(22) especula con la hipótesis de que el endodermo pueda ejercer una influencia temporoespacial que induzca que ese grupo de 45 células adyacentes a él se determine.

Otra cuestión pendiente es cuál es el mecanismo de adhesividad celular que permite los movimientos de las células epiblásticas y por qué esas células que se invaginan, en oleadas, a través de la línea primitiva en períodos tan tempranos se detienen en el endodermo del saco vitelino y no siguen su emigración para formar parte del mesodermo. Las alteraciones de los factores determinantes y/o de adhesividad en estas fases del desarrollo pueden tener una gran importancia en el desarrollo ulterior de la gónada.

A partir de la región donde aparecen localizadas, por vez primera, las *PGC* realizan un proceso de migración para colonizar el esbozo aún no definido de la gónada que está situado en el interior del cuerpo embrionario a nivel de la cresta urogenital. Durante este proceso, que es una migración activa, se manifiesta otra de las características de estas células como es su capacidad para realizar movimientos ameboideos. Esta característica de las *PGC* es mantenida hasta fases avanzadas del desarrollo embrionario (24). Al tiempo que se realiza esta migración activa se produce otra pasiva debida a fenómenos de crecimiento del propio embrión, lo que determina cambios en la morfología de las estructuras caudales del cuerpo embrionario. Esto permite que además del desplazamiento debido a los propios movimientos celulares las *PGC* se sitúen en el interior del cuerpo embrionario y se sitúen en la pared del intestino posterior y en la raíz del mesenterio que lo fija a la pared posterior de la cavidad celómica; discurriendo a través de la raíz mesentérica las *PGC* alcanzan la zona del futuro esbozo gonadal (11).

La migración y colonización del esbozo gonadal por las *PGC* ocurre entre los 27-37 días (estadios 13 a 16, embriones de 5-11 mm). A lo largo del proceso de migración, activa y pasiva, las *PGC* presentan una activa multiplicación mitótica. El número de *PGC* pasa de 37 (25) en embriones de 22 días a 100 en el día 24 y a 1.500 en el día 28 (14). (Figs. 3.1, 3.2 y 3.3).

Otro tema no claramente dilucidado es por qué las *PGC* se desplazan desde la zona donde son detectadas por primera vez hasta la región de la futura gónada. Existen evidencias que parecen demostrar que la región de la futura gónada secretaría una sustancia difusible que atraería a las *PGC* (26, 27). Esta sustancia no parece ser especie específica ya que las *PGC* de embrión de ratón trasplantadas al intestino posterior de embriones de ave colonizan el esbozo de la gónada de los embriones de ave (28).

Durante el proceso de migración parece que las *PGC* pudieran estar sujetas a la influencia de la matriz extracelular de los tejidos de las distintas estructuras por las que discurren. En el *Xenopus Laevis* existen datos que ponen en evidencia que las *PGC* son dirigidas por un mecanismo de sustrato-guía que depende de la orientación de las células adyacentes; el sustrato que utilizarían las *PGC* en su migración estaría formado por las redes de fibronectina (29). Las *PGC* del ratón cultivadas *in vitro* se adhieren preferentemente a la fibronectina (30) antes que a la laminina y al colágeno tipo I (31). En la raíz dorsal del mesenterio existe bastante cantidad de fibronectina incluso antes de que las *PGC* migren (32); parece que es segregada por las células somáticas. La presencia de fibronectina en el sustrato de los cultivos *in vitro* estimula la migración de las *PGC*; cuando las *PGC* van a abandonar las paredes del intestino posterior disminuye su adhesividad a la fibronectina (33).

Se han diseñado numerosos experimentos *in vitro* para analizar el comportamiento de las *PGC* ante distintas sustancias como factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular. Algunos de estos factores son segregados por los tejidos

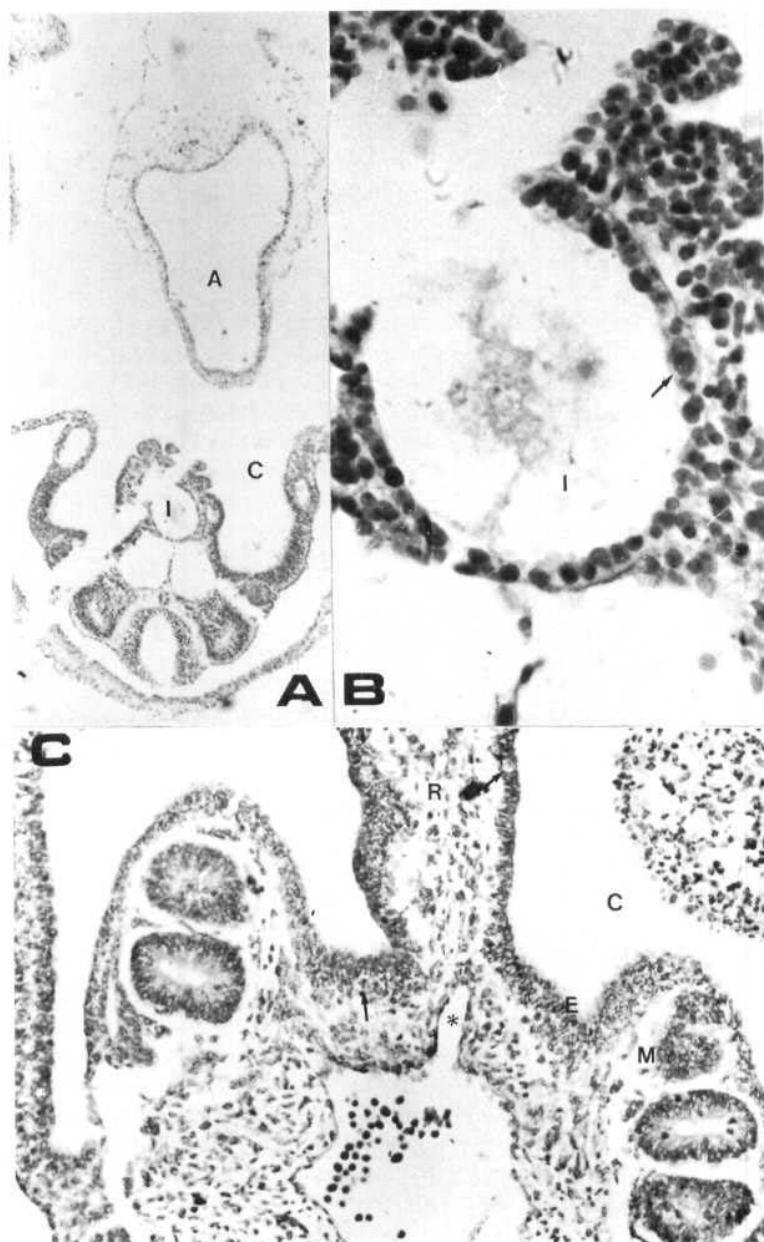


Figura 3.1. Migración de las células germinales primordiales (PGC), flechas.

A y B: Corte horizontal de un embrión humano de 20 somitos (Col. Orts Llorca). A: alantoides; C: cavidad celómica; I: intestino posterior.

C: Corte horizontal de un embrión humano de 5 mm a nivel del origen de la arteria mesentérica superior (*). C: cavidad celómica; E: epitelio celómico; M: mesonefros; R: raíz del mesenterio.

embrionarios que están situados a lo largo de la vía de migración de las *PGC*, y pueden ser los responsables de su supervivencia y proliferación, y en última instancia son responsables de que las *PGC* alcancen su destino. Así las *PGC* explantadas durante la fase migratoria y cultivadas *in vitro* sobre una línea celular derivada de fibroblastos embrionarios (STO) y en un medio condicionado por cresta urogenital provoca un aumento del número de *PGC* a los 3-4 días de cultivo, así como un efecto quimiotáctico sobre las mismas, pero no aumenta su supervivencia (34). Cuando el cultivo es condicionado por un medio distinto que sólo contiene *TGF-β1* también se observa un efecto quimiotáctico, pero las *PGC* inhiben su proliferación (35).

Existen datos que parecen demostrar, al menos en el ratón, que la influencia de los tejidos somáticos sobre las *PGC* pudiera tener una base genética. Los estudios realizados sobre dos cepas de ratones mutantes *W* (*White-spotting*) y *SI* (*Steel*) demostraron que además de estar disminuidos los melanoblastos y las *stem cells* de la línea hematopoiética existía una disminución de las *PGC* y también esterilidad en los individuos homozigóticos. Se sabe que sobre los dos primeros tipos celulares *SI* actúa a través de la matriz extracelular tisular mientras que *W* está expresado de forma autónoma por las células. Dos genes han sido aislados e identificados los productos que expresan y que pueden explicar la complementariedad con la que *W* y *SI* actúan: el primero reconoce el código relacionado con el receptor de transmembrana de la tirosina-quinasa *c-kit* (36, 37), mientras que el *SI* lo hace con el de su ligando (38).

Es posible que *SI* y *W* formen la señal de transducción requerida para la proliferación y/o la supervivencia y/o el reconocimiento de la ruta requerida por las *PGC* entre los 8-11 días postfecundación, tiempo que dura la fase migratoria de éstas; *c-kit* es expresado por las *PGC* desde el primer momento que son detectadas (39) y también está presente en los tejidos a través de los que migran las *PGC*, y *SI* se expresa a partir del día 9 en el intestino posterior y en el esbozo gonadal.

Hace tiempo Mintz (40) describió en embriones homozigóticos mutantes para *W* que a partir de los 10,5 días postfecundación existía una disminución del número y un retraso en la migración de las *PGC*. McCoshen (41) hizo una descripción similar en embriones mutantes *SL*. Con las técnicas de análisis de ADN es posible detectar embriones homozigóticos en estadios muy precoces (8 días). En este estadio sólo se ha producido una división celular en las *PGC* que establecen la línea germinal. En los homozigóticos *W* el número de las *PGC* es similar al de embriones normales. A partir de los 9,5 días en los embriones homozigóticos *W* se observa además de un menor número una distribución y situación anómala de las *PGC* en relación con los controles. En los embriones afectos las *PGC* tienden a formar acúmulos y se quedan localizadas en la región anterior del intestino posterior y ocasionalmente en la región ventral de las arterias vitelinas. Todos estos datos parecen indicar que en estos embriones existe un defecto de adhesión al sustrato (22).

En cultivos celulares, sin capa nutritiva, cuando se añade el factor *SI* al medio de cultivo se observa un aumento de su supervivencia de las *PGC*, pero no existe un incremento de su número (42). Cuando el factor *SL* se asocia con otros factores de crecimiento sí que se observa una proliferación de las *PGC* (43). Otros factores como el factor inhibidor leucémico (44) o el cAMP (45) producen supervivencia y/o proliferación de la línea germinal. Una mezcla proporcionada y adecuada de *SL*, factor inhibidor leucémico, y el factor de crecimiento fibroblástico promueven una pro-

liferación indefinida de las *PGC* que recuerda mucho a la que ocurre con los sistemas de las *stem cells* (46, 47) y pueden colonizar las líneas somáticas cuando dichas células son injertadas, tras extraerlas del cultivo, en el interior de un blastocisto de ratón (48).

MORFOGÉNESIS DE LA GÓNADA

Formación de la gónada indiferente

El esbozo de una gónada se inicia por las modificaciones que sufre el epitelio celómico que recubre la cavidad celómica. Se produce un engrosamiento del mismo en una región, bilateral y simétrica, localizada medial al relieve que en la cavidad celómica forma el mesonefros en desarrollo y lateral a la zona de origen de la raíz del mesenterio, a nivel de la región posterior de la citada cavidad. Este epitelio celómico procede de la evolución de la primitiva hoja de la esplacnopleura de la lámina lateral. La zona abarca longitudinalmente desde la mitad caudal de la futura región torácica del embrión hasta la región sacra; de toda ella sólo la zona central de la misma dará lugar a la gónada (Fig. 3.2).

No está claramente establecido por qué esta zona inicia un engrosamiento que lleva a constituir la denominada *cresta genital*. Para nosotros (11) el epitelio posterior de la cavidad celómica proliferaría, tras perder su membrana basal, al introducirse en él células que procederían de las vesículas mesonéfricas en degeneración. El epitelio prolifera en profundidad, lo que hace que el esbozo de la gónada se haga prominente en la cavidad celómica, permaneciendo la gónada unida a la pared posterior por el mesogonadal por donde llega la vascularización y que lo separa lateralmente del cuerpo mesonéfrico o de Wolf y medialmente de la cresta suprarrenal. Este esbozo gonadal contiene pues células epiteliales celómicas y mesonéfricas. Al mismo tiempo las vesículas mesonéfricas inician un proceso de involución, introduciéndose muchas de sus células en el espesor del esbozo gonadal; las células que van a participar en el mesénquima de la gónada son fundamentalmente procedentes de la cápsula de Bowman y los podocitos de los glomérulos mesonéfricos (49, 50, 51). (Figs. 3.2 y 3.3).

En los primates el mesénquima de la gónada indiferente sólo procedería de las células del epitelio celómico (52) y la participación de las células mesonéfricas en la morfogénesis de la gónada humana sólo ocurriría poco antes de la diferenciación gonadal (53). Nuestras observaciones (11) en embriones humanos nos permiten afirmar que el mesonefros participa en el blastema gonadal mucho antes de que se produzca la diferenciación sexual de la gónada; de este mismo criterio es Satoh (54). (Fig. 3.2).

Las *PGC* una vez que han alcanzado la gónada se ven envueltas en este mesénquima gonadal, de aspecto homogéneo, que contiene células de diferente origen (epitelio celómico y mesonéfricas) y que vehiculiza hacia la profundidad de la gónada a las *PGC*. Para Wartenberg (53) el blastema gonadal, a través de las células de origen mesonéfrico, ejercería un efecto modulador sobre los mecanismos que regulan la citodiferenciación gonadal. Satoh (54) refiere que las *PGC* están en contacto con las células de los túbulos mesonéfricos, no existiendo membrana basal entre ambos tipos

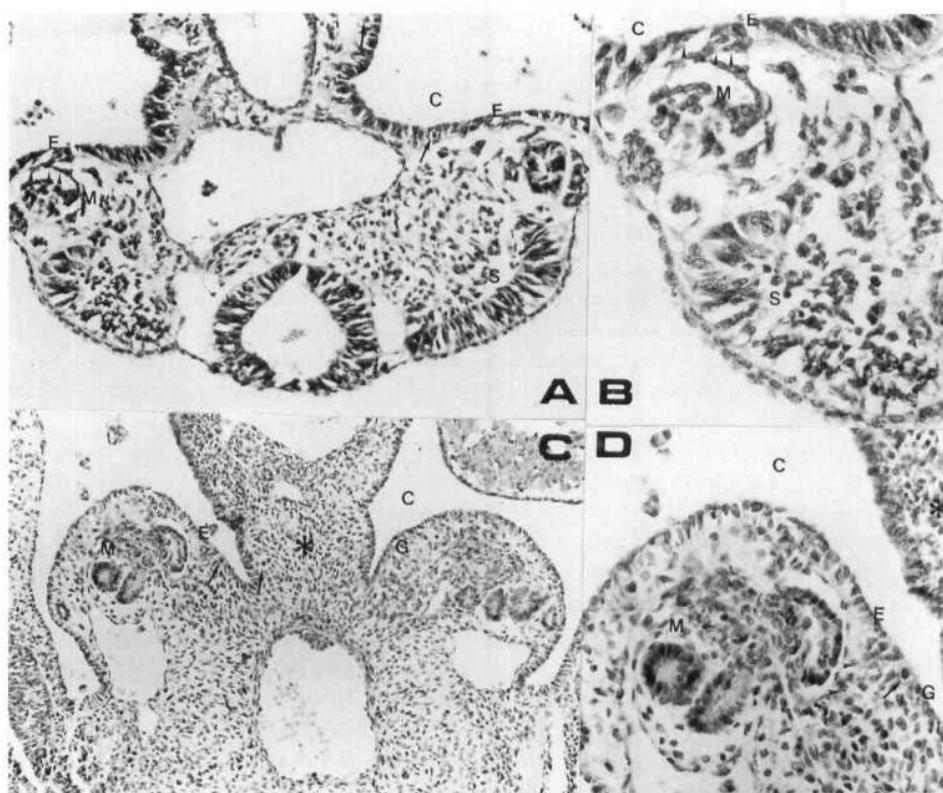


Figura 3.2. Formación de la cresta genital. Las flechas señalan las PGC

A y B: Corte horizontal de un embrión humano de 4 mm. Obsérvese cómo las vesículas mesonéfricas en degeneración aportan células al epitelio celómico (puntas de flecha). C: cavidad celómica; E: epitelio celómico; M: mesonefros; R: raíz del mesenterio; S: somito.

C y D: Corte horizontal de un embrión humano de 5,5 mm a nivel del mesogastrio posterior (*). Las membranas de Bowman de las nefronas mesonéfricas aportan células a la región donde se formará la cresta genital (puntas de flecha). C: cavidad celómica; E: epitelio celómico; G: cresta genital; M: mesonefros.

celulares, y para él los denominados clásicamente *cordones sexuales primarios* serían simplemente engrasamientos focales (2 o 3 hileras celulares) del epitelio celómico, mientras que los que él denomina «cordones sexuales primordiales» serían de origen mesonéfrico, ya que existe una continuidad entre la membrana basal del mesonefros y los túbulos mesonéfricos que invaden la gónada en las primeras fases del desarrollo; en el punto donde las células de estos cordones sexuales primordiales contactan con las PGC se produciría una ruptura de la membrana basal, posiblemente por acción de las PGC, proliferando las células desprovistas de membrana basal y formando los cordones sexuales primordiales; estos cordones son de aspecto epitelial y adquieren una coloración menos intensa que las estructuras mesonéfricas de las que derivan (Fig. 3.3).

Determinación de la gónada indiferente

La determinación de la gónada en testículo o en ovario ocurre durante la séptima semana en los embriones humanos, siendo identificable en primer lugar la diferenciación testicular de la gónada por las modificaciones estructurales que ocurren en la misma; por el contrario la gónada que va determinarse en ovario no presenta cambios apreciables en relación con la gónada indiferente (Figs. 3.44 y 3.5A).

La influencia de las *PGC* en el ulterior desarrollo del esbozo gonadal ha sido muy debatida: trabajos en embriones de ratón (55), en embriones de ave (56) y en embriones de rata (57) han demostrado que las células germinales no son necesarias para la morfogénesis inicial de la gónada indiferente; más discutida es su influencia en la diferenciación sexual de la gónada. Existen algunos datos, en el humano, que permiten afirmar que el desarrollo de los gonocitos fuera de la gónada embrionaria es imposible, degenerando si no llegan a colonizarla (11).

Las primeras células en diferenciarse estructuralmente son las células de soporte de la gónada y concretamente las células de Sertoli, que lo hacen incluso en ausencia de *PGC*, como ocurre en los ratones homozigóticos para *Steel* en los que se observa cómo las futuras células de Sertoli se agrupan formando largos cordones epiteliales (58). En condiciones normales los cordones epiteliales tienen en su centro las *PGC* y en la zona periférica, rodeándolas, las células de Sertoli. Las *PGC* de embriones de ratón de 10,5 días postcoito, cultivadas *in vitro*, tienden a agruparse formando estructuras cordonales. La ordenación topológica de la gónada masculina parece depender de las células de Sertoli ya que, cuando se disocia y se reagrega una gónada de ratón de 12,5 postfecundación, las *PGC* y las de Sertoli forman cordones bien estructurados, cosa que no ocurre cuando se hace lo mismo con una gónada de 15-16 días, ya que las células de Sertoli forman cordones, pero las *PGC* no están englobadas en ellas (59); que lo afirmado anteriormente es cierto lo demuestra el que cuando se hacen reaggregaciones entre *PGC* de esas edades y células de Sertoli recientemente diferenciadas (60) ello implica una influencia limitada a poco tiempo de estas últimas sobre las *PGC* para obtener una estructuración normal de los cordones testiculares primarios (Fig 3.5A).

El primer signo de diferenciación de la gónada femenina es el comienzo de las divisiones meióticas de las *PGC*. Antes de esto la aseveración de que es una gónada femenina se hace por exclusión por no haber sufrido las transformaciones estructurales que dan lugar a la diferenciación en testículo. Satoh (54) afirma que en la gónada femenina al final de la sexta semana pueden observarse unos datos estructurales que la diferencian de la gónada indiferente; estos datos son: *a*) la invasión por los cordones sexuales primordiales de la región periférica del esbozo gonadal pero sin entrar en contacto con los engrosamientos del epitelio celómico; y *b*) la membrana basal que recubre a los cordones sexuales primordiales está más desarrollada que en la gónada indiferente pero menos que en el testículo (Fig. 3.4).

Al final de la sexta semana postfecundación se produce una proliferación de las *PGC* en la porción más distal de los cordones sexuales primordiales, detectándose a este nivel una mayor intensidad de la coloración de dichas estructuras; por el contrario en el hilio de la gónada dichos cordones, aunque siguen continuándose con los conductos mesonéfricos, están muy adelgazados. Las *PGC* que entran en división mitótica en la gónada femenina se denominan *ovogonias*. Dentro del estroma gonadal

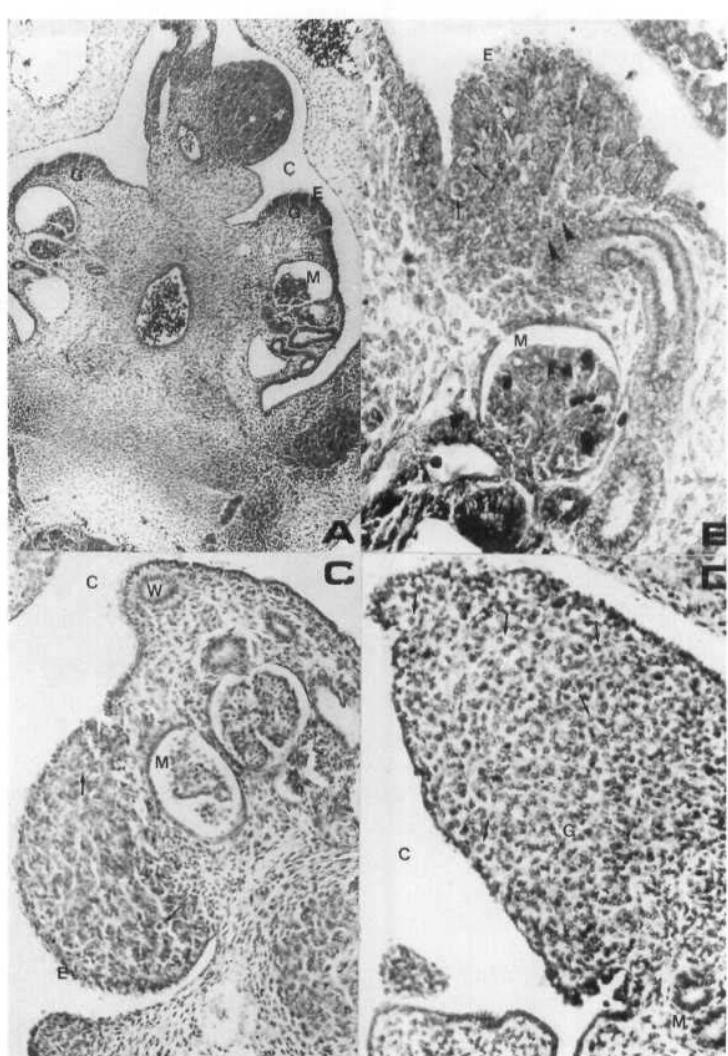


Figura 3.3. Desarrollo de la gónada indiferente. Las flechas señalan las PGC.

A: Corte horizontal de un embrión humano de 6,4 mm a nivel de la raíz del mesenterio. (Col. Orts Llorca). La gónada hace relieve en el interior de la cavidad celómica, situándose medial al mesonefros. *C:* cavidad celómica; *E:* epitelio celómico; *G:* gónada; *M:* mesonefros.

B: Corte horizontal de un embrión humano de 10 mm. A la gónada siguen llegando células procedentes del mesonefros (puntas de flecha). *C:* cavidad celómica; *E:* epitelio celómico; *G:* gónada; *M:* mesonefros.

C: Corte horizontal de un embrión humano de 12 mm. Las PGC están situadas en el interior del estroma gonadal. *C:* cavidad celómica; *E:* epitelio celómico; *G:* gónada; *M:* mesonefros; *W:* conducto de Wolf.

D: Corte horizontal de un embrión humano de 14 mm. Las PGC están situadas en el interior del estroma gonadal (flechas); las vesículas mesonéfricas en degeneración están situadas en el hilio de la gónada. *C:* cavidad celómica; *G:* gónada; *M:* mesonefros.

tenemos unas células de aspecto epitelial que adquieren una distinta intensidad tinto-rial: unas son claras y otras son oscuras. Para Wartenberg (61) las claras derivarían del epitelio celómico y las oscuras del mesonefros; por el contrario, para Satoh (54) ambas serían de origen mesonéfrico (Fig. 3.46).

Una diferencia clara parece establecerse entre la morfogénesis de la gónada en los dos sexos. Mientras que la línea de las células de soporte del testículo (células de Sertoli) se diferencia normalmente en ausencia de *PGC*, esto no ocurre en la morfogénesis del ovario.

En el ovario la línea de las células de soporte se diferencia en células prefoliculares cuando rodean a las *PGC*. En el ratón se ha comprobado que cuando las *PGC* no existen, como en la cepa mutante homozigótica *W*, las células de soporte de la gónada no se diferencian y no hay formación de folículos, lo que trae como consecuencia una degeneración de la línea celular de soporte y el ovario adquiere un típico aspecto de *tintilla gonadal*. Cuando las *PGC* están presentes en los estadios iniciales del desarrollo de la gónada, pero después degeneran, las células de soporte inician la diferenciación en células prefoliculares (12), pero también pueden sufrir una transdiferenciación en células de Sertoli produciéndose una masculinización parcial de la gónada femenina (62).

Vemos pues que en el ovario existe una interacción mutua entre las ovogonias y las células de soporte, ya que mientras que las primeras necesitan a las segundas para su nutrición éstas necesitan a las primeras para adquirir su madurez. Esto tiene importancia no sólo a nivel embrionario y fetal sino también en el adulto (63).

En el momento en que las *PGC* colonizan la gónada, ya masculina ya femenina, su aspecto morfológico es el mismo, e incluso durante un corto periodo de tiempo, en ambos sexos, lo que hacen es proliferar. En la especie humana este proceso dura hasta la duodécima o decimotercera semana del desarrollo; en el ratón dura hasta el día 13 postfecundación.

Diferenciación del ovocito

En la especie humana y en general en casi todos los mamíferos las ovogonias son células ovoideas de gran tamaño (20 μ), núcleo grande, nucléolos evidentes, tienen gran cantidad de pseudópodos y realizan divisiones mitóticas. Las ovogonias vecinas resultantes de las divisiones suelen estar unidas por puentes intercelulares, ya que estos grupos celulares sufren divisiones mitóticas sincrónicas, lo que hace suponer que todos estos grupos puedan derivar de una sola *PGC*. Así se forman los clones (*clusters*) celulares constituidos entre 4 y 32 ovogonias. Durante esta fase de multiplicación las ovogonias van perdiendo sus características celulares iniciales en cada división mitótica (Fig. 3.4,6).

En la séptima semana el número de *PGC* es 28,1 por 100 μm^2 y en el día 50 es de 165,9 por 100 μm^2 . Esta proliferación se mantiene hasta el inicio de la duodécima semana y disminuye progresivamente desapareciendo al inicio del cuarto mes, poco después de que las primeras ovogonias hayan iniciado la profase de la meiosis en la semana 12 o 13 (64,65). La proliferación se realiza en las capas más superficiales de la cortical de la gónada. Las ovogonias de las capas más profundas son las primeras en iniciar la profase de la división meiótica (Fig. 3.4D).

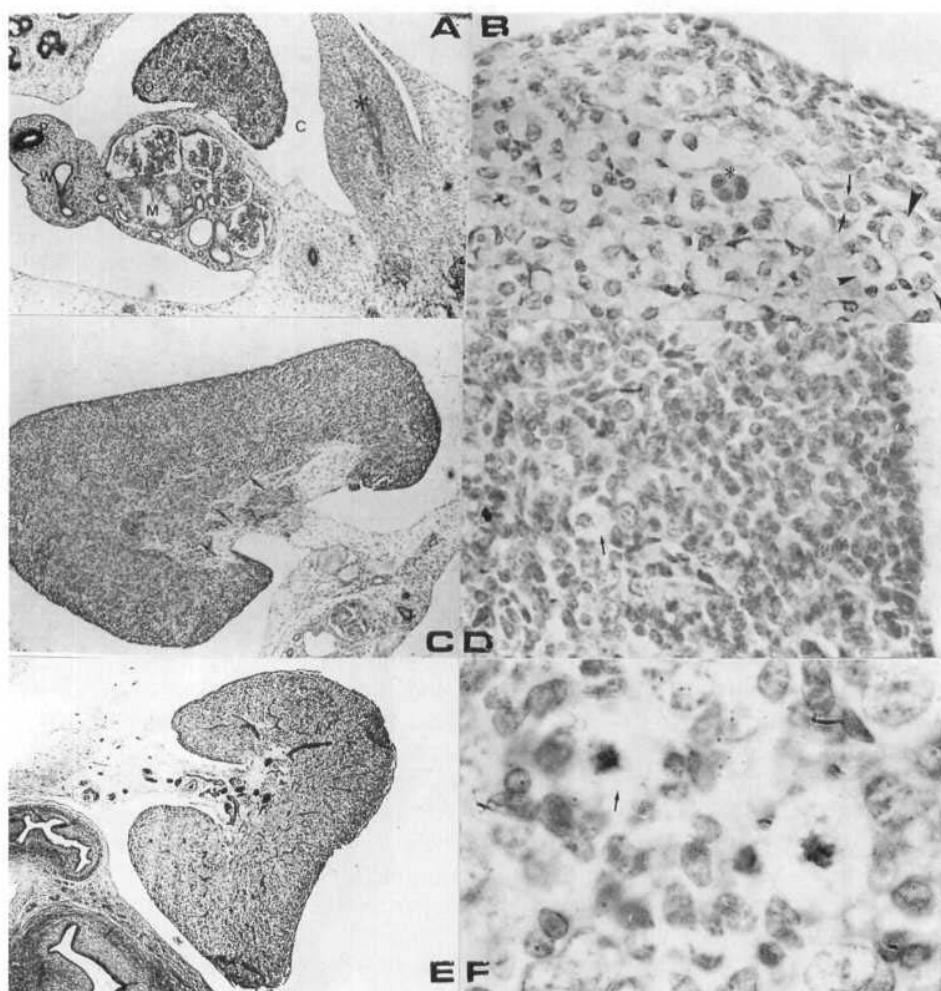


Figura 3.4. Desarrollo del ovario.

A: Corte horizontal de un embrión humano de 18 mm, a nivel de la raíz del mesenterio. (Col. Orts Llorca). Obsérvese la morfología del ovario; no se diferencia de la gónada indiferente (Fig. 3.3D). C: cavidad celómica; M: mesonefros; O: ovario; P: conducto de Müller; W: conducto de Wolf.

B: Corte de un ovario de un embrión humano de 28 mm. En él se pueden observar cómo algunas células germinales primordiales (flechas) han entrado en mitosis sincrónicas, formando después ovogonias que permanecen unidas a modo de clones (punta de flechas).

C: Corte de un ovario de un feto humano de 60 mm. Se observa la rete blastema en el hilio del ovario (flechas).

D: Detalle de la cortical del ovario de la Figura 3.4C. En ella podemos observar una ovogonia en fase de diferenciación hacia ovocito (flecha).

E y F: Ovario de un feto de 5 meses. En E se puede observar el enorme desarrollo del patrón vascular y cómo el hilio ha quedado muy reducido de tamaño. En F se pueden ver dos ovocitos en detención meiótica (flechas) formando folículos primordiales.

Finalizada la fase de proliferación, las ovogonias se denominan *ovocitos*. Éstos tienen un mayor tamaño y presentan modificaciones nucleares consistentes en la condensación de la cromatina en forma de finos filamentos (*fase de preleptotene*) que posteriormente se hace más marcada (*fase de leptotene*). Posteriormente los cromosomas homólogos se reúnen, se orientan paralelamente, se parean incompletamente adosándose localmente a la membrana nuclear (*fase de zygotene*). A continuación se acortan los cromosomas conjugados, constituyéndose las tétradas, y se efectúa el intercambio de genes entre parte de las cromátides conjugadas; así se forma el *crossing-over* (*fase de paquitene*). Durante esta fase los cromosomas *X* no forman complejos sinaptolemales, y presentan a lo largo de los brazos cortos el denominado *trayecto autosomal*; a lo largo de este trayecto estarán situadas las zonas donde se realice la conjugación y el intercambio de segmentos. La profase de la meiosis acaba con la *fase de diplotene*. En ella los cromosomas homólogos se separan, quedando unidos sólo por los puntos en los que se han producido los quiasmas. En este momento el ovocito entra en un *estado de reposo* que no finalizará hasta que el ovocito entre en meiosis (Fig. 3.4F).

A lo largo de la fase de diplotene el ovocito pierde la agrupación clonal característica de las ovogonias, perdiendo los puentes intercelulares que lo unen a los ovocitos vecinos, y es rodeado por la células del estroma para iniciarse de este modo la fase de foliculogénesis que conducirá a la formación de los folículos primarios (11). (Fig. 3.4F).

Esta fase de desarrollo del ovocito se inicia en la profundidad de la gónada cerca de la médula y se realiza de la profundidad a la superficie. Así, al comienzo del cuarto mes, en el ovario fetal se diferencian tres zonas: una zona superficial donde existen algunas ovogonias en fase de proliferación con abundante tejido de sostén entre ellas, lo que le da un aspecto denso; una capa media en la que hay ovocitos en el comienzo de la profase meiótica con gran cantidad de tejido de sostén; y una profunda, similar a la anterior, situada ya en el espesor de la médula en la que el tejido de sostén es más laxo. Esta capa profunda está rodeando al *reteblastema*, situado en el hilio de la gónada y que está constituido por células reticulares e indiferenciadas (66).

Al comenzar el quinto mes la capa más superficial del ovario ya no tiene ovogonias, sino ovocitos que han empezado la foliculogénesis. Las capas profundas ya contienen abundantes folículos primordiales agrupados formando estructuras ovoideas que invaden la médula. En la zona más superficial de ovario el epitelio ha aumentado de grosor y se introduce entre las folículos en formación. Así se inicia la lobulación de la superficie del ovario fetal, que se hará más evidente en el séptimo mes al adquirir mayor grosor y tener abundantes fibroblastos, constituyéndose la albugínea ovárica (Fig. 3.4F).

A lo largo de toda la diferenciación folicular el núcleo del ovocito permanece en estado de reposo meiótico, pero con una gran síntesis de ARN. El ovocito, en reposo, es una célula ovoidea de un tamaño de entre 50 y 70 μ ; con la cromatina nuclear distribuida regularmente, dos o tres nucleolos y poros en la membrana nuclear, posee un citoplasma con mitocondrias agrupadas y situadas excéntricamente cerca del núcleo y tiene un predominio del retículo endoplásmico liso sobre el rugoso, aparato de Golgi poco desarrollado y abundantes lisosomas. La membrana del ovocito presenta interdigitaciones con la membrana de las células de la granulosa, existiendo en algunos puntos uniones intercelulares de tipo *gap junctions* que desempeñarán un importante papel en los procesos de detención y maduración del ovocito y que estarían

regulados por las células prefoliculares (periodo fetal) y foliculares (periodo postnatal) que rodean al ovocito (63).

Una de las incógnitas más importantes del desarrollo ovárico está relacionada con el número final de ovocitos que tiene el ovario fetal. Como hemos visto, las *PGC* aumentan su número mediante una gran actividad mitótica, transformándose en ovogonias, y éstas en un momento dado empiezan la meiosis y posteriormente entran en reposo. El mecanismo que preside la intensa actividad mitótica y su posterior paso a la meiosis y la detención en la fase de diplotene no está aún claramente establecido.

Para Byskov (67) estos hechos podrían depender de un reloj celular interno que sería activado por la propia célula germinal. Hemos visto cómo las *PGC* durante la fase de actividad mitótica efectúan ésta de una forma sincrónica, casi clonal. Las ovogonias así formadas se agrupan en acúmulos celulares. El número de divisiones mitóticas varía de unas especies a otras (64, 68). Esta fase proliferativa es básica, ya que en ella se obtiene el número inicial de ovogonias que pueden comenzar la meiosis.

Muchas causas han sido atribuidas como factores desencadenantes del inicio de la meiosis. La teoría más aceptada que se funda en la existencia de meiosis retardada en otras especies, y que atribuye un importante papel a niveles altos de secreción de estradiol, no puede ser mantenida, ya que los niveles de secreción estrogénica en las gónadas fetales humanas muestran unos niveles muy bajos.

En la actualidad se piensa que se debe a factores locales que dependen de los tipos celulares que rodean a las ovogonias. Las primeras que inician su actividad meiótica son las situadas en la zona profunda de la gónada fetal y que están rodeadas por células oscuras que derivan del mesonefros. Byskov (69) ha demostrado el inicio de la meiosis en las ovogonias en presencia de células mesonéfricas. La meiosis comenzaría en función de la relación del número de células oscuras/claras que circundan a la ovogonia. Un mayor número de células oscuras favorecería el inicio de la meiosis (61).

Byskov (68) y Byskov y Hoyer (70) han postulado que las células prefoliculares de origen mesonéfrico segregarían una sustancia inductora de la meiosis (MIS) que induciría la meiosis en la ovogonia. También postulan la existencia de otra sustancia (MPS), segregada también por las células de sostén, que inhibiría la meiosis. La reiniación de la meiosis antes de la ruptura folicular debe ser también regulada por factores específicos en los que parece tener un papel importante los factores hormonales ováricos (63).

Al comienzo del quinto mes el número de ovogonias es de unos seis millones (65,66). Durante la fase proliferativa mitótica y en la fase de paquitene de la profase meiótica hay una alta mortandad celular. La supervivencia celular está ligada al desarrollo de la pared del folículo primordial rodeando al ovocito. Los ovocitos que no son incluidos dentro de los folículos degeneran y mueren (70,71,72). En el momento del nacimiento sólo existen alrededor de 1,5 millones de folículos primordiales.

Diferenciación de las espermatogenias

Al igual que en el ovario las *PGC* entran en el testículo después de proliferar, y, casi en la misma fecha que las ovogonias del ovario entran en meiosis, las células sufren una detención del periodo mitótico. Éste queda detenido en la fase G-1 de las

preespermatoцитами и таким образом останется до периода полового созревания, когда цикл будет завершен и продолжится пролиферация. Вход в мейоз для сперматогоний происходит при достижении зрелости клеток Сертоли, уже то есть регулируют определенные аспекты деления и дифференциации сперматогоний, но и сами PGC, сперматогонии и сперматогонии модулируют функции клеток Сертоли (73).

Развитие яичка, размножившись в красной каймке, дифференцируется в яичке зародыша на поверхности яичка, *тунica albugínea* (Fig. 3.5B). В конечном итоге в девятый день появляются в интерстиции яичка клетки Лейдига;不久, около гипотимуса, различаются система канальчика с ретикулярным видом, *rete testis*, которая позволит соединение с проводниками мезонефров, будущими проводниками извне. С этого времени лучше различаются красные каймки, которые становятся более толстыми и приобретают в поперечном срезе форму, напоминающую яблоко, и PGC окружены клетками Сертоли темными и светлыми. В интерстиции увеличивается количество клеток Лейдига, которые выделяют активную тестостерон, выделение, важное для нормальной дифференциации половых органов и половых органов у мужчин. Этот процесс дифференциации продолжается до 18-20 недель, в это время яичко зародыша приобретает морфологию, которая будет сохраняться почти без изменений до полового созревания. В эти же дни исчезают красные каймки, и формируются новые красные каймки, а также начинается формирование в ретибластеме канализации красных каймок, и *rete testis*, с тем, чтобы устанавливать непрерывность светлой среды между красными каймками и проводниками мезонефров, различающимися в эпидидимисе (11). (Fig. 3.5D).

Interacciones PGC-blastema gonadal

Uno de los datos más sorprendentes es que, a pesar de tener las PGC definido su genotipo por su constitución cromosómica, su fenotipo puede ser distinto; dicho en otros términos, una célula germinal puede ser genéticamente masculina o femenina y puede comportarse fenotípicamente como femenina (desarrollar una ovogénesis) o masculina (desarrollar una espermatogénesis) respectivamente, o a la inversa, en función del condicionamiento que le provoque el medio circundante.

La decisión de entrar en miosis (ovogonias) o de detener la mitosis (preespermatoцитами) no parece estar relacionada con la dotación genética de las PGC. En el ratón se ha comprobado que las PGC que son XY y están en el ovario fetal de un *sex reversal* entran en miosis (74); las PGC XX (75) o X0 (76) en un testículo quimera o mosaico sufren una detención mitótica.

Algo similar a lo anterior ocurre cuando las células germinales colonizan territorios distintos al de la cresta genital. En el ratón, cuando las PGC se asientan en el mesonefro, algunas empiezan la miosis y otras sufren una detención de su ciclo mitótico (77); en la región suprarrenal todas las PGC, sean de genotipo XY o XX, entran en miosis como si estuvieran en un ovario y postnatalmente forman ovocitos que crecen y están rodeados por una zona pelúcida. A las 2-3 semanas de vida extrauterina estos ovocitos situados en la médula suprarrenal degeneran (78). Muy posiblemente esta degeneración se deba a un fallo en la interacción de los ovocitos y las célu-

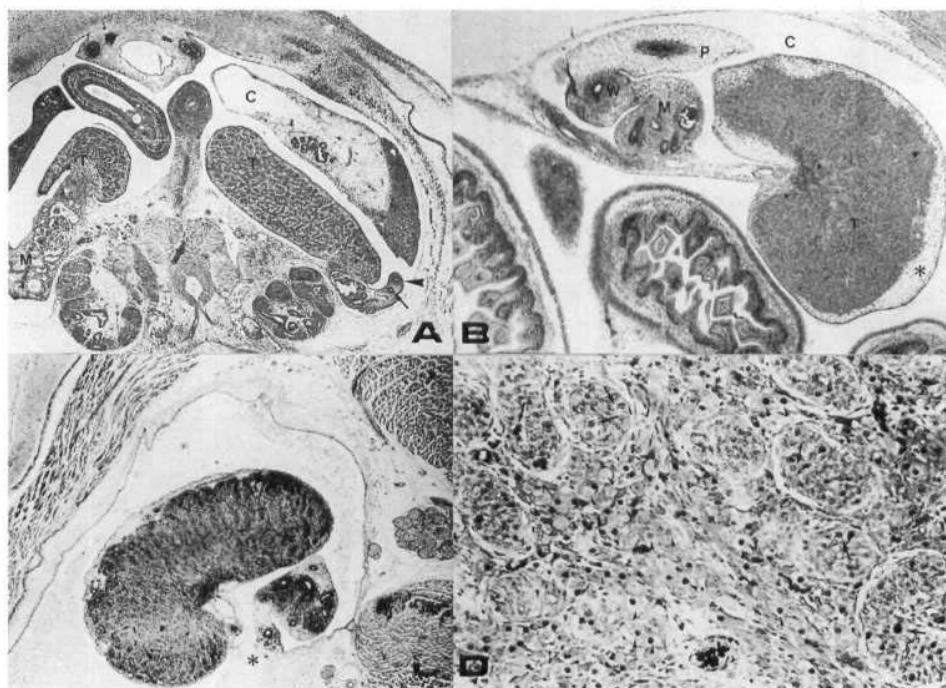


Figura 3.5. Desarrollo del testículo.

A: Corte horizontal de un embrión humano de 16 mm (Col. Orts Llorca). Obsérvese el aspecto cordonal del testículo con una menor diferenciación de la cortical. C: cavidad celómica; M: mesonefros; T: testículo; conducto de Wolf (flecha), conducto de Müller (punta de flecha).

B: Corte horizontal de un feto humano de 50 mm. Obsérvese la diferenciación de la albúmina del testículo (*) y la atrofia del conducto de Müller. C: cavidad celómica; M: mesonefros; T: testículo; P: conducto de Müller; W: conducto de Wolf.

C y D: Corte horizontal de un feto humano de 135 mm. El testículo está anclado en la pelvis por el *gubernaculum testis* (*); presenta un aspecto de agrupación cordonal. En D se puede observar la constitución de los cordones testiculares que todavía no están tunelizados. En ellos se observan las preespermatoцитas (flechas); entre los cordones se observan células de Leydig fetales (puntas de flecha).

las somáticas, que como hemos visto se interrelacionan a través de los contactos intercelulares que existen entre ellas y que permiten en condiciones normales el paso de nutrientes a través de la zona pelúcida al ovocito o también a la ausencia de algunos factores que requieren las PGC para su supervivencia como el factor *Steel*. Los hallazgos, en el ratón, de células germinales XY, realizando un ciclo meiótico cuando están situadas en la suprarrenal e incluso, ocasionalmente, en el mesonefros fetal unas semanas después del nacimiento, sugieren que estas células entran espontáneamente en meiosis, cualquiera que sea su constitución cromosómica sexual. Después de la segunda semana del desarrollo intrauterino, esta situación sólo puede ser prevenida en el testículo fetal por la secreción de un factor difusible que sería produci-

do por las células somáticas (79). *Todas las células germinales del ratón que entran en meiosis dan lugar, postnatalmente, a ovocitos. De ello podemos deducir que el sexo fenotípico de las células germinales depende del sexo de la gónada en la que esté situada.* Esto se ha comprobado que es cierto en las células germinales del *Xenopus* (80).

No ha sido identificado el factor inhibidor de la meiosis en el testículo. Se ha sugerido, debido a que la diferenciación de las células de Sertoli ocurre en la misma fecha en que se produce la inhibición de la meiosis, que fueran dichas células las que segregaran ese factor. Las células de Sertoli segregan la hormona antimülleriana (*AMH*), pero muy probablemente esta hormona no sea responsable de la inhibición de la meiosis, ya que en los cultivos de ovarios fetales de rata en presencia de *AMH* purificada no se produce la inhibición de la mitosis en las ovogonias, pero sí que se produce una perdida masiva de ovogonias que han entrado en meiosis (81). Es posible que lo que en este caso ocasione la *AMH* sea una alteración de la citodiferenciación de las células prefoliculares y foliculares, y éstas son imprescindibles para el desarrollo del ovocito.

En los cultivos de crestas genitales masculinas algunas de las células germinales pueden entrar en meiosis cuando existen pocas células de Sertoli (82), y por el contrario T-proespermatoцитas pueden desarrollarse sin que haya diferenciación de cordones testiculares (83). Puede decirse que la inhibición de la meiosis de las células germinales puede depender tanto del número de células de Sertoli como del grado de diferenciación de las mismas.

El porqué de que las células de la línea germinal (espermatoцитas y ovocitos) entren en meiosis después del nacimiento, en la pubertad, no está claramente aclarado; no se sabe si depende de las propias células o es debido a la acción de las células somáticas (células de Sertoli o foliculares). Tampoco está claramente establecido si en el ovario la interacción de las células foliculares está implicada en la reactivación del cromosoma *X*, que está silente en el ovocito (*XX*) y que ocurre poco después del inicio de la meiosis en el ovario (84) y que ocurre casi al mismo tiempo que se produce la detención de la mitosis en las células germinales de los testículos *XX* de los *sex reversal* (85).

La vesícula sexual (similar aunque distinta al corpúsculo de Barr), que está presente en los espermatoцитos en meiosis del animal púber o adulto, no existe en los ovocitos *XY* en meiosis que están situados en la suprarrenal fetal (86), lo que parece indicar que es un dato característico de la espermatogénesis antes que deberse a la expresión de las células germinales *XY* que están en meiosis; pero la pregunta es si este corpúsculo se desarrolla autónomamente en los espermatoцитos o se debe a la influencia de las células de Sertoli.

Otro de los factores que están empezando a ser aclarados es la influencia que la herencia epigenética o el *imprinting* (impronta, estampación) genético tienen sobre el desarrollo de las gónadas (87). Tanto en el humano como en el ratón algunos genes se expresan diferentemente según que su gen alelo se herede del padre o de la madre.

La modificación específica de la línea germinal que resulta de esa expresión se cree que es *estampada* en el gen durante la gametogénesis, bien durante la metilación del ADN o bien mediante alguna modificación en la configuración de la cromatina. Se han descrito cuatro locus endógenos que pueden ser afectados, así como varios insertos transgénicos. De los primeros se conocen dos (*Igf2r*, *H19*) que son *estampa-*

dos durante la transmisión paterna y otros dos (*Igf2*, *Snrpn*) que lo son durante la transmisión materna; la mayoría de las *improntas* transgénicas son metiladas durante la ovogénesis y no en la espermatogénesis, y esto tiene su importancia en el desarrollo de la progenie (88).

El *imprinting* genómico no puede tener un efecto celular específico en la constitución cromosómica sexual, según sean *XY* o *XX*, de cada célula germinal, puesto que cuando un ratón hembra *XY*, como consecuencia de una delección (89) o de una expresión retardada del *Sry* (90), se cruza con un macho *XY* normal se produce una descendencia normal no existiendo androgenización de los embriones. No está aún claramente esclarecido si los *imprinting*, maternos o paternos, actúan desde las fases iniciales del desarrollo de las *PGC* o bien si aparecen más tarde como consecuencia de influencias de las células de sostén (células foliculares o de Sertoli). Se cree que la metilación del alelo paterno transmitido por el gen endógeno *H19* ocurre después de la fertilización, ya que la mayoría de los puntos específicos de metilación del espermatozoide no están mediados (91); pero la existencia de un patrón específico de metilación, heredado de los padres, indica que muy posiblemente existe una *imprinting* primaria que sea efectuado muy precozmente quizás durante las fases iniciales de la espermatogénesis, como ocurre con una secuencia del intrón *Igf2r* que se metila durante la ovogénesis (92).

Parece ser que las modificaciones epigenéticas específicas procedentes de los progenitores se eliminan en la línea germinal antes de que comience un nuevo ciclo de *imprinting*, por lo que sus efectos no duran más de una generación. Esto parece ser cierto también para los *imprinting* transgénicos que implican un patrón específico de metilación del ADN que pueden ser eliminados durante la ovogénesis (22).

Existen, en el ratón, otros transgenes que tienden a mostrar efectos acumulativos, en la metilación, en sucesivas generaciones, provocando después de tres generaciones una represión permanente e irreversible de la expresión transgénica inicial (93). Este tipo de comportamiento recuerda al denominado efecto *anticipación* que ha sido descrito en ciertas enfermedades genéticas como la *corea de Huntington* (94). Se ha demostrado (95) que esta enfermedad está asociada a una exagerada repetición de la triplete *CCG* que parece ser transmitida por los padres (96). En cada nueva generación el gen responsable se transmite a través de la línea germinal masculina, con lo que el número de repeticiones de la triplete tiende a aumentar generación tras generación, lo que trae como consecuencia que la enfermedad comience cada vez más precozmente. En líneas endogámicas de ratón se han descrito también *imprinting* epigenéticos en los transgenes cuya acción es independiente del parente que lo transmita (97). Si las células somáticas imponen su *impronta* genética a las células germinales, la expresión genética puede ser influenciada no sólo en esa generación sino también en las generaciones sucesivas.

Se han descrito en algunos tejidos humanos, diferentes patrones alíelo-específicos de metilación que se transmiten de modo mendeliano por lo menos durante tres generaciones. Como no están presentes en el ADN espermático es muy posible que esta metilación sea rehecha en cada generación debido a una *impronta* que es preservada y transmitida durante la gametogénesis (98).

Estos datos sugieren una nueva perspectiva en el desarrollo genital que tiene importancia no sólo en el aspecto específico de su génesis sino también aportando nuevos datos para conocer sus alteraciones, así como una nueva interpretación de

ciertos hechos de transmisión genética ligados a la línea germinal y que pueden tener importancia a la hora del consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) McLaren A, Simpson E, Tomonari K *et al.* Male sexual development in mice lacking H-Y antigen. *Nature* 1984; 312: 552-555.
- (2) Page DC. Sex reversal: deletion mapping the male determining function of the human Y chromosome. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1986; 57: 229-235
- (3) Page DC, Mosher R, Simpson EM. The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987; 57: 1091-1104.
- (4) Palmer MS, Sinclair AH, Berta P *et al.* Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* 1989; 342: 937-939.
- (5) Sinclair AH, Berta P, Palmer MS *et al.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-244.
- (6) Gubbay J, Collignon J, Koopman P *et al.* A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990; 346: 245-250.
- (7) McLaren A. What makes a man a man? *Nature* 1990; 346: 216-217.
- (8) McLaren A. The making of male mice. *Nature* 1991; 357: 96-97.
- (9) Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH *et al.* Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990; 348: 448-450.
- (10) Wilkins AS. *Genetic analysis of animal development*. 2.^a ed. New York: Wiley-Liss, 1994; 425-431.
- (11) Puerta J. Desarrollo del ovario. En: Botella J (ed.). *El ovario: fisiología y patología*. Madrid: Edit. Díaz de Santos, 1995; 25-43.
- (12) Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1996; 755: 369-384.
- (13) Burgoyne PS. Thumbs down for zinc finger. *Nature* 1989; 342: 860-862.
- (14) Witschi E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal fold. *Contrib Embryol* 1948; 32: 67-80.
- (15) McLaren A. Primordial germ cells in mice. *Biol Anat* 1983; 24: 59-66.
- (16) Ginsburg M, Snow MLH, McLaren A. Primordial germ cells in the mouse during gastrulation. *Development* 1990; 770: 521-528.
- (17) Snow MHL. Autonomous development of parts isolated from primitive streak stage mouse embryos. Is development clonal? *J Embryol Exp Morphol* (Suppl) 1981; 65: 269-287.
- (18) Snow MHL, Monk M. Emergence and migration of mouse primordial germ cells. En: McLaren A, Wylie CC (eds.). *Current problems in germ cell differentiation*. Cambridge: Cambridge University Press, 1983; 115-135.
- (19) Lawson A, Hage WJ. Clonal analysis of the origin of the primordial germ cells in the mouse. En: *Germline development*, Ciba Found Symp 1994; 182: 68-91.
- (20) Nussbaum M. Die Differenzierung des Geschlechts im Tierreich. *Arch Mikrosk Anat* 1880; 18: 1-121.
- (21) Kelly SJ. Studies of the developmental potential of 4- and 8-cell stage mouse blastomeres. *J Exp Zool* 1977; 200: 365-376.
- (22) McLaren A. Germline and soma: interactions during early mouse development. *Semin Dev Biol* 1994; 5: 43-49.
- (23) McLaren A. Mouse germ cells. Fertilization to birth. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1985; 74: 5-9.
- (24) Blandau RJ, Odor DL. Observations on the behaviour of oogonia and oocytes in tis-

- sue and organ culture. En: Biggers JD, Schuetz AW (eds.). *Oogénesis*. Baltimore: University Park Press, 1972; 301-320.
- (25) Orts-Llorca F. El desarrollo del testículo y la determinación sexual. *Cir Gin Urol* 1952; 111,(4): 263-275.
- (26) Gipouloux JD. A diffusible substance emanating from dorsal mesodermal organs attracts germinal cells situated in the endoderm; experimental demonstration in the common toad (*Bufo bufo* L.). *Compt Rend Acad Scien* 1964; 259(21): 3844-3847.
- (27) Kuwana T, Maeda-Suga H, Fujimoto T. Attraction of chick primordial germ cells by gonadal anlage in vitro. *Anat Rec* 1986; 215: 403-406.
- (28) Rogulska R, Ozdzenski W, Komar A. Behaviour of mouse primordial germ cells in the chick embryo. *J Embryol Exp Morphol* 1971; 25: 155-164.
- (29) Heasman J, Hynes RO, Swan AP *et al*. Primordial germ cells of *Xenopus* embryos: the role of fibronectin in their adhesión during migration. *Cell* 27: A31-AA1.
- (30) Álvarez-Buylla A, Merchant-Larios H. Mouse primordial germ cells use fibronectin as a substrate for migration. *Exp Cell Res* 1986; 765: 362-368.
- (31) De Felici M, Dolci S. In vitro adhesión of mouse fetal germ cells to extracellular matrix components. *Cell Diff Dev* 1989; 26: 87-96.
- (32) Fujimoto T, Yoshinaga K, Kono I. Distribution of fibronectin on the migratory pathway of primordial germ cells in mice. *Anat Rec* 1985; 2/: 271-278.
- (33) French-Constant C, Hollingsworth A, Heasman J *et al*. Response to fibronectin of mouse primordial germ cells before, during and after migration. *Development* 1991; 113: 1365-1373.
- (34) Godin I, Wylie CC, Heasman J. Genital ridges exert long-range effects on mouse primordial germ cells numbers and direction of migration in culture. *Development* 1990; 108: 357-363.
- (35) Godin I, Wylie CC. TGF-6 inhibits proliferation and has a chemotactic effect on mouse primordial germ cells numbers and direction of migration in culture. *Development* 1991; 113: 1451-1457.
- (36) Chabot B, Stepheson DA, Chapman VM *et al*. The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. *Nature* 1988; 335: 88-89.
- (37) Geissler EN, Ryan MA, Housman DE. The dominant-white spotting (W) locus of the mouse encodes the c-kit proto-oncogene. *Cell* 1990; 55: 185-192.
- (38) Witte ON. *Steel* locus defines new multipotent growth factor. *Cell* 1990; 63: 5-6.
- (39) Manova K, Bachvra RF. Expresión de c-kit encoded at the W locus of mice in developing germ cells and presumptive melanoblasts. *Dev Biol* 1991; 146: 312-324.
- (40) Mintz B, Russell ES. Gene-induced embryological modifications of primordial germ cells in the mouse. *J Exp Zool* 1957; 134: 207-230.
- (41) McCoshen JA, McCallion DJ. A study of the primordial germ cells during their migratory phase in *Steel* mutant mice. *Experientia* 1975; 81: 589-590.
- (42) Godin I, Deed R, Cooke J *et al*. Effect of the *steel* gene product on mouse primordial cells in culture. *Nature* 1991; 352: 807-809.
- (43) Matsui Y, Toksoz D, Nishikawa S *et al*. Effect of *Steel* factor and leukemia inhibitory factor on murine primordial germ cells in culture. *Nature* 1991; 353: 750-752.
- (44) De Felici M, Dolci S. Leukemia inhibitory factor sustains the survival of mouse primordial germ cells cultured on TM₄ feeder layers. *Dev Biol* 1991; 747: 281-284.
- (45) De Felici M, Dolci S, Pesce M. Proliferation of mouse primordial germ cells in vitro: a key role for cAMP. *Dev Biol* 1993; 757: 227-230.
- (46) Resnick JL, Bixler LS, Cheng L *et al*. Long-term proliferation of mouse primordial germ cells in culture. *Nature* 1992; 359: 550-551.
- (47) Matsui Y, Zsebo K, Hogan BLM. Derivation of pluripotencial stem cells from murine primordial germ cells in culture. *Cell* 1992; 70: 841-847.

- (48) Labosky PA, Barlow DP, Hogan BLM. Embryonic germ lines and their derivation from mouse primordial germ cells. En: *Germline Development, Ciba Found Symp* 1994; 182: 157-178.
- (49) Wartenberg H. Human testicular development and the role of the mesonephros in the origin of a dual Sertoli cell system. *Andrologia* 1978; 10: 1-21.
- (50) Wartenberg H. Development of the early human ovary and role of the mesonephros in the differentiation of the cortex. *Anat Embryol* 1982; 165: 253-280.
- (51) Zamboni L, Upadhyay S. The contribution of the mesonephros to the development of the sheep testis. *Am J Anat* 1982; 165: 339-356.
- (52) Yoshinaga K, Hess DL, Hendrickx AG *et al.* The development of the sexually indifferent gonad in the prosimian, Galago crassicaudatus c. *Am J Anat* 1988; 181: 89-105.
- (53) Wartenberg H. Entwicklung der Genitalorgane und Bildung der Gameten. En: Hinrichsen KV (ed). *Humanembryologie*. Berlín: Springer-Verlag, 1990; 141-756.
- (54) Satoh M. Histogenesis and organogénesis of the gonad in human embryos. / *Anat* 1991; 177: 85-107.
- (55) Handel MA, Eppig JJ. Sertoli cell differentiation in the testes of mice genetically deficient in germ cells. *Biol Reprod* 1979; 20: 1031-1038.
- (56) McCarrey JR, Abbot UK. Chick gonad differentiation following excisión of primordial germ cells. *Dev Biol* 1978; 66: 256-265.
- (57) Merchant-Larios H. Rat gonadal and ovarian organogénesis with and without germ cells. An ultrastructural study. *Dev Biol* 1975; 44: 1-21.
- (58) McCoshen JA. In vivo sex differentiation of congenie germinal cell aplastic gondads. *Am J Obst Gynec* 1982; 142: 83-88.
- (59) Gompers M, Wylie C, Heasman J. Primordial germ cells migration. En: *Germline Development, Ciba Found Symp* 1994; 182: 121-139.
- (60) Escalante-Alcalde D, Merchant-Larios H. Somatic and germ cell interactions during histogenetic aggregation of mouse fetal testes. *Exp Cell Res* 1992; 198: 150-158.
- (61) Wartenberg H. Ultrastructure of fetal ovary including oogénesis. En: Van Blerkom J y Motta P (eds.). *Ultrastructure of human gametogenesis and early embryogenesis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989; 61-84.
- (62) McLaren A. Development of the mammalian gonad: the fate of the supporting cell lineage. *Bio Essays* 1994; 13: 151-156.
- (63) Eppig JJ. Oocyte-somatic cell communication in the ovarian follicles of mammals. *Semin Dev Biol* 1994; 5: 51-59.
- (64) Gondos B. Oogonia and oocytes in mammals. En: Jones RE (ed). *The vertebrate ovary. Comparative biology and evolution*. New York: Plenum-Press, 1978; 83-121.
- (65) Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lon (Biol)* 1963; 58: 417-433.
- (66) van Wanegen G, Simpson ME. *Embryology of the ovary and testis. Homo sapiens and Macaca mulata*. New Haven: Yale University Press, 1965.
- (67) Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Phisiol Rev* 1986; 66: 71-117.
- (68) Byskov AG. Regulation of meiosis in mammals. *Ann Biol Anim Biochim Biophys* 1979; 79: 1251-1261.
- (69) Byskov AG. The role of the rete ovarii in meiosis and follicle formation in the cat, mink and ferret. *J Reprod Fértil* 1975; 45: 201-209.
- (70) Byskov AG Hoyer PE, Westergaard L. Origin and differentiation of the endocrine cells of the ovary. *7 Reprod Fértil* 1988; 75: 299-306.
- (71) Gondos B, Hobel CJ. Germ cells degeneration and phagocitosis in the human fetal ovary. En: Peters H (ed.). *The development and maturation of the ovary and its functions*. Amsterdam: Excerpta Medica Int. Congress Series (267), 1973; 63-76.

- (72) Dvorak M, Tesarik J. Follikulogenese und Eizellreifung. En: Hinrichsen KV (ed.). *Humanembryologie*. Berlin: Springer-Verlag, 1990; 786-793.
- (73) McGuinness MP, Griswold MD. Interactions between Sertoli cells and germ cells in the testis. *Semin Dev Biol* 1994; 5: 61-66.
- (74) Nagamine CN, Taketo T, Koo GC. Morphological development of the mouse gonad in tda-1 XY sex-reversal. *Differentiation* 1987; 33: 212-214.
- (75) Palmer SJ, Burgoynes PS. In situ analysis of fetal prepuberal and adult XXXY chimeric mouse testes: Sertoli cells are predominantly but not exclusively XY. *Development* 1991; 112: 265-268.
- (76) Levy ER, Burgoynes PS. The fate of $X0$ germ cells in the testes of XO/XY and $XO/XY/XYY$ mouse mosaics: evidence for a spermatogenesis gene on the mouse Y chromosome. *Cytogenet Cell Genet* 1986; 42: 208-213.
- (77) Francavilla S, Zamboni L. Differentiation of mouse ectopic germinal cells in extra and perigonadal locations. *J Exp Zool* 1985; 233: 101-109.
- (78) Zamboni L, Upadhyay S. Germ cells differentiation in mouse adrenal glands. *J Exp Zool* 1983; 228: 178-193.
- (79) McLaren A. Sex determination in mammals. *Oxford Rev Reprod Biol* 1991; 13: 1-33.
- (80) Blackler AW. Germ cell transfer and sex ratio in *Xenopus Laevis*. *J Embryol Exp Morph* 1965; 75:51-61.
- (81) Vigier B, Watrin F, Magre S *et al*. Purified AMH induces a characteristic freemartin effect in fetal rat prospective ovaries exposed to it in vitro. *Development* 1987; 700: 43-55.
- (82) Buehr M, Gu S, McLaren A. Mesonephric contribution to testis differentiation in the fetal mouse. *Development* 1993; 777: 273-281.
- (83) McLaren A, Buehr M. Development of mouse germ cells in cultures of fetal gonads. *Cell Diff Dev* 1990; 31: 185-195.
- (84) Monk M, McLaren A. X-chromosome activity in foetal germ cells of the mouse. *J Embryol Exp Morph* 1981; 63: 75-84.
- (85) McLaren A, Monk M. X chromosome activity in the germ cells of Sex-reversed mouse embryos. *J Reprod Fert* 1981; 63: 533-537.
- (86) Hogg H, McLaren M. Absence of a sex vesicle in meiotic foetal germ cells is consistent and XY chromosome constitution. *J Embryol Exp Morph* 1985; 88: 327-332.
- (87) Holliday R. The inheritance of epigenetic defects. *Science* 1987; 238: 163-170.
- (88) Surani MA, Sasaki H, Barton SC *et al*. Germ-line-specific programming of parental genomes for development. *Semin Dev Biol* 1993; 4: 199-206.
- (89) Gubbay J, Vivian N, Economou A *et al*. Inverted repeat structure of the Sry locus mice. *Proc Nati Acad Sci USA* 1992; 89: 7953-7957.
- (90) Burgoynes PS. Y chromosome function in mammalian development. *Adv Dev Biol* 1992; 7: 1-29.
- (91) Ferguson-Smith AC, Sasaki H, Cattanach BM *et al*. Parental origin specific epigenetic modification of the mouse *H19* gene. *Nature* 1993; 362: 751-754.
- (92) Stoger R, Kubicka P, Liu CG *et al*. Maternal specific methylation of the imprinted mouse *Igf2r* locus identifies the expressed locus as carrying the imprinting signal. *Cell* 1993; 75:61-71.
- (93) Allen NP, Norris ML, Surani MA. Epigenetic control of transgene expression and imprinting by genotype specific modifiers. *Cell* 1990; 61: 853-861.
- (94) Ridley RM, Frith CD, Coneally PM. NonMendelian features of the inheritance of Huntington's disease: a possible example of genomic imprinting. *Semin Dev Biol* 1992; 3: 127-137.
- (95) The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.

- (96) Reik W. Genomic imprinting: a possible mechanism for the parental origin effect in Huntington's chorea. *J Med Genet* 1988; 25: 805-808.
- (97) Alien ND, Mooslehner KA. Imprinting, transgene methylation and genotype specific modification. *Semin Dev Biol* 1992; 3: 87-98.
- (98) Silva AJ, White R. Inheritance of allelic blueprints for methylation patterns. *Cell* 1988; 54: 145-152.

El receptor de la hormona antimülleriana

NATHALIE DI CLEMENTE, SANDRINE IMBEAUD,
ISABELLE LAMARRE, NATHALIE JOSSO, RICHARD CATE
Y JEAN-YVES PICARD

Como propuso inicialmente Jost (Jost, 1953), la diferenciación del tracto reproductor fetal es controlada por dos hormonas testiculares distintas. La testosterona, producida por la células de Leydig fetales, es responsable del mantenimiento y diferenciación de estructuras masculinas tales como el pene, el escroto, la próstata y los conductos excretores masculinos. La hormona antimülleriana (AMH), conocida también como sustancia inhibidora mülleriana (MIS) o factor inhibidor mülleriano (MIF), es producida por las células de Sertoli del testículo inmaduro y por las células de la granulosa del ovario postnatal. En los machos provoca la regresión de los conductos de Müller que, en caso contrario, darían origen a los esbozos embrionarios del útero, los oviductos y la parte superior de la vagina. Aparte de su papel en la diferenciación sexual en sentido masculino, la AMH también provoca la masculinización morfológica y la inversión sexual endocrina del ovario fetal, debiéndose el último efecto a la represión de la actividad aromatasa. El gen de la AMH humana, que se sitúa en el cromosoma 19, comprende 2,8 kilobases y se divide en 5 exones. Codifica un homodímero de 140 kilodaltons, unido mediante enlaces disulfuro, que presenta una homología aproximada del 30 por ciento con respecto a otros miembros de los factores de crecimiento y diferenciación de la super familia de los factores de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Josso *et al.*, 1993). Dichas hormonas deben escindirse para alcanzar su actividad biológica, al encontrarse su sitio activo situado en su fragmento carboxilo-terminal. Pero aunque dicho fragmento debe liberarse de la prorregión correspondiente para la activación de todos los miembros de la familia de los TGF- β , el fragmento amino-terminal de la AMH potencia la actividad de su extremo carboxilo-terminal (Wilson *et al.*, 1993).

Dado que el conducto de Müller fetal indiferenciado no puede diseccionarse y sólo responde a la acción de la AMH durante un periodo de tiempo muy corto, y dado que no se dispone de líneas celulares que expresen el receptor de la AMH, para clonar el citado receptor obtuvimos una biblioteca de ADN complementario a partir de ovarios fetales de conejo.

Dicha biblioteca se depuró, seleccionando los fragmentos que guardaban cierta homología con los fragmentos de ADN correspondientes a los receptores de tipo II de los TGF- β (Lin *et al.*, 1992) y de la activina (Mathews *et al.*, 1991). Los factores de crecimiento pertenecientes a la familia de los TGF- β actúan a través de dos tipos de receptores de quinasa de serina/treonina, lejanamente emparentados. Los pesos moleculares y una serie de diferencias estructurales permiten distinguir unos receptores de tipo I y otros de tipo II. Además, aunque los receptores de tipo II son capaces de unirse a su ligando por sí mismos, los de tipo I necesitan que un receptor de tipo I reconozca previamente la hormona (Wrana *et al.*, 1994). Mediante el cribado de la biblioteca de ADNc obtenida a partir de ovarios fetales, realizado con la ayuda de una sonda degenerada que codificaba una secuencia conservada del dominio quinasa de los receptores de tipo II de los TGF- β y de la activina, aislamos 700 clones. Utilizando las técnicas de secuenciación parcial y de análisis de la expresión de Northern, aislamos entre los citados clones el ADNc que codificaba el receptor de tipo II de la AMH de conejo. En los órganos diana de la AMH (el mesénquima de los conductos de Müller y las células de la granulosa de los ovarios fetales y postnatales) y en las células de Sertoli inmaduras se expresan dos isoformas, generadas por un sistema de corte alternativo del exón que codifica la mayor parte del dominio citoplásmico del receptor. Sólo la isoforma de mayor longitud, que codifica una proteína de 569 aminoácidos, es capaz de unirse a la AMH yodada de manera específica, cuando se expresa de forma transitoria en las células COS (di Clemente *et al.*, 1994).

Utilizando el dominio extracelular del receptor de tipo II de la AMH de conejo, clonamos posteriormente el ADNc y el gen del receptor de la AMH humana (Imbeaud *et al.*, 1995). Este último, que se localizó en el brazo largo del cromosoma 12, contiene 11 exones que abarcan más de 8 kilobases. El gen codifica una proteína de 573 aminoácidos, que exhibe una homología de más del 80 por ciento con respecto a los receptores de la AMH del conejo (di Clemente *et al.*, 1994) y de la rata (Baarends *et al.*, 1994). El corte alternativo de un exón, observado en el conejo, no se produce en los tejidos humanos, ya que en las células de la granulosa de la mujer y en los testículos fetales e inmaduros sólo se expresa la forma correspondiente a la secuencia de codificación completa. Una línea celular CHO, capaz de expresar de forma constitutiva el ADNc del receptor humano, permitió determinar el peso molecular del receptor de la AMH, que es de 2,5 nM, en consonancia con la dosis eficaz media (ED₅₀) de la AMH determinada en los bioensayos efectuados con la AMH.

El síndrome de los conductos de Müller persistentes (PMDS), un trastorno familiar que se transmite como un rasgo autosómico recesivo, se caracteriza por la presencia de un útero y de trompas en individuos de sexo masculino que, por lo demás, se encuentran normalmente virilizados. La base molecular que explica la falta de regresión de los órganos derivados de los conductos de Müller es heterogénea: aproximadamente la mitad de los pacientes expresa una cantidad normal de AMH testicular bioactiva o inmunorreactiva, en tanto que el resto presenta un nivel anormal de AMH sérica. Estos últimos poseen alguna mutación en el gen de la AMH. Resulta interesante observar que muchas de dichas mutaciones se localizan en los exones que codifican el fragmento amino-terminal de la AMH, lo que subraya la importancia del citado fragmento.

Entre los pacientes con un nivel normal de AMH sérica y un gen de la AMH normal, en los cuales esperábamos encontrar una mutación en el gen del receptor de la

AMH, la primera mutación que descubrimos consistió en la sustitución de una guanina por una adenina en el sitio donador de corte del segundo intrón del receptor de la AMH. Dicha mutación generaba dos ARNm anormales. Uno de ellos, generado cuando se utiliza un sitio de corte críptico en el segundo intrón, incorpora las 12 primeras bases del segundo intrón al final del segundo exón. El otro ARNm resulta de la utilización del sitio donador de corte del tercer intrón y carece del segundo exón, necesario para la unión con el ligando.

Desde que se descubrió la citada primera mutación, se han descubierto otras ocho mutaciones diferentes: sustituciones, mutaciones de fin de lectura y delecciones, a lo largo de todo el gen del receptor de la AMH (Imbeaud *et al.*, en preparación).

BIBLIOGRAFÍA

- Baarends, WM, van Helmond MJL, Post M *et al.* A novel member of the transmembrane serine/threonine kinase receptor family is specifically expressed in the gonads and in the mesenchymal cells adjacent to the müllerian duct. *Development* 1994; 120: 189-197.
- di Clemente N, Wilson CA, Faure E *et al.* Cloning, expression and alternative splicing of the receptor for anti Müllerian hormone. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1006-1020.
- Imbeaud S, Faure E, Lamarre I *et al.* Insensitivity to anti-Müllerian hormone due to a spontaneous mutation in the human anti-Müllerian hormone receptor. *Nat Genet* 1995; 11: 382-388.
- Josso N, Cate RL, Picard JY *et al.* Anti-Müllerian hormone, the Jost factor. En: Bardin CW (ed.). *Recent progress in hormone research*, vol. 48. San Diego Academic Press, 1993; 1-59.
- Jost A. Problmes of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. *Rec Progr Horm Res* 1953; 8: 379-418.
- Lin HY, Wang XF, Ngeaton *et al.* Expression cloning of the TGF- β type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. *Cell* 1992; 68: 775-785.
- Mathews LS, and Vale WW. Expression cloning of an activin receptor, a predicted transmembrane serine kinase. *Cell* 1991 65: 973-982.
- Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C *et al.* Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the TGF- β superfamily. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 247-257.
- Wrana JL, Attisano L, Wieser R *et al.* Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature* 1994; 370: 341-347.

Mecanismos celulares en la diferenciación sexual cerebral

LUIS MIGUEL GARCÍA-SEGURA

INTRODUCCIÓN

Hormonas sexuales y cerebro

El cerebro tiene un papel fundamental en la regulación de la función reproductora. Estudios en distintas especies de mamíferos han demostrado que en la región del hipotálamo se encuentran localizados grupos neuronales que están muy directamente implicados en la reproducción, ya sea regulando el comportamiento sexual (núcleo ventromedial del hipotálamo) o la secreción hormonal. Uno de estos grupos neuronales lo forman las células productoras del factor de liberación de gonadotrofinas, conocidas con el nombre de células GnRH o células LHRH (de las siglas en inglés para *gonadotrophin releasing hormone* o *luteinizing hormone releasing hormone*, respectivamente). Las gonadotrofinas, producidas por la hipófisis, regulan la secreción de hormonas sexuales por el testículo y el ovario.

Las hormonas sexuales son esteroides que cruzan fácilmente la barrera hemato-encefálica y actúan sobre diferentes poblaciones neuronales. Los receptores de las hormonas sexuales son factores nucleares de transcripción que regulan la expresión de diferentes genes. Entre los grupos neuronales que expresan receptores para las hormonas sexuales se encuentra el núcleo arcuato, una zona del hipotálamo que regula la actividad de las neuronas LHRH y, por tanto, la secreción de gonadotrofinas. De esta forma, actuando sobre las neuronas del núcleo arcuato, las hormonas sexuales regulan su propia secreción.

Existe, por tanto, una compleja interacción entre cerebro y gónadas. Éstas actúan sobre el cerebro con sus secreciones regulando las funciones cerebrales y el comportamiento, pero a su vez el cerebro regula la secreción gonadal. Esta regulación es diferente en cada sexo. En los mamíferos machos adultos se produce una liberación tónica de gonadotrofinas, mientras que en las hembras adultas la secreción de gona-

dotrofinas es cíclica. La secreción cíclica de gonadotrofinas en las hembras está en relación con los ciclos reproductores en este sexo. Por ejemplo, en la rata hembra adulta el estradiol producido por el ovario actúa sobre las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato, las cuales a su vez estimulan la liberación de LHRH. A continuación el LHRH induce la liberación de gonadotrofinas y éstas provocan la ovulación. Las interacciones funcionales entre cerebro y gónadas en el adulto han sido objeto de numerosos estudios, y nuestros conocimientos son, en muchos casos, bastante detallados. Sin embargo, aún no se conoce con precisión cómo se genera durante el desarrollo esta compleja interacción. ¿Cómo se produce la diferenciación sexual de la función cerebral?

Actualmente se acepta que las hormonas sexuales ejercen efectos activadores y efectos organizadores sobre el cerebro (1). Los efectos activadores son transitorios y son los que producen las hormonas sexuales en el cerebro adulto. Los efectos organizadores son aquellos que resultan en modificaciones permanentes de la estructura y función cerebral y ocurren, fundamentalmente, durante el periodo fetal-neonatal. (Este periodo varía según las especies: fetal en primates, perinatal en roedores). Durante este periodo se produce la secreción de testosterona por el testículo. La testosterona llega al cerebro, en donde puede convertirse en estradiol (20). Este pico de secreción de testosterona y su conversión intracerebral en estradiol parecen tener un papel decisivo en el proceso de diferenciación sexual del cerebro. El patrón de diferenciación cerebral de tipo macho, según este esquema, sería el resultante de la acción de la testosterona o de su metabolito estradiol. Aquel de tipo hembra sería el patrón básico de desarrollo, que no sería modificado por la influencia de la testosterona o el estradiol. Según esta teoría, el estradiol producido por los ovarios durante el periodo de diferenciación sexual no llegaría al cerebro, ya que sería retenido por una proteína circulante con alta afinidad para esta hormona.

Las hormonas sexuales afectan la conectividad neuronal

¿Cómo se afecta el desarrollo cerebral en el macho por la acción de la testosterona y el estradiol? Existen evidencias experimentales de que estas hormonas regulan diversos aspectos del desarrollo neuronal en determinadas áreas del cerebro. Por ejemplo, pueden determinar la existencia de un número diferente de neuronas en el adulto (3, 18), actuando durante el desarrollo ya sea como factores tróficos y promoviendo la supervivencia neuronal (2), ya sea favoreciendo la muerte neuronal (18). También pueden afectar el crecimiento de las prolongaciones neuronales, dendritas y axones (17, 29, 30), mediante la inducción de proteínas del citoesqueleto y estabilización de microtúbulos (5, 8). También afectan las conexiones mutuas que estas prolongaciones establecen. Es decir: pueden determinar el número de conexiones sinápticas entre las neuronas y por tanto el patrón de conectividad neuronal (11, 21, 22, 27), el cual, en último término, es la base de la función cerebral.

Estos efectos organizadores de las hormonas sexuales sobre la conectividad cerebral se ejercen, fundamentalmente pero no exclusivamente, en estructuras cerebrales que controlan el comportamiento reproductor o la secreción hormonal. El proceso de diferenciación sexual de la conectividad neuronal ha sido bien estudiado en el núcleo arcuato del hipotálamo de la rata (26). Durante las fases tempranas del desarrollo

postnatal de la rata, el número de conexiones sinápticas axosomáticas (conexiones establecidas sobre el soma de las neuronas) es muy bajo en el núcleo arcuato, aumentando progresivamente hasta alcanzar un máximo hacia el día 20 postnatal. El número de sinapsis axosomáticas es similar en ambos sexos durante los primeros diez días de vida postnatal, pero después el proceso de formación de sinapsis se ralentiza en los machos, de tal forma que a los 20 días las hembras han alcanzado un número de sinapsis muy superior al de los machos.

Esta diferencia sexual en el número de sinapsis no depende del sexo genético, sino de la secreción perinatal de testosterona por el testículo del macho. Esto se ha demostrado extirpando los testículos a ratas recién nacidas. El patrón de desarrollo de sinapsis en estos machos castrados desde el nacimiento es idéntico al de las hembras. También se puede alterar el proceso administrando testosterona a hembras recién nacidas. Estas hembras presentan un patrón de desarrollo sináptico idéntico al de los machos. El número de sinapsis alcanzado a los 20 días de edad postnatal por los machos se mantiene a lo largo de toda su vida adulta, aunque presenta una ligera fluctuación circadiana. Sin embargo, el número de sinapsis en las hembras presenta fluctuaciones muy marcadas asociadas a los ritmos de secreción ovárica que se producen a partir de la pubertad (23).

La secreción de estradiol en la tarde del proestro induce una disminución en el número de sinapsis axosomáticas, que no se recupera hasta un día después, en la tarde del estro (23, 25). Las sinapsis afectadas son inhibitorias y utilizan GABA como neurotransmisor (24). Los efectos hormonales sobre las sinapsis gabaérgicas están probablemente relacionados con el papel de este neurotransmisor como regulador de la secreción de gonadotrofinas. Estos cambios se observan a partir del primer proestro en la rata y están por tanto asociados al inicio de la pubertad. Por otra parte, la existencia de estos cambios sinápticos es inhibida si las ratas hembras son inyectadas con testosterona el día del nacimiento. Por tanto, son una consecuencia del proceso de diferenciación sexual del cerebro. Se plantea aquí de nuevo la cuestión de cuáles son los mecanismos que han podido originar estas diferencias sexuales en el comportamiento de las sinapsis. ¿Qué hace la testosterona en el cerebro de la rata recién nacida para ejercer este efecto latente que se manifestará con el inicio de la pubertad?

¿Cómo se explica el efecto retardado de la testosterona?

La acción perinatal masculinizante de la testosterona sobre el cerebro no se manifiesta hasta el momento en que se alcanza la madurez sexual. Una hipótesis para explicar el efecto retardado de la testosterona sobre el desarrollo de la conectividad neuronal tiene en cuenta la posibilidad de que esta hormona regule los mecanismos de formación y estabilización de los contactos sinápticos. Ya se ha indicado que las hormonas sexuales afectan al crecimiento de dendritas y axones, cuyo crecimiento coordinado es necesario, pero no suficiente, para la formación de los contactos sinápticos. La formación de sinapsis es un proceso complejo que requiere también el reconocimiento específico entre las neuronas, la síntesis y transporte de los componentes moleculares y el ensamblaje de las estructuras subcelulares implicadas en la liberación y recepción del neurotransmisor y, finalmente, la estabilización del contacto establecido.

Las conexiones entre las neuronas no se realizan al azar, sino de acuerdo con un patrón específico que requiere un reconocimiento entre la neurona a contactar y el botón terminal o cono de crecimiento del axón en desarrollo que va a establecer el contacto. Por tanto, una manera posible de influir sobre la formación de contactos sinápticos es mediante la regulación de moléculas de membrana neuronal involucradas en el reconocimiento sináptico (9). Estudios recientes han demostrado que la estructura de la membrana neuronal se encuentra regulada hormonalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo de la rata. Estudios realizados con la técnica de criofractura, que permite la visualización y mapeo inmunocitoquímico de las proteínas integrales de membrana, han demostrado que la composición proteica de la membrana plasmática del soma de las neuronas del núcleo arcuato es diferente en machos y hembras y que esta diferencia sexual es dependiente de los niveles perinatales de testosterona. Es decir que la administración de testosterona a hembras recién nacidas induce un fenotipo de membrana de tipo macho, mientras que la castración neonatal de los machos tiene como consecuencia la aparición de un fenotipo hembra (10, 15, 26). Es importante destacar que este efecto de la testosterona se manifiesta rápidamente, de tal forma que desde el mismo día del nacimiento existe una diferencia sexual en la composición de la membrana neuronal (10). Esta diferencia sexual precede, por tanto, a la llegada de los conos de crecimiento para la formación de sinapsis (26) y podría determinar que se formaran más sinapsis sobre las neuronas de las hembras que sobre las neuronas de los machos.

LA GLÍA: UN ELEMENTO CLAVE EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL CEREBRO

Otro elemento celular muy importante a tener en cuenta en relación con la formación y mantenimiento de las conexiones neuronales es la astrogliía, un tipo de células gliales que regula el desarrollo y la función neuronal. Las prolongaciones de estas células envuelven la superficie neuronal y pueden regular la cantidad de membrana neuronal disponible para la formación de los contactos sinápticos (14, 23, 28). Los astrocitos parecen tener una activa participación en el proceso de diferenciación sexual de la conectividad neuronal en el núcleo arcuato del hipotálamo de la rata. Se ha demostrado que los niveles perinatales de testosterona determinan la densidad de ramificaciones astrogliales en el núcleo arcuato. Además, la administración de testosterona a hembras recién nacidas tiene como resultado un aumento en los niveles de RNA mensajero de la proteína acida de los filamentos gliales (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP) y de los niveles de proteína inmunorreactiva (4). Esta proteína es un constituyente de los filamentos intermedios del citoesqueleto de los astrocitos, y su nivel de expresión es un buen índice del grado de diferenciación morfológica de estas células. La castración neonatal del macho tiene el efecto opuesto sobre la expresión de GFAP.

Los efectos de la testosterona sobre la expresión de GFAP están asociados a la aparición de diferencias sexuales en la cantidad de membrana postsináptica recubierta por prolongaciones astrogliales. Esta cantidad es menor en las hembras y mayor en los machos, es decir está en proporción inversa al número de contactos sinápticos (13). Una vez alcanzada la pubertad, se producen variaciones en los niveles de GFAP

y en el recubrimiento de la superficie neuronal por prolongaciones gliales durante el ciclo estral, en coordinación con los cambios que ocurren en el número de contactos sinápticos (14). Estos resultados sugieren que las modificaciones hormonales en el citoesqueleto de los astrocitos pudieran tener como resultado cambios en la ramificación de sus prolongaciones y en su capacidad para recubrir la superficie neuronal, lo que a su vez determina la cantidad de membrana neuronal disponible para el establecimiento de contactos sinápticos.

Estudios realizados en cultivos primarios de hipotálamo sugieren que el efecto de la testosterona sobre los astrocitos depende, por lo menos en parte, de su conversión en estradiol (16). Además, los estudios *in vitro* indican que el efecto del estradiol sobre los astrocitos sólo se produce si existe un contacto directo de la membrana glial con la membrana neuronal (31). Esto parece ser debido a la presencia en la membrana neuronal de una forma embrionaria de la molécula de adhesión neural (N-CAM) rica en ácido polisiálico. La eliminación del ácido polisiálico de esta molécula bloquea el efecto del estradiol sobre los astrocitos (12). Por tanto, la expresión de una molécula de adhesión específica en la membrana neuronal parece ser necesaria para que el estradiol ejerza su acción sobre la morfología glial. El papel de esta forma embrionaria de la N-CAM parece ser el de facilitar la plasticidad neural, ya sea porque disminuye la adhesión entre las células y la consiguiente estabilización del citoesqueleto y la forma celular, ya sea porque actúa de transmisor de señales intracelulares acoplada a receptores de factores tróficos, como el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) (6, 12). Sea cual fuere su mecanismo, lo interesante es que todo parece indicar que es necesaria una estrecha comunicación entre astrocitos y neuronas para que se produzca la diferenciación sexual de los circuitos neuronales y, por tanto, la diferenciación sexual de la función cerebral. La inducción por la testosterona de diferencias sexuales en la composición de la membrana neuronal durante el periodo de desarrollo cerebral puede ser la causa de las diferencias en el grado de recubrimiento glial que aparecerán posteriormente. Al modificarse el grado de recubrimiento glial se modificaría el sitio dejado libre por la glía para el establecimiento de sinapsis. Esto podría explicar el efecto retardado de la testosterona, que se ejercería primero sobre la membrana neuronal, pero que no se manifestaría hasta el momento en el que las sinapsis comenzaran a formarse.

El posible papel de los factores tróficos sobre la diferenciación sexual del cerebro

Los astrocitos, además de regular la formación de sinapsis mediante el recubrimiento físico de la membrana neuronal, también liberan una serie de factores que pueden modular el crecimiento axonal y dendrítico y la diferenciación neuronal. Hay que destacar que las neuronas y las células gliales producen, además de los neurotransmisores y neuromoduladores clásicos, una serie de reguladores paracrinos que pueden afectar la diferenciación, el desarrollo y la función de las células vecinas. Muchas de estas moléculas son compartidas por los sistemas nervioso, endocrino e inmune, y pueden estar involucradas en la comunicación entre el cuerpo y el cerebro. Un ejemplo de tales moléculas es el factor de crecimiento semejante a insulina tipo I (IGF-I), una citoquina que tiene potentes efectos tróficos sobre las neuronas y la glía en desarrollo y que actúa como neuromodulador en el cerebro adulto. La síntesis de

IGF-I por las neuronas y la glía presenta una regulación asociada al desarrollo y muestra diferencias específicas entre distintas áreas cerebrales. Además, el hígado y otros tejidos producen IGF-I y lo liberan a la circulación general para actuar como una señal hormonal que, entre otras funciones, está involucrada en la regulación neuroendocrina a nivel hipotalámico. El IGF-I participa en la regulación por retroalimentación de la secreción de la hormona de crecimiento, uno de los factores más importantes que controlan el crecimiento y el desarrollo en el animal postnatal. Además, el IGF-I también regula la secreción del LHRH y, por tanto, la liberación de las gonadotrofinas. Las acciones biológicas del IGF-I están mediadas por su receptor y reguladas por proteínas transportadoras (IGFBPs).

Actualmente se está investigando la posibilidad de que las acciones de las hormonas sexuales sobre las neuronas sean mediadas en parte por factores tróficos de tipo peptídico tales como el IGF-I. Otros factores que están siendo estudiados en este sentido son el factor de crecimiento nervioso (NGF), el primer factor con actividad neurotrófica descubierto y el factor de crecimiento transformante- α (TGF- α), un factor que induce proliferación de varios tipos celulares en cultivo.

Existen evidencias de que tanto el IGF-I como el TGF- α pueden participar activamente en el inicio de la pubertad (7, 19). Recientemente se ha localizado inmunorreactividad para IGF-I y TGF- α en los astrocitos y un tipo especial de astroglía presente en el núcleo arcuato y la eminencia media: los tanicitos (7, 19). Estas células de forma alargada contactan por un lado con el tercer ventrículo y emiten una larga prolongación que llega hasta la superficie cerebral. La inmunorreactividad para IGF-I en los tanicitos y astrocitos del núcleo arcuato de la rata aumenta de una forma abrupta con el inicio de la pubertad, existiendo a partir de este momento una marcada diferencia sexual en los niveles de inmunorreactividad, siendo superior en los machos. Esta diferencia sexual es dependiente de los niveles perinatales de testosterona, ya que la administración de testosterona a ratas hembra recién nacidas tiene como resultado que los niveles de inmunorreactividad para IGF-I en la astroglía alcanzan con el inicio de la pubertad niveles similares a los machos.

En las ratas hembras se ha comprobado que la inmunorreactividad para IGF-I en la astroglía del núcleo arcuato aumenta de la mañana a la tarde del primer proestro. A partir de este momento, los niveles de inmunorreactividad para IGF-I en la astroglía se encuentran modulados por las secreciones ováricas, fluctuando durante el ciclo estral. El estradiol aumenta los niveles de IGF-I inmunorreactivo, y la progesterona, cuando se administra junto con el estradiol, inhibe el efecto de esta hormona sobre el IGF-I inmunorreactivo (7). Variaciones similares durante el inicio de la pubertad se han detectado en los niveles de TGF- α en la astroglía del núcleo arcuato (19).

Se desconoce por el momento cuál puede ser el papel del IGF-I y el TGF- α en el proceso de iniciación de la pubertad. Sin embargo, recientes experimentos realizados en nuestro laboratorio sugieren que parte de los efectos del estradiol sobre la supervivencia y diferenciación de las neuronas hipotalámicas pueden estar mediados por IGF-I. Además el IGF-I es un modulador de la neurotransmisión gabaérgica, la cual se encuentra implicada en los mecanismos de regulación de la secreción de GnRH. Por tanto, es posible que la liberación de estos factores por la astroglía pueda afectar la conectividad y función de las neuronas del núcleo arcuato. Por otra parte, estudios en cultivos de hipotálamo de rata en los que se inhibía la expresión del receptor de estradiol mediante la utilización de oligonucleótidos antisentido o se bloqueaba la función

del receptor de estradiol mediante la utilización de antagonistas específicos han demostrado que la acción trófica del IGF-I sobre las neuronas del hipotálamo necesita la presencia del receptor de estradiol. Esto sugiere que, tal y como se ha descrito en otros tipos celulares, los factores tróficos de naturaleza peptídica, cuyos receptores se encuentran a nivel de la membrana celular, pueden activar los receptores de las hormonas sexuales que, como ya se ha indicado al principio de este capítulo, son factores de transcripción que actúan en el núcleo celular modulando la expresión de diferentes genes. Esta interacción entre las vías de señalización intracelular de los factores tróficos de tipo proteico y las vías de señalización intracelular de los esteroides sexuales abren nuevas vías de estudio para investigar los mecanismos de diferenciación sexual del cerebro que deben ser explorados en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Arnold AP, Breedlove SM. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Hormone Behav* 1985; 19: 469-498.
- (2) Chowen JA, Torres-Alemán I, García-Segura LM. Trophic effects of estradiol on fetal rat hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 895-901.
- (3) Chowen JA, Argente J, González-Parra S *et al.* Sexual dimorphism and testosterone-dependent regulation of somatostatin gene expression in the periventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1993; 125: 357-362.
- (4) Chowen JA, Busiguina S, García-Segura LM. Sexual dimorphism and sex steroid modulation of glial fibrillary acidic protein (GFAP) mRNA and immunoreactivity levels in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1995; 69: 519-532.
- (5) Díaz H, Lorenzo A, Carrer HF *et al.* Time lapse study of neurite growth in hypothalamic dissociated neurons in culture: sex differences and estrogen effects. *J Neurosci Res* 1992; 55: 266-281.
- (6) Doherty P, Walsh FS. Signal transduction events underlying neurite outgrowth stimulated by cell adhesion molecules. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 49-54.
- (7) Dueñas M, Luquín S, Chowen JA *et al.* Gonadal hormone regulation of insulin-like growth factor-I-like immunoreactivity in hypothalamic astroglia of developing and adult rats. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 528-538.
- (8) Ferreira A, Cáceres A. Estrogen-enhanced neurite growth: evidence for a selective induction of tau and stable microtubules. *J Neurosci* 1991; 11: 392-400.
- (9) García-Segura LM, Perrelet A. Postsynaptic membrane domains in the molecular layer of the cerebellum: a correlation between presynaptic inputs and postsynaptic plasma membrane organization. *Brain Res* 1981; 321: 255-266.
- (10) García-Segura LM, Baetens D, Naftolin F. Sex differences and maturational changes in arcuate nucleus neuronal plasma membrane organization. *Dev Brain Res* 1985; 19: 146-149.
- (11) García-Segura LM, Baetens D, Naftolin F. Synaptic remodelling in arcuate nucleus after injection of estradiol valerate in adult female rats. *Brain Res* 1986; 366: 131-136.
- (12) García-Segura LM, Cañas B, Párducz A *et al.* Estradiol promotion of changes in the morphology of astroglia growing in culture depends on the expression of polysialic acid on neural membranes. *Glia* 1995; 13: 209-216.
- (13) García-Segura LM, Chowen JA, Párducz A *et al.* Gonadal hormones as promoters of structural synaptic plasticity: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1994; 44: 279-307.
- (14) García-Segura LM, Luquín S, Párducz A *et al.* Gonadal hormone regulation of glial fibrillary acidic protein immunoreactivity and glial ultrastructure in the rat neuroendocrine hypothalamus. *Glia* 1994; 10: 59-69.

- (15) García-Segura LM, Pérez J, Tranque PA *et al.* Sex differences in plasma membrane concanavalin A binding in the rat arcuate neurons. *Brain Res Bull* 1989; 22: 651-655.
- (16) García-Segura LM, Torres-Alemán I, Naftolin F. Astrocytic shape and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity are modified by estradiol in primary rat hypothalamic cultures. *Dev Brain Res* 1989; 47: 298-302.
- (17) Greenough WT, Cártor CS, Steerman C *et al.* Sex differences in dendritic patterns in hamster preoptic area. *Brain Res* 1977; 126: 63-72.
- (18) Guillamon A, Segovia S, Del Abril A. Early effects of gonadal steroids on the neuron number in the medial posterior region and the lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *Dev Brain Res* 1988; 44: 281-290.
- (19) Ma YJ, Junier MP, Costa ME. Transforming growth factor- α gene expression in the hypothalamus is developmentally regulated and linked to sexual maturation. *Neuron* 1992; 2: 657-670.
- (20) MacLusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 1981; 211: 1294-1303.
- (21) Matsumoto A. Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16: 25-40.
- (22) Matsumoto A, Arai Y. Effect of androgen on sexual differentiation of synaptic organization in the hypothalamic arcuate nucleus: an ontogenetic study. *Neuroendocrinology* 1981; 33: 238-242.
- (23) Olmos G, Naftolin F, Pérez J *et al.* Synaptic remodelling in the rat arcuate nucleus during the estrous cycle. *Neuroscience* 1993; 32: 663-667.
- (24) Párducz A, Pérez J, García-Segura LM. Estradiol induces plasticity of GABAergic synapses in the hypothalamus. *Neuroscience* 1993; 53: 395-401.
- (25) Pérez J, Luquín S, Naftolin F *et al.* The role of estradiol and progesterone in phased synaptic remodelling of the rat arcuate nucleus. *Brain Res* 1993; 608: 38-44.
- (26) Pérez J, Naftolin F, García-Segura LM. Sexual differentiation of synaptic connectivity and neuronal plasma membrane in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. *Brain Res* 1990; 527: 116-122.
- (27) Raisman G, Field PM. Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. *Brain Res* 1973; 54: 1-29.
- (28) Theodosius DT, Poulain DA. Activity-dependent neuronal-glia and synaptic plasticity in the adult mammalian hypothalamus. *Neuroscience* 1993; 57: 501-533.
- (29) Toran-Allerand CD. Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro: implications for sexual differentiation. *Brain Res* 1976; 706: 407-412.
- (30) Toran-Allerand CD, Hashimoto K, Greenough WT *et al.* Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus in vitro. III. Effects of estrogen on dendritic differentiation. *Dev Brain Res* 1983; 7: 97-101.
- (31) Torres-Alemán I, Rejas MT, Pons S *et al.* Estradiol promotes cell shape changes and glial fibrillary acidic protein redistribution in hypothalamic astrocytes in vitro: a neuronal mediated effect. *Glia* 1992; 6: 180-187.

Marañón, transgresor de su época

JOSÉ LUIS PINILLOS

De Marañón se ha dicho muchas veces que fue un hombre de su tiempo. Sin duda, lo fue. Pero hay personas que, además de pertenecer plenamente a su época la trascienden, traspasan sus fronteras y entran a formar parte de la siguiente. Gregorio Marañón pertenece, ni que decir tiene, a esta clase de transgresores de su tiempo.

Por supuesto, la palabra transgresión tiene muy malas vibraciones en las lenguas modernas. En la mayoría de éstas, si no en todas, transgredir es lo mismo que quebrantar, violar un precepto, ley o estatuto. Pero no siempre fue así, ni lo es ya tanto hoy en día. En la lengua latina, *transgressus* era un participio de *transgredi* -un verbo compuesto de la partícula *trans*, «más allá» y del verbo *gradior*, ir, andar- que de suyo significaba «traspasar», «cruzar», «ir al otro lado», por ejemplo, de un río. Luego, transgredir cobró un sentido peyorativo y pasó a significar ir más allá de los límites de alguna ley o deber, es decir, violarla. Esta segunda acepción fue la que al final se impuso, y transgredir terminó significando quebrantar cualquier precepto o deber vigente en una sociedad.

Uno de los deberes cuya transgresión se consideró más grave durante muchos siglos fue el que marcaba el comportamiento propio de cada sexo: sobre todo el de la mujer. Las conductas del varón y de la hembra se hallaban definidas en unos términos dicotómicos que restringían enormemente la libertad de la mujer en casi todas las situaciones. En la *Belle Époque*, las cosas se habían suavizado ya un poco en Europa, y la mujer iba invadiendo terrenos hasta entonces reservados al hombre. Pero el descubrimiento de la herencia biológica y el desarrollo de la psicología de los instintos sirvieron para reforzar, sobre todo en los medios conservadores, la idea tradicional de que el destino de la mujer estaba vinculado al de su función reproductora y condición maternal. En nuestro país, esta convicción actuó de banderín de enganche para frenar el avance de las licenciosas costumbres que venían del otro lado de los Pirineos.

Pues bien, cuando los encargados de velar por el orden y las buenas costumbres estaban tan felices con el apoyo que creían haber encontrado en la ciencia para poner de nuevo a la mujer en su sitio, Marañón salió a la palestra en defensa de la libertad, argumentando que la ciencia en modo alguno apoyaba esas doctrinas restrictivas de la

actuación social de la mujer. Como los humanistas del siglo xvi, Marañón estaba persuadido de que los problemas personales no se podían resolver aplicando sin más unas leyes generales, unos principios *urbi et orbi* igualmente válidos para todos en todo tiempo y lugar. A su juicio, aferrarse a esta tesis conducía fatalmente a la falsificación de la verdadera naturaleza humana, abierta siempre a la diferencia y a la creciente complejidad de la vida. Los mismos principios religiosos sobre estas cuestiones, recordaba el ilustre clínico, eran con frecuencia imprecisos y, en última instancia, habían de ser complementados por una casuística.

En otras palabras, apoyándose precisamente en la biología, Marañón puso en claro que las diferencias sexuales del hombre y la mujer comenzaban por no existir y nunca llegaban a ser totales. En un memorable artículo de los años veinte sobre «Biología y feminismo», don Gregorio estropeó la digestión de más de un energúmeno, asegurando no sólo que todos los seres humanos, hembras y varones, éramos originariamente bisexuales, sino que en nuestros respectivos organismos quedaban siempre rudimentos latentes del sexo contrario: masculinos en las mujeres y femeninos en el hombre.

Frente al machismo de la época, Marañón se jugó el prestigio que tenía como médico, sosteniendo que las diferencias de los dos性 no eran tan profundas como se pretendía. Las características y las funciones sexuales primarias no determinaban necesariamente el ámbito de las actividades sociales de la mujer, conforme a unos estrictos roles o papeles que se presentaban como de origen divino y anclados en la biología de los sexos. La verdad es que estos cometidos eran en gran medida obra de la conveniencia y los prejuicios de unas colectividades concretas, que utilizaban la biología *pro domo sua*. De suyo, el carácter heterosexual del comportamiento de la mujer estaba garantizado por la considerable independencia que las funciones sexuales secundarias mostraban, desde el punto de vista biológico, respecto de las funciones primarias, como la gestación. Había limitaciones, por supuesto, pero ni mucho menos las que se decían. En multitud de charlas, conferencias y escritos científicamente fundados, que culminaron en una célebre monografía sobre los estados intersexuales, Marañón demostró la condición porosa, transgresible, de aquellas fronteras supuestamente infranqueables en que se pretendía recluir el comportamiento de la mujer y el de otros seres humanos. En este sentido, Marañón apuntó la posibilidad de una indiferenciación del instinto, capaz de explicar hasta cierto punto las transgresiones de los homosexuales. Ya en plena madurez, en 1953, y en una situación no muy favorable a este tipo de declaraciones, Marañón se dejó decir no sólo que las transgresiones del instinto sexual se repiten y convierten en hábito, sino que la represión que suscitan puede ser a su vez motivos de otras perturbaciones. Marañón, en suma, salió al paso de una doctrina con visos de sagrada y aparente refrendo de la biología, según la cual para la conducta femenina había unos límites muy estrictos que no se podían trasponer sin caer en anatema. Haciendo caso omiso de lo que entonces se tenía por «lógico y natural», Marañón se permitió afirmar que, en determinados supuestos, la transgresión de aquellos límites era, además de lícita, un imperativo moral. Para Marañón no existía el varón puro, ni la hembra pura. Igual que don Francisco Giner y sus gentes de la Institución, Marañón entreabrió las puertas de un mundo de libertad que una sociedad determinada, y no la naturaleza humana, habían cerrado a cal y canto para la mujer, y no sólo para ella.

Por lo demás, Marañón no redujo su lucha contra el *guetto* al campo de la medicina. Refiriéndose al Greco, escribió que en todas las épocas y lugares hay por fortu-

na personalidades humanas que flanquean el gran ejército mentalmente uniformado y disciplinado de los normales. Excepto que en esta zona equívoca de las transgresiones -en el borde del caos, diríamos hoy- es donde surgen los grandes santos y los grandes creadores. Don Gregorio se pronunció también frente a un concepto estático, fosilizado, de la identidad personal. No hay un solo Menéndez Pelayo, decía, como no hay un solo fray Luis de León o un solo Unamuno. Hombres como éstos, como todos, tienen una personalidad, hecha de su verdad absoluta, que sólo conoce Dios, y de diversas verdades relativas, que son lo que nos parece a los demás. Él mismo, historiador y médico eminentes, practicó en vida, y con gran éxito, la transgresión de las fronteras conceptuales con que las disciplinas científicas definían y protegían entonces, ahora cada vez menos, sus respectivos campos privativos. En fin, hoy que tantos muros se están viniendo abajo, la figura de Marañón se alza sobre sus escombros como la de un genial transgresor de las limitaciones de las épocas.

Tres aspectos sociales de la sexualidad

SALUSTIANO DEL CAMPO

El amor posee una considerable importancia estructural en los sistemas sociales y para analizar con rigor sus consecuencias hemos de desprendernos de cualquier tentación de lirismo y ceñirnos a su función en la creación y consolidación de una unión de pareja. El doctor Marañón, en su libro *Tres ensayos sobre la vida sexual*, distingue entre el impulso primario de la atracción entre un hombre y una mujer, que es la *libido* o impulso genital, y el *amor*, que es un fenómeno en gran parte cerebral, pero que tiene raíces tan hondas en el *instinto sexual* que no se puede separar de él. En todo caso, entiende por éste «el conjunto de los fenómenos psíquicos y afectivos suscitados por la energía perpetuadora de la especie» (1).

EL CONTROL SOCIAL DE LA ACTIVIDAD AMOROSA

Los sociólogos han destacado la que William J. Goode llama «importancia teórica del amor» (2), pero describir aquí todos los aspectos de la vida social en los que influye sería excesivo. No está de sobra en cambio recordar que la cuestión va más allá de que el amor sirva o no de preludio inevitable al matrimonio clásico, o simplemente dé lugar a una relación con alguna estabilidad. Incluso esta última requiere que los jóvenes hayan sido socializados para el amor, que en este sentido es una de esas pautas culturales que los humanos se transmiten de generación en generación.

«En la vida no puede faltar el amor», «quien no sabe lo que es el amor no vive de verdad», y otras afirmaciones semejantes son tan corrientes que no vale la pena detenerse en ellas. Mayor interés reviste averiguar cuáles son las condiciones sociales que engendran el amor, porque no creo que nadie niegue que tiene un origen social, relacionado por supuesto con la atracción sexual y al mismo tiempo con un efecto inhibitorio de cualquier actividad de este género, como mantenía Freud, o justificativo de ella, como es característico de la llamada nueva moral sexual. La vis atractiva del amor es, por lo demás, un requisito indispensable en la separación definitiva de los individuos de sus familias de orientación y un gran incentivo para que establezcan las

suyas de procreación, dicho sea valiéndome de la terminología clásica de los sociólogos funcionalistas.

Talcott Parsons (3) ha sido en esto muy perspicaz y ha sugerido que la importancia del amor en las sociedades actuales procede de tres hechos. En primer lugar, de que la cultura juvenil está vertebrada por el eje principal de la emancipación del sujeto de su propia familia. El proceso de independización personal tiene hitos perfectamente identificables, entre los cuales destacan la mayoría de edad, la terminación de los estudios, la obtención del primer empleo y el cambio al estado civil de casado o el inicio de una convivencia marital. Por otro lado, el amor no es tan sólo o sencillamente el elemento cristalizador de la decisión de formar una relación estable de pareja, sino sobre todo el motivo que lleva al individuo a ajustarse a un nuevo papel, el de compañero o cónyuge, que también necesita aprendizaje. Y hay, por fin, que tener en cuenta que en una estructura social compleja la unidad familiar básica, el núcleo constituido por la unión de dos personas de distinto sexo, tiene siempre algo de isla. Antes, o en ciertas capas sociales, formaba parte de extensas redes de parentesco que la arropaban, mientras que ahora sus componentes han de agarrarse literalmente al clavo ardiendo de su amor recíproco, porque el resto es un océano de indiferencia en el que los sociólogos estamos empeñados en redescubrir esa malla sutil a la que llamamos «familia extensa modificada», que apenas basta para disimular la soledad y la precariedad de una relación frágil, amenazada y escasamente apoyada en cimientos económicos sólidos.

Pero los efectos del amor no se agotan en la relación íntima, con mayor o menor dosis de sexo, sino que trasciende a otros ámbitos e instituciones de la sociedad de un modo exuberante, como se comprueba recordando el consumo que origina o el mensaje que sobre él transmiten los medios de comunicación de masas, bien sea en los reportajes de las revistas del corazón o en las sentidas dedicatorias que los autores de libros dedican a sus sufridas esposas.

Para decirlo de otra manera: el amor está presente en todas las sociedades y lo problemático es el grado en el que se encuentra institucionalizado. Donde se le considera irrelevante para la elección de esposo o esposa se da también en las aventuras extra-matrimoniales, en esas grandes pasiones que los literatos describen, o en el cumplimiento de algunas posibles funciones o disfunciones. Desde el punto de vista de la antropología cultural el papel que nuestra civilización asigna al amor es excepcional, porque hasta lo ha erigido en mito (4). Lo cual no supone que en otras esté ausente del cortejo y, en general, de la relación prematrimonial, sino únicamente que no se le adiciona la carga ideológica que supone erigirlo en pilar del noviazgo y del casamiento.

La capacidad de perturbación social de este sentimiento, tan cantado por los poetas y tan indispensable como argumento dramático, es enorme y no hay sociedad que no intente controlarlo de una u otra manera. La libertad de casarse con quien cada uno quiere no implica solamente una conquista de la evolución social, sino también una relajación de los lazos clásicos del parentesco. Por esa razón, en los estratos más ricos de las sociedades incluso avanzadas sigue existiendo la familia extensa, cuyo soporte más firme, como sabían muy bien los pensadores tradicionales, es la existencia de un patrimonio y por ende la necesidad de conservarlo y acrecentarlo. Además, la obtención de fines de orden político a través de enlaces matrimoniales pertenece a la historia de los grandes linajes y llegó a convertirse en un lema de la Casa de los Habsburgo: *O tu felix Austria nube!*

De todo lo cual se desprende lo lógico que resulta que las sociedades donde todo esto importa controlen el brote amoroso antes de que se produzca. Eso es lo que persigue, por ejemplo, el casamiento entre niños o adolescentes, que aún perdura en países con un sistema de castas como la India y, de un modo diferente pero muy eficaz, la delimitación de mercados matrimoniales en las sociedades abiertas del tipo de las occidentales. Este cometido lo desempeñan hoy en parte los colegios selectivos a los que acuden los miembros de determinados grupos sociales, los clubs privados y ciertas fiestas rituales. A él contribuyen asimismo determinadas prácticas y el mantenimiento de algunos valores que no siempre se interpretan de un modo adecuado, como son la supervisión por la ahora trasnochada carabina de las niñas bien de antaño, o el culto de la virginidad, uno de cuyos propósitos latentes era evitar la irremediableidad de un enlace provocado por un embarazo inconveniente. Los adolescentes y los jóvenes de uno y otro sexo transitan así por una etapa muy importante de sus ciclos vitales, asociándose con quienes son, o pueden ser, cónyuges potenciales aceptables de acuerdo con las normas sociales vigentes.

Las modificaciones de este tipo ideal de relación tienen que ver con cambios sociales diversos y de gran amplitud. Algunos son tecnológicos, como el perfeccionamiento y la fiabilidad de los anticonceptivos, que otorgan una seguridad prácticamente completa a encuentros íntimos antes muy arriesgados. Otros son socioeconómicos, como el trabajo de la mujer fuera del hogar, cuyos efectos se dejan sentir fuertemente en su educación, en la liberación de su conducta y en su estrategia de convivencia marital. Otros, en fin, derivan del relativo predominio del mérito sobre la adscripción como criterio principal para ocupar las posiciones más escasas y apetecidas.

Algunos sociólogos (5) estiman que el amor es el instrumento mediante el cual, en último término, se induce a los individuos a asumir y desempeñar los roles, a menudo sacrificados, de marido y esposa, constituyendo las familias conyugales que siguen desempeñando las importantes funciones que aún les corresponden entre nosotros. En cierto modo, en un mundo que exige y prima la racionalidad, se institucionaliza la irracionalidad que es el «amor romántico», porque el sistema solamente seguirá funcionando si los individuos se muestran dispuestos a subordinarse a valores que a veces chocan de un modo frontal con los de nuestra civilización industrial materialista.

LA SEPARACIÓN ENTRE SEXUALIDAD Y PROCREACIÓN

En el proceso de deconstrucción de la familia del que me he ocupado recientemente en otro lugar (6), una de las disociaciones más importantes ha sido efectuada entre la actividad sexual y la procreación, cuya vinculación natural ha roto la disponibilidad casi universal de anticonceptivos seguros y cómodos de usar. Por esta causa, ahora importan más al hacer uso del sexo los medios y el proceso que las consecuencias, y tanto la actividad sexual como el matrimonio y el parentesco se han visto sometidos a una nueva definición social.

Pero empecemos por el principio. En el punto inicial de la evolución que voy a describir se encuentra la separación entre el hogar y el lugar de trabajo, uno de cuyos efectos más importantes es el de arrebatar al patriarca y patrón el control de los recur-

sos económicos, reduciendo por consiguiente su autoridad. A éste se le añade la libertad de elección de cónyuge, que en adelante se hará sin intervención ni del patriarca ni del grupo de parentesco y que convertirá a los hijos en el centro de atención del matrimonio y sobre todo de la mujer, sentando con ello las bases imprescindibles de la subsiguiente disminución de la natalidad, según las interpretaciones historicistas de Aries y de Nock.

Este último autor establece una secuencia precisa de disociaciones, a partir de la configuración de sendas esferas de acción de maridos y mujeres y en consonancia con una división sexual de tareas, dentro y fuera de la familia, inexistente antes de la Revolución Industrial. Se trata de las separaciones del ejercicio del sexo y de la procreación, del acto sexual y de la concepción, del sexo y del matrimonio, de la procreación y del matrimonio y de la concepción y de la paternidad (7).

En la Europa decimonónica a la mujer le incumbían en exclusividad los deberes de tener y cuidar los hijos y de ser una buena esposa. En materia de sexualidad predominaba en Inglaterra, desde donde pasó al continente, el ideal Victoriano de la doble medida, una laxa y permisiva para el hombre y otra estricta y puritana para la mujer. En ese contexto, la paternidad formaba parte integral del matrimonio, si bien la fecundidad empezó a descender ya a mediados de siglo, a causa primero de las aspiraciones de ascenso social de las clases medias inglesas y más tarde por el contagio a todas las parejas, así como por la difusión del conocimiento y del uso de los anticonceptivos, que fue una consecuencia imprevista y no deseada del procesamiento de los llamados neomalthusianos (8).

Cuando la natalidad comienza a limitarse voluntariamente, se interioriza la creencia de que la sexualidad y la reproducción no están ya ligadas de un modo necesario y se empiezan a redefinir, tanto la paternidad como la maternidad, como opciones cuyo control depende de la voluntad de los individuos. De acuerdo con lo que indica Nock, la variedad de las técnicas anticonceptivas utilizadas durante la segunda mitad del siglo XIX en Estados Unidos era impresionante y comprendía algunas recetadas por los médicos junto a las tradicionales del *coitus interruptus* y de la abstinencia. Pruebas de ello son la Ley Comstock de 1873, que prohibió la distribución de anticonceptivos y de información sobre ellos a través del servicio de correos, así como el dato de que al iniciarse el siglo XX todas las formas de anticoncepción y el aborto eran ilegales en los Estados Unidos.

La extensión de la jurisdicción de los médicos al aborto y a todos los medios anticonceptivos trajo consigo una restricción de su uso, pero se fue difundiendo simultáneamente la noción de que se trataba de un asunto cuyo control correspondía a los individuos interesados y que estaba sometido tanto a la corriente imparable de la secularización de la vida como a la cultura capitalista doméñadora de las fuerzas de la naturaleza a través de la tecnología. La resistencia conservadora en este terreno resultó derrotada por un conjunto de fuerzas a las que se sumaron los movimientos feministas de la época, de modo que a finales del siglo XIX la expresión *control de la natalidad* era ya de uso común y la actividad sexual y la procreación habían dejado de considerarse vinculadas de una manera inextricable.

Antes de 1960, como lo demuestra el clásico artículo de Kingsley Davis y Judith Blake acerca de las variables intermedias que influyen en la fecundidad humana, prácticamente todos los métodos de control de la natalidad estaban relacionados con el acto sexual (9). A fines de esa década, el campo de los anticonceptivos estaba ya

dominado por la píldora, cuya difusión en el ámbito de los países desarrollados fue rapidísima. En 1970 el 57 por 100 de todas las parejas americanas utilizaban métodos anticonceptivos que no tenían relación directa con el acto sexual, como la píldora, el dispositivo intrauterino y la esterilización.

Desde ese momento la relación sexual pasó a ser considerada imprescindible para conseguir la compenetración psicológica y la intimidad entre los esposos, o como una forma de fruición para los no casados, o como un medio para desarrollar o culminar una relación interpersonal más profunda, pero siempre ajena al objetivo antes dominante de la procreación. Fueron justamente la idea de proteger la intimidad y el derecho a que ésta sea respetada los factores que condujeron al levantamiento de la prohibición de emplear anticonceptivos, primero en la sociedad norteamericana y, más tarde, en el resto de las sociedades industriales avanzadas.

El convencimiento de que la actividad sexual pertenece de lleno a la esfera privada del individuo es una innovación revolucionaria del siglo XX. Nunca había sido considerada así, y no por su naturaleza, sino por sus consecuencias. Porque a través de ella se engendraban los hijos y se hacía posible la continuación de la sociedad; porque originaba derechos civiles y económicos, y porque era indispensable para la transmisión del legado cultural. Lo cual, dicho sea de paso, sirvió como base a la configuración del matrimonio como una institución de derecho público en la sociedad romana.

Al transformarse el nacimiento de los hijos en una opción de consumo, como tantas otras, la interferencia de la comunidad sobraba, y éste fue uno de los fundamentos de hecho de la sentencia del Tribunal Supremo de los Estados Unidos al legalizar el aborto en 1973. En 1900 estaba prohibido por considerarse contrario a las normas de la vida civilizada, a pesar de que históricamente ha sido, junto con el infanticidio, el método más usado en el control del crecimiento de la población. Ni siquiera la creencia de que la vida humana es sagrada y lo más digno que hay de salvaguarda ha logrado la erradicación del aborto o la renuncia total a su práctica en las sociedades donde está permitido o despenalizado, a pesar de la vigencia de que goza en el mundo desarrollado el ecologismo y el fervor con el que se acoge cualquier iniciativa favorable a la naturaleza, es decir, a la conservación y a la intangibilidad del medio.

Por supuesto, siempre ha habido actividad sexual pre y extramatrimonial, y el arte y la literatura universal de todos los tiempos así lo reflejan (10); pero la realidad es que en Occidente el comportamiento sexual ha cambiado mucho en las últimas décadas, a causa sobre todo de la difusión y aceptación de experiencias realizadas en los años veinte. En esa década ocurrió, según los expertos, la verdadera revolución sexual, y lo que ha acontecido en los años sesenta y posteriores ha sido sencillamente su generalización a toda la población. Una mayoría creciente empezó a manifestarse abiertamente a favor de la proposición de que, si dos personas se aman, nada tiene de malo que mantengan relaciones sexuales. Y análogamente sucede con la etapa prematrimonial, cuando se las considera como prenda y garantía del amor que va a presidir la futura vida de la pareja.

Tal modo de conducirse no se da sólo ni principalmente entre los que no están casados, sino que es más frecuente todavía entre los que lo han estado. La práctica del sexo se ha independizado legal y socialmente del matrimonio, cuyo contenido y contornos han sido objetos de nuevas definiciones. Ya no es el recinto para el ejercicio en exclusiva de la actividad sexual entre un hombre y una mujer, y así se traslucen en la supresión del adulterio como causa de divorcio y en la exigencia del consentimiento

mutuo para obtenerlo. La disociación de la actividad sexual y el matrimonio se transforma, así, en un corolario de la previa y ya comentada entre la actividad sexual y la procreación. Todo lo cual, huelga la insistencia, repercute en la familia y especialmente en la paternidad.

Han desaparecido en casi todas las sociedades industriales avanzadas el estigma y los perjuicios que acompañaban a la condición de los hijos ilegítimos, y esto es justo, desde luego, porque nadie debe ser penalizado por su nacimiento. No pocos autores mantienen, sin embargo, que estas medidas y otras que las acompañan empujan a que se corcibán y tengan hijos fuera del matrimonio, objetando sobre todo que animan a que se implanten nuevas creencias morales y culturales, aunque sin oponerse a que el Estado de Bienestar preste una atención económica especial a los hogares monoparentales encabezados por mujeres, porque constituyen una parte demasiado grande de los más pobres (11).

El rechazo de los progenitores a casarse, cuando se produce, los aleja simbólicamente de la procreación y ésta pasa poco a poco a ser asunto de la mujer. Por lo menos de aquellas mujeres que no son, o no son tan, tradicionales y rechazan que las diferencias no biológicas entre los sexos sean innatas, y no están en consecuencia dispuestas a renunciar total o parcialmente a tener éxito en sus propias carreras profesionales (12).

Pero hay algo más decisivo aún en el proceso de la disociación de la procreación y de la actividad sexual, que lleva también a una redefinición de la primera, que es la aplicación de la tecnología a la gestación completa y no solamente a la concepción de un ser humano. La combinación de la inseminación artificial, la transferencia de embriones y el recurso a las madres sustitutas ha disociado tanto la procreación de la actividad sexual que ha enturbiado la identificación legal de la paternidad y de la maternidad. No se sabe ya si ambas dependen primariamente de la genética, de la gestación o de la titularidad social.

A mi juicio, no se ha prestado la atención que merecen a algunas repercusiones sociales de gran trascendencia, atribuibles a la procreación sin contacto sexual directo. En algunas leyes sobre la fertilización *in vitro*, como la española, las mujeres solteras pueden ser fecundadas artificialmente si lo desean, y una proporción no desdenable de las que se encuentran en este caso son lesbianas. Esto hace posible no ya que una persona pueda ejercer sin escándalo su propia opción sexual, algo que admiten la legislación y la jurisprudencia, sino que se extienda en el seno de una sociedad una subcultura homosexual proselitista, que es cuestión que exige un debate abierto, o por lo menos que no debe consolidarse sin haberse recabado para ella un consentimiento democrático expreso. El hecho de que alguna directriz o recomendación emanada de la Unión Europea haya solicitado esta tolerancia, no ha conseguido que sea aceptada por todos los países miembros y ni siquiera por Suecia. Hasta ahora la hemos recogido el Reino Unido y nosotros.

LA ORGANIZACIÓN SOCIAL DE LA SEXUALIDAD

La investigación científica de la sexualidad estuvo dominada en su fase inicial por el enfoque biológico. Arrancó de la publicación en 1859 de *El origen de las especies* de Darwin y también se benefició de la actitud intelectual creada por la Ilustra-

ción, que promovió su estudio separado de la moral. Entre 1875 y 1925 trabajaron y publicaron sobre la sexualidad autores importantes como Kraft-Ebing, Freud, Hirschfield y Havelock Ellis, por citar solamente algunos. Aunque eran médicos, sus escritos abarcaron aspectos muy amplios del tema. A todos los cita el doctor Marañón en su obra *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales* (1929), donde tampoco se olvidaron las aportaciones de representantes de otras disciplinas (13).

Kraft-Ebing, en su *Psychopatia Sexualis* (14), que describió principalmente lo anormal y peligroso, acompañándolo de juicios moralizadores y fuertemente críticos, fue el primero que recopiló historias de caso de personas cuya vida sexual divergía de lo que prescribían las normas de la época. Havelock Ellis y Hirschfield, que se caracterizaron en cambio por su simpatía hacia los comportamientos que se alejaban de lo normal, padecieron ellos mismos algunos problemas sexuales. Ambos sobrepasaron en sus trabajos los confines de la medicina y de la biología, aunque coincidieron en hacer un gran uso de las historias clínicas.

La obra capital de Ellis es un estudio muy vasto, que recurre a la historia, a la medicina, a la filosofía, al derecho y a la literatura y bordea la sociología, interesándose por las orientaciones sexuales, los condicionamientos de la conducta sexual, el origen de los códigos morales y otros asuntos semejantes (15). Hirschfield encabezó un movimiento contrario a las leyes que castigaban la homosexualidad, fundó y dirigió un instituto para la investigación de la sexualidad y fue también fundador y primer presidente de la Liga Mundial para la Reforma Sexual, a la que pertenecieron Bertrand Russell y otros famosos personajes.

Por su parte, la influencia de Freud fue tan grande que a ella se debe la canalización de estos estudios hacia el psicoanálisis y, como consecuencia, la relegación a un segundo plano de las incipientes orientaciones sociológicas de los autores anteriormente citados. La atención se concentró así en el análisis en profundidad de los individuos, descuidando las relaciones entre sus comportamientos y la estructura social y especialmente con algunas de sus dimensiones básicas, como la clase social, la educación y las creencias religiosas.

El campo de la investigación de la sexualidad estuvo, pues, enseñoreado durante bastante tiempo por la biología y principalmente por Freud, si bien algunos antropólogos sociales, como Frazer, Westermarck, Malinowski y Sumner, también hicieron aportaciones importantes. Todos ellos se ocuparon de la organización social de los pueblos primitivos y, por tanto, de la familia y del parentesco, de modo que acabaron desembocando en el estudio del incesto, de la endogamia y de la exogamia, de los ritos de pubertad y de otras cuestiones de índole sexual.

No deja de ser paradójico que los sociólogos pudieran entonces investigar sobre los comportamientos sexuales de los pueblos primitivos, como fue el caso de Sumner, y no sobre el de los habitantes de las ciudades modernas. Edward Sagarin (16) cita dos sugerentes obras de William I. Thomas (17) y Georgene H. Seward (18), cuyos títulos respectivos, *Estudios sobre la Psicología Social de la sexualidad y Sexualidad y orden social*, no respondían a sus contenidos verdaderos y dan testimonio de la ausencia de la sociología de este campo de estudio.

Dentro de este periodo se registraron algunas investigaciones de carácter sociológico, aisladas y no demasiado importantes, sobre todo en criminología y en lo que entonces se llamaba desorganización social. Cercano ya del inicio de la Segunda Guerra Mundial aparecieron los excelentes trabajos de Kingsley Davis sobre la pros-

titución, la ilegitimidad y los celos que, aunque no se basaban en datos empíricos, constituyeron el intento más serio realizado hasta aquel momento de entender la naturaleza de las mores sexuales en términos de la estructura social, tal y como ésta era concebida por el enfoque funcionalista (19).

La segunda gran etapa de la investigación científica de la sexualidad, que protagonizará la Sociología, se abrió con la decisiva contribución de un biólogo, Alfred C. Kinsey, en cuyo equipo no figuraba ni un solo sociólogo. Él creó el Instituto para la Investigación de la Sexualidad, hoy llamado Instituto Kinsey, cuyas obras sobre el comportamiento sexual masculino (1948) y sobre el comportamiento sexual femenino (1953) obtuvieron una enorme difusión y le dieron una fama muy merecida (20). Desde entonces, los estudios sociológicos sobre la sexualidad han proliferado tanto que solamente me referiré aquí a algunos cuya cita considero indispensable.

El Instituto Kinsey entrevistó oralmente a millares de personas acerca de sus vidas sexuales y las disciplinas científicas que más influyeron en su metodología fueron la biología, la psicología conductista y la sociología. El primero de los volúmenes citados contiene el análisis de 5.300 historias de caso y el segundo el de 5.940. En uno y otro, Kinsey se preocupó tanto de la validez como de la representatividad muestral, aunque ésta resultó ser uno de los puntos más débiles de su investigación (21). Tampoco le faltaron reproches de renombrados científicos sociales sobre otros aspectos, como los de Margaret Mead, Gorer y Simpson (22). De ellos acaso el más justificado sea el de que estudia un número demasiado grande de presos y que no es presumible que las vidas sexuales de éstos sean representativas de las de las personas de su misma edad, condición social y educación que jamás perdieron su libertad.

Desde la perspectiva del presente, Sagarin (23) resume las principales aportaciones de Kinsey en cinco puntos: 1) la respetabilidad que su enfoque, su metodología y sus resultados han acabado otorgando a la investigación sobre la sexualidad; 2) su demostración de que era posible obtener de la gente datos sobre su actividad sexual y comprobar si decían o no la verdad, gracias al desarrollo de unas técnicas especiales de construcción y prueba de consistencia de los cuestionarios; 3) la introducción del concepto de *continuum* para determinar el grado en el que las personas son homosexuales o heterosexuales, del cual se pueden encontrar antecedentes en Hirschfield y, más cerca de nosotros, en *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*, de Marañón; 4) la demostración de que no solamente hay comportamientos sociales diversos, sino también de que aún sus formas más inusuales son practicadas por grupos de personas más numerosos de lo que hasta ese momento se creía; 5) el debilitamiento cuando no la destrucción de estereotipos y prejuicios de gran aceptación popular en Estados Unidos.

Sagarin ha expresado tan bien lo que Kinsey ha representado para la investigación de la sexualidad que no me resisto a citarlo extensamente: «*Después de Freud*, se analizaban, se profundizaban y se estudiaban el simbolismo del sexo, el inconsciente y los mecanismos y consecuencias de la sublimación y de la represión. Era el momento de los psicoanalistas y de otros estudiosos orientados también a la terapia y ayudados por los hombres de letras. *Después de Kinsey*, se contaba: quién, cuántas veces, con quién, donde, por qué, y a veces se añadía el punto de vista del sujeto sobre sí mismo y sobre sus socios. Había llegado el momento del estudio sociológico del sexo, que ha producido décadas de trabajos importantes» (24).

En la fase que sigue merece una mención destacada la obra de Masters y Johnson (25) que, aunque muy influida por Kinsey, vuelve de lleno a la biología. Atrajo la

atención de los sociólogos no solamente por haber utilizado también entrevistas, sino por haberse valido de la observación directa y, sobre todo, por haber contribuido a derribar algunas barreras más de las muchas que se han opuesto desde siempre a la investigación de la sexualidad. Además, vio la luz en la década de los años sesenta, que se caracterizó precisamente por la revolución sexual manifestada en la discusión abierta de estos temas y en la exposición de cuanto se relaciona con ellos, así como también por la protesta juvenil que en este punto concreto puso en tela de juicio la moral convencional y aplicó la política de la confrontación al universo de lo erótico. En este proceso, sin embargo, se perdió el amor, se evaporó el compromiso y se redujo el sexo al proceso biológico que Kinsey cuantificó y Masters y Johnson estudiaron.

Hasta los años noventa no se puede hablar de una nueva etapa. En 1993 aparece el estudio de Spira *et al.* en Francia (26), y en 1994 los de Wellings *et al.* en Gran Bretaña (27) y los de Laumann *et al.* en Estados Unidos (28). Todos se distinguen por haber sido proyectados y realizados para responder a la aparición y difusión del SIDA y todos también, a diferencia de los mencionados antes, utilizan muestras estocásticas.

Finalmente dedicaré alguna atención al libro de Laumann *et al.*, por ser muy amplio y por referirse a una sociedad cuya sexualidad ha sido investigada múltiples veces a lo largo del siglo XX. Precisamente por eso vale la pena mencionar de entrada dos de sus resultados. El primero consiste en que, frente a lo hallado por Kinsey y luego repetido hasta la saciedad en muchos sondeos para la prensa y otros medios, los americanos han podido comprobar que sus comportamientos son más «normales» de lo que se les había inducido a creer.

El segundo es que, aunque deliberadamente no fue concebido como una investigación sobre el SIDA (29), por lo que luego diré, sus resultados son muy útiles en este aspecto. Demostró, frente a Catania *et al.*, que era más elevado el número de los expuestos a la probabilidad de contraer la enfermedad a través de contactos múltiples, 16,9 por 100 frente al 7 por 100, entre la población estadounidense blanca de 18 a 59 años de edad, que había mantenido relaciones sexuales con dos o más personas en los últimos doce meses.

Lo fantástico de este dato es que, como narran los propios autores, la encuesta les fue encargada inicialmente por el Departamento Federal de Salud y Servicios Humanos del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD), con plena conciencia de la posición intelectual de los autores del proyecto, que se cifraba en que la mejor manera de entender el SIDA pasa por comprender el comportamiento sexual en su globalidad. El escándalo desatado por algunos políticos conservadores a la hora de circular el cuestionario hizo que el NICHD retirara la financiación comprometida contractualmente y que ésta fuera sustituida por la aportada por siete fundaciones privadas y por la ayuda inestimable y en algunos momentos crucial del NORC (National Opinión Research Center), de la Universidad de Chicago, que realizó los trabajos de campo.

El título mismo de *Organización social de la sexualidad* revela la intención de los autores de enlazar con múltiples esfuerzos anteriores, aceptando que el sexual es un tipo de comportamiento socialmente estructurado, cuyas distribuciones de frecuencias son comparables entre los diversos grupos de sexo, edad, etnia, residencia y niveles de educación, así como también internacionalmente. La riqueza de su contenido es tal que solamente me es posible ya destacar tres puntos concretos de él.

Uno se refiere a su marco teórico que, a diferencia de los estudios de los otros períodos, es muy rico y explícito porque utiliza tres enfoques. El primero es el de la guía o programa de la conducta sexual, planteado inicialmente por Gagnon (30), que se asienta sobre las proposiciones de que las modalidades del comportamiento sexual están definidas culturalmente, aunque pueden adquirirse o cambiarse por otras a lo largo de la vida; que los efectos de los impulsos instintivos son bastante menores que los de las prescripciones sociales, y que no se es prisionero de la propia cultura ni en éste ni en ningún otro punto (31). Es decir que este enfoque conjunta dos niveles de significado, el cultural y el psíquico, que no siempre se han considerado simultáneamente.

La teoría de la elección, por su parte, nos dice cómo escogen los individuos entre las posibilidades de que disponen, según el modelo que los economistas han difundido con tanto éxito. Para ello es preciso fijarse objetivos, que en este caso pueden ser el placer sexual mismo, la satisfacción emocional, la procreación y la buena reputación. A través de este enfoque se aprecia la propensión a mantener relaciones estables y a no cambiar de compañía sexual con frecuencia. Los autores se refieren, además, a la necesidad de recurrir al capital social para culminar las relaciones que se inician y acaban concluyendo que esta teoría promueve la articulación de las elecciones privadas con sus repercusiones públicas.

Por último, se hace uso de la teoría de las redes sociales explicando cómo es mayor la probabilidad de que se den relaciones de este tipo entre personas de similar edad, raza, educación, religión y vecindad. «En suma -escriben-, las relaciones sexuales difieren mucho de otras en cuanto a los tipos de intercambios y ello lleva a formular predicciones diferentes sobre la ocurrencia de relaciones sexuales entre personas con características sociales diferentes» (32).

Estos tres enfoques son complementarios, porque mientras la teoría del guión o del programa de conducta sexual se centra en la estructura de los acontecimientos, la teoría de las redes lo hace en la de las relaciones interpersonales y, a su vez, las redes sociales conforman, facilitan o condicionan, las decisiones de los individuos. Por otro lado, las más difíciles de conciliar entre sí son las teorías del guión y de la elección personal porque parten de concepciones diferentes de los mecanismos que rigen los comportamientos individuales.

Un segundo aspecto que es digno también de ser reseñado aquí es el que se refiere a las orientaciones normativas hacia la sexualidad que, una vez más, aparecen compendiadas en tres básicas: la tradicional, propia de aquellos que creen que el sexo no debe usarse contraviniendo las normas morales de la cultura a la que se pertenece; la relacional, que mantiene que la actividad sexual es aceptable siempre que se produzca en el contexto de una relación afectiva intensa y estable, y la hedonística, cuyo único requisito es el consentimiento de los adultos que participan en ella.

Y deseo terminar haciendo honor al título general de estas jornadas y recogiendo algo de lo que la obra que comento contiene sobre la homosexualidad que, habiendo sido sistemáticamente considerada como mala por los entrevistados en las encuestas realizadas entre 1972 y 1991, ha logrado en el último cuarto de siglo aumentar su visibilidad y obtener más apoyo para su legitimación. Una de las grandes ironías de este estudio consiste en que fue atacado por los senadores y congresistas de extrema derecha porque, según ellos, tenía como fin legitimar la homosexualidad y demostrar lo muy extendida que estaba. Ellos rechazaban la creencia, entonces tan común en

Estados Unidos que se consideraba un mito, de que el 10 por 100 de la población era homosexual, pese a no coincidir con lo descubierto por Kinsey, pero temían que el estudio le sirviera de propaganda y colaborara a que la proporción subiera hasta el 20 por 100 (33).

Los autores aplicaron nada menos que cinco medidas diferentes para estimar la incidencia de este comportamiento y, según los resultados de todas ellas, resultó ser menos frecuente de lo anticipado: entre un 1,4 por 100 como mínimo y algo más de un 4 por 100 entre las mujeres y entre un 2,8 por 100 y un 9 por 100 entre los hombres. Cifras, por lo demás, no muy diferentes de las de los estudios mencionados de Gran Bretaña (entre el 0,4 por 100 y el 3,4 por 100 entre las mujeres y entre el 1,1 por 100 y el 6,1 por 100 entre los hombres) y de Francia, donde las proporciones para los hombres oscilaban entre el 1,1 por 100 y el 4,1 por 100.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Marañón G. *Tres ensayos sobre la vida sexual*, 5.^a ed. Madrid: Biblioteca Nueva, 1929; 219.
- (2) Goode WJ. The theoretical importance of love. *American Sociological Review* 1959; 24: 38-47.
- (3) Parsons T. Age and sex in the social structure of the United States. *American Sociological Review* 1942; 7: 604-616.
- (4) Beigel HG. Romantic love. *American Sociological Review* 1951; 16: 326-334.
- (5) Greenfiel SM. Love and marriage in modern America: a functional analysis. *The Sociological Quarterly* 1965; 6: 361-377.
- (6) Del Campo S. *Familias: Sociología y política*. Madrid: Editorial Complutense, 1995; 27-38.
- (7) Nock S. The separation of sex, generation and genetics from parenthood. *The Tocqueville Review* 1989/1990; X; 113-134.
- (8) Banks JA. *Prosperity and parenthood*. New York: Routledge and Kegan Paul, 1954.
- (9) Davis K, Blake J. Social structure and fertility: an analytic framework. *Economic Development and Cultural Change* 1956; 4(3): 211-235.
- (10) Young W. *Eros denied. Sex in Western society*. Nueva York: Grove Press, Inc., 1964.
- (11) Garfinkel I, McLanahan SS. *Single mothers and their children. A new American dilemma*. Washington: The Urban Institute Press, 1986.
- (12) Nock, *op. cit.*, p. 127
- (13) Marañón G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*, 2.^a ed. Madrid: Morata, 1930. (En la página 261 se cita la obra de Quintiliano Saldaña: *Siete ensayos sobre sociología sexual*, Madrid, 1928.)
- (14) Von Kraft-Ebing R. *Psychopathologia Sexualis*. Stuttgart, 1886. (Hay eds. en inglés de 1906, 1922 y 1965.)
- (15) Ellis H. *Studies in the psychology of sex* (publicados entre 1896 y 1928 y reimpresos en dos volúmenes en 1936 por Random House, Nueva York).
- (16) Sagarin E. Sex Research and Sociology: Retrospective and Prospective. En: Henslin JM, Sagarin E (eds.). *The sociology of sex*. Nueva York, Schocken Books, 1978; 254-255.
- (17) Thomas WI. *Sex and society: Studies in the social psychology of sex*. Chicago: University of Chicago Press, 1907.
- (18) Seward GH. *Sex and the social order*. Nueva York: McGraw-Hill, 1946.
- (19) Kingsley Davis. The sociology of prostitution, *American Sociological Review* (núm. 2, 1937, pp. 744-755); Illegitimacy and the social structure», *Am J Sociol* (núm. 45,

- sept. 1939, pp.215-233); Jealousy and sexual property, *Social Forces* (núm.14, marzo de 1936; 395-405).
- (20) Kinsey AC, Pomeroy WB Martin CE. *Sexual behaviour in the human male*. Filadelfia. Saunders W.B. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE, Gebhard PH. *Sexual behaviour in the human female*, Filadelfia, W.B. Saunders, 1953.
- (21) Cochran WC, Mosteller F Tuckey JW. *Statiscal problems of the kinsey report on sexual behavior in the human male*. New York, American Statistical Association, 1954.
- (22) Consultar referencia 16: p. 258.
- (23) Consultar referencia 16: pp. 260-261.
- (24) Consultar referencia 16: pp. 262-263.
- (25) Masters WH, Johnson VE. *Human sexual response*. Boston: Little Brown and Co., 1966.
- (26) Alfred Spira *et al.* *Les comportements sexuels en France*. Paris: La Documentation Française, 1993.
- (27) Wellings K, Field J, Johnson A *et al.* *Sexual behavior in Britain: The National survey of sexual attitudes and lifestyles*. Nueva York: Penguin, 1994.
- (28) Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT *et al.* *The social organization of sexuality. Sexual practices in the United States*. Chicago: The University of Chicago Press, 1994. (Al mismo tiempo se publicó otro volumen paralelo pero con propósitos divulgadores de Michael RT, Gagnon JH, Lauman EO *et al.*, *Sex in America*, Boston: Little, Brown, 1994.)
- (29) Catania JA, Coates TJ, Stall R *et al.* Prevalence of AIDS-related risk factors and condom use in the United States. *Science* 1992; 258: 1101-1106.
- (30) Gagnon JH. *Sexual conduct: The social sources of human sexuality*. Chicago: Aldine, 1973.
- (31) MailerN. *The prisoner of sex*, Londres: Weidenfeld and Nicholson, 1971.
- (32) Consultar referencia 28, p. 18.
- (33) Consultar referencia 28, pp. 292-297.

Los caracteres sexuales y su clasificación

JOSÉ BOTELLA LLUSIÁ

Los caracteres sexuales son los rasgos que distinguen al macho de la hembra, y en la especie humana al hombre de la mujer. El anatómico Hunter (1) fue el primero que los definió en 1869, separándolos en *primarios*, que aparecían ya al nacer, y *secundarios*, que se adquirían con el desarrollo sexual en la pubertad. Más tarde, en 1929, Havelock Ellis (2), padre de la sexología moderna, los clasificó en *primarios*, las gónadas: ovario y testículo, *secundarios*: los aparatos sexuales de la hembra -vulva, vagina, útero y trompas- y del varón -pene, próstata, conductos seminíferos, epidídimo, deferente, vesículas seminales-; y *terciarios*: que son aquellos, que como la morfología corporal, la voz, el psiquismo y el esqueleto, sólo se alcanzan en la pubertad.

Los seres *gonocoristas*, es decir, los que se componen de dos clases de individuos, cada una de las cuales es portadora de un sexo diferente, se distinguen entre sí por la existencia de estos caracteres.

Ésta fue una cuestión que interesó profundamente a Marañón en el libro que estámos comentando (3), hasta tal punto que desarrolló una definición y una clasificación totalmente nuevas hasta entonces. Dice Marañón que los caracteres sexuales «son los rasgos que en lo morfológico y en lo *funcional* caracterizan a cada uno de los sexos», y queremos dejar aquí constancia de que, por primera vez, fue él quien añadió esta idea de *funcionalidad* a los caracteres sexuales.

Más sencillamente nosotros (4) hemos definido los caracteres sexuales como «los rasgos diferenciales de la masculinidad y de la femineidad». Y creemos que con esto el lector entiende perfectamente lo que los caracteres sexuales son.

LOS CARACTERES SEXUALES SEGÚN MARAÑÓN

Marañón introducía frente a la idea *anatómica* de Hunter y de Ellis por primera vez una idea funcional. En la Tabla 8.1, en la que damos la clasificación de Marañón, podemos ver que frente a los caracteres *anatómicos* hay otros *funcionales*. Entre los

Tabla 8.1
CLASIFICACIÓN DE LOS CARÁCTERES SEXUALES SEGÚN MARAÑÓN

	MUJER	HOMBRE
ANATÓMICOS		
Primarios (genitales)	Ovarios, útero, vagina, vulva y mamas	Testículos, conductos seminales, próstata, pene.
Secundarios (sexuales)	Morfología corporal femenina, vello femenino, voz.	Morfología corporal masculina, vello masculino, voz.
FUNCIONALES		
Primarios (genitales)	Aptitud concepcional. Libido femenina. Orgasmo femenino.	Aptitud fecundante. Libido masculina. Orgasmo masculino.
Secundarios (sexuales)	Instintos femeninos. Maternidad y cuidado de la prole.	Instintos masculinos. Defensa de la familia y del hogar.

anatómicos, los hay *primarios* -ovarios y testículos, trompas y útero *versas* próstata, pene y conducto deferente- y por fin la mama, de cuya clasificación algo tendremos que decir después.

Los caracteres anatómicos secundarios son el sistema óseo, el sistema locomotor, la grasa, el reparto del vello y la morfología de la laringe, y, por tanto, el tono de la voz.

Esto ya es sabido y había sido descrito anteriormente, pero la novedad de la descripción marañoniana consiste en añadir una serie de *caracteres sexuales funcionales* a su vez divisibles en primarios y secundarios. Serían caracteres *sexuales funcionales primarios* la libido, el orgasmo y la aptitud reproductiva, fecundante en el varón y concepcional en la hembra, y serían a su vez *funcionales secundarios* los instintos sociales que en la Tabla se detallan.

Esta clasificación no debe ser olvidada ni rectificada, pero después de 1930 en que fue expuesta, los conocimientos, sobre todo endocrinios, de cómo se regulan estos caracteres sexuales nos ha llevado a nosotros (5) a clasificar los rasgos masculinos y femeninos de una manera diferente.

LA CASCADA SEXUAL

Digamos en primer lugar que los caracteres que acabamos de resumir se ordenan unos como consecuencia de los otros, relacionándose en forma de lo que ahora está tan de moda clasificar como *cascada* (Fig. 8.1). Así, hasta que en 1957 Tjio y Levan (6) no descubrieron los cariotipos humanos, no se pudo saber que todas las células del organismo masculino tienen los mismos cromosomas 44, más XY. La presencia de este cromosoma Y y de un gen, el gen SRY, localizado en su brazo corto, hace, como Anne Me Laren ha dicho (7), que «un hombre se haga hombre». La cascada sexual



Figura 8.1. La cascada genético-hormonal que genera los caracteres sexuales.

empieza así por la composición cromosómica de las células del soma. Es bien sabido que todas las células de las hembras de los mamíferos tienen dos cromosomas X, mientras que las de los machos tienen un X y un Y, como acabamos de decir. Este cromosoma Y determina la formación de un testículo, mientras que su ausencia -y no el X directamente- causa la producción de un ovario. Éste segregá estrógenos, mientras que el testículo segregá andrógenos. Aquellos son feminizantes y estimulan el

desarrollo de los órganos sexuales de la mujer, mientras que éstos son masculinizantes y crean los órganos del hombre. Pero los órganos masculinos y femeninos los tiene ya el niño o niña al nacer mientras que las formas, las funciones y los sentimientos de varón o hembra no se formarán hasta quince años más tarde; en la pubertad. Pero estos rasgos de la masculinidad y de la femineidad también son efecto respectivamente de andrógenos y de estrógenos, pero de los que, en mayor cantidad, en una nueva oleada, se forman en los años del despertar sexual. Esta dependencia o *casada* se resume en la Figura 8.1.

Por tanto, y con arreglo a este acontecer fisiológico, los caracteres sexuales se podrían clasificar, no en primarios y secundarios como es clásico, ni siquiera como lo hace Havelock Ellis en primarios, secundarios y terciarios, sino en todos éstos y además en *cuaternarios*, clasificación que nosotros propusimos ya en 1961 en la forma siguiente.

Tabla 8.2
CLASIFICACIÓN DE LOS CARÁCTERES SEXUALES
SEGÚN BOTELLA LLUSIÁ, 1961

CARÁCTERES SEXUALES	NIVEL	MOMENTO DE APARICIÓN
Primarios	Cromosómico	Fecundación
Secundarios	Gonadales	5. ^a - 6. ^a semana embrión
Terciarios	Aparato genital	7. ^a - 12. ^a semana embrión
Cuaternarios	Somáticos	Pubertad

Si comparamos esta clasificación con la de Marañón antes expuesta, vemos que la muestra es exclusivamente biológica y endocrinológica, mientras que la de Marañón es más bien clínica y psicológica.

CARÁCTERES SEXUALES PSÍQUICOS: GENDER-IDENTITY/ROLE

A pesar de que esta clasificación nuestra representa un avance sobre las clasificaciones antiguas -y hoy día todavía imperantes- en dos o en tres grados, todavía es insuficiente ya que omite las características que Marañón llama *funcionales* de la sexualidad y que en realidad son *instintivas* o si se prefiere *psíquicas*. Habría que añadir así a la clasificación de la Tabla 8.2 unos caracteres sexuales de *quinto orden* que serían la libido, el instinto de pareja, el instinto maternal y, según las recientes investigaciones de Kimura (8), las diferentes estructuras cerebrales de la mujer y del hombre. Y tendríamos así que hacer la clasificación de caracteres sexuales que últimamente (4) hemos propuesto nosotros (Tabla 8.3).

Si comparamos otra vez esta clasificación con la de Marañón, veremos que ambas son exactamente superponibles, con la única diferencia de que el quinto grupo de caracteres sexuales lo incluye él en una categoría aparte que llama *funcional*.

Tabla 8.3
CLASIFICACIÓN DE LOS CARÁCTERES SEXUALES
SEGÚN BOTELLA LLUSIÁ, 1995

CARÁCTERES SEXUALES	NIVEL	MOMENTO DE APARICIÓN
Primarios	Cromosómico	Fecundación
Secundarios	Gonadales	5. ^a - 6. ^a semana embrión
Terciarios	Aparato genital	7. ^a - 12. ^a semana embrión
Cuaternarios	Somáticos	Pubertad
De quinto orden	Psíquicos	Pubertad y después

No deja de ser digno de admiración que hayan tenido que pasar sesenta y cinco años, desde 1930 a 1995, para que hayamos llegado en universal consenso a donde había llegado ya él.

MECANISMO DE ADQUISICIÓN DE LA IDENTIDAD SEXUAL

Si en la Figura 8.1 hemos explicado el mecanismo por el cual se origina la que hemos llamado *cascada* de los cuatro primeros caracteres sexuales, es decir, de los caracteres que son puramente endocrinológicos, vamos a ver ahora en la Figura 8.2 cómo se originan estos instintos sexuales, que determinan la personalidad sexual, lo que hoy día denominamos el *género* en contraposición al *sexo*. Aquí el mecanismo es más complejo porque hay que adquirir no sólo unos instintos, sino también una *identidad sexual*.

A partir del nacimiento, el niño/niña tiene unos genitales definidos, que él/ella aprende poco a poco a valorar; y al mismo tiempo una *impregnación hormonal* del cerebro, como Doerner y Rohde (9) han demostrado. Habría que añadir una estructura cromosómica a nivel del brazo largo de uno de los dos X, como Le Vay (10) ha señalado también. El niño/niña tiene así una doble información sexual, una que le viene de su imagen genital y de la idea que de ella se forma, así como de la comparación con la imagen de sus compañeros de juego o de escuela. Informan también esta imagen de la propia sexualidad las imposiciones sociales, si le tratan y le visten como niño o como niña, si va a un colegio masculino o femenino, si juega con balones o con muñecas y, claro es, el nombre que le ponen.

Pero subyacente a todo esto hay esa impregnación cerebral en pro de un sexo o de otro que es en parte hormonal y en parte genética, como acabamos de decir. Llega así el niño/niña a la pubertad y entonces las gónadas despiertan y elevan enormemente su producción hormonal. Estas hormonas sexuales puberales, estrógenos en la hembra y andrógenos en el varón, crean ya el despertar de una morfología sexual inequívoca, que el niño no tenía: barba, voz ronca, morfología varonil. La niña en cambio desarrolla mamas, voz aguda, grasa, esqueleto y línea femenina. Se conforma así un *eroticismo puberal* que, unido a la idea de *género* o *identidad sexual* que ya existía, determina el *instinto sexual* del adulto o *identidad y papel del género del adulto* (*Adult gender identity role*), como actualmente se le llama (11).

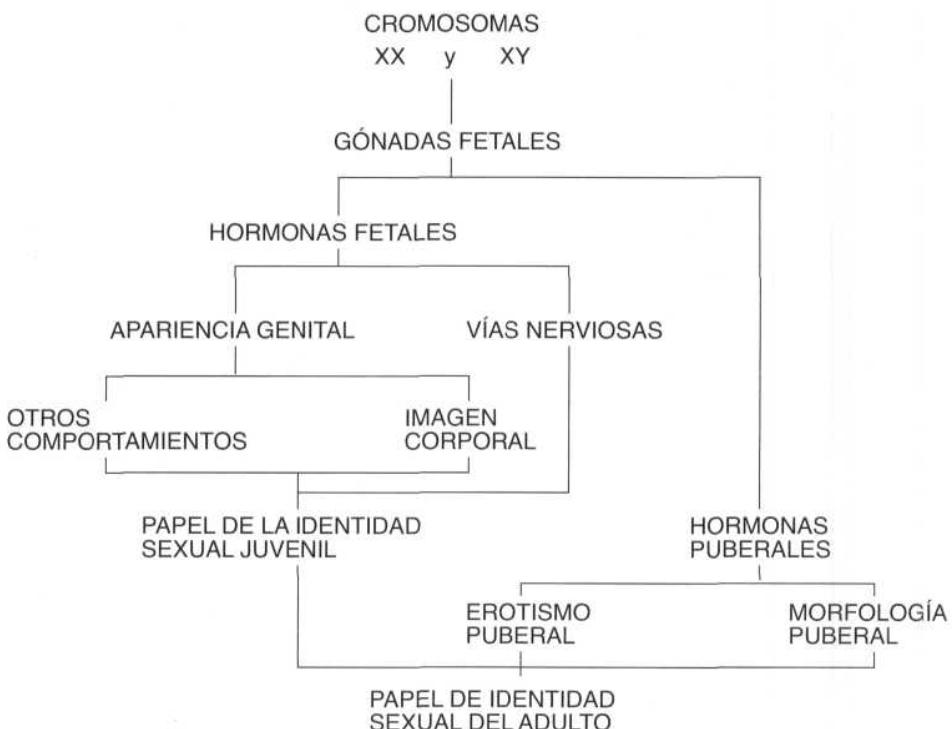


Figura 8.2. La formación de la «Entidad Sexual» del adulto.

CONCLUSIONES

Queda así completo el cuadro de los cinco pisos de los caracteres sexuales y vemos que llegando a ellos por otro camino, y clasificándolos de distinta manera, son los mismos caracteres sexuales que hace bastante más de medio siglo había expuesto el Maestro cuya obra hoy estamos recordando.

La construcción del edificio actual se ha hecho con datos endocrinos y neurológicos, mientras que él había llegado a casi los mismos conceptos mediante la profunda meditación sobre los hechos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hunter J. *Essays and observations*. Londres, 1869.
- (2) Havelock E. *Man and woman*. Boston: Houghton & Mifflin, 1929.
- (3) Marañón, G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. 2.^a ed. Madrid: Morata, 1930 .
- (4) Botella Llusiá J. *Endocrinología de la mujer*. 3.^a ed. Barcelona: Científico Médica, 1961; 333.
- (5) Botella Llusiá J. Los instintos sexuales. En: *Hormonas, instintos y emociones*. Madrid: Editorial Complutense, 1995; 259.

- (6) Tjio JH, Levan A. Isolation and counting of the human chromosomes. *Hereditas (Lund)*, 1956; 1.
- (7) Mac Laren A. Waths makes man a man. *Nature* 1990; 346: 216-217.
- (8) Kimura D. Sexual differences in the brain. *Scientific American* 1992; 267: 80-7.
- (9) Rohde W. Influencia de las hormonas durante la vida fetal en la producción de homosexualidad en el varón. En: Botella J, Tresguerres JAF (eds.). *Hormonas, instintos y emociones*. Madrid: Editorial Complutense, 1995; 41.
- (10) Le Vay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034-1037.
- (11) Money J. Dimorphic Gender-Identity/Role. En: Reinisch JM *et al.* (eds.). *Masculinity/femininity*. Oxford: University Press, 1987; 13-28.

El sistema endocrino sexual en varones y mujeres

JESÚS A. F. TRESGUERRES

INTRODUCCIÓN

Las gónadas, tanto masculina o testículo como femenina u ovario, van a ejercer su doble función de producción de hormonas sexuales y de gametos a la vez que ejercerán a su través influencias en el comportamiento. Teniendo en cuenta las diferencias marcadas en la morfología y funcionamiento de ambos, los estudiaremos por separado, revisando sus características de forma pormenorizada, para terminar estableciendo criterios comparativos entre los dos que nos permitan entender mejor el porqué de algunas diferencias entre el comportamiento de varones y mujeres.

PARTE PRIMERA: TESTÍCULO

El testículo o glándula sexual masculina posee dos tipos de funciones separadas pero a la vez íntimamente relacionadas: la producción y almacenamiento de células germinales masculinas (espermatozoides), y la biosíntesis y secreción de hormonas sexuales masculinas (andrógenos). Los primeros, producidos por los túbulos seminíferos, son transportados por un sistema de canales, desde el testículo al exterior, para el proceso de fertilización. Los segundos producidos en las células intersticiales de Leydig estarán encargados de la producción de hormonas sexuales masculinas.

Los testículos tienen una forma ovoidea, con el eje mayor oblicuo de arriba abajo y adelante atrás. En un hombre adulto su eje mayor es de 45 mm, su anchura es de 25 mm, su altura de 30 mm y su peso de 18 a 22 g. Está cubierto por una túnica fibrosa dura de color blanco, llamada albugínea, de la que penetran hacia el interior del tejido testicular tabiques incompletos que lo dividen en una especie de lobulillos de forma piramidal con base en la periferia. En el polo posterior del testículo, que es el lugar de entrada y salida de los vasos testiculares, está situado el epidídimo, que es una estructura a modo de capuchón o cimera, constituida por el apelotonamiento de los conductillos eferentes testiculares que desembocan en un conducto único, el conducto deferente (Fig. 9.1) (30).

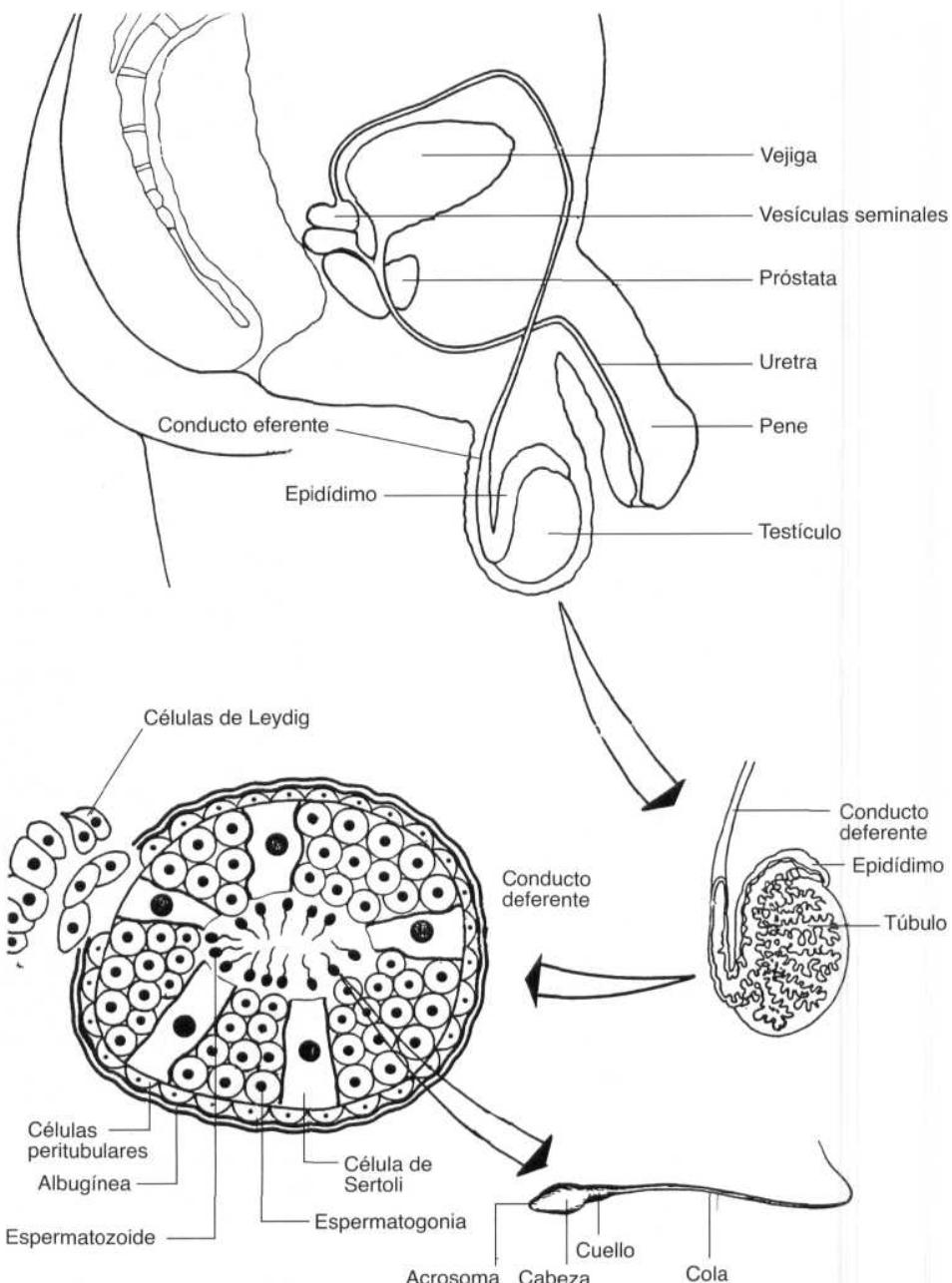


Figura 9.1. Arriba: esquema del aparato genital masculino. Abajo: esquema de la constitución del testículo con su conducto deferente y de un túbulos testicular. En la porción inferior de la figura se ve, además, un esquema del espermio.

Podemos distinguir en el testículo dos períodos bien diferenciados de funcionamiento: uno prenatal, que ocurre durante los 6-7 últimos meses de embarazo, y otro postpuberal, que comienza hacia los 13-14 años y continúa hasta la muerte del individuo.

El primer periodo se asocia con la diferenciación sexual masculina y termina con el nacimiento.

Funcionamiento testicular durante la vida fetal

El testículo embrionario comienza a producir testosterona poco después del comienzo de la diferenciación de los cordones espermáticos y coincide con la diferenciación histológica de las células de Leydig (10). Es precisamente esta testosterona la responsable de la virilización del tracto urogenital, que da lugar al desarrollo y diferenciación completas de los conductos de Wolf a partir de los cuales se desarrolla la próstata, epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales (Fig 9.1), y para entender correctamente su forma de actuar es necesario familiarizarse con varios tipos de situaciones posibles: Los síndromes de insensibilidad a los andrógenos causados por la ausencia de receptores para los mismos dan lugar a una falta de desarrollo de los conductos de Wolf y de virilización de los genitales externos. Por el contrario, la administración de andrógenos a embriones femeninos en el momento adecuado en su desarrollo fetal es capaz de causar una masculinización, tanto de los genitales internos como externos (26). La administración de agentes antiandrogénicos capaces de inhibir bien sea la síntesis o la acción de éstos es también capaz de impedir la diferenciación masculina (21). El hecho de que los sujetos genéticamente masculinos que presentan insensibilidad a los andrógenos, y por tanto no desarrollan los conductos de Wolf ni virilizan los genitales externos, mantengan sin embargo útero y trompas indica que la regresión de los conductos de Müller es un hecho independiente del proceso regulado por los andrógenos. Depende del otro factor testicular responsable de la diferenciación sexual masculina que es la hormona antimülleriana (AMH).

La AMH es una proteína dimérica grande de 140 KD sintetizada en las células de Sertoli del testículo fetal y del recién nacido (14). Actúa localmente y suprime el desarrollo de los conductos de Müller por una acción más paracrína que endocrina. El conducto de Müller es sensible a la acción de esta hormona solamente durante un corto periodo de tiempo durante la embriogénesis (13), y su regresión en el embrión masculino comienza poco tiempo después de la formación de los cordones espermáticos en el testículo fetal mediante un proceso activo.

Antes de la octava semana del desarrollo humano, el tracto urogenital es idéntico en ambos sexos. Los genitales internos se desarrollan a partir de un sistema doble de conductos, conductos de Wolf y conductos de Müller, que forman parte del riñón mesonéfrico en la etapa inicial embriogénica. Antes de la octava semana de gestación en el humano los dos conductos, el de Wolf y el de Müller, comienzan a transformarse en los órganos reproductivos accesorios o genitales internos (7). La porción más alta de ambos conductos dará lugar al desarrollo de la vejiga urinaria y de la uretra, mientras que la porción más baja contribuiría al desarrollo de los genitales internos.

Antes de la octava semana de gestación los genitales externos son también indistinguibles en ambos sexos. La cresta genital es una masa redondeada entre el ombligo y la cola que está compuesta de tubérculo genital flanqueado por dos abombamientos que rodean un seno urogenital.

Desarrollo sexual masculino

El primer signo de diferenciación sexual masculina es la degeneración del conducto de Müller en su porción más cercana a los testículos. Este hecho ocurre al poco tiempo de formarse los cordones espermáticos en el testículo fetal y llega a extenderse a la totalidad de los conductos de Müller, que desaparecen. A la vez que esto ocurre, los conductos de Wolf se desarrollan y adquieren gradualmente las características del sistema eyaculador masculino, formando por un lado el epidídimo, por otro el conducto deferente, las vesículas seminales y la próstata alrededor de la semana trece de gestación. Este fenómeno está relacionado necesariamente con la producción por parte del testículo de las dos hormonas indicadas anteriormente: por un lado la hormona antimülleriana producida por las células de Sertoli embrionarias que sería responsable de la desaparición de los conductos de Müller, y por el otro la producción de testosterona por parte de las células de Leydig que sería la responsable de la masculinización y desarrollo de los conductos de Wolf (7).

A la vez que se van desarrollando los conductos de Wolf se va a producir también la virilización de los genitales externos. El tubérculo genital se alarga para formar la uretra peneana, se fusionan los pliegues uretrales y crece el falo hasta convertirse en un pene. Por otro lado se produce el descenso testicular desde su alojamiento original cerca del riñón primitivo hasta las bolsas escrotales que se forman de la fusión de los labios del seno urogenital primitivo (9). El proceso de virilización de los genitales externos está también bajo control androgénico, y en este caso, a diferencia de los genitales internos, el responsable de la masculinización no es la testosterona sino el metabolito activo de ésta, la 5-alfa-dihidrotestosterona (5- α -DHT) (Fig. 9.2). Si existe un déficit de la 5- α -reductasa, a pesar de que existiese un testículo y a pesar de que éste produjese cantidades normales de testosterona durante la etapa embrionaria, no se produciría la diferenciación masculina de los genitales externos quedando éstos con una forma femenina. Los genitales internos sí que serían capaces de sufrir una virilización normal, pues tienen receptores para testosterona y no necesitan 5- α -DHT.

Si en vez de existir un déficit de 5-alfa-reductasa lo que ocurre es una ausencia de receptores para andrógenos, en ese caso la masculinización de los conductos de Wolf, y tampoco se produciría la virilización de los genitales externos. Se produciría, sin embargo, una inhibición de los conductos de Müller puesto que la ausencia de receptores para hormonas androgénicas no tendría nada que ver con la hormona antimülleriana ni su mecanismo de acción, y ésta podría actuar de forma normal.

Funcionamiento testicular durante la vida adulta

Después del periodo de funcionamiento fetal en el que se determina la diferenciación sexual masculina, el testículo atraviesa un periodo de silencio de 12-14 años

durante los cuales no funciona y a partir de la pubertad vuelve de nuevo a producir tanto hormonas masculinas como espermatozoides. Es el periodo postpuberal o adulto que durará el resto de la vida del sujeto. Durante el mismo aparece por primera vez la *espermatoogénesis*.

Los túbulos seminíferos presentan un tejido de tipo epitelial con cuatro a ocho filas de células redondeadas con una luz central. Son por tanto tubos diminutos cuya pared está formada por dos tipos de células, las germinales y las de Sertoli (Fig. 9.2), en permanente actividad desde la pubertad.

Las *células germinales* constituyen la mayor parte del túbulos seminífero. Las que descansan sobre la membrana son las espermatogonias, las menos diferenciadas que presentan frecuentes mitosis y forman células hijas que son los espermatocitos primarios. Éstos, a su vez, sufren una división meiótica, dando lugar a dos células con la mitad de cromosomas, que son los espermatocitos secundarios. Tras una nueva división se forman otras células de menor tamaño, las espermátidas, que no se dividen de nuevo sino que sufren un proceso de metamorfosis y maduración formando cada una de ellas un espermatozoide, que se vierte en la luz del túbulos. Todas las células del epitelio germinal proliferan constantemente a lo largo de la vida del hombre adulto (Fig. 9.2) (16).

El espermatozoide maduro de cada especie de mamífero tiene una apariencia distinta. El humano tiene una cabeza y una cola. La cabeza está constituida por el núcleo

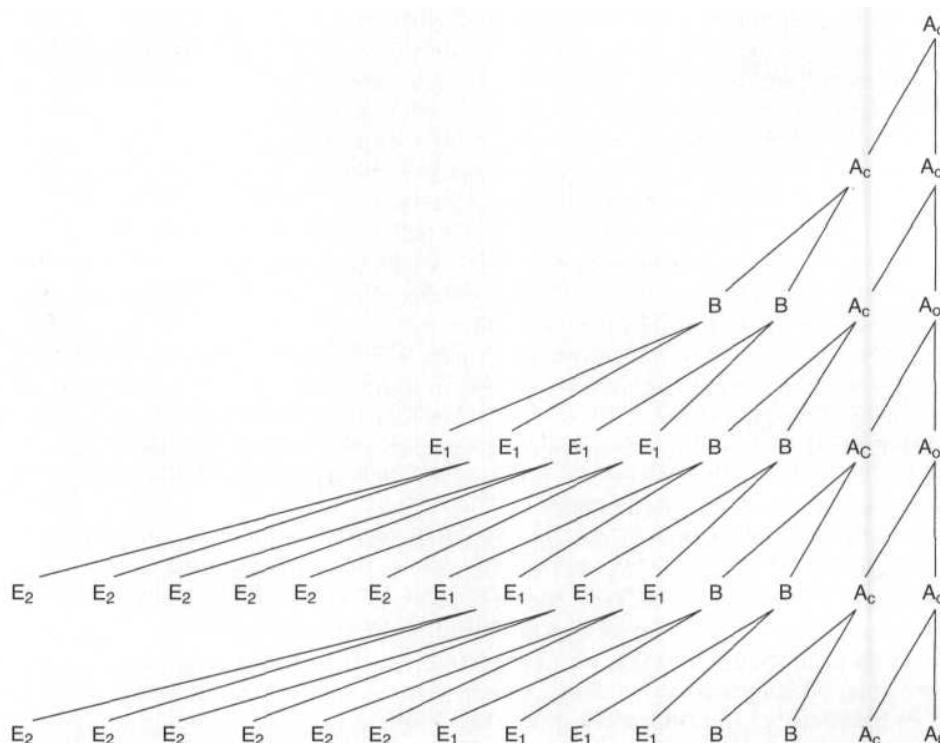


Figura 9.2. Desarrollo de las células germinales del testículo. 1, espermatocitos de primer orden. 2, espermatocitos de segundo orden.

y el acrosoma, y la cola por el cuello, la parte intermedia, la parte principal y la parte final (Fig. 9.1). Esta cola es un flagelo que contiene una serie de filamentos. Gracias a la energía suministrada por las mitocondrias (organelas celulares metabólicas) del cuello, estos filamentos imprimen movimiento al flagelo permitiendo el desplazamiento de los espermatozoides. El sustrato metabólico utilizado para dicha acción es la fructosa y el ácido cítrico del líquido seminal (2) (Fig. 9.1).

Todo el proceso espermatogénico dura unos 74 + 5 días. Los espermatozoides vertidos en la luz tubular carecen de movilidad y en este momento son en su mayor parte incapaces de fecundar. En su recorrido por los conductos eferentes, epidídimo y conducto deferente se nutren con las secreciones del epitelio de estas estructuras a la vez que adquieren motilidad y capacidad fecundante (30).

Los espermatozoides salen al exterior mediante la eyaculación. El líquido seminal o semen es un líquido formado por secreciones de las vesículas seminales y la próstata que son necesarias para suministrar energía a los espermatozoides y por estos mismos, que son menos del 5% del volumen total. Su composición varía de día a día en el mismo individuo y el volumen del eyaculado varía en hombres normales entre 2 y 6 ml. El número de espermatozoides por eyaculación varía mucho entre los individuos normales y en el mismo hombre con la frecuencia de las eyaculaciones, siendo los límites de normalidad entre 20 y 200 millones por cm³. En hombres fériles más del 60 por 100 de los espermatozoides tienen motilidad al microscopio. El porcentaje de formas anormales no debe exceder nunca del 20 por 100 (19).

La espermatogénesis se afecta por el calor de manera que incluso es excesiva la temperatura corporal de 37° C. Por ello los testículos, formados originalmente en estructuras vecinas al riñón primitivo en el interior del abdomen, emigran a lo largo de la vida fetal hasta salir a las bolsas escrotales y ser susceptibles de esta forma de refrigeración al estar situados fuera del organismo. Si ello no ocurre aparece la criptorquidia, con testículos intraabdominales y alteraciones en la fertilidad.

Las células de Sertoli son altas, a modo de radios en los túbulos seminíferos, y su función hasta hace poco tiempo se suponía únicamente como de sostén de las células germinales. Últimamente han cobrado un enorme interés por su participación en el control de la espermatogénesis (Fig. 9.1) (1).

Las células de Sertoli tienen receptores para la FSH, que es la hormona hipofisaria que controla la espermatogénesis, y bajo su estímulo producen toda una serie de sustancias biológicamente activas que pasarán a las células germinales para que éstas puedan llevar a cabo su metabolismo. Son auténticas nodrizas de la espermatogénesis, a la vez que mantienen a estas células aisladas del resto del organismo a través de la llamada barrera hematotesticular.

La testosterona, hormona masculina que penetra en el túbulo seminífero para completar la formación de los espermatozoides, lo hace gracias a la existencia de una proteína transportadora producida en la célula de Sertoli llamada ABP. La FSH, por tanto, actuando sobre las células de Sertoli, estimula la espermatogénesis a través de la producción por éstas de ABP y también, como hemos mencionado anteriormente, de la formación de sustancias energéticas como el lactato y la transferrina que son necesarias para el normal metabolismo de las células germinales. También intervienen las células de Sertoli en la modulación de la espermatogénesis mediante otra sustancia, la inhibina, que actúa sobre la hipófisis disminuyendo los niveles de FSH (23).

Biosíntesis y secreción de andrógenos

Se produce en las células intersticiales de Leydig localizadas entre los túbulos y que constituyen el órgano endocrino testicular. Su situación entre los túbulos seminíferos, y en íntimo contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos testiculares, permite que sus secreciones pasen rápidamente a la sangre. Produce fundamentalmente testosterona (T), la hormona masculina por excelencia, y en pequeñas cantidades también el estradiol-17 β (E₂), hormona femenina que deriva de la anterior. Ambas se sintetizan a partir del colesterol a través de una serie de pasos intermedios reflejados en la Figura 9.3.

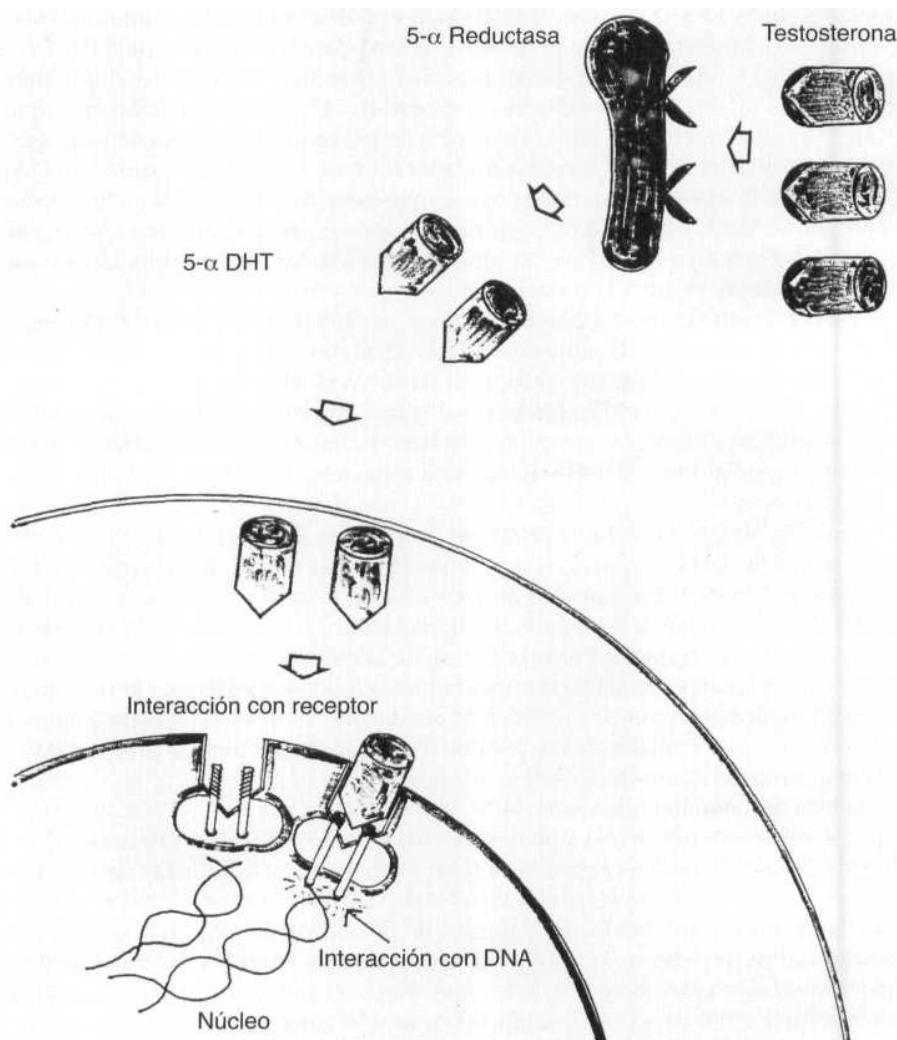


Figura 9.3. Esquema de cómo actúan los receptores de la testosterona.

Las células de Leydig están bajo el control de la LH hipofisaria. Esta hormona actúa mediante su interacción con receptores localizados en las membranas celulares, regulando la síntesis de testosterona que se produce de forma pulsátil y con un cierto ritmo circadiano (20).

La testosterona en el hombre normal se transporta en la sangre, en un 60 por 100 unida a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), un 37 por 100 de la albúmina y un 3 por 100 permanece en estado libre. Sólo esta fracción libre es capaz de ser activa biológicamente.

La testosterona y en general los andrógenos ejercen amplios y variados efectos sobre el organismo, tanto sobre los órganos sexuales internos (vesículas seminales, próstata) y externos (pene, escroto) como sobre los no sexuales, actuando sobre receptores específicos localizados en el interior del núcleo celular del tejido correspondiente tras su transformación en el metabolito verdaderamente activo: la 5 DHT (30).

Ejercen los andrógenos un efecto negativo específico sobre el cabello mientras que estimulan el crecimiento del vello corporal. El vello axilar y púbico crece tanto en varones como en mujeres por la influencia de los pequeños niveles de andrógenos de origen adrenal, pero se requieren cantidades muy superiores para estimular el vello abdominal, de la espalda y miembros, por lo que éste crece solamente en los varones. Es también en estos últimos donde los niveles altos de andrógenos inducen la caída del cabello, llevando a la calvicie, si bien parecen ser necesarios otros factores adicionales, locales o no, para que esto ocurra.

La DHT mantiene los caracteres sexuales secundarios masculinos (el bigote, la barba y el vello corporal, la actividad de las glándulas sudoríparas y sebáceas, y el desarrollo muscular). Mantiene la función de las vesículas seminales y la próstata, con lo que éstas secretan el líquido seminal. Junto con los andrógenos suprarrenales estimula también la libido y la potencia sexual. La ausencia de la enzima capaz de transformar testosterona en DHT bloquearía todas estas acciones y tendría efectos sobre el fenotipo.

La acción de los andrógenos en un tejido determinado depende de la concentración plasmática de la hormona, y de las proteínas ligadoras, o sea que será tanto mayor cuanto menor sea la cantidad de éstas o mejor cuanto mayor sea la cantidad de hormona libre (no unida a proteínas). La transformación de testosterona en DHT (su metabolito activo) ocurre mediante la acción de la enzima 5a reductasa y es imprescindible para su actuación sobre la mayoría de los tejidos. La DHT es la responsable de la mayoría de las acciones androgénicas en el varón adulto y supone un 10 por 100 de la testosterona circulante. Este paso es muy importante porque a veces falta la enzima, y no se puede producir acción hormonal masculina a pesar de que el testículo produzca normalmente testosterona.

Los andrógenos necesitan unirse a un receptor androgénico intranuclear para poder ejercer su acción. La presencia de mayores o menores cantidades de este receptor determinará el grado de sensibilidad del tejido a los andrógenos. También, y como segundo paso obligado, ocurre un aumento de la síntesis de RNA que da lugar a la síntesis proteica, por lo que se producen sustancias que modificarán el metabolismo celular y por tanto la acción de las hormonas. Hasta el punto de que la ausencia posible de receptor da lugar a la imposibilidad de acción hormonal (Fig. 9.3).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se requerirá no sólo la existencia de testículos normales con una producción de testosterona suficiente, sino también una pro-

porción adecuada de proteínas transportadoras de andrógenos (SHBG) que permita la existencia de cantidades adecuadas de testosterona libre y por tanto biológicamente activa (31). Además es necesaria la presencia de 5 reductasa que transforme la T en su metabolito activo la 5 DHT, y es crítica la presencia de receptores en los tejidos, pues si no las hormonas no podrían ejercer su acción y nos encontraríamos con un fenotipo femenino.

Cuando el problema que nos encontramos es un déficit de 5 reductasa, y por consiguiente no hay 5 DHT, que es la hormona responsable de la acción androgénica por excelencia, hay un genotipo masculino (xy), hay testículos y éstos producen testosterona, pero al no haber 5DHT, no hay tampoco fenotipo masculino (aunque a veces existen situaciones de una cierta ambigüedad). Sin embargo, los genitales internos sí son masculinos.

Regulación testicular

Los testículos no funcionan de manera independiente sino que están integrados dentro del organismo y dependen de toda una serie de elementos para llevar a cabo su doble misión. Desde hace mucho tiempo se sabía que los factores estacionales o emocionales ejercen influencias sobre los procesos reproductivos tanto en animales como en la especie humana. A comienzos del presente siglo se intuyó por primera vez el papel de la hipófisis en la reproducción. A mediados de los años veinte, dos grupos independientes descubren las hormonas responsables, las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH, y estudian sus efectos. Las acciones biológicas de las gonadotropinas en el varón fueron demostradas por primera vez en 1930, al observar que la extirpación de la hipófisis (hipofisección) era capaz de impedir el desarrollo testicular cuando se realizaba en animales inmaduros y que estos efectos podían evitarse o se hacían reversibles si se establecían implantaciones diarias de tejido hipofisario fresco. Sin embargo, pasaron varias décadas antes de que se estableciese la naturaleza exacta de las gonadotropinas y su modo de actuación sobre el testículo (1,4).

Tanto la LH (hormona luteinizante) como la FSH (hormona foliculoestimulante) se producen en células de la hipófisis anterior y entre ambas controlan la función de las gónadas tanto masculinas como femeninas, estimulando por una parte la maduración y liberación de los correspondientes gametos (gametogénesis) y por otra la producción y secreción de las hormonas sexuales (esteroidogénesis). Ambas (LH y FSH) presentan una secreción pulsátil en el hombre con un pico aproximadamente cada hora y media o dos horas (18).

La FSH se une específicamente a sus receptores, localizados en las membranas de la células de Sertoli en el varón para, a través de la producción de varias sustancias, regular la proliferación y maduración de las células germinales (1).

Una de estas sustancias, la ABP, une específicamente 5a dihidrotestosterona (5a DHT) introduciéndola en el túbulo seminífero hasta el epidídimo donde se degrada. También produce elementos energéticos como el lactato, necesarios para *alimentar* a las células germinales (4). Otra sustancia que produce la célula de Sertoli bajo el estímulo de FSH es la inhibina, que es responsable de la regulación de los niveles de FSH hipofisario y por tanto del proceso espermatogénico (23).

La LH es la responsable del funcionamiento de las células intersticiales de Leydig. Se une a los receptores de su membrana activando una proteína que conduce al incremento de la biosíntesis de andrógenos a través de la puesta en marcha de varias enzimas que conducirían a la transformación del colesterol en varias sustancias intermedias hasta llegar a la testosterona que será vertida a la sangre. A su vez el nivel de testosterona alcanzado ejerce una acción de *feed-back* negativo sobre la LH. La administración de dosis elevadas de testosterona o sus derivados reduce la concentración plasmática de LH de forma independiente a la de FSH. De otro lado los sujetos con oligospermia o azoospermia (pocos o ningún espermatozoide en el líquido seminal) presentan niveles elevados de FSH en el plasma, mientras que se mantienen normales los niveles de LH y testosterona (28) (Fig. 9.4).

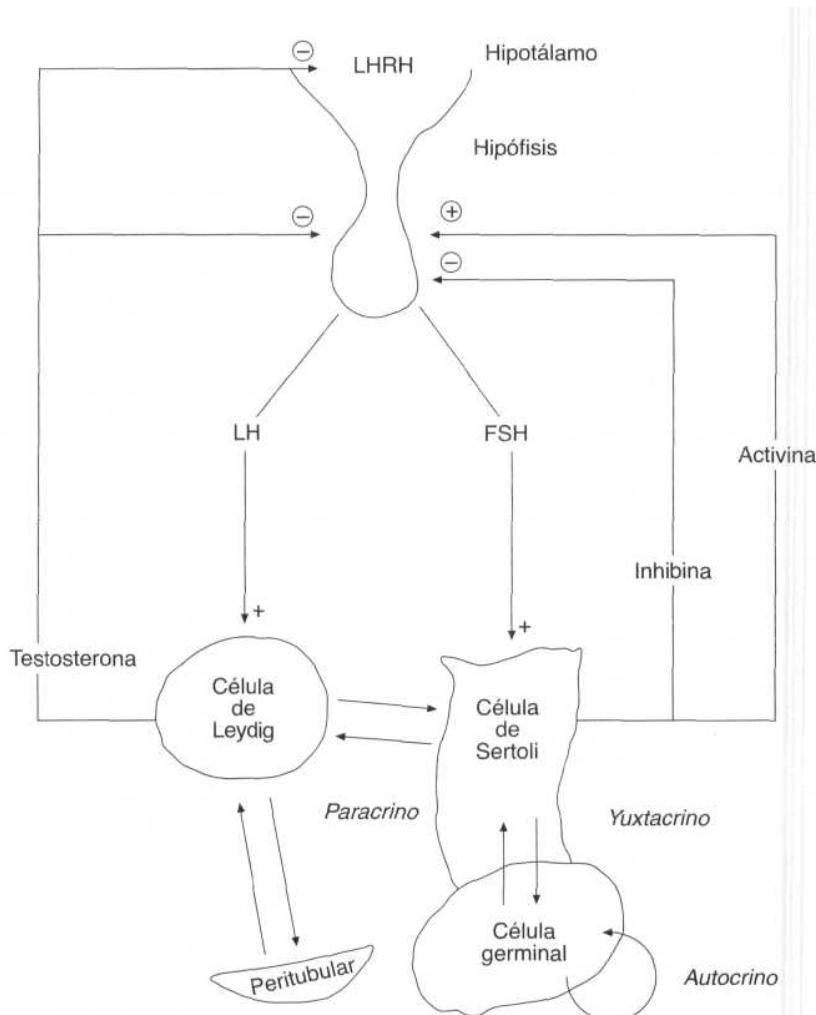


Figura 9.4. Regulación hormonal de la función testicular.

El regulador de FSH es la inhibina producida en las células de Sertoli en conexión con las células germinales para que a más espermatozoides producidos más cantidad de inhibina secretada, con lo cual se ajusten los niveles de FSH a la espermatogénesis. La concentración de la FSH será por tanto más elevada cuanto más baja sea la cuenta espermática (4, 23).

Se sabe asimismo que las células germinales carecen de los elementos necesarios para mantener un metabolismo que les permita completar su maduración. Estas carencias son suplidas por las células de Sertoli que les sirve lactato y otras sustancias como una auténtica nodriza. Finalmente, gracias a la biosíntesis de ABP por parte de las células de Sertoli el túbulo seminífero puede alcanzar las concentraciones necesarias de 5a dihidrotestosterona para completar el proceso espermato génico (1).

Hemos visto pues que ambas funciones, la espermato gé nica y la esteroidogénica, están separadas pero íntimamente relacionadas. La existencia de los denominados eunucos fértiles donde en la sangre prácticamente no se detectan niveles de testosterona, mientras que la función espermato gé nica es absolutamente normal, se debe a que la producción de testosterona por las pocas células de Leydig que existen en este tipo de alteración pasan íntegramente al interior del túbulo gracias a la ABP, donde ejercen su función sin que por otra parte puedan pasar los suficientes niveles al plasma como para ejercer sus acciones androgénicas y de estímulo de los caracteres sexuales secundarios.

La secreción de gonadotropinas se encuentra a su vez regulada por la secreción de una hormona hipotalámica, la GnRH o LHRH (hormona liberadora de gonadotropinas) que alcanza la hipófisis anterior estimulando la síntesis y secreción de LH y FSH. El GnRH se produce en neuronas localizadas a nivel del núcleo arcuato hipotalámico. Tiene una vida media de muy pocos minutos, por lo cual el control que ejerce sobre el eje hipotálamo hipofisotesticular depende de su secreción pulsátil (24).

El GnRH regula la secreción de LH y FSH no a la forma tradicional, esto es a más hormona más acción, sino a través de modificación de su frecuencia de pulsos. Esta pulsatilidad es necesaria para que LH y FSH se sintetizan normalmente. Si se administra continuamente LHRH ocurre un fenómeno de desensibilización y la LH y FSH disminuyen (5).

La secreción fisiológicamente pulsátil de GnRH a nivel hipotalámico es capaz de desencadenar en las células gonadotropas de la hipófisis la liberación de LH y FSH. Sin embargo la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente hormonal de esteroides sexuales y a los niveles de inhibina. De esta manera la testosterona o sus metabolitos y la inhibina son capaces de regular la función hipofisaria, bien por acción directa sobre las células gonadotropas o indirectamente a través de la modificación de la frecuencia de secreción del GnRH. El GnRH no sólo estimula la secreción de LH y FSH, sino también su síntesis. Su mecanismo de acción sobre las células adenohipofisarias se ejerce a través de receptores de membrana localizados en las células gonadotropas (4).

Es muy importante señalar que cuando nos encontramos con un varón pobremente virilizado, con libido poco desarrollada y potencia insuficiente, debemos sospechar una escasa producción de hormonas masculinas (T y DHT). En este caso es necesario saber la procedencia del problema, esto es: si se trata de un defecto originalmente testicular o si por el contrario, y como ocurre en la mayoría de las ocasiones, el defecto es hipotálamo hipofisario. Hay una alteración en la liberación de LHRH, que hace

que LH y FSH sean insuficientes y por consiguiente el testículo, al no tener sus estimulantes fisiológicos, no funciona (29).

Desde un plano terapéutico, en el caso que se tratase de un defecto testicular, sólo se puede sustituir la acción de las hormonas sexuales masculinas dando testosterona por boca, parches o inyectable, mientras que en el segundo se puede tratar *toda* la función testicular alterada: mediante el uso de LHRH o de gonadotropinas se pueden restablecer tanto los niveles de testosterona como también la espermatogénesis (24).

Los mecanismos fundamentales de regulación entre las gonadotropinas y el GnRH y los productos de secreción testicular siguen el principio de la retroalimentación negativa. Cuando bajan los niveles de T disminuye su efecto inhibitorio sobre el hipotálamo y se aumenta la secreción de GnRH que a su vez estimulan las gonadotropinas. La LH aumentada producirá una elevación de los niveles de T y al revés..

La secreción de FSH hipofisaria se regula fundamentalmente por el sistema inhibina/activina que tiene una acción selectiva a nivel hipofisario disminuyendo la primera los niveles de FSH tanto básales como tras estímulo con GnRH, sin modificar los niveles de LH y ejerciendo la segunda un efecto contrario (23).

Regulación paracrína testicular

Además de los controles ejercidos por el hipotálamo y la hipófisis, el testículo tiene un sistema de regulación local, a través de secreciones paracrinas (de acción sobre las células vecinas por difusión y contigüidad) entre los distintos tipos celulares que lo forman, y que hemos estudiado en este capítulo.

Hay además otros tipos celulares que también parecen tener un papel en la regulación testicular local. Los macrófagos tienen a este nivel receptores para FSH y bajo su estímulo podrían actuar de *emisarios* o productores de factores locales de crecimiento tipo EGF que ejercerían también un efecto estimulante sobre las células de Leydig, especialmente potenciando la esteroidogénesis, lo mismo que otra proteína presente en el líquido intersticial, todavía no identificada (3).

Dentro del propio túbulo son las células de Sertoli las que desempeñan un papel más evidente ya que por las carencias energéticas de las células germinales tienen que servirles de verdadera nodriza capaz de suministrar tanto metabolitos intermedios para la obtención de energía tipo lactato como de otros factores necesarios para su total desarrollo (transferrina, IGF-I, etc.). También la ABP ejerce un papel paracrino permitiendo el paso al túbulo de grandes cantidades de andrógenos. Por su parte las células germinales son capaces de modificar la sensibilidad de las células de Sertoli a la FSH (27). Mención especial merece el recientemente descubierto SCF, producido por el gen Steel de las células de Sertoli y que al interactuar con el C-KIT de las membranas de las células germinales estimula su crecimiento (8).

En conjunto, pues, la función testicular debe verse no solamente como resultado del control hipotálamo hipofisario a través de LH y FSH, sino también como un fenómeno mucho más complejo en el que la regulación local tiene un alto peso específico (Fig. 9.5).

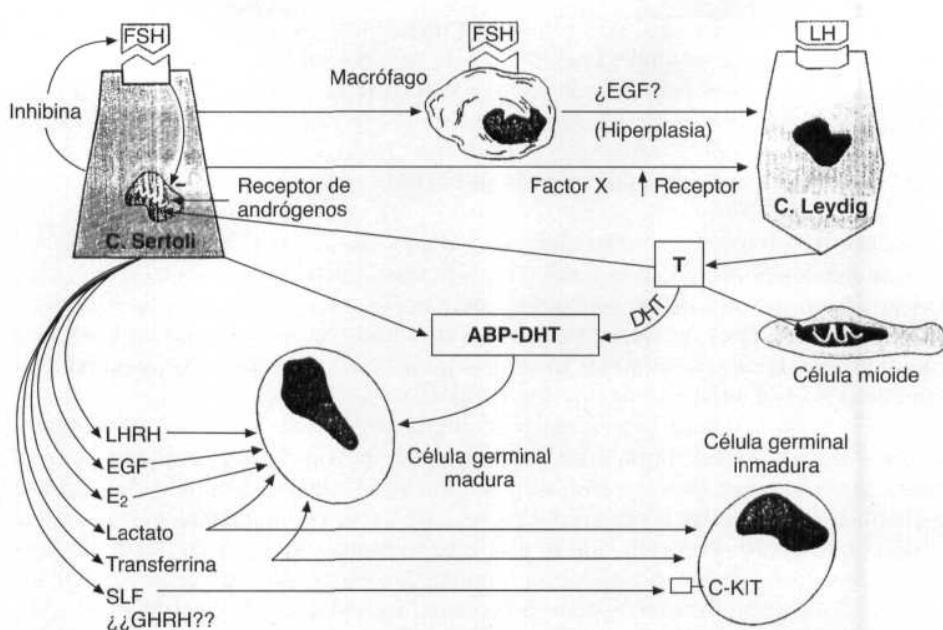


Figura 9.5. Metabolismo de la célula de Sertoli y de la célula Leydig.

PARTE SEGUNDA: EL OVARIO

Desarrollo femenino

En muchas especies la diferenciación endocrina del ovario ocurre simultáneamente con el desarrollo de la capacidad testicular de producir testosterona; sin embargo, aunque la producción de estrógenos no parece ser esencial para el normal desarrollo del fenotipo femenino, estos estrógenos sí que pueden tener un papel en el desarrollo del propio ovario (15). El ambiente estrogénico puede ser necesario para el desarrollo del ovario ya que algunos ovarios fetales desarrollan estructuras parecidas al testículo si se trasplantan a hospedadores masculinos y estos ovarios trasplantados son capaces de secretar testosterona *in vitro*; por ello, en algunas situaciones la gónada de mamífero puede estar influenciada por el ambiente endocrino en su proceso de desarrollo (7).

Los genitales internos femeninos provienen de los conductos de Müller, y los conductos de Wolf quedan reducidos a vestigios. La porción cefálica de los conductos de Wolf constituyen las trompas de Falopio, mientras que la porción caudal se funde con el conducto de Müller contralateral para formar el útero. El contacto de los conductos de Müller con el seno urogenital da lugar a la placa uterovaginal que se localiza entre los conductos de Müller y el seno urogenital (22) y que tiene también un cierto componente de los conductos de Wolf. Esta placa prolifera, incrementa la distancia entre el útero en desarrollo y el seno urogenital y finalmente se canaliza para formar la luz de la vagina. Los genitales externos femeninos no sufren una modifi-

cación evidente, quedando los abombamientos genitales que dan lugar a los labios mayores y el seno urogenital a la entrada de la porción vaginal. El tubérculo urogenital se desarrolla muy poco, dando lugar al clítoris (15).

Funcionamiento ovárico a partir de la pubertad

Los ovarios humanos son dos cuerpos ovalados que después de la pubertad tienen unas dimensiones del orden de 4 x 3 x 1 cm, y se encuentran alojados en la pelvis. A través del mesovario pliegue peritoneal, juntamente con otras estructuras fibromusculares, mantienen el ovario en posición a la entrada de las trompas de Falopio y unido al útero le llegan los vasos sanguíneos, linfocitos y los nervios. Su peso total combinado oscila alrededor de los 15 g (Fig. 9.6).

En el ovario destacan como estructuras fundamentales los folículos, cuya organización y componentes van a sufrir toda una serie de cambios coincidentes con el grado de diferenciación y desarrollo de los oocitos (células germinales femeninas) contenidos en su interior. Estos cambios están íntimamente relacionados con la doble misión de los ovarios. Por un lado serán los responsables de la secreción de las hormonas femeninas y por el otro serán también los encargados de proporcionar los gametos femeninos, los óvulos para su potencial fecundación (Fig. 9.6) (25, 31, 35).

Las células germinales femeninas derivan de las oogonias (células germinales indiferenciadas femeninas) que aparecen en el embrión alrededor de la 3^a semana de gestación y quedan «congelados» a partir del nacimiento. A partir de la pubertad se inicia la maduración folicular. Los oocitos completan su desarrollo a razón de uno por mes y cuando esto ocurre el oocito secundario rodeado de una serie de células surge del folículo ovárico donde se alojaba durante la ovulación y penetra en las trompas de Falopio (25, 31).

Solamente si es fecundado por un espermatozoide ocurrirá el último paso de la maduración del oocito secundario, y se formará el óvulo maduro, que lógicamente es una célula con la mitad de cromosomas como resultado de las dos divisiones nucleares con solamente una replicación.

El folículo ovárico

Como hemos visto anteriormente el proceso de maduración de los oocitos ocurre dentro del ovario, en unas estructuras especiales denominadas folículos que van a ser también las encargadas de la producción hormonal. El folículo está formado desde su comienzo por una o varias capas de células granulosas alargadas que rodean al oocito. El complejo oocito-células granulosas rodeado por una lámina basal se denomina folículo primordial. Algunos de éstos presentan proliferación de las células granulosas y dan lugar a los folículos primarios. Cuando éstos crecen, puede también observarse cambios en las células por fuera de la lámina basal, que dan lugar a la aparición de una serie de capas concéntricas de células alargadas denominadas células tecales (6). Las células tecales alargadas más cercanas a la lámina basal dan lugar a la *teca interna* y las más periféricas dan lugar a la *teca externa*. Según va produciéndose el crecimiento y proliferación de las células granulosas y tecales el folículo va aumentando notablemente su tamaño, y aparecen acúmulos líquidos entre las células de la

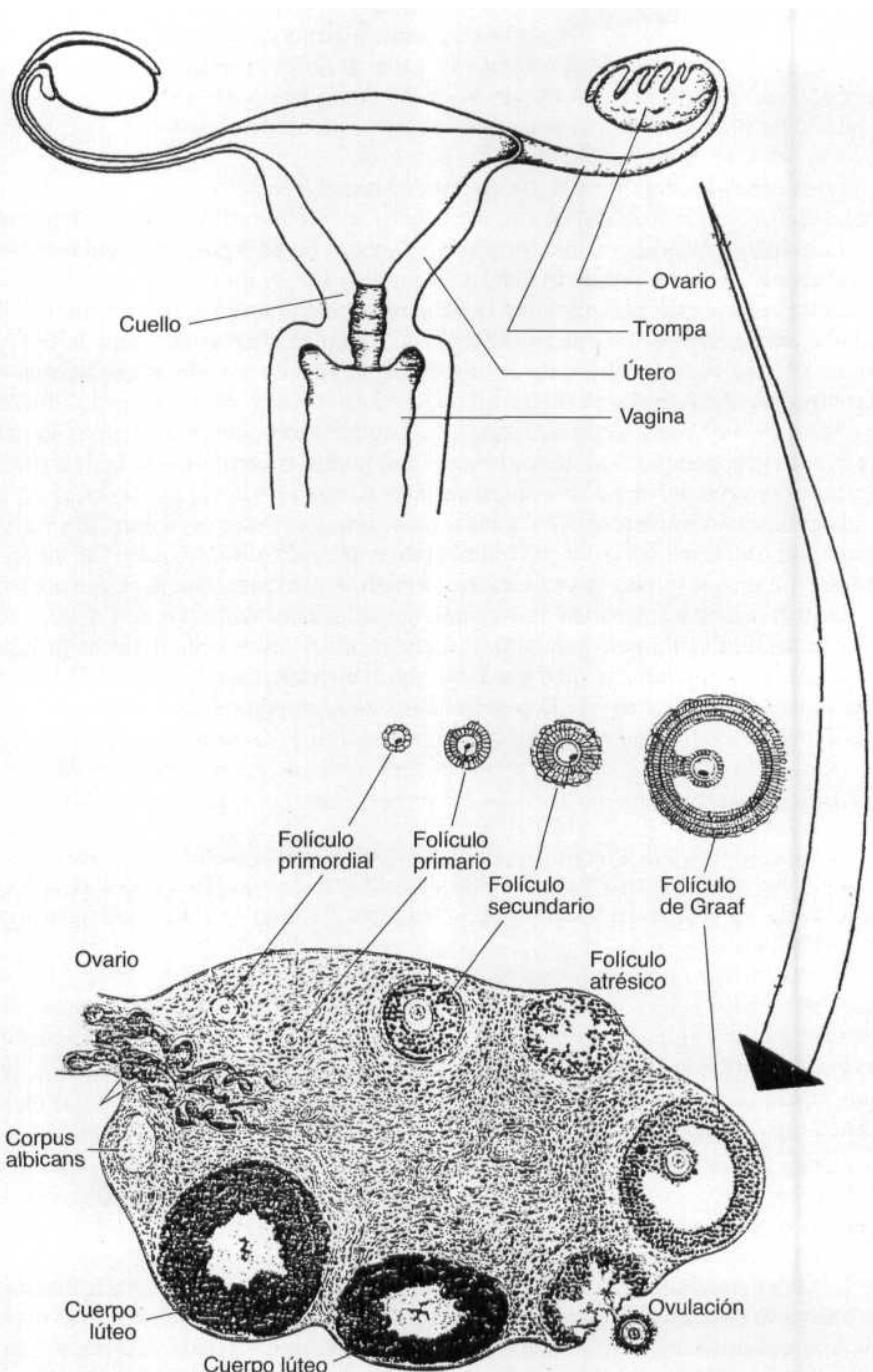


Figura 9.6. En la parte alta: esquema del aparato genital femenino. En la parte baja esquema del ciclo ovárico y de la maduración del folículo

granulosa, que dan lugar a una cavidad central llena de líquido denominada antro hasta que se completa el desarrollo dando lugar al folículo de Graaf en el que el oocito ocupa una posición excéntrica rodeado de dos o tres capas de células granulosas dando lugar al denominado *cúmulo ooforo* que está unido al resto de las células granulosas por uno de sus lados: el istmo (Fig. 9.6).

En la mujer adulta (entre la época puberal alrededor de los 12-13 años y la menopausia entre los 45-50 años) ocurre mensualmente una serie de cambios hormonales que culminan con la liberación por parte del ovario de un óvulo fecundable en lo que constituye el ciclo menstrual ovulatorio normal (11).

Entre la época del nacimiento y la pubertad que comienza aproximadamente a los 12 o 13 años, gran parte de los 2.000.000 de folículos primordiales que hay al nacer sufren un proceso de atrofia, de forma que solamente unos 400.000 gametos están presentes en el ovario de la mujer que comienza su vida fértil. De éstos, solamente alrededor de 400 van a tener la oportunidad de madurar completamente y de pasar a las trompas de Falopio y al útero donde serán potencialmente fecundables, mientras que el resto también va a sufrir un proceso de atrofia (12).

Un número considerable de folículos inicia su desarrollo cada mes. Sin embargo, solamente uno será capaz de madurar totalmente (*folículo de Graaf*) haciendo perfectamente visibles todas sus estructuras. Este folículo maduro será el que al romperse libere al oocito a la cavidad abdominal. De allí será captado por la trompa de Falopio y transportado al interior del útero. A partir de los restos foliculares hemorrágicos que quedan en el ovario se va a producir una transformación de las células, formándose el *cuerpo lúteo* que será el responsable de la secreción hormonal en la segunda fase del ciclo (31).

El cuerpo lúteo

Tras la ruptura del folículo las células granulosas transformadas, más las células tecales y los vasos se estremecen para dar lugar al *cuerpo lúteo* que será el responsable de la secreción de las hormonas sexuales durante la fase postovulatoria del ciclo (Fig. 9.6).

Normalmente el *cuerpo lúteo* (CL) de los primates dura alrededor de 14 + 2 días transcurridos los cuales regresan espontáneamente, quedando reducido a una cicatriz blanquecina denominada *corpus albicans*, a no ser que se produzca fecundación, en cuyo caso la rápida producción de HCG por el embrión transformaría el CL menstrual en un CL gravídico, prolongando y aumentando las secreciones hormonales (25).

Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario

Las hormonas sexuales femeninas producidas en el ovario son fundamentalmente el estradiol y la progesterona y varias hormonas no esteroideas como la inhibina, la relaxina y algunos factores locales. Todos los esteroides ováricos se producen fundamentalmente en las estructuras foliculares y en el cuerpo lúteo. Al igual que los producidos en los testículos, en las glándulas suprarrenales o en la placenta derivan del colesterol.

A lo largo del proceso de maduración folicular y paralelamente al mismo se sintetiza el estradiol de forma creciente hasta el momento de la ovulación, disminuyendo sus niveles plasmáticos en el momento de la misma y volviendo a elevarse hasta niveles parecidos a los preovulatorios gracias a la contribución del cuerpo lúteo en la segunda fase del ciclo. En esta segunda fase los niveles de estradiol se acompañan de un incremento muy marcado de niveles plasmáticos de progesterona. Además se producen también unos ciertos niveles de andrógenos (25, 31, 35).

Los estrógenos naturales son compuestos de 18 átomos de carbono. El más importante y potente de los estrógenos secretados por el ovario es el estradiol 17 β . La secreción del estradiol al plasma es variable a lo largo del ciclo menstrual, con unos valores de alrededor de 30 pg/ml en la fase folicular temprana, llegando a 300 pg/ml en fase periovulatoria, disminuyendo marcadamente en los 2-3 días siguientes a la ovulación y alcanzando de nuevo 200 pg/ml durante la fase lútea.

En el plasma circula unido en un 40 por 100 a la SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) que es la misma proteína transportadora que utilizan la testosterona y la 5a dihidrotestosterona (DHT) aunque con menos afinidad que estas últimas. El 58 por 100 del estradiol se une a la albúmina y entre el 2 y el 3 por 100 circulan libres y por tanto en forma biológicamente activa (4).

El otro estrógeno destacado es la estrona, que si bien no tiene un papel importante durante el ciclo menstrual, pues el folículo produce un 95 por 100 de estradiol, se convierte sin embargo en el estrógeno dominante a partir de la menopausia. Su procedencia fundamental es de la conversión periférica en el tejido celular subcutáneo de la androstendiona producida en las células tecales ováricas o en las glándulas suprarrenales.

La progesterona es un esteroide de 21 átomos de carbono que procede de la pregnenolona y está, por tanto, muy al principio en la cadena de biosíntesis esteroidea. Se produce a lo largo de todo el ciclo menstrual tanto en el folículo como en el CL ováricos, así como en las glándulas suprarrenales. Durante la fase folicular los niveles plasmáticos con los que nos encontramos son de alrededor de 0,5 ng/ml y su procedencia, como hemos visto anteriormente, es tanto folicular como suprarrenal. A partir de la ovulación el cuerpo lúteo es el productor principal con concentraciones que llegan a alcanzar de 10 a 40 veces los valores previos hasta llegar a 20 ng/ml. Este incremento comienza ya a observarse poco antes de la ovulación y es máximo cuando el cuerpo lúteo está en pleno apogeo con células granulosas perfectamente luteinizadas (33).

Los esteroides ováricos ejercen sus acciones en los tejidos diana a través de su unión a receptores específicos intracelulares. El complejo estrógeno receptor modifica la transcripción genética y da lugar a toda una serie de fenómenos bioquímicos que conducirán al efecto biológico (Fig. 9.3).

Acciones biológicas de los estrógenos

Los estrógenos ejercen una gran diversidad de acciones sobre diversos tejidos del organismo. Son responsables del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios femeninos, induciendo el crecimiento mamario, la distribución característica de la grasa corporal, predominantemente alrededor de muslos y caderas, y el desarrollo de genitales internos y externos. El útero aumenta de tamaño y el endome-

trio prolifera de forma característica. La mucosa vaginal sufre un proceso de cornificación en sus células superficiales, que se enriquecen en glucógeno. El cuello uterino presenta una secreción mucosa, que se incrementa en cantidad y se hace muy filante (forma hilos) en presencia de estrógenos, adquiriendo un patrón de cristalización en «helecho» característico. Esta acción está encaminada a facilitar el paso de los espermatozoides a través del moco cervical (33).

Disminuye los niveles de gonadotropinas y estimula la producción de prolactina, aunque limitan sus acciones sobre la mama. Estimula también la aparición de receptores para *FSH* en el folículo y hace a la hipófisis más sensible a su hormona estimulante hipotalámica LHRH (11).

Hay que hacer notar que, teniendo en cuenta cómo cambian a lo largo del desarrollo folicular primero y del CL después los niveles hormonales, existen también cambios orgánicos, que siguen un patrón cíclico característico «acompañando» a las hormonas femeninas. Estos cambios incluyen también alteraciones psicológicas, pues los estrógenos actúan también a nivel del SNC.

Acciones de la progesterona

La progesterona presenta acciones fundamentalmente encaminadas a facilitar la gestación y de ahí su nombre. A nivel del endometrio proliferado por los estrógenos, lo transforma en secretor preparándole para la posible nidación del huevo fecundado (33).

A nivel general se opone a la acción estrogénica y también interviene en la regulación de los líquidos del organismo.

Regulación de la función ovárica

El control de la función ovárica se lleva a cabo por las hormonas gonadotrópicas hipofisarias que incluyen a la LH, FSH y prolactina. En condiciones normales tanto la LH como la FSH presentan una secreción pulsátil en la mujer al igual que en el hombre, con picos cada hora y media aproximadamente (17). Además de su pulsatilidad ambas gonadotropinas presentan un perfil cíclico mensual con valores de FSH más elevados al final de la fase lútea y comienzo de la fase folicular y con un pico marcado durante la etapa ovulatoria. La LH presenta valores estables a lo largo del ciclo, con un pico periovulatorio mayor que la FSH (Fig. 9.7).

La FSH estimula la maduración de los folículos ováricos, hecho que va emparejado con el incremento de la producción de estradiol por dicha estructura. La LH, a su vez, contribuirá sinérgicamente con la FSH a la maduración folicular y será la responsable de la transformación de las células foliculares en las células luteinizadas constituyentes del cuerpo lúteo (CL), responsable de la secreción hormonal durante la segunda fase del ciclo. A su vez, la secreción de LH y FSH estará gobernada a través de sistemas de *feed-back* por la propia secreción de esteroides ováricos (6).

Si se elimina el funcionamiento ovárico, bien por la llegada del climaterio, o bien por castración, LH y FSH se incrementan de forma evidente, con un mayor predominio de la segunda y manteniendo su carácter de secreción pulsátil, por ausencia de freno de los esteroides sexuales.

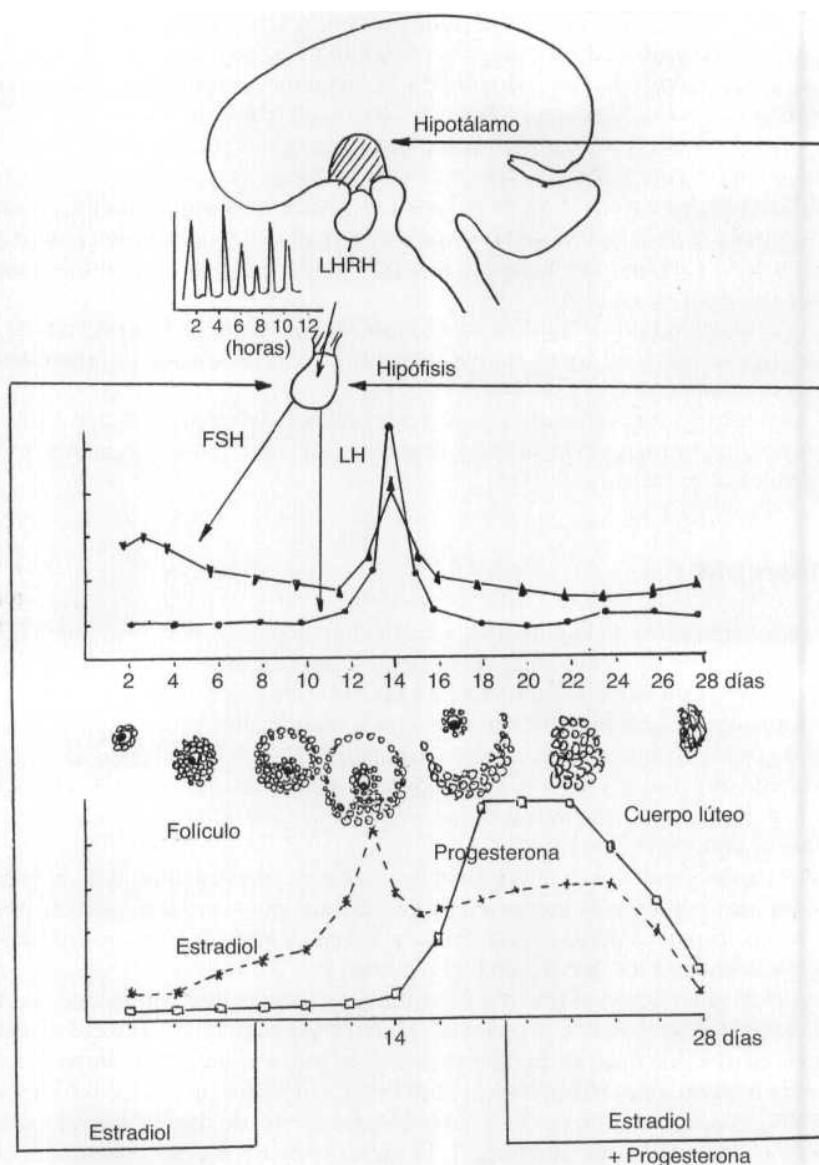


Figura 9.7. Regulación hipotalámica del ciclo hipofisario y del ciclo ovárico.

Según se van incrementando los niveles de estradiol al ir madurando el folículo, disminuirán los niveles de gonadotropinas, fundamentalmente de FSH. Si por el contrario se produce la eliminación física del ovario o éste deja de ser funcionalmente activo (menopausia), al no existir producción hormonal ovárica las gonadotropinas hipofisarias incrementan su secreción de forma manifiesta al no tener dicho freno: esto es, se trata de un circuito de *feed-back* negativo típico.

La prolactina es un péptido emparentado con la GH y el lactógeno placentario producida en las células eosinófilas de la adenohipófisis, que, además de sus acciones sobre el sistema reproductor estimulando la lactación, presenta acciones sobre el metabolismo y los líquidos en muchas especies de vertebrados.

La GnRH o LHRH es la hormona hipotalámica que regula la secreción de LH y FSH, no en la forma tradicional, esto es, a más hormona más acción, sino a través de la modificación de su frecuencia de pulsos. La secreción fisiológicamente pulsátil de LHRH a nivel hipotalámico es capaz de desencadenar, en las células de la hipófisis, la liberación de LH y FSH. Sin embargo, la magnitud de la respuesta es proporcional al ambiente estrogénico (17, 24).

La interrelación hipófisis-ovario es el lugar de génesis de la mayoría de los cambios hormonales que dan lugar al ciclo menstrual, desempeñando el hipotálamo un mero papel secundario en su desarrollo.

La interacción entre todos los componentes mencionados hasta ahora, a través de los circuitos de información positivos y negativos, da lugar, por consiguiente, a la instauración del ciclo menstrual (31).

Ciclo menstrual

Desde el comienzo de la pubertad, y hasta la menopausia, el ovario funciona produciendo una serie de secreciones hormonales cíclicas, que a través de su acción sobre varios órganos de la economía derán lugar al ciclo menstrual (Fig. 9.7).

Como hecho más importante de estos ciclos menstruales cabe destacar la liberación de un óvulo fecundable cada mes aproximadamente; sin embargo, el fenómeno más evidente macroscópicamente es el sangrado menstrual, que aparece también con la misma periodicidad y que es consecuencia de la acción coordinada hormonal ovárica sobre el endometrio uterino.

Los esteroides ováricos actúan igualmente sobre otras estructuras del tracto reproductivo, si bien con efectos menos evidentes. Existe, por tanto, también un proceso cíclico en las trompas, útero, vagina, vulva y mamas, en función de los cambios hormonales periódicos a los que da lugar el ovario.

Comienza el ciclo con el inicio del sangrado menstrual, que corresponde en realidad a la terminación del ciclo precedente. Durante los días 1 a 4 del ciclo menstrual, contando a partir del inicio de la menstruación, se inicia el desarrollo de una serie de folículos primarios. Pueden observarse unos niveles elevados de FSH, cuyo incremento se produjo ya en el último periodo del ciclo precedente, de manera que durante esta fase, la relación FSH:LH es superior a 1. El aumento de los niveles plasmáticos de las gonadotropinas puede relacionarse con los bajos niveles plasmáticos de hormonas sexuales, debidos a su vez a la regresión del cuerpo lúteo del ciclo precedente. Estos niveles de FSH incrementados inducen el desarrollo folicular y elevan además el número de receptores para LH en las células de la granulosa y de la teca, de forma que pueda ponerse en marcha el sistema bicelular de producción esteroidea ovárica (31).

Puede detectarse en sangre el comienzo del incremento de niveles de estradiol, si bien los valores son todavía muy bajos.

Según va progresando el desarrollo folicular, las células de esta estructura van adquiriendo mayor capacidad de producción de hormonas esteroides, lo que lleva a

un lento y progresivo aumento de los estrógenos y de inhibina, que a su vez determinan la disminución de los niveles de FSH.

En este periodo se produce la selección del folículo dominante de entre todos aquellos que han comenzado su desarrollo al inicio del ciclo menstrual. En éste se desarrolla la teca interna, aumentando su receptividad a la LH e incrementando la producción de andrógenos por la misma. A su vez, las células de la granulosa incrementan su capacidad de sintetizar especialmente estrógenos, de forma que al final de esta fase el complejo celular teca-granulosa del folículo consigue una funcionalidad casi completa y todo está dispuesto para entrar en la fase folicular tardía (31).

Este periodo se caracteriza por el incremento de los estrógenos, primero gradualmente y después de forma masiva, hasta alcanzar valores máximos entre 40 y 50 horas antes de la aparición del pico ovulatorio de LH. En esta fase el folículo asume las características de madurez, con una cavidad llena de líquido que llega hasta diámetros de 15-20 mm.

Al final de esta fase folicular tardía los niveles de LH y FSH comienzan a elevarse para dar lugar al pico ovulatorio en el que la LH se incrementa muchísimo más que la FSH (11, 17,31).

El endometrio muestra el aspecto característico de proliferación y el moco cervical comienza a fluidificarse y a cristalizar en forma arborescente (en helechos) en función de su alto contenido de cloruro sódico determinado por la acción estrogénica, haciéndolo muy permeable al paso de los espermatozoides.

En la fase periovulatoria se alcanza el pico de secreción de estradiol, con niveles entre 200 y 450 pg/ml. Entre 24 y 48 horas después de este pico aparece el de LH y FSH, que a su vez alcanzarán sus valores máximos entre 16 y 24 horas antes de la ovulación: una vez ocurrida ésta, disminuyen los niveles de estrógenos, y la progesterona, que durante la fase folicular ha mantenido unos niveles bajos, aumenta lentamente (Fig. 9.7).

En esta fase el endometrio alcanza la máxima proliferación y comienzan a aparecer los primeros signos de una transformación secretora; el moco cervical tiene sus máximas características de filancia, fluidez y cristalización, y la temperatura basal presenta un valor bajo transitorio.

Después de la ovulación hay un periodo de cerca de 3 días en el cual, a partir de los restos foliculares y por la acción fundamental de la LH, se formará el *cuerpo lúteo*, que será el elemento funcional protagonista de la segunda mitad del ciclo menstrual.

Esta fase se caracteriza por un incremento rápido de los niveles plasmáticos de progesterona, que se relacionan con la maduración inicial del cuerpo lúteo. Los estrógenos, tras una fase de disminución inmediata postovulatoria, vuelven de nuevo a incrementarse, si bien no de forma tan manifiesta como en la fase preovulatoria. La LH y la FSH disminuyen progresivamente hasta alcanzar, al final de esta fase, valores análogos a los encontrados en el periodo folicular (28).

El endometrio se transforma netamente en secretor, esto es, idóneo para permitir el anidamiento del huevo en el útero, en caso de que haya fecundación.

Entre los días 22 y 24 del ciclo, el cuadro hormonal corresponde a una actividad máxima del cuerpo lúteo. La progesterona alcanza sus máximas concentraciones plasmáticas, entre 10 y 20 ng/ml, y los estrógenos alcanzan un segundo pico, si bien

inferior al de la fase periovulatoria, de entre 150 y 250 pg/ml. Las gonadotropinas presentan los niveles más bajos de todo el ciclo menstrual.

El endometrio tiene unas características secretoras evidentes, con desarrollo muy acusado de los lúmenes glandulares, y la secreción de moco cervical vuelve a disminuir notablemente, siendo éste, además, espeso, no cristalizante, no filante y con dificultad manifiesta para su penetración por parte de los espermatozoides.

A partir del día 25 empieza a declinar la secreción hormonal, tanto de progesterona como de estradiol, acompañada de un inicio de incremento de las gonadotropinas, fundamentalmente de la FSH. El cuerpo lúteo va regresando funcionalmente, de manera progresiva por el fenómeno de la luteólisis, hasta que los niveles hormonales esteroideos disminuyen prácticamente a cero. Al disminuir los niveles plasmáticos, deja de actuar el *feed-back* negativo sobre las gonadotropinas, como ya hemos mencionado, y se incrementan fundamentalmente los niveles de FSH. Los niveles bajos de esteroides ováricos determinan el desprendimiento de la mucosa endometrial y el inicio del flujo menstrual. Las variaciones hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual se pueden apreciar en la Figura 9.7.

SEMEJANZAS Y DIFERENCIAS ENTRE LA ENDOCRINOLOGÍA SEXUAL DE VARONES Y MUJERES

Como acabamos de ver en páginas anteriores, ambas gónadas, testículo y ovario, presentan una serie de características comunes: los dos son los responsables de la secreción de las hormonas sexuales y también de la formación de los gametos correspondientes en varones y mujeres. Las hormonas sexuales son las responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y por tanto del establecimiento de las características fenotípicas diferenciales para cada sexo. Ambas gónadas, tras un periodo de «congelación» que dura toda la niñez y la infancia, se ponen en marcha hacia los 10-11 años en la mujer y los 11-12 en el varón durante el periodo puberal, y continúan su funcionamiento durante varias décadas.

Sin embargo testículo y ovario difieren en toda una serie de elementos que podemos considerar cronológicamente: como primer hecho diferencial, el testículo presenta un periodo de funcionamiento prenatal, que va desde el 4.^º mes de vida intrauterina hasta el nacimiento, que es el responsable de la diferenciación sexual masculina. El ovario no parece tener dicho periodo funcional y por tanto no parece tener un papel importante en la diferenciación sexual femenina. Basta con que *no haya un testículo* para que se produzcan genitales internos y externos femeninos.

A partir de la pubertad ambas gónadas inician su funcionamiento y ejercen sus acciones. Sin embargo, mientras el testículo continúa funcionando tanto en su producción hormonal como de espermatozoides, hasta la muerte del individuo, el ovario cesa en su actividad hacia los 50 años, con la llegada de la menopausia. Este hecho, que será tratado más en profundidad en otro capítulo de este libro, ocurre fundamentalmente por el agotamiento de la población de folículos, que como hemos visto anteriormente son los responsables de la secreción de las hormonas femeninas a la vez que liberadores de un oocito para su posible fecundación.

Como diferencia adicional entre el funcionamiento de testículos y ovarios podemos considerar además la forma como sintetizan y secretan las hormonas sexuales

cada uno de ellos: mientras el testículo presenta una producción prácticamente uniforme de testosterona a lo largo de toda la vida, si bien con diferencias ligeras de tipo circadiano e incluso en algunos casos con incrementos o disminuciones motivados por estímulos eróticos o estrés respectivamente, en la mujer la producción hormonal sigue un patrón mensual cíclico característico. Durante la fase de desarrollo folicular se van incrementando gradualmente los niveles de estradiol hasta alcanzar un máximo antes de la ovulación. Cuando se produce la ovulación los niveles de estradiol disminuyen durante un par de días hasta que el cuerpo lúteo se encarga de su secreción. Al final del periodo de 12 días de funcionamiento del cuerpo lúteo, la producción de estradiol disminuye muy marcadamente.

Los niveles de progesterona son bajos durante toda la fase folicular y se incrementan mucho a partir de la ovulación para disminuir de nuevo cuando cesa en la actividad del cuerpo lúteo. La caída de los niveles de estradiol y progesterona al final del ciclo es lo que determinaría la hemorragia menstrual, pues el endometrio que había proliferado por acción de ambos queda sin soporte hormonal y se desprende. Esta hemorragia marca el comienzo de un nuevo ciclo menstrual, pues de nuevo comienzan otros folículos a desarrollarse y producir estrógenos, habrá una ovulación y el cuerpo lúteo resultante producirá de nuevo estradiol y progesterona y ambas hormonas volverán a disminuir dando lugar a otra nueva menstruación. Es pues un proceso marcadamente cíclico y con cambios periódicos muy definidos en ambas hormonas femeninas que dan lugar a cambios también en todo el organismo femenino. Los cambios hormonales pueden verse en la Fig. 9.7.

En la mujer hay variaciones cíclicas también en las mamas, en vagina y cuello uterino y en receptividad sexual y estado psíquico que no son evidentes en los hombres debido a la relativa constancia de la secreción hormonal que aparece en los mismos.

Finalmente y aunque ha sido también descrito anteriormente, la producción espermática en el hombre supone millones de gametos en cada eyaculación, a lo largo de toda la vida del sujeto, mientras que en la mujer se libera un solo óvulo y raras veces dos, una sola vez al mes.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bardin CW. Pituitary-testicular axis. En: Yen S.S. Jaffe RB (eds.). *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management* 2.^a ed. Saunders Company, 1986; 177-199.
- (2) Bellido C. Reproducción en el varón. En: Tresguerres JAF (ed.). *Fisiología humana*. Madrid: McGraw Hill/Interamericana, 1992; 1073.
- (3) Bellve AR, Zheng W. Growth factors as autocrine and paracrine modulators of male gonadal functions. / *Reprod Fert* 1989; 85: 771-793.
- (4) Burger HG. Reproductive endocrinology. En: *Clinical endocrinology and metabolism*. Vol. 1. Londres, Philadelphia-Sydney-Tokyo: Bailliere Tindall, 1987.
- (5) Conn PM, Huckle WR, Andrews. The molecular mechanism of action of gonadotropin releasing hormone (GnRH) in the pituitary. *Recent Progress in Hormone Research* 1987; 43: 29-61.
- (6) Dizerega GS, Hodgen GD. Folliculogenesis in the primate ovarian cycle. *Endocrine Reviews* 1981; 2: 27.

- (7) George FW, Wilson JD. Sex determinarion and differentiation. En: Knobil and Weill (eds.). *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 1992; 1-28.
- (8) Geremia R, Albanesi C, Marziali G et al. Expression of the protooncogene C-KIT and its Ligend during spermatogenesis in the mouse. En: Spera G, Fabbrini A, Gnessi L et al. (eds.). *Molecular and cellular biology of reproduction*. Serono Symposia, Raven Press, 1992; vol. 90, 123.
- (9) Gier HT, Marión GB. *Development of the mammalian testis and genital ducts*. Biology of Reproduction, 1969, Vol. I: 1-23.
- (10) Gondos B. Development and differentiation of the testis and male reproductive tract. En: Steinberger A, Steinberger E (eds.). *Testicular development structure and function*. New York: Raven Press, 1980; 3-20.
- (11) Goodman AL, Hodgen GD. The ovarian triad of the primate menstrual cycle. *Recent Progress in Hormone Research* 1983; 39: 1-73.
- (12) Insler V, Lunenfeld B. *Diagnose und therapie endokriner fertilitätsstörungen der frau*. Berlin: Grosse Verlag, 1977.
- (13) Joso N, Boussin L, Knepelman B et al. Antimüllerian Hormone and Intersex states. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1991; 2: 227-233.
- (14) Joso N, Cate RL, Picard JY et al. Antimüllerian hormone. The jost factor. *Recent Progr Horm Res* 1993; 48: 1-59.
- (15) Jost A. A New Look at the mechanisms controlling sexual differentiation in mammals. *Johns Hopkins Medical Journal* 1972; 130: 38-53.
- (16) Kerr JB de Kretser DM. The citology of the human testis. Burger H de Kretser (eds.). *The testis*. New York: Raven Press, 1981; 141-169.
- (17) Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Progr Horm Res* 1980; 36:53.
- (18) Leyendecker G, Stock H, Wildt L. *Brain and pituitary peptides*. II: Pulsadle administration of Gn-RH in hypothalamic failure: Basic and clinical aspects. Basilea, Munich, París, Londres, Nueva York, Tokio, Sidney: Skarger, 1983.
- (19) Lunenfeld B, Glezerman M. *Diagnose und Therapie mannlicher Fertilitätsstörungen*. Berlin: Grosse Verlag, 1981.
- (20) Moreno Esteban B, Pérez-Méndez L, Pato-Castel I et al. Respuesta de glucuronato de testosterona a diferentes dosis de estimulación con HCG. *Endocrinología* 1983; 30: 129.
- (21) Neuman F, Von Berswordt Walrabe R, Elger W et al. Aspects of androgen dependent events as studied by antiandrogens. *Recent Progress in Hormone Research* 1970; 26: 337-405
- (22) O'Rahilly R. The Development of the vagina in the human. *Birth Defects* 1977; 13: 123-136.
- (23) Rivier C, Rivier J, Vale W. Inhibin mediated feed-back control of FSH secretion in the female rat. *Science* 1986; 234: 205.
- (24) Rodríguez Poyo-Guerrero P, Pato Castel, Tresguerres JAF. Posibilidades en el diagnóstico de los hipogonadismos hipogonadotrópicos. *An Med Interna* 1989; 6: 598-602.
- (25) Sánchez-Criado, JE. Fisiología del ovario. En: *Fisiología humana*. Madrid: McGraw Hill/Interamericana, 1992; 1060.
- (26) Schultz FM, Wilson JD. Virilization of the Wolfian duct in the rat fetus by various androgens. *Endocrinology* 1974; 94: 979-986.
- (27) Sharpe RM. Paracrine control of the testis. *Clinics Endocrinol Metabol* 1986; 75: 185-207.
- (28) Tresguerres JAF, Martínez Guarro M, Tejero A et al. Determinación por RIA de la LH en plasma humano. *Rev Esp Fisiol* 1975; 31: 99.
- (29) Tresguerres JAF. Exploración del eje hipotálamo hipofiso gonadal. En: Tresguerres JAF (ed.). *Diagnóstico endocrinológico*. Barcelona: Salvat, 1986; 59-98.

- (30) Tresguerres JAF. Reproducción I. Eje hipoláamo hipofiso testicular. En: Tresguerres JAF (ed.). *Fisiología endocrina*. Madrid: Eudema, 258.
- (31) Tresguerres JAF. Reproducción II. Eje hipotálamo hipofiso ovárico. En: Tresguerres JAF (ed.). *Fisiología endocrina*. Madrid: Eudema, 1989; 279.
- (32) Tresguerres JAF. Mecanismo de acción de los esteroides. En: Blásquez A, Tamarit J (eds.). *Péptidos reguladores gastrointestinales y recepción y transducción de señales generadas por hormonas polipeptídicas, tiroideas y esteroideas*, Madrid: F. Ramón Areces, 1992; 635.
- (33) Tresguerres JAF. Biosíntesis de las hormonas sexuales en el ovario. En: Botella (ed.). *El ovario*. Madrid: Díaz de Santos, 1994.
- (34) Tresguerres JAF. Procesos de diferenciación sexual en hormonas. En: Botella y Tresguerres (eds.). *Instintos y emociones*. Madrid: Ed. Complutense, 1995.
- (35) Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia, Londres, Toronto: W.B. Saunders, 1991.

La influencia del sexo, de la orientación sexual y de las hormonas sexuales en la función cognitiva humana

DOREEN KIMURA

Es un hecho bien establecido que la masculinización genital es obra de las hormonas sexuales masculinas (los andrógenos) secretadas por las gónadas. Los estudios experimentales realizados con animales también demuestran claramente que la diferenciación sexual del cerebro, y, consiguientemente, del comportamiento, es efectuada por las hormonas sexuales en una etapa temprana de la vida. La acción de los andrógenos durante un periodo crítico, antes del nacimiento y durante un breve periodo de tiempo posterior al mismo, produce una serie de efectos irreversibles sobre el comportamiento durante toda la vida. Los comportamientos afectados incluyen todos aquellos que difieren entre los dos性os y, por tanto, no sólo los correspondientes al comportamiento reproductivo, sino también los que se refieren a las funciones cognitivas. También en el caso de los seres humanos existen pruebas, procedentes de algunos «experimentos naturales», que demuestran que la influencia de los andrógenos, en una fase temprana de la vida modifica el comportamiento durante la edad adulta.

Existen abundantes pruebas de que hombres y mujeres difieren entre sí por lo que se refiere a sus patrones cognitivos, es decir, las habilidades en que destacan. En promedio, los hombres son superiores en una serie de tareas espaciales, especialmente en aquellas que requieren la rotación imaginaria de una figura determinada, en pruebas que exigen razonamientos matemáticos, y en las tareas en que es necesario dar en un blanco con precisión. Las mujeres, en contraste con ellos, destacan en la memorización de palabras y objetos, en la comparación rápida de una serie de dibujos y en ciertas tareas motrices de precisión, entre las que se incluyen las correspondientes a la articulación vocal. Dichas diferencias entre hombres y mujeres resultan evidentes no sólo en las culturas norteamericana y europea, en las que se han estudiado de forma más detenida, sino también en otras poblaciones. Se ha emitido la hipótesis de que dichas diferencias proceden, fundamentalmente, de la división del trabajo entre los sexos imperante durante nuestra prolongada historia evolutiva como cazadores-recolectores. Los hombres se especializaron en la caza de animales, lo que, en ocasiones,

suponía recorrer largas distancias, de manera que se produciría una selección en favor de las capacidades de orientación y puntería. Las mujeres estaban fundamentalmente involucradas en la recolección de alimentos, el cuidado de los niños y del hogar, por lo que habrían desarrollado una buena memoria para los detalles y una capacidad de distinción perceptiva y motriz muy fina, que haría hincapié en la utilización de los principales hitos del paisaje para orientarse.

El mecanismo por el que se desarrollan las diferencias sexuales en los patrones cognitivos de la gente es también probablemente de naturaleza hormonal. Una serie de anomalías hormonales humanas van acompañadas de una divergencia de los patrones cognitivos sexuales típicos. Por ejemplo, las chicas que padecen hiperplasia adrenal congénita, que se ven expuestas a un exceso de andrógenos antes del nacimiento, muestran signos de masculinización en su comportamiento. Les atraen más los juegos violentos, prefieren los juguetes de chico a los de chica y poseen una capacidad espacial superior a la que poseen sus hermanas no afectadas por la citada hiperplasia.

En los jóvenes caucásicos normales, el nivel de capacidad espacial se encuentra relacionado con el de testosterona (un andrógeno). Entre las mujeres, las que poseen niveles más altos de testosterona son las que mejor realizan las tareas espaciales. En los hombres es justo lo contrario: los que poseen niveles más bajos son los que mejor realizan dicho tipo de tareas. Parece existir un nivel óptimo de testosterona para la capacidad espacial, nivel que se encuentra en el rango masculino más bajo. En los hombres, los niveles más bajos de testosterona están también asociados con puntuaciones más elevadas en los cuestionarios de razonamiento matemático. En la actualidad se desconoce si los niveles de testosterona de una persona reflejan los existentes en fases tempranas de su vida; no obstante, la existencia de una relación sugiere que parte de la diferencia sexual es atribuible a la existencia de niveles hormonales diferentes.

Por otra parte, los patrones cognitivos varían en el caso de un mismo individuo a medida que fluctúan los niveles hormonales, tanto en el caso de hombres como de mujeres. A lo largo del ciclo menstrual normal, las mujeres realizan mejor las tareas «femeninas» durante las fases en las que los niveles de estrógenos están altos, pero realizan mejor las tareas «masculinas» o espaciales que las femeninas durante la fase en la que los niveles de estrógenos están bajos. Los niveles de testosterona en los hombres varían con las estaciones, siendo más altos en otoño que en primavera. Como podría preverse, sabiendo que los niveles de testosterona más bajos están asociados con las mejores puntuaciones obtenidas en las pruebas espaciales, la capacidad espacial de los hombres es mejor en primavera, cuando los niveles son más bajos. Incluso las fluctuaciones que se producen durante el día van asociadas en los hombres a una variación de las puntuaciones obtenidas en las pruebas espaciales.

La orientación sexual o la preferencia de pareja es otra variable que se ha relacionado con las pautas cognitivas. Los modelos animales neurohormonales de la homosexualidad, así como las pruebas procedentes de estudios genéticos y sobre el cerebro realizados con seres humanos, sugieren una contribución temprana a la orientación sexual. Existen algunos estudios que afirman que los varones homosexuales desempeñan las tareas espaciales en un nivel intermedio entre el correspondiente al de los varones heterosexuales y el correspondiente al de las mujeres, si bien no se trata de unas conclusiones fiables. No obstante, en una tarea de tiro al blanco, dos laboratorios diferentes han observado que los varones homosexuales, en promedio, obtienen pe-

res resultados que los varones heterosexuales, y no muy diferentes a los obtenidos por las mujeres. Ni las diferencias sexuales ni las de orientación pueden justificarse en términos de diferenciación en los antecedentes deportivos, la fuerza física o el tamaño de la mano.

Parece que en los seres humanos, como en los animales, las capacidades cognitivas dependen, en cierta medida, del ambiente hormonal temprano, y que las hormonas sexuales continúan afectando a los patrones cognitivos durante la edad adulta.

Dimorfismo sexual en la conectividad sináptica de la corteza cerebral

ANTONIO RUIZ MARCOS

INTRODUCCIÓN

Aunque el comportamiento sexual y social de los animales, y con ciertas matizaciones, debido a las diferentes culturas, del hombre, estaba pregonando a gritos que la estructura del cerebro de los machos tenía necesariamente que ser diferente de la de las hembras. Hasta no hace mucho más de veinte años los neurocientíficos no se plantearon seriamente el estudio de la diferenciación sexual del cerebro, y aun entonces, los trabajos que aparecieron tan sólo describían tímidamente algunas diferencias en el tamaño y peso del cerebro, de somas neuronales y de algunas estructuras hipotalámicas (10, 18, 39, 53, 57).

Podíamos pensar que este retraso en el inicio de este tipo de estudios podía deberse a que, dada la extraordinaria complejidad de las redes neuronales, y ser las diferencias existentes entre ellas tan específicas, hubo que esperar a que los métodos de cuantificación fueran perfeccionados y, sobre todo, a la aparición de los ordenadores electrónicos, y con ellos los analizadores de imagen, para poder realizarlos. Esta dificultad ciertamente influyó en que los neurocientíficos decidieran dedicar sus esfuerzos a estudios más asequibles o más importantes. Pero también ha sido causa de este retraso un factor de tipo social, que me parece importante mencionar. William Byne, en un artículo donde se ocupa de los aspectos genéticos de la orientación sexual de los individuos (3), nos habla del descrédito en que cayó Stephen Jay Gould, de la Universidad de Harvard, ante los anatomistas del siglo pasado, cuando propuso buscar en el cerebro diferencias relacionadas con el sexo. En este mismo sentido Estelle Gregory, ya en el año 1975, y en una revista de prestigio, como es *Brain Research* (18), escribe lo siguiente: «Un examen de la literatura del sistema nervioso central revela que muchos estudios ignoran e incluso rechazan reconocer que puedan existir diferencias sexuales en el cerebro, independientemente del o de los parámetros que sean investigados. Este fallo en considerar la influencia del sexo representa una afirmación tácita por parte de la mayoría de los científicos de que, excluyendo algunos mecanis-

mos que controlaban la función pituitaria, el sistema nervioso central de los machos y de las hembras era idéntico». Y continúa diciendo: «... aunque ya existen evidencias de que el desarrollo del sistema nervioso es diferente en machos y hembras (10, 39, 53), muy pocos estudios han sido realizados para comparar las diferencias sexuales existentes en el desarrollo del sistema nervioso central».

Este artículo de Estelle Gregory y los por ella mencionados (10, 39, 53) pueden ser tomados como pioneros en el estudio de la diferenciación sexual del cerebro. A partir de entonces comenzó el estudio de la diferenciación sexual de diferentes núcleos cerebrales, encontrándose esta diferenciación en algunos parámetros del área preóptica (17), cerebro anterior (7), corteza cerebral (7, 8, 9, 21, 22, 38, 43) y en ciertas estructuras hipotalámicas (17, 25, 26, 54, 55, 58).

Estos trabajos ciertamente han contribuido a que los neurocientíficos crean que existe una cierta diferenciación sexual en el desarrollo de ciertos núcleos cerebrales. Sin embargo han sido los trabajos de LeVay (25, 26) los que convencieron definitivamente a la comunidad científica de que la orientación sexual humana tenía un sustrato biológico. LeVay comparó los tamaños de los 4 núcleos intersticiales del hipotálamo (NIH 1, 2, 3, 4) de hombres heterosexuales, hombres homosexuales y mujeres, encontrándose con el sorprendente resultado de que mientras no existía diferencia en los tamaños de los NIH 1, 2 y 4, entre estos grupos de personas, el NIH-3 era dos veces mayor en hombres heterosexuales que en mujeres y que esta misma diferencia era encontrada entre hombres heterosexuales y homosexuales.

Al autor de este artículo le parece interesante y curioso hacer notar que, ya en 1969, Doler y Staudt (10) estudiaron la diferenciación sexual de la estructura del hipotálamo durante el periodo perinatal de la rata, encontrando diferencias que les llevaron a aventurar la hipótesis de que el hipotálamo humano debía presentar un cierto dimorfismo sexual y que ese dimorfismo debía comenzar a los 6 o 7 meses de gestación.

Este trabajo, citado por Swaab y Hofman (55), que en cierto modo puede considerarse precursor de los posteriormente realizados por LeVay (25, 26) y Swaab (54, 55), no ha tenido la repercusión de estos últimos. Ciertamente Dörner y Staudt no llegaron a una conclusiones tan precisas como LeVay y Schwaab, y también hay que tener en cuenta que fueron realizados en cerebros de ratas y no de seres humanos; pero el autor añadiría que posiblemente también influyó el no haber sido escritos en «su tiempo».

Aunque dada la extraordinaria complejidad del cerebro, es muy difícil, por no decir imposible, afirmar que una función o capacidad concreta del individuo está localizada en una zona concreta del cerebro, los resultados de algunos trabajos, entre los que cabe destacar los realizados por Fernández de Molina y Hunsperger en 1959, permitían afirmar que ciertas actitudes emocionales poseían un sustrato biológico localizado en centros hipotalámicos (12, 13). En este sentido, y dado el gran componente emocional que posee la sexualidad, parecía lógico buscar un sustrato biológico de esta función en esta región del cerebro.

DATOS SOBRE EL DIMORFISMO SEXUAL DE LA CORTEZA CEREBRAL

Ahora bien, la sexualidad también posee un componente que tiene que ver con la inteligencia y la voluntad en los humanos, y con la toma de decisiones en los animales, funciones que con las limitaciones antes mencionadas radican principalmente en

la corteza cerebral, lo cual nos debe hacer pensar que esta región del cerebro también debe presentar un cierto dimorfismo sexual.

El hecho de que en el cerebro de ambos sexos se hayan encontrado células que acumulan estradiol en, por lo menos, 3 semanas de vida postnatal en la rata (28, 50, 52), niveles altos de receptores al estradiol en la corteza cerebral de la hembra adulta (40) y receptores de progesterona en ratas en edad neonatal y adulta (23, 29) prueba que esta diferenciación sexual debe existir.

De hecho, ya hay resultados que confirman esto, habiéndose ya encontrado diferencias sexuales en el grosor de la corteza cerebral, así como en el de las capas que la forman y en el efecto que diferentes tipos de ambientes enriquecido tenían sobre el desarrollo de las dendritas de neuronas corticales (8, 9, 22, 43). Por otra parte, se sabe que la ovariectomía realizada en el día 1 produce un incremento en el espesor de la corteza cerebral (37), que una inyección de progesterona en época fetal altera la ramiificación dendrítica (33) y que inyecciones de estrógenos o progesterona pueden provocar cambios en el espesor de la corteza cerebral (37).

Ahora bien, aunque hace ya tiempo que se conoce la existencia de una cierta diferencia sexual en la capacidad cognitiva del individuo (24, 27), todavía se desconoce su base biológica. Los trabajos antes mencionados, referentes a la diferenciación sexual de algunos parámetros corticales, prueban que ciertamente existe un dimorfismo sexual en el desarrollo de la corteza cerebral, pero tan sólo muestran efectos en el tamaño y forma de algunos parámetros corticales, no diciendo nada sobre la conectividad sináptica, lo cual, y teniendo en cuenta los trabajos de Macobbi (27) y Kimura (24) antes mencionados, debe presentar un cierto dimorfismo sexual.

Las neuronas piramidales, una muestra de las cuales se presenta en la Figura 11.1, poseen una personalidad muy marcada. La región receptiva de información de estas neuronas consta del soma neuronal en forma de pirámide, una serie de dendritas básales y una dendrita principal, que recibe el nombre de tallo apical, que es perpendicular a la superficie de la corteza; de ahí que todos los tallos apicales de un grupo de neuronas, pertenecientes a un área concreta del cerebro sean paralelos entre sí. A lo largo del tallo apical se aprecian unas protuberancias que fueron bautizadas por Cajal con el nombre de espinas dendríticas (4). El primero que vio las espinas fue Golgi, pero éste las consideró como un mero artefacto de la tinción, siendo Cajal el que, adelantándose a su tiempo, y de una manera genial, les dio una gran importancia funcional, la cual fue más adelante probada por numerosos autores, al mostrar que en ellas hacen conexión el 80 por 100 de las fibras aferentes específicas talamocorticales (para una revisión de este tema ver referencia 41). Si a este hecho añadimos el que la gran mayoría de contactos axonicoespinales se realiza 1-1 (36) y que los tallos apicales de las neuronas profundas, cuyo soma está situado en la capa V de la corteza cerebral recorren toda ésta de abajo hacia arriba, podemos sacar la conclusión de que el estudio de la posible diferencia sexual de la distribución de espinas nos puede dar luz sobre la diferenciación sexual en la conectividad sináptica de la corteza cerebral.

En un trabajo previo, Juraska (21) estudió el efecto que la oclusión de los ojos tenía en el desarrollo de las neuronas piramidales de la corteza cerebral de ratas machos y hembra, llegando a la conclusión de que no había diferencia sexual en la respuesta de las neuronas a este tipo de estudios. Ahora bien, para realizar este trabajo tomó como uno de los parámetros de estudio el número de espinas dendríticas que había en un segmento de 50μ de longitud situado a 20μ del soma. Al observar que no

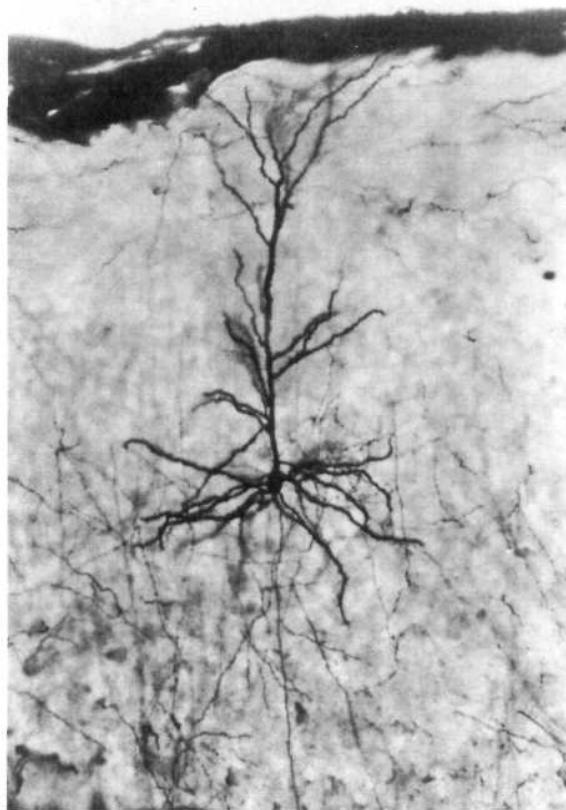


Figura 11.1. Neurona piramidal de la capa III del área visual de la corteza cerebral de una rata de 30 días de edad. Método de Golgi rápido.

existía diferencia entre el valor que esta variable tomaba en machos y en hembras, llegó a la conclusión de que en el efecto que la oclusión de los ojos tenía sobre el desarrollo de espinas dendríticas de neuronas piramidales del área visual de la corteza cerebral de la rata no existían diferencias sexuales. Aunque es justo reconocer que, posteriormente, esta misma autora realizó un trabajo en el que encontraba diferencias sexuales en la respuesta de las dendritas de neuronas corticales de la rata sometida a distintos tipos de ambiente, el resultado referente a las espinas dendríticas parecía indicar que este parámetro no era el indicado para realizar el estudio de la diferenciación sexual de la conectividad sináptica. Sin embargo, resultados de estudios anteriores nos indicaban que ni los estímulos ambientales, ni la carencia de tiroxina, ni la edad, afectaban al número de espinas situadas a menos de 100 μ del soma, o próximas al soma (44, 48, 49), y consecuentemente esta variable tan específica no es adecuada para encontrar el efecto que ningún tipo de condición experimental o natural, como es el sexo, tiene en el desarrollo de la morfología de neuronas piramidales.

Sin embargo, sí estaba demostrado que la distribución de espinas dendríticas, medida a lo largo del tallo apical, se ve afectada por ciertas condiciones patológicas (30, 31, 32, 42), por diferentes condiciones ambientales a las que se somete el animal experimental, por diferentes niveles de hormonas tiroideas y por la edad, propiedades todas éstas que permitieron estudiar cómo distintos tipos de ambientes enriquecidos, la restricción de movimientos o la oscuridad (5, 44, 49), el hipotiroidismo inducido en la rata en edad neonatal o adulta (45, 46, 47) y la edad (6, 48), afectaban el desarrollo de la conectividad sináptica de la corteza cerebral.

El autor de este artículo se planteó junto con el profesor García Segura y el doctor Muñoz Cueto un estudio de cómo diferentes niveles de hormonas gonadales influían en el desarrollo de la conectividad sináptica de la corteza cerebral de la rata. Como una consecuencia necesaria del trabajo antes mencionado, se realizó el trabajo de encontrar las posibles diferencias sexuales que podrían existir en esta conectividad sináptica (34, 35, 36).

Teniendo en cuenta lo antes expuesto, para realizar este trabajo se eligió como parámetro de estudio la distribución de espinas dendríticas a lo largo de los tallos apicales de neuronas piramidales de la capa V de la corteza cerebral de la rata.

Este estudio fue realizado en ratas Wistar. En principio fueron utilizadas ratas machos y hembras de 10, 20, 40 y 60 días de edad. Estos animales fueron perfundidos a las edades indicadas, y la región occipital de sus cerebros, que contenían el área visual de la corteza visual, fue cortada en secciones de 200 μ de espesor en un vibratomo. Estas secciones fueron posteriormente teñidos según el procedimiento descrito por Gabbot y Somogyi (16). Mirando estas secciones al microscopio con una amplificación de X25, se seleccionaron para estudio las neuronas piramidales de la capa V, cuyos tallos apicales no habían sido cortados por el microtomo. Dado que con una amplificación baja no es posible apreciar ni el número ni la distribución de espinas a lo largo de los tallos apicales, esta selección puede considerarse como realizada al azar, con la ventaja de seleccionar tallos apicales completos.

El número de espinas dendríticas fue medido en porciones consecutivas de 50 μ , contadas a partir del soma neuronal, a lo largo de todos los tallos apicales elegidos para el estudio.

La Figura 11.2 muestra las distribuciones de espinas obtenidas a lo largo de los tallos apicales de neuronas piramidales estudiadas. Una simple inspección de la Figura nos indica que estas distribuciones presentan un cierto dimorfismo sexual. Los símbolos + y * indican que los valores medios que hay debajo son estadísticamente diferentes con una significación de $P < 0,005$ y $P < 0,001$ respectivamente.

Dado que el cero del eje de las X corresponde a la posición del soma neuronal, y que el tallo apical avanza de izquierda a derecha, este eje X puede ser considerado como recorriendo las sucesivas capas de la corteza cerebral. De acuerdo con esto, el segmento comprendido entre 0 y 150 μ puede ser considerado como perteneciente a la capa V, el que va de 150 a 300 μ a la capa IV, y el resto, hasta el final del eje X, a las capas II-III de la corteza cerebral de la rata. Tomando las medidas con la precisión adecuada y con la ayuda de un programa de ordenador que tenía las instrucciones precisas, se llegó al resultado que puede ser apreciado en la Figura 11.2: a los 10 días de edad, la capa IV de las neuronas pertenecientes a animales hembra tenía más espinas que las pertenecientes a los machos; a los 20 días de edad esta diferencia se extiende a la capa II-III; a los 40 días la diferencia aparece tan sólo en la capa II-III, y a los 60

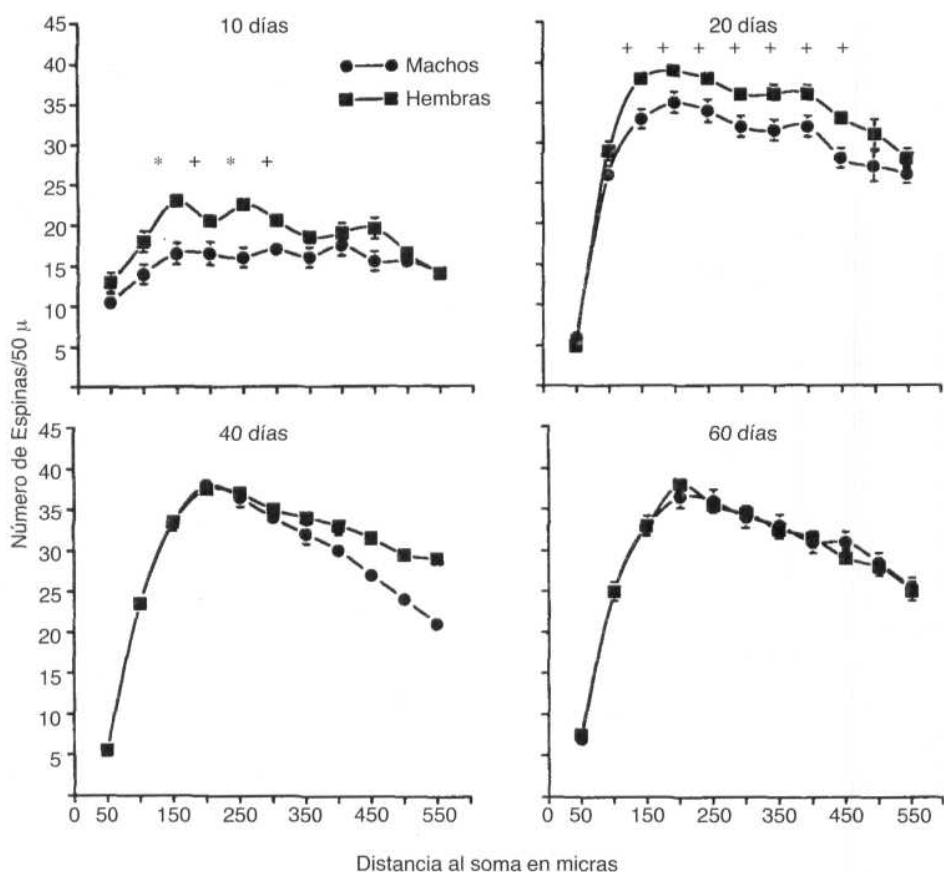


Figura 11.2. Distribuciones de espinas dendríticas a lo largo de los tallos apicales de neuronas piramidales de la capa V de la corteza visual de ratas machos y hembras de 10, 20, 40 y 60 días de edad. Las barras verticales indican el valor del error estándar de los valores medios los signos + y * indican que la diferencia entre los valores medios que hay debajo de ellos son estadísticamente significativos con $P < 0,005$ y $P < 0,001$ respectivamente.

días desaparece toda diferencia. Esto indica claramente que la corteza cerebral de la hembra, algo que veremos más claro a continuación, evoluciona más rápidamente que la del macho, entre los 10 y los 40 días de edad, llegándose a igualar a la del macho a los 60 días. Esta evolución, por otra parte, no es homogénea a lo largo de todo el tallo apical, sino que presenta un patrón específico de dentro hacia fuera. Las fibras noradrenérgicas aferentes a la corteza provienen del *locus coeruleus* (14, 56), que tiene receptores para hormonas gonadales (20, 51) y presenta diferencias sexuales en su número de neuronas (19); por tanto las diferencias sexuales observadas en el número de espinas puede estar relacionado con la influencia de fibras noradrenérgicas en el desarrollo de neuronas corticales y sinaptogénesis (8, 11, 15, 56). Dado, por otra parte, que el desarrollo de inervación extratalámica de este tipo de fibras muestra un patrón de maduración ventrodorsal (15), este patrón de dentro hacia fuera en la dife-

renciación sexual de las distintas capas de la corteza visual de la rata podría estar relacionado con el desarrollo de inervación extratalámica.

Aunque en el pollo se han encontrado algunas diferencias sexuales transitorias (1), todavía se desconoce si las fibras aferentes específicas talamocorticales presentan un dimorfismo sexual. En la rata las fibras aferentes específicas provenientes del geniculado lateral proyectan sobre la capa IV de la corteza visual, haciendo conexión en las espinas dendríticas presentes en la porción de tallo apical, localizada en la capa IV (41). En este sentido es interesante hacer notar el hecho de que la densidad dendrítica presenta una clara diferenciación sexual a los 20 días de edad, después de la apertura de los ojos de la rata, que ocurre a los 14 días (49).

La Figura 11.3 muestra el resultado del estudio realizado del número total de espinas a lo largo de los tallos apicales de neuronas pertenecientes a neuronas machos y hembras de 10, 20, 30, 40 y 60 días de edad. La simple inspección de esta Figura nos indica que las espinas dendríticas maduran más rápidamente en las ratas hembra que en los machos, presentando diferencia sexual a los 10, 20 y 30 días de edad, resultado que está de acuerdo con los encontrados por Yanai al estudiar la diferenciación sexual existente en el desarrollo del tamaño del soma y número de neuronas de la corteza cerebral de la rata (57). En lo referente a las espinas dendríticas, en ambos sexos este número crece entre 10 y 20 días, edad a partir de la cual, mientras que en los machos presenta un ligero ascenso, en las hembras desciende, hasta ser igual a la de los machos a los 60 días.

Los autores de este trabajo, con objeto de determinar la posible influencia de las hormonas gonadales del ovario en la caída de espinas observada en ratas hembra,

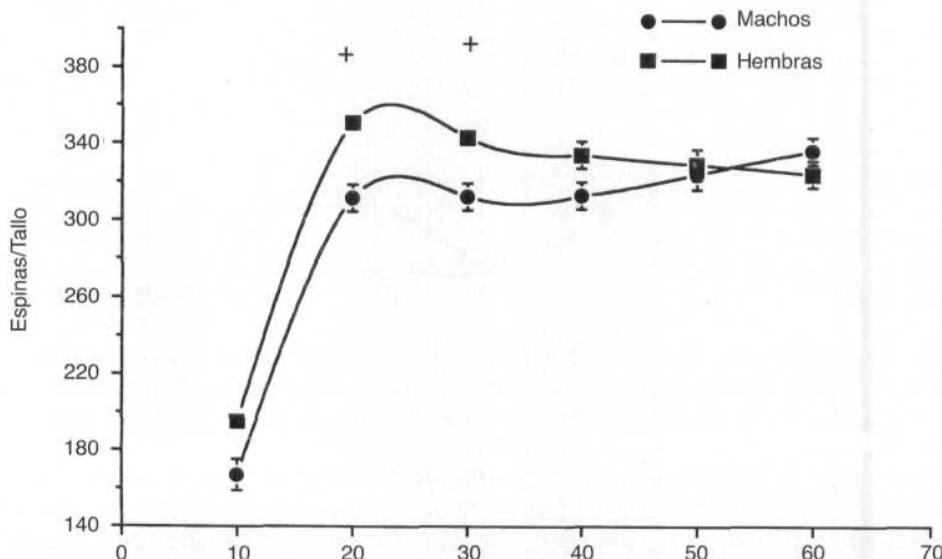


Figura 11.3. Evolución con la edad del número medio de espinas (\pm E.E.M.) a lo largo de los tallos apicales de neuronas piramidales de la capa V de la corteza visual de machos y hembras. Los signos + indican que las diferencias de valores medios debajo de ellos son estadísticamente significativas con $P < 0,005$.

ovariectomizaron un grupo de 4 ratas cuando tenían 30 días de edad, realizando el estudio del número de espinas de los tallos apicales de estas ratas. La Figura 11.4 muestra cómo las ratas ovariectomizadas (OVX) dejan de perder espinas, lo que parece indicar que bien el estradiol o la progesterona pueden ser la causa del descenso de espinas en la hembra entre los 20 y los 60 días de edad, ya que se ha demostrado que ambas hormonas pueden inducir cambios en la arborización dendrítica y en el espesor de la corteza cerebral (33, 38).

Para probar esto, sin embargo, haría falta comprobar que las ratas estudiadas no han tenido un consumo mayor de proteínas ni han experimentado un aumento de movilidad. Teniendo en cuenta esta salvedad y sea cual sea la hormona responsable de la caída de espinas, el hecho es que las ratas ovariectomizadas a los 30 días tienen a los 60 días de edad un número de espinas que no difiere del de los machos.

A los 10 días de edad ya existe diferencia sexual en el número de espinas. Con el propósito de ver si las diferencias observadas a los 10, 20, y 30 días de edad presentaban una cierta tendencia, se realizó el estudio de la diferencia relativa, es decir, el cociente que resulta de dividir la diferencia en el número de espinas de machos y hembras entre el número de espinas encontrado en machos. La Figura 11.5 muestra el resultado obtenido, el cual parece indicar que la diferenciación sexual en el número de espinas a lo largo de los tallos apicales se produce antes de los 10 días de edad, un resultado lógico ya que debe pensarse que la diferenciación sexual del cerebro debe comenzar en época fetal.

Todavía se desconoce la significación funcional de las diferencias sexuales mostradas; sin embargo, estas diferencias prueban que regiones del cerebro, no directamente relacionadas con el sexo, también presentan un cierto dimorfismo sexual o,

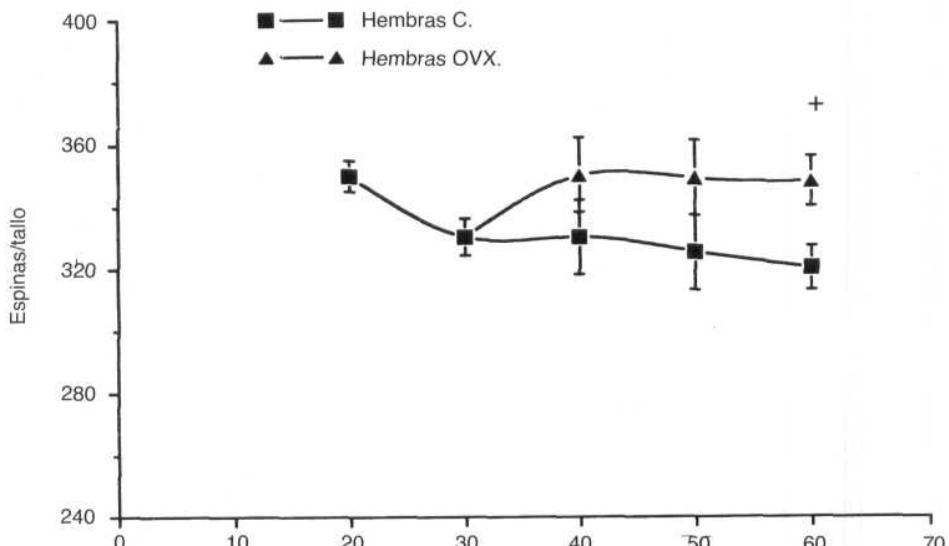


Figura 11.4. Evolución con la edad del número medio de espinas dendríticas (\pm E.E.M.) a lo largo de los tallos apicales de neuronas piramidales de la capa V de la corteza visual de ratas hembras intactas y ratas ovariectomizadas (OVX) a los 30 días de edad.

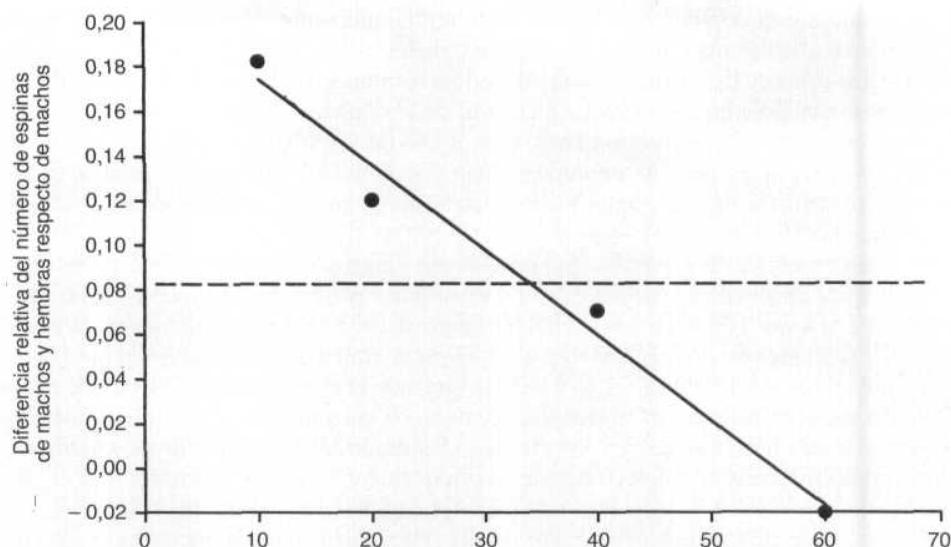


Figura 11.5. Evolución con la edad de las diferencias relativas de valores medios entre machos y hembras, mostrados en la Figura 11.3. La diferencia relativa fue calculada dividiendo el valor de la diferencia absoluta entre el valor del valor medio correspondiente a machos. Los valores por encima de la línea quebrada son estadísticamente significativos con $P < 0,05$.

visto desde el punto de vista opuesto, que la corteza cerebral tiene un papel importante en la actividad sexual del individuo.

De estos dos puntos de vista diferentes con que se pueden mirar estos resultados, el autor de este artículo cree firmemente que el segundo es el válido. La corteza cerebral, y por tanto la inteligencia y la voluntad en el hombre y la toma de decisiones en los animales, tiene gran influencia en la función sexual, tanta que, a juicio del autor, si no existiera esta diferenciación sexual, algunas especies animales se hubieran ya extinguido. Como prueba de que lo anteriormente dicho es cierto, se llama la atención sobre dos hechos que a continuación se describen. Uno se ha encontrado al estudiar el comportamiento social y sexual de los animales, y el segundo al estudiar el número de las sinapsis simples y dobles a lo largo de todo el espesor de la corteza cerebral de ratas machos y hembras.

La organización social de muchos tipos de animales obedece a un patrón lógico. Los machos fuertes, dominantes, van en la periferia del grupo para defender la manada, abrir camino, etc., quedando en el centro las hembras, sus crías y los machos inmaduros. Dado que el estado de celo en las hembras se manifiesta por el olor de una feromonona específica, los primeros que se dan cuenta de que una hembra está en celo son los machos inmaduros. Si la hembra no tuviera un sistema de control, se dejaría cubrir por el primer macho que la solicitara, lo que organizaría que siempre fueran cubiertas por machos inmaduros con el correspondiente deterioro de la herencia genética.

Los etólogos saben que esto no es así y que, mientras los machos copulan con la primera hembra que se encuentra en celo y se lo permite, la hembra, si nota que el

macho que desea copular con ella no es lo suficientemente fuerte, huye, buscando otro macho que sea más fuerte para dejarse cubrir.

De las diferencias sexuales antes descritas no puede deducirse que las hembras posean un mecanismo de control superior al de los machos sobre su función sexual. Sin embargo en un estudio que se hizo con objeto de ver si había o no una diferencia sexual en las sinaptogénesis axonicoespinales y axonicodendríticas se encontró un resultado que no se iba buscando, y que a veces, como en este caso, suelen ser los más interesantes (36).

Como es sabido hay espinas que poseen dos sinapsis. El número de espinas con dos sinapsis en la corteza cerebral es relativamente pequeño ya que constituyen no más del 2 al 4 por 100 del total de espinas dendríticas. El estudio realizado de la densidad de espinas con dos sinapsis reveló que éstas eran más abundantes en las hembras que en los machos (Fig. 11.6) a todo lo largo de la corteza cerebral y en una proporción de 1:3. Aunque es cierto que el número de sinapsis simples es también superior en las hembras que en los machos (resultado lógico, teniendo en cuenta lo encontrado referente al número de espinas dendríticas (34, 35), la proporción es de aproximadamente 1:1,3, y está restringida a las capas II-III y IV de la corteza.

Para poder afirmar que este mayor número de dobles sinapsis encontradas en las hembras explica o supone la base biológica del mayor control que las hembras tienen sobre la función sexual, habría que saber el papel funcional de cada uno de los dos axones que realizan la sinapsis, algo que todavía se desconoce; pero el autor cree que no es muy arriesgado aventurar que esta mayor abundancia de dobles sinapsis en espinas, en la proporción de 1:3, puede suponer el sustrato biológico del mayor control que las hembras tienen sobre la función sexual.

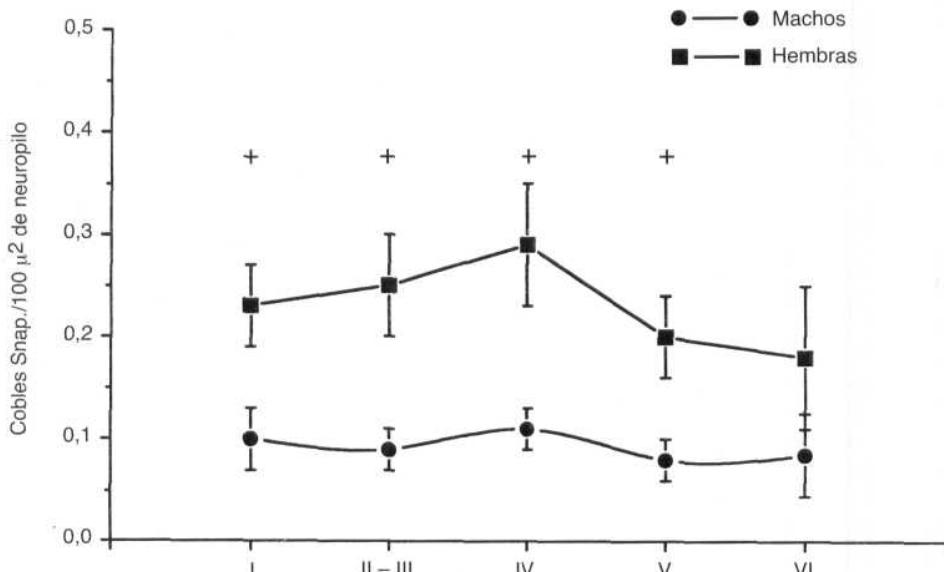


Figura 11.6. Número de espinas con doble sinapsis encontradas en cada 100 μ^2 de neuropilo en la corteza visual de ratas machos y hembras de 10 días de edad.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Adret P, Rogers LX. Sex difference in the visual projections of young chicks: a quantitative study of the thalamofugal pathway. *Brain Res* 1989; 478: 59-73.
- (2) Blue ME, Parnavelas JG. The effect of neonatal 6-hydroxidopamine treatment on synaptogenesis in the visual cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1982; 205: 199-205.
- (3) Byne, W. ¿Una determinación biológica? *Investigación y Ciencia* 1994; julio: 13-19.
- (4) Cajal SR. Les preuves objectives de l'unité anatomique des cellules nerveuses. *Trab Lab Rech Biol Univ Madrid* 1934; 29: 1-137.
- (5) Connor JR, Diamond MC. A comparison of dendritic spine number and type on pyramidal neurons of the visual cortex of oíd adult rats from social or isolated environment. / *Comp Neurol* 1982; 210: 99-106.
- (6) Connor JR, Diamond MC, Johnson RE. Aging and environmental influence on two types of dendritic spines in the rat occipital cortex. *Exp Neurol* 1980; 70: 371-379.
- (7) Diamond MC. Sex differences in the rat forebrain. *Brain Res Reviews* 1980; 12: 235-240.
- (8) Diamond MC, Dowling GA, Johnson RE. Morphologic cerebral asymmetry in male and female rats. *Exp Neurol* 1981; 71: 261-268.
- (9) Diamond MC, Johnson RE, Youn D *et al.* Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: Male-female; right-left. *Exp Neurol* 1983; 81: 1-13.
- (10) Döner G, Staudt J. Perinatal structural sex differentiation of the hypothalamus in rats. *Neuroendocrinology* 1969; 4: 385-402.
- (11) Felten DL, Hallman H, Jonsson G. Evidence for a neurotrophic role of noradrenaline neurons in the postnatal development of rat cerebral cortex. *J Neurocytol* 1982; 11: 119-135.
- (12) Fernández de Molina, Hunsperger RW. Central representation of affective reaction in forebrain and brain stem: Electrical stimulation of amygdala, stria terminalis and adjacent structures. *J Physiol* (London) 1959; 145: 251-265.
- (13) Fernández de Molina, Hunsperger. Organization of the subcortical system, governing defence and flight reaction in the cat. *J Physiol* (London) 1962; 160: 200-213.
- (14) Foote SL, Morrison JH. Extrathalamic modulation of cortical function. *Ann Rev Neuroscienc* 1987; 10: 67-95.
- (15) Foote SL, Morrison JH. Development of the noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic innervation of neocortex. *Curr Top Dev Biol* 1987; 21: 391-423.
- (16) Gabbott PL, Somogyi J. The single section Golgi-impregnation procedure: methodological description. *J Neurosci Meth* 1984; 11: 221-230.
- (17) Gorski R, Harían RE, Jacobson CD *et al.* Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic área of the rat. *J Comp Neurol* 1982; 193: 529-539.
- (18) Gregory E. Comparison of postnatal CNS development between male and female rats. *Brain Res.*, 99, 152-156.
- (19) Guillamon A, De Blas MR, Segovia S. Effect of sex steropids on the development of the locus coeruleus in the rat. *Develop Brain Res* 1988; 40: 306-310.
- (20) Heritage AS, Stumpf WE, Sar M *et al.* Brainstem catecholamine neurons are target sites for sex steroid hormones. *Science* 1980; 207: 1377-1379.
- (21) Juraska JM. The development of pyramidal neurons after eye opening in the visual cortex of hooded rats: A quantitative study. *J Comp Neurol* 1982; 272: 208-213.
- (22) Juraska JM. Sex differences in dendritic response to differential experience in the rat visual cortex. *Brain Res* 1984; 259; 27-34.
- (23) Kato J, Onouchi T. Progesterone receptors in the cerebral cortex of neonatal female rats. *Develop Neurosci* 1981; 4: 427-432.
- (24) Kimura D. Cerebro de varón y cerebro de mujer. En: *Mente y Cerebro. Libros de Investigación y Ciencia*. Noviembre 1992; capítulo VIII, 83-90.

- (25) LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034-1037.
- (26) LeVay S, Hamer DH. Bases biológicas de la homosexualidad masculina. *Investigación y Ciencia* 1994; julio, 6-12.
- (27) Maccoby EE, Jacklin CN. *The psychology of sex differences*. Stanford: Standford University Press, 1974
- (28) MacLusky NJ, Chaptal C, McEwen BS. The development of estrogen receptor systems in the rat brain: postnatal development. *Brain Res* 1979; 178: 143-160.
- (29) MacLusky, NJ, McEwen BS. Oestrogen modulates progestin receptor concentrations in some rat brain regions but not in others. *Nature (London)* 1978; 274: 276-278.
- (30) Marín-Padilla M. Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations. A Golgi study. *Brain Res* 1972; 44: 625-629.
- (31) Marín-Padilla M. Structural organization of the cerebral cortex (motor área) in human chromosomal aberrations. A Golgi study 1. Dl(13-15) trisomy, Patau syndrome. *Brain Res* 1974; 66: 373-391.
- (32) Marín-Padilla M. Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome. A Golgi study. *Journal of Comparative Neurology* 1976; 767: 63-82.
- (33) Menzies KD, Drysdale DB, Wayte PME. Effects of prenatal progesterone on the development of pyramidal cells in rat cerebral cortex. *Experimental Neurology* 1982; 77: 654-667.
- (34) Muñoz-Cueto JA, García-Segura LM, A. Ruiz-Marcos. Developmental sex differences and effect of ovariectomy on the number of cortical pyramidal cell dendritic spines. *Brain Res* 1990; 515: 64-68.
- (35) Muñoz-Cueto JA, García-Segura LM, Ruiz-Marcos A. Regional sex differences in spine density along the apical shaft of visual cortex pyramids during postnatal development. *Brain Res* 1990; 540: 41-47.
- (36) Muñoz-Cueto JA, Ruiz-Marcos A. Sexual differences in the numerical density of synaptic profiles of developing rat visual cortex. *J Neurobiol* 1994; 25: 50-58.
- (37) Pappas CTE, Diamond MC, Johnson RE. Effects of ovariectomy and differential experience on rat cerebral cortical morphology. *Brain Res* 1978; 154: 53-60.
- (38) Pappas CTE, Diamond MC, Johnson RE. Morphological changes in the cerebral cortex in rats with altered levels of ovarian hormones. *Behav Neural Biol* 1979; 26: 298-310.
- (39) Pfaff DW. Morphological changes in the brains of adult male rats after neonatal castration. *Journal of Endocrinology* 1966; 36: 415-416.
- (40) Pelletier G, Liao N, Follea N *et al.* Mapping of estrogen receptor-producing cells in the rat brain by *in situ* hybridization. *Neurosci Lett* 1988; 94: 23-28.
- (41) Peters A. The visual cortex of the rat. En: Peters A, Jones EG (eds.). *Cerebral cortex*, vol. 3. New York: Plenum Press, 1985; 19-80.
- (42) Purpura DP. Dendritic spine «dysgenesis» and mental retardation. *Science* 1974; 186: 1126-1128.
- (43) Reid SNM, Juraska J. Sex differences in the gross size of the rat neocortex.../ *Comparative Neurology* 1992; 321: 442-447.
- (44) Ruiz-Marcos A, Salas J, Álvarez R. Effects of specific and non-specific stimuli on the visual and motor cortex of the rat. *Brain Res* 1979; 170: 61-69.
- (45) Ruiz-Marcos A, Sánchez-Toscano F, Escobar del Rey F *et al.* Severe hypothyroidism and the maturation of the rat cerebral cortex. *Brain Res* 1979; 162: 315,329.
- (46) Ruiz-Marcos A, Sánchez-Toscano F, Escobar del Rey F *et al.* Reversible morphological alterations of cortical neurons in juvenile and adult hypothyroidism in the rat. *Brain Res* 1980; 785: 91-102.
- (47) Ruiz-Marcos A, Sánchez-Toscano F, Escobar del Rey F *et al.* Maturation of pyramidal cells of the cerebral cortex in hypothyroidism. En: Hetzel BS, Smith RM (eds.). *Fetal brain disorders. Recent approaches to the problem of mental deficiency*. Amsterdam: Elsevier, 1981: 205-226.

- (48) Ruiz Marcos A, Sánchez-Toscano F, Muñoz Cueto JA. Aging reverts to juvenile conditions the synaptic connectivity of cerebral cortical pyramidal shafts. *Dev Brain Res* 1992; 69: 41-49.
- (49) Ruiz-Marcos A, Valverde F. The temporal evolution of the distribution of dendritic spines in the visual cortex of normal and darle raised mice. *Exp Brain Res* 1969; 8: 284-294.
- (50) Sandhu S, Cook P, Diamond MC. Rat cerebral cortical estrogen receptors: male-female; right-left. *Exp Neurol* 92: 186-196.
- (51) Sar M, Stumpf WE. Central noradrenergic neurons concentrate 3H-Oestradiol. *Nature* 1981; 289:500-502.
- (52) Sheridan PJ. Estrogen binding in the neonatal neocortex. *Brain Res* 1975; 178: 201-206.
- (53) Soriero O, Ford DH. Age and sex: the effect on the composition of different regions of the neonatal rat brain. En: Ford DH (ed.). *Influence of hormones in the nervous system, Proc. Int. Soc. Psychoendocrinol.* Brooklin: Karger, Basel, 1961: 322.
- (54) Swaab DF, Flyer E. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 1985; 228: 1112-1115.
- (55) Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends Neurosci* 18: 264-270.
- (56) Tigges J, Tigges M. Subcortical sources of direct projections to visual cortex. En: Peters A, Jones EG (eds.). *Cerebral cortex*. Vol. 3. New York: Plenum Press, 1985; 351-378.
- (57) Yanai J. Delayed maturation of the male cerebral cortex in rats. *Acta Anat* 1979; 704: 335-339.
- (58) Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJG *et al.* A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 1995; 378: 68-70.

Cristianismo y sexualidad

J. GAFO

INTRODUCCIÓN

Recuerdo haber leído un artículo en el periódico *San Juan Star* de Puerto Rico (1), en el que su autora aludía a esas experiencias realizadas en niños de pocos meses a los que se les introducía en el agua para que pudiesen aprender a nadar. La articulista se hacía eco de los buenos resultados obtenidos, pero también de la convicción conseguida de que tal procedimiento significaba «quemar etapas» en el desarrollo del niño y que esas experiencias, en su conjunto, no eran positivas. Este hecho le daba pie para hablar de la sexualidad de los adolescentes y llegar a la conclusión de que los hechos prueban indiscutiblemente que también éstos son capaces de implicarse en relaciones sexuales, pero que, sin embargo, tampoco es conveniente para su integral desarrollo humano.

Sin tener conocimientos para dar un juicio sobre la conveniencia o no de que los niños de pocos meses puedan y deban aprender a nadar en tan corta edad -lo que se busca evidentemente es que tengan sus propios recursos para alguna emergencia que les puede acontecer- me parece que la segunda conclusión del artículo nos puede dar pie para abordar el tema que nos hemos propuesto.

Es evidente que la famosa *revolución sexual*, más deseada que profetizada en el conocido libro, con el mismo título, de W. Reich (2), ha hecho una impresionante eclosión en la sociedad occidental y, también, en la española. Recuerdo cómo a mi madre le impactaba conocer los folletos del Ministerio de Sanidad de la entonces Alemania Federal, de fines de la década de los setenta, en los que se daban instrucciones anticonceptivas a los adolescentes y se afirmaba que un número ya importante de *teenagers* las estaba practicando, en una época en que parecía insospechado que esa realidad se diese entre los de nuestro país. Hoy las cosas han cambiado radicalmente entre nosotros y, aun sin tener datos comparativos, parece claro que los porcentajes españoles no son ya distintos de los de otros países de la Comunidad Europea. En este tema, como en otros muchos, España ha dejado de ser diferente.

Y tampoco son diferentes los folletos de educación sexual que ahora se distribuyen en nuestro país, promovidos por los correspondientes Ministerios públicos. En el recuerdo de todos está la famosa y polémica campaña, promovida por los Ministerios de Sanidad y el de Asuntos Sociales, con su lema «póntelo, pónselo». El mensaje explícito, y sobre todo el implícito, de aquellos anuncios televisivos era la afirmación de que la actividad sexual entre los adolescentes es absolutamente normal, hasta incluso necesaria, pero que deben tomarse medidas y precauciones para evitar tanto el embarazo como la infección con enfermedades de trasmisión sexual y, sobre todo, el SIDA. Como escribía Amando de Miguel, «el asunto no pasa de ser una función fisiológica. Es la jerga del falso progresismo. No hay apenas referencias a la relación sexual como comunicación y ninguna al afecto, y no digamos al amor. No se alude a la familia, a los padres, como si los muchachos todos fueran internos de un inmenso orfanato nacional. Donosa manera de ilustrar a los jóvenes» (3).

NECESIDAD DE UNA ÉTICA SEXUAL

Uno de los programas televisivos que ha tenido más impacto en la sociedad española en los últimos años ha sido el de *Hablemos de sexo*, de Narciso Ibañez Serrador y la doctora Elena Ochoa. En dicho programa existía una pretensión de hacer una presentación de los datos científicos y técnicos relacionados con el comportamiento sexual humano. Se deseaba hacer precisión de toda normativa ética para centrarse en una exposición meramente científica de cuanto hace referencia a la sexualidad humana. Mi punto de vista, que expresé en mi participación en dicho programa y que fue «censurado» a pesar de mi insistencia en que este aspecto me parecía fundamental en mi aportación, es que esa pretensión de una amoralidad aséptica es imposible y puede ser falaz.

En efecto, cuando están implicados valores humanos, como es el caso de la sexualidad humana, surge necesariamente una implicación ética. Es lo mismo que acontece en el orden económico: los, a primera vista, asépticos modelos económicos acaban incidiendo en la realidad humana y están preñados de consecuencias sobre el hombre y, por tanto, de implicaciones morales. En el terreno sexual acontece lo mismo. En la sexualidad humana entran en juego aspectos humanos sumamente importantes de la persona y no es posible una aproximación ética neutra. Nos parece que la ética de fondo de los programas televisivos era una visión del comportamiento sexual en el que prácticamente todo está permitido, con tal que consientan en ello las personas implicadas, dándose un gran relieve al aspecto anticonceptivo de la sexualidad y a sus dimensiones lúdicas, placenteras y técnicas. Es lo que expresaba muy gráficamente una sencilla mujer -con esa capacidad de dar en el clavo de los que no tienen una formación específica- al afirmar que los programas televisivos del llorador Félix Rodríguez de la Fuente presentaban con más lirismo y poesía el comportamiento sexual de los animales -a pesar de que carecen de afectividad y de contenidos psíquicos- que lo que hacía la doctora Ochoa al hablarnos de la sexualidad humana. Se nos ha ofrecido una comprensión de ésta muy desprovista de sus resonancias afectivas y psíquicas, de los profundos valores humanos que contiene, para encuadrarla en un marco de permisividad y de tecnicismo.

Nos parece que un gran reto de la cultura actual es el de elaborar con urgencia una ética sexual, que ciertamente supere las grandes limitaciones de la ética victoriana

-que presidió en gran parte el comportamiento humano occidental antes de la revolución sexual- y que haga justicia a la plenitud de dimensiones que la sexualidad comporta. Porque aunque muchos no hayan leído las obras de Wilhelm Reich, hay que reconocer, sin embargo, que bastantes de sus planteamientos han encontrado un fuerte eco en la cultura actual y en la forma de entender y presentar la sexualidad en muchos medios de comunicación. El psicoanalista marxista austriaco pretendía llegar a la total superación de toda represión sexual para así poder encontrar al hombre natural, inmediata y espontáneamente sociable. De ahí la urgencia de la revolución sexual, aún más importante que la político-social y la cultural, como camino imprescindible para llegar a un nuevo tipo de hombre. Creía firmemente que es un «error fundamental dar una interpretación psicológica al acto sexual» y que «al pretender que se compone de excitaciones no genitales, se niega la existencia de la genitalidad» (4). De ahí que Reich reduzca la sexualidad a la genitalidad, al poder orgástico. «Sólo la revolución sexual puede proporcionar al hombre no solamente el deseo de libertad, sino lo que es mucho más decisivo: la aptitud para la libertad» (5).

Bebiendo en las fuentes de Reich, una autora sueca, Ahlmark-Mischanek, propone que se deje de considerar al coito adornado por «valores casi metafísicos», como «misterio sagrado» y presenta una consideración del instinto sexual totalmente al margen de los valores, «ni bueno, ni malo, ni sucio, ni limpio... como otras fuerzas naturales, como otras muchas cosas en nuestra vida... La nueva moral sexual debe reconocer el coito como un valor en sí, como expresión de vitalidad, de una originalidad que refresca y libera...» (6). Es el mismo objetivo de Reich: «Quizá llegará un día en que nos convenceremos de que la castidad no es una virtud, como tampoco lo es la infraalimentación» (7). Esa es la nueva moral sexual que se nos está imponiendo desde no pocos medios de comunicación. Y es una ética, porque -lo volvemos a repetir- no es posible una mera aproximación neutra a esa fundamental dimensión humana. Precisamente era una nueva ética sexual la que proponía Ahlmark-Mischanek siendo más realista que la doctora Ochoa.

¿Es ésta la ética sexual que debe orientar al ser humano de nuestro tiempo? ¿No es posible decir una palabra más profunda sobre este aspecto del comportamiento y de la vivencia del hombre y que haga justicia con la plenitud de significados que comporta la sexualidad en el ser humano? Ahí estamos ante un gran reto de la cultura y de la sociedad actual. Nadie puede discutir que se ha operado una auténtica revolución sexual y no sólo en el sentido postulado por Reich. Son muchos los autores que consideran que uno de los logros más trascendentales del siglo, a cuyo final nos aproximamos, ha sido el de la disociación entre sexualidad y procreación; el que el ser humano pueda hoy vivenciar la sexualidad, sin que el comportamiento sexual conlleve el riesgo de una fecundación no deseada y temida. El descubrimiento de los anovulatorios, así como el perfeccionamiento y la difusión de otros métodos anticonceptivos, han llevado a una situación totalmente nueva en la historia humana. El drástico descenso de la mortalidad infantil lleva a considerar el tema de la procreación desde una perspectiva totalmente distinta. (8) A ello hay que añadir, sin pretender ahora ser exhaustivos, el acceso de la mujer al trabajo profesional, sus nuevos modelos de identidad y, sobre todo, una comprensión menos biológica y procreacionista de la sexualidad y más preñada de todo el mundo psíquico asociado a la misma. No es exagerado afirmar que, en su conjunto, se ha modificado de una forma sustancial el concepto de sexualidad y sus mismos contenidos. Y ante esa realidad nueva, que comporta

indiscutibles aspectos positivos, se hace necesaria una ética que no sea restrictiva pero que haga justicia, al mismo tiempo, a los grandes significados que la sexualidad comporta.

EL MENSAJE CRISTIANO SOBRE LA SEXUALIDAD

La Biblia, tanto en el mensaje del Antiguo Testamento como en del Nuevo, es un punto básico de referencia para la elaboración de una visión cristiana de la sexualidad. Ante todo debe decirse que no existe en la Biblia una obsesión por la valoración ética del comportamiento sexual humano. Es indiscutible que las exigencias morales de la Biblia están mucho más centradas en la justicia interhumana y que, si bien existen alusiones al ámbito de la sexualidad, éstas son minoritarias. También consideran los especialistas que no puede extraerse de la Biblia, que está sometida a una serie de condicionamientos culturales, una normativa ética concreta para la valoración del comportamiento humano en el ámbito de la sexualidad (9). Sin embargo, sí existe una serie de intuiciones básicas que deben tenerse en cuenta como marco para una valoración de la sexualidad humana.

La Biblia, en su conjunto, presenta una visión positiva y sana de la sexualidad humana. No se la presenta como una dimensión humana especialmente sospechosa. Las dos únicas excepciones a esa línea general son ciertos textos del Levítico, en los que se refleja una tendencia tabuizadora de la sexualidad y algunas afirmaciones de S. Pablo en la contraposición que el Apóstol hace entre virginidad/matrimonio (10).

Por el contrario, los dos relatos bíblicos de la creación de la pareja humana (el llamado sacerdotal, de Gn 1,1-2,4a, del siglo vi a. C. y el yahwista, de Gn 2,4bx-3, del siglo x a. C.) presentan la diferencia de sexos como don y creación de Dios, sin que recurran al mito andrógino, que recogerá Platón y que aparece también en varias culturas (11). El relato yahwista presenta la atracción de los sexos como medio de superación de la soledad que acompaña al ser humano, corrigiendo así al mito babilónico de Gilgamesh. El encuentro sexual es valorado positivamente, como «hacerse una sola carne» -que en la antropología bíblica significa hacerse una persona-. Para los comentadores bíblicos es significativo el uso del verbo hebreo *jada*, «conocer», para expresar las relaciones sexuales en el ámbito de una pareja que vive una comunidad de vida. La Biblia presenta una visión humana y profana de la sexualidad y no como un ámbito de experiencias que sitúan al ser humano en la esfera de lo numinoso, de lo sagrado, concepción que tendrá una fuerte expresión en los mitos y ritos de los pueblos y culturas circundantes. Esa dimensión verdaderamente profana de la sexualidad aparece con especial fuerza en el *Cantar de los Cantares*, de fuerte contenido erótico, en el sentido etimológico de ese término. El Antiguo Testamento valora mucho la fecundidad, dentro de un contexto social y cultural que le confiere una gran importancia, pero no contiene ninguna afirmación que justifique el comportamiento sexual por su significado procreador.

Jesús vive una opción celibataria -se hizo a sí mismo eunuco por el Reino de los cielos— pero eso no significa una devaluación del matrimonio ni de la sexualidad (12). No fue un asceta, ni un esenio, y sus actitudes hacia la mujer fueron muy distintas de las de la tradición rabínica. Al referirse a la indisolubilidad del matrimonio pone en un mismo nivel al varón y a la mujer. La actitud misericordiosa del Dios

revelado por Jesús, especialmente hacia el pródigo que había vivido disolutamente, se manifiesta con especial énfasis en los pecados sexuales: la samaritana, la mujer pecadora pública o la sorprendida en adulterio.

S. Pablo expresa en la primera Carta a los Corintios su concepción de que la sexualidad y los pecados sexuales no son periféricos a la persona, sino que afectan al ser personal, y subraya, desde su convicción de la inmediata segunda venida del Señor, su marcada preferencia hacia la virginidad sobre el matrimonio. Pero en la Carta a los Efesios presenta la relación varón-mujer en el matrimonio como expresión y realización del amor de Cristo hacia su Iglesia -recogiendo una tradición veterotestamentaria que recurría a esa relación como imagen privilegiada para expresar el amor de Dios a su pueblo y la Alianza, línea que seguirá Jesús al utilizar imágenes nupciales para expresar la llegada del Reino de Dios (13).

Esa es la visión de la sexualidad con la que el incipiente cristianismo entra en diálogo con la cultura grecorromana y realiza su primer proceso de in culturación. Este proceso va a marcar negativamente la ulterior visión cristiana de la sexualidad. Debe citarse, en primer lugar, la polémica contra ciertos sectores del gnosticismo, que valoraban positivamente, como forma especial de gnosis, el comportamiento sexual, pero rechazando la procreación. La reacción cristiana va a ensalzar el valor de la procreación como elemento básico del comportamiento sexual. A ello se va unir la asunción de una serie de elementos de la ética estoica: desde el concepto de ley natural, que tanto influjo ha tenido posteriormente en la tradición cristiana y católica y que llevaba a afirmar que la sexualidad humana estaba orientada hacia la procreación, y también la integración de las actitudes estoicas de exaltación de la racionalidad y de la imperturbabilidad -ataraxia- en el comportamiento humano sexual, con lo que ello comporta de actitudes de sospecha hacia las dimensiones instintivas y afectivas de la sexualidad. Finalmente, debe aludirse a la impregnación proveniente del neoplatonismo con su afirmación de la superioridad del espíritu sobre el cuerpo, un planteamiento dualista que es extraño a la antropología bíblica, y a la minusvaloración de las dimensiones corporales y sexuales del ser humano (14).

Sobre este humus va a edificarse la síntesis agustiniana, en la que influye su reacción contra su pasado maniqueo y su concepción del pecado original que le lleva a afirmar que la concupiscencia está presente en el comportamiento sexual y que la única justificación del comportamiento sexual es su significado procreador. Ello va a llevarle al rechazo de la anticoncepción, cuyos primeros exponentes claros van a estar presentes en el Obispo de Hipona -curiosamente, rechazando las llamadas tablas maniqueas, para evitar la concepción y que, en realidad, eran un precedente, sin base científica, de los actuales métodos de la continencia periódica.

Esta síntesis de S. Agustín va a marcar la ulterior evolución de la tradición cristiana sobre la sexualidad. Incluso en la primera Edad Media va a acentuarse el rigorismo: se exige intención explícitamente procreativa en el acto sexual, se cuestionan las relaciones sexuales entre personas estériles y durante el embarazo de la mujer y se recogen las prescripciones del Levítico, de tal forma que la relación sexual tiene siempre un componente pecaminoso y se requieren purificaciones previas a la vida sacramental. Con Tomás de Aquino y la Escolástica aparece una visión neutra, no peyorativa, sobre la sexualidad, a la que se califica como *virtus generativa*, pero se sigue insistiendo en la apertura a la procreación como la finalidad que legitima el comportamiento sexual. Este planteamiento se mantiene a lo largo de los siglos ul-

riores y tiene su clara expresión en la delimitación de los fines del matrimonio: el primario es la procreación y la educación de los hijos, mientras que el secundario es la mutua complementación de los esposos y la *sedado concupiscentiae, el aquietamiento de la concupiscencia*. La Constitución *Gaudium et spes* del Vaticano II introduce el concepto de paternidad responsable, tiene una actitud positiva hacia el encuentro sexual matrimonial y modifica el tema de los fines del matrimonio, poniendo a un mismo nivel la «comunión de amor y de vida», propia de la vida matrimonial. Sin embargo, la Encíclica *Humanae Vitae*, que asume muchos de los elementos del Vaticano II, afirma la ilegitimidad de los métodos artificiales de control de la natalidad, basándose en la inseparabilidad de los aspectos unitivo y procreativo del acto sexual. Esta postura eclesial ha sido repetida múltiples veces en el magisterio y la enseñanza de Juan Pablo II.

Como resumen de la tradición eclesial en materia de sexualidad, pueden citarse las siguientes formulaciones de Johannes Gründel (15):

- a) Existe un mínimo que siempre se mantiene, en contra de movimientos rigoresas: la afirmación de una última bondad en el matrimonio y la sexualidad, consecuencia de los relatos bíblicos de la creación.
- b) Hay una comprensión unidimensional de la sexualidad y del comportamiento sexual humanos centrados en su significado procreador.
- c) En la evolución del pensamiento cristiano influyen de forma importante ciertas filosofías no cristianas -las citadas anteriormente- así como ciertos conocimientos científicos que creían que el nuevo ser estaba ya presente en el semen, con lo que se situará la anticoncepción en proximidad al homicidio
- d) La tradición cristiana, englobada en el propio contexto cultural occidental, ha considerado a la mujer como madre y no como esposa.
- e) Un rasgo de la tradición católica ha sido la afirmación de la *materia semper gravis* en el sexto mandamiento. Mientras que en otros mandamientos pueden existir pecados leves por razón de la materia —por ejemplo, un hurto de una pequeña cantidad-, en el terreno sexual están implicados valores tan importantes que, si existe plena libertad y conocimiento, todo pecado es siempre grave.
- f) Existe una cierta evolución en las cuestiones de moral sexual, tal como hemos apuntado en el recorrido previo y no puede hablarse de una ética que haya sido siempre idéntica consigo misma.
- g) Como hemos indicado anteriormente, el concepto de ley natural y la pretensión de una fundamentación naturalista de las normas morales ha estado y sigue estando muy presente en las posturas de la Iglesia en materia sexual (esta fundamentación está presente en la *Humanae Vitae* e, igualmente, en la Instrucción *Donum Vitae* sobre procreación asistida).

¿Y LA MORAL CATÓLICA?

Nadie puede discutir que la ética sexual cristiana, y específicamente la católica, están hoy ampliamente impugnadas. Bastantes de sus contenidos aparecen asociados a los de esa moral victoriana decimonónica que se considera totalmente anticuada y *demodée*. En el mismo interior de las Iglesias -y también dentro de la Iglesia católica-

ca- no resulta fácil a los especialistas apoyar y fundamentar la doctrina expuesta desde las instancias oficiales. No es objetivo de estas líneas abordar los temas concretos, cuya aceptación no es tampoco fácil a los que viven dentro de los ámbitos eclesiásicos, sino el presentar algunos puntos de orientación, que forman parte de lo que podría calificarse como antropología cristiana de la sexualidad y que, en nuestra opinión, permiten una visión más justa de esta fundamental dimensión humana. Estaría mos ante la tan subrayada hoy ética civil, o bien ante una «moral de mínimos». Nos parece importante subrayar que la gran mayoría de las afirmaciones que presento a continuación están sustentadas tanto por diferentes tomas de postura oficiales de la Iglesia católica como por las aportaciones presentes en la teología moral católica (16).

La sexualidad es una dimensión constitutiva de la persona

Esta afirmación conlleva, ante todo, la distinción entre sexualidad y genitalidad. Mientras esta última hace referencia a los órganos genitales y al comportamiento sexual explícito, la sexualidad, en sentido amplio, hace referencia a una característica del ser humano que configura su persona y sus relaciones interhumanas. Se ha hablado de la sexualidad -en ese difícil objetivo de definir las realidades más nucleares de la persona humana— como una forma de *estar-en-el-mundo-entre-los-otros*. Esto nos lleva a una doble afirmación: en primer lugar, que nuestra propia persona está marcada por nuestra propia masculinidad y feminidad -de la misma forma que todas las células están marcadas por los cromosomas sexuales, distintos en el varón y la mujer— y que, igualmente, nuestras relaciones interhumanas se desarrollan en un clima que está coloreado, de forma casi osmótica, por nuestra personalidad sexuada. Normalmente no nos apercibimos de ello, pero no nos comportamos de forma idéntica cuando tratamos con personas del mismo o distinto sexo. Es algo que normalmente no percibimos, pero que se hace especialmente patente cuando nos relacionamos con transexuales o con personas cuya identidad sexual no está claramente delimitada. En este sentido hay que afirmar que nuestra personalidad y nuestro comportamiento están siempre sexuados y que nunca podemos prescindir de esa peculiaridad que marca nuestro ser en el mundo y nuestra forma de relacionarnos con los demás (17).

La sexualidad humana desborda su significado procreador

Éste es un hecho aún claramente indiscutible desde la misma perspectiva biológica. Mientras que en las especies animales por debajo de los primates el acoplamiento sexual está dirigido exclusivamente a la procreación y únicamente se realiza durante los períodos de celo, en la especie humana la atracción sexual y el comportamiento específicamente sexual son continuados y no meramente restringidos a unos rígidos períodos del celo. En este punto los primates subhumanos, que ya dan indicios de una actividad sexual no meramente reproductora, significan también el «eslabón intermedio». Se ha asociado esa peculiaridad biológica de la sexualidad humana con la atención a la prole, dentro de una ley evolutiva según la cual, al ascender en la escala filogenética, se da un descenso en la fecundidad (18), que viene acompañado por una superior atención a la cría. El tipo de sexualidad humana, fuerte -pero sin la virulen-

cia que muestra en los animales en celo- y, sobre todo, marcada por una atracción continua, parece favorecer la creación de la pareja y el cuidado de la cría -que, además, en nuestra especie, viene al mundo en un sumo grado de desvalimiento (19)-. Es lo que ya afirmaba Beaumarchais: «Beber sin sed y hacer el amor en todo tiempo es lo que distingue al hombre de los animales».

Pero, sobre todo, la sexualidad humana está marcada por una serie de contenidos psicológicos y sirve de vehículo a toda una gama de vivencias y sentimientos que obligan a situarla a un nivel cualitativamente distinto al de los animales. En todos éstos la sexualidad se mueve en un plano meramente biológico o presenta, como máximo, pequeñas tonalidades que la aproximan a la realidad humana, pero siempre en un plano absolutamente distinto de lo que acontece en nuestra especie.

La sexualidad es una dimensión de afirmación del carácter personal del sujeto humano

A través de la sexualidad el ser humano toma conciencia de su estar en el mundo, de su realidad personal, de su esencial referencia a los otros. Se ha afirmado que las personas con deficiencia mental nunca pueden realizarse como sujetos personales si se les proporciona un modelo educativo que los trate como seres asexuados, y se han constatado importantes mejoras en su proceso de realización personal -dentro de sus innegables limitaciones- si pueden relacionarse con personas de otro sexo (20). Esto mismo puede decirse de toda persona humana. La propia Iglesia Católica ha reconocido que no puede existir realización de la persona humana sin la necesaria integración de su propia sexualidad. Después de épocas de rechazo a la educación sexual, se ha acabado reconociendo la extraordinaria importancia de la misma en todo el proceso de crecimiento y desarrollo del ser humano (21).

Desde una ética de inspiración cristiana, como de toda ética de inspiración humanista, surge un principio fundamental que es también aplicable en el terreno de la ética sexual. Es el del reconocimiento de la realidad personal de todo individuo humano, de su intrínseca dignidad, de su condición de fin y no meramente de medio. La relación sexual entre dos personas -en sus distintos niveles- debe brotar del reconocimiento de su irreducible carácter personal, de la afirmación de su calidad de sujetos y no de objetos en los que se busca la satisfacción de los propios deseos y pulsiones.

Recuerdo que mi amigo Diego Gracia me subrayaba personalmente su convicción de que los dos ámbitos de la vida humana que más se prestan a convertir al ser humano en objeto y a no tratarlo como sujeto, como en-sí, son los del dinero y el de la sexualidad. Este último es un terreno en que debe reconocerse el grave riesgo de que el otro no sea considerado en su verdad, no se le valore en su realidad personal, sino que se le convierta en medio para satisfacer los propios deseos y apetencias. Sin duda, en torno a la sexualidad se han escrito maravillosas páginas de amor, de generosidad, de entrega..., pero también se han realizado páginas tristes de violencia, de opresión, hasta de violación de los derechos humanos más fundamentales de la persona. Desde una ética de inspiración cristiana, y también desde una ética de inspiración humanista, debe favorecerse cuanto potencie la valoración del otro como sujeto y no como objeto, como fin y no como medio.

La sexualidad es forma privilegiada de expresión de amor

Aun estudios tan sesgados como el *Informe Hite* (22) llegan a la conclusión de que el aspecto más positivo y valioso del comportamiento sexual humano es lo que este gesto significa de expresión de amor, de entrega, de ternura. Como antes dije, el bíblico «hacerse una sola carne», dentro de la antropología veterotestamentaria, significa no sólo la mera fusión física, sino la entrega total de dos personas. Es lo que también refleja la espontánea utilización del verbo hebreo *jada*, «conocer», para referirse a la entrega sexual -y que curiosamente la Biblia sólo suele emplearlo en el contexto de la existencia de una relación personal, mientras que en otros ámbitos, por ejemplo el de la prostitución, recurre a otra fórmula-. De forma sin duda inconsciente está expresando algo tan asumido por la psicología reciente al hablar de la interconexión entre el *amar* y el *conocer*. Ya lo expresaba también Paracelso: «Quien no conoce nada, no ama nada... Cuanto mayor es el conocimiento inherente a una cosa, más grande es el amor...» (23).

La ética cristiana está indiscutiblemente centrada en el amor. Toda la ley se resume en esta sola palabra. Desde esta perspectiva global, una ética cristiana debe potenciar todo lo que signifique altruismo, generosidad, entrega, y es hostil a todo lo que conlleve encerramiento del ser humano en su propio yo, en el propio estrecho círculo de sus deseos. Pero, al mismo tiempo, amar significa también la capacidad de saber recibir amor, ternura, entrega. De la misma forma que pueden existir utilizaciones larvadas de la palabra y la realidad del amor, para expresar actitudes que son hasta negación del mismo amor, también pueden existir actitudes incapaces de recibir amor que llevan a cuestionar la realidad del aparente amor. No se puede olvidar que los psicólogos afirman que el que no se ama a sí mismo no es capaz de amar y que el segundo mandamiento cristiano no manda sólo amar al prójimo, sino que añade la cláusula, a veces olvidada, de «como a uno mismo».

La sexualidad humana reconoce la realidad del cuerpo

La visión bíblica del ser humano no es la del dualismo platónico. Los términos bíblicos de cuerpo y espíritu no significan una disección de esos dos componentes -como el jinete y el caballo en la famosa metáfora platónica-, sino que expresan la realidad total de la persona, en cuanto marcada por el espíritu y el amor o, por el contrario, por el egoísmo y la cerrazón. Hay que reconocer que el peligro de neoplatonismo ha acechado siempre a la tradición cristiana y que, en la práctica, no siempre se ha conseguido evitar incidir en planteamientos maniqueos de infravaloración del cuerpo. Sin embargo hay que afirmar que el cristianismo no puede ni debe ser enemigo del cuerpo, ya que aquel brota de un dogma central, como es el de la Encarnación de la Palabra de Dios. Es lo que expresará espléndidamente Tertuliano, «caro cardo salutis», la carne es el quicio por el que nos viene la salvación.

En los recientes escritos de Juan Pablo II se presenta una clara afirmación de la unidad del hombre y de la superación de dualismos, ya que «no tenemos cuerpo», sino que «somos cuerpo» (24); es decir, que la realidad personal del ser humano es corpórea y que no puede concebirse al cuerpo como un mero accidente del espíritu.

Incluso ha llegado a decir, en una afirmación que puede parecer sorprendente, que es necesario reconciliar lo erótico con lo ético (25).

Hay que reconocer que la tradición cristiana ha tenido grandes dificultades en saber integrar el elemento placentero asociado a la sexualidad. Incluso se ha llegado a decir que ese componente ha sido puesto por el Creador con la finalidad de que así el ser humano procree. Sin dudas habría que superar residuos de sospecha y hasta de rechazo de la dimensión placentera de la sexualidad humana. Y que de la misma forma que se han integrado otros tipos de placer -como el estético o el culinario- lo mismo debería decirse respecto del asociado con la sexualidad. En este contexto debe hacerse referencia a la obra de M. C. Jacobelli, *Risus Paschalis* (26), en la que se propugna la tesis que acabamos de expresar. La teóloga italiana llega a afirmar que el creyente debe asociar la plenitud de vivencias asociadas con la sexualidad a la misma esfera de la dimensión religiosa y que el acto sexual puede participar también del carácter sagrado de otras experiencias humanas. Todo ello nos lleva a la afirmación de que el componente lúdico de la sexualidad humana debe ser también asumido desde una antropología cristiana y que no tiene por qué ser ajeno a la vivencia creyente.

Bivalencia de la sexualidad

La formulación precedente hace referencia, en la terminología oficial católica, al significado unitivo y procreativo del acto sexual. Ya antes nos hemos extendido sobre la dimensión amorosa asociada a la sexualidad humana. El aspecto procreativo de la sexualidad es quizás el más polémico y discutible dentro de la moral oficial católica, en el que ahora no podemos entrar. Las tomas de postura eclesiales han asumido el concepto de paternidad responsable que es éticamente indiscutible. Es claro que una opción tan seria como la de traer un ser al mundo debe hacerse desde la ponderación de las circunstancias que posibiliten el desarrollo de la nueva vida.

En este punto nos parece importante añadir dos reflexiones. La primera es sobre la pérdida de la valoración del significado procreador que se está operando en nuestras sociedades. Es claro que la humanidad está hoy amenazada por una grave explosión demográfica, que debe llevar también a asumir el concepto de paternidad co-responsable (27). Pero, al mismo tiempo, es preocupante que se esté difuminando tan fuertemente el gran valor que significa la llamada a la vida del hijo, como la concreción y la «encarnación» del amor de dos personas que viven un proyecto en común.

Otro aspecto importante se refiere a la eficacia de la anticoncepción. Los especialistas distinguen entre una eficacia teórica y otra práctica. En algunos métodos la eficacia teórica es sumamente elevada, pero no así la práctica. Esto es especialmente verdad de ciertos métodos, como los de barrera -diafragma y preservativo- y de forma marcada en adolescentes (28). Este dato debe ser ponderado en relación con la sexualidad de las personas jóvenes, más de lo que se hace habitualmente. De hecho, el problema de los embarazos de adolescentes es grave y está creciendo año tras año. Pensar que se puede resolver de forma satisfactoria con la mera instrucción y con la difusión de los anticonceptivos puede ser ilusorio y erróneo.

Precisamente un artículo de la revista *Time* de hace algunos años se refería a este último problema, con un título sugestivo, «*Children having children*» -«niñas que tie-

nen niños» (29). Se indicaban situaciones en que las muchachas jóvenes de zonas pobres buscaban el embarazo como medio para poder dar un sentido a su vida. Sin discutir ahora el derecho de la persona a tener una descendencia, sin embargo no puede absolutizarse y ciertamente debe ceder ante el «derecho» del nuevo ser a tener un ambiente que mejor posibilite su desarrollo personal. Nos parece que este punto está poco afrontado en relación con el problema de la sexualidad de las personas muy jóvenes y que debería ser tenido mucho más en cuenta.

Ambigüedad de la sexualidad

Como toda otra dimensión humana, también la sexualidad está acompañada de una inevitable ambigüedad. Como indicamos antes, puede convertirse en lenguaje de entrega y generosidad, pero también de dominio y de violencia. Tampoco es justo presentar la sexualidad humana como un ámbito especialmente ambiguo y sospechoso. Cuando S. Pablo contrapone las obras de la carne a las del espíritu, cita entre aquellas la lujuria y las orgías, pero también otras como la envidia, la discordia, la ira..., que se sitúan en el ámbito del psiquismo humano (30).

Siguiendo a Ducocq (31) pueden citarse dos aspectos de la sexualidad que fundamentan esa ambigüedad. La sexualidad es una forma de autoafirmación de la persona, pero que puede llevar a una realización que no respete el carácter personal de los otros. Aquí se puede hacer referencia a la conocida explicación de G. Marañón del Don Juan (32). No se trata, en el fondo, del hombre viril, sino más bien del inseguro en su propia sexualidad y que busca psicóticamente autoafirmarse a través de la más variada cohorte de experiencias sexuales. Por otra parte, el comportamiento sexual explícito conlleva un elemento extraordinariamente placentero, que busca la repetición puntual, inmediata y obsesiva, sin atender a los valores personales presentes y subordinando a la satisfacción de ese deseo energías sumamente importantes en la vida. Aquí se puede citar la conocida tesis de Freud, de que debe aspirarse a una conciliación entre el principio-realidad y el principio-placer.

En este ámbito debe hacerse referencia al actual consumismo sexual existente. Schelsky ha insistido en que el consumismo vigente tiene también su repercusión en este terreno (33). La cultura del «tírese después de usar» se aplica no sólo a los bolígrafos y mecheros desechables, sino que se expresa en la forma de relaciones sexuales esporádicas, puntuales, descomprometidas... ¿Qué desarrollo van a tener unos adolescentes que viven largo tiempo esa vivencia de la sexualidad? ¿Serán capaces de vivir una relación comprometida, cargada de fidelidad y de responsabilidad o comprenderán al otro como un objeto fácilmente desecharable? Su aprendizaje consumista de la sexualidad, ¿les capacitará para una vivencia más honda, más seria, más humana de la sexualidad, o la degradarán a una mera relación de consumo, trivializada y carente de la seriedad y el compromiso que exige? ¿Qué tipo de pareja y qué modelos educativos van a crear para sus futuros hijos...? Son éstas interrogantes que deberían tomarse más en serio. Aquí puede citarse, una vez más, a E Fromm: «Hechos clínicos obvios muestran que los hombres -y las mujeres- que dedican su vida a la satisfacción sexual sin restricciones no son felices, y que a menudo sufren graves síntomas y conflictos neuróticos. La gratificación completa de todas las necesidades instintivas no sólo no constituye la base de la felicidad, sino que siquiera garantiza la

salud mental... Tanto en la esfera sexual cuanto en la del consumo material, la tendencia fundamental era no postergar la satisfacción de ningún deseo» (33). ¿No debe todo ello llevar a la conclusión misma de la periodista que citaba al comienzo: que el comportamiento sexual explícito es ciertamente posible entre adolescentes, pero que no es conveniente para un desarrollo humano de la sexualidad, de la misma forma que los niños pequeños pueden aprender a nadar, pero tampoco es bueno para su desarrollo?

A MODO DE CONCLUSIÓN

Soy consciente de que no he abordado los temas concretos de moral sexual: desde las relaciones prematrimoniales a la homosexualidad, desde la anticoncepción a la indisolubilidad matrimonial. En estos temas las divergencias pueden ser importantes. En el contexto de sociedades seculares y pluralistas, las Iglesias no pueden exigir la aplicación de sus propias normativas y deben promover un debate interno más abierto que el que hoy están realizando. Considero que la Iglesia Católica debería abrir un debate abierto sobre toda esta temática, desde la convicción de que el mensaje revelado marca unas importantes directrices, pero que también deben integrarse las importantes y recientes aportaciones de las ciencias humanas. Para mí es como un axioma la formulación de que «la buena ética, después de todo, comienza con buenos datos».

Pero, en cualquier caso, nos parece urgente que se desarrolle una ética sexual laica, si se quiere una «moral de mínimos» -aunque los puntos que he marcado no son meramente «mínimos»-. Tiene que hacer reflexionar el hecho de que todas las culturas han desarrollado su propia normativa en el terreno sexual y no han considerado ni aceptado que este ámbito del ser humano sea únicamente privado. Nos parece urgente la elaboración de una ética sexual que sea justa con las grandes resonancias y potencialidades inherentes a la sexualidad humana y que no dependa de los intereses, muchas veces sólo económicos, de aquellos que hoy, con toda la fuerza de los medios de comunicación, están troquelando y dogmatizando sobre esta dimensión humana.

Varias veces he citado las ideas de Wilhelm Reich. Se sabe mucho de sus opiniones sobre la revolución sexual y hay que reconocer que han tenido un gran impacto en las sociedades occidentales. Se conoce menos su trayectoria personal. Desde 1939 vive en EE UU, huyendo de los nazis, y se convierte en una especie de sabio iluminado, fáustico y delirante, que pretende haber descubierto la energía cósmica primordial, a la que califica de «orgón», ya que alcanza su máxima presencia y fuerza durante el orgasmo. Esto le llevó a la creación de los «acumuladores de orgón», una especie de latas en que intenta meter esa energía cósmica, y comercializarlos como terapia contra la impotencia, la frigidez y hasta el cáncer. El McCarthyismo le condenó, se quemaron sus obras y acabó internado en una penitenciaría para enfermos mentales donde murió en 1959 (34). Sin marcar las tintas, esta trayectoria del padre de la revolución sexual puede quedar como símbolo premonitorio de adonde puede llevar una forma genital de entender y vivir la sexualidad y de la urgente necesidad de abordar la elaboración de una ética sexual, que desborde las grandes limitaciones de la hoy vigente. La sexualidad es mucho más que anticoncepción y sus resonancias lúdicas y técnicas. La sexualidad es humanidad y donde hay humanidad debe existir una ética que la canalice, la troquele y la potencie.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) *San Juan Star*, 25 de agosto de 1991.
- (2) Reich W. *La revolución sexual*. París: Ruedo Ibérico, 1970.
- (3) DeMiguel A. El Ministerio de Asuntos Sexuales. *Diario 16*, 1 de octubre de 1992.
- (4) Reich W. *La función del orgasmo*. Buenos Aires: Paidós, 1974; 108.
- (5) Reich W. *Ánalisis del carácter*. Buenos Aires: Paidós, 1974; 165 ss.
- (6) Ahlmark-Michanek K. *Jungfrauenglauhe und Doppermoral*. Rheinbeck, 1968; 14.
- (7) Cit. por Pfürtnar SH. *Kirche und Sexualität* Hamburgo: Rowohlt, 1972; 219.
- (8) Cf. Marías J. *La mujer y su sombra*. Madrid: Alianza Editorial, 1987.
- (9) Cf. AA. VV. *La sexualidad humana*. Madrid: Cristiandad, 1978; 51-74.
- (10) *I Corintios 1*.
- (11) Cf. Dubarle AM. *Amor y fecundidad en la Biblia*. Madrid: Paulinas, 1970; Grelot P, *La pareja humana en la Sagrada Escritura*. Madrid: Euramérica, 1963; AA VV, *La sexualidad humana...*, 25-50.
- (12) Cf. Friedrich G. *Sexualitar und Ehe*. Stuttgart: Verlag Katholisches Bibelwerk, 1977; Schillebecks E, *El celibato ministerial*. Salamanca: Sígueme, 1969.
- (13) *I Corintios*, 6; *Efesios* 5, 28-33.
- (14) Sobre la evolución histórica de la tradición de la Iglesia en materia de sexualidad cf. Noonan JT, *Contracepción*. Buenos Aires: Troquel, 1967; Flandrin JL, *L'Eglise et le contrôle des naissances*. París: Flammarion, 1970; Llano A, *Regulación de la natalidad*. Bogotá: Edic. Tercer Mundo, 1977.
- (15) Gründel J. Die eindimensionale Wertung der menschlichen Sexualität. En: Böckle F, (Hrsg.), *Menschliche Sexualität und kirchliche Sexualmoral*. Düsseldorf: 1977; 74-104.
- (16) Cf Gafo J. Juan Pablo II sobre el cuerpo y la sexualidad. En: *Sal Terrae* 1980; 70: 715-725; 7/ (1981)291-304.
- (17) Gooren L. Transexualidad, 20 años de experiencia. *El País*, 28 de noviembre de 1995.
- (18) Beach FA, Ford CS. *Conducta sexual: de los animales al hombre*. Barcelona: Fontanella, 1969.
- (19) Se ha afirmado que en la especie humana se da siempre una *neotenia*, aludiendo a que todos venimos al mundo de forma demasiado prematura. Esta inmadurez tiene su especial repercusión en el cerebro y posee un claro significado teleológico: el proceso de maduración del mismo acontece en el ambiente extrauterino mucho más rico, que favorecerá el troquelado cerebral que está en la base del desarrollo del psiquismo humano.
- (20) Cf. Gafo J (ed.). *La deficiencia mental: Aspectos humanos legales y éticos*. Universidad Pontificia Comillas, 1992; Amor JR, *Ética y deficiencia mental*. Madrid: Universidad Pontificia Comillas, 1995.
- (21) Congregación para la educación católica. *Orientaciones educativas sobre el amor humano*, 1983 (Cf. *Ecclesia*, 24 de diciembre de 1983).
- (22) Hite S. *El informe Hite. Estudio de la sexualidad humana*. Barcelona: Plaza y Janes, 1977.
- (23) Citado por Fromm E. *El arte de amar*. Buenos Aires: Paidós, 9.
- (24) Congregación para la doctrina de la fe. *Donum Vitae*. Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación. En: *Ecclesia*, 14 de marzo de 1987.
- (25) Juan Pablo II. Audiencia del 5 de noviembre de 1980, en donde afirmó que el Eros y el Ethos «están llamados a reconciliarse en el corazón humano», cf. *Ecclesia*, 15 de noviembre de 1980.
- (26) Jacobelli MC. *Risus Paschalis*. Madrid: Planeta, 1991.
- (27) Cf. Gafo J. El impacto de la demografía en la crisis medioambiental. En Gafo J (ed.). *Ética y Ecología*. Madrid: Universidad Pontificia Comillas, 1991; La Conferencia Internacio-

nal sobre Población y Desarrollo. En: *Conferencia Internacional de El Cairo sobre Población y Desarrollo*. Madrid: PPC, 1995.

- (28) Mishell DR. Contraception. En: *New Eng J of Medie* 1989; 320: 77.
- (29) Children Having Children. En: *Time*, 9 de diciembre de 1985.
- (30) *Gálatas*, 5, 19-20.
- (31) Ducoco C. Reflexions théologiques sur la sexualité. En: *Lumière et vie* 1971; 91: 94-95.
- (32) Marañen G. *Donjuán*. Madrid: Espasa-Calpe, 1967.
- (33) Schelsky H. *Sociología de la sexualidad*. Buenos Aires: Edic. Nueva Visión, 1962.
- (34) Fromm E. *El arte de amar*. Buenos Aires: Paidós, 1970; 111,
- (35) Cf. Simón M. *Comprender la sexualidad hoy*. Santander: Sal Terrae, pág. 27.

Protaginia y protandria: determinismo genético y diferenciación sexual

JUAN RAMÓN LACADENA

INTRODUCCIÓN

En su obra *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*, el profesor Gregorio Marañón (1930) estudia la evolución de la sexualidad humana partiendo del conocimiento de los *estados intersexuales*, entendiendo como tales «aquellos en que coinciden en un mismo individuo -sea hombre, sea mujer- estigmas físicos o funcionales de los dos性; ya mezclados en proporciones equivalentes o casi equivalentes; ya, y esto es mucho más frecuente, con indiscutible predominio del sexo legítimo sobre el espurio» (p. 4).

Marañón considera el *hermafroditismo* como punto de partida de los demás estados intersexuales, definiéndolo como «aquel estado en que coexisten ambos tejidos germinales en una misma gónada (ovario-testes), con intersexualidad del resto de los caracteres sexuales: órganos reproductores, caracteres secundarios, etc.» (p. 75). El ovario-testes puede ser bilateral o, más frecuentemente, unilateral, en cuyo caso la otra gónada se mantiene íntegra. También considera la posibilidad de un *hermafroditismo alternante*, en el que la gónada de un lado es un testículo puro y la del otro un ovario puro.

Más adelante establece Marañón que la evolución sexual de los hermafroditas podría esquematizarse en una primera fase de madurez, principalmente ovárica, y una segunda fase testicular. Estas etapas histológicas -que tendrían una evolución paralela «femenino-masculina» en la clínica- no son estrictamente alternativas sino que se solapan y confunden en buena parte de su evolución. También admite que pudiera invertirse el orden de maduración sexual, desarrollándose la sexualidad en sentido masculino-femenino (p. 85).

También analiza Marañón el *pseudohermafroditismo* como estado intersexual en el que la gónada es aparentemente monosexual mientras que los demás caracteres sexuales, principalmente los genitales externos, muestran aspecto bisexual. Se trata,

pues, de individuos con apariencia femenina y testículos (*pseudohermafroditismo masculino* o *androginoidismo*) o de individuos con apariencia masculina y ovarios (*pseudohermafroditismo femenino* o *ginandroidismo*) (pp. 87-88).

Cuando los estados intersexuales afectan principalmente a la inversión de caracteres sexuales secundarios, pero no a los órganos genitales, se trata de la *virilización* y de la *feminización*. Según Marañón, la *virilización* es un estado hiperfuncional de la glándula córtico-suprarrenal y, quizás también, de la hipófisis; en cambio, la *feminización* es una hipofunción de la glándula testicular. Es decir, la feminización es un fenómeno regresivo (negativo) mientras que la virilización es un fenómeno progresivo (positivo) (p. 125).

En el capítulo XV de su obra analiza Marañón lo que denomina las *intersexualidades críticas*; es decir, formas episódicas de intersexualidad ligadas con las grandes crisis de la evolución sexual: la *pubertad* y el *climaterio*, en las que «hombres y mujeres que nos parecen sexualmente impecables durante todo el periodo de su madurez... en los dos momentos críticos de su evolución, en la aurora y en el ocaso de su sexo, o han presentado o presentarán estigmas vivísimos de confusión sexual» (p. 180). En la pubertad, muchachos varones tienden a adquirir la morfología femenina, mientras que la muchacha que propende al virilismo es excepcional. En cambio, en la crisis climatérica las mujeres pueden adquirir apariencia viriloide, siendo muy raro que el hombre propenda a la morfología femenina. Por tanto, se puede hablar de una *intersexualidad feminoide de la pubertad* y de una *intersexualidad viriloide del climaterio* (p. 181).

Dada la frecuencia con que se producen los estados intersexuales de todo tipo (gonadales, genitales, secundarios), Marañón concluye que «son excepcionales los individuos cuya pureza sexual absoluta y constante altera lo que pudiéramos llamar *ley de la constancia de la predisposición intersexual en la especie humana*» (p. 200), refiriéndose solamente a la época de diferenciación sexual -es decir, de la pubertad en adelante- ya que en las primeras fases del desarrollo del organismo la intersexualidad es un hecho normal en todos los seres humanos. Hay que admitir -dice Marañón- «que el embrión humano, primitivamente bisexual, conserva, después de su maduración en un sentido sexual específico (macho o hembra), los restos heterosexuales, no en calidad de un vestigio muerto, sino como disposiciones latentes que pueden revivir en determinadas circunstancias monstruosas, patológicas, anormales y aún normales» (p. 201).

Al comparar en el capítulo XVII la cronología del desarrollo masculino y femenino, establece Marañón la *ley de la evolución asincrónica de las sexualidades masculina y femenina*, concluyendo que la pubertad es un fenómeno mucho más complejo en el niño que en la niña. El niño sufre dos pubertades: la de su pequeña feminidad y la de su gran virilidad. Por el contrario, el climaterio es mucho más complicado en la mujer que en el varón. La mujer sufre dos ocasos: el de su gran feminidad y el de su pequeño virilismo. Lo mismo que se llama al climaterio «la edad crítica de la mujer», debería llamarse a la pubertad la «edad crítica del hombre».

Desde el punto de vista de la evolución de la sexualidad en el ser humano, la conclusión última a la que llega Marañón es que «lo femenino es una etapa del desarrollo situada entre la adolescencia y la virilidad» (p. 125 y 221).

No cabe duda que el planteamiento que hizo Gregorio Marañón de la evolución de la sexualidad humana en 1930 fue pionero y revolucionario y, como tal, no siem-

pre bien acogido por los biólogos y médicos de su época. El objeto del presente trabajo es hacer un estudio comparado de la evolución de la sexualidad en los diferentes grupos taxonómicos de los vertebrados (peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos) desde el punto de vista genético, habida cuenta la gran diversidad de mecanismos de determinación genética y diferenciación sexual que presentan, especialmente los peces y los anfibios que, a fin de cuentas, se encuentran en la base del origen evolutivo de los vertebrados.

DETERMINISMO GENÉTICO DEL SEXO

El conocimiento de la existencia de dos cualidades distintas (sexos) en los animales en lo referente a la procreación es tan antiguo como el hombre mismo; cualidades que tienen como consecuencia general el apareamiento de dos tipos de individuos diferentes, uno de los cuales -el *sexo femenino*- concibe la descendencia (no será éste el caso de los peces). El otro sexo, que actúa como fecundante, es el *sexo masculino*.

Por *determinación* o *determinismo genético* del sexo se entiende el conjunto de factores y mecanismos genéticos que definen el carácter «sexo» en un individuo, mientras que por *diferenciación sexual* se entiende la expresión fenotípica de dicha constitución genética. El desarrollo que se hace a continuación de tales temas está basado en Lacadena (58, 59).

Determinación genética críptica del sexo

En cuanto a la determinación genética del sexo hay que señalar que se conocen casos en los que la diferenciación sexual de los individuos parece estar determinada por factores ambientales (*determinación sexual ambiental*) (8). Es llamativo el caso de algunos reptiles (cocodrilos, lagartos, tortugas) en los que la temperatura parece decidir el sexo del individuo (6, 7, 8); por ejemplo, en el caimán, *Alligator mississippiensis*, el periodo sensible a la temperatura es entre 7 y 21 días de incubación, de manera que nacerán hembras si la temperatura es inferior a 30°C y machos si es superior a los 40°C (28). No obstante, Bull (6, 8) describía cuatro tipos de comportamiento en los reptiles: 1) las hembras se desarrollan a bajas temperaturas y los machos a altas temperaturas, como ocurre en algunos lagartos y caimanes; 2) las hembras se desarrollan a altas temperaturas y los machos a bajas, que es común a muchas tortugas; 3) los machos se desarrollan a temperaturas intermedias mientras que las hembras lo hacen a temperaturas extremas, altas o bajas, como ocurre en los cocodrilos y en algunas tortugas; y 4) ausencia de efecto de la temperatura sobre el desarrollo sexual, como sucede en las serpientes y algunos lagartos y tortugas, posiblemente con cromosomas sexuales diferenciados. También en peces se ha descrito la influencia de la temperatura en la diferenciación sexual (20, 19, 9). Sin embargo, en mi opinión, sería más adecuado hablar de una *determinación genética críptica del sexo* por cuanto que, aunque no se conocen los factores o mecanismos genéticos que pueden intervenir, no cabe duda que si un organismo reacciona siempre de igual manera ante similares circunstancias o estímulos ambientales (en este caso, la tempe-

ratura), puede aceptarse que existe una información genética determinada que produce la misma respuesta (la diferenciación sexual) al mismo estímulo. Es muy lógico pensar que pueda haber genes que se expresen o repriman como respuesta a temperaturas altas o bajas y que tales genes controlen una serie de sucesos genéticos en cada que dan lugar a una diferenciación sexual masculina o femenina.

Determinación genotípica del sexo

En 1870 sugería Mendel en una de sus cartas a Nágeli que la determinación sexual podría ser un fenómeno de herencia y segregación similar al de los caracteres estudiados en el guisante, pero su sugerencia pasó inadvertida. La primera evidencia genética que se tuvo sobre el determinismo del sexo fue obtenida en el reino vegetal por Correns (21) al comprobar que en una especie *dioica* (*Bryonia dioica*) el sexo de las plantas está determinado por el polen; es decir, el *sexo heterogamético* es el masculino. Cruzando formas dioicas y *monoicas* de *Bryonia* observó que el dimorfismo sexual se heredaba según el modelo mendeliano del retrocruzamiento: ♀ *aa* x ♂ *Aa* → *aa* + ♂ *Aa*. El mismo método de Correns de cruzamiento entre formas dioicas y *monoicas* fue utilizado por Galán (32) en *Ecballium elaterium*, demostrando que el determinismo genético se debe a una serie alélica $a^D > a^+ > a^d$ tal que las plantas $a^D a^+$ y $a^D a^d$ son dioicas masculinas (sexo heterogamético) y las $a^d a^d$ son dioicas femeninas (sexo homogamético), mientras que las $a^+ a^+$ y $a^+ a^d$ son plantas *monoicas* (es decir, hermafroditas).

En el reino animal y dentro de los vertebrados, que es el grupo taxonómico que nos interesa, cabe mencionar que ya en 1923 Winge demostró en *peces* mediante experimentos genéticos que en el género *Lebistes* el sexo heterogamético es el masculino.

Como señala Morescalchi (71), puesto que la mayoría de los animales derivan de padres de sexos diferentes, el método más económico desde el punto de vista genético de mantener en una población la proporción 1:1 entre machos y hembras sería - como en el caso descrito anteriormente en las plantas- mediante un locus con un par de alelos *A, a*, de manera que el genotipo del sexo heterogamético sería el *Aa* y el del sexo homogamético *aa* (o *AA* si no hay relación de dominancia entre ambos alelos). A nivel fenotípico, el sexo estaría determinado por la acción reguladora de sustancias químicas durante el desarrollo, de manera que los alelos sexuales pueden o no iniciar la síntesis de una hormona típica del sexo heterogamético. Así, en el caso de los vertebrados, el alelo sexual podría codificar para la enzima que transforma la androstenediona en testosterona.

En los grupos de vertebrados que no han desarrollado cromosomas sexuales o que, al menos, no son fáciles de observar citológicamente, se han utilizado *marcadores genéticos* ligados al sexo para determinar cuál es el sexo heterogamético; tal es el caso de los peces (51, 89) y las aves (72).

Por otro lado, la inducción de la *reversión del sexo* por tratamiento hormonal (obtención de *neomachos* y *neohembras* a partir de hembras y machos, respectivamente) ha sido ampliamente utilizado en anfibios (36, 37, 14) y peces (115, 116, 117, 37, 89) para identificar el sexo heterogamético. En estos experimentos es la hormona sexual correspondiente al sexo heterogamético la que es capaz de inducir la reversión del sexo (ver más adelante, la *teoría hormonal de la diferenciación sexual*).

Determinación cromosómica del sexo

Dentro de un sistema de determinación genética del sexo puede haber situaciones -como las que han sido descritas en los apartados anteriores- en las que los genes responsables no están situados en cromosomas especialmente diferenciados en relación con tal función.

Como señalaba Westergaard (109), uno de los problemas más difíciles de comprender para los científicos pioneros en los estudios de los mecanismos de determinación genética del sexo fue la posibilidad de conciliar la clara separación cualitativa de ambos sexos con el aspecto cuantitativo que mostraban en ocasiones la masculinidad y la feminidad, dando lugar a los *intersexos*. La solución del problema se encontró al admitir la existencia de dos tipos de genes sexuales: los *genes que deciden el sexo* y los *genes básicos para el sexo*. Este dualismo, del que ya Correns se había percatado, fue claramente establecido por Muller (73). En el curso de la evolución, los genes decisarios del sexo quedarían localizados en cromosomas específicos —los llamados *cromosomas sexuales*— y los genes básicos podrían estar situados tanto en los *autosomas* como en los cromosomas sexuales. No obstante, aunque se hará hincapié más adelante, es conveniente indicar que la diferenciación de los cromosomas sexuales no está correlacionada de una forma estricta y rígida con la evolución, puesto que un organismo más evolucionado que otro puede no haber diferenciado cromosomas sexuales y este último sí. Por ejemplo -por citar un caso que afecta al contexto del presente trabajo-, algunos vertebrados inferiores no tienen cromosomas sexuales citológicamente detectables y los insectos sí los tienen.

Como sucede en muchas ocasiones en la investigación, las observaciones de los fenómenos se hacen antes de que su significación pueda comprenderse. Así, Henking (49) observó en la chinche del campo, *Pyrrhocoris apterus*, la existencia de un elemento cromatínico que tenía un comportamiento peculiar durante la espermatogénesis, de manera que al final del proceso meiótico se formaban dos clases de espermátidas: unas con 11 y otras con 12 cromosomas. Pero la primera sugerencia sobre la relación entre semejante conducta cromosómica y la determinación del sexo la hizo McClung (65,66), tras el estudio del fenómeno en *Xiphidium fasciatum*, llamando «accesorio» al cromosoma que estaba presente dos veces en la hembra (XX) y una sola en el macho (XO). Poco después, en 1905, Wilson y Stevens, trabajando independientemente y con materiales distintos (hemípteros y coleópteros, respectivamente), descubrieron que el «elemento X» (como lo denominó Wilson) del macho tenía una pareja mucho más pequeña que él, al que llamó «elemento Y». En la terminología genética moderna se siguen empleando las letras X e Y para indicar los *cromosomas sexuales*.

En la mayoría de los organismos con determinación XX-XY el sexo heterogamético es el masculino, estando condicionada la diferenciación sexual por la presencia del cromosoma Y. Cuando se trata de organismos en los que el sexo heterogamético es el femenino, muchos autores designan a los cromosomas sexuales como Z y W en lugar de X e Y, respectivamente; es decir, las hembras son ZW y los machos ZZ. Tal es el caso, por ejemplo, de las *aves*, los *reptiles* y de algunos *peces* y *anfibios* entre los vertebrados.

Dentro de la formulación general de la teoría genética de la determinación del sexo, es importante el concepto introducido por Darlington (25, 26) sobre la *heterocigosis estructural del sexo heterogamético*: para que el mecanismo de determinación

sexual actúe con precisión es necesario que los genes que deciden el sexo -que están localizados sobre los cromosomas X e Y- no sufran recombinación entre sí; es decir, que no haya posibilidad de sobrecruzamiento en las zonas cromosómicas donde están situados los loci respectivos. En consecuencia -proponía Darlington- los cromosomas sexuales X e Y deben estar constituidos por una zona no homóloga, el *segmento diferencial*, y otra homóloga en la que el apareamiento meiótico y el sobrecruzamiento son posibles: el *segmento homólogo o apareante*. La hipótesis de Darlington ha sido plenamente confirmada.

Revisões generales sobre cromosomas sexuales han sido realizadas por Mitzwoch (69, 70), Ohno (79, 83), Bull (7), Wachtel (107), Solari (103).

Determinación cromosómica sexual en los vertebrados

Dentro de los vertebrados, podría decirse que la clase *peces* constituye un límite inferior de especialización de los cromosomas sexuales. Aunque ya los experimentos genéticos realizados por Winge en 1923 parecían indicar que el sexo heterogamético era el masculino, sin embargo la evidencia citológica tardó mucho tiempo en llegar. En general, son pocos los datos citogenéticos que demuestran la existencia de cromosomas sexuales: aproximadamente, sólo en un 10 por 100 de las 600 especies de teleósteos analizados citológicamente se ha podido probar su presencia. Se han descrito los sistemas XX-XY (16, 27, 33), XX-XO (16), ZW-ZZ (27, 87, 33, 46) y sistemas múltiples (106, 5, 105, 94). [Ver revisiones por Yamazaki (119), Chourrout (17), Morescalchi (71), Purdom (89)]. La naturaleza débil de los cromosomas sexuales de los peces se manifiesta en la falta aparente de dimorfismo sexual y en el hecho de que las gónadas en desarrollo pasan de un estado indiferenciado al estado bisexual en el que los tejidos de ovarios y testículos están juntos hasta que uno u otro de los tejidos origina la gónada diferenciada. Excepcionalmente se ha observado la persistencia simultánea de tejidos ovárico y testicular funcionales (102, 88).

En la mayoría de los *anfibios* y los *reptiles* ocurre como en los peces: que los cromosomas sexuales no son detectables citológicamente (64, 79, 18, 95). En *anfibios anuros*, Schmid y Haff recogen en su revisión de 1989 dieciocho especies de las que en doce de ellas se infiere la existencia de una determinación cromosómica sexual a partir de análisis genéticos, mientras que sólo se aporta evidencia citológica en seis especies. En los anuros se dan dos tipos de determinación XX-XY y ZW-ZZ; por ejemplo, nueve especies del género *Rana* son XX-XY, mientras que los sapos *Xenopus laevis* (108) y *Bufo bufo* son ZW-ZZ. Ocasionalmente se pueden encontrar los dos tipos de determinación cromosómica en una misma especie, tal como se ha descrito en *Rana rugosa* (Nishioka *et al.*, 1993). En este último caso, al cruzar machos y hembras de poblaciones con diferente determinismo sexual se obtuvieron los siguientes resultados:

- ♀ XX x ♂ ZZ → XZ todos ♂
- ♀ ZW x ♂ XY → WX + WY + ZX + ZY, demostrándose que casi todos los individuos con W son ♂ y casi todos los que llevan Z son ♀, independiente mente de la presencia de X o Y.

En *anfibios urodelos* se ha demostrado la existencia de cromosomas sexuales en unas 30 especies (95), la mayoría con determinación XX-XY. Dentro del grupo de las

salamandras, seis especies del género *Triturus* son XX—XY, mientras que *Pleurodeles waltlii* y *P. poireti* son ZW-ZZ.

En los *reptiles* se ha demostrado la existencia de cromosomas sexuales en los ofidios (3, 4) con un determinismo ZW-ZZ.

En las *aves* (*Gallas* y otros pájaros domésticos), por análisis genético formal ya se sabía desde los inicios de la Genética que el sexo heterogamético es el femenino (72). Sin embargo, la observación de los cromosomas sexuales es difícil, sobre todo por la numerosa presencia de *microcromosomas* (también presentes en las serpientes, pero en menor número), y la confirmación citológica de los datos genéticos no se hizo de una manera clara hasta cincuenta años después (78, 29, 86).

En los *mamíferos*, la determinación cromosómica sexual más frecuente es la XX-XY, bastando la presencia del cromosoma Y para determinar la masculinidad. Por ejemplo, en humanos y en ratón se han identificado a nivel molecular en el cromosoma Y las regiones *SRY* y *Sry*, respectivamente, como responsables de la diferenciación testicular (99, 45). [Ver revisión en Lacadena (59)].

Se han descrito también en mamíferos otros sistemas cromosómicos sexuales. Por ejemplo, la mangosta, *Herpestes auropunctatus*, tiene una determinación ♀XX-♂XO originada por una translocación entre el cromosoma Y y un autosoma (30). Un mecanismo similar se ha descrito también en un mono del Perú del género *Aotus* (62). Otros casos interesantes son los del ratón de campo, *Microtous oregon*, -que tiene un determinismo ♀XO-♂XY en el que las hembras sólo producen óvulos X y los machos (sexo heterogamético) espermatozoides de tipo Y y de tipo O (84, 85)- y del ratón de la madera, *Myopus schisticolor*, con determinación XX-XY pero pudiendo haber también hembras XY fértiles (31). También se han descrito especies con sistemas compuestos $X_1 X_1 X_2 X_2 - X_1 X_2 Y$ (*Mus minutoides*); XX—XY₁Y₂ (musaraña, *Sorex araneus*) [ver Ohno, (79)].

Evolución de los cromosomas sexuales en vertebrados

Los vertebrados constituyen el grupo taxonómico en el que ha sido analizada con mayor amplitud la evolución de la organización y función de los cromosomas sexuales. Los datos citogenéticos muestran que el proceso de diferenciación de los cromosomas sexuales corre paralelo al de la evolución de los vertebrados en general. El punto de partida es que tanto los cromosomas X e Y de los mamíferos como los cromosomas Z y W de aves y reptiles, a pesar de sus actuales diferencias morfológicas y genéticas, derivan de un par cromosómico homomorfo (79, 80). Puesto que los procesos evolutivos no pueden ser reproducidos experimentalmente con precisión, los cambios individuales que hayan podido ocurrir durante la evolución de los cromosomas sexuales sólo pueden ser reconstruidos mediante estudios comparativos entre especies más o menos relacionadas. Obviamente, cuanto más alejadas estén las especies que se comparan más remoto será el ancestral común, cuyas características pueden ser deducidas. Tanto los grupos taxonómicos con determinación sexual XX-XY como en los ZW-ZZ, la diferenciación citogenética estructural de los cromosomas X e Y y Z y W asegura su aislamiento meiótico en el sexo heterogamético, impidiendo la recombinación en aquellas zonas en las que se encuentren genes decisivos para la determinación del carácter sexo. En general, los cromosomas Y de mamíferos y W de aves y reptiles son heterocromáticos y ricos en ADN satélite (50, 100, 101). Incluso,

el dimorfismo sexual del comportamiento meiótico de ambos sexos en los mamíferos -a saber, la reactivación del cromosoma X en los oocitos y la inactivación y condensación de los cromosomas X e Y en los espermatocitos- ha sido relacionado con el diferente *status* de la recombinación de los cromosomas sexuales en machos y hembras (67).

En los *vertebrados inferiores* hay muchos grupos taxonómicos en los que la diferenciación de los cromosomas sexuales es tan incipiente que para muchos autores tales cromosomas podrían ser considerados simplemente como un par de autosomas portadores de un locus determinante del sexo (64, 4, 79, 74). Tal es el caso de muchas especies de peces, anfibios y reptiles en los que la existencia de un sexo homogamético y otro heterogamético se ha inferido por análisis genético, pero no citológico. Sin embargo, como ya se ha indicado anteriormente, en algunas especies de vertebrados inferiores se han podido identificar citológicamente los cromosomas sexuales.

- En el caso de los *reptiles*, Beçak *et al.* (4) analizaron comparativamente la evolución de los cromosomas sexuales de las serpientes en función de la evolución de los grupos taxonómicos. Así, en la familia primitiva de las *Boidae* todos los pares cromosómicos de machos y hembras son homomórficos, mientras que en la familia *Colubridae* más evolucionadas los cromosomas W son de tamaño muy reducido y heterocromáticos (semejantes al W de las aves). En la familia de las víboras (*Viperidae*), que es la más evolucionada entre los ofidios, la presencia de cromosomas sexuales es más común.
- En los *anfibios*, la etapa inicial de diferenciación de los cromosomas sexuales consistió en la acumulación de ADN repetitivo en los cromosomas W e Y. Así, en especies más primitivas las diferencias citológicas de los cromosomas X e Y en relación con la presencia de bandas heterocromáticas son pequeñas, mientras que en los grupos más evolucionados los cromosomas Y y W han quedado reducidos a pequeños elementos casi totalmente heterocromáticos, como sucede con los mamíferos y las aves (95).
- La evolución de los cromosomas sexuales en los *mamíferos* ha sido estudiada con amplitud [ver revisiones por Ohno (80), Graves and Watson (44)]. Aplicando el principio antes expuesto de que cuanto más alejadas en la evolución estén las especies que se comparan tanto más remoto será el ancestral común cuyas características cromosómicas sexuales pueden ser inferidas, Graves y Watson (44) analizaron comparativamente los cromosomas sexuales de los mamíferos euterianos con los marsupiales (metaterios) y los monotremas (prototerios), concluyendo que, aunque los mamíferos euterianos, los marsupiales y los monotremas comparten una región altamente conservada del cromosoma X (la equivalente a la región Xq humana), sin embargo la región Xp humana es parte del X solamente en los euterios. Como, por otro lado, los genes humanos del Xp aparecen repartidos en grupos similares autosómicos en marsupiales y monotremas que divergieron independientemente de los mamíferos euterianos, se puede concluir que dicha región cromosómica estaba ya dividida en dos autosomas en el mamífero ancestral común, siendo reunidas e incorporadas al cromosoma X de la línea filética euteriana hace entre 150 y 60 millones de años, épocas que corresponden a la divergencia entre marsupiales y euterios y la radiación de estos últimos.

Como conclusión de toda la evidencia citogenética acumulada y anteriormente resumida, Graves y Watson propusieron un modelo de evolución de los cromosomas sexuales de los mamíferos partiendo de un par homomórfico de cromosomas X e Y genéticamente idénticos excepto en que el cromosoma Y era portador del locus determinante del sexo. Los cromosomas X e Y podían aparear en la meiosis en toda su longitud. Además, para explicar ulteriores cambios hay que tener en cuenta la existencia en el complemento cromosómico del mamífero ancestral de tres pares de autosomas.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN ANIMALES

Como indicábamos anteriormente, la diferenciación sexual es la expresión fenotípica de las características sexuales propias de cada sexo, de acuerdo con la constitución genética de los individuos. Dentro del reino animal podemos considerar dos grandes grupos de organismos según que el mecanismo de *diferenciación sexual* se realice a *nivel celular individual* o a *nivel celular colectivo*. El primer caso corresponde, por ejemplo, a los *insectos*, donde la constitución genética de cada célula determina su propia expresión fenotípica sexual (determinación intracelular), mientras que en el segundo grupo se refiere a aquellas especies, como son los *vertebrados*, en las que los factores que influyen en la diferenciación sexual son de tipo hormonal y transportados, por tanto, en el torrente circulatorio a todo el cuerpo del individuo.

Diferenciación sexual en insectos

Dentro de los casos con diferenciación sexual a nivel celular individual como son los insectos nos encontramos con el fenómeno del *ginandromorfismo*, pudiendo definirse como individuo *ginandromorfo* aquel que, perteneciendo a una especie dioica, presenta un mosaico fenotípico sexual con unos sectores típicamente masculinos y otros típicamente femeninos (43). El ginandromorfismo es un fenómeno bastante común entre los insectos (23), entre los que los *ginandromorfos bilaterales* son corrientes; es decir, individuos con medio cuerpo 0 y el otro medio 9, según su eje longitudinal.

Diferenciación sexual en vertebrados

Los trabajos clásicos de Correns (22), Hartmann (47) y Goldschmidt (41, 42, 43) sobre la Genética del Sexo en plantas y animales condujeron a las formulaciones de la teoría básica de la determinación genética del sexo que Hartmann (48) expresó como la *ley de la potencia bisexual de ambos sexos*; es decir, la capacidad de cada organismo y de cada célula germinativa de desarrollarse en la dirección masculina o femenina, estableciendo que la diferenciación sexual es el resultado de la fuerza relativa de los *realizadores sexuales* (*F*, tendencia femenina, y *M*, tendencia masculina) y los *factores modificadores externos*. En lenguaje genético moderno, por realizadores

sexuales debe entenderse la información genética que determina el sexo y por factores modificadores externos no sólo hay que tener en cuenta cualquier factor ambiental físico o químico externo, sino también y, muy especialmente, los factores internos al propio individuo como pueden ser las *hormonas sexuales*. Las hormonas responsables del desarrollo de caracteres sexuales femeninos se llaman *estrógenos* y *andrógenos*; las de los masculinos; cada grupo está compuesto de numerosas hormonas específicas, pero todas ellas son lípidos que pertenecen al grupo de los esteroides.

En especies animales con hormonas sexuales, la diferenciación sexual no es de tipo celular individual como sucede en los insectos sino que es de *tipo celular colectivo*. Por ello, en principio, en los vertebrados no podrían producirse ginandromorfos claramente definidos, es decir, ginandromorfos bilaterales. Sin embargo, Marañón (63) recuerda los casos del pinzón real descrito por Poli, que tenía testículos y plumaje de macho en un lado y ovarios y plumas de hembra en el otro, y del faisán de Bond que mostraba plumas entremezcladas de ambos sexos, predominando las de macho en un lado en que la gónada era masculina mientras que en el otro lado, sin predominio de un tipo u otro de plumas, la gónada era un ovotestes. Además, el propio Marañón había observado hombres homosexuales con una cadera «amplia, lamiña y engrasada» de tipo feminoide y otra cadera de tamaño y apariencia masculina, no apreciándose, no obstante, anomalía testicular en el lado feminizado. También hacía referencia Marañón a cuatro casos que mostraban ginecomastia unilateral sin tener aparentemente lesión clínica de una de las gónadas. Teniendo en cuenta que en los vertebrados las características sexuales (diferenciación sexual) resultan de la acción de las hormonas sexuales y la capacidad de los tejidos para reaccionar frente a ellas, los datos expuestos anteriormente no contradicen la teoría hormonal de la diferenciación sexual puesto que en el caso de un ginandromorfo bilateral las células con capacidades diferenciadas se reducirían a cada lado del organismo.

Teoría hormonal de la diferenciación sexual

La primera etapa de la diferenciación consiste en decidir la dirección masculina o femenina que va a tomar un blastema somático común indiferenciado de la gónada embrionaria indiferenciada. Los factores determinantes del sexo masculino inducirán a que se diferencie el blastema en células intersticiales productoras de andrógenos, transformando la gónada indiferenciada en testículo. Por el contrario, los factores determinantes del sexo femenino inducirán a la transformación del blastema en células foliculares productoras de estrógenos, dando lugar al ovario. En definitiva, nos encontramos ante una expresión particular de la *ley de potencia bisexual* de Hartmann mencionada anteriormente.

Normalmente, desde el punto de vista médico, la diferenciación sexual primaria (caracteres sexuales primarios) hace referencia a las glándulas reproductoras (ovarios y testículos) y al conjunto del aparato genital, mientras que la diferenciación sexual secundaria (caracteres sexuales secundarios) hace referencia a caracteres extragenitales que distinguen a los varones de las mujeres (pelvis, sistema locomotor, grasa subcutánea, sistema piloso, laringe, etc.). Marañón (63) propone sustituir la denominación anterior de caracteres primarios y secundarios por caracteres genitales y sexuales, respectivamente.

Sin embargo, desde el punto de vista genético, en la diferenciación sexual se

suele distinguir la *diferenciación sexual primaria* o *gonadal* y la *diferenciación sexual secundaria* o *exagonadal* que incluye el desarrollo *genital* y la manifestación de los *caracteres sexuales secundarios*, que según las especies pueden presentar un dimorfismo más o menos acusado. Si el proceso de desarrollo es normal, la diferenciación gonadal será acorde con la constitución genética del individuo (ovario si es XX y testículo si es XY, por ejemplo, si se trata de un mamífero) y la presencia de las hormonas sexuales producidas por las propias gónadas darán lugar a una diferenciación secundaria (genital) congruente con el sexo gonadal. Sin embargo, la constitución genética del individuo puede no ser decisiva para fijar su destino en cuanto al sexo se refiere puesto que, por ejemplo, tejidos genéticamente femeninos (XX) pueden diferenciarse en dirección masculina bajo la acción de andrógenos [revisión por Burns (11), Neumann *et al.* (15)]. De hecho, como veremos a continuación, está bien demostrada experimentalmente la denominada *teoría hormonal de la diferenciación sexual*: «la diferenciación sexual en muchos grupos de organismos animales está mediatisada por substancias químicas biológicamente potentes: las hormonas sexuales».

La era moderna en los estudios de la diferenciación fisiológica del sexo nació prácticamente con los estudios de Lillie (60) y Keller y Tandler (57), que condujeron al conocimiento del mecanismo del *freemartin*, nombre con que se conoce a las terneras sexualmente anormales gemelas de un ternero normal: los genitales externos del *freemartin* son femeninos así como la presencia de mamas, pero internamente las regiones genitales son de ambos sexos y las gónadas tienen estructura histológica de ovotestes con cantidades variables de material testicular, siendo estériles. Se ha comprobado que para que se dé el *freemartin* es necesario que las placenta de los gemelos se unan en *anastomosis vascular*. Los autores citados postularon que el *freemartin* era un intersexo que resultaba de la acción de las hormonas sexuales secretadas por su hermano gemelo macho y que llegaban a la ternera a través de la anastomosis vascular placentaria [ver Jost *et al.* (55)].

En el proceso de virilización de la gónada XX del *freemartin* hay que tener también en cuenta la posibilidad de que la supresión inicial del crecimiento de la gónada femenina, así como la regresión de los conductos de Müller observada en fetos *freemartin*, puedan ser debidas a la acción de la hormona antimülleriana producida por las células de Sertoli de los testículos del feto gemelo macho y transportada por el torrente circulatorio (56, 52).

Como consecuencia del fenómeno del *freemartin* se intensificaron los estudios sobre la diferenciación sexual, destacando las líneas de trabajo sobre injerto de gónadas o tejido gonádico en embriones de aves, injertos parabioticos en anfibios, empleo de hormonas puras como agentes diferenciadores del sexo y sobre diferenciación sexual en ausencia de hormonas, cuyo conjunto constituye la ya mencionada *teoría hormonal de la diferenciación sexual*.

En los *mamíferos* existen pruebas que demuestran claramente que los testículos fetales producen hormonas que inducen al desarrollo de estructuras embrionarias masculinas. Así, Jost (53, 54) observó que al castrar embriones machos de conejos se desarrollaban como hembras. Si estos embriones hembras eran tratados con testosterona, se restauraban parcialmente el conducto de Wolff, la próstata y los genitales externos. En cambio, embriones hembras castrados originaban individuos adultos con las características esenciales femeninas, con la única diferencia de que los con-

ductos de Müller eran algo menores de lo normal. Puesto que el desarrollo de los conductos de Müller no requiere la presencia de ningún inductor puede aceptarse que todos los productos génicos implicados en el desarrollo de tales conductos son producidos de una manera constante; en cambio, los conductos de Wolff se desarrollan en presencia de un inductor (la testosterona) y regresan en su ausencia. Por tanto, desde el punto de vista de los mecanismos genéticos de regulación se puede decir que los conductos de Wolff y los de Müller son, respectivamente, órganos *inducidos* y *no inducidos*. Investigaciones sobre la **mutación feminización testicular** en el ratón indican que el alelo normal de dicho locus situado sobre el cromosoma X controla el destino de los conductos de Wolff y, por tanto, la manifestación del fenotipo masculino (81, 82) [ver revisión por Lacadena (59)].

En la mayoría de las *aves* solamente funciona la gónada derecha como ovario, mientras que la izquierda pasa a ser una estructura residual constituida esencialmente de tejido rudimentario medular. Cuando el ovario funcional sufre una atrofia por cualquier causa (tuberculosis, neoplasia, ovarioctomía experimental, etc.) se produce una masculinización de la hembra afectada por desarrollo de un testículo a partir de la otra gónada rudimentaria.

El tratamiento de embriones de pollo con foliculina (estrógeno) originaba en una cierta proporción gallinas con plumaje y tamaño propios de hembras, ovario y oviductos, pero incapaces de poner huevos. El tratamiento de embriones 9 con testosterona daba lugar a anomalías a menudo letales, pero no a cambio de sexo (24).

En los *anfibios* son particularmente interesantes las experiencias de Gallien (34, 35, 36, 37) y de Chang y Witschi (14, 15) sobre reversión del sexo en el sapo africano, *Xenopus laevis*, mediante la administración de hormonas sexuales: añadiendo estradiol (hormona del sexo heterogamético en este caso) al agua del acuario donde se criaban los renacuajos, todos los descendientes que aparecían eran hembras, y cuyo sexo genético pudo establecerse únicamente observando sus descendencias en cruzamientos con machos genética y fenotípicamente normales: aproximadamente la mitad de ellos daban machos y hembras a partes iguales y la otra mitad sólo machos. En esta misma especie, por el contrario, el tratamiento de hembras con andrógenos no afecta en nada a las gónadas que se desarrollan como ovarios, si bien los individuos tratados muestran un desarrollo precoz y la aparición de algunos caracteres sexuales secundarios.

En los *peces* también se ha demostrado experimentalmente la posibilidad de invertir el sexo en especies gonocoristas. Entre los estudios realizados cabe destacar los llevados a cabo en la medaka, *Oryzias latipes*, por Yamamoto (115, 116, 117), quien demostró que los esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos) eran los inductores sexuales masculinos y femeninos responsables de la gonadogénesis [ver revisiones por Hunter and Donaldson (51), Yamazaki (119)].

Estas y similares experiencias parecerían indicar que las hormonas sexuales correspondientes al sexo heterogamético son activas en cuanto a la diferenciación sexual primaria, mientras que las del sexo homogamético serían neutrales. En los *mamíferos* la administración hormonal como método de inducir la reversión del sexo no ha dado resultado por varias razones, tales como su acción letal al ser aplicadas en etapas iniciales del desarrollo embrionario (y si se retrasa su aplicación llega un tiempo después del cual la reversión ya no es posible); su aplicación por vía materna tiene el inconveniente de si la placenta deja pasar poco, mucho o nada de la hormona administrada, etc. (11).

En experiencias realizadas en marsupiales por Burns *et al.* (10) han mostrado que, al menos en alguna ocasión, la hormona del sexo homogamético produce diferenciación sexual. En la zarigüeya o comadreja de Virginia, *Didelphis virginiana*, el nacimiento se produce a los trece días de la ovulación y la cría continúa su desarrollo en la bolsa o marsupio de la madre. En el momento del nacimiento el sexo está todavía indiferenciado, necesitando diez días más de desarrollo para poder apreciarse el sexo del recién nacido. Si se hace un tratamiento de una hembra con andrógenos, aparecen algunas características sexuales secundarias masculinas, mientras que si es una cría macho la que se trata con estrógenos puede producir reversión parcial del sexo, formando ovotestes. Por otro lado O *et al.* (77) comprobaron que en marsupiales el desarrollo inicial del escroto, el marsupio y las glándulas mamarias no está controlado por las hormonas gonadales.

Finalmente cabe señalar que en *reptiles* los esteroides no producen reversión sexual (1).

Hermafroditismo natural en vertebrados

Frente a la presencia separada de las alternativas sexuales masculina y femenina en las especies gonocóricas, puede darse la ocurrencia de ambos sexos en un mismo individuo. Se llaman *hermafroditas* a los individuos que llevan tejidos gonadales masculinos y femeninos, produciendo gametos funcionales de ambas clases (espermatozoides y óvulos, respectivamente), ya sea al mismo tiempo (*hermafroditismo simultáneo* o *sincrónico*), ya sea en períodos diferentes del ciclo vital (*hermafroditismo conservador*). Si la madurez de los gametos masculinos es anterior a la de los femeninos se denomina *protandria*, y si al contrario *protoginia*. Los gametos de los animales hermafroditas pueden producirse en gónadas masculinas y femeninas separadas (testículos y ovarios, respectivamente) o en una misma gónada denominada *ovotestes*. Únicamente en peces y anfibios se han encontrado fenómenos naturales de hermafroditismo.

En *peces* se han descrito todos los tipos de hermafroditismo: sincrónico, protoginia y protandria [ver Atz (2), Ghiselin (39), Yamamoto (118), Chan (12), Reinboth (90, 91, 92)]. En el caso de la protoginia el pez hermafrodita funciona primero como hembra y luego como macho al producirse la reversión sexual al alcanzar cierto estadio de desarrollo. En el caso de la protandria los ovarios sustituyen a los testículos pasando por un estadio intersexual transitorio, encontrándose en las gónadas un tejido testicular en degeneración junto con el tejido ovárico en desarrollo. Sadovy y Shapiro (93) analizaron los criterios generales para la diagnosis del hermafroditismo en peces, ya que en ocasiones, debido a la gradualidad con que se manifiesta el proceso, no resulta fácil el diagnóstico.

En algunas especies de peces protándricas o protogénicas se ha podido comprobar que el cambio de sexo está influido o controlado por el «ambiente social» de la población a la que pertenece. Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado en la especie *Anthias squamipinnis* que habita en arrecifes de coral en grupos formados por uno o pocos machos y varias hembras (96, 97, 98). Cuando un macho muere o es eliminado del grupo, una hembra se transforma en macho (protoginia). El cambio de sexo se produce, no por la simple sugestión visual de la desaparición del macho, sino por un cambio en las interacciones de comportamiento de los miembros del grupo.

Dentro de los teleósteos, es muy variada la casuística descrita tanto para sistemas cromosómicos de determinación sexual como para el tipo de sexo fisiológico unisexual o hermafrodita, tal como se resume en la Tabla 13.1 (17).

Ante la cuestión que muy a menudo se plantea sobre si el «sexo básico» se corresponde con el sexo homogamético la respuesta sería negativa en los *Salmoniformes* y en los *Pleuronectiformes* puesto que en todos los casos descritos el sexo heterogamético es el masculino y el hermafroditismo de tipo protándrico. En el caso de los *Perciformes* la diversidad de sistemas de determinación cromosómica sexual y de tipos de hermafroditismo impide sacar conclusiones.

El estudio histológico de los mecanismos de cambio de sexo muestra que las gónadas juveniles contienen tejido ovárico y testicular con primordios de células germinales en ambas regiones. Durante la etapa productiva pasarán a predominar uno u otro tejido según sea el tipo de hermafroditismo. De cualquier forma, deben continuarse los estudios comparativos antes de poder concluir que la reversión del sexo implica siempre que la gónada adulta contiene tejido del sexo opuesto (13, 1).

El estudio de especies hermafroditas en cautividad permite analizar los cambios morfológicos e histológicos que se producen durante el cambio de sexo. Tal es el caso de la dorada, *Sparus aurata*, que es una especie protándrica, cuyo ciclo gonadal fue estudiado por Zohar *et al.* (120) durante los dos primeros años de vida, observando que hasta los ocho meses la parte dorsal ovárica de la gónada bisexual era la dominante. Al final del primer año de vida prolifera la parte testicular ventral de la gónada, formando un testículo maduro y coincidiendo con el comienzo de reversión sexual de todo el pez. A partir de los 17 meses de vida el desarrollo sexual procede en dos direcciones: en un 80 por 100 de los casos la reversión sexual se completa, diferenciándose como hembras (el testículo degenera), mientras que en el 20 por 100 restante el proceso de reversión no se completa y los individuos se desarrollan como machos, degenerando la parte ovárica.

En la mayoría de los *anfibios*, la presencia de un estadio intersexual es transitorio ya que los primordios gonadales bipotenciales se diferencian en ovarios o testículos antes de la metamorfosis de acuerdo con su constitución genética. No obstante, inclu-

Tabla 13.1

ORDEN	DETERMINACIÓN SEXUAL	TIPO DE HERMAFRODITISMO DETECTADO EN ALGUNA ESPECIE
Anguilliformes	ZW-ZZ	No
Salmoniformes	XX-XY, XX-XO, X ₁ X ₂ X ₂ X ₁ -X ₁ X ₂ Y	Protandria
Mictofiformes	XX-XY, XX-XO, ZW-ZZ	Sincrónico
Cipriniformes	XX-XY, X ₁ X ₁ X ₁ X ₁ -X ₁ X ₁ Y, XX-XY ₁ Y ₂ ZW-ZZ, ZW ₁ W ₂ ZZ	
Siluriformes	XX-XY, X ₁ X ₁ X ₂ X ₂ -X ₁ X ₂ Y, ZW-ZZ	No
Ciprinodontiformes	XX-XY, X ₁ X ₁ X ₂ X ₂ -X ₁ X ₂ Y, ZW-ZZ	Sincrónico
Bericiformes	XX-XY	No
Gasterosteiformes	XX-XY, ZW-ZZ	No
Perciformes	XX-XY, XX-XO, ZW-ZZ, ZO-ZZ	Sincrónico, protandria, protoginia
Pleuronectiformes	XX-XO	Protandria
Tetraodontiformes	X ₁ X ₁ X ₂ X ₂ -X ₁ X ₁ Y	No

so en especies que no desarrollan ninguna fase clara de intersexualidad, las larvas y a veces los adultos presentan estructuras más o menos vestigiales que tienen la potencialidad de producir un estadio intersexual: es decir, se trata de una *ambisexualidad* [ver Gallien (38), Lofts (61)]. Por ejemplo, los machos de *Rana pipiens* tienen dos oviductos (conductos de Müller) bien desarrollados y en los machos adultos funcionales de sapos (*Bufo bufo*) los testículos están cubiertos por el órgano de Bidder que es un pequeño ovario rudimentario que contiene ovocitos no funcionales. Esta ambisexualidad que expresa la bipotencialidad sexual de cada individuo es la base de las posibles desviaciones en la diferenciación sexual, como son la intersexualidad, la reversión total del sexo y el hermafroditismo funcional.

En *Rana temporaria* se han descrito dos tipos de poblaciones o *razas sexuales* (112, 113). Las poblaciones que viven en zonas montañosas de Europa y Siberia están constituidas por las llamadas *razas diferenciadas* en las que el desarrollo sexual gonadal masculino o femenino está bien definido en la metamorfosis. En cambio, en las *razas no diferenciadas*, que corresponde a poblaciones que habitan en zonas no montañosas, todos los individuos presentan ovarios en el estadio juvenil independientemente de cuál sea su constitución genética sexual. En los renacuajos la diferenciación es femenina y, salvo excepciones, los machos genéticos son indetectables. Sin embargo, después de la metamorfosis se produce a los 6-9 meses la diferenciación de testículos en los individuos que son genéticamente machos, pasando obviamente las gónadas por un estadio intersexual con elementos germinales de ambos sexos [ver Gallien (38)]. También se han encontrado *razas semidiferenciadas* en las que la diferenciación sexual primera es ovárica en todos los individuos y al tiempo de la metamorfosis muestran formas femeninas y hermafroditas.

Dado que *Rana temporaria* tiene una determinación genética sexual XX-XY [aunque no está citológicamente comprobado, Schmid and Haff (95)], ello implicaría que en las razas sexuales no diferenciadas se manifiesta como «básico» el sexo homogamético, que es el femenino.

La existencia de razas sexuales se ha descrito también en otros anfibios anuros [*Rana esculenta* y los sapos *Bufo bufo* y *Xenopus laevis*) y en urodelos (*Ambystoma maculatum* (114)].

Como se indicaba en la introducción de este trabajo, una de las conclusiones de Marañón en su libro sobre la *Evolución de la sexualidad y los estados intersexuales* es que «lo femenino es una etapa de desarrollo situada entre la adolescencia y la virginidad». Cuando posteriormente se demostró la existencia de un determinismo cromosómico sexual, se estableció como corolario que el sexo homogamético (XX) era el *sexo básico* y el heterogamético (XY) podía considerarse como el *sexo evolucionado*.

En el presente trabajo se ha hecho un estudio genético comparado de la sexualidad en los vertebrados poniendo especial atención en los peces y los anfibios en los que, junto a una variada casuística de determinación cromosómica sexual, hay manifestaciones de hermafroditismo natural no sincrónico (protandria y protoginia) que podrían servir para comprobar si se puede afirmar con carácter universal que el sexo básico es el homogamético. Aunque el único caso de protoginia analizado en especies de anfibios con cromosomas sexuales (*Rana temporaria*, XX-XY) ratifica el aserto, sin embargo la generalización no es posible en los peces ya que en algunas especies protándricas de salmoniformes y pleuronectiformes el sexo heterogamético es el masculino.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Adkins-Regan E. Hormones and sexual differentiation. En: *Hormones and reproduction in fishes, amphibians and reptiles*. New York y London: Plenum Press, 1987; 1-29.
- (2) Atz JW. Intersexuality in fishes. En: Armstrong CN, Marshall AJ (eds.)- *Intersexuality in Vertebrates including man*. New York: Academic Press, 1964; 145-232.
- (3) Befak ML, Denaro L, Be9ak W. Polyploidy and mechanisms of karyotypic diversification. *Amphibia. Cytogenetics* 1970; 9: 225-238.
- (4) Bec.ak W, Bec.ak ML, Nazareth HRS et al. Cióse karyological kinship between the reptilian suborder *Serpentes* and the class *Aves*. *Chromosoma* 1964; 75: 606-617.
- (5) Bertollo LAC, Takahashi CS, Filho OM. Múltiple sex chromosomes in the genus *Hoplias* (Pisces: Erithriniidae). *Cytologia* 1983; 48: 1-12.
- (6) Bull JJ. Sex determination in reptiles. *Q Rev Biol* 1980; 55: 3-21.
- (7) Bull JJ. *Evolution of sex determining mechanisms*. Menlo Park, California: Benjamin Cummings Publishing Co., 1983; XX+316 pp.
- (8) Bull JJ. Evolution and variety of sex-determining mechanisms in amniote vertebrates. En: *Evolutionary mechanisms in sex determination*. Wachtel SS (ed.). Boca Ratón, Florida: CRC Press, 1989; 57-65.
- (9) Bulmer M. Sex determination in fish. *Nature* 1987; 326: 440-441.
- (10) Burns RK. The effect of male hormone on the differentiation of the urogenital sinus in young opossums. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 31: 165-175.
- (11) Burns RK. Role of hormones in the differentiation of sex. En: *Sex and internal secretions*. Vol 1 (3rd edition). Baltimore: The Williams and Wilkins Co., 1964; 76-158.
- (12) Chan STH. Natural sex reversal in vertebrates. *Phil Trans R Soc London Ser B* 1970; 259:59-71.
- (13) Chan STH, Yeung WSB. Sex control and sex reversal in fish under natural conditions. En: Hoar WS, Randall DJ, Donaldson EM (eds.). *Fish physiology*. Vol. IX B. New York: Academic Press, 1983; 171-222.
- (14) Chang CY, Witschi E. Breeding of sex-reversed males of *Xenopus laevis* Daudin. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1955; 89:150-152.
- (15) Chang CY, Witschi E. Genic control and hormonal reversal of sex differentiation in *Xenopus*. *Proc Soc Exptl Biol Med* 1955; 93: 140-144.
- (16) Chen TR. Karyological heterogamety of deep-sea fishes. *Postilla* 1969; 130: 1-29.
- (17) Chourrout D. Revue sur le déterminisme génétique du sexe des poissons téléostéens. *Bull Société Zoologique de France* 1988; 113: 123-144.
- (18) Colé ChJ. Evolution of parthenogenetic species *oí Reptiles*. En: Reinboth R (ed.). *Intersexuality in the Animal Kingdom*. Berlin: Springer-Verlag, 1975; 340-355.
- (19) Conover DO, Heins SW. Adaptative variation in environmental and genetic sex determination in a fish. *Nature* 1987; 326: 496-498.
- (20) Conover DO, Kynard BE. Environmental sex determination: Interaction of temperature and genotype in a fish. *Science* 1981; 213: 577-579.
- (21) Correns C. *Die Bestimmung und Vererbung des Geschlechts, nach neuen Versuchen mit höheren Pflanzen*. Berlin: Bornträger, 1907.
- (22) Correns C. Bestimung, Vererbung und Verteilung des Geschlechts bei der höheren Pflanzen. En: Baur E, Hartmann M (eds.). *Hanbuch der Vererbungswissenschaft*, vol. 2. Berlin: Bornträger, 1928; 1-138.
- (23) Crew FAE. *Sex-determination* (4.^a edición revisada). London: Methuen & Co., 1965; 188 pp. (traducida al castellano, Madrid: Editorial Alhambra, S.A., 1970).
- (24) Dantschakoff V. *Der Anbau des Geschlechts bei höheren Wirbeltieren*. Jena: Fischer, 1941.
- (25) Darlington CD. Meiosis. *Biol Rev* 1931; 6: 221-264.

- (26) Darlington CD. *Recent advances in Cytology* (reprinted in 1965). London: Churchill, 1932; XVI+768 pp.
- (27) Ebeling AW. Chen TR. Heterogamety in teleostean fishes. *Trans Am Fish Soc* 1970; 99: 131-138.
- (28) Ferguson MWJ. Joosten T. Temperature of egg incubation determines sex in Alligator mississippiensis. *Nature* 1932; 296: 850-853.
- (29) Frédéric J. Contribution a l'étude du caryotype chez la poulet. *Arch Biol (París)* 1961; 72: 185-209.
- (30) Fredga K. A new sex determining mechanism in a mammal. Chromosomes of Indian mongoose (*Herpestes auwpunctatus*). *Hereditas* 1965; 52: 411-420.
- (31) Fredga K, Gropp A, Winking H *et al*. Fertile XX- and XY- type females in the wood lemming (*Myopus schisticolor*). *Nature* 1976; 261: 255-257.
- (32) Galán F. Sur la génétique de la monoécie et la dioécie zygotique chez *Ecballium elaterium* Rich. *Compt Rend Acad Sceances (Paris)* 1946; 222: 1130-1131.
- (33) Galetti PM Jr, Foresti F, Bertollo LAC. Heteromorphic sex chromosomes in three species of the genus *Leporinus* (Pisces, Anostomidae). *Cytogenet Cell Genet* 1981; 29: 138-142.
- (34) Gallien L. Inversión totale du sexe chez *Xenopus laevis* Daud. a la suite d'un traitement gynogène par la benzoate d'oestradiol administré pendant la vie larvaire. *CR Acad Sci [D] (París)* 1953; 237: 1565-1566.
- (35) Gallien L. Descendance unisexuée d'une femelle de *Xenopus laevis* Daud. ayant subi pendant sa phase larvaire. L'action gynogène du benzoate d'oestradiol. *Compt Rend Acad Sci* 1953; 240: 913-915.
- (36) Gallien L. Inversión experiméntale du sexe chez un Anoure inférieur *Xenopus laevis* Daudin. Analyse des conséquences génétiques. *Bull Biol France Belg* 1955; 90: 163- 183.
- (37) Gallien L. Genetic control of sexual differentiation in vertebrates. En: De Haan RL, Ursprung H (eds.). *Organogénesis*. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1965; 583-610.
- (38) Gallien L. Intersexuality. En: Lofts B (ed.). *Physiology of the Amphibia*. New York y London: Academic Press, 1974; 523-549.
- (39) Ghiselin MT. The evolution of hermaphroditism among animáis. *Q Rev Biol* 1969; 44: 189-208.
- (40) Goldschmidt RB. Vorläufige Mitteilung über weitere Versuche zur Vererbung und Bestimmung des Geschlechts. *Biol Zbl* 1915; 35: 565.
- (41) Goldschmidt RB. Untersuchungen über Intersexualität. *Ztschr indukt Abstrammung Vererb* 1920; 23: 1.
- (42) Goldschmidt RB. Analysis of intersexuality in the Gypsy Moth. *Q Rev Biol* 1931; 6: 125- 142.
- (43) Goldschmidt RB. Lymantria. *Bibliogr Genética* 1934; //: 1-186.
- (44) Graves JAM, Watson JM. Mammalian sex chromosomes: Evolution of organization and function. *Chromosoma* 1991; 101: 63-68.
- (45) Gubbay J, Collignon J, Koopman P *et al*. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* 1990; 346: 245-250.
- (46) Haff T, Schmid M. An early stage of ZW/ZZ sex chromosome differentiation in *Poecilia sphenops* var. *melanistica* (Poeciliidae, Cyprinodontiformes). *Chromosoma* 1984; 89: 37-41.
- (47) Hartmann M. Untersuchungen über relativ Sexualität. *Biol Zbl* 1925; 48: 449.
- (48) Hartmann M. *Geschlecht und Geschlechtsbestimmung im Tier- und Pflanzenreich*. Berlin: Walter de Gruyter, 1939 (traducida al castellano: *El sexo y su determinación en animales y vegetales*, México: UTEHA, 1961).
- (49) Henking H. Untersuchungen über die ersten Entwicklungsvorgänge und en Eiern der Insekten. II. *Ztschr wiss Zool* 1891; 57: 685.

- (50) Hsu TC, Arrighi FE. Distribution of constitutive heterochromatin in mammalian chromosomes. *Chromosoma* 1971; 34: 243-253.
- (51) Hunter GA, Donaldson EM. Hormonal sex control and its application to fish culture. En: Hoar WS, Randall DJ, Donaldson EM (eds.). *Fish Physiology*, IX B. New York: Academic Press 1983; 223-302.
- (52) Josso N, Picard JY, Tran D. The anti-Müllerian hormone. En: *Morphogenesis and malformations of the genital system*. New York: The National Foundation Birth Defects: Original Article Series 1977; Vol. XIII; 59-84.
- (53) Jost A. Recherches sur la différentiation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Rôle des gonades foetales dans la différentiation sexuelle somatique. *Arch Anat Microscop Morphol Exptl* 1947; 36:271-315.
- (54) Jost A. 1960. Hormonal influence in the sex development of bird and mammalian embryos. En: Austili CR (ed.). *Sex differentiation and development*. London: Cambridge Univ. Press, 1960; 49-61.
- (55) Jost A, Perchellet JP, Prepin J *et al.* The prenatal development of bovine freemartins. En: Reinboth R (ed.). *Intersexuality in the Animal Kingdom*. Berlin: Springer-Verlag, 1975; 392-406.
- (56) Jost A, Prepin J, Vigir B. Hormones in the morphogenesis of the genital system. En *Morphogenesis and malformation of the genital system*. New York: The National Foundation Birth Defects: Original Article Series 1977; vol. XIII, 85-97.
- (57) Keller K, Tandler J. Über das Verhalten der Eihäute bei Zwillingsträchtigkeit des Rindes. *Wien Tierarztl Mschr* 1916; 3: 513-527.
- (58) Lacadena JR. *Genética* (4.^a ed.). (Capítulo XX: «Genética del sexo»). Madrid: AGESA, 1988; XXXII+1549 pp.
- (59) Lacadena JR. *Citogenética*. (Capítulo 12: «Cromosomas y función genética. III. Cromosomas sexuales»). Madrid: Editorial Complutense, 1996 (en prensa).
- (60) Lillie F R. The freemartin: A study of the action of sex hormones in the foetal of cattle. *J Exptl Zool* 1917; 23: 371-422.
- (61) Loftus B. Amphibians. En: Laming GE (ed.). *Marshall's physiology of reproduction*. Volume 1, *Reproductive cycles of vertebrates*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984; 127-205.
- (62) Ma NSF, Renquist DM, Hall R *et al.* XX/«XO» sex determination system in a population of Peruvian owl monkey. *Aotus J Hered* 1980; 71: 336-342.
- (63) Marañón G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales* (2.^a ed.). Madrid: Javier Morata, 1930; XVI+266 pp.
- (64) Matthey R. *Les chromosomes de vertébrés*. Lausanne: Rouge, 1949.
- (65) Me Clung CE. Notes on the accessory chromosomes. *Anat Anz* 1901; 20: 220.
- (66) Me Clung CE. The accessory chromosome - Sex-determinant? *Biol Bull* 1902; 2: 43-84.
- (67) McKee BD, Handel MA. Sex chromosomes, recombination and chromatin conformation. *Chromosoma* 1993; 102: 71-80.
- (68) Mendel G. 27-IX-1870. Gregor Mendel's letter to Cari Nägeli. *Genetics* 1950; 35, suppl.: 24-26.
- (69) Mitwoch U. *Sex chromosomes*. London: Academic Press Inc., 1967; IX+306 pp.
- (70) Mitwoch U. *Genetics of sex differentiation*. London: Academic Press Inc., 1973; XI+253 pp.
- (71) Morescalchi A. Chromosomes, sex determination and environment in teleosteans. En: Dallai R (ed.). *Sex origin and evolution*. Mucchi, Modena: Selected Symposia and Monographs U.Z.I. 6, 1992; 137-149.
- (72) Morgan TH, Goodale HD. Sex-linked inheritance in poultry. *Ann NY Acad Sci* 1912; 22: 113-133.
- (73) Muller HJ. Some genetic aspects of sex. *Amer Natur* 1932; 66: 118-138.
- (74) Nakamura D. Evolutionary aspects of vertebrate sex determination. En: Wachtel SS

- (ed.). *Evolutionary mechanisms in sex determination*. Boca Ratón, Florida, CRC Press, Inc., pp. 3-14.
- (75) Neumann F, Elger W, Steinbeck H *et al*. The role of androgens in sexual differentiation of mammals. En: Reinboth R. (ed.). *Intersexuality in the animal Kingdom*. Springer-Verlag, 1975; 407-421.
- (76) Nishioka M, Miura I, Saitoh K. Sex chromosomes of *Rana rugosa* with special reference to local differences in sex-determining mechanism. *Sci Rep Lab Amphibian Biol Hiroshima Univ* 1993; 12: 55-81.
- (77) O WS, Short Y, Renfree MB *et al*. Primary genetic control of somatic sexual differentiation in a mammal. *Nature*: 1988; 331: 716-717.
- (78) Ohno S. Sex chromosomes and micro-chromosomes of *Gallus domesticus*. *Chromosoma* 1961; 11: 484-498.
- (79) Ohno S. *Sex chromosomes and sex-linked genes*. Berlin: Springer-Verlag, 1967; X+192pp.
- (80) Ohno S. Evolution of sex chromosomes in mammals. *Ann Rev Genet* 1969; 3: 495-524.
- (81) Ohno S. Simplicity of mammalian regulatory systems inferred by single gene determination of sex phenotypes. *Nature* 1971; 234: 134-137.
- (82) Ohno S. Evolution and the mode of action of the genetic regulatory mechanisms which determine sex. En: Chiarelli AB, Capanna E (eds.). *Cytotaxonomy and vertebrate evolution*. London: Academic Press, 1973; 659-679.
- (83) Ohno S. Major sex-determining genes. *Monographs on Endocrinology*. Vol. 11. Berlin: Springer-Verlag, 1979; XIII+140 pp.
- (84) Ohno S, Jainchill J, Stenius C. The creeping vole (*Microtus oregoni*) as a gonosomal mosaic. I. The OY/XY constitution of the male. *Cytogenetics* 1963; 2: 232-239.
- (85) Ohno S, Stenius C, Christian L. The XO as the normal female of the creeping vole (*Microtus oregoni*). En: Darlington CD, Lewis KR (eds.). *Chromosomes today*. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1966; 182-187.
- (86) Owen JTT. Karyotype studies on *Gallus domesticus*. *Chromosoma* 1965; 16: 601-608.
- (87) Park EH, Kang YS. Karyological confirmation of conspicuous ZW sex chromosomes in two species of Pacific anguillloid fishes (Anguilliformes, Teleostomi). *Cytogenet Cell Genet* 1979; 23: 33-38.
- (88) Peters HM. Hermaphroditism in Cichlid fishes. En: Reinboth R (ed.). *Intersexuality in the Animal Kingdom*. Berlin: Springer-Verlag, 1975; 228-235.
- (89) Purdom CE. Genetics and fish breeding. *Fish and fisheries, Series 8*. London: Chapman&Hall, 1993.
- (90) Reinboth R. Intersexuality in fishes. *Mem Soc Endocrinol* 1970.18: 515-543.
- (91) Reinboth R. *Intersexuality in the Animal Kingdom*. Berlin: Springer-Verlag, 1975; XV+449 pp.
- (92) Reinboth R. Physiological problems of teleost ambisexuality. *Environmental Biol Fishes* 1988; 22: 249-259.
- (93) Sadovy Y, Shapiro DY. Criteria for the diagnosis of hermaphroditism in fishes. *Copeia* 1987 (1): 136-156.
- (94) Saitoh K. Multiple sex-chromosome system in a loach fish. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 52: 62-64.
- (95) Schmid M, Haff T. Origin and evolution of sex chromosomes in Amphibia: The cytogenetic data. En: Wachtel SS (ed.). *Evolutionary mechanisms in sex determination*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, Inc, 1989; 37-56.
- (96) Shapiro DY. Serial female sex changes after simultaneous removal of males from social groups of a coral reef fish. *Science* 1980; 209: 1136-1137.
- (97) Shapiro DY. Distinguishing behavioral interactions from visual cues as causes of adult sex change in a coral reef fish. *Horm Behav* 1983; 17: 424-432.

- (98) Shapiro DY. Variation of group composition and spatial structure with group size in a sex-changing fish. *Anim Behav* 1988; 36: 140-149.
- (99) Sinclair AH, Berta P, Palmer MS *et al.* A gene from the human sex- determining región encoding a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-244.
- (100) Singh L, Purdom JF, Jones KW. Satellite DNA and evolution of sex chromosomes. *Chromosoma* 1976; 59: 43-62.
- (101) Singh L, Purdom JF, Jones KW. Sex chromosome associated satellite DNA: Evolution and conservation. *Chromosoma* 1980; 79: 137-157.
- (102) Smith CL. The evolution of hermaphroditism in fishes. En: Reinboth R (ed.). *Intersexuality in the Animal Kingdom*. Berlin: Springer-Verlag, 1975; 295-310.
- (103) Solari AJ. *Sex chromosomes and sex determination in vertebrates*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, Inc., 1993; 376 pp.
- (104) Stevens NM. Studies in spermatogenesis with special reference to the accessory chromosome. *Carnegie Inst Wash Publ* 1905; 36.
- (105) Suzuki A, Taki Y, Takeda M *et al.* Múltiple sex chromosomes in a monodactylid fish. *Jap J Ichthyol* 1988; 35: 98-101.
- (106) Uyeno T, Miller RR. Múltiple sex chromosomes in a Mexican cyprinodontid fish. *Nature* 1971; 231: 452-453.
- (107) Wachtel SS. *Evolutionary mechanisms in sex determination*. Boca Ratón, Florida: CRC Press, Inc. 1989; 322 pp.
- (108) Weiler C, Ohno S. Cytological confirmation of female heterogamety in the African water frog (*Xenopus laevis*). *Cytogenetics* 1962; 1: 217-223.
- (109) Westergaard M. The mechanism of sex-determination in dioecious flowering plants. *Adv Genet* 1958; 9: 217-281.
- (110) Wilson EB. Studies on chromosomes. / *Exptl Zoo* 1905; 2: 507.
- (111) Winge O. Crossing/over between the X and the Y-chromosomes, in Lebistes. *J Genet* 1923; 13: 201-217.
- (112) Witschi E. Development of gonads and transformation of sex in the Frog. *Amer Natur* 1921; 55: 529-538.
- (113) Witschi E. The geographical distribution of the sex races of the European Grass Frog (*Rana temporaria*). A contribution to the problem of the evolution of sex. *J Exptl Zool*. 1930; 56: 149-165.
- (114) Witschi E. Sex in two local races of the spotted salamanders, *Ambystoma maculatum* Shaw. *J Exptl Zool* 1933; 65: 215-241.
- (115) Yamamoto T. Artificially induced sex reversal in genotypic males of the medaka (*Oryzias latipes*). *J Exptl Zool* 1953; 123: 571-594.
- (116) Yamamoto T. Progeny of artificially induced sex reversals of male genotype (XY) in the medaka (*Oryzias latipes*) with special reference to Y-Y male. *Genetics* 1955; 40: 406-419.
- (117) Yamamoto T. Artificial induction of functional sex reversal in genotypic females of the medaka (*Oryzias latipes*). *J Exptl Zool* 1958; 137: 227-265.
- (118) Yamamoto T. Sex differentiation. En: Hoar WS, Rodall DJ (eds.). *Fish physiology*. Vol. III. New York: Academic Press, 1969; 111-175.
- (119) Yamazaki F. Sex control and manipulation in fish. *Aquaculture* 1983; 33: 329-354.
- (120) Zohar Y, Abraham M, Gordin, H. The gonadal cycle of the captivity-reared hermaphroditic teleost *Sparus aurata* (L.) during the first two years of live. *Ann Biol Anim Bioch Biophys* 1978; 18: 877-882.

La pubertad masculina y femenina

E. AGUILAR, L. PINILLA, M. TENA-SEMPERE, C. BELLIDO, F. GAYTÁN

PUBERTAD HUMANA

La pubertad es un periodo transicional en el que aparecen las características sexuales secundarias, se produce una aceleración del crecimiento corporal, se alcanza la fertilidad y se producen profundos cambios psicológicos. La pubertad es parte de los procesos de ontogenia del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal que se inician en la vida intrauterina.

Durante muchos años se consideró que el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en la especie humana estaba *en reposo* o *quiescente* hasta la pubertad. Este concepto ha sido superado por recientes datos experimentales. La morfogénesis del eje hipotálamo-hipofisario es completa en el feto hacia la mitad de la gestación, el **LHRH** se detecta en hipotálamo a las 8 semanas de la gestación, las gonadotrofinas en hipófisis a partir de la 5-7 semana y el sistema portal aparece a las 11 semanas. La secreción hipofisaria no es autónoma y depende del LHRH hipotalámico fetal y de los esteroides gonadales. Los mecanismos de regulación básicos de funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis se completan después del nacimiento.

Durante la primera semana después del nacimiento descienden los niveles plasmáticos de hCG, estradiol y testosterona, a lo que sigue un aumento en la secreción de FSH y LH, cuyas concentraciones plasmáticas muestran grandes oscilaciones. En las primeras semanas hay diferencias sexuales en las concentraciones de ambas gonadotrofinas, siendo más altas las de LH en machos y más las de FSH en hembras. Posteriormente descienden los niveles de ambas gonadotrofinas en ambos sexos durante, aproximadamente, una década, periodo durante el cual el eje hipotálamo-hipófisis parece estar inhibido. Este periodo se denomina *periodo juvenil* y al final del mismo se reactiva el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario hasta alcanzar la plena capacidad reproductora.

El periodo de *quiescencia infantil* tiene dos componentes: la gran sensibilidad del eje hipotálamo-hipofisario al *feedback* negativo ejercido por los esteroides y el mecanismo intrínseco del SNC. Estos mecanismos se evidencian por la presencia de niveles elevados de gonadotrofinas en niños con disgenesia gonadal (indicativo de la alta

sensibilidad del *feedback* negativo) y por el descenso de los niveles de gonadotrofinas durante el periodo infantil (indicativo de la existencia de una inhibición intrínseca del SNC) (9). Los aspectos fundamentales de la pubertad humana han sido recientemente revisados (16), y de forma simplificada se consideran *dogmas centrales* del proceso puberal los siguientes hechos:

1. Es un proceso continuo que se extiende desde la diferenciación intrauterina.
2. El generador de pulsos hipotalámico (neuronas LHRH) es el elemento clave.
3. Durante un periodo largo (etapa juvenil) el generador está silente, debido al freno impuesto por el SNC y por la secreción gonadal.
4. La reactivación puberal que lleva a la plena madurez es debida al aumento de la secreción pulsátil de LHRH.

PUBERTAD EN LA RATA

La rata ha sido la especie en la que se han estudiado con mayor profundidad los procesos de maduración puberal, usándose como signos externos la apertura vaginal o el primer estro (que coincide con la primera ovulación) en la hembra y la separación balano-prepuclial en el macho. La corta duración del proceso (35 días en la hembra y 45 días en el macho) ha facilitado el conocimiento profundo de los mecanismos involucrados en el mismo.

Los principales fenómenos que ocurren en el proceso puberal en la rata macho se indican en la Tabla 14.1. Además del incremento de la secreción de andrógenos y del desarrollo testicular y de los órganos sexuales secundarios, durante el desarrollo puberal se producen los siguientes fenómenos: *a*) sustitución de la *población fetal* de células de Leydig por la *población adulta* (18); *b*) proliferación de las células de Sertoli (31); *c*) modificación del andrógeno secretado (el testículo secreta inicialmente compuestos 5-a reducidos y testosterona a partir del día 30) (25); *d*) aumento de la sensibilidad testicular al LH por aumento de sus receptores.

Tabla 14.1
ONTOGENIA EN LA RATA MACHO

Aparición primera población células Leydig	día 10 fetal
Inicio producción testosterona	día 14 fetal
Receptor LH	día 14 fetal
Receptores para FSH	día 17 fetal
Receptores para prolactina	día 15 fetal
Aparición población adulta células Leydig	día 15 postnatal
Diferenciación células de Sertoli.	hasta el día 15 postnatal
Desarrollo testicular	a partir del día 15 postnatal
Desarrollo prostático	a partir del día 15 postnatal
Inicio espermatogénesis	día 4 postnatal
Espermatozoides maduros	día 40 postnatal
Feedback negativo gónadas-gonadotrofinas	día 1-7 postnatal
Máxima sensibilidad hipofisaria al LHRH	día 30 postnatal
Cambio en patrón de esteroidogénesis	día 30 postnatal

Los principales fenómenos que se producen en el desarrollo puberal en la hembra se indican en la Tabla 14.2 e incluyen básicamente dos procesos: el desarrollo folicular con aumento de la capacidad ovárica para secretar estradiol, y la maduración del SNC con la capacidad de sincronizar la secreción pulsátil del LHRH hasta llegar a la generación de un pico ovulatorio de LH. Al final del desarrollo puberal se producen diferentes acontecimientos que precipitan la primera ovulación (Tabla 14.3).

En el presente trabajo señalaremos algunos de los últimos datos experimentales obtenidos en la rata, remitiendo para los aspectos generales a algunas de las revisiones recientes (2,3,29).

NUEVOS ASPECTOS EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN HIPOFISARIA DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL

Aminoácidos excitatorios y control de la secreción hipofisaria

El ácido aspártico y el glutámico son los principales neurotransmisores activadores en el SNC, actuando a través de diferentes subtipos de receptores, que incluyen los

Tabla 14.2
ONTOGENIA EN LA HEMBRA

Detección LHRH hipotalámico	día 12-13 fetal
Detección gonadotrofinas hipofisarias	día 17 fetal
Detección receptores hipofisarios para LHRH	día 18 fetal
Presencia de folículos primarios	día 4
Aparición de receptores ováricos para FSH, LH y prolactina	a partir del día 5
Desarrollo ovárico	a partir del día 5
Aumento de la secreción de estradiol	a partir del día 10
Aumento de la secreción de progesterona	a partir del día 20
Aparición del feedback positivo entre estradiol y LH	a partir del día 18

Tabla 14.3
FENÓMENOS QUE PRECEDEN LA PRIMERA OVULACIÓN

- 1) Aumento de la liberación hipotalámica de LHRH.
- 2) Activación del sistema noradrenérgico.
- 3) Aumento de la producción hipotalámica de PGE2 en detrimento de la de PGD2.
- 4) Disminución de la actividad peptidásica (metabolizadora de LHRH) en hipotálamo.
- 5) Aumento de los receptores hipofisarios a LHRH
- 6) Aumento de la respuesta hipofisaria al LHRH
- 7) Aumento de los receptores ováricos para LH
- 8) Aumento de la secreción de estradiol y progesterona en respuesta a hCG y disminución de la producción de andrógenos
- 9) Disminución de los receptores ováricos para LHRH

receptores NMDA (activados por ácido N-metil-D-aspártico) y receptores no-NMDA (activados por ácido káinico) (6). La activación de receptores NMDA y no-NMDA estimulan la secreción de LHRH (10) y LH (8) en la edad adulta, mientras que los efectos sobre la secreción de FSH son menos conocidos. El papel de los aminoácidos excitatorios en los procesos de maduración puberal viene avalado por los siguientes hechos: *a)* El NMDA y el KA estimulan la secreción de LH en hembras y machos. Este sistema es operativo en los primeros días de vida postnatal (Fig. 14.1). *b)* El efecto estimulador se atenúa tras la pubertad en hembras y machos (Fig. 14.2) (8,32), fenómeno que en machos depende del aumento de la secreción de testosterona (Fig 14.3). *c)* El NMDA y el KA estimulan la secreción de GH y, por este mecanismo, pueden participar en la pubertad (1). *d)* Los niveles hipotalámicos de ácido glutámico, ácido aspártico y glicina aumentan en el periodo peripuberal (7). *e)* La administración pulsátil de NMDA acelera la pubertad en ratas, debido a la activación de la secreción de LH (40). *f)* La administración de antagonistas de receptores NMDA como el MK801 retrasa la pubertad (6).

Cambios cualitativos en la acción de diferentes neurotransmisores

La acción de neurotransmisores involucrados en el control de la función hipofisaria puede cambiar cualitativamente durante el desarrollo puberal. La serotonina esti-

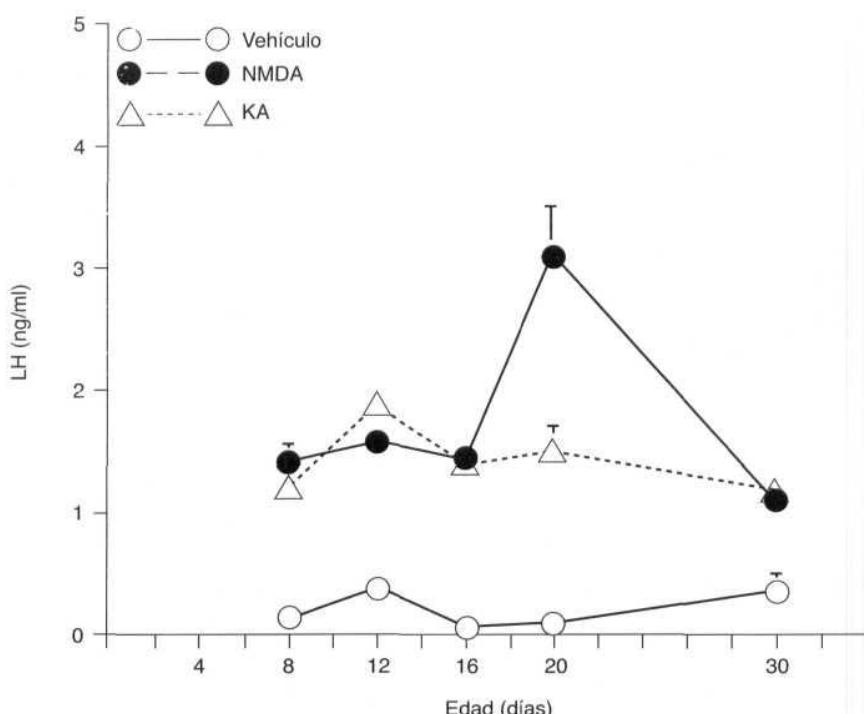


Figura 14.1. Niveles séricos de LH en machos prepúberes sacrificados a los 15 min de la administración de vehículo (O), NMDA (15 mg/kg) (O) o KA (2,5 mg/kg). El NMDA y el KA estimuló la secreción de LH a todas las edades.

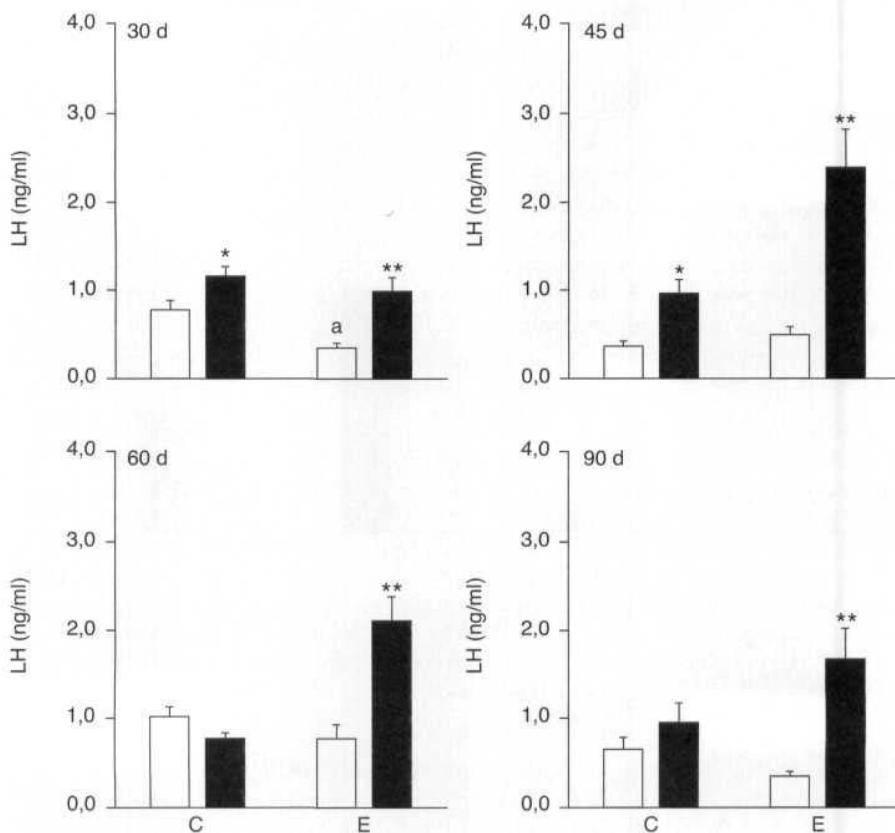


Figura 14.2: Niveles séricos de LH en machos de diferentes edades sacrificados a los 15 min de la administración de vehículo (barras blancas) o KA (15 mg/kg) (barras oscuras). Los animales fueron inyectados con aceite (C) o 500 µg de estradiol (E) el día 1 de vida. * y ** indican $p \leq 0,05$ y $p \geq 0,01$ respectivamente vs vehículo. Obsérvese cómo el efecto estimulador de KA desaparece en el grupo control a partir del día 45.

muía la secreción de LH entre los días 16-20 de vida, desapareciendo el efecto a partir del día 30 (5). Las catecolaminas inhiben la secreción de LH entre los días 14-16 y la estimulan en el día 30 (26).

Papel de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos

El descubrimiento y clonación de diferentes tipos de receptores y el desarrollo de agonistas y antagonistas *específicos* ha abierto la posibilidad de estudiar el papel de los distintos subtipos de receptores serotoninérgicos en el control de la función hipofisaria. Nuestro grupo ha analizado, selectivamente, el papel de los diferentes receptores serotoninérgicos estudiando la acción de diferentes agonistas y antagonistas. Los resultados indican que, previamente a la pubertad, la secreción de LH es estimu-

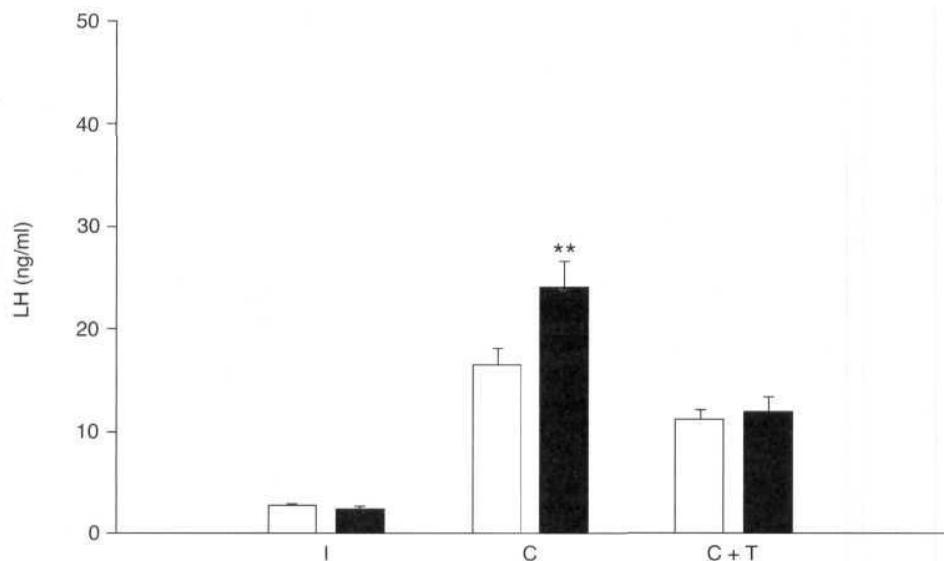


Figura 14.3. Niveles séricos de LH en ratas macho de 90 días, intactas (I), castradas (C) o castradas y tratadas con testosterona (C+T). Los animales fueron sacrificados 15 min tras la administración de vehículo (barras blancas) o KA (15 mg/kg) (barras oscuras). ** p ≤ vs vehículo. Obsérvese la estimulación de LH en ratas castradas.

lada por el 8-OH-DPAT, agonista de receptores 5-HT₁, (4) e inhibida por los agonistas de receptores 5-HT₂ y 5-HT₃. El efecto inhibitorio de estos agonistas desaparece en la edad adulta (Figs. 14.4 y 14.5), lo que sugiere que cambios en el número y afinidad de los diferentes tipos de receptores pueden estar involucrados en los procesos de *inhibición y activación* del generador de pulsos de LHRH que suceden en la pubertad.

NUEVOS ASPECTOS EN EL CONTROL DE LA FUNCIÓN GONADAL DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL

Función gonadal en la rata hembra

Esteroidogénesis

La producción de progesterona es muy baja durante los 10 primeros días de vida y aumenta a partir del día 20. Los niveles de estradiol aumentan a partir del día 10. Los ovarios infantiles producen andrógenos como testosterona, dihidrotestosterona, androstendiol y 3- α androstendiol. La respuesta ovárica a las gonadotrofinas depende, fundamentalmente, de la adquisición de receptores por las células del ovario. La FSH, PRL y GH estimulan la síntesis de receptores para LH (29).

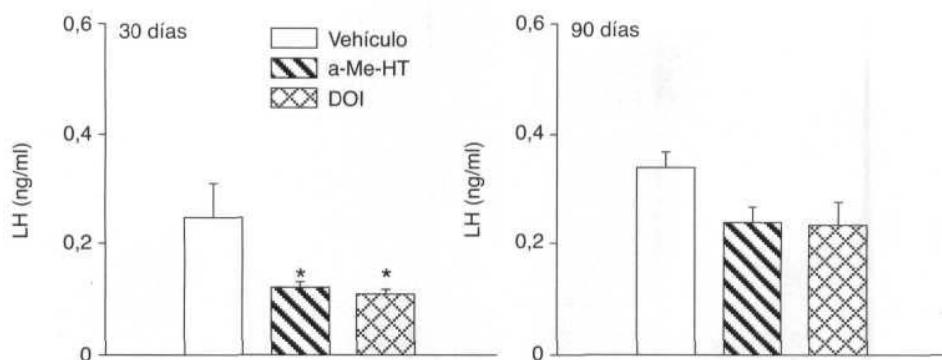


Figura 14.4. Niveles séricos de LH en machos de 30 y 90 días sacrificados a los 60 min de la administración de vehículo, α -Me-HT y DOI (10 mg/kg). Obsérvese que los dos agonistas de receptores 5-HT₂ inhiben la secreción en machos prepúberes y no en adultos. $p \leq 0.01$ vs vehículo.

Desarrollo folicular

El desarrollo folicular a partir de la segunda semana de vida depende de la secreción elevada de FSH, que permite el reclutamiento de los folículos que prolijeran y que podrán ovular en el momento de la pubertad. Sin embargo, el desarrollo folicular durante los días iniciales después del nacimiento no depende de FSH (los receptores ováricos para FSH aparecen a partir de la primera semana de vida). En esta etapa inicial, el desarrollo folicular puede ser estimulado por factores intraováricos no bien conocidos o por neurotransmisores liberados por los nervios ováricos (28, 29). Evidencias recientes muestran que la función ovárica está controlada, además de por gonadotrofinas, por la inervación autónoma que reciben, que es simpática (a través de los nervios ováricos superiores y de los nervios del plexo ovárico) y vagal. La vagotomía retrasa la pubertad, fenómeno que va asociado a disminución de la secreción de estradiol y progesterona. En el ovario hay receptores adrenérgicos de tipo B₂, y su estimulación aumenta la secreción de progesterona (29).

En fibras ováricas hay también transmisores peptídicos como el VIP, la sustancia P, el NPY y el factor de crecimiento nervioso (FCN). La administración de anticuerpos antiFCN y antiVIP retrasa la pubertad (23) y el desarrollo folicular en los primeros días (Fig. 14.6).

Papel del LHRH ovárico

En el ovario se encuentran receptores para LHRH (34), que pueden ser estimulados por el LHRH que llegaría a través de la lactación, ya que en la leche se encuentra LHRH y se ha descrito su absorción en tracto digestivo. La unión del LHRH a sus receptores ováricos bloquea la diferenciación de las células de la granulosa, disminuye la esteroidogénesis y retrasa la pubertad (29,39).

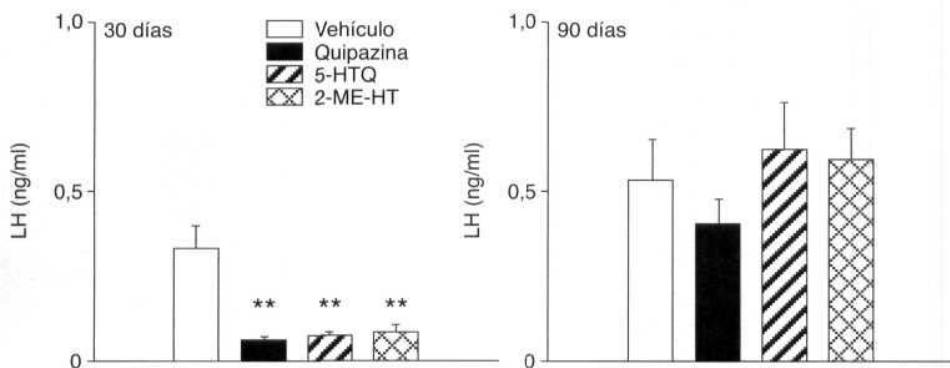


Figura 14.5. Niveles séricos de LH en machos de 30 y 90 días sacrificados a los 60 min de la administración de vehículo, quipazina, 5-HTQ y 2-Me-HT (10 mg/kg). Obsérvese que los tres agonistas de receptores 5-HT₃ inhiben la secreción en machos prepúberes y no en adultos. $p \leq 0,01$ vs vehículo.

Factores neurotróficos y desarrollo puberal

La presencia de NGF y neurotrofina 3 en ovario y la síntesis de TGF α por neuro-
nas hipotalámicas sugiere la participación de polipéptidos neurotróficos en el desarrollo puberal. El aumento de la expresión del ARNm para TGF α en hipotálamo en los días previos a la primera ovulación y la capacidad del TGF α para estimular la secreción de LHRH apoyan esta hipótesis (28).

Función gonadal en la rata macho

Desarrollo y diferenciación de las células de Leydig

Existen dos poblaciones de células de Leydig: fetales y adultas, que se diferencian morfológica y funcionalmente. Las primeras aparecen intraútero y son reemplazadas progresivamente por la población de células de tipo adulto durante la maduración puberal (18). En la rata, una vez se alcanza una masa crítica de células de Leydig de tipo adulto maduras, la actividad proliferativa de esta población celular es muy baja.

El origen y naturaleza de los precursores de las células de Leydig no han sido suficientemente aclarados, aunque se han apuntado como posibles candidatos a células de origen mesenquimal, denominadas células similares a fibroblastos o células endoteliales similares a fibroblastos (19, 20, 21). La ausencia de criterios positivos de identificación ha hecho que sean criterios de exclusión los que se empleen para definir a estos precursores, como células localizadas en el intersticio del testículo y que no presentan las características morfológicas de ningún otro tipo celular (37). El descubrimiento de que el etileno dimetano sulfonato (EDS) es un tóxico altamente selectivo para las células de Leydig ha permitido esclarecer el origen de las células de Leydig y la regulación de su proliferación y diferenciación. La repoblación de las células de Leydig tras el EDS se caracteriza por la presencia de una onda de prolife-

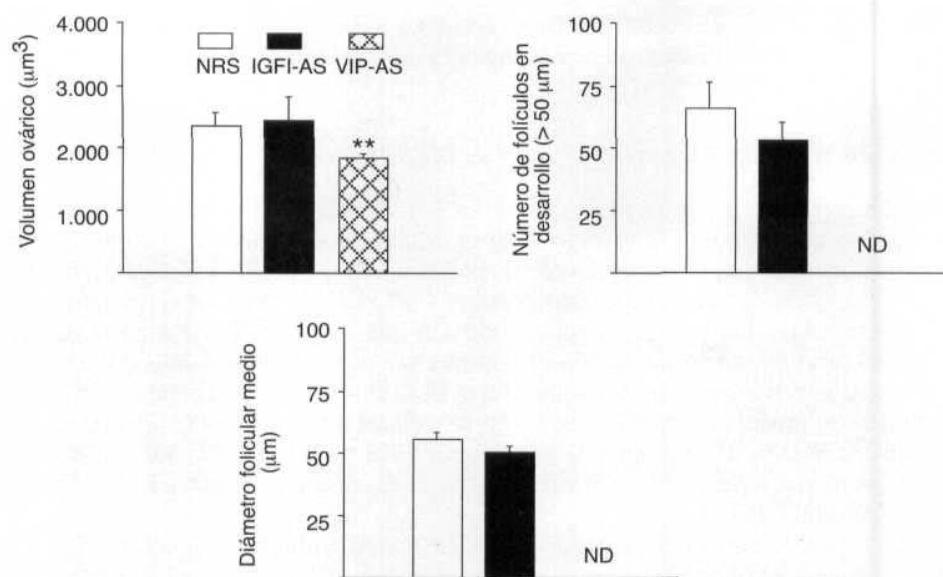


Figura 14.6. Desarrollo folicular en ratas hembras de 5 días, inyectadas con 100 $\mu\text{l}/\text{día}$ de suero de conejo (NRS), suero antiVIP o suero antiIGF-I. Panel superior: volumen ovárico; panel medio: número de folículos en desarrollo; panel inferior: diámetro folicular medio.

ración muy activa de los precursores indiferenciados, 2-3 días tras la administración del tóxico (12, 36, 37). Esta proliferación inicial es independiente de LH y muy probablemente controlada por factores paracrinos aún no plenamente identificados (36, 37). Tras esta onda de proliferación, los precursores entran en diferenciación hacia células de Leydig maduras (37). Aproximadamente, 20-21 días tras el EDS, una nueva onda de proliferación es detectada en el intersticio testicular (12). Una proporción mayoritaria de la repoblación final tras EDS se alcanza por mitosis de células de Leydig en avanzada diferenciación. La diferenciación de los precursores hacia células de Leydig maduras depende de LH y es independiente de FSH, como lo demuestran estudios en ratas tratadas con EDS e hipofisectomizadas a las que se administra LH/hCG y/o FSH (27). No obstante, la participación de factores paracrinos en el control de este proceso de diferenciación es altamente probable. Así, en ratas tratadas con EDS en las que se induce previamente una alteración en los túbulos seminíferos (células germinales/ Sertoli) por irradiación intrauterina (27) o criptorquidia experimental (30), la repoblación de las células de Leydig es más precoz que en ratas con función tubular conservada. Factores de crecimiento y sustancias immunomediadoras, producidas por distintas poblaciones celulares del testículo, podrían participar en el control de la proliferación y diferenciación de los precursores de las células de Leydig. Entre las células productoras de estos factores destacan los macrófagos.

La observación inicial de la acumulación de macrófagos en el intersticio testicular tras la administración de EDS (11) y la demostración de la proliferación y diferenciación simultánea de macrófagos y precursores de células de Leydig inducida por este tóxico (12) sugieren fuertemente la existencia de factores reguladores comunes

para ambas poblaciones celulares. Datos recientes indican que la eliminación selectiva de macrófagos a nivel testicular bloquea la repoblación de las células de Leydig tras el EDS (13, 15).

Expresión testicular del gen del receptor de LH (LHR) en la rata tratada con EDS

El receptor testicular para LH, que media la acción de esta hormona sobre la esteroidogénesis, es un elemento crucial en el desarrollo puberal. El receptor de LH (LHR) pertenece a la superfamilia de receptores unidos a proteínas G, caracterizados por la presencia de 7 dominios transmembrana. El gen se estructura en 11 exones y 10 intrones. Los diez primeros exones codifican la mayor parte del dominio extracelular del receptor, mientras el exón 11 codifica una porción del dominio extracelular y los dominios transmembrana e intracelular. El LHR se expresa en células somáticas gonadales y media la acción de LH sobre las células de Leydig en el testículo y las células de la teca, de la granulosa y luteínicas en el ovario (17, 24, 33), siendo por tanto un factor clave en el desarrollo puberal la expresión y regulación del RNAm para el receptor de LH.

En la rata, la expresión testicular del gen LHR está confinada a las células de Leydig. Aunque sólo se ha identificado un tipo de proteína LHR funcional, el análisis de la expresión del gen LHR ha revelado la existencia de múltiples especies de RNAm, que se producen por fenómenos de *splicing* alternativo. Los análisis Northern han permitido identificar cuatro especies de ARNm de LHR, de tamaños moleculares: 1,8, 2,7, 4,2 y 6,8 kb (17, 38, 42). La especie de RNAm de tamaño molecular 1,8 kb ha sido identificada como una forma truncada del mensajero, que codifica una región del dominio extracelular del receptor (22). La función de esta especie de RNAm del LHR, que es de menor tamaño que la especie que codifica el receptor completo (tamaño molecular superior a 2,1 kb), no está claramente establecida.

Tras la destrucción de células de Leydig por EDS se continúa expresando la forma de RNAm de LHR de 1,8 kb y posteriormente se recupera la expresión de las diferentes formas de RNA (38). La expresión de la forma de RNAm de LHR de 1,8 kb no se correlaciona con el *binding* testicular a [¹²⁵I]-hCG. Por el contrario, las especies de ARNm de mayor tamaño molecular evolucionaron (con decrecimiento y posterior aumento de la expresión de los transcritos de RNA) en paralelo al *binding* testicular a [¹²⁵I]-hCG (38). Estos hallazgos son compatibles con referencias previas que indican que la forma de RNAm de LHR de 6,8-7,0 kb es muy probablemente la que codifica el receptor funcional (41).

Los resultados indicados plantean la cuestión de cuál es la fuente celular de la forma truncada de RNAm de LHR de 1,8 kb, expresada persistentemente en el testículo tras EDS. Los precursores de las células de Leydig son resistentes a la acción citotóxica del EDS, y proliferan y se diferencian hacia células de Leydig maduras. Asumiendo que la expresión testicular del gen LHR se localiza en las células de Leydig, es postulable que sean los precursores de las células de Leydig, que permanecen en el testículo tras la inyección de EDS, el origen celular de esta especie de RNAm. Los resultados de hibridación *in situ* corroboran esta hipótesis.

Estudios sobre la expresión del gen LHR en el testículo y ovario en desarrollo (fetales) han indicado la posible expresión constitutiva de este gen en la gónada durante la diferenciación ontogénica (35, 42). Así, en el ovario y el testículo fetales se

expresan formas truncadas de ARNm de LHR que codifican la región extracelular completa del receptor. La aparición de estas formas truncadas antecede en varios días a la aparición de formas de ARNm codificantes del LHR completo y a la expresión del receptor funcional. Estas especies truncadas se expresan muy probablemente en células mesonéfricas indiferenciadas, una vez determinadas a diferenciarse en células somáticas del estroma ovárico o testicular, siendo la expresión del gen LHR un indicador precoz de diferenciación. Es posible plantear que los precursores de las células de Leydig expresan de modo constitutivo, en estados muy precoces de diferenciación, formas truncadas de ARNm de LHR, y que como sucede en la gónada fetal/neonatal (35), la aparición del receptor funcional durante el proceso madurativo coincide con un cambio en el patrón de *splicing* del ARNm de LHR. Los mecanismos que regulan estos fenómenos aportarán nuevos datos sobre las bases moleculares del desarrollo gonadal.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Acs Z, Lonart G, Makara G. Role of hypothalamic factors (growth-hormone-releasing hormone and gamma-aminobutyric acid) in the regulation of growth hormone secretion in neonatal and adult rat. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 156-160.
- (2) Aguilar E. Ontogenia del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la rata macho. *Endocrinología* 1992; 39: 156-162.
- (3) Aguilar E, Trimiño E. Ontogenia del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la rata **hembra**. *Endocrinología* 1992; 39: 192-199.
- (4) Aguilar E, Ranchal A, Aguilar R *et al*. Gonadotropin and prolactin secretion in prepubertal female rats treated with 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin. / *Neural Trans* 1993; 94: 165-173.
- (5) Arias P, Szwarcfarb B, de Rondina DC *et al*. In vivo and in vitro studies on the effect of the serotonergic system on luteinizing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone secretion in prepuberal and peripubertal female rat. *Brain Res* 1990; 523: 57-61.
- (6) Brann DW, Mahesh VB. Excitatory amino acids: function and significance in reproduction and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1994; 15: 3-49.
- (7) Carbone S, Szwarcfarb B, Losada M *et al*. Effects of ovarian steroids on the gonadotropin response to N-methyl-D-aspartate and on hypothalamic excitatory amino acid levéis during sexual maturation in female rats. *Endocrinology* 1992; 130: 1365-1370.
- (8) Cicero TJ, Meyer ER, Bell RD. Characterization and possible opioid modulation of N-methyl-D-aspartic acid induced increases in serum luteinizing hormone levéis in the developing male rat. *Life Scienc* 1988; 42: 1725-1732.
- (9) Conté FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. / *Clin Endocrinol Metab* 40: 670-675.
- (10) Donoso AO, López FJ, Negro-Vilar A. Glutamate receptors of the non-methyl-D-aspartic acid type mediate the increase in luteinizing hormone-releasing hormone secretion through different receptors to neuroexcitatory amino acids. *Endocrinology* 1990; 126: 414-420.
- (11) Gaytan F, Bellido C, Aceitero J *et al*. Leydig cell involvement in the paracrine regulation of mast cells in the testicular interstitium of the rat. *Biol Reprod* 1990; 43: 665-671.
- (12) Gaytan F, Aceitero J, Lucena C *et al*. Simultaneous proliferation and differentiation of mast cells and Leydig cells in the rat testis. Are common regulatory factors involved? *J Androl* 1992; 13: 387-397.

- (13) Gaytan F, Bellido C, Morales *et al.* Effects of macrophage depletion at different times after treatment with ethylene dimethane sulfonate (EDS) on the regeneration of Leydig cells in the adult rat. *J Andró* 1994; 15: 558-564.
- (14) Gaytan F, Bellido C, Aguilar E *et al.* Requirement for testicular macrophages in Leydig cell proliferation and differentiation during prepubertal development in rats. *J Reprod Fert* 1991; 70:2:393-399.
- (15) Gaytan F, Bellido C, Morales *et al.* Selective depletion of testicular macrophages and prevention of Leydig cell repopulation after treatment with ethylene dimethane sulfonate in rats. *J Reprod Fert* 1994; 101: 175-182.
- (16) Grumbach ML, Sizonenko PC, Aubert ML. *Control of the onset of puberty*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989
- (17) Hsueh AJW, LaPolt PS. Molecular basis of gonadotropin receptor regulation. *Trenas Endocrinol Metab* 1992; 3: 164-170.
- (18) Huhtaniemi IT. Fetal testis-a very special endocrine organ. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 25-31.
- (19) Jackson AE, O'Leary PO, Ayers MM *et al.* The effects of ethylene dimethane sulphonate (EDS) on rat Leydig cells: evidence to support a connective tissue origin of Leydig cells. *Biol Reprod* 1986; 35: 425-437.
- (20) Kerr JB, Bartlett JMS, Donachie K *et al.* Origin of regenerating Leydig cells in the testis of the adult rat. An ultrastructural, morphometric and hormonal assay study. *Cell Tissue Res* 1987; 798:467-471.
- (21) Kerr JB, Sharpe RM. Follicle stimulating hormone induction of Leydig cell maturation. *Endocrinology* 1985; 116: 2592-2604.
- (22) Lapolt PS, Jia XC, Sincich C *et al.* Ligand-induced down-regulation of testicular and ovarian luteinizing hormone (LH) receptors is preceded by tissue-specific inhibition of alternatively processed LH receptor transcripts. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 397-403.
- (23) Lara HE, Hill DF, Katz KH *et al.* Involvement of nerve growth factor in female sexual development. *Endocrinology* 1990; 126: 357-363.
- (24) McFarland KC, Sprengel R, Philips HS *et al.* Lutropin-chorionicgonadotropin receptor: an unusual member of the G protein-coupled receptor family. *Science* 1989; 245: 494-499.
- (25) Moger WH. Serum 5 alpha-androsterone-3 alpha, 17 B diol, androsterone, and testosterone concentrations in the male rat. Influence of age and gonadotropin stimulation. *Endocrinology* 1977; 100: 1027-1032.
- (26) Mogilevski JA, Arias P, Szwarcfarb B, Carbone S *et al.* Sexual maturation modifies the catecholaminergic control of gonadotrophin secretion and the effect of ovarian hormones on hypothalamic neurotransmitters in female rats. *Neuroendocrinology* 1980; 52: 393-398.
- (27) Molenaar R, De Rooij DG, Rommerts FFG *et al.* Repopulation of Leydig cells in mature rats after selective destruction of the existent Leydig cell population with ethylene dimethane sulphonate (EDS) is dependent on LH and not on FSH. *Endocrinology* 1986; 118: 2546-2554.
- (28) Ojeda SR, Dissen GA, Junier MP. Neurotrophic factors and female sexual development. *Front Neuroendocrinol* 1992; 13: 120-162.
- (29) Ojeda SR, Urbanski HF. Puberty in the rat. En: Knobil E, Neill J (eds.). *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 1988; 1699-1737.
- (30) O'Leary PC, Jackson AE, Averill S *et al.* The effects of ethane dimethane sulphonate (EDS) on bilaterally cryptorchid rat testes. *Mol Cell Endocrinol* 1986; 45: 183-190.
- (31) Orth JM, Gunsalus GL, Lamperti AA. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adult depends on the number of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology* 1988; 122: 787-794.
- (32) Pinilla L, Tena-Sempere M, Aguilar E. The role of excitatory amino acid pathways in the control of pituitary function in neonatally oestrogenized male rats. *J Endocrinol* 1995; 747:51-57.

- (33) Segaloff DL, Ascoli M. The lutropin/chorionic gonadotropin receptor. 4 years later. *Endocr Rev* 1993; 134: 453-475.
- (34) Smith White SS, Ojeda SR. Changes in ovarian LHRH receptor content during the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1981; 108: 347-349.
- (35) Sokka T, Hamalainen T, Huhtaniemi IT. Functional LH receptor appears in the neonatal ovary after changes in the alternative splicing pattern of LH receptor mRNA. *Endocrinology* 1992; 113: 2305-2307.
- (36) Teerds KJ, de Rooij DG, Rommerts FFG *et al.* Stimulation of the proliferation and differentiation of Leydig cell precursors after destruction of the existing Leydig cells with ethane dimethane sulphonate (EDS) can take place in the absence of LH. *J Androl* 1989; 10: A12-A11.
- (37) Teerds KJ, de Rooij DG, Rommerts FFG *et al.* The regulation of the proliferation and the differentiation of rat Leydig cell precursors cells after EDS administration or daily hCG treatment. *J Androl* 1988; 9: 343-351.
- (38) Tena-Sempere M, Zhang FP, Huhtaniemi I. Persistent expression of a truncated form of the luteinizing hormone receptor messenger ribonucleic acid in the rat testis after selective Leydig cell destruction by ethylene dimethane sulfonate. *Endocrinology* 1994; 135: 1018-1024.
- (39) Trimiño E, Pinilla L, Aguilar E. Pituitary-gonadal function in neonatal and adult female rats treated with gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist: short- and long-term effects. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 251-259.
- (40) Urbanski HF, Ojeda SR. Activation of luteinizing hormone-releasing hormone release advances the onset of female puberty. *Neuroendocrinology* 1987; 46: 273-276.
- (41) Vihko KK, Nishimori K, Lapolt PS *et al.* Expression of testicular messenger ribonucleic acid for luteinizing hormone receptor in the rat: developmental regulation of multiple transcripts during postnatal life. *Biol Reprod* 1992; 46: 1016-1020.
- (42) Zhang FP, Hamalainen T, Kaipia A *et al.* Ontogeny of luteinizing hormone receptor gene expression in the rat testis. *Endocrinology* 1994; 134: 2206-2213.

Bases neuroendocrinas de la sexualidad humana

MANUEL MAS

«Esta energía específica [la LIBIDO] está producida originariamente por un fenómeno químico, que es la irrupción en la sangre de las secreciones internas elaboradas, en cada sexo, por el ovario o por el testículo... Pero claro es que la libido no se debe tan sólo al simple paso de las hormonas a la sangre. Es preciso que aquellas actúen sobre el sistema nervioso para dar lugar a la multitud de fenómenos de orden vegetativo, medular y cerebral que constituyen la conciencia de la atracción y los elementos subsiguientes de la conducta psicosexual».

G. Marañón (1930): *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales* (45), p. 142.

INTRODUCCIÓN

La vivencia de la sexualidad está indiscutiblemente influida, en cada hombre o mujer, por múltiples factores de tipo psíquico (cognitivo, afectivo, etc.), social y cultural, cuyas amplias posibilidades de combinación explican la enorme variabilidad individual de la experiencia sexual humana. Es también evidente que dichas influencias operan sobre un sustrato biológico, un organismo regido por un Sistema Nervioso Central (SNC), cuyo estado funcional puede condicionar notablemente la respuesta del individuo. A las hormonas, especialmente las producidas por las gónadas, se les ha reconocido desde hace tiempo un papel fundamental en la organización y diferenciación durante la vida fetal, así como en su desarrollo puberal, de dicho soporte biológico de la función sexual. Sin embargo, su papel en el funcionamiento sexual del humano adulto ha sido más controvertido. Negado o minimizado por muchos en el pasado, contó también con partidarios como Marañón quien, en pasajes como el citado arriba, formula con rotundidad la importancia de la interacción entre las hormonas gonadales y diversos elementos del SN como base del deseo y el comportamiento sexuales. En esta contribución se revisan brevemente los principales correlatos neuroendocrinos de los mismos que se han documentado hasta ahora en la especie humana.

Como se verá, los datos disponibles confirman esencialmente muchas de las afirmaciones de Marañón, como la citada arriba, de la que cabe resaltar su perspicacia, al formularlas en una época en que la información experimental y clínica disponible era muy escasa al encontrarse todavía la Endocrinología en su primera infancia. Por ejemplo, la identidad de las hormonas implicadas apenas había comenzado a conocerse, aunque Marañón, buen conocedor de la literatura científica más actualizada, vaticinaba su pronta determinación («... es seguro que en un plazo no lejano se elaborará el extracto testicular útil o se aislará la hormona específica de la glándula» (45), p. 701). Efectivamente, poco después, en 1935, el laboratorio de Laqueur comunicaba la cristalización de la testosterona, habiéndose aislado la progesterona en 1934 por Butenandt y el estradiol en 1929 por Doisy.

La noción de que el comportamiento sexual dependa de una normal función gonadal es muy antigua. La relativa accesibilidad quirúrgica del testículo y los conspicuos efectos somáticos y conductuales que produce su ablación, sobre todo en la infancia, propició que su extirpación a animales domésticos, así como a niños, se practicase durante milenios para, entre otros fines, suprimir su conducta sexual. Desde el siglo pasado, el estudio de los efectos de los injertos o extractos gonadales y posteriormente de las hormonas aisladas de estos órganos sobre la conducta de apareamiento de los animales de experimentación ha proporcionado un poderoso instrumento para analizar los mecanismos de las interacciones neuroendocrinas. Sin embargo, mientras que a la castración de animales adultos de ambos性 se le reconoció desde el principio un efecto supresor de la actividad copulatoria, la influencia de la actividad gonadal sobre la función sexual humana ha permanecido relativamente oscura hasta fechas recientes. Ello se ha debido a que, en nuestra especie y otras próximas, las repercusiones sexuales de la supresión gonadal ocurrida durante la vida no son tan drásticas como las observadas en el comportamiento de los animales más corrientemente usados en el laboratorio (roedores o carnívoros domésticos). Por ejemplo, tras la extirpación de los testículos, la conducta copulatoria suele deteriorarse en mayor grado y con más rapidez en los roedores que en los primates. Del mismo modo, tras la ovariectomía, los roedores y los carnívoros pierden inmediatamente sus episodios cílicos de receptividad al macho, mientras que en muchas primates (especialmente en la mujer) suele persistir en buena medida la motivación y actividad sexuales. Un principio ampliamente aceptado es el de que el nivel de dependencia de la conducta reproductora con respecto a las hormonas gonadales suele ser inversamente proporcional al grado de encefalización de la especie (10).

Estas y otras observaciones habían llevado a diversos autores, incluso bastante posteriores a la obra principal de Marañón (por ejemplo, Alfred Kinsey), a descartar un papel importante de las hormonas en dicha función en el humano adulto. Sin embargo, en la actualidad, este concepto se ha modificado sustancialmente. Durante las dos últimas décadas han proliferado estudios con diseños cada vez más refinados en cuanto al muestreo y la selección de sujetos, así como en el control de los tratamientos, con uso creciente del diseño doble ciego, en los que se ha intentado cuantificar, mediante cuestionarios y análisis instrumentales de respuestas fisiológicas en el laboratorio, la influencia de los niveles circulantes de varias hormonas sobre diversos aspectos del funcionamiento sexual de hombres y mujeres. El cuadro que dichos estudios muestran es bastante distinto al tradicional, indicando efectos hormonales, en algunos casos muy claros, sobre la frecuencia e intensidad del interés o la actividad

sexuales. Seguidamente se resumen las más importantes de dichas aportaciones. Por razones de espacio, la mayor parte de los datos discutidos se circunscriben al humano y, ocasionalmente, a otros primates.

MÉTODOS DE ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN SEXUAL

Para el análisis fisiológico de la sexualidad resulta conveniente distinguir, siguiendo a Davidson (24), entre sus componentes *apetitivos*, es decir los factores que inducen a un organismo a iniciar esta conducta o a aceptar la aproximación de otro, y los *consumatorios*, entendiendo como tales el conjunto de pautas motoras, en gran parte reflejas, por las que se ejecuta dicha conducta. Al tratar del comportamiento sexual humano, a sus aspectos motivacionales y los consumatorios se les suele agrupar también bajo los términos *deseo* o *libido* («hambre sexual» en expresión de Marañón) y *respuesta*, respectivamente. Se sabe ahora que ambos procesos están regulados por mecanismos diferentes, y muchas de las disfunciones sexuales clínicas afectan de modo relativamente selectivo a una u otra de estas categorías. Como se verá, las influencias hormonales sobre los mismos son muy diferentes.

El deseo sexual se puede conceptualizar como una interacción de procesos cognitivos, afectivos y neurofisiológicos (7). Para evaluarlo se recurre a la información proporcionada por el individuo y, en ciertos aspectos, su pareja. Tales datos pueden ser de tipo subjetivo, como la frecuencia y el contenido de sus pensamientos y fantasías sexuales, el grado de satisfacción obtenido del sexo, etc., o bien cuantificando diversos tipos de actos sexuales realizados a iniciativa propia o de la pareja. Para la medición de todo ello se han ido desarrollando cuestionarios y escalas psicológicas que llegan a alcanzar una precisión considerable. No obstante, este tipo de investigación sigue presentando unas dificultades metodológicas formidables. Una importante es la de la generalización a la población de los hallazgos obtenidos. Al centrarse estos estudios en algunos de los aspectos más íntimos de la vida, de los que no todo el mundo está dispuesto a proporcionar información pormenorizada, son probables los sesgos en la ofrecida por los voluntarios que aceptan colaborar en ellas. Por otra parte, las interacciones sociosexuales requieren de una pareja. Puede haber cambios en los niveles de actividad o gratificación sexual que no dependan del propio sujeto, sino de su compañero/a, como su atractivo, su interés sexual, etc.

Por lo que respecta a la respuesta sexual se pueden distinguir dos fases diferentes: *excitación* y *orgasmo*. Los aspectos más evidentes de los mismos son los cambios fisiológicos que tienen lugar en los genitales, sin olvidar que hay también un importante componente extragenital que afecta a diversos órganos y sistemas. La fase de excitación se caracteriza por el aumento considerable de aporte sanguíneo a la pelvis y la región genital, debido a vasodilataciones localizadas. En el varón se traduce en la erección del pene, y el aumento de secreciones del tracto genital, como la prostática. En la mujer da lugar a la erección del clítoris y vasocongestión del suelo de la pelvis con aumento de tamaño y dilatación de la vulva y lubricación vaginal. La respuesta orgásmica consiste en contracciones tanto de musculatura lisa como estriada. Manifestaciones del primer fenómeno son, en el hombre, la contracción del conducto deferente, enviando los espermatozoides en él almacenados hacia la uretra, y de las vesículas seminales y próstata, que vierten su contenido en la misma; en la mujer hay, a

veces, contracciones uterinas. La contracción rítmica de los músculos estriados del suelo de la pelvis en el varón propulsa el líquido seminal a lo largo de la uretra, expulsándolo con cierta fuerza; en la mujer hace estrecharse intermitentemente las paredes vaginales. Existe también un importante componente extragenital, con notables cambios cardíacos, respiratorios, del nivel de conciencia, etc., pues la actividad sexual conlleva una respuesta integrada de la totalidad del organismo. Entre ellos cabe señalar los aumentos detectados en varios estudios (aunque hay también resultados negativos) en los niveles plasmáticos de diversas hormonas como gonadotrofinas, testosterona, cortisol, catecolaminas, prolactina y hormonas neurohipofisarias (estas dos últimas hormonas se discuten más adelante). El significado biológico de estos cambios hormonales es incierto; muchos de ellos son los similares a los observados en situaciones de estrés. (Véase (47) para una descripción más detallada de estos fenómenos).

Todas las respuestas descritas arriba pueden ser cuantificadas en el laboratorio con la ayuda de instrumentación adecuada. Su medición ha contribuido de modo importante al conocimiento actual de los mecanismos fisiológicos del funcionamiento sexual, incluidas sus bases neuroendocrinas. La observación directa por parte de los investigadores de los cambios fisiológicos que ocurren en los sujetos de estudio durante su actividad sexual (cópula o masturbación), tal como se realizaba en algunos de los estudios pioneros en el campo (como los de Masters y Johnson), hace tiempo que no se practica. En los laboratorios actuales de psicofisiología sexual, los sujetos experimentales permanecen aislados, con la máxima protección de su intimidad, mientras los registros de diverso tipo (electrofisiológicos, manométricos, etc.), así como tomas de sangre y otras muestras se realizan de modo automatizado. Se miden los cambios que muestran los citados indicadores en respuestas a diversos estímulos de tipo visual, auditivo, imaginario, etc., intentando relacionarlos con el estado del sujeto desde el punto de vista hormonal, de medicación, posibles patologías, etc. Mientras que ello limita en cierta medida las posibilidades de estudio, su mayor aceptabilidad ética y social ha permitido una relativa proliferación de este tipo de laboratorios y la mayor participación de voluntarios como sujetos experimentales, lo que ha permitido un importante crecimiento de la información disponible.

Hay, incluso, determinaciones fisiológicas que se han revelado especialmente útiles en el estudio de las influencias hormonales sobre la función sexual y que ni tan sólo requieren de exposición a estímulos eróticos. Tal es el caso de los cambios en el estado de congestión pélvica que tienen lugar durante el sueño. Es conocido desde hace tiempo que los varones adultos experimentan normalmente erecciones peneanas de modo intermitente durante el sueño (se suelen designar como NPT, siglas de *«nocturnal penile tumescence»*). Se dispone ahora de instrumentación que permite cuantificar con relativa facilidad su duración e intensidad, en términos de cambios de circunferencia y rigidez del pene. Si se combinan con registros electroencefalográficos, se puede comprobar que dichos episodios eréctiles se corresponden esencialmente con las fases de *sueño paradójico* o REM (*rapid eye movements*), aunque son independientes del contenido de los sueños, que tienen también lugar durante las mismas. Dado que las fases REM son más prolongadas hacia el final del sueño, es probable que el sujeto se despierte durante una de ellas o en sus proximidades y, por tanto, mientras tiene una erección. Éste es un sencillo dato anamnésico que puede tener gran valor orientativo sobre el origen psicogénico u orgánico de un trastorno de la erec-

ción, pues la persistencia o no de episodios de NPT es uno de los criterios más aceptados para su diagnóstico diferencial. En la mujer, aunque por razones anatómicas obvias el cambio es menos conspicuo, también está bien documentada, mediante el empleo de sondas fotopletismográficas, la aparición de episodios intermitentes de aumento de flujo sanguíneo vaginal. Tienen características similares, incluidos sus correlatos electroencefalográficos, al fenómeno de la NPT del varón (7, 47).

Se debe señalar, finalmente, que todo estudio de la función sexual humana debería idealmente combinar, junto al registro de índices fisiológicos, el análisis de datos conductuales (mediante la anotación de las conductas realizadas durante determinados intervalos de tiempo), cognitivos (realizando autoevaluaciones de la intensidad del deseo o la respuesta) y psicométricos (empleando cuestionarios sobre actitudes y afecto).

PAPEL DEL TESTÍCULO EN LA FUNCIÓN SEXUAL

Frente a la virtual desaparición de la actividad sexual que experimentan tras la castración los machos adultos de casi todas las especies estudiadas, se solía describir que los hombres a los que se somete a esta intervención *son capaces* de mantener actividad sexual, lo que en sentido estricto suele ser cierto. Ello llevó, como se apuntó arriba, a la negación de un papel significativo de las hormonas testiculares en la función sexual humana. Sin embargo, un examen más minucioso de los varones hipogonádicos demuestra que, aun cuando este estado se produzca en la vida adulta, se acompaña de importantes *déficit cuantitativos* y de la *calidad* de la experiencia sexual. Tales problemas se corrigen eficazmente con la administración de la principal hormona testicular, la testosterona. Cuando dicho tratamiento se aplica a sujetos con una función gonadal normal, si bien todavía se le pueden detectar efectos estimulantes sobre diversos aspectos de la función sexual, éstos son mucho menores que los observados en los sujetos hipogonadales. Ello permite hablar, con algunas matizaciones, de un umbral o tope máximo en la acción estimulante de los andrógenos. Estos conceptos coinciden esencialmente con los derivados de la investigación sobre la conducta sexual masculina de animales de laboratorio (48).

Efectos de la supresión androgénica

A pesar de la gran variabilidad de los efectos sexuales de la castración en el varón adulto, varias investigaciones realizadas durante las dos últimas décadas han establecido claramente la existencia de una influencia de los niveles de testosterona circulante sobre diversos aspectos de la función sexual masculina. La supresión androgénica, mediante castración quirúrgica o el empleo de antiandrógenos, utilizada en el tratamiento de tumores prostáticos, se acompaña con gran frecuencia de disminuciones del interés y la actividad sexuales (11, 32, 37) (Tabla 15.1). Se dispone ahora de estudios prospectivos que muestran como los déficit sexuales se suelen manifestar al cabo de algunas semanas tras la castración quirúrgica (37), la supresión farmacológica de la secreción testicular (6) o el inicio del tratamiento con antiandrógenos [32]. Cuando el hipoandrogenismo es secundario a trastornos en la secreción de gonadotrofinas, los efectos son muy parecidos, correlacionándose bien con el descenso de los

Tabla 15.1
EVOLUCIÓN DE LA SEXUALIDAD MASCULINA TRAS
LA SUPRESIÓN ANDROGÉNICA

N	EDAD	CONDICIÓN INICIAL	TRATAMIENTO	TRATAMIENTO	EFEKTOS	REFERENCIA
12	62-80	Cáncer de próstata, sexualmente activos	Castración quirúrgica	Castración quirúrgica	▽ deseo en 60% ▽ erección en 50% ▽ coito en 90% de los pacientes	(11)
16	62-75	Cáncer de próstata, sexualmente activos	Castración quirúrgica	Castración quirúrgica	- no erecciones espontáneas ni coito en 100% - erección inducida por EVE en 25% de los pacientes	(37)
30	18-38	Transexuales Varón => Mujer	Ciproterona	Ciproterona	▽ erecciones	(32)
19	18-60	Parafílicos	Ciproterona o PL	Ciproterona o PL	▽ fantasías sexuales	(12)
20	52#	Sexualmente activos	PL o Inhibidor de 5 α reductasa	PL o Inhibidor de 5 α reductasa	n.c. en NPT n.c. en interés o actividad sexual	(20)
10	20-40	Voluntarios sanos	Antagonista de Gn-RH	Antagonista de Gn-RH	▽ deseo y fantasías ▽ erecciones ▽ actividad sexual	(6)

media, EVE: estimulación visual erótica, PL: placebo.

Efectos observados: n.c. = no se detectaron cambios, ▽ = disminución.

niveles plasmáticos de testosterona (90). Fenómenos similares se han descrito recientemente en sujetos normales jóvenes, a los que se indujo un hipoandrogenismo agudo y reversible mediante la administración diaria de un antagonista del GnRH, detectándose a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento, si bien los niveles plasmáticos de testosterona habían caído desde la primera (6). Este efecto deletéreo de la supresión androgénica sobre la función sexual se ha aprovechado en el tratamiento de las conductas sexuales anormales (parafilia), para lo que se utilizan con éxito antiandrógenos, como coadyuvantes a las medidas psicoterapéuticas (12, 39).

Cuando se comparan con detalle los diversos indicadores de la sexualidad de los sujetos con hipoandrogenismo con los de varones normales, o con sus propios niveles previos a la castración o terapia antiandrogénica, los cambios más destacados son la disminución de la frecuencia de pensamientos, fantasías y actividad sexuales (6, 32, 41) así como de las erecciones nocturnas (16, 30, 41). Sin embargo, la respuesta erétil a estímulos eróticos visuales persiste en mayor grado (12, 16, 41), al menos en una proporción importante de individuos (37).

Otro tipo relevante de hipoandrogenismo relativo es el que ocurre normalmente durante el envejecimiento. Éste se acompaña de un descenso paulatino de los niveles de testosterona circulante y, en mayor medida de su fracción libre, biodisponible (61, 86). Como es bien conocido de antiguo, y documentado científicamente en tiempos recientes, paralelamente se producen declives progresivos de diversos índices de función sexual, tales como la frecuencia de coitos, de orgasmos y de erecciones durante el sueño o en respuesta a estímulos eróticos, mientras que el deseo parece verse menos afectado (23, 75, 76). Se acompaña también de una incidencia creciente de disfunciones sexuales, entre las que destacan por su frecuencia los problemas de la erección (impotencia). Son muchos los factores que pueden contribuir a los trastornos sexuales de la ancianidad, incluidos varios inespecíficos como una mayor limitación funcional general e incidencia de enfermedades, alteraciones neurológicas, problemas de la pareja, etc. No obstante, aun cuando se controlan estos factores, sigue persistiendo una asociación clara entre la disminución de la capacidad sexual y la edad avanzada. Sin embargo, el que existan declives de la función sexual y la secreción androgénica relacionados ambos con el envejecimiento no implica necesariamente una relación de causalidad. De hecho, los estudios correlacionales entre ambos tipos de índices de función sexual muestran generalmente poca significación (23, 40), aunque se han documentado asociaciones entre algunos de ellos, tales como la actividad de NPT y la testosterona biodisponible (76). La existencia de una base biológica en el declinar de la función sexual asociada al envejecimiento está apoyada por la observación de fenómenos similares en varias otras especies animales, primates incluidos (69), sin que se relacionen con cambios en la secreción androgénica, que no se suele alterar en estas especies. A los déficit sexuales de los sujetos sanos de edad avanzada pueden contribuir muchos otros factores, vasculares y neurológicos. Por ejemplo, hemos documentado un aumento selectivo de los umbrales sensoriales de los genitales (71), que no se correlaciona con cambios en los niveles circulantes de testosterona (72).

Efectos de la administración de andrógenos

Los datos más llamativos son los proporcionados por los tratamientos de sustitución a sujetos hipogonadales (Tabla 15.2). En general, muestran una buena relación cuantitativa entre las dosis de testosterona empleadas e índices tales como la frecuencia de pensamientos sexuales, masturbación, episodios de NPT, etc., aunque no parecen influir en la respuesta genital a estímulos eróticos visuales que, como se mencionó arriba, tampoco suele estar muy alterada en los sujetos hipogonádicos. En casi todos los estudios realizados se combinan causas diversas de hipoandrogenismo en los sujetos a los que se aplica la sustitución hormonal (Tabla 15.2). Aproximadamente la mitad de ellos padecen de hipogonadismo primario (hipergonadotrófico), usualmente castrados, y el resto suele ser consecuencia de fallos hipofisarios de origen diverso (panhipopituitarismo, déficit aislado de gonadotrofinas, síndrome de Kallman, etc.). Independientemente del carácter primario o secundario del hipoandrogenismo, la terapia con testosterona suele restaurar eficazmente la función sexual.

Los trabajos que han intentado comparar los efectos psicosexuales del tratamiento con testosterona según el tipo de hipogonadismo son escasos y contradictorios,

Tabla 15.2
EFEKTOS SEXUALES DE LA SUSTITUCIÓN ANDROGÉNICA
EN VARONES HIPOGONADALES

N	EDAD	HIPOGONADISMO	TRATAMIENTO	EFEKTOS OBSERVADOS	REFERENCIA
6	37-61	2: ΔGn; 4: ∇Gn	PL o TE i.m. 100-400 mg/sem × 20 sem, alternando	Δ erecciones Δ freq. coitos n.c. masturbación	(22)
12	29-50	6: ΔGn; 6: ∇Gn	PI o TU oral 160 mg/d × 20 d alternando	Δ interés sexual Δ actividad sexual Δ Gn = ∇Gn	(81a)
6	37-62	4: ΔGn; 2: ∇Gn	PI o TE i.m. 200 – 400 mg/mes alternando	Δ NPT n.c. en la respuesta a EVE	(41)
8	29-40	2: ΔGn; 6: ∇Gn	TU oral 40, 80, 120, 160 mg/d × 1 mes altern.	Δ NPT Δ interés sexual	(64)
18	21-57	ΔGn	Mezclas de ésteres de T (Sustanon) 250 mg/2sem.	Δ interés sexual Δ gratificación	(34)
12	20-25	6: ΔGn; 6: ∇Gn	Mezcla de ésteres de T (Sustanon) 250 mg/2 sem.	Δ interés sexual Δ actos sexuales ΔGn > ∇Gn	(35)
6	33-56	2: ΔGn; 4: ∇Gn	T cip. i.m. 200 mg, 7 d pre registro	Δ NPT n.c. estructura sueño	(21)
6	25-40	1: ΔGn; 5: ∇Gn	TE 200 mg/2 sem o HCG + FSH/2d × 3,6, 12 meses	Δ NPT Δ interés sexual Δ erecciones	(14)
9	16-21	∇Gn	PL o TE/2 sem o HMG + HCG/2d 6 meses c.u., altern.	Δ NPT, Δ interés Δ eyaculaciones <u>TE = GN</u>	(19)
20	20-40	∇Gn (inducido por bloqueo de GnRH)	PL o Te × 6 sem. 50-100 mg/sem.	Δ interés sexual Δ actos sexuales	(6)

Tipo de hipogonadismo: ΔGn: hipergonadotrófico (primario), ∇Gn: hipogonadotrófico (secundario), PL: placebo. Ésteres de testosterona: TE:enantato, TU: undecanoato, T cip = cipionato, EVE: estimulación visual erótica.

Efectos observados: Δ = aumento, **n.c.** = no se detectaron cambios.

habiéndose comunicado tanto una ausencia de diferencias (81a) como una menor respuesta de los sujetos hipogonadotróficos (35), lo que sugeriría la posible intervención de otros factores, como GnRH o las propias gonadotrofinas, como coadyuvante del efecto prosexual de la testosterona. No obstante, a la administración de gonadotrofinas y de testosterona se le han encontrado efectos estimulantes similares en casos de hipoandrogenismo secundario (19), lo que apoya el concepto de que sea este esteroide el determinante de la mejora sexual de dichos pacientes. Este concepto se ve

reforzado por el estudio controlado sobre sujetos sanos a los que se redujo su secreción androgénica mediante un antagonista de GnRH y en los que se encontró que la administración simultánea de testosterona restituyendo sus niveles plasmáticos normales previno completamente los déficit sexuales producidos por este hipogonadismo secundario inducido experimentalmente (6).

Durante mucho tiempo se ha sostenido, como se mencionó al comienzo de esta sección, la existencia de un fenómeno de techo con respecto a la acción estimuladora de los andrógenos sobre la conducta sexual debido al cual la administración de cantidades suprafisiológicas de estas hormonas no la aumentaría adicionalmente. Varios estudios recientes han revisado este concepto, analizando los efectos sexuales de tratamientos con dosis suprafisiológicas de andrógenos a sujetos eugonadales. El interés por tales investigaciones se deriva de la potencial utilidad de dichos tratamientos como procedimiento anticonceptivo masculino y por la preocupación por los posibles efectos colaterales de los anabolizantes hormonales de uso, al parecer, relativamente frecuente por deportistas. Como se resume en la Tabla 15.3, la inducción de niveles suprafisiológicos de andrógenos también parece aumentar algunos índices de funcionamiento sexual en los varones eugonadales, aunque ello no se ha observado en todos los estudios y, en los que se observaron efectos estimuladores, éstos fueron mucho más modestos que los que se obtienen en los hipogonádicos. Ello, sumado a los riesgos de importantes efectos colaterales sobre el perfil de lípidos plasmáticos (véase, por ejemplo, (5)) hace que conserve su validez el principio de evitar la suplementación androgénica en el tratamiento de disfunciones sexuales como la impotencia o el deseo sexual hipoactivo en sujetos cuyos niveles de testosterona no estén disminuidos.

Mecanismos de la acción de los andrógenos sobre la función sexual

De los efectos encontrados al hipogonadismo y la sustitución androgénica, la conclusión más aceptada es la de que los principales efectos de los andrógenos sobre la sexualidad del varón se ejercen fundamentalmente sobre los procesos *apetitivo/motivacionales*, aumentando la probabilidad de que se generen fantasías e iniciativas sexuales, así como sobre algunos componentes reflejos de la respuesta sexual, como son las erecciones nocturnas. No parecen ser indispensables, por el contrario, para que el cerebro pueda reaccionar a señales eróticas exógenas de una cierta intensidad, tales como los referidos estímulos visuales. Ello sería coherente con los datos de la experimentación animal que muestran cómo la aplicación de diminutas cantidades de andrógenos en estructuras cerebrales claves para el inicio de la actividad copulatoria, tales como el área preóptica e hipotálamo anterior, restaura esta conducta en machos castrados (revisado en 48).

Con respecto a los mecanismos moleculares de la acción promotora de la testosterona sobre la actividad sexual del macho, numerosos datos en roedores indican que se ejerce mediante su aromatización a estrógenos en estructuras cerebrales como las mencionadas; de hecho en estas especies la administración sistémica de estrógenos basta para restaurar la motivación sexual en machos castrados. No parece ser éste el caso en el hombre, ya que el tratamiento con estrógenos a varones causa, por lo general, impotencia o disminución de la libido (11), efecto atribuible a la eficaz reducción

Tabla 15.3
EFEKTOS SEXUALES DEL TRATAMIENTO CON ANDRÓGENOS
A VARONES EUGONADALES

N	EDAD	TRATAMIENTO	EFEKTOS OBSERVADOS	REFERENCIA
20	19-64	PL o Mezcla de ésteres de T i.m. /2 sem x 12 sem.	Δ interés sexual sólo en los 10 ↓ casos previamente n.c. erección	(63)
6	21-27	DHTU oral 3 x 40 mg x 6 sem.	Δ erección nocturna Δ sueños sexuales Δ irritabilidad	(33)
8	20-28	PL o TE 150 mg i.m. 2 días antes	Δ NPT (rigidez) n.c. estruct, sueño	(17)
31	21-41	PL o Te 200 mg i.m./sem x 4-8 sem.	Δ interés sexual n.c. actividad sexual n.c. agresión	(4)
20	18-42	PL o Metil T oral 40-240 mg/dx 3 d. c.u.	Δ interés sexual Δ n. energía/irritabilidad	(84)
15	21-30	Anabolizantes varios: ésteres de T, Nandrolona, Metandrostenolona, etc.	Δ freq. coito Δ masturbación n.c. gratificación	(54)
19	19-42	TE i.m. 200 mg/sem x 20 sem	n.c. freq. masturbación, coito, erecciones	(5)

PL; placebo. Derivados de testosterona: TE: enantato; DHTU: undecanoato de dihidrotestosterona; Metil T: Metil testosterona (anabolizante).

Efectos observados: n.c. = no hay cambio, Δ = aumento.

(NOTA: la magnitud de estos cambios es inferior a las de los observados al tratar a sujetos hipogonádicos, como los descritos en la Tabla 15.2).

que producen en los niveles plasmáticos de LH y, secundariamente, de andrógenos. Por otra parte, ni la administración concomitante de inhibidores del sistema enzimático que forma los estrógenos a partir de andrógenos (aromatasa), tales como la testolactona (6, 33) ni la de antiestrógenos como el tamoxifén (34) se han encontrado que interfieran la función sexual de varones eugonadales o hipoandrogénicos tratados con testosterona.

Muchas de las acciones de la testosterona, especialmente en tejidos periféricos como los del tracto genital y, en parte, en el SNC, se ejercen mediante su transformación en dihidrotestosterona (DHT) y productos derivados de ella por medio del sistema enzimático de la 5 α reductasa. Existen datos indicativos de que el tratamiento con DHT pueda ser tan eficaz como la testosterona en el mantenimiento de la libido en sujetos hipogonadales (33). Sin embargo, no parece que la transformación a DHT, que actúa uniéndose al mismo receptor que la testosterona aunque con mayor afinidad que ésta, sea imprescindible. Se ha documentado que la administración a sujetos sexualmente activos de un agente inhibidor de la 5 α reductasa (finasteride), de reciente introducción para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, a dosis que consiguen una considerable reducción de los niveles plasmáticos de DHT, no afectó significati-

vamente ni los registros de NPT ni diversos índices de interés o actividad sexuales obtenidos mediante cuestionario (20). Todo ello sugiere que, en nuestra especie, el efecto promotor de la testosterona sobre la función sexual lo ejerza sin necesidad de ulteriores transformaciones intracelulares a estrógenos ni metabolitos 5a reducidos.

PAPEL DEL OVARIO EN LA SEXUALIDAD HUMANA

La importancia de la integridad de la función ovárica para la expresión de la actividad sexual varía considerablemente en la escala evolutiva. En la mayoría de las especies las hembras sólo son sexualmente activas de modo espontáneo durante un corto intervalo periovulatorio conocido como *estro*, lo que optimiza la probabilidad de su fecundación. A su vez, la ovariectomía suprime drásticamente toda actividad sexual, que es restaurada eficazmente por el tratamiento combinado con las clásicas hormonas ováricas estrógenos y progestágenos. Las primates, por el contrario, manifiestan actividad sexual durante períodos comparativamente más extensos de su ciclo ovárico (28, 87), siendo esta amplitud mayor en las especies genéticamente más próximas a la humana, como el chimpancé (*pan troglodytes*) y el bonobo (*pan paniscus*). La ovariectomía puede afectar algunos aspectos de la función sexual en la mona rhesus (el primate no humano más estudiado en este aspecto), especialmente algunos índices de respuesta o el atractivo que ejerzan sobre los machos, pero otros, notoriamente los indicadores motivacionales, persisten o se alteran poco. Por otra parte, los primates hembra presentan unos niveles más altos que la mayoría de las demás especies de hormonas androgénicas producidas, característicamente, por la corteza adrenal, además de por el propio ovario. Como se analiza más adelante, la información disponible sugiere que, en estas especies, los andrógenos sean más relevantes para la motivación sexual femenina que las clásicas hormonas ováricas.

Cambios durante el ciclo menstrual

La posible existencia de fluctuaciones en diversos índices de funcionamiento sexual en relación con las diversas fases del ciclo ovárico de la mujer ha sido explorada en numerosos estudios. La Tabla 15.4 resume algunos de los más representativos. Los resultados parecen bastante contradictorios, en gran parte por las diferencias de diseño e índices utilizados. La mayoría de los análisis basados en cuestionarios indican algún tipo de fluctuación cíclica, por lo general bastante modesta, con aumentos hacia la mitad del ciclo (periodo periovulatorio) o de la fase folicular (postmenstrual) de índices como el interés sexual, inicio de interacción sexual por parte de la mujer, frecuencia de coitos, masturbación, etc. Por el contrario los registros de cambios fisiológicos en la vagina o vulva en respuesta a estímulos eróticos raras veces muestran diferencias significativas entre las distintas fases del ciclo. Esta discrepancia recuerda la encontrada en varones en cuanto a la ausencia de efectos del hipogonadismo y la sustitución con testosterona sobre la respuesta eréctil a estímulos eróticos mientras que sí influye en la frecuencia e intensidad de deseo sexual espontáneo.

En algunos estudios, los indicadores de motivación o respuesta sexual se han comparado con los niveles plasmáticos de diversas hormonas. En general, en las

Tabla 15.4
SEXUALIDAD DURANTE EL CICLO MENSTRUAL

N	EDAD	MÉTODO DE ESTUDIO	RESULTADOS ENCONTRADOS	REFERENCIA
35	21-37	cuestionario diario	Δ iniciativa sexual durante la ovulación ▽ por anticonceptivos	(2)
55	33#	cuestionario diario	Δ masturbación e iniciativa en periodo postmenstrual correlación con T, no con E ₂	(8)
14*	21-37	cuestionario diario	Δ interacción sexual y orgasmo a mitad del ciclo	(49a)
10	31#	VPA con EVE	n.c. a lo largo del ciclo	(52a)
13	22#	cuestionario semanal	▽ interés sexual en periodo premenstrual y menstrual correlación con T libre	(3)
24	18-50	temperatura labia minuscular con EVE	n.c. a lo largo del ciclo Anticonceptivos sin efecto	(82)
10	27*	VPA con EVE y fantasía	n.c. a lo largo del ciclo	(51)
18	22-45	cuestionario diario	Δ interés sexual en fases ovicular y ovulatoria	(27)
12	28-37	cuestionario diario	Δ interés e iniciativa sexuales en fase folicular	(81)

*7 parejas de lesbianas; #media.

VPA: fotopletismografía vaginal; EVE: estimulación visual erótica.

Efectos observados: Δ = aumento; **n.c.** = no cambios;

Hormonas circulantes: T: testosterona, E₂: estradiol.

mujeres jóvenes ciclantes no se suele encontrar una asociación entre los niveles plasmáticos de estradiol y la excitabilidad o gratificación sexuales ni la frecuencia coital (1,8, 67). Por el contrario, las correlaciones más significativas de diversos índices de motivación y/o actividad sexuales se han obtenido con los niveles plasmáticos de **testosterona** (3, 8, 53, 68, 74). Se estima que la mitad, aproximadamente, de la testosterona circulante en la mujer fértil es producida por el ovario (85), que aumenta su secreción durante el periodo ovulatorio, o se obtiene por conversión periférica de andrógenos (como androstendiona) también generados en este órgano, mientras que el resto derivaría de los andrógenos adrenales (ver más adelante).

Efectos de los anticonceptivos hormonales

La toma de anticonceptivos orales, generalmente basados en una combinación de estrógenos y progestinas, en ocasiones se acompaña de disminuciones de la libido o

la respuesta sexual (revisado en (7)). La interpretación de estos datos está dificultada por la multitud de factores psicosociales de distinto signo que pueden confluir en estos casos, desde la preocupación por eventuales efectos colaterales hasta la mayor desinhibición de la expresión sexual al reducirse el riesgo de embarazos no deseados, así como las posibles diferencias en cuanto a actitudes entre las usuarias de distintas formas de anticoncepción. No obstante, la existencia de un componente biológico en este fenómeno se ve corroborada por la observación de que la administración de este tipo de anticonceptivos a chimpancés hembra redujo la frecuencia de cópulas tanto iniciadas por ellas, lo que revela una motivación disminuida, como de las iniciadas por el macho, indicativo de un menor atractivo de las hembras así tratadas (60). Esto último podría deberse a que presentaban un menor grado de hinchazón anogenital, fenómeno característico del periodo periovulatorio en esta especie (aunque dura unos 12 días, aproximadamente un tercio de su ciclo menstrual), presumiblemente debido a la elevación de los niveles plasmáticos de estradiol, y que sirve para señalar su periodo fértil. Sin embargo, en el citado estudio, la respuesta de la hembra a las solicitudes del macho no se vio afectada (60). Cabe destacar que la intensidad de estos efectos negativos del anticonceptivo sobre la sexualidad de los chimpancés dependía de la calidad de la relación social y sexual entre las parejas con anterioridad al tratamiento, siendo menos acusados en las que parecían ser más compatibles y copulaban con mayor frecuencia.

Los anticonceptivos orales, al inhibir la secreción de gonadotrofinas, suprimen la producción de todas las secreciones ováricas dependientes de ellas, incluida la de andrógenos (3, 9, 88). De nuevo, en mujeres que tomaban esta medicación, se ha encontrado una correlación significativa entre la frecuencia coital y los niveles de testosterona libre en el plasma (9).

Efectos de la ovariectomía y su tratamiento de sustitución hormonal

La extirpación de ovarios normales a mujeres en edad fértil se realiza frecuentemente en el curso de las histerectomías, que son las intervenciones de cirugía mayor ginecológica más realizadas por causas no malignas (tumoraciones uterinas, endometriosis, etc.). Mientras que la histerectomía simple (preservando los ovarios) no suele afectar negativamente a la sexualidad, pudiendo incluso mejorarla al suprimir molestos síntomas ginecológicos como dolor o metrorragias, la ovariectomía se sigue con frecuencia de un mayor deterioro de la vida sexual, reflejado en índices como la frecuencia coital o el grado de satisfacción obtenida (62).

La rápida desaparición de las hormonas ováricas tras la operación ocasiona la pronta aparición de síntomas menopáusicos (sofocos, sudoración, etc.) así como, a largo plazo, un mayor riesgo de osteoporosis y cardiopatía isquémica. Para la prevención de estos trastornos se viene aplicando desde hace tiempo la sustitución con hormonas ováricas. De ellas, los estrógenos se han revelado las más eficaces para la prevención de los referidos problemas vasomotores y metabólicos, aunque su efecto sobre la función sexual es más modesto (Tabla 15.5). Si bien reducen la incidencia de molestias durante el coito (dispareunia), al prevenir la atrofia vaginal que sigue a la desaparición de estas hormonas (25), sus efectos sobre la libido están más controvertidos, habiéndose descrito mejoras (26, 29) o ausencia de ellas sobre diversos indica-

Tabla 15.5
EFEKTOS SEXUALES DE LA SUSTITUCIÓN HORMONAL
EN MUJERES MENOPÁUSICAS

N	EDAD	CONDICIÓN INICIAL	TRATAMIENTO	EFEKTOS	REFERENCIA
76	n.e.	HX + OVX dispareunia corregida con E; libido sigue ▽	implantes 50 mg E ₂ + 100 mg T segto.: 3 meses	Δ libido en 80%	(83)
40	47	34 HX + OVX -4 años 6 Menopausia natural -6 años	E ₂ (40 mg) + T (50 mg) segto.: 6 meses	Δ interés sexual Δ freq. orgasmo E₂ = E₂ + T	(29)
20	48	Todas HX, 6: + OVX dispareunia corregida con E + P; libido sigue ▽	Alternativamente: - EE (50 µg/d) - norgestrel (N, 250 µg/d)	Δ libido	(13)
49	46	HX + OVX - 2 años frecuencia coital > 2/mes	Alternativamente: - EE (50 µg/d) - norgestrel (N, 250 µg/d) - EE + N - PL, 3 meses c.u.	Δ freq. orgasmo Δ freq. coito EE > EE + N > N > PL	(26)
43	46	HX + OVX	Alternativamente: - Valerato E ₂ (E)	n.c. freq. coito	(80)
10	36	HX simple (Control, C)	- Propionato T (T) - E + T - PL, c.u./mes × 6 meses trás cirugía	n.c. freq. orgasmo T y E + T Δ fantasías sexuales Δ deseo sexual E y PL < C	
44	47	HX + OVX -4 años	Desde cirugía: - E (valerato E ₂) - E + T (enantato) - Sin tratamiento (No)	E + T > E y No Δ deseo, fantasias Δ freq. coito Δ freq. orgasmo	(79)
40	58	Menopausia natural -10 años	diario c.u. 10 semanas - E (Premarin) - E + P (Provera) - E + T (Metil T) - PL	E + T: Δ masturbación n.C. VPA tras EVE E, E + P, PL no efecto	(59)
48	52	Menopausia natural -2 años	diario oral: - E (Premarin) + PL - o E + P (Provera)	Δ deseo sexual vs tratamiento E > E + P	(78)

media, n.e.: edad no especificada.

HX: histerectomía; OVX: ovariectomía; el signo (-) indica el tiempo medio transcurrido desde la operación o la última regla; VPA: fotopletismografía vaginal; EVE: estimulación visual erótica; E: estrógenos; E₂: estradiol; EE: etinil estradiol; P: progestágenos; T: testosterona.

dores de ésta, como la frecuencia de fantasías y deseo sexuales (25, 80). Dichos índices sí se elevan notablemente por el tratamiento con testosterona, acompañada o no de estrógenos (13, 80, 83). A favor de la especificidad del efecto prosexual de la sustitución androgénica está el hecho de que se observa también en mujeres tratadas

solamente con estas hormonas, aun cuando sigan presentando síntomas vasomotores y otras molestias asociadas a la deprivación estrogénica.

Cambios sexuales asociados a la menopausia natural

La transición menopáusica conlleva una importante alteración de la actividad secretoria del ovario. Sus efectos sobre la sexualidad femenina, aun cuando en algunos casos se acompañe de un declive de determinados índices, son relativamente modestos (31, 66); ciertamente menos acusados que los encontrados tras la menopausia quirúrgica, comentados arriba. Como ya reconociera Marañón «la llamada menopausia quirúrgica es, clínicamente, la expresión de una insuficiencia ovárica total y brusca, mientras que el climaterio espontáneo es una crisis pluriglandular, compleja, de la cual forma el núcleo una insuficiencia ovárica gradual, rodeada de diversas otras reacciones neuroendocrinas» (46) p. 198. Efectivamente, los datos actualmente disponibles sobre la evolución de los cambios en niveles hormonales a lo largo de la transición menopáusica muestran que la natural transcurre más paulatinamente y además persiste un cierto grado de actividad ovárica, especialmente en lo que respecta a la producción de andrógenos. Mientras que la secreción de estrógenos y progesterona cae considerablemente, la producción de testosterona por el ovario sólo desciende moderadamente, persistiendo notablemente conservada durante bastante tiempo. Así, se ha encontrado una producción significativa de testosterona por el ovario en un 50 por 100 de mujeres estudiadas 12 años después del cese de la regla (43). De este modo, los niveles de testosterona en sangre periférica en mujeres postmenopáusicas (de 4 a 10 años) vienen a ser, aproximadamente, un 70 por 100 de los propios de mujeres jóvenes ciclantes, estimándose, por la comparación con los observados tras el tratamiento de supresión adrenal con dexametasona y los obtenidos en mujeres ovariectomizadas, que dicha testosterona proceda a partes iguales del ovario y de la corteza adrenal (85). Es probable que esta persistencia de la actividad androgénica contribuya a mantener la libido en la mujer postmenopáusica pues, nuevamente, las mejores correlaciones con la frecuencia coital se han obtenido con los niveles plasmáticos de testosterona (50).

Entre los tipos de trastorno sexual más frecuente en las mujeres postmenopáusicas destacan la sequedad vaginal y la dispareunia, atribuibles a la vaginitis atrófica por deprivación estrogénica, ya que se corrige bien con preparados de estas hormonas (73). La propia actividad sexual representa otro factor importante, habiéndose encontrado menores grados de atrofia vaginal en quienes mantienen ciertos niveles de la misma, lo cual, una vez más, se ha encontrado mejor correlacionado con sus niveles plasmáticos de andrógenos que con los de estrógenos (42).

Una proporción significativa de mujeres presenta también, tras la menopausia natural, algún grado de disminución de la libido (73). Algunos estudios han comparado los efectos de la sustitución con estrógenos asociados o no a progestinas o andrógenos sobre la sexualidad de mujeres postmenopáusicas sanas (Tabla 15.5). Así, a la sustitución con estrógenos, solos o combinados con una progestina con actividad antiandrogénica (medroxiprogesterona), se le ha encontrado efectos estimulantes sobre el deseo y la excitabilidad sexuales con respecto a los niveles previos al tratamiento, si bien parecían más atenuados cuando este incluía dicha progestina (78).

En otro estudio se comparó el efecto de un placebo con el de la administración de estrógenos acompañados o no de progestinas o de testosterona (59), no encontrándose diferencias entre los distintos tratamientos sobre índices como la frecuencia coital o la respuesta de vasocongestión vaginal a estímulos eróticos visuales, aunque sí se constató un aumento significativo de la gratificación masturbatoria en el grupo que recibió el andrógeno.

PAPEL DE LA CORTEZA ADRENAL EN LA SEXUALIDAD DE LOS PRIMATES

La corteza adrenal de los primates tiene una peculiaridad que la diferencia de la gran mayoría de las otras especies animales. Consiste en su capacidad de producir y secretar a la sangre una importante cantidad de esteroides con actividad androgénica, siendo el formado en mayor cantidad la dehidroepiandrosterona, sobre todo en su forma sulfatada, cuya concentración plasmática en el adulto supera considerablemente a la de cualquier otra hormona esteroide. A dichos compuestos se les considera andrógenos relativamente débiles, pero tienen la capacidad de servir de precursores para la formación por otros tejidos periféricos de andrógenos de mayor potencia como la androstendiona y la testosterona, así como de los estrógenos derivados de éstos, respectivamente estrona y estradiol (65). Esta secreción androgénica adrenal, característica del primate, tiene una elevación importante (adrenarquia) precediendo al inicio de la pubertad. En nuestra especie alcanza sus máximos al inicio de la tercera década de vida y presenta un importante declinar durante el envejecimiento. Hay bastante controversia con el significado fisiológico de estas secreciones. Estudios epidemiológicos sugieren una influencia beneficiosa de las mismas sobre el estado de salud, habiéndose correlacionado el descenso de sus niveles plasmáticos con trastornos diversos (cardiovasculares, tumorales, inmunitarios, etc.) (65).

Hay datos que sugieren para estas hormonas un papel importante en la sexualidad del primate, sobre todo en la hembra. Así, las monas rhesus ovariectomizadas parecen perder en buena medida su atractivo sexual (efecto atribuible a la deprivación estrogénica, ya que se restituye con la reposición de estas hormonas) aunque manifiestan pocas alteraciones en sus índices de interés sexual (*proceptividad*). Esta conducta sí decae cuando a la extirpación del ovario se le añade la supresión quirúrgica o farmacológica (dando dexametasona u otro glucocorticoide para inhibir la secreción de ACTH y, por consiguiente, la estimulación global de la corteza adrenal). Al administrar andrógenos por vía sistémica o implantarlos directamente en la región anterior del hipotálamo reaparece la conducta proceptiva (revisado en 28 y 87). Se debe señalar que en las hembras de los primates, a diferencia de otras especies, la integridad de dicha área hipotalámica parece esencial para expresión del apetito sexual, como ocurre con los machos de todas las especies estudiadas (48). Se ha documentado que los anticonceptivos orales que, como se mencionó arriba, pueden influir negativamente en la sexualidad, también reducen significativamente la secreción de andrógenos adrenales en la mujer (88).

En humanos, basados en los efectos positivos sobre la salud que apuntan los datos epidemiológicos indicados arriba, se están estudiando las posibilidades de empleo del tratamiento suplementario con andrógenos adrenales, especialmente en personas de

edad avanzada. Los resultados comunicados hasta ahora no han encontrado efectos beneficiosos sobre la libido de hombres y mujeres, aunque sí sobre otros índices de bienestar físico y psíquico (52). No obstante, los datos disponibles son todavía muy escasos para llegar a conclusiones definitivas.

PAPEL DE OTRAS HORMONAS EN LA SEXUALIDAD

Una variada gama de endocrinopatías como la diabetes mellitus, los trastornos de la función tiroidea o los tumores hipofisarios se acompañan de una elevada incidencia de disfunciones sexuales. Muchos de estos efectos pueden ser secundarios a otras complicaciones de la enfermedad. Por ejemplo, la disfunción eréctil, tan frecuente en los pacientes diabéticos, se suele atribuir a fenómenos degenerativos de la inervación (véase, por ejemplo, (71)) o la vasculatura genitales, aunque hay también datos indicativos de que puedan concurrir déficit androgénicos (58). El hipogonadismo es también la explicación más plausible para las disfunciones sexuales que acompañan frecuentemente a muchos de los trastornos de la unidad hipotálamo-hipofisaria, desde malformaciones congénitas, tipo síndrome de Kallman y otras similares, hasta procesos tumorales (44). Sin embargo, hay algunas hormonas hipofisarias, como la prolactina y la oxitocina, que merecen una mención especial, toda vez que hay bastantes datos experimentales y clínicos que sugieren que puedan intervenir directamente en la regulación de algunos aspectos del comportamiento sexual.

Prolactina

El papel fisiológico de esta hormona en el macho se desconoce. Sin embargo, los varones hiperprolactinémicos presentan una incidencia muy elevada de problemas sexuales, especialmente de inhibición de la libido, así como dificultades con la erección (objetivables mediante el registro de NPT (57)) y la eyaculación, los cuales pueden representar la manifestación inicial del trastorno hormonal (15, 44). En las mujeres, los síntomas más llamativos de la hiperprolactinemia son los relativos a las funciones fisiológicas más características de la hormona, tales como la galactorrea o la amenorrea e infertilidad. Se han descrito también anomalías en el funcionamiento sexual, aunque están menos constatadas que en el varón.

Los mecanismos por los que una secreción alta de prolactina pueda inhibir la función sexual no están claros. Una posibilidad, sugerida por la similitud de los síntomas, sería que se debiera a la inducción de un estado hipogonádico por inhibición de la secreción de las gonadotrofinas. En contra de ello está el dato de que, en varones, el tratamiento con testosterona no corrige los síntomas sexuales de la hiperprolactinemia (15). El tratamiento más eficaz es la reducción de los niveles de prolactina mediante fármacos dopaminérgicos (57) que, a su vez, pueden tener efectos estimulantes sobre la actividad sexual. Se cree ahora que la prolactina ejerce sus efectos conductuales a nivel del cerebro, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica y modifica notablemente la actividad de la inervación dopaminérgica, a la cual se le atribuye desde hace tiempo un papel estimulante del comportamiento sexual (véase 48 y 49 para referencias).

Hormonas neurohipofisarias

Se han encontrado elevaciones transitorias de la concentración de vasopresina en la sangre coincidiendo con el inicio de la excitación (56), aunque los cambios más estudiados en relación con la actividad sexual han sido los relativos a la oxitocina. Los niveles plasmáticos de esta neurohormona se han encontrado aumentados en torno al orgasmo en hombres y mujeres (18, 56), habiéndose sugerido que podrían contribuir contracciones de la musculatura lisa del tracto genital. Sin embargo, el bloqueo de la elevación orgásmica de la oxitocina circulante mediante la infusión intravenosa de naloxona no alteró la consecución de tal respuesta durante la masturbación en varones jóvenes normales, si bien ésta fue descrita como menos placentera y acompañada de menor excitación (55). Los niveles circulantes de oxitocina cambian también durante el ciclo menstrual, elevándose concomitantemente con el pico ovulatorio de LH, al ser estimulada la secreción de ambas hormonas por la elevación previa de los niveles de estrógenos (véase (70) para referencias).

La importancia fisiológica de dichos fenómenos es, por ahora, incierta. De demostrarse una acción promotora del orgasmo a la secreción de esta hormona, su administración podría ser de ayuda en el tratamiento de la disfunción orgásmica. En animales de experimentación, a los tratamientos con oxitocina se le han encontrado efectos estimulantes sobre el comportamiento sexual. En contra de un papel significativo de la oxitocina circulante en la respuesta sexual humana está el dato de que en sujetos con disminuciones importantes de la misma, así como de vasopresina en sangre periférica, debidas a hipopituitarismo, no se detectaron anomalías de su respuesta orgásmica, ni ésta se vio afectada por el tratamiento sustitutivo con estas hormonas (36). A la administración intranasal de oxitocina tampoco se le han encontrado efectos sobre la velocidad con que se desarrolla ni la intensidad subjetiva del orgasmo provocado mediante masturbación en mujeres normales, hombres con retardo o ausencia de la eyaculación ni en mujeres con anorgasmia (70).

Sin embargo, hay abundantes descripciones anecdoticas de sensaciones de placer sexual asociadas a los episodios de amamantamiento que, como es bien sabido, se acompañan de una acusada secreción refleja de oxitocina. Marañón, por ejemplo, comenta que «un sacerdote me refirió una vez que una mujer de conducta irreprochable le consultó porque su conciencia estaba atormentada ante el «placer físico» que sentía al dar el pecho a su hijo. Este buen cura la tranquilizó; y el fisiólogo, naturalmente, asiente (p. 550) (45). Se ha descrito también que algunas mujeres requieren de la estimulación del pezón, especialmente mediante succión, para lograr el orgasmo durante la estimulación genital y el coito, habiéndose empleado con éxito esta técnica en el tratamiento de la anorgasmia (70). Es posible que aunque la oxitocina presente en la sangre periférica carezca de efectos sobre la respuesta sexual, los citados estímulos fisiológicos induzcan también su liberación en el SNC, donde está bien documentada la acción de este neuropéptido como neuromediador, y que allí ejerza sus efectos sobre la función sexual. De hecho, la oxitocina es muy efectiva sobre la conducta sexual de animales de experimentación cuando se administra por vía intracerebroventricular.

CONCLUSIÓN

Cuanto se ha expuesto refleja el importante progreso realizado en las dos últimas décadas en cuanto a la documentación de correlatos hormonales de la sexualidad humana. A pesar de ello, las dificultades para realizar una síntesis satisfactoria a partir de la información disponible actualmente son también considerables. Muchos de los estudios realizados presentan importantes problemas metodológicos, destacando entre ellos el pequeño tamaño de las muestras y sus probables sesgos, además de la escasez de datos relativos a la población general con los que poder comparar sus hallazgos, así como la heterogeneidad de los sujetos estudiados. Otro de los aspectos en los que existe una gran variabilidad entre los diferentes trabajos publicados es en la valoración de los posibles efectos inespecíficos de las hormonas consideradas sobre aspectos como sensación de bienestar, nivel de energía, estado de ánimo, etc. Su importancia deriva de la necesidad de controlar el llamado «efecto dominó», por el cual la función sexual, u otras conductas específicas, pueden verse alteradas indirectamente por los cambios producidos en aquellos.

En cualquier caso, parece bien establecida la existencia de influencias hormonales, especialmente las gonadales, sobre la sexualidad humana. Los estrógenos son claramente necesarios para el mantenimiento del estado trófico y buen funcionamiento de su respuesta a la estimulación sexual del tracto genital femenino, especialmente la vagina y la vulva, y su déficit por castración quirúrgica o menopausia natural puede llevar con relativa facilidad a dificultades en el coito. Su intervención directa en la génesis del deseo sexual parece más dudosa.

Las hormonas que, de cuanto se ha expuesto, aparecen más claramente asociadas con los componentes apetitivo/motivacionales de la función sexual son los andrógenos. En lo que respecta al varón, esta noción sorprende poco, ya que es congruente con lo observado en los machos de multitud de especies animales. En la mujer, las posibilidades de analogía con otras especies y, por consiguiente, de utilización de modelos experimentales para su mejor conocimiento, son mucho más restringidas.

El fenómeno casi universal del estro está ausente en la hembra humana y otras antropoides. La motivación sexual de los primates superiores ya no está gobernada por las variaciones cíclicas del estro sino que puede manifestarse de modo continuo. Esto parece haberse logrado en la *macaca rhesus*, y presumiblemente en especies aún más próximas a la humana, no por una completa emancipación de su conducta del estado endocrino, sino permitiendo que aquellas partes del cerebro que controlan el comportamiento sexual respondan en mayor medida a los andrógenos que a los estrógenos o las progestinas. A su vez, tal acción de los andrógenos, promotora de la motivación sexual femenina, parece bastante privativa de los primates, careciendo virtualmente de parangón en otros animales. Dado que los andrógenos circulantes proceden tanto del ovario como de la adrenal y éstos son secretados de modo constante a lo largo del ciclo menstrual la hembra primate variaría durante el mismo en aspectos como su atractivo (dependiente de los estrógenos y su fluctuación cíclica), pero estaría continuamente proceptiva. Tan alto grado de emancipación del cerebro de la hembra de la influencia de las hormonas ováricas sobre la motivación sexual refleja probablemente un desarrollo evolutivo importante. La interpretación más plausible es la de que una fuente de hormonas estimulantes del interés sexual independiente de las fluctuaciones propias del ciclo ovárico permite la expresión de esta conducta.

durante amplios períodos del mismo. Con ello y, a diferencia de la mayoría de los animales, que sólo copulan en estrecha asociación cronológica con la ovulación, la conducta sexual de los primates adquiere nuevos valores adaptativos, como es el de promover la cohesión grupal, muy necesaria en estas especies tan sociales.

En la mujer, como se ha revisado arriba, las hormonas ováricas no son estrictamente indispensables para tener actividad coital. Ello se había interpretado tradicionalmente como prueba de la completa emancipación de la sexualidad en nuestra especie de las hormonas gonadales. Sin embargo, se ha señalado acertadamente que esta conclusión refleja el fallo en distinguir entre la *capacidad* para tener actividad sexual del *deseo* de ella (87). La información revisada arriba, de modo coherente con buena parte de lo conocido sobre otros primates, señala también a los andrógenos como las principales hormonas facilitadoras del apetito sexual femenino. En todo caso, este concepto requiere ciertas matizaciones. Aunque la mujer esté continuamente expuesta a unos niveles elevados de andrógenos adrenales y ováricos, como señalase Frank Beach «ninguna mujer está continuamente "receptiva". Cualquier varón que abrigue esta ilusión debe ser o bien muy viejo y con una corta memoria, o alguien muy joven y destinado a una amarga decepción» (10).

Lo anterior introduce una reflexión final sobre el papel de los factores endocrinos en los aspectos apetitivos de la sexualidad. La idea más aceptada es la de que las hormonas, en este caso los andrógenos, *no producen* la motivación sexual sino que influyen (junto con factores afectivos y cognitivos) en la *excitabilidad* del SNC, aumentando la *probabilidad* de que éste *responda a estímulos sexualmente relevantes* para el individuo (que pueden ser muy diferentes, dependiendo de la orientación, preferencias y experiencias sexuales previas de cada uno) o, dicho de otro modo, su *umbral de estimulación erótica* (7, 89). Por ello, aunque sus niveles estén muy disminuidos, se puede lograr la inducción de una respuesta sexual mediante estímulos eróticos de mayor intensidad (como visuales o táctiles). El otro componente que también parecen facilitar es la *gratificación sexual* percibida por el sujeto y de ahí su efecto *reforzante* sobre las conductas que llevan a ella. En nuestra especie, según apunta la mayor parte de la información disponible, las diferencias biológicas entre los sexos se difuminan a este nivel, ya que en ambos dichas acciones las ejercen el mismo tipo de hormonas. Ello recuerda la afirmación de Marañón (p. 694) (45), de que «la psicología femenina, su libido y su orgasmo, no son energías cualitativamente oponibles a las correspondientes del hombre, sino ... grados distintos y sucesivos de los mismos fenómenos».

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abplanab JM, Rose RM, Donnelly A *et al.* Psychoendocrinology of the menstrual cycle: II The relationship between enjoyment of activities, mood and reproductive hormones. *Psychosom Med* 1979; 41: 605-615.
- (2) Adams DB, Gold AR, Burt AD. Rise in female-initiated sexual activity at ovulation and its suppression by oral contraceptives. *N Engl J Med* 1978; 299: 1145-1150.
- (3) Alexander GM, Sherwin BB, Bancroft J *et al.* Testosterone and sexual behavior in oral contraceptive users and nonusers: a prospective study. *Horm Behav* 1990; 24: 388-402.
- (4) Anderson RA, Bancroft J, Wu FC. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. / *Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1503-1507.

- (5) Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM *et al.* Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 561-567.
- (6) Bagatell CJ, Heiman JR, Rivier JE *et al.* Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 711-716.
- (7) Bancroft J. *Human sexuality and its problems*. 2.^a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.
- (8) Bancroft J, Sanders D, Davidson D *et al.* Mood, sexuality, hormones, and the mens trual cycle. III. Sexuality and the role of androgens. *Psychosom Med* 1983; 45: 509-516.
- (9) Bancroft J, Sherwin BB, Alexander GM *et al.* Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II. The role of androgens. *Arch Sex Behav* 1991; 20: 121-135.
- (10) Beach F A. Human sexuality and evolution. En: Montagan W, Sadler WA (eds.). *Reproductive behavior*. New York: Plenum Press, 1974; 333-366.
- (11) Bergman B, Damber JE, Littbrand B *et al.* Sexual function in prostatic cancer patients treated with radiotherapy, orchietomy or oestrogens. *B J Urol* 1984; 56: 64-69.
- (12) Bradford JMW, Pawlak A. Double-blind placebo crossover study of cyproterone acetate in the treatment of the paraphilias. *Arch Sex Behav* 1993; 22: 383-402.
- (13) Burger H, Hailes J, Nelson J. Effect of combined implants of oestradiol and testosteron on libido in postmenopausal women. *Br Med J* 1987; 294: 936-937.
- (14) Burris AS, Banks SM, Carter CS *et al.* A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 1992; 13: 297-304.
- (15) Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M *et al.* Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Horm Res* 1985; 22: 196-203.
- (16) Carani C, Bancroft J, Granata ARM *et al.* Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 647-654.
- (17) Carani C, Scuteri A, Marrama P *et al.* The effects of testosterone administration and visual erotic stimuli on nocturnal penile tumescence in normal men. *Horm Behav* 1990; 24: 435-441.
- (18) Carmichael MS, Humbert R, Dixen J *et al.* Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 27-31.
- (19) Clopper RR, Voorhess ML, MacGillivray MH *et al.* Psychosexual behavior in hypopituitary men: a controlled comparison of gonadotropin and testosterone replacement. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 149-161.
- (20) Cunningham GR, Hirshkowitz M. Inhibition of steroid 5a-reductase with finasteride: sleep-related erections, potency, and libido in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1934-1940.
- (21) Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG *et al.* Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 792-797.
- (22) Davidson JM, Camargo CA, Smith ER. Effects of androgen on sexual behavior in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 955-958.
- (23) Davidson JM, Chen JJ, Crapo L *et al.* Hormonal changes and sexual function in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 71-77.
- (24) Davidson JM, Myers LS. Endocrine factors in sexual psychophysiology. En: Rosen RC, Geck JG (eds.). *Patterns of sexual arousal*. New York: Guilford, 1988; 158-186.
- (25) Dennerstein L, Wood C, Burrows G. Sexual response following hysterectomy and oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 92-96.
- (26) Dennerstein L, Burrows GD, Wood C *et al.* Hormones and sexuality: effect of estrogen and progestin. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 316-322.

- (27) Dennerstein L, Gotts G, Brown JB *et al.* The relationship between the menstrual cycle and female sexual interest in women with PMS complaints and volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 293-304.
- (28) Dixson AF. The neuroendocrine regulation of sexual behaviour in female primates. *Annu Rev Sex Res* 1990; 1: 197-226.
- (29) Dow MGT, Hart DM. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in postmenopausal women: a comparative study. *Br. J Obst Gynaecol* 1983; 90: 361-366.
- (30) Fenwick PBC, Mercer S, Grant R *et al.* Nocturnal penile tumescence and serum testosterone levels. *Arch Sex Behav* 1986; 75: 13-21.
- (31) Gassman A, Santoro N. The influence of menopausal hormonal changes on sexuality: current knowledge and recommendations for practice. *Menopause* 1994; 1: 91-98.
- (32) Gooren LJ *et al.* Androgen and sexual functions in the human male. A study with cyproterone acetate. *Neumendocrinol Lett* 1984; 6: 183-186.
- (33) Gooren LJ. Human male sexual function do not require aromatization to testosterone: a study using tamoxifen, testolactone, and dihydrotestosterone. *Arch Sex Behav* 1985; 14: 539-548.
- (34) Gooren LJ. Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1987; 16: 463-473.
- (35) Gooren LJ. Hypogonadotropic hypogonadal men respond less well to androgen substitution treatment than hypergonadotropic hypogonadal men. *Arch Sex Behav* 1988; 17: 265-270.
- (36) Gooren LJ, Money J. Normal and abnormal sexual behavior. En: De Groot (ed.). *Endocrinology*. 3.^a ed. Philadelphia: Saunders, 1995; 1978-1990.
- (37) Greenstein A, Plymate SR, Katz PG. Visually stimulated erection in castrated men. *J Urol* 1995; 153: 650-652.
- (38) Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 273-281.
- (39) Kafka MR. Current concepts in the drug treatment of paraphilic and paraphilia-related disorders. *CNS Drugs* 1995; 3: 9-21.
- (40) Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD *et al.* Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 963-969.
- (41) Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J *et al.* The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 557-562.
- (42) Leiblum S, Bachman G, Kemmann E. *et al.* Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983; 249: 2195-2198.
- (43) Longcope C, Hunter R, Franz C. Steroid secretion by the postmenopausal ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 564-568.
- (44) Lundberg PO. Sexual dysfunction in patients with neurological disorders. *Annu Rev Sex Res* 1992; 3: 121-150.
- (45) Marañón G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. 2.^a ed. En: Obras Completas, Vol 8. Madrid: Espasa-Calpe, 1990; 498-710.
- (46) Marañón G. *Climaterio de la mujer y del hombre*. 3.^a ed. En: Obras Completas, Vol. 8. Madrid: Espasa-Calpe, 1990; 9-246.
- (47) Mas M. Fisiología de la respuesta sexual. En: Tresguerres JAF (ed.). *Fisiología humana*. Madrid: McGraw Hill-Interamericana, 1992; 1181-1190.
- (48) Mas M. Neurobiological correlates of masculine sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 79:261-277.
- (49) Mas M, Fumero B, Pérez-Rodríguez I *et al.* The neurochemistry of sexual society. An experimental model of inhibited desire. En: Bancroft J (ed.). *The pharmacology of sexual function and dysfunction*. Amsterdam: Elsevier, 1995; 115-126.

- (49a) Matteo S, Rissman EF. Increased sexual activity during the midcycle portion of the human menstrual cycle. *Horm Behav* 1984; 18: 249-255.
- (50) McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 7: 203-210.
- (51) Meuwissen I, Over R. Sexual arousal across phases of the human menstrual cycle. *Arch Sex Behav* 1992; 27: 101-119.
- (52) Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC *et al.* Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1360-1367.
- (52a) Morrell MJ, Dixen JM, Carter CS *et al.* The influence of age and cycling status on sexual arousability in women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 66-71.
- (53) Morris NM, Udry JR, Khan-Dawood F *et al.* Marital sex frequency and midcycle female testosterone. *Arch Sex Behav* 1987; 16: 147-157.
- (54) Moss HB, Panzak GL, Tarter RE. Sexual functioning of male anabolic steroid abusers. *Arch Sex Behav* 1993; 22: 1-12.
- (55) Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR *et al.* Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1056-1058.
- (56) Murphy MR, Seckl JR, Burton S *et al.* Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 738-741.
- (57) Murray FT, Cameron DF, Ketchum C. Return of gonadal function in men with prolactin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 9: 79-85.
- (58) Murray FT, Wyss HU, Thomas RG *et al.* Gonadal dysfunction in diabetic men with organic impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 127-135.
- (59) Myers LS, Dixen J, Morrissette D *et al.* Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1124-1131.
- (60) Nadler RD, Dahl JF, Gould KG *et al.* Effects of an oral contraceptive on sexual behavior of chimpanzees (*pan tmglyotes*). *Arch Sex Behav* 1993; 22: 477-500.
- (61) Nankin HR, Calkins JH. Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1418-1420.
- (62) Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 97-101.
- (63) O'Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Brit J Psychiat* 1984; 145: 146-151.
- (64) O'Carroll R, Shapiro C, Bancroft J. Androgens, behaviour and nocturnal erection in hypogonadal men: the effects of varying the replacement dose. *Clin Endocrinol* 1985; 23: 527-538.
- (65) Parker LN. *Adrenal androgens*. En: De Groot LJ (ed.). *Endocrinology*. 3.^a ed. Philadelphia: Saunders, 1995; 1836-1852.
- (66) Pearce J, Hawton K, Blake F. Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and the effects of hormone replacement therapy. *Brit J Psychiat* 1995; 767: 163-173.
- (67) Persky H, Charney N, Lief HL. *et al.* The relationship of plasma estradiol level to sexual behavior in young women. *Psychosom Med* 1978; 40: 523-535.
- (68) Persky H, Dresibach L, Miller WR *et al.* The relationship of plasma androgen levels to sexual behavior and attitudes in women. *Psychosom Med* 1982; 44: 305-319.
- (69) Phoenix CH, Chambers KC. Aging and primate male sexual behavior. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 183: 151-162.
- (70) Riley AJ. Oxytocin and coitus. *Sex Marital Ther* 1988; 3: 29-36.
- (71) Rowland DL, Greenleaf WJ, Mas M *et al.* Penile and finger sensory thresholds in young, aging, and diabetic males. *Arch Sex Behav* 1989; 18: 1-2.

- (72) Rowland DL, Greenleaf WJ, Dorfman LJ *et al.* Aging and sexual function in men. *Arch Sex Behav* 1993; 22: 545-556.
- (73) Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 26S-30S.
- (74) Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H *et al.* Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1981; 43: 199-214.
- (75) Schiavi RC, Schreiner-Engel P, Mandeli J *et al.* Healthy aging and male sexual function. *Am J Psychiat* 1990; 147: 766-771.
- (76) Schiavi RC, White D, Mandeli J *et al.* Hormones and nocturnal penile tumescence in healthy aging men. *Arch Sex Behav* 1993; 22: 207-215.
- (77) Sherwin BB. A comparative analysis of the role of androgen in human male and female sexual behavior: behavioral specificity, critical thresholds, and sensitivity. *Psychobiology* 1988; 16: 416-425.
- (78) Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 336-343.
- (79) Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 1987; 49: 397-409.
- (80) Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med* 1985; 47: 339-351.
- (81) Silber M. Menstrual cycle and work schedule: effects on women sexuality. *Arch Sex Behav* 23: 397-404.
- (81a) Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double-blind controlled study. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 49-67.
- (82) Slob AK, Ernste M, van der Werff ten Bosch JJ. Menstrual cycle phase and sexual arousability in women. *Arch Sex Behav* 1991; 20: 567-577.
- (83) Studd JWW, Collins WP, Chakravarti S *et al.* Oestradiol and testosterone implants in the treatment of psychosexual problems in the postmenopausal woman. *Brit J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 314-315.
- (84) Su TP, Pagliaro M, Pickar D. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA* 1993; 269: 2760-2764.
- (85) Vermeulen A. The hormonal activity of the menopausal ovary. *J Clin Endocrinol-Metab* 1976; 42: 247-253.
- (86) Vermeulen A. Androgens in the aging male. *Clin Endocrinol Metab* 1991; 7i:221-224.
- (87) Wallen K. Desire and ability: hormones and the regulation of female sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1990; 14: 233-241.
- (88) Wiebe R H, Morris C V. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 12-14.
- (89) Whalen R. Sexual motivation. *Psychol Rev* 1966; 2: 151-163.
- (90) Zini D, Carani C, Baldini A *et al.* Sexual behavior of men with isolated hypogonadotropic hypogonadism or prepuberal anterior panhypopituitarism. *Horm Behav* 24: 174-185.

MENOPAUSIA Y ANDROPAUSIA

SANTIAGO PALACIOS

MENOPAUSIA

La seguridad y eficacia de la terapia hormonal sustitutiva (THS) es buena y ha mejorado en los últimos años. Sin embargo, su uso todavía no está generalizado. Existe una gran confusión en torno a los riesgos que conlleva la terapia hormonal sustitutiva en la clase médica, que se refleja en las pacientes creándoles dudas y, en definitiva, no aceptan el tratamiento o lo interrumpen precozmente.

Durante los años 20 y 30 se identificaron y empezaron a utilizar en la práctica clínica los estrógenos. Sin embargo, no adquirió popularidad la terapia estrogénica en la postmenopausia hasta la publicación del famoso libro *Femine forever*. En esos años se reconoce que el tratamiento estrogénico previene varios síntomas de deficiencia estrogénica, incluyendo la osteoporosis. Pero las investigaciones así como las experiencias clínicas no fueron ni randomizadas ni monitorizadas.

La aparición de estudios controlados con placebo a mediados de los años setenta confirma la eficacia de los estrogénos aunque señala el riesgo de aumento de adenocarcinoma de endometrio; unos años después queda demostrado que la administración de un progestágeno previene la estimulación endometrial producida por el estrógeno.

Investigaciones realizadas en los primeros años ochenta aseguran una relación causa-efecto de la terapia hormonal sustitutiva sobre la pérdida de masa ósea, así como sobre la reducción de la frecuencia de fracturas osteoporóticas. Se suscitan controversias a mediados de esta década, especialmente dirigidas al posible aumento de riesgo del cáncer de mama en las pacientes con este tratamiento.

Hoy en día se sugiere la posibilidad de que la terapia hormonal sustitutiva reduce el riesgo cardiovascular, e incluso que disminuya en un 50 por 100 la incidencia de infarto de miocardio.

Todos estos datos justifican el que cada año aumente en un 25 por 100 las prescripciones de terapia hormonal sustitutiva en Europa, significando que no sólo es un hecho real sino que está en aumento; además este dato implica la confianza de los médicos hacia su eficacia.

SÍNTOMAS VASOMOTORES Y THS

Los sofocos son la consecuencia de una pérdida intermitente del control vasomotor periférico. Se manifiestan en forma de oleadas de calor que recorren el cuerpo y que suben hacia la cabeza, producen enrojecimiento de la piel del pecho, cuello y cara, y se acompañan habitualmente de intensa sudoración y, en ocasiones, de fuertes palpitaciones y sensación de angustia.

La administración de estrógenos provoca una reducción o desaparición de estas sofocaciones. La dosis eficaz varía de mujer a mujer, reflejando el propio nivel de privación estrogénica.

Los estrógenos se han mostrado superiores al placebo en la reducción de los síntomas vasomotores. En mujeres hysterectomizadas, los efectos del estrógeno como del progestágeno son muy superiores al placebo en el alivio de las sofocaciones.

Es importante destacar que el tratamiento sustitutivo con estrógenos es sin duda el método de elección, como terapéutica causal, de los síntomas vasomotores (18).

CEREBRO Y THS

En el cerebro existen receptores de estrógenos y progesterona. Los estrógenos estimulan algunos procesos neuronales, conexiones sinápticas que influyen en el tamaño, número, conexiones, volumen y plasticidad de algunas neuronas.

La menopausia está asociada a una reducción del contenido central, actividad de ciertos neurotransmisores y neuropéptidos que mejoran con la administración estrogénica.

Existen evidencias suficientes que sugieren que la THS tiene una influencia positiva en la función cognitiva, afectiva y del comportamiento sexual, memoria, actividad motora y percepción del dolor. Estudios de nuestro grupo con respecto a un gonadomimético, la tibolona, han objetivado una clara mejora del índice de deseo sexual (14).

Recientes estudios han demostrado que el efecto de la THS sobre el cerebro (Tabla 16.1) puede prevenir y mejorar la enfermedad de Alzheimer (13).

LA ATROFIA UROGENITAL Y THS

El descenso de los estrógenos, que caracteriza la menopausia, ocasiona una serie de cambios regresivos en la vulva, vagina, uretra (particularmente en su tercio exter-

Tabla 16.1

POSIBLES MECANISMOS DE ACTUACIÓN DE LOS ESTRÓGENOS SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Efectos sobre la actividad sensorial.
- Efectos sobre la pared arterial de la carótida.
- Efecto sobre los neurotransmisores.
- Efecto directo sobre el SNC.
- Control del flujo sanguíneo cerebral.

no) y zona del trígono de la vejiga. Esto es debido a que el número de receptores estrogénicos nucleares en la mucosa vaginal, en el trígono vesical, en la uretra y en el tejido conectivo que la rodea disminuye. También produce una caída de la corriente sanguínea en el tracto urogenital bajo, y una reducción de la sensibilidad del músculo uretral a la estimulación alfa-adregénica. Estos cambios condicionan la aparición de una serie de síntomas y alteraciones: vulvovaginitis atrófica, dispaurenia y síndrome uretral.

Numerosos trabajos han señalado buenos resultados en el tratamiento y en la prevención de los trastornos reseñados con el empleo de estrógenos (9). Los beneficios sobre la vaginitis atrófica de los estrógenos son claros, tanto tras su administración por vía sistémica como local (Tabla 16.2). En cambio, la relajación vaginal y de los medios de fijación y sostén del aparato genital no parecen mejorar con este tratamiento.

PIEL Y THS

En la mujer postmenopáusica el déficit estrogénico determina una disminución de la síntesis de colágeno y la piel progresivamente disminuye de espesor (2).

La THS tiene un efecto positivo sobre el contenido de colágeno y el espesor de la piel. Incluso puede retrasar el proceso de envejecimiento de la misma (2).

OSTEOPOROSIS Y THS

Los estrógenos favorecen en gran medida la densidad del hueso. La caída de los estrógenos, producida en la postmenopausia, conduce a un balance negativo del calcio y a una pérdida de hueso. Esta aceleración de la pérdida de hueso se prolonga durante un periodo de 8-10 años después de la menopausia y se supone que en este periodo de la postmenopausia se pierde entre 10-15 por 100 de la cortical y el 15-20 por 100 de la trabecular del hueso (20).

Se ha demostrado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos puede prevenir la pérdida de masa ósea de todas las áreas del esqueleto. Es el tratamiento de elección para la prevención de la osteoporosis después de la menopausia (Tabla 16.3).

Tabla 16.2
DOSIS EFECTIVA DE ESTRÓGENOS ADMINISTRADOS POR VÍA VAGINAL
PARA LA VAGINITIS ATRÓFICA

COMPOSICIÓN	Dosis (mg)
– Estradiol (tabletas vaginales)	0,025
– Estrógenos conjugados (crema vaginal)	0,625-1,25
– Estriol (óvulos o crema vaginal)	0,5
– Dienestrol (crema vaginal)	0,1-0,2
– Dienestrol (óvulos vaginales)	0,5

Tabla 16.3

DOSIS MÍNIMA PARA LA PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

– Estrógenos equinos	0,625 mg/día
– Estradiol oral	2 mg/día
– Implantes de estradios mg/6 meses	50
– Estradiol transdérmico	50 mcr/día
– Estradiol percutáneo	1,5 mg/día
– Tibolona oral	2,5 mg/día

Hoy sabemos que el mecanismo de acción de los estrógenos sobre la masa ósea es, por una parte, a través de la modulación de las citoquinas, suprimiendo algunas que son potentes inductoras de resorción ósea, y, por otra parte, estimulando algunos factores de crecimiento.

Para que los estrógenos realicen esta acción preventiva se requiere también un tratamiento prolongado, ya que si esta terapéutica se interrumpe la pérdida de masa ósea comienza de nuevo. No se conoce con exactitud el tiempo de duración del tratamiento sustitutivo con estrógenos para asegurar un efecto beneficioso sobre la masa ósea, aunque se afirma que ha de ser más de 7 años (6). En numerosos trabajos se demuestra que la estrogenoterapia puede prevenir la aparición de la osteoporosis (15). De acuerdo con estos datos queda comprobado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos reduce la frecuencia de las fracturas.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y THS

La enfermedad cardiovascular es la mayor causa de morbilidad y muerte en las sociedades desarrolladas.

Hoy se conoce que en la etapa postmenopáusica de la mujer se origina un cambio en el perfil lipoproteico respecto a la que ésta tenía en su periodo premenopáusico. Dicho cambio consiste en la elevación del LDL y en un descenso de HDL. Precisamente esta modificación es la que se asocia al aumento de enfermedades cardiovasculares (16).

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado cómo la THS protege de la enfermedad coronaria, tanto a mujeres sanas como con antecedentes de infarto de miocardio o alto riesgo de padecerlo.

Las alteraciones del perfil lipídico justifica exclusivamente del 10 al 15 por 100 del aumento del riesgo cardiovascular; existe otra serie de disturbios metabólicos en los que la resistencia a la insulina parece tener un papel preponderante.

La THS puede corregir muchas de estas alteraciones metabólicas tanto directa como indirectamente, así como tener efectos directos sobre los vasos sanguíneos mejorando la función endotelial (Tabla 16.4).

Tabla 16.4**POSSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS
SOBRE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL VASCULAR**

-
- Sustancias vasoactivas.
 - Factores de crecimiento.
 - Modulares.
 - Receptores de lipoproteínas.
 - Mediadores de inflamación.
-

THS Y CÁNCERES HORMONODEPENDIENTES

La relación entre terapia hormonal sustitutiva y cánceres hormono-dependientes ha sido objeto de discusiones y de investigaciones exhaustivas en las últimas décadas.

Cáncer de endometrio

Se admite actualmente que una impregnación estrogénica permanente, tanto endógena como exógena, favorece la aparición de la hiperplasia de endometrio y, tal vez, de adenocarcinoma de endometrio (30). Este riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la dosis estrogénica utilizada.

Pero la adición de un progestágeno a la terapia de los estrógenos ha mostrado un carácter protector del endometrio. Así, nos encontramos una incidencia de hiperplasia endometrial de un 18 a un 32 por 100 cuando sólo se administraba estrógenos, que se reducía a un 3-4 por 100 cuando se añadía durante 7 días un progestágeno. Esto llevó a ampliar la administración del progestágeno a 10 días, observándose una reducción todavía mayor de la hiperplasia, menor de un 2 por 100; los efectos de máxima protección se han obtenido cuando se administra el progestágeno de 12 a 13 días, siendo prácticamente nula la incidencia de hiperplasia (25).

Prácticamente todos los estudios clínicos y epidemiológicos actuales disponibles revelan una disminución de la frecuencia del cáncer de endometrio en las mujeres tratadas con estrógeno/progestágeno con respecto a las no tratadas (17).

Cáncer de mama

El tiempo de latencia de un cáncer de mama es del orden de 10 a 20 años. Esto nos hace ser cautos en nuestras conclusiones.

Al contrario del cáncer de endometrio, no existen aún para el carcinoma de seno evidencias epidemiológicas y/o estadísticas que apoyen rotundamente el mayor o menor riesgo de la terapia hormonal sustitutiva.

Los últimos estudios epidemiológicos y metaanálisis (24,3) sugieren que puede existir un modesto incremento del riesgo de cáncer de mama cuando se incrementa la duración de la THS. Tras 10 años, el riesgo relativo puede incrementarse a 1,3 (4).

Por otra parte, la adición de un progestágeno al estrógeno no elimina ni reduce el riesgo de cáncer de mama.

Estos datos nos indican que es necesario la realización de una serie de estudios prospectivos de mujeres tratadas con estrógenos, otro grupo con estrógenos/progestágenos (con diferentes dosis de progestágenos), y un tercer grupo control para que, a largo plazo, nos puedan señalar el riesgo real de esta terapia hormonal sustitutiva. A la espera de los resultados, nos parece prudente que a toda mujer que vaya a ser sometida a THS se le realice un estudio completo de la mama; al igual que deberemos evitar esta terapia hormonal sustitutiva a toda aquella mujer con riesgo elevado de padecer carcinoma de mama.

Conclusiones

Los beneficios de la THS están claros. Afortunadamente desde la inclusión de los progestágenos a la terapia estrogénica en mujeres con útero, el riesgo de adenocarcinoma de endometrio es como máximo igual al de las mujeres no usuarias de la terapia hormonal sustitutiva; por tanto no es actualmente un riesgo.

Por otra parte, aunque aceptaremos como válido un aumento del riesgo relativo de 1,25-1,30 del cáncer de mama tras 10 años de terapia hormonal sustitutiva, habría que señalar que estadísticamente hablando es un riesgo muy pequeño. La mayoría de los investigadores señalan que los beneficios de la THS son claramente superiores a los riesgos.

Pero no son los riesgos los que motivan al pequeño porcentaje de prescripciones para la verdadera necesidad. Lamentablemente el 70 por 100 de las pacientes que comienzan con THS no continúan su utilización más allá de un año. Las razones del abandono son, además del miedo al cáncer, las molestias del sangrado vaginal, los efectos secundarios y el que se lo hubiese recomendado otro médico. Todas estos abandonos podrían evitarse, siendo las dos palabras claves la *información* y la *individualización*.

ANDROPAUSIA

Al llegar la menopausia en la mujer finaliza su vida reproductora y disminuyen los niveles de producción estrogénica a cifras muy inferiores a las de la época reproductora. La bajada del nivel estrogénico es responsable de la aparición de la sintomatología y de las consecuencias patológicas a largo plazo.

En el hombre mayor persiste la fertilidad prácticamente durante toda la vida, siendo la expresión de que no existe una caída brusca de las células Leydig, por lo que creemos que no debería hablarse de andropausia. Sin embargo, sí aparece en el hombre una serie de signos clínicos como son la disminución de la virilidad, de la masa muscular, la disminución de la libido, etc., sugerentes de una disminución de los niveles bioactivos de andrógenos y, por tanto, sí se podría hablar de la existencia de un climaterio masculino.

La aparición de una sintomatología debida a una bajada de los niveles androgénicos justifica la terapia androgénica sustitutiva (TAS) para mejorar la calidad de vida del hombre.

CAMBIOS ANDRÓGENOS EN LA SENESCENCIA DEL HOMBRE

Estudios longitudinales han demostrado una disminución en los niveles medios de testosterona de 1 por 100 y de 1,2 por 100 de la testosterona libre por año en hombres entre 40 a 70 años (8,28). Esto representa aproximadamente una disminución de más o menos el 35 por 100 de los niveles de testosterona y de un 50 por 100 de los niveles de testosterona libre entre un hombre de 80 años con respecto a uno de 20 (28).

Existe una clara disminución con la edad de la dehidrotestosterona (DHT) y su glucurónido (1,5). Ambas sustancias son consideradas como los andrógenos activos a niveles periféricos. El metabolismo de la testosterona también decrece (31), así como la disminución de la actividad de la reductasa (29).

Algunos estudios no han encontrado variaciones con la edad de la testosterona en plasma; sin embargo, muchos de estos estudios han sido criticados por haberse seleccionado en ellos a hombres mayores excepcionalmente sanos. Sin embargo, hay que tener en cuenta por una parte que la mayoría de los hombres por encima de los 65 años tienen algún desorden crónico que puede influir sobre los niveles andrógenos. Los más frecuentes son la hiperplasia prostática, la hipercolesterolemia, la hipertensión y el antecedente de haber tenido un infarto de miocardio.

Además habrá que tener en cuenta una serie de factores que influyen a la hora de medir los niveles androgénicos, como son factores hereditarios, psicosociales (depresión, tabaco, drogas, etc.), socioeconómicos (dietas, obesidad, estrés, etc.), etc. Por ello, el verdadero valor para saber si las cifras androgénicas decrecen o no a lo largo de los años de la vida de un hombre son los estudios longitudinales, y éstos han demostrado claramente la disminución de los andrógenos según avanzan los años.

FISIOLOGÍA DE LA DISMINUCIÓN ANDROGÉNICA POR LA EDAD

Tanto los niveles de andrógeno como la espermatogénesis están disminuidos con la edad. Estos hechos indican la existencia de una disminución de la función de las células de Leydig. El origen de esta disminución reside por una parte en el testículo, y por otra en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario (Tabla 16.5).

A nivel del testículo existe una clara disminución del número de células de Leydig y de Sertoli (28), justificando la disminución de los niveles de testosterona y el aumento de la LH (21), así como la baja respuesta al estímulo de HCG. Hay, además, una disminución de la perfusión vascular al testículo del hombre mayor (26).

A nivel del eje hipotálamo-hipofisario, existe en el hombre mayor una disminución de la amplitud del pulso de LH, sospechándose asimismo una disminución en los pulsos de GnRH, por haber una menor masa celular de las neuronas productoras de GnRH (28).

CLÍNICA EN RELACIÓN CON LA DISMINUCIÓN DE ANDRÓGENOS

La deficiencia andrógena es responsable de una serie de alteraciones (Tabla 16.6), alguna de ellas difícil de diferenciar de otras patologías o de problemas psicosociales.

Tabla 16.5**FISIOLOGÍA DE LA DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENOS POR LA EDAD****NIVEL TESTÍCULO**

– Volumen del testículo	Disminuye
– Número de células de Leydig	Disminuye
– Nivel de LH	Aumenta
– Perfusion vascular del testículo	Disminuye

NIVEL HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

– Amplitud del pulso LH	Disminuye
– Pulso de GnRH	Disminuye

Ha sido bien documentada la aparición de sofocos en más de un 75 por 100 de hombres tras la orquictecmia o la administración de análogos de la GnRH (12).

El hombre puede tener hijos a altas edades (se ha referido un hombre con 94 años como padre) (23). Pero existe una clara disminución de la fertilidad desde los 25 años (11). Las alteraciones en la calidad del esperma son mínimas, pero se ha encontrado una disminución de la motividad y de la concentración de fructosa. También se ha referido una significativa disminución de esperma en el hombre mayor (7).

Otro síntoma claro relacionado con la disminución de los andrógenos es la osteoporosis. Se han encontrado receptores andrógenos en las células osteoblásticas, reforzando así la experiencia de que el uso de andrógenos mantiene la masa ósea en hombres con hipogonadismo (22).

Un síntoma referido con frecuencia en el hombre mayor es la astenia. El tratamiento con andrógenos ha mejorado este síntoma (19), así como el número de hematíes, hematocrito y concentración de hemoglobina (10).

Tabla 16.6**SINTOMATOLOGÍA RELACIONADA CON LA DISMINUCIÓN DE ANDRÓGENOS**

- Sofocos.
- Disminución de la masa muscular.
- Distribución del tejido adiposo.
- Osteoporosis.
- Disminución de la hematopoyesis.
- Alteraciones de la fibrinolisis.
- Resistencia a la insulina.
- Alteraciones del sistema neurológico central.
- Cambios de humor.

Finalmente, existen datos que señalan un nivel androgénico mayor en pacientes con mayor actividad sexual (27). Un 5 por 100 de hombres de 60 años ha dejado de practicar toda actividad sexual. Este porcentaje aumenta un 25 por 100 a los 70 años. Es frecuente que en hombres de edad disminuya el deseo sexual, la erección sea difícil, insuficiente y poco duradera.

TRATAMIENTO

El tratamiento sustitutivo ideal en el climaterio masculino sería aquel que proporciona un suministro de andrógenos que permita mantener unos niveles en sangre iguales a los del hombre joven, que la liberación fuera con un ritmo circadiano regular, que no produjera efectos secundarios indeseables, y que sea cómodo y barato.

La testosterona es metabolizada e inactivada rápidamente. Al objeto de resolver este problema se han ensayado modificaciones en su estructura química capaces de retrasar su absorción, aumentando su potencia y disminuyendo su metabolización hepática. La experiencia mayor en el tratamiento ha sido con los esteroides de la testosterona, que al hacer a la hormona más soluble en el vehículo oleoso enlentece su liberación en la sangre.

Las dosis más usuales empleadas en el climaterio masculino han sido: 250 mg de enantato de testosterona al mes, o 25-50 mg intramusculares tres veces a la semana de propionato de testosterona, o 100 mg de testosterona en implante cada 4-6 meses. Recientemente se han desarrollado sistemas transdérmicos, escrotales o no escrotales, con grandes posibilidades de mantener niveles fisiológicos de andrógenos en suero con ritmo circadiano y con un coeficiente de dehidrotestosterona/testosterona normal. La monitorización del tratamiento deberá basarse en el control de la clínica, el nivel sérico de DHT y testosterona, y la vigilancia del perfil lipídico y próstata.

Todavía no existen estudios bien controlados que hablen del binomio beneficio/riesgo de la TAS en el hombre. El mayor riesgo es el potencial efecto estimulante de los andrógenos sobre un posible cáncer prostático subclínico.

En los próximos años deben intensificarse los estudios beneficio/riesgo de la TAS, así como desarrollarse nuevas vías y nuevas formulaciones que, mejorando la sintomatología, no incrementen o incluso que protejan del cáncer de próstata. El hombre, al igual que la mujer, debe aumentar su longevidad, pero con calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bartsch W, Becker H, Pinkenburg FA, *et al.* Hormone blood levéis and their interrelationships in normal men with benign prostatic hyperplasia. *Acta Endocrinol* 1979; 90: 727-736.
- (2) Brincat M, Kabalan S, Studd JWW *et al.* A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 840-845.
- (3) Colditz G, Hankinson S, Hunter D *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in menopausal women. *N Enggl J Medicine* 1995; 334: 1589-1593.
- (4) Conferencia de Consenso. Criterios de administración de la Terapia hormonal Sustitutiva. *Prog Obst Gin* 1995; 38: 3-6.

- (5) Deslypere JO, Sayed A, Punjabi U *et al.* Plasma 5a-androstan-3a, 17 β -diol glucuronide, parameters of peripheral androgen action, a comparative study. / *Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 386-391.
- (6) Ettinger B. Overview of the efficacy of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1298-1303.
- (7) Johnson L. Spermatogenesis and aging in the human. *J Androl* 1986; 7: 331-354.
- (8) Krausse W. Do we need the concept of male climacteric? *Fortschr-Med* 1995; /13: 32, 35-36, 39-40.
- (9) Lauritzen JC. The female climacteric syndrome: significance problems, treatment. *Acta Obstet Ginecol Scand* 1976; 57 (suppl.): 47-50.
- (10) Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and sperm production. / *Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 282-287.
- (11) Meacham RB, Murray. Reproductive function in the aging male. *Urol Clin North Am* 1994; 2/1: 549-56.
- (12) Miller JL, Ahmann FR. Treatment of castration-induced menopausal symptoms with low dose diethylstilbestrol in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1992; 40: 499-502.
- (13) Ohkura T, Isse K, Akazawa K *et al.* An open trial of estrogen therapy for dementia of the Alzheimer type in women. En: Berg G, Hammar M (eds.). *The modern management of the menopause* Cambridge: Parthenon Publishing Group 1994; 315-333.
- (14) Palacios S, Menéndez C, Jurado AR *et al.* Changes in sex behaviour after menopause: effects of Tibolone. *Marutitas* 1995; 22: 155-161.
- (15) Palacios S, Menéndez C, Jurado AR *et al.* Effects of periutaneus oestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Marutitas* 1995; 20: 209-213.
- (16) Palacios S, Menéndez C, Jurado AR *et al.* Effects of oestradiol administratio via different routes on the lipid profile in women with bilateral oophorectomy. *Marutitas* 1994; 18: 239-244.
- (17) Palacios S, Menéndez C, Díaz-Salgado C. Terapia hormonal sustitutiva y cánceres ginecológicos. *Pro Obst Ginecol* 1990; 1: 437-444.
- (18) Raviknar V. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 3 S
- (19) Reiter T. Testosterone implantation: A clinical study of 240 implantations in aging males. *J Am Geriatr Soc* 1963; 11: 540-550.
- (20) Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ *et al.* Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311: 1273-1275.
- (21) Rubens R, Dhont M, Vermeulen A. Further studies on Leydig cell function in old age. / *Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 40-45.
- (22) Seeman E, Milton LJ, O'Fallon WM *et al.* Risk factors for spinal osteoporosis in spermatic men. *Am J Med* 1983; 75: 977-983.
- (23) Seymour FL, Duffy C, Koerner A. A case of authentic fertility in a man of 94. *Am J Med* 1935; 105: 1423.
- (24) Standford JL, Weiss NS, Voigt LF *et al.* Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *Yanta* 1995; 274: 137-142.
- (25) Studd J WW, Thom MH, Paterson MEL *et al.* The prevention and treatment of endometrial pathology in postmenopausal women receiving exogenous oestrogens. En Pasetto N, Paoletti R, Ambrus JL (eds.). *The menopause and postmenopause*. Lancaster, England: MTP Press, 1980; 127-139.
- (26) Suoranta H. Changes in small blood vessels of the adult human testes in relation to age: some pathological conditions. *Virchows Archiv (Path Anat)* 1971; 352: 765-781.

- (27) Tsitouras RD, Martin FE, Harman SM. Relationship of serum testosterone to sexual activity in healthy elderly men. */ Gerontol* 1982; 37: 288-293.
- (28) Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hipotalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43 (1-3): 25-28.
- (29) Vermeulen A. Androgens and male senescencia in testosterone action deficiency substitution. En: Nieschlag G, Behre HM (eds.). Berlin: Springer-Verlang, 1990; 261-276.
- (30) Voigt LF, Weiss NS, Chu S *et al.* Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338: 274-277.
- (31) Zumoff B, Bradlow L, Finkelstein J *et al.* The influence of age and sex on the metabolism of testosterone. *J Clin Metab* 1976; 42: 703-706.

Aspectos biológicos de la orientación sexual

LEVAY

El título de mi charla es el de *Aspectos biológicos de la orientación sexual* y con dicho título pretendo recalcar dos aspectos. En primer lugar, la orientación sexual abarca una dimensión completa de la sexualidad humana: incluye la heterosexualidad, la bisexualidad y la homosexualidad. Dicha dimensión representa un aspecto de la diversidad humana que merece la pena estudiar en su totalidad. En dicho sentido, no pretendo descubrir simplemente la causa de la homosexualidad, por ejemplo, sino del espectro completo de la orientación sexual humana.

Creo que uno de los problemas del pasado ha consistido en que los sexólogos se han concentrado en el estudio de la homosexualidad, utilizando palabras como etiología, que poseen una connotación médica, como si la homosexualidad fuese un problema que requiriese ser solucionado por medio de la investigación médica o científica. Yo mismo, como homosexual, rechazo enérgicamente, desde luego, dicho punto de vista. Y también lo rechazo como científico, ya que no considero que ni la medicina ni la ciencia hayan realizado ningún descubrimiento, con respecto a la orientación sexual, que sugiera la existencia de alguna diferencia entre la homosexualidad y la heterosexualidad o la bisexualidad, en el sentido de que una de ellas pueda ser considerada más o menos sana que las otras. Por lo que sabemos hasta la fecha, todas las condiciones citadas representan condiciones de la sexualidad humana igualmente sanas. Por ello, nuestro propósito, al abordar el asunto, no consiste en intentar descubrir la raíz de un problema, sino en intentar comprender mejor un aspecto muy significativo de la diversidad humana.

La otra cosa que deseo recalcar es que, utilizando la expresión *aspectos biológicos*, lo que quiero es subrayar el hecho de que sólo algunos aspectos de la orientación sexual pueden estudiarse adecuadamente por medio de técnicas biológicas. Parece evidente que existen algunos aspectos que es más apropiado estudiar en términos psicológicos, sociológicos, antropológicos o incluso históricos, antes que en términos puramente biológicos. Y no creo que los biólogos tengan ninguna pretensión especial en el sentido de poseer una comprensión más profunda del asunto de la que puedan poseer otras personas que lo estudian con metodologías totalmente diferentes. En dicho sentido, podemos realizar nuestra aportación, aunque sin pretender por ello

que podamos decir cosas más profundas de las que puedan decir otras personas sobre el tema.

Existen tres tipos de modalidades de estudio de la biología de la orientación sexual que se han utilizado hasta la fecha con mucho provecho: una es la basada en el método psicobiológico o de la psicología cognitiva; otra, la basada en el método neuroanatómico y neurobiológico en general; y la tercera, la basada en el método genético.

Ayer pudieron ustedes oír -si estuvieron presentes- algo sobre los descubrimientos realizados por la psicología cognitiva, en relación con la orientación sexual, de labios de Doreen Kimura. Y lo que ella dijo es que existe una serie de rasgos relacionados con el sexo en los que los homosexuales parecen resultar sexualmente atípicos, si así puede decirse, en el sentido de que la puntuación que alcanzan en algunos de sus comportamientos, como los relacionados con sus aptitudes para el tiro al blanco, por ejemplo, no es la característica de su propio sexo biológico, sino más bien la del otro. Pero también dijo que existen otros rasgos en los que los homosexuales se parecen mucho más a los miembros de su propio sexo anatómico, rasgos en los que las puntuaciones alcanzadas por los varones homosexuales son semejantes a las de los varones heterosexuales, y las alcanzadas por las lesbianas son similares a las de las mujeres heterosexuales.

Como ya sabrán ustedes, en el siglo pasado existía la idea de que la homosexualidad representaba una inversión congénita, una especie de inversión completa de la sexualidad, de tal forma que un varón homosexual era considerado básicamente como una mujer que se encontraba encarnada en un cuerpo de hombre, en tanto que una lesbiana era considerada como un hombre, encarnado en un cuerpo de mujer. Dicha idea, que corresponde más, por supuesto, a lo que en nuestros días se denomina transexualidad, y que fue originalmente la imagen que se poseía de la homosexualidad, ha sido ampliamente rechazada, en el transcurso del presente siglo, sobre todo por parte de los homosexuales activistas. De dicha forma, lo que ha llegado a nuestros días es una imagen de un tipo mucho más sutil, tal y como Doreen intentó explicar ayer; no la de una inversión sexual completa, sino la de que los homosexuales parecen representar una especie de mosaico de rasgos, algunos de los cuales son sexualmente atípicos, en tanto que otros son más típicos de su sexo.

Déjenme, por tanto, proseguir con la cuestión de la organización del cerebro, que entra más dentro del campo de mi propia experiencia. Comencemos, pues, por la cuestión de las diferencias sexuales existentes en el cerebro, con los dimorfismos sexuales. Existen numerosas diferencias entre el cerebro de ambos性es que se han descrito a lo largo de los años. Por ejemplo, el tamaño global del cerebro tiende a ser mayor en el sexo masculino que en el femenino. Pero existe una diferencia especial que resulta muy sorprendente, una diferencia muy notable que puede apreciarse incluso sin la ayuda del microscopio, descrita originalmente por Roger Gorski, de la Universidad de California, en el hipotálamo de la rata.

Lo que observó Gorski es un grupo de células en el área preóptica medial del hipotálamo, que es unas seis o siete veces mayor en la rata macho que en las hembras. Gorski llamó a este grupo de células *núcleo sexualmente dimórfico* o SDN.

Pues bien, dicho dimorfismo sexual resulta especialmente interesante porque se sabe que el área preóptica medial desempeña un importante papel en la generación del comportamiento sexual típicamente masculino. Si se provocan lesiones importantes en dicha zona del cerebro, en el caso de las ratas macho, es posible alterar su

capacidad de abordar sexualmente a las hembras y copular con ellas. No obstante, seguimos sin conocer cuál es la función específica de dicha estructura. Es decir, nadie ha conseguido provocar lesiones estrictamente limitadas al SDN, que le hayan permitido determinar cuál es la deficiencia funcional provocada de dicha forma. Por ello sabemos que se trata de una estructura que está implicada en la sexualidad típicamente masculina, pero desconocemos en realidad los detalles exactos.

Las citadas diferencias estructurales son consecuencia de las diferencias observadas en los niveles de hormonas sexuales presentes en la sangre de los fetos de rata machos y hembras y, por supuesto, de forma específica, de los niveles relativamente elevados de testosterona existentes en los fetos machos y en las crías machos recién nacidas. Lo anterior se ha demostrado por medio de experimentos en los que se han manipulado los niveles de las citadas hormonas, bien castrando crías machos o proporcionando hormonas a las crías hembras. Si se trata a una hembra con testosterona el día de su nacimiento, el SDN es mayor que el de una hembra normal que no ha recibido tratamiento. Y si a un macho se le castra el día de su nacimiento, el SDN es más pequeño que el de un macho que no ha recibido tratamiento.

Si estas operaciones se llevan a cabo en el nacimiento, no se consigue una inversión completa en el tamaño del SDN. Sin embargo, si los citados procedimientos se aplican en una fase más temprana del desarrollo -varios días antes del nacimiento- se consigue una inversión completa. Las citadas manipulaciones hormonales no sólo afectan a la estructura de esta parte del cerebro, sino que también afectan al comportamiento sexual de los animales. Como Günter Corner, por ejemplo, y muchos otros investigadores han demostrado, pueden obtenerse comportamientos sexuales atípicos en las ratas adultas manipulando sus niveles hormonales en el momento del nacimiento o en fases anteriores del desarrollo.

Tal es el descubrimiento básico realizado en las ratas. Existe una especie de periodo crítico, o periodo sensible, en una fase muy temprana del desarrollo, durante el cual las citadas partes del cerebro se muestran muy sensibles a los niveles de hormonas sexuales. En las ratas, dicho periodo crítico se sitúa hacia el momento del nacimiento y durante unos días antes del mismo. Si se realizan los mismos tipos de manipulaciones cuando el animal es ya adulto, no se observan las citadas modificaciones. Por ejemplo, puede castrarse una rata macho adulta sin que se consiga disminuir el SDN.

En fechas más recientes se ha investigado la existencia de estructuras sexualmente dimórficas en el hipotálamo del ser humano. Dentro del área preóptica medial del ser humano, existen varios núcleos o grupos de células denominados núcleos intersticiales del hipotálamo anterior, o INAH. Existen cuatro de ellos, y se cuentan desde el extremo lateral hacia el medio (Fig. 17.1 A).

Enseguida se plantea la pregunta: ¿cuál de tales estructuras es sexualmente dimórfica, si es que lo es alguna, y podría corresponderse con los núcleos sexualmente dimórficos de la rata? Hace unos cuantos años, Swaab y Fliers, de Amsterdam, informaron que habían estudiado el INAH-1 y que dicha estructura manifestaba un claro dimorfismo sexual, siendo más grande en los varones que en las mujeres. Ese fue su descubrimiento, y por ello denominaron INAH-1 al núcleo sexualmente dimórfico del hipotálamo humano.

No obstante, en los estudios realizados posteriormente por Laura Allen y Roger Gorski, en Los Angeles, y por mí mismo, así como en un estudio recientemente rea-

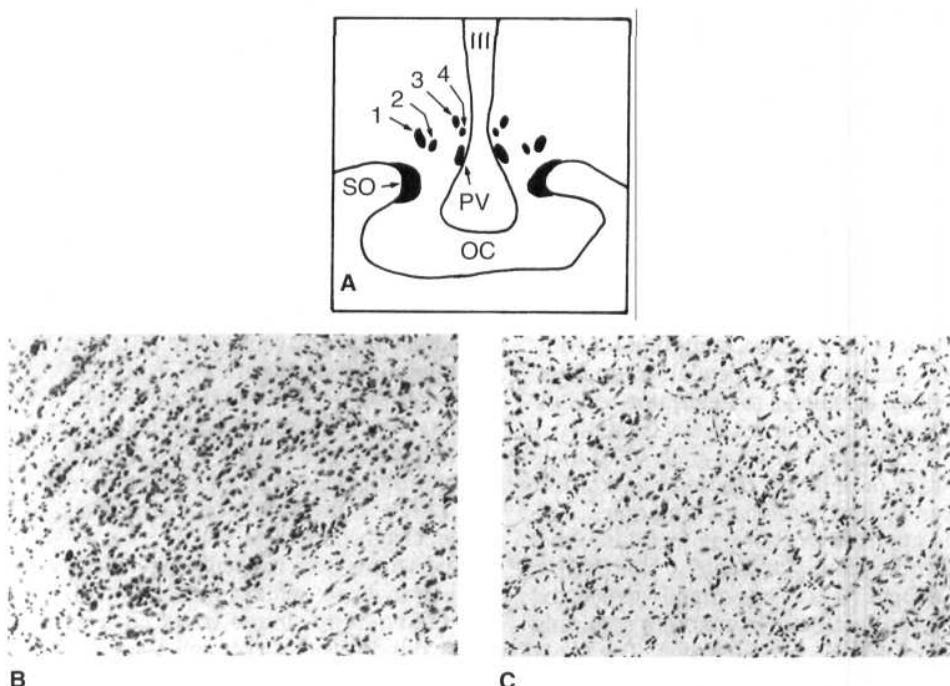


Figura 17.1 (A). Sección coronal semiesquemática del hipotálamo humano a nivel de quiasma óptico (OC). Los cuatro grupos de células estudiados (INAH 1, 2, 3 y 4) son indicados por los correspondientes números. Los cuatro núcleos no son generalmente visibles en la misma sección coronal: INAH-1 se encuentra el más anterior y el INAH-4 el más posterior. Núcleo supraóptico, SO; núcleo paraventricular, PV; tercer ventrículo III. B) Microfotografía del INAH-3 en un hombre heterosexual. El INAH-3 es una aglomeración oval de neuronas que ocupan la mayor parte del centro del campo. C) La misma región en un varón homosexual. No es reconocible la asamblea de neuronas en este individuo.

lizado por Bill Byne, en el Albert Einstein College de Nueva York, no ha sido posible repetir dicha observación. En los citados estudios hemos observado que el INAH-1 era del mismo tamaño en los hombres y en las mujeres.

Existe una serie de diferencias técnicas entre la forma en que nosotros realizamos el estudio de la citada estructura y la forma en la que lo realizaron Swaab y Fliers. De tal forma que es posible que la citada diferencia en los resultados conseguidos obedezca a razones técnicas. Desconozco la respuesta, pero es evidente que en la actualidad existen dudas sobre si el INAH-1 manifiesta realmente un dimorfismo sexual o no.

Laura Alien y sus colegas, aunque llegaron a la conclusión de que el INAH-1 no era sexualmente dimórfico, sí observaron que el INAH-3 era mayor en los varones que en las mujeres. De tal forma que el citado INAH-3 sí era sexualmente dimórfico. Para el INAH-2 obtuvieron resultados dudosos. Era sexualmente dimórfico en ciertos grupos de edad, pero no lo era en otros.

Posteriormente he podido confirmar los hallazgos de Alien. También yo he observado que el INAH-3 es mayor en los varones que en las mujeres. No observé ningu-

na diferencia en el INAH-1, INAH-2 o INAH-4. Y recientemente, Bill Byne ha vuelto a confirmar la misma observación: que el INAH-3 es mayor en los varones que en las mujeres, pero ninguna de las restantes estructuras manifiesta ningún dimorfismo sexual.

En este momento, por lo menos de acuerdo con nuestros datos, parece como si el INAH-3 fuese el mejor candidato para representar la estructura correspondiente al núcleo sexualmente dimórfico de las ratas. Por otra parte, su posición en el hipotálamo, junto al tercer ventrículo, es más similar a la del núcleo sexualmente dimórfico de las ratas que la del INAH-1, que se encuentra situado en una posición demasiado alejada en sentido lateral.

Llegados a ese punto, continué investigando, preguntándome si podrían existir diferencias en dicha estructura relacionadas con la orientación sexual, aparte de con el sexo. Y observé que sí existían tales diferencias. La Figura 17.1B muestra el INAH-3 de un varón heterosexual concreto y la Figura 17.1C muestra la misma región del hipotálamo de un varón homosexual concreto. En dicho individuo, aunque existen células nerviosas en esta parte del cerebro, éstas no se encuentran organizadas formando ningún núcleo o grupo celular reconocible -no había nada de INAH-3-. Ahora bien, la diferencia entre la Figura 17.2B y la Figura 17.2C es la diferencia más extrema que puede observarse, pero en el promedio el INAH-3 es dos o tres veces mayor en los varones heterosexuales que en los homosexuales (Fig. 17.2). Los otros tres grupos de células -INAH-1, INAH-2 y INAH-4- no presentan una diferencia significativa en su tamaño entre los varones heterosexuales y homosexuales.

Tal es mi descubrimiento básico: que el citado núcleo del hipotálamo es sexualmente atípico en los varones homosexuales. Pero, por lo que se refiere a la interpretación de dicho descubrimiento, ésa es una cuestión mucho más difícil de abordar. ¿Cuál es el significado de las diferencias observadas? En primer lugar, por supuesto, existe la posibilidad de que tales diferencias no tengan nada que ver con el hecho de que los varones estudiados fuesen heterosexuales u homosexuales, y de que quizá

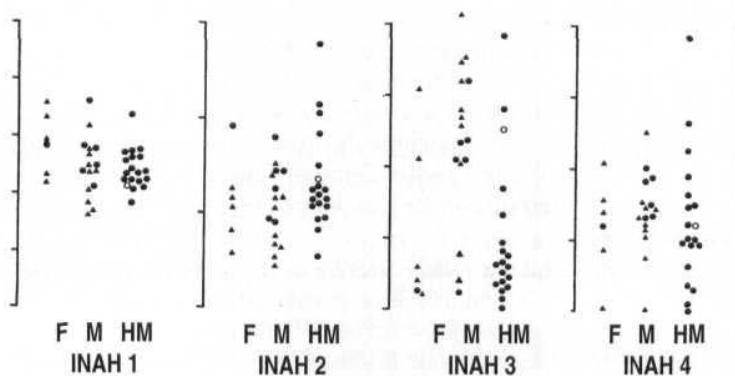


Figura 17.2. Volumenes de los cuatro núcleos hipotalámicos estudiados (INAH-1, 2, 3 y 4). Para los tres grupos de sujetos: hembras (F), presuntos varones heterosexuales (M), y varones homosexuales (HM). Individuos que murieron de complicaciones de SIDA ●. Individuos que murieron de otras causas que SIDA ▲; y un individuo que era varón bisexual y murió de SIDA ○. Para propósitos estadísticos, este individuo bisexual se incluyó con los varones homosexuales.

representen el resultado patológico del hecho de que los homosexuales murieran a consecuencia de las complicaciones del SIDA. No obstante, tengo bastante confianza en que esa no sea la razón de las diferencias observadas, por varios motivos. En primer lugar, muchos de estos varones heterosexuales también murieron como consecuencia de las complicaciones del SIDA. Seguía observándose la misma diferencia si se comparaba simplemente a los varones homosexuales que habían muerto como consecuencia de las complicaciones del SIDA con los varones heterosexuales que también habían muerto como consecuencia de tales complicaciones. Adicionalmente, Bill Byne acaba de finalizar un estudio en el que ha comparado específicamente la citada estructura de una serie de varones heterosexuales muertos como consecuencia de las complicaciones del SIDA con la de una serie de varones heterosexuales muertos como consecuencia de otras enfermedades. Ha observado que no existe ninguna diferencia relacionada con el estado de salud de los individuos. Por ello, tengo una confianza razonable en que la diferencia observada no sea un efecto de la enfermedad, sino que esté más probablemente relacionada con la orientación sexual de cada varón.

Por lo que se refiere a la interpretación, una pregunta de tipo general es la siguiente: ¿Estoy observando una diferencia que existía ya quizás cuando estos individuos eran fetos, una diferencia que, quizás, haya influido posteriormente en la sexualidad de esos varones, o estoy observando algo surgido durante la edad adulta, como consecuencia, quizás, de los sentimientos o el comportamiento sexual de esas personas? Resulta completamente imposible responder a dicha pregunta basándose en las observaciones realizadas hasta la fecha. La única cosa que puede decirse es que, basándose en los trabajos realizados con ratas, parece existir un periodo sensible muy temprano en el transcurso del desarrollo, durante el cual las citadas estructuras pueden experimentar una modificación en un sentido o en otro, periodo que es seguido por otro periodo posterior, durante el cual las estructuras en cuestión son relativamente resistentes al cambio. Si ese es también el caso en el ser humano, cabría suponerse que las citadas diferencias puedan surgir durante la vida fetal y, posteriormente, quizás influyan en la sexualidad.

No obstante, no soy tan ingenuo como para creer que el tamaño de la citada estructura pueda ser en cierto sentido la única causa que explique la razón por la que un varón es homosexual y otro es heterosexual. Para mí, ello parece muy poco probable. Parece más probable que la diferencia observada represente un indicador de un proceso más amplio de diferenciación cerebral, que probablemente afecte a otras muchas estructuras y circuitos funcionales del cerebro, de los cuales sólo hemos examinado uno hasta la fecha.

Hasta aquí lo relativo a mis observaciones sobre la estructura del cerebro. Deseo pasar ahora a las cuestiones relacionadas con la genética, dejando para el final la consideración de la relación que pueda existir entre neuroanatomía y genética. La investigación genética no forma parte de mi propio trabajo de investigación, por lo que realizaré un rápido resumen de la cuestión, sin entrar en más detalles. No obstante, dado que no va a hablar aquí sobre el tema ningún especialista en genética, he considerado oportuno realizar el citado resumen.

Se ha observado que la orientación sexual es un rasgo de tipo familiar. Ello quiere decir que si se considera una familia en la que ya existe un varón homosexual o una mujer lesbiana, en dichas familias es más probable encontrar otro varón homosexual

u otra mujer lesbiana que en la población general. De tal forma que se trata de un rasgo que se agrupa por familias. Ahora bien, dicho agrupamiento familiar podría ser el resultado de una influencia genética o podría ser consecuencia de la existencia de un ambiente común, compartido por dichas personas. Por ejemplo, si unos padres hacen que uno de sus hijos sea homosexual o lesbiana, mediante algún mecanismo de tipo freudiano, entonces es probable que hagan que varios de sus hijos lo sean, utilizando la misma estrategia. Y, en dicho sentido, el agrupamiento familiar del rasgo no nos proporcionaría una respuesta exacta a la pregunta de si existe una influencia genética.

El estudio de los gemelos permite obtener una información mucho más valiosa, como el que han llevado a cabo Michael Bailey de la Northwestern University, y otros.

Lo que han demostrado los estudios realizados con gemelos es que existe una influencia genética muy significativa sobre el citado rasgo, tanto en varones como en mujeres, aunque dicha influencia no sea, de ningún modo, una influencia completa. Hablando de forma aproximada, alrededor de la mitad de la causalidad, si así puede expresarse, de la orientación sexual puede atribuirse a las diferencias genéticas existentes entre los individuos, y alrededor de la otra mitad no puede explicarse en función de las diferencias genéticas observadas. Lo anterior es una estimación un tanto grosera, ya que existen aún muchas incertidumbres en relación con los estudios sobre gemelos que se han efectuado.

Más recientemente, los especialistas en genética molecular han intentado identificar realmente los cromosomas y genes concretos que pueden desempeñar algún papel en este asunto. Uno de ellos, que ha realizado un importante descubrimiento en dicho sentido, es Dean Hamer, junto con sus colegas del Instituto Nacional del Cáncer de Washington. Dichos investigadores comenzaron por preguntarse: «¿es posible encontrar una frecuencia de la homosexualidad mayor de lo normal entre los parientes, no de la familia nuclear, sino entre parientes más alejados, tales como tíos y primos?». Y esa es una pregunta importante porque, si la respuesta es sí, ello sugeriría que no es el ambiente común, en términos de trato paterno, etc., el que justifica el agrupamiento de la homosexualidad por familias, sino que sería más probable que existiese una influencia genética.

Cuando Hamer y sus colegas estudiaron las citadas familias ampliadas observaron algo muy interesante. Comenzaron estudiando las familias en las que existían al menos dos hermanos que fuesen ambos homosexuales. La razón por la que empezaron por dicho tipo de familias consistía en que esperaban que dichas familias estuviesen, probablemente, más predispuestas genéticamente hacia la homosexualidad. Si hubieran comenzado por las familias en las que existía un solo varón homosexual, por ejemplo, en tal caso dicha homosexualidad quizás podría deberse a alguna causa esporádica de índole no genético.

Cuando estudiaron los parientes más alejados de las citadas parejas de hermanos homosexuales, observaron que había dos tipos de parientes en los que se daba una tasa de homosexualidad superior a la normal. En primer lugar, los tíos maternos, los hermanos, en otras palabras, de las madres de los varones homosexuales. Dichos hombres presentaban una tasa de homosexualidad del 10 por 100, significativamente diferente de la observada en la población utilizada como control. En los tíos paternos no se observaba lo mismo. Entre los primos se observó una tasa de homosexualidad

superior a la normal sólo en un tipo de primos: los hijos de las tías maternas, y en ninguno de los otros tres tipos. Ambos tipos de parientes, los tíos maternos y los hijos de las tías maternas, están relacionados con los casos utilizados como índice -con los hermanos homosexuales- enteramente a través de la línea materna.

Dicho tipo de herencia claramente materna de un rasgo puede tener diferentes explicaciones. Una de las posibles explicaciones es que su herencia se deba a un gen o a un grupo de genes situados en el cromosoma X, un cromosoma que los varones sólo heredan a partir de sus madres. Consiguientemente, Dean Hamer y sus colegas utilizaron las técnicas de análisis del ligamiento para inspeccionar el cromosoma X en las parejas de hermanos homosexuales, con objeto de comprobar si existían regiones del cromosoma X que pudieran contener genes que influyesen sobre la orientación sexual.

Sin necesidad de explicar la metodología que utilizaron, lo que deseo destacar es que el resultado de sus investigaciones fue el de que sí existían tales regiones; ciertamente, encontraron pruebas de la existencia de un gen en el cromosoma X. Justo en el extremo del brazo largo del cromosoma, en un locus denominado Xq-28, y basándose en el análisis del ligamiento, parecía existir un gen que influía en la orientación sexual de los miembros de las familias estudiadas.

Más recientemente, Hamer ha publicado otro trabajo en el que él y sus colegas informan que han examinado los marcadores génicos existentes en la citada región del cromosoma X, no sólo en las parejas de hermanos homosexuales, sino también en los hermanos heterosexuales de las mismas familias. Y han observado que los hermanos heterosexuales normalmente poseen marcadores diferentes en el locus Xq-28 de los que poseen los hermanos homosexuales; lo que sugiere que el gen o genes situados en el citado locus tienen bastante penetrancia, es decir, que sus efectos en las familias concretas en que se han estudiado son bastante potentes.

No obstante, los citados datos proporcionan muy poca información sobre la importancia global de los citados genes en la población. Podría ocurrir que los varones homosexuales que representan un caso único en sus respectivas familias no se hubieran visto en absoluto abocados hacia la homosexualidad por la posesión de los citados genes, sino a través de un mecanismo completamente diferente. Además, Hamer observó que el citado gen no ejerce ninguna influencia sobre la orientación sexual de las mujeres. Se sabe que existe una influencia genética sobre el citado carácter en el caso de las mujeres, pero dicha influencia no se ejerce a través de genes situados en el citado locus del cromosoma X.

Lo anterior es básicamente el estado en el que se encuentran las investigaciones genéticas en el momento actual. Los genes situados en el locus Xq-28 no han sido aislados ni identificados, de forma que no se sabe qué proteína codifican, en qué momento del desarrollo se expresan, en qué células se expresan en el transcurso del desarrollo o cuáles son las diferencias existentes entre la versión homosexual del gen, si así puede denominársela, y la versión heterosexual. Todas ellas siguen siendo aún preguntas sin contestación.

Sería interesante comprobar si existe alguna conexión entre los trabajos de investigación genética y los de investigación neurobiológica. En otras palabras, ¿influye de alguna manera la presencia o la ausencia del gen, o, por decirlo mejor, la presencia de la versión homosexual o de la versión heterosexual del gen, en la diferenciación sexual del hipotálamo anterior, provocando las diferencias estructurales que he des-

crito anteriormente y predisponiendo, en última instancia, a la gente hacia la homosexualidad o la heterosexualidad? Si ése fuese el caso, el citado mecanismo proporcionaría un descripción bastante completa del desarrollo de la orientación sexual. Pero, por el momento, todo ello es pura especulación. No sabemos si los citados genes se expresan en el cerebro o, quizás, en los testículos, o a través de algún otro mecanismo completamente diferente que no comprendemos de momento.

No obstante, y a modo de resumen, me atrevería a decir que los tres conjuntos de pruebas, considerados de forma conjunta -las investigaciones en el campo de la psicología cognitiva de las que habló Doreen Kimura, las investigaciones neurobiológicas de las que he hablado y las investigaciones realizadas en el campo de la genética molecular-prometen, finalmente, llegar a reunirse, proporcionando una imagen de la orientación sexual más satisfactoria de la que poseemos en este momento.

Y supongo que la citada imagen será la de que la orientación sexual es un aspecto de la diferenciación sexual del cerebro. Se trata de algo que se encuentra relacionado de una forma un tanto imprecisa con un conjunto más amplio de rasgos -de rasgos psicológicos y probablemente de rasgos cerebrales- que tiende a desarrollarse de forma conjunta, quizás bajo la influencia de las mismas hormonas, o como consecuencia de que comparten unos mecanismos de determinación genética similares. Sea cual sea la razón, dichos rasgos tienden a aparecer de forma conjunta; de ahí que se observe el citado agrupamiento de caracteres. No obstante, los citados rasgos no forman un bloque indisoluble. No siempre aparecen juntos, de tal forma que no es posible predecir si un varón heterosexual tendrá determinadas características, por lo que se refiere a su sexualidad o a otros caracteres psicológicos, o si un varón homosexual o una mujer lesbiana tendrá una serie de características predecibles. Existe mucha aleatoriedad, mucha diversidad en dicho sentido. Y hasta que no seamos capaces de explicar dicha diversidad, no habremos comprendido realmente la sexualidad humana en sus justos términos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bailey JM, Pillard RC. A genetic study of male sexual orientation. *Archiv Gen Psychiatry* 1991; 48: 1089-1096.
- (2) Bailey JM, Pillard RC, Neale MC *et al.* Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archiv Gen Psychiatry* 1993; 50: 217-223.
- (3) Hamer DH, Hu S, Magnuson L *et al.* A linkage between DNA markers on the X-chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993; 261: 321-327.
- (4) LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034-1037.

Aspectos etiogenéticos de la homosexualidad y de la transexualidad

G. DÖRNER, W. ROHDE, I. POPPE, R. LINDNER, R. WELTRICH, L. PFEIFFER y H. PETERS

A principios de este siglo, Magnus Hirschfeld defendió en Berlín -de forma similar a como lo hizo Heinrich Ulrichs (24), y en contraste a lo que sostuvo Freud- que la auténtica homosexualidad surge de forma espontánea y casi independiente de los factores psicosociales postnatales (21, 38). Dicho postulado fue confirmado simultáneamente -especialmente por lo que se refiere a la homosexualidad masculina- por los psicólogos y sociólogos del Instituto Kinsey (4). Hirschfeld también defendió la existencia de una *Anlage* (organización) bisexual del cerebro, responsable de los diferentes desarrollos de la orientación de la libido. Se supuso que una serie de factores genéticos y endocrinos eran la causa de dichas variaciones. Por una parte, Hirschfeld describió la existencia de una frecuencia incrementada de la homosexualidad en determinadas familias, así como un elevado grado de concordancia en dicho sentido entre los gemelos idénticos y de discordancia entre los no idénticos. Por otra parte, indujo a Eugen Steinach, de Viena, a implantar testículos y ovarios en animales castrados del sexo opuesto, con objeto de estudiar los efectos de dicha intervención en su comportamiento sexual. Steinach (34) observó que el comportamiento de apareamiento específico de cada sexo y los papeles sexuales se ven influidos, realmente, por los factores endocrinos procedentes de las gónadas. Tras una castración prepuberal, seguida de la implantación de las gónadas del sexo opuesto, consiguió cierta masculinización del comportamiento psicosexual en las hembras y cierta feminización en los machos. Y, sobre todo, Steinach informó, en una fecha tan temprana como 1912, que dichos efectos eran tanto más intensos cuanto más tempranamente se realizaba la gonadectomía y posterior trasplante de las gónadas del sexo opuesto con respecto a la pubertad. En 1936, Vera Dantchakoff (8) demostró que la administración prenatal de testosterona en cobayas hembra provocaba una masculinización de su comportamiento sexual postpuberal. Dicho descubrimiento fue posteriormente confirmado y complementado por Phoenix *et al.* (29), quienes distinguieron entre un periodo de

organización prenatal y postnatal temprano, dependiente de las hormonas sexuales, y un periodo de activación postpuberal del cerebro.

Mi profesor, Walter Hohlweg, trabajó desde 1925 en Viena con Steinach, desde 1928 en Schering-Berlín, y desde 1945 como sucesor de Aschheim y Zondek en la Universidad Humboldt de Berlín, donde fundó nuestro Instituto de Endocrinología Experimental, a cuyo frente me hallo desde 1962. Hohlweg descubrió, por ejemplo, el así denominado «centro sexual» del cerebro, así como el efecto de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH (22).

Durante las últimas 2 o 3 décadas nuestro grupo ha efectuado los siguientes descubrimientos sobre la organización sexual del cerebro, gracias a la realización de numerosos experimentos con animales y estudios clínicos (9, 10, 12, 13).

1. Se ha descubierto que existen diferentes regiones del cerebro responsables del comportamiento sexual masculino y femenino: la región preóptica anterior del hipotálamo en el caso de los comportamientos masculinos y la región nuclear ventromedial del mismo hipotálamo en el caso de los comportamientos femeninos.

2. Las alteraciones de los niveles de hormonas sexuales específicos de cada sexo, cuando se producen durante períodos críticos del desarrollo del cerebro, provocan modificaciones estructurales o bioquímicas permanentes en las regiones del cerebro anteriormente mencionadas, modificaciones que van asociadas a una desviación de la orientación sexual (bisexualidad u homosexualidad) que dura toda la vida. Mientras tanto, Allen *et al.* (2) demostraron también la existencia de cierto dimorfismo sexual en el cerebro humano. Además, Swaab y Hofman (35), LeVay (25), así como Allen y Gorski (3), observaron la existencia de estructuras de tipo femenino en regiones específicas del cerebro de varones homosexuales. En nuestros experimentos con animales, el desarrollo de una bisexualidad o una homosexualidad masculina o femenina -es decir, del predominio de un comportamiento sexual heterotípico- podía conseguirse provocando un déficit de andrógenos en los machos, o un exceso de los mismos (o incluso de estrógenos) en las hembras, si dicho déficit o exceso se producía durante el periodo de organización sexual del cerebro. De dicha forma se desarrollaron modelos experimentales de la homosexualidad masculina y femenina en las ratas. La castración, realizada poco después del nacimiento en el caso de los machos, seguida de la implantación de testículos o la administración de andrógenos durante la edad adulta, provocaba una preferencia sexual predominantemente heterotípica por una pareja del mismo sexo. Por el otro lado, el tratamiento de las hembras con andrógenos desde antes del nacimiento daba origen a la aparición de una clara homosexualidad femenina en momentos posteriores de la vida, es decir, a la preferencia sexual por otras hembras como pareja. El efecto de retroalimentación positivo de los estrógenos sobre la secreción de LH, sin cebado previo por medio de estrógenos, sólo pudo observarse con claridad en las ratas homosexuales macho -como en el caso de las ratas homosexuales hembra-, pero no en el de las ratas heterosexuales macho.

3. Dicho tipo de retroalimentación positiva pudo también observarse en el caso de hombres homosexuales, tras una inyección única de estrógenos, en contraste con lo que se observaba en el caso de hombres heterosexuales (Fig. 18.1). Dicho descubrimiento sugería que los hombres homosexuales poseen, al menos en parte, un cerebro diferenciado predominantemente en sentido femenino. Dichos datos fueron posteriormente confirmados por Gladue, Green y Hellman (17). Simultáneamente, fue posible inducir una retroalimentación positiva por estrógenos en varones transexuales

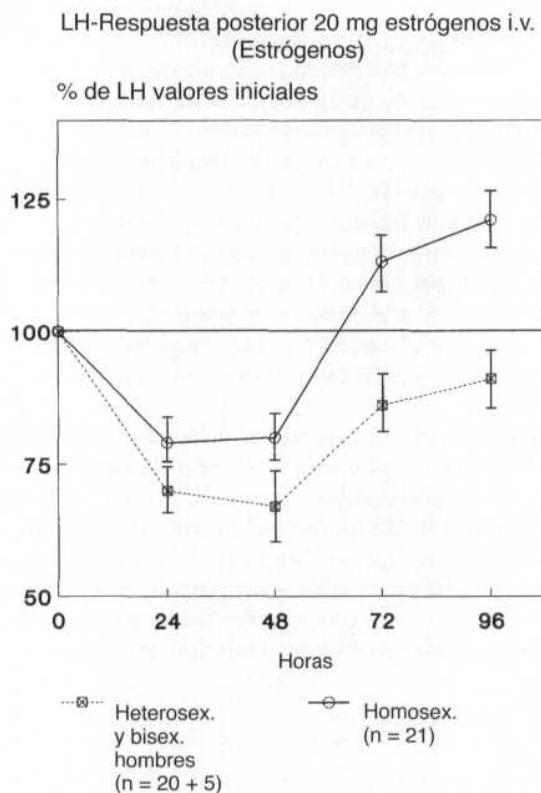


Figura 18.1. Evocabilidad de una retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la secreción de LH en varones homosexuales, en contraste con lo observado en varones heterosexuales y bisexuales.

homosexuales que se consideraban a sí mismos mujeres (32), pero no en el caso de varones transexuales bisexuales o heterosexuales que se consideraban a sí mismos mujeres.

4. Se observó que los animales sometidos a estrés durante el periodo prenatal mostraban durante la edad adulta un comportamiento heterotípico, bisexual o incluso homosexual (12, 18, 36). En ratas macho sometidas a estrés durante el periodo prenatal se midieron niveles reducidos de testosterona durante el periodo de organización del cerebro, en tanto que en ratas hembra sometidas a estrés durante el citado periodo prenatal se midieron niveles anormalmente elevados de androstenodiona. Posteriormente se observó la existencia de una frecuencia significativamente elevada de acontecimientos prenatales estresantes en el caso de varones bisexuales y, sobre todo, homosexuales, en comparación con sujetos heterosexuales (11). Dicha observación fue confirmada por Ellis *et al.* (15). Además se observó que en Alemania, durante el estresante periodo bélico de la Segunda Guerra Mundial, nació un número significativamente más elevado de varones homosexuales que durante los años inmediata-

mente anteriores y posteriores a dicho periodo, como se demuestra en la Figura 18.2 (11). Dannecker y Reiche (17) obtuvieron resultados similares. Dichos descubrimientos sugieren que los acontecimientos estresantes experimentados por las madres durante el periodo de embarazo pueden representar un cofactor etiogenético que provoque el desarrollo de desviaciones sexuales en la descendencia.

5. En experimentos realizados con animales hemos descubierto que el efecto de las hormonas sexuales en el desarrollo del cerebro es mediado, al menos en parte, por la actividad de los neurotransmisores. Además, se observó que los neurotransmisores actuaban como organizadores del cerebro, dependientes de los genes y del ambiente. De ahí que los efectos de los genes, las hormonas sexuales y el ambiente psicosocial sobre los procesos de diferenciación sexual, maduración y funcionamiento del cerebro no representen factores alternativos, sino complementarios, tanto más cuanto que todos ellos son mediados —al menos en parte— por la actividad de los neurotransmisores.

Recientemente hemos observado que, en las ratas, la administración perinatal de interleukina-1 β de la que se sabe que se secreta en grandes cantidades durante las enfermedades infecciosas, es también capaz de afectar a los niveles de hormonas sexuales y de neurotransmisores, durante el periodo de organización del cerebro, y a la orientación sexual, durante fases posteriores de la vida (19).

No obstante, los factores genéticos pueden resultar incluso más importantes para el desarrollo de la orientación sexual que los factores ambientales. Sobre todo si se tienen en cuenta los numerosos estudios del grupo de Maria New (33, 39), según los

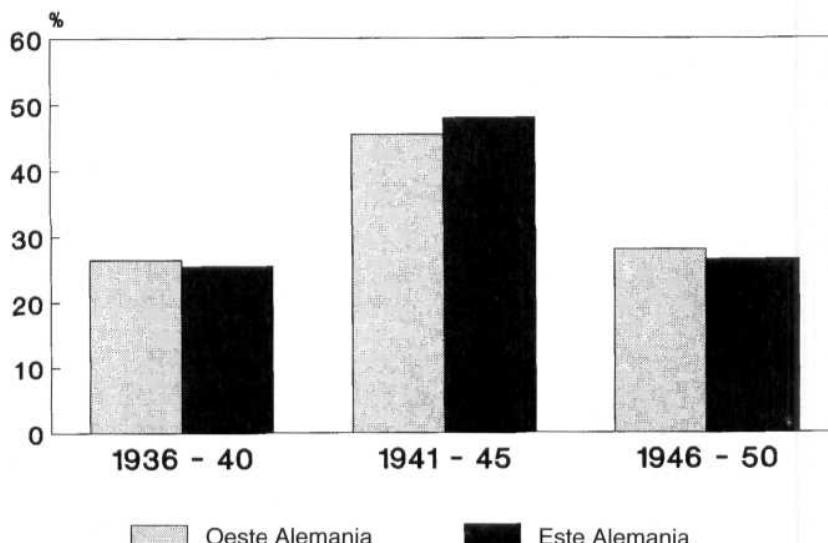


Figura 18.2. Distribución de frecuencias correspondiente a 1.237 varones homosexuales nacidos en Alemania durante los estresantes años de la Segunda Guerra Mundial (1941-1945), o 5 años antes (1936-1940) y después del citado periodo (1946-1950); 544 de los citados homosexuales fueron registrados en 1971, en Alemania Occidental, y 693 de ellos, en 1979, en Alemania Oriental. 1941-1945, comparado con 1936-1940 y 1946-1950: $p<0,001$.

cuales entre el 5 y el 10 por ciento de los seres humanos parecen manifestar bien una deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD) parcial, bien una deficiencia de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa (3 β -HSDD) parcial.

La 21-hidroxilasa es responsable de la biosíntesis del cortisol (Fig. 18.3). En el caso de la 21-OHD, la tasa de producción suprarrenal de 21-desoxicortisol (21-DOF) y la relación existente entre la concentración de dicho compuesto y el cortisol (DOF/F) se encuentran incrementadas. Por otra parte, la 3 β -HSD- Δ 5- Δ 4 isomerasa es responsable de la biosíntesis de los A4-esteroideos a partir de los Δ 5-esteroideos. En el caso de la 3 β -HSDD, la tasa de producción suprarrenal del deshidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y las relaciones existentes entre las concentraciones de dicho compuesto, el cortisol (DHEAS/F) y la androstenodiona (DHEAS/A) se encuentran incrementadas. Ambas deficiencias enzimáticas -especialmente si se combinan con acontecimientos estresantes- pueden provocar una hipersecreción suprarrenal de andrógenos de efecto débil (DHEA, A) durante el periodo prenatal, andrógenos que son transformados en estrógenos por la placenta mediante la adición de grupos aromáticos. En los fetos femeninos, dichos niveles anormalmente elevados de andrógenos o estrógenos pueden traducirse en una masculinización parcial del cerebro. En los fetos masculinos, por su parte, dichos niveles elevados de estrógenos placentarios -producidos por el precursor natural de los estrógenos, la DHEA o la A en las glándulas suprarrenales maternas o fetales— pueden provocar la inhibición de los testículos fetales y, consiguientemente, una secreción disminuida de andrógenos testiculares de efecto fuerte (testosterona -T- y dihidrotestosterona -DHT-), traduciéndose en una desmasculinización parcial del cerebro.

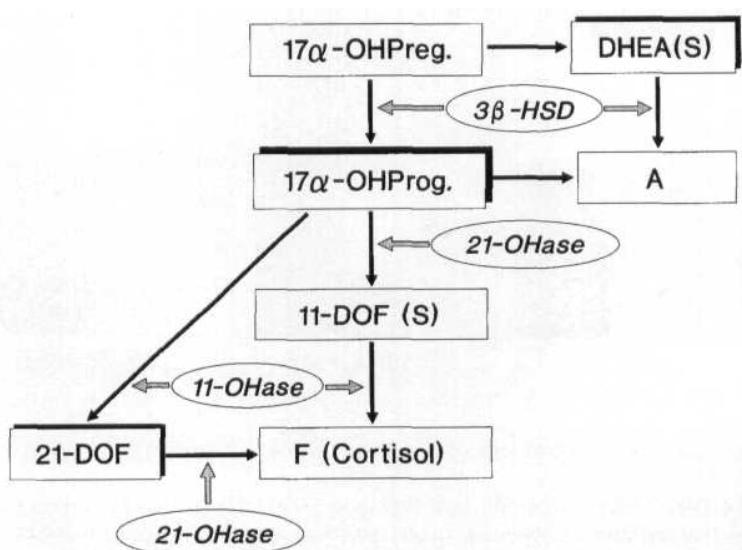


Figura 18.3. Biosíntesis de esteroides en la corteza suprarrenal.

Se determinó que los niveles de 21-DOF y la relación 21-DOF/F, tras estimulación con ACTH, eran unos indicadores excelentes de una 21-OHD parcial (13, 16), en tanto que los niveles báscos en plasma del DHEAS y las relaciones DHEAS/F o DHEAS/A lo eran de una 3 β -HSDD parcial.

La 21-OHD parcial se diagnosticó gracias a unas relaciones 21-DOF/F anormalmente elevadas, que, 1 hora después de la inyección intravenosa de una dosis de Synacthen de 0,25 mg, superaban el valor observado en los controles heterosexuales correspondiente a la media más dos desviaciones típicas. Por su parte, los valores báscos de concentración en plasma del DHEAS o las relaciones DHEAS/F o DHEAS/A anormalmente elevados se consideraron como indicadores de una 3 β -HSDD parcial si superaban, como en el caso anterior, el valor determinado en los controles heterosexuales correspondiente a la media más dos desviaciones típicas.

Como se observa en la Figura 18.4, el 52 por 100 de los varones homosexuales y el 54 por 100 de las mujeres homosexuales, así como el 56 por 100 de las madres de varones homosexuales mostraron una 21-OHD parcial, en contraste significativo con lo observado entre los heterosexuales, en los que sólo se observó la citada deficiencia en 2 de los 42 controles estudiados (25 varones y 17 mujeres). En el mismo sentido, el 40 por 100 de los varones transexuales que se consideraban mujeres y el 56 por 100 de las mujeres transexuales que se consideraban varones mostraron una 21-OHD parcial. Finalmente, el 25 por 100 de los varones con oligospermia idiopática y el 28 por

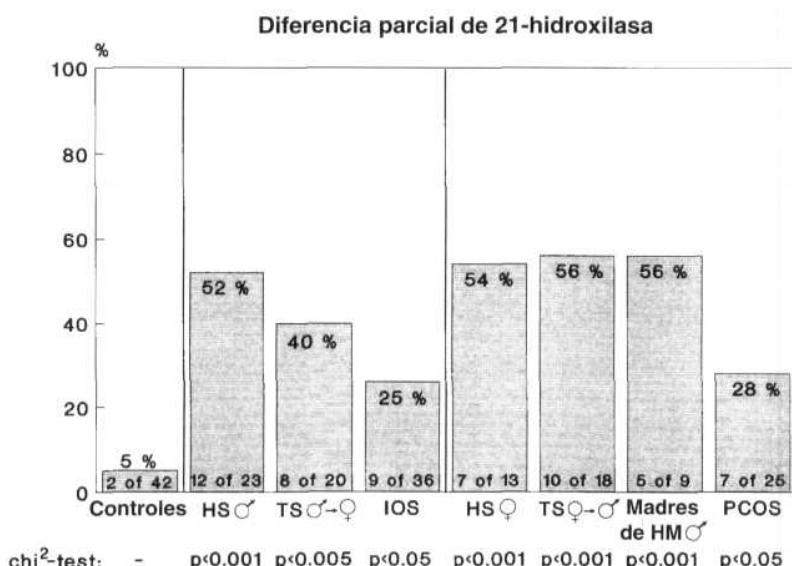


Figura 18.4. Deficiencia parcial de 21-hidroxilasa (21-OHD) en varones y mujeres homosexuales (HS), varones transexuales que se consideraban mujeres y mujeres transexuales que se consideraban varones (TS), madres de varones homosexuales, varones con oligospermia idiopática (IOS) y mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), comparados con los heterosexuales utilizados como control.

100 de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) mostraron también una 21-OHD parcial.

Como se observa en la Figura 18.5, el 32 por 100 de los varones homosexuales y el 22 por 100 de las mujeres homosexuales mostraron indicios de padecer una 3 β -HSDD. En el mismo sentido, el 47 por 100 de los varones transexuales que se consideraban a sí mismos mujeres y el 35 por 100 de las mujeres transexuales que se consideraban a sí mismas hombres, así como un 28 por 100 de los varones aquejados de oligospermia idiopática y un 60 por 100 de las mujeres con PCOS mostraron indicios de padecer de una 3 β -HSDD, en contraste significativo con lo observado en los individuos heterosexuales fértiles utilizados como control, en los que no se observaron tales indicios en ninguno de los 39 casos estudiados (23 varones y 16 mujeres).

Aparte de todo lo anterior, nuestro grupo realizó en Berlín, en cooperación con el grupo del profesor Kofler, de Innsbruck, una serie de estudios moleculares sobre los genes de la 21-hidroxilasa, situados en el cromosoma 6. En dicho contexto, debe indicarse que el CYP21B es el gen estructural activo de la 21-hidroxilasa, en tanto que el CYP21A se consideró en principio como un *pseudogén* que no codificaba ninguna proteína. No obstante, Bristow *et al.* (6) han sostenido recientemente que la designación del CYP21A como un *pseudogén* debe reconsiderarse, ya que el citado gen está relacionado con la formación de una copia de ARN, obtenida por transcripción, que parece ser capaz de proteger al ARNm del gen CYP21B contra la inactivación median-

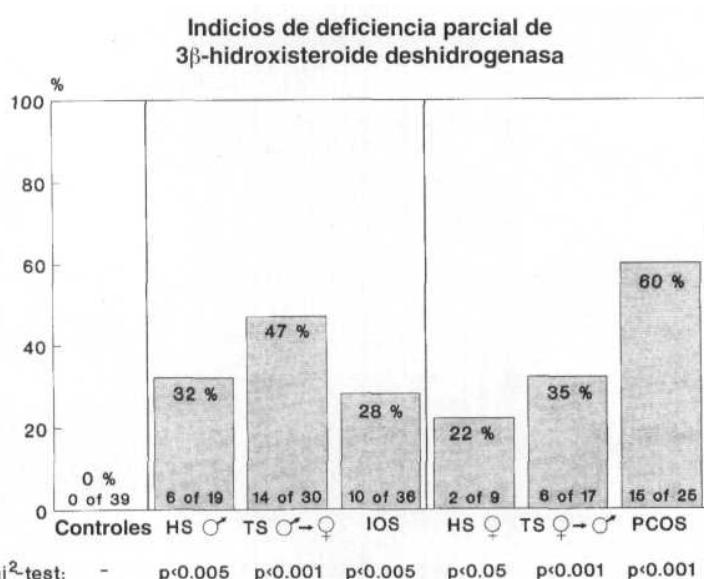


Figura 18.5. Indicios de deficiencia parcial de 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa en varones y mujeres homosexuales (HS), varones transexuales que se consideraban mujeres y mujeres transexuales que se consideraban varones (TS), varones con oligospermia idiopática (IOS) y mujeres con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), comparados con los heterosexuales utilizados como control.

te hibridación con otras copias de otros genes. En dicho sentido, el gen CYP21A parece desempeñar una función regulatoria suplementaria, de ajuste fino -como gen modificador- del gen estructural CYP21B, encargado de codificar la secuencia de aminoácidos de la 21-hidroxilasa activa. Para detectar las mutaciones de los genes CYP21A y CYP21B se utilizaron tres métodos: 1. El exón número 3 de dichos genes se amplificó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando para ello cebadores marcados radiactivamente, y los fragmentos correspondientes de los genes CYP21A y CYP21B se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida, recurriendo seguidamente a la autorradiografía y a la densitometría para la correspondiente cuantificación. Los análisis se realizaron de forma independiente en Berlín, por parte de nuestro grupo, y en Innsbruck, por parte del grupo del profesor Kofler. 2. En Innsbruck se recurrió a la técnica de hibridación de los alelos del gen CYP21 con oligonucleótidos radiactivos específicos, utilizados como sondas génicas. 3. En Berlín se determinó la secuencia de bases del gen CYP21B.

Como se observa en las Figuras 18.6 y 18.7, utilizando el primer método se observó la existencia de delecciones homozigóticas en el gen CYP21A de 2 de los 4 varones homosexuales aquejados de 21-OHD parcial, y de delecciones heterozigóticas en el gen CYP21B de 2 de los 5 varones transexuales que se consideraban mujeres, aquejados de 21-OHD parcial, resultados ambos que resultan significativamente diferentes de los observados en los 37 varones heterosexuales sin 21-OHD estudiados, ninguno de los cuales presentaba dichas delecciones.

Adicionalmente, utilizando la técnica de determinación de la secuencia de bases del ADN del gen CYP21B, en el tercero de los 5 varones transexuales que se consi-

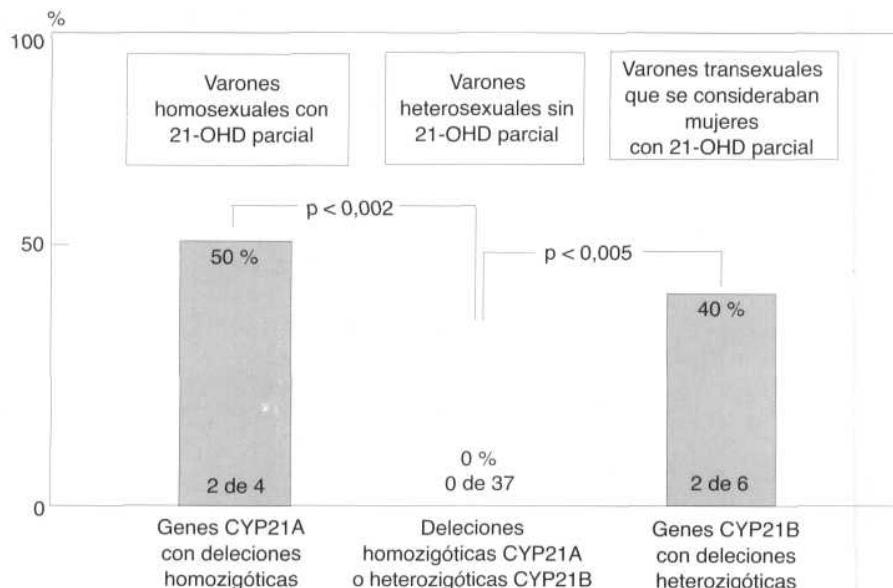


Figura 18.6. Delecciones homozigóticas observadas en el gen CYP21A de varones homosexuales y delecciones heterozigóticas observadas en el gen CYP21B de varones transexuales que se consideraban mujeres (ambos con 21-OHD parcial), comparadas con la situación normal entre los varones heterosexuales, sin 21-OHD parcial.

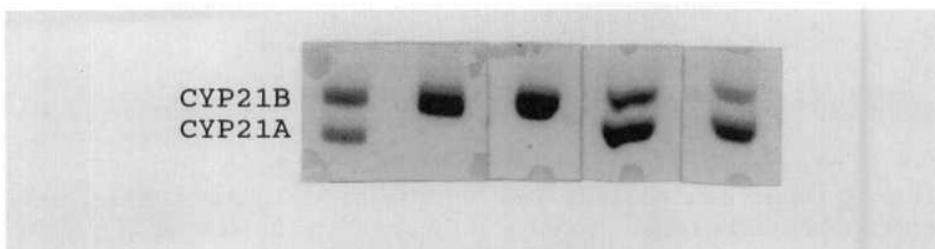


Figura 18.7. De izquierda a derecha: control heterosexual (CYP21A y CYP21B normales), dos varones homosexuales con delecciones homozigóticas en el gen CYP21A y dos varones transexuales que se consideraban mujeres con delecciones heterozigóticas en el gen CYP21B.

deraban mujeres, aquejados de 21-OHD parcial, se observó la existencia de una mutación A/C→G en el segundo intrón, que afectaba al proceso de corte y empalme del ARN premensajero (Fig. 18.8). Por último, utilizando la técnica de hibridación de los alelos del gen CYP21 con oligonucleótidos específicos, se detectó la existencia de microconversiones homozigóticas o heterozigóticas compuestas en el alelo CYP21A de los restantes 3 homosexuales con 21-OHD (2 varones y 1 mujer), de los 5 estudiados; en tanto que en el tercer varón transexual que se consideraba mujer, de los 5 estudiados, se confirmó la existencia de una microconversión heterozigótica del intrón número 2. Muy recientemente, mediante la aplicación de la técnica de determinación de la secuencia de bases del ADN, se ha observado una mutación puntual en el intrón número 2 del cuarto de los 5 transexuales estudiados.

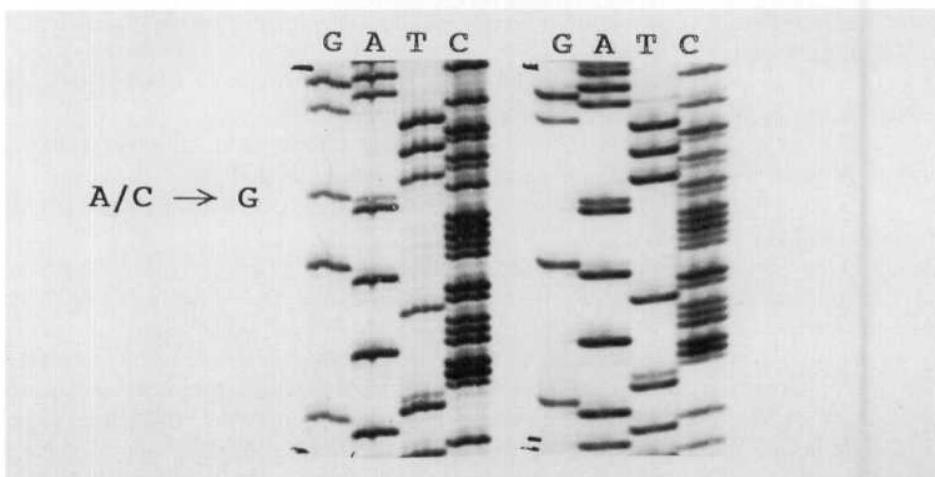


Figura 18.8. Izquierda: varón transexual que se consideraba mujer con una mutación A/C→G (adenina/citosina→guanina) en el intrón 2 del gen CYP21B. Derecha: control heterosexual (secuencia normal).

De dicha forma, utilizando los tres métodos moleculares, se detectó la existencia de mutaciones homozigóticas o heterozigóticas compuestas del gen CYP21A en los 5 homosexuales con 21-OHD parcial estudiados (4 varones y 1 mujer), lo que difiere significativamente de lo observado en el caso de los 7 homosexuales o transexuales estudiados, sin indicios hormonales de padecer una 21-OHD parcial, entre los cuales sólo se observaron mutaciones en 1 caso. Por otro lado, en el caso del gen CYP21B se detectó la existencia de mutaciones heterozigóticas de dicho gen en 4 de los 5 transexuales con 21-OHD parcial.

Basándose en dichos resultados preliminares, puede decirse que las mutaciones homozigóticas o heterozigóticas compuestas del así denominado pseudogén CYP21A pueden provocar una 21-OHD parcial y parecen representar una base biológica de la homosexualidad. Por su parte, las mutaciones heterozigóticas graves del gen estructural CYP21B pueden provocar también una 21-OHD parcial y constituir un factor de predisposición a la transexualidad, como consecuencia de la alteración de los niveles de hormonas sexuales que provocan durante el periodo de organización sexual del cerebro. De dicha forma, una serie diversa de mutaciones de los genes CYP21A y CYP21B parecen actuar como factores etiogenéticos de la homosexualidad y de la transexualidad, respectivamente.

A nuestro juicio, la orientación sexual, los comportamientos típicamente sexuales y las funciones gonadales se encuentran predominantemente determinadas por factores biológicos, es decir, por la cantidad y calidad de las hormonas sexuales y de los neurotransmisores, así como de los correspondientes receptores, presentes durante la fase de organización sexual del cerebro: sobre todo durante el periodo prenatal de diferenciación sexual del citado órgano, aunque también, de forma adicional, durante sus periodos de maduración sexual, especialmente en la fase postnatal temprana y durante la pubertad. Los niveles de hormonas sexuales y de neurotransmisores presentes durante dichos periodos de sensibilidad dependen de factores genéticos y sociales. Los factores sociales pueden resultar especialmente efectivos cuando se combinan con deficiencias enzimáticas específicas, como es el caso de la deficiencia de 21-hidroxilasa o 3 β -HSD.

A la vista de nuestros descubrimientos (10) puede decirse que en la diferenciación sexual del ser humano (Fig. 18.9) pueden distinguirse cuatro etapas.

1. El sexo genético o gonosómico se encuentra determinado, en general, por la presencia de un cromosoma X o Y en el espermatozoide fecundante.

2. El sexo gonadal se diferencia posteriormente, bajo el control de una serie de genes determinantes del sexo.

3. El sexo somático o genital se diferencia entre el 2^o y el 4^o mes de vida prenatal, bajo el control de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller (MIS) y de los andrógenos.

4. El sexo neuronal, es decir, la secreción de gonadotropinas de tipo femenino o masculino, la orientación sexual y los comportamientos relacionados con los papeles sexuales, se organiza posteriormente durante el trimestre central del embarazo, bajo el control de las hormonas sexuales, y el proceso es mediado, al menos en parte, por los neurotransmisores. Los periodos críticos para la diferenciación sexual específica de los correspondientes centros cerebrales -los así denominados centros del sexo, del apareamiento y de los papeles sexuales- no son completamente idénticos, aunque se solapan. Además, como se observa en la Figura 18.10, una serie de hormonas sexuales

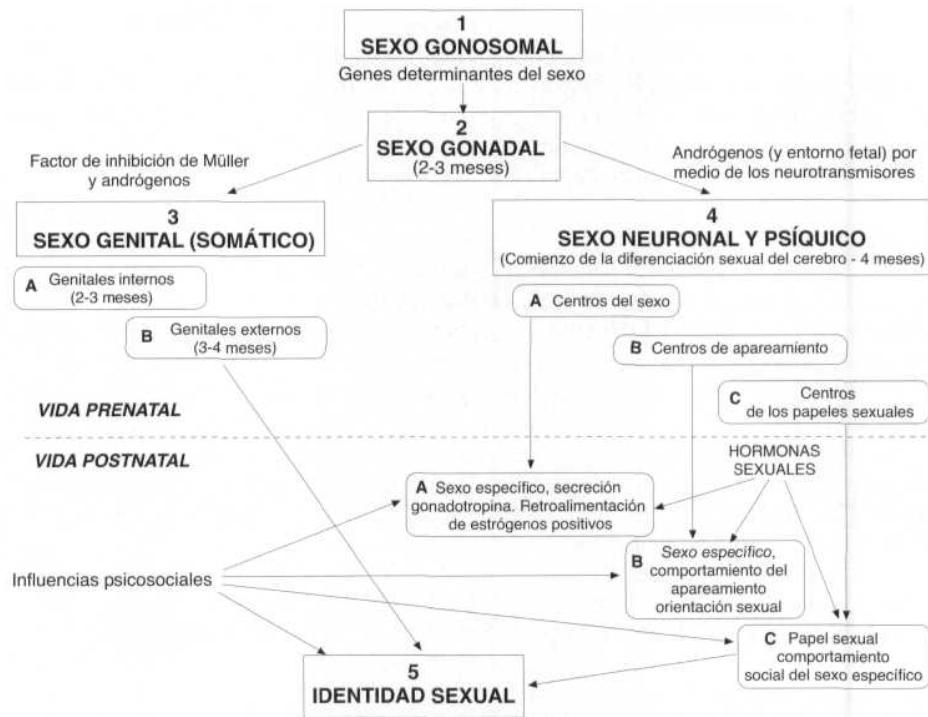


Figura 18.9. Diferenciación sexual del ser humano, dependiente de los genes y de las hormonas.

les diferentes parecen ser responsables -al menos en parte- de la organización de la secreción de las gonadotropinas específicas de cada sexo, de la orientación sexual y de los comportamientos relacionados con los papeles sexuales (10).

á) Los «centros del sexo», que controlan la secreción de las gonadotropinas de tipo femenino o masculino, se organizan bajo el control exclusivo de los estrógenos, que se sintetizan fundamentalmente, sin embargo, a partir de los andrógenos en el mismo cerebro.

b) Los «centros de apareamiento», que controlan la orientación sexual, se organizan bajo el control tanto de los estrógenos como de los andrógenos.

c) Finalmente, los «centros de los papeles sexuales», que controlan los comportamientos sexuales de tipo masculino o femenino, se organizan bajo el control exclusivo de los andrógenos.

De dicha forma, no sólo son responsables de la diferenciación sexual específica del cerebro los niveles absolutos de las hormonas sexuales, sino que también lo es la relación existente entre las concentraciones relativas de andrógenos y estrógenos. Consiguientemente, existen varias combinaciones o disociaciones posibles entre la secreción de gonadotropinas dependiente de las hormonas sexuales, la orientación sexual y los comportamientos relacionados con los papeles sexuales.

Dichas conclusiones, extraídas fundamentalmente a partir de experimentos realizados con animales, parecen concordar con los descubrimientos adicionales realiza-

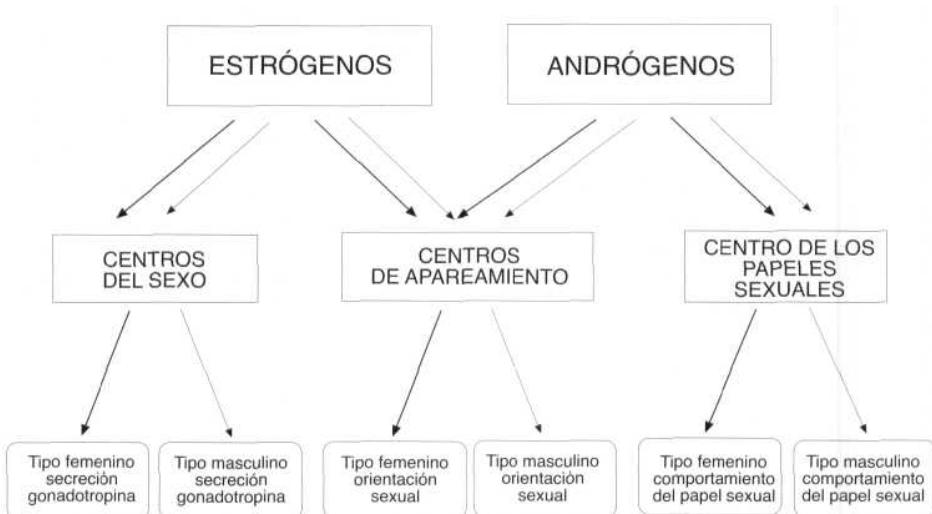


Figura 18.10. Diferenciación sexual del cerebro, dependiente de las hormonas sexuales.

dos en el caso de los seres humanos, como es el caso de la feminización testicular o el síndrome de Imperato-McGinley (23), y con los datos obtenidos por los grupos de Meyer-Bahlburg y de Erhardt (14, 26, 28), a partir de sujetos expuestos a la acción del dietilestilbestrol durante el desarrollo prenatal, así como con los datos obtenidos por LeVay (25), Allen y Gorski (3) y el grupo de Swaab (35).

A la vista de nuestros datos, pueden concebirse los siguientes mecanismos de acción, conducentes a la aparición de una organización heterotípica del cerebro:

En los fetos femeninos, los andrógenos son producidos fundamentalmente por las glándulas suprarrenales. En los fetos masculinos, durante el periodo de diferenciación sexual del cerebro, los testículos producen aproximadamente 3 veces más cantidad de andrógenos que las glándulas suprarrenales. Como consecuencia de ello, durante el trimestre central del periodo de gestación, en los fetos masculinos existe de 3 a 4 veces la cantidad de andrógenos biológicamente activos -especialmente testosterona libre- que existe en los fetos femeninos (como consecuencia del hecho de que la secreción de andrógenos por parte de los ovarios fetales resulta mínima), en tanto que en los varones adultos se detecta entre 20 y 30 veces la cantidad de testosterona libre que se detecta en las mujeres adultas. Debido a ello, resulta más sencillo alcanzar unos niveles de hormonas sexuales de tipo masculino en las mujeres -inducidos por un exceso de producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales- o unos niveles de hormonas sexuales de tipo femenino en los varones -inducidos por la inhibición de la producción testicular de andrógenos- durante el periodo prenatal que durante la vida adulta.

El exceso de producción de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales en el caso de los fetos femeninos, hasta alcanzar niveles próximos a los que se dan en

el caso de los fetos masculinos, puede ser provocado por el estrés o por diferentes formas de deficiencias de 21-hidroxilasa o 3b-HSD. En los fetos masculinos, la inhibición de la secreción testicular de andrógenos —hasta alcanzar niveles próximos a los que se observan en los fetos femeninos- puede ser provocada por el estrés prenatal o por deficiencias maternas (o fetales) de 21-hidroxilasa o fetales de 3p-HSD. Las citadas deficiencias parciales, especialmente cuando se combinan con acontecimientos estresantes, dan origen a una superproducción de estrógenos en la placenta. En dicho órgano, los andrógenos se transforman en estrógenos por adición de grupos aromáticos y se conjugan para formar sulfatas de estrógenos. El sulfato de estrena, por ejemplo, como se ha demostrado en experimentos realizados con animales, es capaz de inhibir de forma significativa la producción testicular de andrógenos durante la fase de organización del cerebro, lo que se traduce en una feminización del mismo más o menos acentuada y, consiguientemente, en la aparición de una orientación sexual y de unos comportamientos relacionados con los papeles sexuales de tipo más femenino en el caso de los machos (13).

A finales de la década de los sesenta y principios de la década de los setenta, descubrimos que las ratas hembra adultas, androgenizadas mediante la administración de dosis elevadas de testosterona durante el periodo neonatal, mostraban un estro persistente, acompañado de ovarios poliquísticos, anovulación e infertilidad; en tanto que las ratas hembra adultas, androgenizadas con dosis bajas de testosterona durante el periodo neonatal, mostraban un estro persistente interrumpido -es decir, oligociclos-, subfertilidad y tendencia a abortar; es decir, que ambos casos eran comparables a lo observado en los síndromes del tipo Stein-Leventhal. En consecuencia, en mi monografía sobre las hormonas y la diferenciación del cerebro, en una fecha tan temprana como 1976, ya postulé dos formas de *pseudohermafroditismo hipotalámico* en el caso de las hembras, que pueden aparecer también de forma combinada (9).

1. El *pseudohermafroditismo hipotalámico psíquico*, es decir, la bisexualidad u homosexualidad genuinas y la transexualidad.
2. El *pseudohermafroditismo hipotalámico gonadotrópico*, es decir, los síndromes del tipo Stein-Leventhal.

Como factor etiogenético posible se consideró, en el caso de los seres humanos, la existencia de un exceso de andrógenos durante los periodos críticos de organización del hipotálamo, exceso que puede ser causado por deficiencias enzimáticas en las glándulas suprarrenales, debidas a una 21-OHD o a una 3 β -HSDD parciales.

Durante la década de los ochenta se introdujeron los términos *insuficiencia ovárica hiperandrogenémica* (30) o *anovulación hiperandrogénica* (27) como una forma de diagnóstico capaz de abarcar apropiadamente a todos los pacientes de síndromes del tipo Stein-Leventhal. Además, la insuficiencia ovárica hiperandrogenémica fue reconocida como la forma más frecuente de insuficiencia ovárica y esterilidad (37).

Debido a ello, intentamos encontrar una respuesta a la pregunta de si la «insuficiencia ovárica hiperandrogenémica» podía deberse también a deficiencias enzimáticas de las glándulas suprarrenales, como se había observado en el caso de las desviaciones sexuales.

Como consecuencia de ello, en cooperación con el doctor Moltz, se estudió una muestra de 25 pacientes de insuficiencia ovárica hiperandrogenémica (HOI). Todas

las mujeres en cuestión padecían de amenorrea u oligomenorrea secundarias, combinadas con unos niveles de andrógenos anormalmente elevados. De las 25 pacientes de HOI, 15 presentaban unos niveles báslas de DHS en plasma elevados ($> 7,7 \mu\text{mole/l}$), lo que indicaba la existencia de una deficiencia parcial de 3β -HSD. Además, tras una inyección de ACTH, 7 de las restantes 10 pacientes desarrollaron elevaciones de la concentración de 21-desoxicortisol muy superiores a lo normal, hecho que sugería una deficiencia en 21-hidroxilasa. En dicho contexto, debe indicarse que Hague *et al.* (20) también observaron unos niveles plasmáticos de 21-desoxicortisol anormalmente elevados tras estimulación con ACTH en más del 50 por 100 de los pacientes con ovarios poliquísticos estudiados por ellos.

Dichos descubrimientos hablan en favor de la existencia de unas formas parciales de deficiencia de 3β -HSD y de 21-hidroxilasa, respectivamente, en la gran mayoría de las mujeres aquejadas de insuficiencia ovárica hiperandrogenémica.

También hemos observado la existencia de unos niveles plasmáticos de DHS claramente incrementados en el caso de varones con oligospermia idiopática, como índice de una deficiencia de 3β -HSD. En dicho contexto debe recalcarse —como muy interesante— el hecho de que también se observa la existencia de fenómenos de oligospermia o incluso azoospermia en la mayor parte de los varones transexuales que se consideraban mujeres (1), y ovarios poliquísticos en la mayor parte de las mujeres transexuales que se consideraban varones (5).

Como conclusión, nuestros estudios experimentales y clínicos sugieren que la orientación sexual, los comportamientos típicamente sexuales y la función gonadal se basan en los niveles de hormonas sexuales y de neurotransmisores que se dan durante los períodos críticos de la organización sexual del cerebro. Tales niveles de hormonas y neurotransmisores dependen de la dotación genética, así como de los factores ambientales, tales como determinados acontecimientos estresantes, psicosociales o incluso somáticos.

Por último, debe hacerse notar que Pollard y Dyer (31) describieron una deficiencia persistente de 3β -HSD en ratas adultas sometidas a estrés durante el periodo prenatal. Por consiguiente, parece incluso concebible que tales deficiencias enzimáticas se encuentren sometidas a influencias epigenéticas.

Si nuestros descubrimientos pueden ser confirmados mediante la realización de estudios neuroendocrinos y genéticos adicionales, podría afirmarse que las deficiencias parciales de 21-hidroxilasa y 3β -HSD, debidas a la presencia en estado heterozigótico de determinados alelos del gen CYP21B, provocan una predisposición no sólo hacia la transexualidad, sino también hacia el desarrollo de fenómenos de *anovulación hiperandrogénica y oligospermia idiopática*. A mi juicio, dichas situaciones deben ser susceptibles en el futuro —al menos en parte— de ser diagnosticadas durante el periodo prenatal, diagnóstico que permitiría la utilización de un tratamiento a base de glucocorticoides, aplicado a tiempo, con objeto de impedir la aparición de problemas graves de identidad sexual, así como las formas más frecuentes de infertilidad en ambos sexos.

Por encima de todo, esperamos —y estamos incluso convencidos de ello— que la demostración de la existencia en los homosexuales de mutaciones homozigóticas o heterozigóticas compuestas de un así denominado pseudogén o gen modificador, el CYP21A —que podría representar un gen dotado de una función regulatoria suplementaria, de ajuste fino, del gen estructural CYP21B—, pueda promover —con la ayuda

de unas interpretaciones correctas, honradas y humanitarias- la desaparición de los fenómenos de discriminación, criminalización y patologización que afectan a los homosexuales y conduce, consiguientemente, a la tolerancia y aceptación plenas de la homosexualidad.

En general, las mutaciones heterozigóticas de genes activos de tipo recesivo no son consideradas como una enfermedad. Tanto más cuanto que la mayoría de nosotros somos portadores de dicho tipo de mutaciones en numerosos genes. Es más, hemos observado que la deficiencia parcial de 21-hidroxilasa era menos intensa -es decir, que la relación 21-DOF/F, tras la estimulación con ACTH, era significativamente más baja- ($0,19 \pm 0,02$) en el caso de cinco homosexuales portadores de mutaciones homozigóticas o heterozigóticas compuestas del gen CYP21A que en el caso de 4 transexuales portadores de mutaciones heterozigóticas del gen CYP21B ($0,43 \pm 0,17$). Además, la relación DOF/F en los cinco homosexuales portadores de las citadas mutaciones del gen CYP21A era más baja que la relación 21-DOF/F más baja observada entre los 4 transexuales portadores de mutaciones heterozigóticas del gen CYP21B ($\chi^2 = 5,4$; $p < 0,025$).

Consiguientemente, la homosexualidad, basada en la existencia de mutaciones de un así denominado pseudogén, como es el CYP21 A, no puede considerarse en absoluto como una anormalidad, sino sólo como una variación genética natural relativamente frecuente. Tanto más cuanto que la mayor parte de los varones homosexuales resultan superiores a los varones heterosexuales en ciertas características, sobre todo en lo que se refiere a la inteligencia verbal. Por consiguiente, a nuestro juicio, el diagnóstico de tales variaciones genéticas debería contribuir a la tolerancia y aceptación plenas de las desviaciones de la orientación sexual.

A nuestro juicio, debe distinguirse entre mutaciones que provocan enfermedades y polimorfismos que no provocan enfermedades. Las «mutaciones» anteriormente mencionadas del pseudogén CYP21A, que no codifica ninguna proteína, deben considerarse más bien como polimorfismos -es decir, como variaciones frecuentes del ADN que no causan ninguna enfermedad- que predisponen hacia el desarrollo de la homosexualidad.

Un posible mecanismo de acción parece ser el siguiente (véase también Bristow *et al.*, 1993): el gen CYP21A podría actuar como parte del gen YA, produciendo, por transcripción, una copia de ARN antisentido, que podría inactivar, por hibridación, la copia de ARN antisentido obtenida a partir de un gen X, la cual, a su vez, sería capaz de reducir, por hibridación, la actividad del ARNm del gen CYP21B. Consiguientemente, el gen CYP21A parece actuar como parte de un gen modificador anti-antisentido (o prosentido) del gen CYP21B, provocando un incremento de la síntesis de la 21-hidroxilasa. Por su parte, los polimorfismos que afectan al gen CYP21A podrían provocar un ligero descenso de la síntesis de la 21-hidroxilasa. Dicho efecto podría resultar especialmente significativo durante la estimulación de la glándulas suprarrenales por la ACTH durante la fase prenatal, provocando una superproducción de andrógenos suprarrenales fetales, con las consiguientes implicaciones para la diferenciación sexual del cerebro. De dicha forma, unas variaciones genéticas específicas pueden producir variaciones bioquímicas —que están también sujetas a la influencia de los factores ambientales durante los períodos críticos del desarrollo-, provocando variaciones de la orientación sexual vigentes durante toda la vida.

Para poder aclarar plenamente cuáles son los mecanismos de acción exactos, es necesario realizar aún muchos más estudios de genética molecular. Nuestros resultados preliminares, sin embargo, pueden contribuir, basándose en criterios biológicos, a eliminar el carácter patológico de las desviaciones de la orientación sexual, determinadas al mismo tiempo por los genes y por el ambiente durante los períodos críticos de la organización sexual del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aiman J, Boyar RM. Testicular function in transsexual men. *Arch Sex Behav* 1982; 11: 171-179.
- (2) Allen LS, Hiñes M, Shryne JE *et al.* Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosa* 1989; 9: 497-506.
- (3) Alien LS, Gorski RA. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7199-7202.
- (4) Bell AP, Weinberg MS, Hammersmith SK. *Der Kinsey Institutí Report über sexuelle Orientierung und Partnerwahl*. München: Bertelsmann, 1980.
- (5) Balen A, Schachter M, Mongomery D *et al.* Polycystic ovaries are a common finding in untreated female-to-male transsexuals. *J Reprod Fértil Abstract* 1992; Series N.º 10; 67, abstract 117.
- (6) Bristow J, Gitelman StE, Tee MK *et al.* Abundant adrenal-specific transcription of the human P 450 c 21A «pseudogene». / *Biol Chem* 1993; 268: 12919-12924.
- (7) Fannecker M, Reiche R. *Der gewöhnliche Homosexuelle in der Bundesrepublik*. Frankfurt/Main: S. Fischer, 1974; 201.
- (8) Dantchakoff V. Role des hormones dans la manifestation des instincts sexuels. *Comp Rend Acad Sci* 1938; 206: 945-947.
- (9) Dörner G. *Hormones and brain differentiation*. Amsterdam: Elsevier, 1976.
- (10) Dörner G. Hormone-dependent brain development and neuroendocrine prophylaxis. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 4-22.
- (11) Dörner G, Geier T, Ahrens L *et al.* Prenatal stress as possible aetiogenetic factor of homosexuality in human males. *Endokrinologie* 1980; 75: 365-368.
- (12) Dörner G, Docke F, Götz F *et al.* Sexual differentiation of gonadotrophin secretion, sexual orientation and gender role behaviour. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 1081-1087.
- (13) Dörner G, Poppe I, Stahl F *et al.* Gene- and environment-dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism. *Exp Clin Endocrinol* 1981; 98: 141-150.
- (14) Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL, Rosen LR *et al.* The development of gender-related behavior in females following prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Hormones and Behavior* 1989; 23: 526-541.
- (15) Ellis L, Ames MA, Peckman W *et al.* Sexual orientation of human offspring may be altered by severe maternal stress during pregnancy. / *Sex Res* 1988; 25: 152-157.
- (16) Fiet J, Gueux B, Raux-Demay JC *et al.* Le 21 desoxycortisol un nouveau marqueur de l'hyperandrogenie surrenalienne par déficit en 21 hydroxylase. *Press Med* 1989; 18: 1965-1969.
- (17) Gladue BA, Green F, Hellman RE. Neuroendocrine response to estrogen and sexual orientation. *Science* 1984; 225: 1496-1499.
- (18) Götz F, Dörner G. Homosexual behaviour in prenatally stressed male rats after castration and oestrogen treatment in adulthood. *Endokrinologie* 1980; 76: 115-117.
- (19) Götz F, Dörner G, Maíz U *et al.* Short- and long-term effects of perinatal interleukin-1 P-application in rats. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 344-351.

- (20) Hague WM, Honour JW, Adams J *et al.* Steroid responses to ACTH in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 355-365.
- (21) Hoenig J. The development of sexology during the second half of the 19 th century. En: Money J, Musaph H (eds.)- *Handbook of sexology*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977; 21-43.
- (22) Hohlweg W. Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon. *Klin Wschr* 1934; 19: 92-95.
- (23) Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T *et al.* Male pseudohermaphroditism secondary to 5a-reductase deficiency - a model for the role of androgens in both the development of the male phenotype and the evolution of a male gender identity. *J Steroid Biochem* 1979; 77: 637-645.
- (24) Kennedy H. *Karl Heinrich Ulrichs: Sein Leben und sein Werk*. Stuttgart: Enke, 1990.
- (25) LeVay SA. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991; 253: 1034-1037.
- (26) Lish DJ, Meyer-Bahlburg HFL, Ehrhardt AA *et al.* Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES): childhood play behaviour and adult gender role behaviour in women. *Aren Sex Behav* 1992; 21: 423-441.
- (27) Lobo RA. The role of the adrenal in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1984; 2: 251-265.
- (28) Meyer-Bahlburg HFL, Ehrhardt AA. Prenatal diethylstilbestrol exposure: behavioral consequences in humans. En: Dörner G, McCann SM, Martini L (eds.). *Systemic hormones, neurotransmitters and brain development*. Basel: Karger, 1986; 90-95.
- (29) Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA *et al.* Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behaviour in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959; 65: 369-382.
- (30) Plotz EJ. Differentialdiagnose und Therapie ovarieller Funktionsstörungen. *Gynäkologe* 1981; 14: 145-148.
- (31) Pollard J, Dyer SL. Effect of stress administered during pregnancy on the development of fetal testes and their subsequent function in the adult rat. *J Endocrinol* 1981; 107: 241-245.
- (32) Rohde W, Uebelhack R, Dörner G. Neuroendocrine response to oestrogen in transsexual men. En: Dörner G, McCann SM, Martini L (eds.). *Systemic hormones, neurotransmitters and brain development*. Karger: Basel, 1986; 75-78.
- (33) Speiser PhW, Dupont B, Rubinstein R *et al.* High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Human Genetics* 1985; 37: 650-667.
- (34) Steinach W. Willkürliche Umwandlung von Saugtier-Männchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichem Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche. Eine Untersuchung über die Funktion und Bedeutung der Pubertätsdrüsen. *Pflüger's Archiv der gesamten Physiologie des Menschen und der Tiere* 1912; 144: 71-108.
- (35) Swaab DF, Hofman MS. An enlarges suprachiasmatic nucleus in homosexual men. *Brain Res* 1909; 537: 141-148.
- (36) Ward JL. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behaviour of males. *Sciences* 1972; 175: 82-84.
- (37) Weise DCh, Moltz L, Bispink G *et al.* rationelle hormonale Diagnostik der Oligomenorrhoe. *Geburtsh Frauenheilk* 1989; 49: 694-700.
- (38) Whitam FL. Variant sexuality: Ellis, Freud, Hirschfeld, Kinsey. En: Forleo R, Pasini W (eds.). *Medical sexology*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1980; 295-304.
- (39) Zerah M, Schram P, New MJ. The diagnosis and treatment of nonclassical 3β-HSD deficiency. *The Endocrinologist* 1991; 7: 25-81.

La disposición intersexual: origen de diversidad (Una mirada desde la Sexología)

EFIGENIO AMEZÚA

INTRODUCCIÓN: LA INTERSEXUALIDAD EN EL MARCO DE LA SEXOLOGÍA

Durante las últimas décadas del siglo xix existió una corriente científica desde cuyo enfoque se promovió el carácter esencialmente patógeno de *lo sexual*, así nombrado de forma abstracta e imprecisa o con otras expresiones tales como instinto genésico, etc. Dicha corriente estaba compuesta por un nutrido número de autores y su culminación podría ser situada en la *Psychopathia Sexualis* del catedrático de psiquiatría de Viena Richard von Krafft Ebbing, aparecida en 1886 (1).

Desde esa fecha, que la señalo por ser muy conocida la obra del psiquiatra austriaco, empieza a aparecer una serie de estudios innovadores, opuestos a la corriente citada o al margen de ella y que suelen ser menos conocidos, aunque, para mí, muy interesantes. Éstos van a constituir los primeros pasos de la sexología. Podemos señalar especialmente dos líneas entre ellos: Por un lado, los que analizan y conceptualizan el impulso sexual o libido para ampliar el marco del conocimiento de forma que *lo sexual* no fuera de por sí sinónimo de patología o, por usar un término más de época, de *morbosidad*. Algunas obras como las primeras de Albert Moll pueden situarse en esa dirección (2). También, en parte, algunos escritos de Freud, aunque explícitamente él mismo se excluya de la sexología como disciplina.

Por otro lado, participando de la misma idea despatologizadora, otros estudios dan un paso más en la elaboración conceptual centrada en el hecho sexual o de los sexos como veta troncal desde la cual ampliar el campo del conocimiento incluyendo tanto las ciencias biológicas o naturales como las sociales o culturales. En esta dirección encontramos la *Summa Sexologica* de Havelock Ellis, es decir, sus *Studies of the Sexual Psychology* (3), cuya introducción aparecida como volumen aparte en 1894, llevaba un título paradigmático: *Los sexos*, es decir *Man and Woman* (4).

Otra de las contribuciones destacables es la de Magnus Hisrichfeld con su formulación de *los estadios sexuales intermedios o gradaciones*, esbozados en los últimos

años del siglo XIX, pero sistematizados a partir de 1903 (5). Se trata, escribe, de la constitución de mujeres con rasgos masculinos y de hombres con rasgos femeninos, mirando siempre a un único *principio divisor*, sin entrar, por ello, en el campo de la patología.

El objetivo central no era, pues, polemizar a favor o en contra de la generalizada anormalidad o patología. Se trataba más bien de marcar un campo nuevo y distinto: el de la Sexología tal y como I. Bloch lo denominará con toda claridad en su obra *La vida sexual contemporánea de 1906* (6). En *Tareas y metas de la sexología*, trabajo que este autor publica en 19147, señala como conceptos claves el quimismo y la variabilidad sexual. Entiende Bloch por quimismo y variabilidad sexual lo que será más conocido con el término de diferenciación y origen individual de los futuros rasgos morfológicos y psíquicos de los dos性os.

De esta forma los primeros pasos de la ya estructurada sexología llamaban la atención sobre dos claves básicas: 1) estudiar y entender el hecho de los性os en su origen con vistas a seguir su desarrollo a lo largo del proceso ontogenético y filogenético (8); y 2) sistematizar sus aspectos sociales, tratándolos bajo rúbricas o terminologías tales como *eugenésia*, *reforma sexual*, *educación sexual*, etc. (9).

Una y otra faceta continuarán unidas en los debates y ello condicionará tanto los trabajos como sus posibles lecturas. Ambas claves deben ser diferenciadas para ser abordadas y entendidas por separado y ver así luego su mutua correlación. Aquí nos centraremos solamente en la primera y en ella su hilo conductor nos es dado a través de algunos conceptos claves, tales como el de la intersexualidad, a la búsqueda de la construcción sexuada de los sujetos, es decir el origen y desarrollo del hecho sexual en ellos.

MARAÑÓN Y LA INTERSEXUALIDAD

De los estados intersexuales a la intersexualidad

Si durante algunos años se habló de bisexualidad (como lo hizo, por ejemplo, Hirschfeld en un principio), la clave encontrada y seguida fue claramente nombrada y conceptualizada como intersexualidad. El afluente de la entonces conocida como doctrina de las secreciones internas iba a ser prioritario en el avance de los estudios. Lo mismo podemos decir de los experimentos con injertos e intentos de cambios de uno a otro sexo (10). En este estado de cosas se sitúa una de las celebres conferencias de Gregorio Marañón en el Ateneo de Madrid en 1915, titulada *El sexo, la vida sexual y las secreciones internas*, cuyo texto puede ser leído como trabajo programático para ser desarrollado en las dos décadas siguientes y que culminará en 1930 con la *Evolución de la sexualidad y los estados intersexuales* (11).

Desde *Biología y Feminismo* de 1920, luego en la segunda edición de *La edad crítica* de 1925 y, sobre todo, en los *Tres ensayos sobre la vida sexual* de 1926, la diferenciación de los性os es la clave cada vez más constante propugnada para su conocimiento; pero, sobre todo, para el planteamiento teórico que permita no perderse en el sinfín de sus ramificaciones biológicas, clínicas o sociales.

Metido en el concepto de la diferenciación sexual, Marañón no dudará en ir más allá. Es lo que le ocupará durante los tres años siguientes: de 1927 a 1930, durante los

cuales sus trabajos sobre intersexualidad se multiplican hasta que, en 1929, aparece *Los estados intersexuales en la especie humana*. En los meses que transcurren desde la aparición de esta obra hasta que se agota la edición y se prepara la siguiente, Marañón ha rehecho y reestructurado su arquitectura para fundamentarla en la piedra angular de la intersexualidad (12).

«En este libro -escribirá en el prólogo, ya en 1930-, meditado y preparado durante largos años como estudio sobre la intersexualidad humana, después de publicado y sometido a la crítica, a la mía y a la de otros, he echado de ver que lo esencial en él no era la aportación de la casuística intersexual, sino la visión que desde estos datos surgía acerca del problema general de la sexualidad y su cronología...».

«A la luz de los conocimientos sobre los estados intersexuales -sigue escribiéndose- se ve bien, en efecto, que el sexo de cada individuo, aun del normal, es un sexo doble; y cada uno de los dos sexos que lo forman evoluciona por separado, con una cronología típica y poco variable. La cantidad de interpretaciones útiles para el conocimiento de la sexualidad fisiológica y patológica, que se deduce de estos postulados, es, como puede comprenderse, incalculable. En suma: lo que primitivamente era sólo la conclusión final de un sistema de observaciones, pasa a ser el corazón del libro. He ahí por qué esta nueva edición tiene una estructura distinta y hasta ostenta un rótulo diferente de la primera» (*op. cit.*, pág. X).

La nueva teoría de la sexualidad

Si los datos habían ido llevando a Marañón a destacar la importancia de la intersexualidad en el conjunto de la sexualidad, lo que ahora plantea es un nuevo sistema o, lo que es lo mismo, una nueva teoría de la sexualidad general. Si hasta el momento su trabajo había sido de acarreo de materiales para entender aspectos problemáticos de la sexualidad sin alterar el conjunto, de pronto se había encontrado con que dichos materiales le ofrecían la posibilidad de construir un nuevo edificio.

No es otra cosa la que plantea desde 1915 y en especial desde la segunda edición de *La edad crítica* en 1925 en la que por primera vez aparece su esquema general de los caracteres sexuales, esquema que irá rehaciendo y completando durante estos años, ofreciéndolo como por entregas en distintos escritos. No se trata, pues, de una coronación o impulso repentino, aunque posiblemente el empujón de los dos últimos años fuera de hecho definitivo.

Traducida la obra al francés, inglés, italiano, etc., sin duda será su obra cumbre y de más celebridad. Sin especiales rodeos, pues, Marañón plantea en una serie de breves afirmaciones lo que constituirá la línea central de dicha teoría nueva.

«Todo el conocimiento de la vida normal y patológica de los sexos -escribe- se resiente del olvido de una verdad, conocida de antiguo, pero que el naturalista y el sociólogo no suelen tener presente con la necesaria persistencia y eficacia, a saber: *que lo masculino y lo femenino no son dos valores terminantemente opuestos, sino grados sucesivos del desarrollo de una función única, la sexualidad, que entre la niñez y la ancianidad —en las que está apagada— se enciende durante el periodo central de la vida, con diferencias puramente cuantitativas y cronológicas, de un sexo a otro...*».

«Este concepto que, desde Darwin, aparece aquí y allá, en la literatura científica —continúa Marañón— no había logrado su apogeo porque suponía el reconocimiento

previo de un hecho que repugnaba a los puntos de vista habituales en el conocimiento de la sexualidad. Me refiero a *la necesidad de admitir una fase de sexualidad indiferenciada, como punto de partida normal en todos los seres humanos*. Cuando se decía «la hembra es un organismo intermedio entre el organismo infantil o adolescente y el organismo viril; y éste es la fase terminal de los anteriores», se presuponía una misma raíz, sexualmente neutra o bivalente, sobre la que después habría de sobrevenir el auge de cada una de las dos sexualidades, con ritmo e intensidad distintos en cada sexo. Pero esta suposición, aun cuando se apoyaba en multitud de datos zoológicos, embriológicos y aun clínicos, no llegaba a adquirir consistencia en el pensamiento ante la idea, de abolengo secular, de que la indeterminación sexual era una anomalía excepcional, una verdadera monstruosidad, lejana y extraña a la vida fisiológica...».

«En estos últimos años -sigue insistiendo- se ha ido conociendo, poco a poco, el verdadero sentido de las fases de sexualidad ambigua o estados intersexuales. Son originariamente fenómenos de la más pura normalidad, aun cuando pueden tener desviaciones patológicas y, a veces, monstruosas. Sobre *esta normalidad ambigua* se dibuja, precisamente, la evolución fisiológica de los sexos hacia la diferenciación. Y así, con este fondo único y obligado, se interpretan claramente las modalidades normales y no normales de la vida de los sexos» (*La evolución de la sexualidad*, págs. 1-2). Me permito resaltar esta terminología de normalidad ambigua para recordar que la ambigüedad sexual no es un fenómeno propio de futuras patologías o de grupos marcados por ellas sino la norma común y general. Es lo que -entiendo yo- el profesor J. Fernández Tresguerres traduce, en sus clases, con el frecuente recurso a los colores grises, dado como estamos, generalmente tentados por el dualismo radical del «o blanco o negro».

Con estas bases, pues, y sobre los estudios aludidos en *Los estados intersexuales*, así como más allá del suyo propio, Marañón no duda en hacer la tajante afirmación de que hasta el momento «no se ha intentado, que yo sepa, la proyección de estos conocimientos sobre la evolución general de la sexualidad», reto original y nuevo que él asume y del que «surgirá el conocimiento de la posición relativa de los sexos y de su evolución respectiva, como episodios del mismo proceso general de la sexualidad» (*Ib.* pág. 4).

Aclaraciones

Al mismo tiempo que aparece la nueva edición, titulada ya *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*, va viendo la luz otra serie de trabajos breves o pequeños ensayos, más especializados, con objeto de matizar y precisar aspectos del complejo campo planteado. Por ejemplo, el titulado *Influencia de las secreciones internas en la evolución de la sexualidad*, publicado en *Gaceta Médica Española*, núm. 51, en diciembre de 1930 (*O.C.* IV, págs. 187-201) o *La intersexualidad unilateral en la especie humana*, texto leído en la Real Academia Nacional de Medicina el 28 de noviembre de 1931; o *La base química de la intersexualidad*, etc., que, con otros nuevos, serán reunidos en *Estudios de fisiopatología sexual* (13).

De los posteriores a este libro -por su carácter aclaratorio- nos parece de especial interés resaltar el escrito como respuesta a la polémica iniciada por Oliver Brachfeld

con su *Crítica a las teorías sexuales de Marañón*, aparecido originariamente en alemán (*Zeitsch für Sexualwissenschaft*, 1929, núm. 17) y traducido luego al castellano (*Revista Médica de Barcelona*, 1931, núm. 16). La respuesta de Marañón aparece en esta última publicación en diciembre de 1931 bajo el título *Acerca del problema de la intersexualidad*, y luego será reproducida en *El siglo médico*, de marzo de 1932 (O.C., IV, págs. 221-230).

La crítica de Brachfeld, centrada tanto en la paternidad del término *intersexualidad* como en el mismo concepto en relación con las ideas de otros tratadistas, es contestada y matizada por Marañón para centrarse a continuación «en lo que tiene realmente de original mi concepción de la sexualidad, a saber, la evolución de las dos sexualidades en cada individuo, con un ritmo distinto en la mujer y en el hombre...» «Esa parte, la esencial de mi teoría -sigue Marañón-, se apoya en un número enorme de observaciones, recogidas y contrastadas en el transcurso de muchos años. No puedo pretender -concluye- que mis puntos de vista sean definitivos. Pero los hechos, tal como la realidad nos los enseña, se explican bien con el criterio mío y éste todavía no ha sido contradicho con eficacia por nadie» (O.C., IV, pág. 223).

El lenguaje empleado en el debate puede ser ilustrador -por su insistencia- de la misma intención de Marañón que, más allá de la casuística, es la de elaborar una teoría, hecho que no sólo no disimula sino que reafirma. La transcripción de un párrafo del prólogo a la edición francesa de *La evolución de la sexualidad* -aducido por él mismo en su artículo de respuesta en esta polémica- puede ser, una vez más, un claro exponente de ello: «Es obvio -escribe— que yo no mantengo la ilusión de creer que no hay puntos flacos en el esquema global teórico que sirve de base a los datos reunidos en esta obra. Lo importante cuando abordamos un hecho científico de esta envergadura es el exponerlo en su conjunto y para ello es necesario circunscribirlo en un esquema teórico, cuyo trazado se hace sobre los datos objetivos y, en ocasiones, a tientas, porque no se puede de otra forma. Debo, no obstante, reprocharme el hecho de haber avanzado opiniones, lo mismo que haber empleado términos excesivamente categóricos para expresar algunas ideas o cuestiones hasta el momento excesivamente vagas o imprecisas; aunque también reconozco que el motivo principal ha sido por razones didácticas y expositivas» (Ib., pág. 222).

En este contexto la idea o concepto -como construcción teórica o explicativa general- de la sexualidad se revela como uno de los retos más ambiciosos, también arriesgados, que se planteó Marañón como científico. «No oculto -escribirá unos años más tarde- la preferencia por mis estudios sobre la evolución de la sexualidad» (*Revisión del Concepto de la evolución de la sexualidad*, 1937, O.C., III, pág. 445).

LA INTERSEXUALIDAD EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS

Los descubrimientos que tendrán lugar durante las siguientes décadas, como las aportaciones de Jost (14) y de Barr (15) sobre la relativa independencia de los elementos o niveles cromosómicos y gonadales en relación con el sexo del individuo en su conjunto, no hacen sino plantear de forma más patente la permeabilidad del mismo *concepto* de la intersexualidad y su utilidad operativa.

Las más recientes aportaciones neuroendocrinas de las décadas de los años setenta y ochenta, profundizando en matices más afinados en el sistema neuroendocrino

pueden ser entendidas en esta misma dirección. En efecto, la red compuesta por la acción de los cromosomas y las hormonas, de las neurohormonas y los receptores hormonales, así como de las neuronas y los neurotransmisores, constituye un campo suficientemente explicativo de la disposición intersexual de los sujetos en su dimensión *biográfica* —y es necesario acentuar ésta en su más neto sentido orteguiano, que por cierto Marañón tanto resaltó— incluyendo en ella, obviamente, los elementos llamados psicosociales que la conforman puesto que, sean del orden que sean, siempre terminarán por encontrarse en el mismo alambique de la biografía propia.

Esta referencia biográfica adquiere así el protagonismo supremo, catalizando los factores biológicos, psicológicos y sociales. Estructura del sujeto que, dentro de su variabilidad y flexibilidad, será la máxima constante en el proceso de sexuación; es decir, en el proceso de hacerse individuo concreto, o sea hombre o mujer, masculino o femenino; incluso sería preciso añadir, sin salir de esta óptica, heterosexual, homosexual.

Es la unidad del sujeto o individuo la que no puede construirse sin referencia al proceso de hacerse sexuado al mismo tiempo que se hace sujeto. Algunos filósofos y fenomenólogos, a pesar de ser de distintas corrientes del pensamiento, no han cesado de resaltarlo a lo largo del último siglo. Véanse, por ejemplo, Merleau-Ponty (16) o Ricoeur (17); o, en nuestro país, Marías (18). Es la condición sexuada. Es la realidad intersexual, siempre en referencia de uno con el otro de los dos sexos.

No obstante, también en estas últimas décadas ha empezado un intento de marginación, o tal vez de sustitución, del concepto intersexual que ha sido llevado a cabo en especial por algunos sectores del campo de la psicología. Tanto la sexualidad como la intersexualidad han ido siendo vaciadas de su contenido teórico. Un ejemplo de ello puede ser la irrupción de la llamada doble realidad del sexo y el género (19), en cuyo contexto la intersexualidad es abandonada para ser luego reducida al campo estricto de la clínica, incluso a la sombra del síndrome transexual; o sea de la patología.

Money, por ejemplo, pionero del nuevo *constructo* sexo-género, así como de la identidad de género, rol de género, y de otros derivados, prescinde ya en sus últimas obras, no sólo de la noción de intersexualidad, sino incluso de la misma de sexualidad (19). Vaciadas de contenido conceptual, no es de extrañar su desaparición hasta del mismo vocabulario de conceptos claves para su reducción a términos banales que terminan por usarse como expresiones de paso. Que esto suceda con estos conceptos puede ser considerado, cuando menos, temerario, por no decir grave. Obviamente es un problema teórico, pero son estos conceptos los que hacen inteligible los hechos y su desarrollo.

«En nuestro país —escribía Marañón en los últimos años de su vida— tiene muy mala aceptación la teoría. Se dice que sobran *teóricos*, hombres y mujeres de lectura y sin espíritu de aplicación. Grave error, a mi juicio... Una de las plagas de la vida moderna es, en efecto, la muchedumbre de bárbaros que dominan las técnicas y adquieren por ello una peligrosa responsabilidad social. Lo difícil, lo importante, no es ejecutar las técnicas, sino saber plantear los problemas que haya detrás y juzgarlos con un espíritu científico que sólo se adquiere con la cultura de una inquietud teórica» (*La Medicina y nuestro tiempo*, Austral, Espasa-Calpe, segunda edición, Madrid, 1957, pág. 74).

Recuperar, pues, en su densidad ese marco conceptual de la intersexualidad me parece una tarea que desde la sexología podría hoy considerarse como urgente. Ello

llevaría al replanteamiento del concepto de *los sexos* en plural frente al ambiguo y equívoco *sexo* en singular de tanto éxito en el campo social o de la divulgación y que, de hecho, tan poco ayuda a clarificar. El proceso de sexuación como diseño de uno y otro sexo no es neto sino *inter*. De forma que *la realidad sexual* es siempre, de hecho, *intersexual*. O sea de uno y otro sexo. Sería más interesante, pues, la intersexualidad como clave que da cuenta de la realidad que un sexo lleva del otro y viceversa. Porque ninguno de los dos se hace por separado ni de forma independiente. El camino que siguen es de frontera en la vida fetal pero también en la social: en una manejamos más neuroendocrinología; en otra más psicosociología. Pero en ambas se trata de la *biografía* de los sujetos que es la que les da su unidad de referencia. Si fuera preciso hablar de una doble realidad, ésta no sería la del sexo y el género sino la de un sexo y otro sexo.

Por otra parte, el debate de frontería se ha ido centrando en torno a lo biológico y lo cultural o psicosocial; pero el más radical e interesante es el de las fronteras entre uno y otro sexo. En esta dirección podría ser útil recordar la función de los caracteres sexuales primarios, secundarios o terciarios como forma de reparto de las cartas en juego. Y es ese reparto el que prolonga el juego. La partida no se gana por todo o nada -a no ser que se rompa la baraja- sino por dosis o proporciones. Nadie es todo de un sexo y nada del otro. Éste es el campo del juego: la disposición intersexual de los individuos.

ALGUNAS OBSERVACIONES EN NUESTROS DÍAS

En términos de conclusiones, centradas en nuestros días, podríamos destacar las siguientes afirmaciones desde esta clave o idea de la intersexualidad como disposición y origen de diversidad.

1. Con toda modestía me atrevo a indicar que el más importante núcleo de interés de la sexología es la identidad sexual, hecho poco considerado y que ha sido relegado en favor de otros más conyunturales, léase, por ejemplo, el caso de las disfunciones orgásmicas. La construcción de esa identidad vertebría a todo el sujeto camino de uno u otro de los dos sexos. Por ello la intersexualidad es capital. Desgraciadamente -como ya se indicó- el mismo concepto ha sido transferido de la teoría a la clínica. De ser el eje central teórico se ha convertido en un síndrome clínico que agrupa en torno a sí a una serie de figuras o entidades clínicas de mayor o menor intensidad. A mi juicio esto es un error porque perdemos el valor referencial teórico de la intersexualidad para convertirla en casuística. Es justamente volver a los años anteriores a la aportación de *La evolución de la sexualidad*, es decir, 1930.

2. Del mismo modo -y sobre la base de la identidad sexual- entiendo que el problema número uno de la patología sexual es la transexualidad como escoriación, bajo diversas formas -unas más patentes, otras más veladas-, de la identidad sexuada de los sujetos. Partiendo del planteamiento de la intersexualidad -lo cual abre en términos marañonianos a un concepto evolutivo de la sexualidad- pueden entenderse perfectamente las variedades de lo que en otro lugar he nombrado *modos, matices y peculiaridades del proceso de sexuación* (20). De esta forma las carencias o deficiencias -léase alteraciones-, ocasionales o puntuales en unos niveles de dicho proceso, necesitan ser contempladas en su continuo y no aisladamente. Así las patologías serán

siempre relativas, es decir compensables por otras acciones o reacciones en el conjunto o continuo del hecho de los sexos.

Ello nos lleva a concluir que -aunque la patología exista, como es obvio- la disposición intersexual de los individuos es una clave de diversidad y no sólo de limitaciones. Nos lleva también a poder considerar las patologías en su forma blanda y no dura y a hacer hincapié en las variedades y no sólo en las restricciones, es decir en la diversidad de los elementos que integran la identidad de los sujetos.

3. Dentro de este marco, la homosexualidad, estrictamente hablando -es decir como búsqueda explicativa-, ya no es realmente un problema ni teórico ni práctico. Las actuales explicaciones, tanto de carácter biológico como psicosocial o cultural, son ya satisfactorias. El afán por buscar explicaciones exclusivamente desde una u otra de estas áreas, tan elogiable como es siempre la investigación de una hipótesis, añaden nuevos conocimientos al hecho de los sexos y al proceso de sexuación de los sujetos. Por lo que siempre resultan interesantes. Más aún, estimulantes.

Pero si lleváramos a su máximo interés científico y humanista el núcleo de la identidad sexual de los sujetos, los beneficios, tanto individuales como sociales podrían ser mayores y el plus de interés por la homosexualidad resultaría secundario. Lo importante sería poder contar con hombres y mujeres de identidades sexuales consistentes, capaces de convertir el resto de los matices y peculiaridades en asumibles y potenciadles, en lugar de desperdigarse y perderse en ellas, es decir, de convertir estas potencialidades en problemas.

Partiendo de un esquema conceptual claro, como el de la intersexualidad, podemos entender muchos hallazgos nuevos y encuadrarlos como ilustraciones o concreciones de la misma idea de conjunto. Las crispaciones entre quienes no digieren hallazgos procedentes de la biología pueden explicarse porque ponen más protagonismo en la cultura. Lo mismo puede decirse del caso inverso. Pero en el referente *biográfico*, que es, como se indicó, el que da unidad a los sujetos, todo eso tiene perfecto encuadre y no es sino colocación de nuevas piedras en el diseño del conjunto. Por eso afirmamos el concepto de la realidad sexual como intersexual.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Krafft-Ebbing R von. *Psychopathia sexualis*. F. Stuttgart: Ende, 1886.
- (2) Molí A. *Libido Sexualis: Evolution and analysis of the sex instinct*. North Holl: Brandon House, 1966 (original alemán, 1897).
- (3) Ellis H. *Man and woman*. London: W. Scott, 1894.
- (4) Ellis H. *Studies of the psychology of sex*. Nueva York: Random House, 1936; 7 vols. (versión cast. Madrid: Edit. Hijos de Reus, 1913; 6 vols.).
- (5) Hirschfeld M. *Ursachen und Wesen des Uranismus*. En: *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen*, 1903; V, 1, 1-193. Véase, con más extensión, la monografía de Ángeles Llorca, *Aportación de Magnas Hirschfeld a la sexología*, *Revista de sexología* 1996; 76 (extra doble). Madrid: Publicaciones del Instituto de Sexología.
- (6) Bloch I. *Das Sexualleben unserer zeit*. Berlín: Louis Marcus, 1907 (versión cast., Madrid-Berlín-Buenos Aires, Edit. Internacional, 1924).
- (7) Bloch I. *Aufgaben und Ziele der Sexualwissenschaft*. En: *Zeitschrift für Sexualwissenschaft*, 1914; Band 1; 2-11.

- (8) Amezúa E. *Sexología: cuestiones de fondo y forma*. *Revista de Sexología* 1991; 49-50 (extra doble). Madrid: Publicaciones del Instituto de Sexología.
- (9) Llorca A. La Liga Mundial para la Reforma Sexual sobre bases científicas. *Revista de Sexología* 1995; 69. Madrid: Publicaciones del Instituto de Sexología.
- (10) Steinach E. *Sexo y vida. Cuarenta años de experimentos biológicos y médicos*. Buenos Aires: Edit. Losada, 1942.
- (11) Marañón G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. Madrid: Edit. Morata, 1930.
- (12) Amezúa E. Los hijos de don Santiago: paseo por el casco antiguo de nuestra sexología. *Revista de Sexología*, 1993; 59-60 (extra doble). Publicaciones del Instituto de Sexología.
- (13) Marañón G. *Estudios de fisiopatología sexual*. Barcelona: Edit. Manuel Marín, 1931.
- (14) Jost A. Problems of fetal endocrinology: The gonadal and hypophyseal hormones. En: *Recent Progress in Hormone Research*. Nueva York: Academic Press, 1953; vol. 8; 379.
- (15) Barr ML. Cytologic test of chromosomal Sex. En: *Progress in gynecologie*. Nueva York: Gruñe & Stratton, 1957; vol. 3; 131-141.
- (16) Merleau-Ponty M. *La phénoménologie de la perception*. París: Gallimard, 1945 (vers. cast. Barcelona: Edit. Península, 1975).
- (17) Ricoeur P. *La Sexualité: La merveille, L'errance, L'éénigme*. En: *ESPRIT*, 1960; 289; 1665-1676. (Véase la vers. cast. con notas y comentarios de Ángel M.ª Oroz Torres, en *Revisita de Sexología*, 33. Madrid: Publicaciones del Instituto de Sexología, 1988; 54-68).
- (18) Marías J. *Antropología metafísica*. Madrid: Ediciones de la Revista de Occidente, 1980.
- (19) Money J. *Love and Lovesickness: The science of sex, gender difference and pair bonding*. Baltimore: John Hopkins Press, 1980.
- (20) Amezúa E. *Esbozo de un enfoque coherente del Hecho Sexual Humano*. *Revista de Sexología* 1979; 1; 17-28. Madrid: Publicaciones del Instituto de Sexología.

El transexualismo: veinte años de experiencia

¿De un pecado a una enfermedad, de una enfermedad a una condición?

LOUIS GOOREN

En 1930, Gregorio Marañón concluyó su libro *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales* (Madrid, Javier Morata, 1930) con el siguiente resumen:

«Hay que saber; hay que sustituir el misterio del sexo por la verdad del sexo, la castidad peligrosa de la ignorancia -que por no saber nada lo presume todo-, por la castidad serena de la sabiduría.

¿Y la moral?, se nos dirá. Por la moral, contestamos, no hay que preocuparse. La moral -la eterna y divina moral, no la que han inventado los fariseos- está siempre del lado de la luz».

Sesenta y cinco años después, sus palabras apenas han perdido su actualidad. Se han producido avances en nuestra forma de entender los sexos y sus relaciones, pero sus piadosas esperanzas siguen sin hacerse realidad.

La sexología se ha transformado en una ciencia con sus asociaciones profesionales y sus reuniones y revistas científicas propias, pero se trata de un ciencia que está aún en cierres; sigue siendo un retoño verde del árbol de la ciencia que debe desafiar a los elementos.

Dicha situación se debe en parte al hecho de que la sexología, como ciencia, no disfruta de la consideración de una ciencia no normativa y libre de valores, de la que disfrutan campos como la física, las matemáticas, la geología, etc. Dicha situación ha sido oportunamente expresada por John Money (9). En un intento de desenmarañar la sexología de su ideología secular y religiosa, cargada de valores y juicios, el citado autor ha acuñado el término sexosofía. «La sexología es la ciencia del sexo. Es imparcial, empírica y, al estilo de todas las ciencias, no emite juicios. La sexosofía es la filosofía del sexo. No es imparcial, es ideológica y emite juicios». Money no sostiene que la sexosofía no tenga su razón de ser. El hombre no vive inmerso en un vacío psicológico y moral. Todos nosotros tenemos nuestras emociones y nuestras normas; no somos discos de ordenador que puedan borrarse y volverse a programar una y otra

vez. La vida resultaría estéril sin los sentimientos y las pasiones, sin nuestros códigos de comportamiento morales y sociales. El desafío al que deben enfrentarse los sexólogos como científicos consiste en mantener un distanciamiento profesional suficiente con respecto a lo que Money ha denominado «sexosofía, el conjunto de informaciones que posee la gente sobre su propio erotismo y sexualidad, experimentados de forma personal, y los de los demás, considerados de forma individual y colectiva. La sexosofía engloba una serie de valores, personales y compartidos, y abarca una serie de sistemas de valores transmitidos por vía cultural. Sus subdivisiones dependen de factores históricos, regionales, étnicos, religiosos y relacionados con el desarrollo o la vida... Los tabúes sexuales son un principio fundamental, en torno al cual gira todo el resto de la sexosofía. Entre todos los pueblos de la tierra, las manifestaciones del tabú tienen cinco aspectos. Cada uno se refiere a una de las funciones fundamentales de la existencia: hablar, comer, excretar, reproducirse y deshacerse de los muertos. El principal de todos ellos es el que se refiere a la reproducción: los tabúes sexuales se encuentran más extendidos por toda la tierra que los otros cuatro tabúes juntos... El origen prehistórico de los tabúes se ha perdido junto con quienes los crearon, pero la dinámica de su efectividad persiste todavía... Los tabúes, como Jano, siempre tienen dos caras: la del amor y la de la lujuria. Deben permitir algunas de las manifestaciones del comportamiento que limitan al mismo tiempo. En caso contrario, tanto la forma como la sustancia del tabú acabaría por extinguirse. Para ilustrar lo anterior, un tabú sexual absolutamente completo haría imposible la existencia de una progenie que pudiera seguir practicándolo...».

Como consecuencia de los tabúes sexuales, para la mayor parte de los habitantes del planeta la educación sexual es mínima. El interés sexual provocado por las hormonas, propio de la pubertad, les lleva a descubrir la excitación sexual, pero no les permite descubrir de forma clara los hechos y riesgos del sexo. La mayor parte de los niños recibe su educación sexual de otros niños de su misma edad. Muchas preguntas candentes y generadoras de ansiedad quedan sin contestación. No existe la posibilidad de plantear preguntas sobre lo que está sucediendo a sus cuerpos en el marco de la fisiología de la pubertad, ni de averiguar si eso es normal. De adultos, perpetuarán la tradición tabú de que los asuntos sexuales no pueden ser objeto de una conversación seria. Mantendrán con respecto a dichos asuntos lo que los antropólogos denominan una relación humorística: todas las comunicaciones relacionadas con cuestiones sexuales sólo pueden producirse adoptando la forma de bromas u observaciones más o menos humorísticas. La implicación mental de todo ello es la de que nada puede ir mal en un dominio de la vida tan maravilloso y divertido. Se considera como un supuesto implícito que el sexo es una categoría «natural» y autorregulada. Se supone que una vez que las hormonas de la pubertad han completado su misión, la formación de vínculos de pareja y el éxtasis sexual seguirá su curso propio, en virtud del carácter natural de la categoría. La humanidad no es consciente de que el precio que debe pagar por la existencia humana, en su suerte como especie, consiste en educar a su progenie. Al contrario de lo que ocurre en los organismos inferiores, no existe ninguna función biológica, desde la ingestión de alimentos hasta la excreción, desde el hecho de andar al de hablar, que no requiera una cantidad considerable de esfuerzo y adiestramiento por parte de los que nos educan. El sexo no constituye ninguna excepción en dicho sentido.

EL SEXO COMO CATEGORÍA «NATURAL»

En las corrientes de pensamiento humanas existe una tradición teleológica, basada en la creencia de que los procesos naturales están determinados por un propósito y se dirigen hacia un fin (*telos*, en griego) debido a la acción de alguna forma de fuerza impulsora. Así, el hambre es la fuerza que nos instiga a ingerir alimentos y, de ese modo, a conservar nuestra existencia biológica. De la misma forma, el erotismo y la sexualidad se consideran como instrumentos puestos al servicio de la procreación y, por medio de ella, de la conservación de la especie. Dicha creencia se ve reforzada por el amplio paralelismo existente con el reino animal, regido por unas «leyes de la naturaleza» prácticamente idénticas. Con respecto al reino animal se supone, además, que el estudio de la naturaleza de los procesos biológicos (y, entre ellos, los relacionados con el sexo) en los animales proporciona unos modelos fiables para nuestra propia existencia biológica humana. Se cree que la sexología animal puede enseñarnos determinados aspectos de las categorías sexuales en su forma natural. Los animales están libres de los efectos de la caída de Adán y Eva y del pecado original, y no corren el riesgo de incurrir en desviaciones motivadas por factores psicológicos o sociales.

Las actividades sexuales humanas que no excluyen la posibilidad de que se fusionen un óvulo y un espermatozoide se consideran naturales. Las actividades sexuales que excluyen la consecución de dicho objetivo por su misma naturaleza (como pueden ser las relaciones sexuales con individuos del mismo sexo) se consideran antinaturales. Para algunos, resulta más «natural» la violación y la pedofilia heterosexual que la homosexualidad; las primeras se salen menos de lo «normal» que la última.

Con respecto a la reproducción y la procreación, el hombre y la mujer resultan complementarios. Los hombres fecundan y las mujeres conciben, gestan y dan a luz. La ecuación que establece una igualdad entre la sexualidad y la reproducción ha conducido a la creencia de que la masculinidad y la feminidad se extienden más allá de la citada yuxtaposición procreativa de las gónadas y genitales masculinos y femeninos, y, a través de ella, a la creencia de que las citadas masculinidad y feminidad son categorías totalmente diferentes. Asimismo se cree que dicha situación implica que los restantes aspectos (de comportamiento), correspondientes a los papeles desempeñados por hombres y mujeres, deben ser completamente diferentes. En otras palabras, la masculinidad y la feminidad se conciben como dos categorías mutuamente excluyentes (10).

De acuerdo con dicha actitud mental, todas las diferencias entre hombres y mujeres descubiertas por la biología y la psicología se consideran como algo absoluto, que no admite solapamientos. Por ejemplo, últimamente, en la bibliografía científica se ha informado sobre la existencia de una serie de diferencias sexuales con respecto a la anatomía del cerebro. Dichas diferencias se refieren al tamaño y al número de las células de ciertos núcleos del hipotálamo. La mayor parte de las diferencias son diferencias estadísticas (¡válidas desde el punto de vista científico!). Ello quiere decir que se trata de diferencias grupales que no afectan necesariamente a todos los miembros que pertenecen a cada grupo. Decir que los europeos del norte son más altos que los del sur es científicamente correcto, aunque no sea necesariamente cierto para todos los individuos del norte y del sur de Europa. El prestigioso investigador norteamericano del cerebro, Robert Gorski, confirmó lo anterior en una reunión científica cele-

brada en 1995 diciendo lo siguiente: «Todas las diferencias anatómicas cerebrales descritas hasta la fecha en la bibliografía científica muestran la existencia de un elevado grado de solapamiento. Si nosotros, los anatomistas, descubriésemos un grado tal de solapamiento en la anatomía de los genitales, hablaríamos de hermafroditismo, en lugar de diferencias sexuales».

Analizaré a continuación el tema del transexualismo a la luz de las consideraciones anteriores: que los asuntos sexuales siguen siendo objeto de tabú, que la masculinidad y la feminidad se conciben como categorías naturales, inmutables e inviolables, y que se piensa en ellas como en dos categorías que se excluyen mutuamente en todos los sentidos.

EL HECHO DE CONVERTIRSE EN HOMBRE, EN MUJER, O DE QUEDARSE EN UNA SITUACIÓN INTERMEDIA

Desde que Adán y Eva cambiaron el Jardín del Edén por el jardín de los placeres terrenales, los padres han asignado un sexo a sus hijos recién nacidos, basándose para ello en la morfología de sus genitales externos. El criterio anterior no es un criterio irrazonable, ya que, como lo demuestra la práctica cotidiana, los bebés que parecen chicas o chicos se desarrollan transformándose en mujeres u hombres adultos funcionalmente normales. Ello sirve para tranquilizarnos sobre el carácter previsible y continuo de la existencia humana; lo cual, normalmente, satisface una necesidad humana básica. Tendemos a considerar la normalidad como algo que debe darse por sentado. Puede parecer una tautología, pero esa es, al fin y al cabo, la norma. Quizá sea por ello por lo que nos sentimos inquietos cuando dejan de cumplirse nuestras expectativas sobre la normalidad. Ello resulta particularmente cierto por lo que se refiere a los errores que afectan al sexo corporal. Incluso 30 años de revolución sexual han hecho poco por desmitificar el sexo y la sexualidad. La atención de la citada revolución se centró en la felicidad sexual de las vanguardias sexuales, y no en las minusvalías de las retaguardias, como las de las personas aquejadas de errores sexuales corporales. Las anomalías genitales, en concreto, desafían los principios básicos de nuestra existencia como hombres y como mujeres. El hecho de ser hombre o mujer forma parte del núcleo de nuestra existencia y es, por consiguiente, algo sacro; es uno de los grandes misterios, algo que no debe ser alterado, explorado, analizado, explicado ni puesto en duda. Hacerlo así, sería degradarlo. La mitificación del sexo no deja lugar a dudas, no admite ambigüedades. Lo primero que se pregunta de cualquier ser humano es si se trata de un chico o una chica. Debe ser una cosa o la otra. Debe ser «él» o «ella», nunca «ello». No hay categorías adicionales.

Dicha actitud induce a las personas afectadas por alguna «equivocación de la naturaleza» a poner en duda su autoestima. Lleva a sus padres a atormentarse con autorrecriminaciones de culpabilidad. Dicha actitud puede impedir además que se lleven a cabo las intervenciones, médicas o de cualquier otro tipo, encaminadas a remediar la diferenciación anormal de los genitales. Somos herederos de una tradición que siempre ha experimentado grandes dificultades para hablar sobre nuestras partes pudendas, de forma que los errores sexuales no se consideran de forma desapasionada, como simples anomalías anatómicas o fisiológicas. En lugar de ello, los citados errores se consideran con demasiada frecuencia giros del destino, castigos divinos o

secretos vergonzosos que deben mantenerse ocultos y soportarse padeciéndolos en silencio. Compartir un secreto de dicho tipo equivale a invitar a la burla y al rechazo; guardarlo, le condena a uno a una vida de secreto, soledad y aislamiento social. Ese el dilema al que deben enfrentarse los individuos que padecen un error sexual corporal. Las personas con dicho tipo de complicación, por lo general, tampoco se encuentran a gusto en el mundo de las instituciones médicas. Los endocrinólogos, ginecólogos y urólogos no carecen necesariamente de los conocimientos técnicos que se refieren a sus síndromes, pero están poco acostumbrados a tratar con *gente* en dichas condiciones. Además, los psicólogos y los educadores carecen casi por completo de la comprensión técnica de los aspectos fisiológicos de tales condiciones que es necesaria para proporcionar una ayuda óptima y no desperdiciar las oportunidades terapéuticas.

Si, próximos ya al año 2000, seguimos siendo tan poco racionales y nos sentimos tan incómodos con los errores sexuales corporales, de los que las personas en cuestión, obviamente, no tienen ninguna culpa, ¿cómo consideraremos los «errores sexuales de la mente», del tipo del transexualismo?

La religión hace observaciones sobre la sexualidad humana, lo cual no constituye ninguna sorpresa. La sexualidad, como todas las emociones, es apasionada, y existen buenas razones para prevenirnos contra el abuso y la explotación de nuestros congéneres. La interpretación de las enseñanzas religiosas sobre la sexualidad, realizada por algunos, ha destrozado la vida de muchos seres humanos. Tomemos la masturbación como ejemplo. Las doctrinas eclesiásticas, con la complicidad de la medicina hasta fechas relativamente recientes (8), han sido capaces de inducir y alimentar un sentimiento de culpabilidad y autodestrucción en las vidas de la inmensa mayoría de quienes la practicaban. El carácter omnipresente del tabú sexual contribuyó a crear un dilema sin solución: uno se condena cuando habla y comenta el asunto; pero también se condena si guarda silencio. El castigo por no revelar la situación consiste en una trampa constante, de la que resulta imposible escapar.

EL TRANSEXUALISMO: LA EXPERIENCIA SUBJETIVA

La mejor forma de definir el transexualismo es la de definirlo como una forma extrema de disforia de los sexos. Dicha disforia consiste en una discrepancia entre la identidad o papel sexual, por una parte, y las características físicas del organismo, por la otra. En el transexualismo, la identidad o papel sexual de un sexo coexiste con las características primarias y secundarias del otro sexo en una misma persona. Para el no transexual, el problema resulta algo tan ajeno y difícil de concebir que le resulta difícil comprender la difícil situación en la que se encuentra el transexual. En momentos de dolor, como el provocado por la pérdida de una persona amada, compartimos los sentimientos de las personas queridas. La comprensión de los transexuales y la solidaridad manifestada hacia ellos es, en primer lugar, un acto de naturaleza más cerebral, si bien resulta imposible escapar del hecho de que sus complicaciones son auténticas y sinceras. Es posible que parte de la angustia que experimentan los transexuales pudiera llegar a ser concebible para un hombre, si dicho hombre intenta imaginar lo que supondría para él que, de pronto, se le desarrollaran los pechos. No se trata de algo meramente teórico. Se trata de una afección médica conocida con el nombre de ginecomastia. O lo que le ocurriría a una mujer si su voz se hiciese más grave y le

saliese barba y pelo por todo el cuerpo, como si fuese un hombre, y como de hecho no es tan raro que ocurra. Aunque la mayor parte de las veces se trate de problemas insignificantes desde el punto de vista médico, dichas situaciones se experimentan desde el punto de vista subjetivo como un detrimiento, como una pérdida de la feminidad o la masculinidad de cada uno. Los transexuales viven permanentemente en dicho estado, sintiendo que sus cuerpos físicos constituyen una negación de lo que ellos son en realidad. Los transexuales se sienten atrapados en sus cuerpos: «Tenía la sensación de que mi cuerpo era una celda de una cárcel. No había ventanas. No podía respirar, no podía salir, no tenía la llave».

Al realizar una evaluación médica de un transexual, con las técnicas existentes de valoración de los parámetros biológicos que se refieren al sexo, es imposible detectar ningún signo objetivo de intersexualidad. Consiguientemente, en la práctica médica tradicional a un transexual se le aconsejará que se someta a psicoterapia, hasta conseguir que su concepto corporal, percibido como una función mental, coincida con su organismo físico real. El transexual considerará dicho consejo como algo impropio, dado que es totalmente opuesto a la forma en que él o ella percibe y conoce su problema. El cuerpo no soy «yo», mi identidad o papel sexual son mi auténtico «yo». Dicho conocimiento íntimo de sí mismos, en el que confian, no es, de hecho, diferente del que nosotros, los no transexuales, experimentamos al reflexionar sobre nosotros mismos, con la diferencia fundamental de que en nuestro caso «da la casualidad» de que coincide con nuestro cuerpo físico. Un transexual, tras haberse sometido a una intervención de cambio de sexo, expresó su situación de la forma siguiente: «Antes del tratamiento yo no tenía un cuerpo, no era nadie; ahora soy alguien». Dado que los transexuales consideran de forma franca y sincera que su identidad o papel sexual son los correctos, y que es su cuerpo el que está totalmente equivocado, la psicoterapia, dirigida hacia un intento de reconciliación de su identidad sexual con su cuerpo, está condenada al fracaso. Los transexuales no tienen la sensación de tener la ventaja de poder optar entre la psicoterapia y el cambio de sexo. Para ellos no existen opciones; sólo hay una forma de resolver la situación: el «cuerpo» debe seguir a la «mente».

Durante las últimas décadas se ha defendido la androginia. Las diferencias sexuales se conciben como algo artificial y determinado socioculturalmente, no como algo real. Al mismo tiempo, se propone que la necesidad de cambiar de sexo que experimentan los transexuales desaparecería si nuestra sociedad aceptase la androginia. Una conversación con cualquier transexual revelaría que el caso no es ese. El transexualismo es algo físico, muy físico, es inmediato e impetuoso.

EL TRANSEXUALISMO EN EL DISCURSO MÉDICO

El transexualismo siempre ha tropezado con una gran dosis de escepticismo y ambigüedad en el campo de la medicina. Su diagnóstico y tratamiento resultan poco ortodoxos en la práctica médica. La información de que un transexual no se encuentra satisfecho o satisfecha con la diferenciación sexual de su cuerpo hace sentir cierta incredulidad tanto al profesional de la medicina como al profano; no se trata de una categoría reconocible o identificable que se pueda comprender de forma inmediata. La «alteración» de su integridad sexual que desea el transexual le parece a quien

observe el asunto desde afuera una abominación. Además, aunque el transexual consiga transmitir el mensaje de que su vida es muy desdichada y no merece la pena de ser vivida, a menos que «su cuerpo se adapte a su mente», ¿cómo puede estar seguro de que dicha convicción será siempre la misma? En otras palabras: las intervenciones médicas irreversibles, destinadas a adaptar el cuerpo de un transexual al sexo experimentado por él o ella mismos, ¿no serán lamentadas en un momento posterior de la vida, durante el proceso vital en cuyo transcurso se evalúan las cosas de forma diferente a medida que se envejece y se hace uno cada vez más sabio?

Para la profesión médica, el tratamiento del transexualismo representa una importante divergencia de su modo de actuación tradicional. Normalmente, las dolencias subjetivas de un paciente se verifican por medio de un examen físico, complementando en la actualidad por medio de la objetividad que introducen las técnicas de diagnóstico. Si los resultados de tales exámenes concuerdan con la dolencia subjetiva de la que se queja el paciente, se emprende una intervención médica. Pero si ese no es el caso, se tranquiliza al paciente o es posible que se le aconseje que solicite asistencia psicológica. En el estado actual de nuestros conocimientos, en 1995, el transexualismo carece de un sustrato (pato)biológico que nos permita verificar su existencia por medio de la estrategia diagnóstica anteriormente descrita. Los adagios del tipo *in dubio abstine y primum non nocere* siguen respetándose en el campo de la medicina.

Los que, dentro del campo médico, se han decidido por dedicarse a las intervenciones de cambio de sexo de los transexuales han tropezado con una fuerte actitud de reserva por parte de sus colegas. ¿Puede defenderse, desde el punto de vista ético y médico, la alteración de un tejido, sano de acuerdo con las normas de la patología médica, basándose exclusivamente en la comunicación, meramente subjetiva, realizada por un transexual, de que su vida es muy desdichada? ¿Pueden las hormonas y el bisturí corregir lo que ha salido mal en el proceso aparentemente «psicológico» de la diferenciación de la identidad o el papel sexual? ¿No es uno de los principios básicos de la psicoterapia (y, en concreto, del psicoanálisis) el de que todo lo que ha salido mal en el transcurso del desarrollo psicológico puede corregirse, siempre y cuando exista la voluntad y la constancia necesarias? Los argumentos de que los transexuales pueden «curarse» por medio de la psicoterapia nunca han sido corroborados, sin embargo, por los estudios clínicos que han aportado pruebas en dicho sentido. Naturalmente, los transexuales pueden beneficiarse de la psicoterapia a la hora de aprender a enfrentarse con la difícil situación en la que se encuentran, pero no existe ninguna esperanza de que la psicoterapia pueda resolver de forma esencial los trastornos que afectan a su identidad sexual.

El argumento contrario para los que practican intervenciones de cambio de sexo a los transexuales es el de que no disponen de ningún tipo de cura alternativa que ofrecer. ¿Se transforma realmente un transexual intervenido hormonal y quirúrgicamente en un miembro de su nuevo sexo? La contestación surge por sí misma si se reflexiona en lo que la medicina en general tiene que ofrecer para aliviar los sufrimientos de la humanidad, expresado adecuadamente por Money de la forma siguiente (10): «Algunas enfermedades son agudas, su duración está limitada en el tiempo y su curso puede ser objeto de una detención o inversión terapéutica, seguida de un retorno de la salud. Son las enfermedades que el médico, de acuerdo con la tradición hipocrática, intenta curar. Otras enfermedades son crónicas, progresivas y degenerativas. En su caso, el médico es menos ambicioso. Lo que pretende es aliviar o paliar el sufrimiento

to que generan por medio de cualquier tratamiento de que pueda disponerse. Otras enfermedades, por último, son crónicas, aunque no provocan una discapacidad progresiva. En dicho caso, el objetivo de los médicos consiste tanto en mejorar la situación del paciente como en rehabilitarlo.

El transexualismo no es una afección reversible, a juzgar por las técnicas terapéuticas actuales. Tampoco es una afección degenerativa progresiva, pero sí representa una discapacidad crónica que requiere la rehabilitación de la vida del paciente. El cambio de sexo -social, hormonal, quirúrgico y legal- es un tratamiento de mejora y rehabilitación aplicable al transexualismo. No existe cura para dicha afección, en ausencia de una etiología claramente definida que, hasta la fecha, aún no se ha descubierto».

Como Money observa, la cura real es una situación relativamente rara en medicina; la rehabilitación es el tipo de ayuda más corriente del que puede disponerse. A modo de comparación, a un hombre joven, paralizado y tullido como consecuencia de un accidente de tráfico, puede ayudársele enormemente por medio de una transposición quirúrgica de los tendones, inspirada en conceptos ortopédicos (aunque «poco naturales»), con objeto de mejorar su movilidad y, gracias a ello, disminuir su grado de dependencia con respecto a otras personas. Tales intervenciones, de todo punto indefendibles en el caso de una persona sana, pueden resultar del máximo interés para una persona situada en tan desgraciadas circunstancias. No se trata de una cura, se trata de un intento de rehabilitar a una persona afectada por una situación particular. Demuestra que la restauración de la salud del organismo considerado como un todo puede prevalecer sobre la salud de una parte determinada del organismo. De hecho, la situación del transexual no es esencialmente diferente.

LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL CEREBRO

Desde principios de este siglo, se ha hecho cada vez más evidente, a partir de los estudios realizados en ratas, ratones y otros mamíferos inferiores, que la diferenciación sexual de dichos animales no queda completa con la diferenciación sexual de sus genitales externos en sentido masculino o femenino, criterio que permite describirlos como machos o como hembras. El cerebro también experimenta una diferenciación sexual que puede demostrarse desde el punto de vista neuroanatómico. Dicha diferenciación se manifiesta a través de un comportamiento sexual sujeto a un claro dimorfismo sexual (como ocurre con las posturas de cópula), así como a través de comportamientos no sexuales, sujetos igualmente a un claro dimorfismo sexual, como ocurre con los comportamiento de agresión, defensa del territorio y cuidado de la prole. El paradigma de dicha etapa del proceso de diferenciación sexual de los mamíferos inferiores es similar a los anteriores: en presencia de andrógenos (normalmente producidos por los testículos del feto) se produce la diferenciación del cerebro en sentido masculino, en tanto que en ausencia de andrógenos (que es la situación normal en los fetos femeninos) se produce la diferenciación del cerebro en sentido femenino. Dicho proceso se ha designado con la denominación de organización del cerebro, mediante el «establecimiento de conexiones», y tiene por objeto preparar al cerebro para el futuro comportamiento sexual y reproductivo de cada individuo, de acuerdo con su condición gonadal y genital. La citada programación, establecida

durante el periodo fetal o inmediatamente después del mismo, se activa bajo los efectos de las hormonas de la pubertad.

Experimentalmente, ha sido posible transformar dicha etapa de la diferenciación sexual basándose en su dependencia con respecto a los andrógenos en los mamíferos inferiores. Resultó posible inducir la aparición de un comportamiento copulatorio masculino en ratas que habían experimentado una diferenciación gonadal y genital previa en sentido femenino y, viceversa, inducir la aparición de un comportamiento copulatorio femenino en ratas macho, privándolas de la correspondiente estimulación androgénica en el momento de la diferenciación sexual del cerebro.

Dichos modelos de pautas de comportamiento sexual de las ratas, contrarias a su condición genital, fueron aceptados entusiásticamente por parte de algunos investigadores como modelos animales de comportamientos humanos tales como el transexualismo y la homosexualidad (Dörner, referencia 3), pero han sido muy criticados por otros, basándose, entre otras cosas, en que fijan exclusivamente su atención en las pautas de comportamiento copulatorio (muy estereotipadas entre los animales). El eminente investigador del comportamiento sexual animal, Frank Beach (1), ha prevenido contra las extrapolaciones excesivamente superficiales del significado de las pautas copulatorias de una especie a otra, sobre todo en el caso del ser humano, en el que las «pautas motoras copulatorias» se encuentran fijadas de forma muy ligera. Además, tanto entre homosexuales como entre transexuales resultó imposible demostrar que su ambiente hormonal hubiera mostrado en ningún momento las pautas típicas del otro sexo; y lo que resulta aún más convincente: los sujetos intersexuados, aquejados de un ambiente hormonal atípico durante el supuesto momento de diferenciación sexual del cerebro, no parecían haberse encontrados sujetos a dicho proceso de diferenciación sexual del cerebro determinada hormonalmente, demostrable con absoluta fiabilidad en el caso de los mamíferos inferiores (para una revisión del asunto, véanse las referencias 4, 5).

Como se ha indicado anteriormente, el resultado de la exposición del cerebro a los andrógenos durante el periodo crítico de su diferenciación sexual consiste en que los cerebros de las ratas macho y hembra difieren entre sí en lo que a su estructura neuroanatómica se refiere (para una revisión del asunto, véase la referencia 6). Naturalmente, se ha investigado si dichas diferencias entre la anatomía del cerebro de machos y hembras, observadas entre los mamíferos inferiores, podían demostrarse también en el ser humano. Algunos investigadores habían previsto la existencia de tales diferencias en los seres humanos, a la vista del estrecho paralelismo existente en el proceso de diferenciación sexual de las gónadas y genitales de los mamíferos inferiores y del ser humano. Y, efectivamente, se ha descrito la existencia de diferencias sexuales en cuanto al tamaño y la forma de ciertos núcleos del hipotálamo humano, si bien es necesario aún realizar estudios de réplica que permitan corroborar dichas conclusiones (para una revisión del asunto, véase la referencia 11). Uno de los núcleos sometidos a dimorfismo sexual se ha observado que sólo se diferencia entre los dos y los cuatro años de edad. De los restantes núcleos en los que se observa dimorfismo sexual aún no se conoce su momento de diferenciación. Tampoco se conoce cuál es la dinámica en la que se basa la diferenciación sexual del cerebro humano, ni si ésta está regulada hormonalmente o no. Las pruebas que existen *a priori* en favor de una determinación hormonal no son concluyentes.

La información expuesta anteriormente en relación con la diferenciación sexual del cerebro tiene, potencialmente, mucha relación con el asunto que estamos revisando. Se

ha llegado a aceptar que la especie humana, de la misma forma que los mamíferos inferiores, también experimenta un proceso de diferenciación del cerebro, como parte integral del proceso de diferenciación por el que cada persona se transforma en hombre o mujer; el transexualismo podría considerarse como un trastorno del citado proceso de diferenciación sexual, en el que la diferenciación sexual del cerebro (de su funcionamiento) no sigue el curso normal establecido por los cromosomas, las gónadas y los genitales, sino que se entrecruza con el curso del desarrollo del otro sexo. Dicho entrecruzamiento entre el curso normal de la diferenciación sexual de un sexo y el del otro representa el sustrato biológico de determinados estados intersexuales, como el síndrome de insensibilidad a los andrógenos o la hiperplasia virilizante congénita.

Los citados síndromes, cuya causa obedece, con toda claridad, a errores biológicos demostrables, merecen la atención inequívoca de los profesionales de la medicina. La financiación de los costes generados por su tratamiento médico se realiza sin ningún problema, y todos los sistemas legales proporcionan la posibilidad de modificar, en dichas situaciones, la situación civil de las personas afectadas en su propio beneficio, por lo que se refiere a su sexo.

En un estudio muy reciente sobre los cerebros de transexuales varones que se sentían hembras, realizado en el Instituto Holandés de Investigación del Cerebro, pudo demostrarse que uno de los núcleos cerebrales que presenta dimorfismo sexual en el ser humano, el núcleo del lecho de la estría terminal, mostraba, en la muestra estudiada, todas las características propias de una diferenciación en sentido femenino (12).

Dicho descubrimiento de la existencia de un índice biológico sobre la diferenciación del cerebro en sentido femenino en transexuales varones que se sentían hembras podría representar, desde el punto de vista conceptual, un punto de inflexión en el enfoque del transexualismo, considerado desde distintos puntos de vista. En primer lugar, desde el punto de vista de la profesión médica, los transexuales podrían ser «rehabilitados», pasando de ser personas con trastornos mentales a ser pacientes de un trastorno del proceso de diferenciación sexual. En segundo lugar, las compañías que suscriben pólizas de seguro médico podrían ser obligadas (legalmente) a cubrir los costes de las intervenciones de cambio de sexo, de la misma forma que en otros casos de situaciones intersexuales. El sistema legal se vería obligado a tratar a los transexuales de forma análoga a como trata otras formas de intersexualidad. El público podría modificar la actitud que mantiene ante tan sorprendente fenómeno. Cabría esperar que las instituciones religiosas dejases de considerar al transexualismo como un pecado, para considerarlo como una enfermedad. Las increíbles consecuencias de la «biologización» del transexualismo, en todos los dominios de la vida, resultan difíciles de sobreestimar.

EL TRANSEXUALISMO: ¿DE UN PECADO A UNA ENFERMEDAD, DE UNA ENFERMEDAD A UNA CONDICIÓN?

Como habrá quedado claro por todo lo expuesto anteriormente, el transexualismo representa, desde mi punto de vista, una irregularidad del proceso de diferenciación sexual, del proceso de desarrollo, realizado en múltiples etapas, por el que un ser humano se transforma en chico o chica, hombre o mujer. Se trata de una desgracia

que puede acontecerle a cualquiera de nosotros. Según nuestras estadísticas, 1 de cada 15.000 hombres y 1 de cada 35.000 mujeres descubren, a lo largo de su vida, que se encuentran «atrapados en un cuerpo equivocado».

En un mundo racional y experimentado no podrá culparse moralmente de dicha desgracia ni a los niños ni a sus padres; en última instancia, no existe ninguna explicación de la causa por la cual algunos seres humanos se ven afligidos por dicha mala fortuna.

El transexualismo se manifiesta en un momento relativamente tardío de la vida, bastante después del nacimiento. Consiguientemente, ha resultado difícil llegar a reconocerlo como una irregularidad del proceso de diferenciación sexual.

Se experimenta como un concepto de uno mismo: el cuerpo físico no encaja con el concepto que se tiene de uno mismo. Se trata de una apreciación y de una percepción que sólo puede comunicarse a los demás verbalmente; en otras palabras: los sujetos afectados no tienen ninguna forma de demostrar que el concepto que poseen de sí mismos, de «haber nacido con un cuerpo equivocado», tiene otra justificación que no sea su propia percepción y experiencia. Muchos transexuales, sobre todo durante su juventud, son incapaces incluso de encontrarle sentido a dicha sensación increíble e incomunicable de pertenecer subjetivamente al otro sexo. Resulta algo inaudito, tanto en sentido literal como metafórico, y, en consecuencia, se ven incapaces, a menudo, de determinar cuál es su problema. No es raro que sea necesaria una descripción de algún otro caso (la mayor parte de las veces aparecida en los medios de comunicación), antes de que las sensaciones que experimentan en relación con ellos mismos, un tanto dispersas, encajen y les permitan determinar quiénes son realmente ellos. Padecen la sensación imposible de pertenecer al otro sexo, una sensación que no pueden compartir con el resto de las personas que forman parte de sus círculos íntimos. El resultado de todo ello es un padecimiento en soledad. Ellos mismos intentan negar y olvidar dicha sensación. Incluso para ellos mismos, el concepto que poseen de sí mismos resulta absurdo y carente de significado. Forman parte de una tradición que divide a la humanidad en dos categorías entre las que no existe transición alguna: la de los hombres y las de las mujeres. ¿Cómo pueden padecer de algo que quizás exista en sus mentes, pero no en el mundo real?

Los transexuales pueden comenzar a travestirse en un momento temprano de sus vidas, haciéndolo en el mayor de los secretos. Debe mantenerse oculto porque no es una mera diversión, no es un juego de niños, es algo serio. Es algo tan serio que no puede compartirse ni con los padres ni con los restantes familiares. Los acontecimientos hormonales que se producen durante la pubertad encauzan el físico infantil, relativamente indiferenciado, en una dirección opuesta a la que el joven transexual experimenta como la suya y como correcta. El funcionamiento de los genitales (las erecciones y las eyaculaciones en los transexuales varones que se consideran hembras, y las menstruaciones en los transexuales hembras que se sienten varones) se padecen como algo alienante. Hacen su aparición las primeras sensaciones eróticas y sexuales. Para la mayor parte de los adolescentes en plena pubertad dichas sensaciones imprevistas e irresistibles resultan difíciles de integrar en sus vidas, y la humanidad ha aceptado que dicho proceso se realice por un método de ensayo y error. En el caso de los transexuales, dicha integración está condenada al fracaso. Los citadas sensaciones erótico-sexuales contribuyen a aumentar su estado de confusión. Desdibuja la visión que poseen de su problema en relación con el género al que pertenecen, y

que en esencia no es un problema sexual, aunque el mismo término de transexualismo contribuya a reforzar dicha falsa idea. Debido al tabú que rodea la información sobre las cuestiones sexuales, los jóvenes que se encuentran en tan difícil situación se sienten solos y marginados: «Soy el único», «¿qué es lo que he hecho mal, para encontrarme en esta situación?», «soy un pecador, puesto que mis ideas sobre mí mismo y sobre mi sexualidad no son las correctas», «nunca seré capaz de llevar una vida decente, ni desde el punto de vista sexual, porque nadie me aceptará tal y como soy, y ello no es por culpa de los demás, es por mi propia culpa». Todas las semillas del retraimiento y del resentimiento están presentes. Algunos, no viendo salida a su situación imposible, se suicidan. Otros llevan una vida afligida por el lastre de la ignorancia sobre su propia situación, con un sentimiento de culpa y de disgusto ante sus anhelos, innegables e inflexibles. Su pena y su angustia, si las comparten con los demás, o más probable es que no sean comprendidas y que sean consideradas como una locura, como una contravención del orden natural de las cosas, si no se llega a considerarlas como una contravención del orden impuesto por la creación divina. Otros, por último, exploran los sectores marginales de la sociedad y descubren que existe un mercado para los servicios sexuales que pueden proporcionar. No es necesario decir que el tratamiento que reciben en dicho mercado (y el que ellos devuelven en respuesta al mismo) no contribuye a mejorar su sentido del autorrespeto. La sociedad los marginá y ellos interiorizan dicha falta de respeto. La explotación mutua de las personas con las que establecen contacto es posible que genere dinero suficiente como para proporcionarles las hormonas y el tratamiento quirúrgico necesarios para que vean satisfechas sus necesidades más íntimas. En raras ocasiones reciben un tratamiento de vanguardia. Constituyen el contingente más visible de los transexuales, y no es raro que los mismos transexuales y los que conocen algo sobre la situación de éstos acaben teniendo la idea de que en eso es en lo que consiste el transexualismo: en una vida sin honra ni decencia, envilecida y carente de respeto; en una caricatura fea y mezquina de las emociones más profundas del ser humano: del amor.

Fue el trabajo pionero de Harry Benjamin (2) y, algo más tarde, el de John Money (7), el que permitió determinar qué es lo que ocurre con los transexuales. Harry Benjamin conocía los trabajos de Steinach, desarrollados en la década de los veinte, sobre la diferenciación sexual del comportamiento del coito y del comportamiento no sexual de los mamíferos inferiores. Se apiadó de los transexuales e interpretó su situación como un trastorno del proceso de diferenciación sexual. Algo después, Money, basándose en sus observaciones de niños con genitales ambiguos, formuló el principio de identidad o papel sexual. El marco teórico que estableció daba cabida al fenómeno del transexualismo al demostrar Money que la identidad o papel sexual muestra un cierto grado de independencia con respecto a las restantes variables sexuales, tales como la configuración cromosómica, el tipo de gónadas, el modelo hormonal predominante y la configuración genital. En dicho sentido, podía establecerse la hipótesis de que, en niños con unos genitales normales, su desarrollo posterior como chicos o chicas podía desviarse del curso pronosticado por la naturaleza de sus genitales en el momento del nacimiento y de su asignación a uno de los sexos, basada en dichos genitales, realizada en ese momento. En 1966, a iniciativa de John Money, se inauguró una clínica de identidad sexual en el prestigioso Hospital Johns Hopkins de Baltimore en el Estado de Maryland (Estados Unidos). Se había abierto un nuevo camino. Se fundó la Asociación Internacional de Disforia Sexual Harry Benjamin,

que se transformó en un foro de debate para los profesionales que trabajaban con transexuales. Yo comencé mi trabajo con los transexuales en 1976. Mi concepción teórica del transexualismo es la de Money, con el que estuve estudiando durante un tiempo. Al igual que Money, soy de la opinión de que la realidad de la identidad o papel sexual resulta tan sólida y significativa, y es tan inmutable en la vida de una persona, como lo es la realidad de los marcadores «biológicos» tradicionales del sexo. Con el reciente descubrimiento, realizado en el Instituto Holandés de Investigación del Cerebro, de que el núcleo del lecho de la estría terminal se encuentra diferenciado en sentido femenino en el caso del cerebro de los transexuales varones que se sienten hembras, la «prueba» de que el transexualismo no es una farsa caprichosa, sino que posee una base «biológica sólida» y debe concebirse como un trastorno del proceso de diferenciación sexual, resulta difícil de rebatir. Desde un punto de vista filosófico, resulta apropiado preguntarse si la transición del transexualismo de ser considerado un pecado a ser considerado una enfermedad puede considerarse como un progreso. La respuesta es que sí y que no, al mismo tiempo. La transición de pecado a enfermedad ha permitido a los transexuales someterse a tratamientos de cambio de sexo de gran calidad en hospitales universitarios, por ejemplo. Del mismo modo, los gastos de dichos tratamientos serán soportados por el seguro de enfermedad. El hecho de que el transexualismo haya dejado de considerarse como un vicio, para pasar a ser considerado como un trastorno del proceso de diferenciación sexual, ha creado las bases que hacen posible un cambio de la situación legal de los transexuales. Al mismo tiempo, lo anterior demuestra la forma en la que funcionan los procesos mentales en nuestra época. Puede confiarse en las pruebas biomédicas, pero se confía menos en las convicciones personales. Somos herederos de una tradición intelectual que cree que la biología aporta datos fiables, exactos e inmutables, y que las fuerzas psicológicas, sin importar cuan profundamente puedan experimentarse, no pueden justificar una intervención del tipo de un cambio de sexo. No obstante, a lo largo de tres décadas de desarrollo de las neurociencias se ha demostrado que el cerebro muestra una plasticidad indudable, y que la experiencia puede modificar su estructura y funcionamiento. El mismo fenómeno del transexualismo me ha convencido de que la «sensación psicológica de pertenecer a un sexo», tanto en los transexuales como en los que no lo son, es resistente a cualquier intento de modificación. La escuela del construcciónismo social considera que el transexualismo, al igual que la homosexualidad, no son categorías dotadas de una existencia biológica, sino que se trata de construcciones sociales creadas para dar cabida a ciertos inconformistas, sexualmente rebeldes. En otras palabras, desde su punto de vista, los transexuales expresan, de hecho, sólo su incomodidad, su incapacidad para encajar en el modelo de papeles sexuales socialmente prescritos vigente en nuestra sociedad. Desde el punto de vista de los construcciónistas, es la sociedad la que debe cambiar para acomodarse a las necesidades de los transexuales. Desde su punto de vista, las intervenciones médicas practicadas en el caso de los transexuales resultan abusivas, constituyen una mutilación practicada como métodos hormonales y quirúrgicos, una pseudosolución a lo que de hecho es un mal psicosocial: el de confinar a hombres y mujeres en sus papeles erótico-sexuales, psicológicos y sociales aceptados. No puedo compartir dicha posición, que, desde mi punto de vista, sólo puede ser defendida por personas que nunca hayan intentando compartir seriamente el inmenso sufrimiento que padecen los transexuales por vivir en un cuerpo equivocado. Para los transexua-

les su sufrimiento es algo físico. Les gustaría poder gozar del lujo de vivir las vidas convencionales de hombres y mujeres.

Probablemente es con el espíritu de Marañón con el que digo que saludaré el día en que el transexualismo se convierta en una condición, y deje de ser un pecado o una desviación moral. Y deje también de ser considerado como una enfermedad, con sus connotaciones de defecto, desarrollo imperfecto y desviación lamentable. Me gustaría que los transexuales pudiesen contar con el respeto y comprensión que requiere la difícil situación en la que se encuentran, que puedan contar con la neutralidad profesional y la comprensión de la medicina, que puedan contar con una actitud correcta por parte de las autoridades seglares. Y para aquellos que experimentan necesidades religiosas (nada raras entre los transexuales), espero que las autoridades eclesiásticas puedan llegar a comprender que Dios creó al hombre y a la mujer, pero que para algunas de sus criaturas ese es un camino largo y tortuoso.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Beach FA. Animal models for human sexuality. En: *Sex, hormones and behaviour*. Simposio de la Fundación CIBA. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979; 62: 113-146
- (2) Benjamín H. *The transexual phenomenon: A scientific report on transexualism and sex conversions in the human male and female*. Nueva York: Julián Press, 1966.
- (3) Dörner G. Sexual differentiation of the brain. *Vitamins and hormones* 1980; 38: 325-381.
- (4) Gooren LJG. The endocrinology of transexualism. A review and a commentary. *Psychoneuromocrinol* 1990; 75: 3-14.
- (5) Gooren LJG, Fliers E, Courtney K. Biological determinants of sexual orientation. *Annu Rev Sex Res* 1990; 1: 175-196.
- (6) McEwen BS. Gonadal steroid influence on brain development and sexual differentiation. *Internar Rev Physiol* 1983; 27: 99-145.
- (7) Money J, Ehrhardt AA. *Man and woman, boy and girl*. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1972.
- (8) Money J. *The Destroying Angel*. Buffalo (Nueva York): Prometheus Books, 1985.
- (9) Money J. Commentary: Current status of sex research. *J Psychol Human Sex* 1988; 1: 5-15.
- (10) Money J. *Gay, straight and in-between*. Nueva York, Oxford: Oxford University Press, 1988.
- (11) Swaab DF, Gooren LJG, Hofman MA. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Progress Brain Res* 1992; 93: 205-219.
- (12) Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJG *et al*. A sex difference in the human brain and its relation to transexuality. *Nature* 1995; 378: 68-70.

Sex reversal

LUIS IZQUIERDO LÓPEZ

Desde los inicios de los estudios citogenéticos en humanos se reconoció el papel primordial del cromosoma Y en la diferenciación sexual (10). La presencia o ausencia de este cromosoma determinaba la apariencia masculina o femenina de su portador.

Así, en el síndrome de Klinefelter (46,XXY) la diferenciación de la gónada embrionaria era hacia testículo, a pesar de la presencia de dos cromosomas X, y, por el contrario, en el síndrome de Turner (45X0) la apariencia de los pacientes era femenina pues la ausencia del cromosoma Y lo determinaba a pesar de la presencia de tan sólo un cromosoma X.

La descripción poco tiempo después de la existencia de varones con cariotipo 46,XX hizo dudar de la necesidad de un cromosoma Y íntegro para la diferenciación testicular.

La similitud en el cuadro clínico de estos pacientes con el síndrome de Klinefelter llevó a Ferguson-Smith (6) a proponer la hipótesis de la existencia de un intercambio entre el material cromosómico de los brazos cortos del cromosoma Y y del X paterno como origen de estos pacientes.

La zona distal de los brazos cortos de los cromosomas X e Y se conoce como región pseudoautosómica, debido a su apareamiento en la meiosis masculina, igual al que se produce entre los cromosomas homólogos autosómicos (no sexuales).

En la región pseudoautosómica de los cromosomas X e Y se produciría un trasvase de material genético del Y al X durante la meiosis paterna. La presencia de esta translocación X-Y en varones XX o en hermafroditas verdaderos explicaría su desarrollo testicular.

Cerca de 20 años después, mediante la utilización de sondas de ADN se confirmó esta hipótesis.

Estas sondas con secuencias específicas del cromosoma Y detectaron la presencia de fragmentos de este cromosoma en uno de los cromosomas X de varios varones XX.

Utilizando cada vez sondas con regiones más pequeñas de los brazos cortos del cromosoma Y presentes en diferentes varones XX, se consiguió localizar una

región (1A1) contigua a la zona pseudoautosómica en la que se propuso la existencia de un gen llamado TDF (*testis determining factor*) responsable de la masculinidad.

En esta región se identificó un gen llamado ZFY, presente en un varón XX y ausente en una mujer XY, el cual se propuso como candidato para el TDF. Sin embargo la presencia de un gen homólogo (ZFX) en el cromosoma X hizo desechar esta hipótesis.

Utilizando los mapas genéticos construidos para aislar el ZFY, finalmente el equipo del profesor Goodfellow (8) aisló el gen SRY (*sex determining region of Y chromosome*) y lo propuso como candidato a ser el TDF.

Éste era un gen conservado en mamíferos, y su homólogo en el ratón fue introducido en embriones XX de esta especie diferenciándose sus gónadas a testículos.

Además demostró la existencia de mutaciones de este gen en mujeres XY y su presencia en varones XX. Tras la publicación de estos trabajos se admitió que el gen responsable del TDF era el SRY.

La función del SRY en la determinación del sexo es, probablemente, mediante la activación del gen responsable de la sustancia inhibidora mulleriana (MIS) ya que, de acuerdo con los hallazgos de Haqq *et al.* (1994) (9), la expresión del SRY en líneas celulares de testículo embrionario inicia la transcripción de la MIS.

El gen SRY se ha detectado en la mayoría de los varones XX y actualmente, mediante la técnica de PCR (*polymerase chain reaction*), se detecta rutinariamente en los mismos.

Sin embargo, se ha demostrado que, si bien el gen SRY es necesario para el desarrollo testicular, es tan sólo un iniciador de este proceso y debe haber otros genes, seguramente regulados por él, también imprescindibles para la diferenciación gonadal normal.

Por ejemplo, en el hermafroditismo verdadero coexisten en la gónada estructuras testiculares y ováricas. En la mayoría de estos pacientes, el cariotipo es 46,XX o diversas formas de mosaicismo, mientras que rara vez su fórmula cromosómica es XY.

Generalmente, en estos pacientes, hermafroditas verdaderos, no se detectan secuencias del TDF o SRY. Este hecho, unido a la presencia de familias con varios miembros afectos, incluso la coexistencia en estas familias de varones XX (12), favorece la hipótesis de la existencia de otros genes en la cascada de la diferenciación gonadal, que podrían estar inactivados por una mutación, o bien que una mutación en un gen autosómico similar al SRY lo transformase en un productor de una proteína con parecido efecto a la producida por el SRY (quizá un gen del grupo SOX).

En estas familias el patrón de herencia puede ser autosómico dominante con penetrancia variable o dominante ligado al X. Si este último fuese el caso (dominante ligado al X), la presencia de los dos cuadros clínicos podría explicarse mediante la inactivación preferente del cromosoma X con las secuencias de Y.

Así como en el 80-90 por 100 de los casos de varones 46,XX se demuestra la presencia del gen SRY, por el contrario, en la otra forma de sex reversal, la disgenesia gonadal pura 46 XY (síndrome de Swyer), tan sólo en el 10-15 por 100 (14) de los casos se halla una mutación que afecta e inactiva al SRY.

Este 10-15 por 100 corresponde a mujeres 46,XY con disgenesia gonadal pura y no a otras formas de pseudohermafroditismo como los defectos enzimáticos (hiperplasia suprarrenal congénita) o de receptor (testículo feminizante).

Las mujeres con disgenesia gonadal pura 46,XY tienen al nacimiento la apariencia de mujeres normales, pero no desarrollan los caracteres sexuales secundarios al llegar a la pubertad. Presentan un amenorrea primaria y tienen cintillas gónadales.

Su estatura es normal y, excepto por la ausencia de caracteres sexuales secundarios y las cintillas gónadales, no presentan los estigmas del síndrome de Turner (45,X0).

Por el contrario, sí tienen un riesgo aumentado de padecer un gonadoblastoma debido a la presencia de la región distal de los brazos largos del cromosoma Y (Yqh) (5).

En el embrión con disgenesia gonadal XY, la gónada se desarrolla inicialmente como un ovario, pero existe una pérdida progresiva de células germinales y folículos que va siendo sustituida por tejido conjuntivo. Este proceso es debido a la ausencia de un segundo cromosoma X.

En el momento del nacimiento, la gónada está representada por una cintilla fibrosa ausente de cualquier actividad endocrina.

La baja incidencia de mujeres con disgenesia gonadal XY y mutaciones en el gen SRY indica que la mayoría de estos casos son atribuibles a una mutación o pérdida en otros genes implicados en la cascada de la diferenciación testicular iniciada por el SRY.

Estos genes distintos al SRY pueden localizarse en los autosomas o en cualquiera de los cromosomas sexuales.

La implicación de genes localizados en el cromosoma X se postuló debido a la existencia de familias con varios miembros afectos de disgenesia gonadal XY, en las que la transmisión de la enfermedad seguía un patrón ligado al X.

Además es conocido que una duplicación en la región cromosómica Xp21 provoca el nacimiento de polimalformados, así como reversión del sexo de varón a mujer XY, lo que localizó la búsqueda de genes implicados en la diferenciación sexual en esta zona (4).

Arn *et al.* (1994) (1) han estudiado una familia con dos mujeres XY hermanas de distinto padre, sin malformaciones congénitas asociadas, en las que han demostrado un pequeña duplicación en Xp21.2-p22.11 heredada de su madre. El estudio de esta familia y su comparación con otros casos de duplicación en esta región les ha llevado a proponer la existencia del gen SRVX (sex reversal X).

La duplicación o mutación que afecte a este gen (SRVX) bloquearía la diferenciación de la gónada embrionaria, a pesar de la presencia de un cromosoma Y con el gen SRY intacto. Es posible que esta alteración sea la responsable de varios casos de sex reversal XY en familias ligadas al cromosoma X.

Casi al mismo tiempo, el grupo del profesor Fraccaro (1994) (2) ha especificado aún más la zona donde se encuentra el SRVX en Xp21 a una región de 160kb mediante el estudio de 8 pacientes con sex reversal y duplicación de Xp21.

Este grupo ha propuesto la denominación de DSS (*dosage sensitive sex reversal*) para este gen, debido a que una doble dosis del mismo es suficiente para interrumpir en el normal desarrollo del testículo en presencia de un SRY intacto.

Por el contrario los varones afectos de una delección en el locus DSS no muestran reversión del sexo, lo que implica que este gen no tendría un papel fundamental en la diferenciación del testículo cuando existe una sola dosis (varones normales XY) o incluso cuando no existe ninguna (varones con delección de esta región).

Es interesante considerar que este gen SRVX o DSS está situado muy cerca del gen DAX-1. Mutaciones en el gen Dax-1 causan hipoplasia adrenal congénita y en otras ocasiones mutaciones en este mismo gen provocan hipogonadismo hipogonadotrófico no debido, seguramente, a la insuficiencia adrenal (12).

El papel del locus SRVX/DSS en la diferenciación sexual hay que entenderlo como una de las piezas que encajan en este mosaico de genes activadores y supresores que conducen a la diferenciación de la gónada a testículo u ovario.

Quizá, así como la presencia del SRY induce a la gónada a diferenciarse en testículo, la presencia del DSS con un efecto umbral (doble dosis) hace que la gónada embrionaria se diferencie a ovario.

La presencia de ambos, SRY y doble dosis de DSS, impediría la acción represora hacia la diferenciación ovárica del SRY, conduciendo a disgenesia gonadal y fenotípico de mujer sex reversal.

La existencia de síndromes polimalformativos con reversión del sexo de varón a mujer XY y anomalías cromosómicas asociadas ha llevado a postular la localización de otros genes autosómicos implicados en la diferenciación sexual. Deleciones en los brazos cortos del cromosoma 9 (9p) (3), en la región terminal de los brazos largos del cromosoma 10 (15), y delecciones o translocaciones en 17q23.

En este último caso, gracias al estudio de pacientes afectos de displasia campomélica, enfermedad malformativa ósea que frecuentemente se asocia a sex reversal XY, se consiguió aislar un gen SOX 9, muy similar al SRY.

Mutaciones en este gen SOX 9 dan lugar a displasia campomelica y sex reversal XY (7).

El gen SOX 9 pertenece a una familia de genes llamada SOX por tener las proteínas que transcriben un dominio de unión al DNA y pertenecer al grupo de proteínas de alta movilidad (HMG). La región del gen que transcribe este dominio se denomina *HMG box* y está presente en el gen SRY (*SRY box-related (SOX) sequences*). Se han aislado unas cuantas proteínas SOX, y las que se han caracterizado, SOX4 y SOX11, actúan regulando la expresión de otros genes mediante su unión al DNA.

El gen SOX 11 parece tener un importante papel en el desarrollo del sistema nervioso (10), y el gen SOX4 es un activador transcripcional en linfocitos.

Por tanto, parece claro que el SOX9 interviene tanto en el desarrollo del esqueleto como en la diferenciación sexual mediante la activación o represión de otros genes más arriba o abajo del SRY en la cascada de genes que controlan el desarrollo de la gónada embrionaria.

Es curioso señalar la similitud entre la actuación del gen SOX9 y el DSS o SRVX. Ambos genes parecen actuar según un esquema de dosis-efecto. Ya lo hemos explicado antes con referencia al DSS/SRVX, y hay que remarcar que para que un paciente presente displasia campomelica y sex reversal es necesaria tan sólo la inactivación de uno de los dos genes SOX9 (cada uno en un uno de los dos cromosomas 17) y que, por tanto, seguramente, para la diferenciación normal del testículo hace falta una doble dosis del gen SOX9.

En resumen, hemos visto cómo de los planteamientos iniciales hace 30 años de presencia de cromosoma Y, diferenciación a testículo, ausencia del Y fenotipo de mujer, empezamos a vislumbrar que la diferenciación de la gónada embrionaria tanto a testículo como a ovario es un complicado mecanismo de «relojería genética» en la que el SRY activaría otros genes como el MIS o el SOX9 (SRA-1), mientras que el SRVX/DSS inhibirían la vía de diferenciación a varón, bien reprimiendo el SRY o bien activando la expresión de otros genes necesarios para la diferenciación ovárica.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Arn *et al.* SRVX, a sex reversing locus in Xp21.2-p22.11. *Hum Genet* 1994; 93: 389-393.
- (2) Bardoni *et al.* A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nature genet* 1994; 7: 497-501.
- (3) Bennett C *et al.* Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet* 1993; 30: 518-520.
- (4) Bernstein *et al.* Female phenotype and multiple abnormalities in sibs with a Y chromosome and partial X chromosome duplication: H-Y antigen and Xg blood groups findings. *J Med Genet* 1980; 17: 291-300.
- (5) De Arce *et al.* Further evidence consistent with Yqh as an indicator of risk of gonadal blastema in Y-bearing mosaic Turner Syndrome. *Clin Genet* 1992; 41: 28-32.
- (6) Ferguson-Smith *et al.* X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966; //:1953-1956.
- (7) Foster *et al.* *Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene*. 1994.
- (8) Goodfellow *et al.* A gene from the human sex determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-244.
- (9) Haqq *et al.* Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of Müllerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 1994; 266: 1494-1500.
- (10) Jacobs, Strong. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature* 1959; 183: 302-303.
- (11) Jay *et al.* The Human SOX11 gene: cloning, chromosomal assignment and tissue expression. *Genomics* 1995; 29: 541-545.
- (12) Kuhle *et al.* Familial true hermaphroditism: paternal and maternal transmission of true hermaphroditism (46,XX) and XX maleness in the absence of Y chromosomal sequences. *Hum Genet* 1993; 92: 571-576.
- (13) Muscatelli F *et al.* Mutations in the Dax-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 1994; 372(6507): 672-676.
- (14) Pivnick *et al.* Mutations in the conserved domain of SRY are uncommon in XY gonadal dysgenesis. *Hum Genet* 1992; 90: 308-310.
- (15) Wilkie A *et al.* Terminal deletions 10q and sex reversal. *Am J Med Genet* 1993; 46: 597-600.

Hermafroditismo verdadero

ALBERTO SALAMANCA, FRANCISCO NOGALES

El hallazgo que define al hermafroditismo verdadero es la presencia de tejidos ovárico y testicular en un mismo sujeto (Fig. 22.1). Esta coexistencia puede tener lugar en individuos fenotípicamente femeninos, masculinos o que presenten un distinto grado de ambigüedad sexual. Históricamente el concepto es relativamente reciente, habiéndose atravesado hasta su adquisición, por períodos de una credulidad absoluta en el fenómeno, con implicaciones más allá de la realidad, y por otros de la más rotunda negación.

Para Gregorio Marañón (1887-1960), imbuido de la imperante medicina germánica de principios de siglo que establecía que el hombre integral (*Vollman*) y la hembra integral (*Vollweib*) eran hallazgos casi tan raros como los auténticos hermafroditas, «la excepcionalidad del hermafroditismo (...) no depende de la existencia de la bisexualidad, que es un fenómeno general, sino simplemente de la intensidad que en él alcanza la bisexualidad» (13).

El primer caso histológicamente comprobado se debe, en nuestro país, a Recasens (19). Poco después se incorporaron los descritos por Botella y Nogales (4), observaciones que surgieron de la Clínica Universitaria de Madrid.

DE ANDRÓGINOS Y HERMAFRODITAS

El nacimiento de seres de sexo ambiguo y la mudanza (*sic*) de sexo a lo largo de la vida postnatal ha llamado siempre la atención de médicos y profanos. Un sexo indeterminado se interpretaba como una anomalía monstruosa: «Salen también de dos naturas los que por ello se diz hermafroditos y llamarán antiguamente andróginos, tenidos por monstruos...» (18).

El término hermafrodita englobaba a los seres que, en posesión de los dos sexos, podían fecundarse a sí mismos y que constituían el auténtico paradigma de los hermafroditas, los «*másculo-faeminos* los cuales se toman ansi mesmos», o bien, desempeñar alternativamente las funciones de uno y otro sexo en el acto de la reproducción:

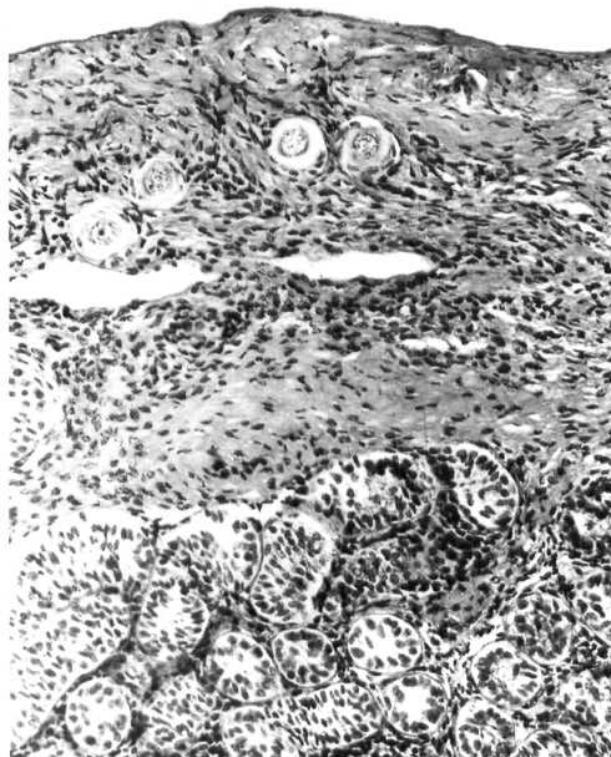
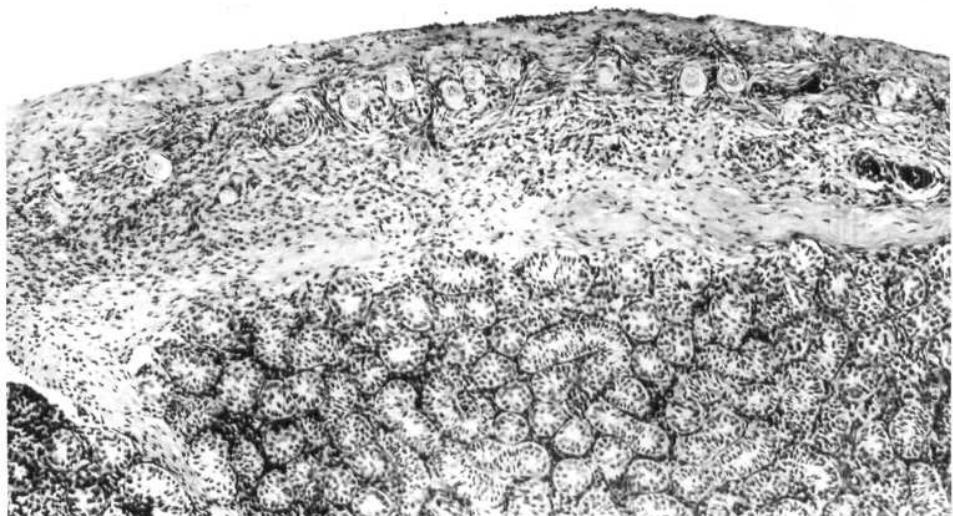
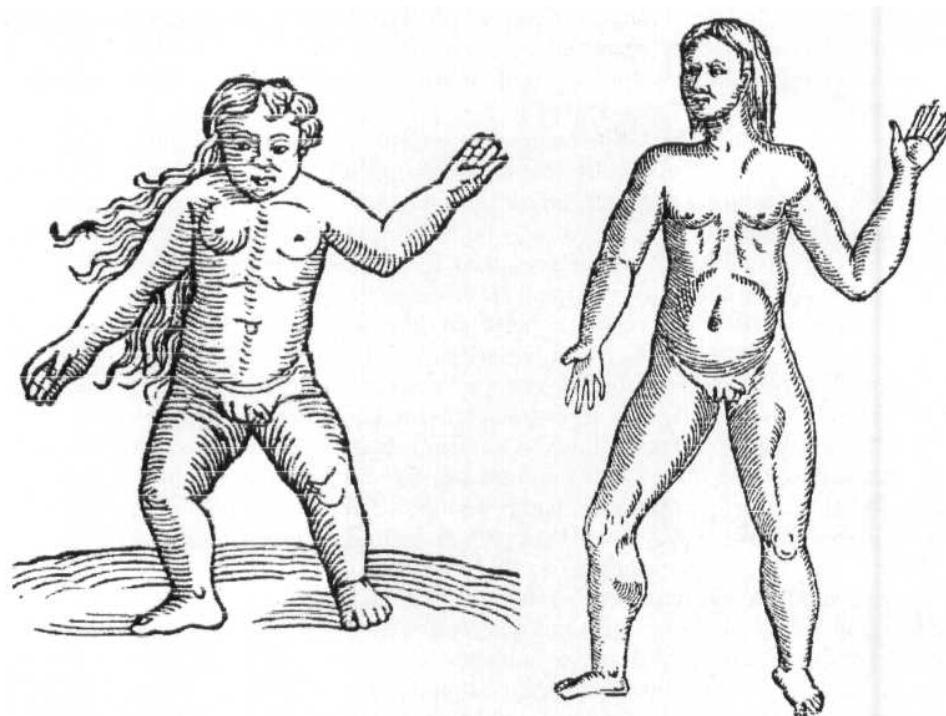


Figura 22.1. Recién nacido. *Ovoteste* con coexistencia de una cortical ovárica, con folículos primordiales y algunos evolutivos, y tejido testicular en la zona medular.

«Hay en otra isla unos hombres y mujeres que se tienen en uno pegados, y no tienen más de una teta. E tienen miembros de hombre y de mujer cada uno dellos; y usan de aquel que quieren, y el que para como mujer, aquel se empreña y pare hijos.»(12) (Figs. 22.2 y 22.3).

El sexo «legal» influye en gran medida en la orientación sexual, ya que desde la perspectiva de la identificación sexual del individuo es decisiva su educación como uno u otro sexo (*sex of rearing*) en los primeros años de vida. El abate Lorenzo Hervás y Panduro (1735—1809) indica que: «sucede freqüentemente, que está confuso el sexo del infante por causa de algunas excrescencias carnosas, u otras señales accidentales que más comúnmente se suelen encontrar en las mujeres (...) Si el sexo del infante no está claro, convendrá vestirle con hábitos talares hasta que aparezcan señales claras de un sexo determinado» (7).

Pero los hermafroditismos presentan una evolución en «dos tiempos»: es necesario el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, durante la pubertad, para que la anomalía adquiera el «rango» de monstruosidad. Este desarrollo latente explicaría la súbita «mudanza» de sexo, desde luego junto a otros casos debidos a un descenso «brusco» de los testículos a las bolsas escrotales bífidas y algunos documentados como de prolapsio genital. Las crónicas están llenas de tales acontecimientos.



Figuras 22.2 y 22.3 *Androginae* de Conrado Lycosthenes (*Prodigiorum ac Ostentorum Chro-nicon*. Basileae: Henricum Petri, 1557, pág. 5). *Hermafrodita hombre y mujer* de Ambroise Paré (*Monstruos y prodigios*). Madrid: Siruela, 1993, pág. 39).

Michel de Montaigne (1533-1592), en un viaje realizado en 1580 a Vitry-le-François, afirma que pudo ver a un hombre al que el obispo de Soissons había llamado Germain en la confirmación, y que todos los habitantes del lugar habían visto y conocido como doncella llamada Marie hasta la edad de veintidós años. «Alacer -escribe que le contó- un esfuerzo saltando, nacieron sus miembros viriles, y aún acostumbran a cantar las mozas de allí una canción con la que aconsejan entre ellas no dar grandes zancadas, no vayan a volverse mozos como Marie Germain» (15).

Como afirma Juan Huarte de San Juan (1529-1589) en su *Examen de Ingenios*: «Y que se hayan vuelto mugeres en hombres después de nacidas, ya no se espanta el vulgo de oírlo; porque fuera de lo que cuentan por verdad muchos antiguos, es cosa que ha acontecido en España muy pocos años ha» (8). Otro médico español del siglo xvi, Pedro de Peramato, en la VIII parte de su obra, en la que trata de «las partes que suelen salir de más o de menos al acto de nacer» señala que «hay recién nacidos que traen el sexo viril oculto al interior, y parecen hembras hasta que con la edad les sale fuera; lo cual refiere Plinio y hace pocos años ocurrió en Córdoba» (17). En las obras de los antiguos autores que se ocupaban de monstruosidades se atribuía tal repentino cambio por la tendencia de la naturaleza «hacia la perfección de sus obras». Para el ya citado Huarte las cosas eran sencillas: «Y es que el hombre, aunque nos parece de la compostura que vemos, no difiere de la mujer, según dice Galeno, más que en tener los miembros genitales fuera del cuerpo» (9). La anatomía del tracto reproductor femenino era interpretada según Galeno por analogía con la del varón, de manera que el útero correspondía al escroto, el cuello uterino al pene y la vagina al prepucio, lo que explica las aseveraciones de Huarte.

Las implicaciones legales de muchos de estos casos quedan ejemplificadas en el caso relatado por Antonio de Torquemada (1507 o 1508-1569) en *Jardín de flores curiosas*: «...a lo que he oído, en Burgos dieron a escoger a una (mujer con dos naturas) que usase de la natura que quisiese y no de la otra, so pena de muerte; y ella escogió la de mujer, y después se averiguó usar secretamente de la de hombre y hacer grandes maleficios debajo de esta cautela, y fue quemada por ello» (23).

Aparte de «matronas casadas, expertas *in opere nuptiale*», el diagnóstico, como señala el ilustre cirujano francés Ambroise Paré (1510-1590), habitualmente se dejaba en manos de «médicos y cirujanos experimentados y entendidos (que) pueden discernir si los hermafroditas son más aptos para ostentar y utilizar un sexo u otro, o los dos, o ninguno en absoluto. Y tal cosa se determinará por las partes genitales, si el sexo femenino es de dimensiones apropiadas para recibir la verga viril, y si por él manan reglas (...) en cuanto a las partes genitales que corresponden al hombre (...) hay que examinar si la verga viril está bien proporcionada en grosor y largura, si se yergue y si de ella mana el semen...» (16).

Las primeras clasificaciones en torno al hermafroditismo se basaban en la consideración de las funciones generadoras. Ambroise Paré (16) ordenaba a los hermafroditas en cuatro grupos según se tratara de seres «fisiológicamente» masculinos, femeninos, impotentes (incapaces) o dotados de una doble aptitud generadora. Las clasificaciones más modernas y que han perdurado hasta la actualidad se apoyan en las diferencias relativas a la composición anatómica. El autor de quien parte la división es Johann Friedrich Meckel (1781-1833) que contempla dos grupos: hermafroditismo con «conservación del número de partes», falso o pseudoherma-

froditismo y, por otro lado, el hermafroditismo con «aumento del número de par tes», real o verdadero.

En la etiología del hermafroditismo, las teorías habían oscilado entre los que creían encontrarla en la íntima unión de dos individuos de sexo opuesto, para los que la fábula de Salmacis y Hermafrodita representaría el emblema perfecto de la producción fisiopatológica; el recurso de los que veían la reunión de los dos sexos en nuestro primer padre: Adán era un varón con potencialidad bisexual, idea herética condenada por el Papa Inocencio III; la doctrina aristotélica, esbozada por Empédocles, de lo cálido y seco, varón, y lo frío y húmedo, hembra; los que la buscaban en la igualdad de la energía generadora de la semilla de ambos padres; y, desde luego, la influencia astrológica: la conjunción de dos planetas, particularmente Venus y Mercurio, claro. Sin embargo, queremos resaltar la hipótesis, que arranca de Alcmeón de Cretona en el siglo VI a.C. y recogida por Hipócrates, de la diferenciación sexual asociando una determinada localización de procedencia del semen o del germen intrauterinamente: varón-derecha, hembra-izquierda y hermafrodita-centro.

DE LOS ASPECTOS GENÉTICOS

El cariotipo más común en el hermafroditismo verdadero es el femenino normal, en un 60 por 100 de los casos (96 por 100 en los pacientes descritos en África). El más infrecuente, por el contrario, el masculino normal, en el 10 por 100. Los mosaicismos representan el 30 por 100 restante (40 por 100 en Europa y 20 por 100 en Norteamérica)(10). De estos últimos, 46 XX/46 XY, 46 XY/47 XXY, 45 X/46 XY, aunque existen casos descritos hasta con cuádruple mosaicismo (45 X/46 XX/46 XY/47 XXY) (3). Los pacientes con cromosoma Y tienen entre dos y tres veces más posibilidades de poseer testículo en oposición a *ovotestis*.

Genes específicos del cromosoma Y (como el *sex-determining region* en el brazo corto de Y -SRY-, formando parte del factor de determinación testicular) han sido detectados en algunos casos de hermafroditismo verdadero con cariotipo 46 XX, lo que sugiere una evidencia en la etiología y el desarrollo de este hermafroditismo (21, 6), aunque para algunos autores (14) sólo un 10 por 100 de los hermafroditismos verdaderos serían positivos para la secuencia de ADN de Y, incluyendo el SRY, habiéndose sugerido la posibilidad de un mecanismo autosómico o pseudoautosómico (1) con penetrancia incompleta (11).

Ninguno de los dos mecanismos alternativos propuestos, la translocación de material que incluya el *testicular determination factor* -TDF- del cromosoma Y al X, o la mutación autosómica dominante que permita la determinación testicular en ausencia de TDF, han podido ser demostradas fehacientemente en todos los casos, por lo que, en conclusión, el hermafroditismo verdadero con cariotipo 46 XX constituye una condición genéticamente heterogénea (2) en la que probablemente influyan múltiples genes (22).

DE LAS PRESENTACIONES CLÍNICAS

El fenotipo de los individuos afectados por un hermafroditismo verdadero puede variar entre masculino o femenino normal y distintos grados de ambigüedad sexual.

Los hallazgos vendrán también determinados por la edad del paciente en el momento del diagnóstico. Cada vez son menos frecuentes los diagnósticos en la adolescencia, a raíz del estudio de una ginecomastia en los fenotípicamente varones, o de una amenorrea o ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios en los fenotípicamente hembras.

En la serie de van Niekerk y Retief (24), un 75 por 100 de los pacientes fueron catalogados de varones y el restante 25 por 100 de hembras. Algunos pacientes, no obstante, menstrúan espontáneamente, habiéndose descrito embarazos en alguno de ellos. También han sido descritas hematurias periódicas en pacientes fenotípicamente masculinos debidas a la menstruación cuando hay una persistencia del seno urogenital. Pueden existir descargas seminales tras la estimulación fálica, aunque a menudo no existe espermatogénesis en el testículo histológicamente inmaduro. Entre los 283 casos recogidos por Krob, Braun y Kuhnle (10) tan sólo uno era aparentemente padre de un hijo, frente a los 21 casos de embarazos registrados entre los fenotípicamente femeninos.

Los diagnósticos precoces en el estudio de estados intersexuales son cada vez más frecuentes, permitiendo su reconocimiento en recién nacidos con genitales ambiguos, habitualmente con pene hipoplásico o clítoris hipertrófico, y vagina normal o rudimentaria.

Cuando aparecen genitales externos asimétricos, lo que tiene lugar casi en un 75 por 100 de los casos, el hallazgo más frecuente es un repliegue labioescrotal (60 por 100) frente a un auténtico hemiescroto (15 por 100). Si se trata de un hemiescroto, de características prácticamente normales, contiene frecuentemente un testículo.

El examen clínico debe incluir métodos no invasivos, como la ecografía que puede demostrar imágenes muy sugerentes de *ovotestes*, en el contexto de un testículo de tamaño normal con ecos difusamente heterogéneos y un patrón multiquistico propio de un parénquima ovárico (5). Debe enfatizarse también la necesidad de un examen histeroscópico y de la evaluación funcional de las gónadas mediante estimulación hormonal (20).

SOBRE LA ANATOMÍA PATOLÓGICA Y LA LOCALIZACIÓN DE LAS GÓNADAS

Para calificar al tejido gonadal como ovárico deben identificarse estructuras folículares, mientras que es necesario el hallazgo de tubos seminíferos para la clasificación como testículo. En los hermafroditas verdaderos las gónadas pueden ser ovario y testículo separados o bien ambas estructuras gonadales combinadas en *ovotestes* (Fig. 22.1), lo que sin duda constituye la más frecuente forma de presentación, alcanzando un 44,4 por 100 entre 568 gónadas en el metaanálisis de Krob, Braun y Kuhnle (10).

Las gónadas con tejido testicular, por lo general descrito como histológicamente inmaduro, son más frecuentes en el lado derecho del cuerpo, mientras que las de tejido ovárico puro son más comunes en la izquierda. Es imposible no asociar este hallazgo a la descabellada teoría de Alcmeón e Hipócrates.

La localización intra o extraabdominal está igualmente influenciada por el tipo y cantidad de tejido gonadal presente. Cuando se trata de tejido ovárico puro, o pro-

porciones mayores de ovario sobre testículo, las probabilidades de situación intraabdominal son mayores. Cuando las cantidades son equivalentes, es frecuente la localización en el canal inguinal. Cuando el tejido es testicular, la gónada reside por lo general en el escroto, aunque existen casos documentados en el anillo y región inguinal y, también, intraabdominales.

De modo similar se encuentra determinada la naturaleza del órgano genital situado en la inmediación de la gónada, de modo que si se trata de un ovario se encontrará una trompa adyacente, y si es un testículo, un epidídimo o vaso deferente. En el caso de un *ovotestes* se encontrarán estructuras müllerianas o wolffianas, nunca ambas. En estas oportunidades, además, las estructuras müllerianas aparecen frecuentemente afuncionales (imperforación tubárica, ausencia o hipoplasia uterina).

La incidencia de tumores gonadales en los hermafroditas verdaderos alcanza el 4,6 por 100 en la serie de Krob, Braun y Kuhnle (10). Disgerminoma y gonadoblastoma son los tipos más frecuentemente comunicados.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abbas NE, Toublanc JE, Boucekkine C *et al.* A possible common origin of «Y-negative» human XX males and XX true hermaphrodites. *Hum Genet* 1990; 84: 356-360.
- (2) Berkovitz GD, Fechner PY, Marcantonio SM *et al.* The role of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in the etiology of 46,XX true hermaphroditism. *Hum Genet* 1992; 88: 411-416.
- (3) Borghi A, Papi L, Bigozzi U *et al.* True hermaphroditism: a new case with complex mosaicism. *Genet Couns* 1990; 1: 81-88.
- (4) Botella Llusiá J. El hermafroditismo verdadero. *Acta Ginecol* 1996; 17: 279.
- (5) Eberenz W, Rosenberg HK, Moshang T *et al.* True hermaphroditism: sonographic demonstration of ovotestes. *Radiology* 1991; 779: 429-431.
- (6) Fechner PY, Rosenberg C, Stetten G *et al.* Nonrandom inactivation of the Y-bearing X chromosome in a 46,XX individual: evidence for the etiology of 46,XX true hermaphroditism. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 66: 22-26.
- (7) Hervás, Panduro L. *Historia de la vida del hombre*. Tomo I. Madrid: Aznar, 1789; 188-189.
- (8) Huarte de San Juan J. *Examen de ingenios, para las ciencias*. Baeza: Juan Baptista de Montoya. [Madrid: Cátedra, 1989; 609.]
- (9) Huarte de San Juan J. *Opus cit*, 1575; 608.
- (10) Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 2-10.
- (11) Kuhnle U, Schwarz HP, Lohrs U *et al.* Familial true hermaphroditism: paternal and maternal transmission of true hermaphroditism (46,XX) and XX maleness in the absence of Y-chromosomal sequences. *Hum Genet* 1993; 92: 571-576.
- (12) Mandeville J de. *Libro de las maravillas del mundo*. Valencia, 1524. [Madrid: Visor, 1984; 132.1]
- (13) Marañón G. *La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales*. 2.^a ed. Madrid: J. Morata, 1930; 80.
- (14) McElreavey K, Rappaport R, Vilain E *et al.* A minority of 46,XX true hermaphrodites are positive for the Y-DNA sequence including SRY. *Hum Genet*, 1992; 90: 121-125.
- (15) Montaigne M de. *Essais*. Paris, 1588. [Ensayos. Madrid: Cátedra, 1992, tomo I; 144.]

- (16) Paré A. *Des monstres et prodiges*. Paris, 1575. [*Monstruos y prodigios*. Madrid: Siruela, 1993; 37-38.]
- (17) Peramato P de. *Liber de Facultatibus nostrum corpus dispensatibus... Pueri & puerperae régimen...* Sanlvcar de Barrameda, 1575; fol. 124 r.
- (18) Plinio Segundo C. *Historia Natural*. Trasladada y anotada por el doctor Francisco Hernández. (Universidad Nacional de México, 1966; 310.)
- (19) Recasens S. *Rev Esp Obstet Ginec* 1929; (Valladolid) 14: p.321. *Apud* Marañón G, *op. cit.*
- (20) Shima H, Okamoto E, Uematsu K *et al*. True hermaphroditism: pre- and postoperative evaluation of gonadal function and the necessity of endoscopic examination for the search of cervix uteri at an early stage of diagnosis. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 495-502.
- (21) Tanoue A, Nakamura T, Endo F *et al*. Sex-determining régión Y (SRY) in a patient with 46,XX true hermaphroditism. *Jpn J Hum Genet* 1992; 37: 311-320.
- (22) Tho SP, Layman LC, Landos KD *et al*. Absence of the testicular determining factor gene SRY in XX true hermaphrodites and presence of this locus in most subjects with gonadal dysgenesis caused by Y aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 767: 1794-1802.
- (23) Torquemada A de. *Jardín de Flores Curiosas*. Salamanca: luan Baptista de Terranoua, 1570. [Madrid: Soc. Bibliof. Español, 1943; 22.]
- (24) Van Niekerk WA, Retief Ae. The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet* 1981; 58: 117-122.

Síndrome adrenogenital

HÉCTOR F. ESCOBAR MORREAL

INTRODUCCIÓN

El término síndrome adrenogenital engloba una serie de procesos en los cuales la función reproductiva se altera como consecuencia de una alteración primaria de la secreción de esteroides sexuales en la glándula suprarrenal. Estos procesos son las hiperplasias suprarrenales congénitas, más frecuentes, y los tumores suprarrenales productores de andrógenos o estrógenos, que pueden considerarse excepcionales por su rareza.

HIPERPLASIAS SUPRARRENALES CONGÉNITAS

Las hiperplasias suprarrenales congénitas se deben a defectos hereditarios autosómicos recesivos que afectan a diversas enzimas de la síntesis de esteroides suprarrenales, representada en la Figura 23.1. El mecanismo fisiopatológico es común a todas ellas: el déficit enzimático causa una reducción, más o menos marcada, en la secreción de cortisol, con el consiguiente incremento compensador de la secreción de adrenocorticotropina (ACTH). El aumento en la secreción de ACTH da lugar, por un lado, a un exceso en la secreción de los precursores esteroideos anteriores al bloqueo enzimático, los cuales pueden ser desviados hacia la producción de andrógenos y/o mineralocorticoides, resultando en síndromes de hiperandrogenismo y desbalance en el metabolismo del sodio, hipertensión o hipoandrogenismo. Por otra parte, el exceso de ACTH da lugar a la hiperplasia cortical suprarrenal que da nombre a la enfermedad. Algunos de los defectos enzimáticos afectan también a la esteroidogénesis gonadal, dando lugar a hipogonadismo.

Las hiperplasias suprarrenales se clasifican según su gravedad en clásicas, cuando el defecto enzimático es casi completo, y no clásicas, cuando el defecto es leve. Estas últimas suelen manifestarse más tarde durante la vida del enfermo. Los defectos enzimáticos que pueden dar lugar a una hiperplasia suprarrenal congénita se recogen en la Tabla 23.1. De todos ellos, el más frecuente es el déficit de 21 hidroxilasa (49).

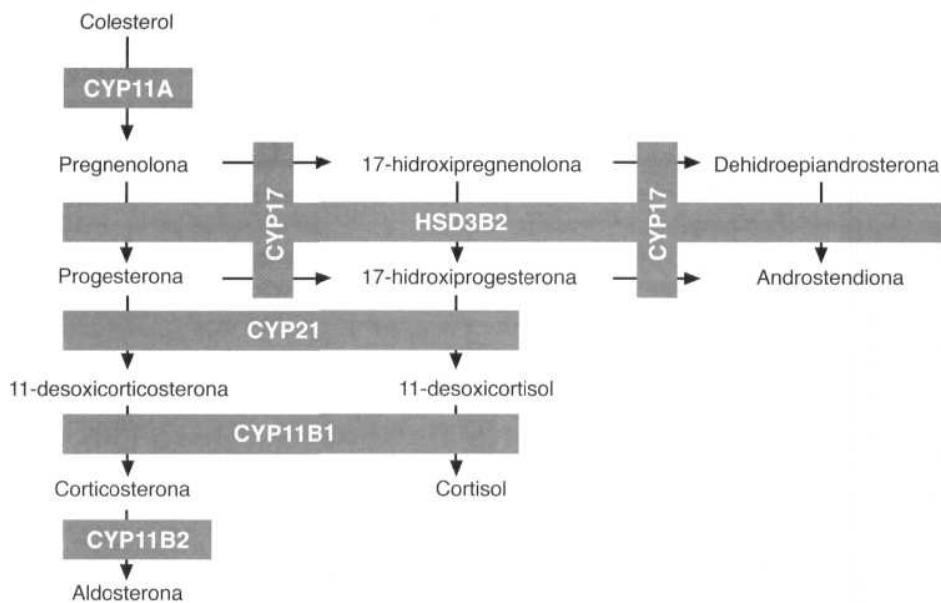


Figura 23.1. Biosíntesis de los esteroides suprarrenales a partir de colesterol (CYP11A, colesterol desmolasa; CYP17, 17-hidroxilasa; HSD3B2, 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa; CYP21, 21-hidroxilasa; CYP11B1, 11 β -hidroxilasa; CYP11B2, aldosterona sintetasa).

Formas clásicas

Déficit de 21-hidroxilasa

La 21-hidroxilasa, P450c21a, o CYP21, es una enzima dependiente del citocromo P450 que se expresa en la corteza suprarrenal, catalizando el paso de 17-hidroxiprogesterona a 11-desoxicortisol en la síntesis de cortisol (Fig. 23.1). Cuando su actividad disminuye, el aumento compensador de la secreción de ACTH en respuesta a la menor secreción de cortisol hace que se acumulen precursores 17-hidroxilados, que son metabolizados en andrógenos.

La forma clásica de déficit de 21-hidroxilasa ocurre en 1 de cada 5.000 a 15.000 nacimientos aproximadamente (48). En niñas, el exceso androgénico prenatal masculiniza los genitales externos femeninos, de forma que al nacimiento existe ambigüedad sexual en grado variable, desde clitoromegalia en los casos más leves, hasta uretra peneana en los más graves, afortunadamente poco frecuentes. El grado de masculinización depende del momento del desarrollo embrionario en que se inició el exceso de andrógenos: un exceso androgénico precoz, entre las semanas 7 y 12 de gestación, puede masculinizar completamente al feto, mientras que un exceso tardío, entre las 18 y 20 semanas, tan sólo producirá una discreta ambigüedad (70). Por el contrario, la clitoromegalia depende más de la cantidad de andrógenos que del momento en que el exceso androgénico aparece (70).

Los genitales internos en fetos femeninos son normales. La regresión de los conductos müllerianos que ocurre normalmente durante la vida embrionaria en el varón

Tabla 23.1
CLASIFICACIÓN Y CARACTÉRISTICAS DE LAS HIPERPLASIAS SUPRARRENALES CONGÉNITAS

DÉFICIT	SÍNDROME SEXUAL	AMBIGÜEDAD POSTNATAL	VIRILIZACIÓN	ALDOSTERONISMO	AUMENTO DE*:	DISMINUCIÓN DE:	ENZIMA GEN AFECTADO	CROMOSOMA /
21 α -hidroxilasa	Pérdida de sal	Niñas	Si	Hipo	17-OHP, $\Delta 4$ -A	Aldo, F	P450c21	6p / CYP21B
	Virilizante simple	Niñas	Si	Normo	17-OHP, $\Delta 4$ -A	F	P450c21	6p / CYP21B
	No clásica	No	Si	Normo	17-OHP, $\Delta 4$ -A	-	P450c21	6p / CYP21B
11 β -hidroxilasa	Clásica	Niñas	Si	Hiper	S, DOC	F ± Aldo	P450c11	8q / CYP11B1
	No clásica	No	Si	Normo	S ± DOC	-	P450c11	8q / CYP11B1
Aldosterona sintetasa	Pérdida de sal	No	No	Hipo	18OHcorticosterona	Aldo	P450c11	8q / CYP11B2
3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa	Clásica	Varones	Si	Hipo	DHEA, 17OHProg	Aldo, T, F.	3 β -HSD	1p / HSD3B2
	No clásica	No	Si	Normo	DHEA, 17OHProg	-	3 β -HSD	1p / HSD3B2
17-hidroxilasa	-	Varones	No	Hiper	DOC, corticosterona	F, T	P450c17	10q/CYP17
	-	Varones	No	Normo	-	CHEA, T, $\Delta 4$ -A	P450c17	10q/CYP17
Colesterol desmolasa	Hiperplasia lipoide	Varones	No	Hipo	-	Todos	P450scc	15q/ ζ ?

* Abreviaturas: F, cortisol; S, 11-desoxicortisol; 17OHP, 17-hidroxiprogesterona; 17OHPreg, 17-hidroxipregnolona; $\Delta 4$ -A, androstendiona; DHEA, dehidroepiandrosterona, DOC, desoxicorticosterona; 18OHcorticosterona, 18-hidrocorticosterona; T, testosterona; Aldo, aldosterona.

se debe a la acción de un factor no esteroideo glicoproteico, denominado hormona antimülleriana (27), producido por las células de Sertoli testiculares a partir de la 6.^a o 7.^a semana del desarrollo fetal. Al no secretarse hormona antimülleriana, las trompas de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina se desarrollan normalmente, por lo que se deben corregir las anomalías en los genitales externos, y asignar un sexo femenino, ya que la fertilidad es posible con un tratamiento adecuado.

Tras el nacimiento, el exceso androgénico se manifiesta en ambos sexos por aceleración del crecimiento somático, edad ósea avanzada a partir de los 2 años de edad, cierre precoz epifisario y reducción de la talla final (49, 70). En niñas aparecen, además, síntomas de hiperandrogenismo -pubarquia prematura, hirsutismo, alopecia...- y tras la pubertad, además de amenorrea primaria (70) o secundaria, pueden desarrollar un síndrome de ovario poliquístico típico (24). Dada la ausencia de anomalías genitales al nacimiento, el diagnóstico en varones suele ser más tardío, cuando se acelera el crecimiento y aparece vello sexual precozmente (49), alrededor de los 2 a 4 años de edad (70). El tamaño testicular permanece prepupal, permitiendo distinguir el cuadro de una pubertad precoz central verdadera (43). El exceso androgénico suprarrenal continuado puede reducir la secreción de gonadotrofinas en varones puberales, interfiriendo con la maduración testicular y comprometiendo la fertilidad (49).

Cerca de las tres cuartas partes de los enfermos presentan, además, síntomas y signos derivados de la reducción en la síntesis de aldosterona. Estas formas se denominan *formas perdedoras de sal*, y cursan con hiponatremia e hipopotasemia, aumento en la concentración urinaria de sodio, concentraciones plasmáticas y urinarias de aldosterona bajas, y actividad renina plasmática elevada (49). El cuadro clínico puede desembocar en una crisis suprarrenal manifiesta, con hipovolemia, *shock* y muerte, si no se reconoce y trata a tiempo. La crisis suprarrenal suele aparecer a los 5-15 días de vida y, dado que no son reconocidos al no presentar ambigüedad sexual, es más frecuente en varones. Más aún, el cuadro puede ser confundido con síndromes gripales, gastroenteritis, estenosis pilórica, etc., y el no diagnóstico de este cuadro a vida o muerte justifica la mayor preponderancia de niñas sobre niños en prácticamente todas las series publicadas (43). Sin embargo, dado que el recién nacido normal ya es relativamente mineralocorticoide-resistente *per se*, la repercusión del defecto en la biosíntesis de aldosterona puede aliviarse con la edad (72), por lo que conviene monitorizar los requerimientos de mineralocorticoides midiendo la actividad de renina plasmática (49).

Los pacientes que no presentan pérdida de sal se conocen como *formas virilizantes simples*, y constituyen la cuarta parte de los casos aproximadamente. La presencia o no de pérdida de sal indica, en definitiva, una actividad enzimática más reducida que en las formas virilizantes simples, en las que también existe un cierto déficit de mineralocorticoides. El grado de defecto en la síntesis de mineralocorticoides suele ser constante en las familias afectadas, aunque se han descrito discordancias entre hermanos en varias familias en cuanto a la pérdida de sal y en la capacidad de síntesis de aldosterona (68, 72).

El diagnóstico de la forma clásica de déficit de 21-hidroxilasa puede hacerse en el nacimiento en presencia de ambigüedad sexual, ante la presencia de crisis suprarrenal, o mediante programas de detección precoz neonatal, confirmados posteriormente por determinación de 17-hidroxiprogesterona basal y tras respuesta a ACTH (43).

Además de 17-hidroxiprogesterona, se deben determinar pregnenolona, 17-hidroxipregnolona, 11-desoxicortisol, dehidroepiandrosterona, cortisol y testosterona, para caracterizar otros posibles déficit enzimáticos y causas de ambigüedad sexual (43).

Los programas de detección neonatal se basan en la determinación de 17-hidroxiprogesterona por radioinmunoensayo en muestras de sangre capilar obtenidas mediante punción del talón del recién nacido y embebidas en papel de filtro. Esta técnica, disponible desde 1977 (53), ha demostrado su eficacia, evitando crisis suprarrenales y muertes, de forma que se han implantado en múltiples países, realizándose conjuntamente con los programas de detección de metabolopatías e hipotiroidismo congénito. Los recién nacidos identificados por concentraciones de 17-hidroxiprogesterona entre 30 y 400 ng/ml se consideran como perdedores de sal si presentan clínica compatible, o si la natremia es inferior a 130 mEq/l, la kaliemia es superior a 6,5 mEq/l, y existe acidosis con bicarbonato sérico menor de 17 mEq/l. Los restantes se consideran como formas virilizantes simples.

El tratamiento consiste en proporcionar la hormona deficitaria, el cortisol, de forma que disminuya la secreción de ACTH y de andrógenos suprarrenales. La adición de un mineralocorticoide mejora el control de la enfermedad. Los fármacos de elección son la hidrocortisona (12 a 18 mg/m² al día) y la 9-fluorohidrocortisona (50 a 100 µg al día), ajustando la dosis en función de las concentraciones circulantes de 17-hidroxiprogesterona (el objetivo es mantenerla entre 0,5 y 4 ng/ml (70)), androstenediona, testosterona, y actividad de renina plasmática (78,79). La adición de un mineralocorticoide debe considerarse no sólo en las formas con pérdida de sal, ya que en las formas virilizantes simples existe un cierto grado de déficit mineralocorticoideo. La hipovolemia relativa resultante es compensada mediante la activación del sistema renina-angiotensina. La angiotensina II actúa activando las fases iniciales de la esteroidogénesis y, a través del estímulo para la secreción de vasopresina, induce un aumento en la secreción de ACTH. Ambas acciones condicionan un aumento en la secreción androgénica, por lo que al añadir dosis pequeñas de mineralocorticoides se facilita su control, permitiendo la reducción de la dosis de glucocorticoide (43). Alternativamente, se pueden administrar dosis más elevadas de glucocorticoides en días alternos (14 mg/m² de prednisona) ya que esta pauta parece afectar menos al crecimiento y desarrollo puberal (35). Tanto el exceso como el defecto en el tratamiento son perjudiciales. Mientras que el exceso de tratamiento provoca manifestaciones de hipercortisolismo, incluyendo retraso en el crecimiento, el tratamiento insuficiente condiciona una talla baja final y la aparición de hirsutismo e infertilidad (70). En ocasiones, el exceso androgénico debido a un tratamiento tardío o insuficiente desencadena el inicio precoz de la pubertad, y en estos casos el tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotrofinas, simultáneamente con la administración de glucocorticoides, mejora la talla final (11). El hecho de que la talla final en la mayoría de los pacientes sea inferior a la media indica que estos problemas terapéuticos ocurren casi inevitablemente en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (82).

La corrección quirúrgica de las anomalías en los genitales externos se debe realizar en los primeros años de vida, antes de que la enferma desarrolle problemas psicológicos en relación con las mismas (70). La clitoroplastia debe ser realizada lo antes posible (3), preservando el glande y su inervación (17). Por el contrario, la reconstrucción vaginal debe diferirse hasta la menarquia o hasta el momento en que la enferma desee tener relaciones sexuales (3).

La fertilidad es posible durante el tratamiento con glucocorticoides, aunque puede estar dificultada por un pobre seguimiento del mismo, y sobre todo por los problemas derivados de reconstrucciones no satisfactorias, que interfieren con una sexualidad normal (46). Durante el embarazo se suele mantener la dosis de esteroides, que al equivaler a una dosis de sustitución hormonal no tiene efectos teratógenos (70), aumentándola en el momento del parto. El embarazo debe finalizar por cesárea electiva, dado el elevado riesgo de complicaciones obstétricas derivados de las cicatrices de la reconstrucción vaginal (70). Los niños nacidos de madres con hiperplasia suprarrenal congénita correctamente controladas son normales, salvo por la posibilidad de presentar el mismo defecto genético. La posibilidad de una crisis suprarrenal, secundaria a la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal por la medicación suministrada a la madre, debe ser tenida en cuenta durante el periodo neonatal inmediato (70).

El diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa, con el consiguiente tratamiento, previene la virilización y la aparición de ambigüedad sexual en fetos femeninos. Inicialmente se utilizó la determinación de diversos precursores suprarrenales y sus metabolitos en líquido amniótico (23, 26). Sin embargo, para evitar la virilización el tratamiento debe iniciarse antes de las 10 semanas de gestación, y la amniocentesis sólo se puede realizar a partir del segundo trimestre de embarazo. Si se inicia previamente a la amniocentesis, el tratamiento administrado a la madre reduce los niveles hormonales impidiendo un diagnóstico certero (40). Posteriormente, al descubrirse la asociación del déficit de 21-hidroxilasa con determinados haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), el diagnóstico prenatal se basó en el análisis de marcadores genéticos HLA asociados (45, 69, 73). La forma con pérdida de sal se asocia con el haplotipo Bw60 y con el haplotipo A3,Bw47,DR7, la forma virilizante simple se asocia con Bw51 en grupos étnicos seleccionados, y la forma no clásica se asocia con el B14,DR1 excepto en enfermos de origen balcánico (49). Como la herencia es autosómica recesiva, si el enfermo comparte los 2 haplotipos HLA con el caso original (un hermano afectado) se puede predecir que presentará déficit de 21-hidroxilasa; si comparte un haplotipo será portador heterozigoto, y si no comparte ninguno no estará afectado (49). Sin embargo, este método presenta numerosos errores derivados de recombinación o de haplotipos compartidos entre los padres (40).

En el momento actual, el método más fiable es el análisis molecular directo del gen de la 21-hidroxilasa (45, 61, 69, 73), en muestras de vellosidades coriónicas obtenidas entre las 9 y 11 semanas de gestación, o en amniocitos obtenidos por amniocentesis entre las 15 y 18 semanas de embarazo (40). La 21-hidroxilasa está codificada por un gen (CYP21B) y un pseudogén (CYP21 A) localizados en el brazo corto del cromosoma 6, cerca de los locus HLA y colocados en tandem con los genes del factor 4 del complemento C4A y C4B, y el gen de una proteína de la matriz extracelular denominada tenascina X (43). Ambos genes contienen 10 exones y 9 intrones, y su secuencia de nucleótidos es idéntica en un 98 por 100 (2). El gen CYP21B es activo, mientras que el pseudogén CYP21A es inactivo por diversas mutaciones puntuales, inserciones y delecciones (2). El déficit de 21-hidroxilasa se debe a mutaciones en el gen CYP21B, resumidas en la Tabla 23.2. Como norma, la gravedad de las mutaciones correlaciona con la gravedad del defecto enzimático (49). Al heredarse un alelo de cada uno de los padres, los pacientes con déficit de 21-hidroxilasa suelen ser heterozigotos compuestos que heredan una mutación diferente en cada uno de los alelos, aunque también pueden ser realmente homozigotos para una

Tabla 23.2
MUTACIONES DE LOS GENES CYP21 QUE CAUSAN
DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA

MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN	FENOTIPO ASOCIADO	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA %
Pro ³⁰ → Leu	Exón 1	NC / VS	30-60
C → T	Intrón 2	VS / PS	Mínima
Deleción de 8 pares de bases	Exón 3	PS	0
Ile ¹⁷² → Asn	Exón 4	VS	3-7
Ile ²³⁶ → Asp			
Val ²³⁷ → Glu	Exón 6	PS	0
Met ²³⁹ → Lys			
Val ²⁸¹ → Leu	Exón 7	NC	18-9
Gly ²⁹² → Ser	Exón 7	PS	
Inserción de T en 306	Exón 7	PS	0
Gly ³¹⁸ → Stop	Exón 8	PS	0
Arg ³³⁹ → His	Exón 8	NC	20-50
Arg ³⁵⁶ → Trp	Exón 8	VS/PS	2
Pro ⁴⁵³ → Ser	Exón 10	NC	20-50
Pro ⁴⁵⁴ → Ser	Exón 10	NC	
GG → C en 484	Exón 10	PS	0
Asn ⁴⁹⁴ → Ser	Exón 10	PS	

mutación determinada (43). El 15 por 100 de las alteraciones genéticas graves se debe a híbridos CYP21A/B que retienen la delección de 8 pares de bases en el intrón 3 presente en el CYP21A, de forma que no son funcionales. El 85 por 100 restante de los defectos graves, y las formas no clásicas, se deben a conversiones de genes. El 10 por 100 de las formas graves tienen la secuencia completa del CYP21A en lugar del CYP21B, y en el 75 por 100 restante tienen mutaciones puntuales en las que las secuencias del CYP21B han sido sustituidas por las del CYP21A (43). Los heteroizotíos puros, al tener un alelo normal, no presentan defecto enzimático detectable (70). El tratamiento prenatal se debe considerar ante la presencia de un familiar con déficit de 21-hidroxilasa (generalmente un hermano, aunque también puede ser uno de los padres o un primo o tío). La madre debe recibir dexametasona oral en cuanto se confirme el embarazo por determinación de gonadotrofina coriónica humana en sangre u orina (19), con una dosis de 20 µg por cada kg del peso previo al embarazo y día, repartida en dos o tres tomas. Este inicio precoz no sólo reduce los efectos del hiperandrogenismo sobre los genitales externos, sino también sobre el cerebro fetal, cuya masculinización se ha implicado en el desarrollo de anomalías de la identidad y conducta sexual (30, 46, 70). Aunque las madres pueden desarrollar estígmas de hipercortisolismo (52), éstos desaparecen con la suspensión del tratamiento. Tras la muestra de vellosidades coriónicas o la amniocentesis, si el cariotipo muestra un feto varón, o un feto no afectado, el tratamiento se suspende (Fig. 23.2). Si el feto es femenino y está afectado, el tratamiento se debe continuar hasta el nacimiento, con lo cual se reduce e incluso se previene la virilización (40). A pesar de que el diagnóstico prenatal tiene una seguridad del 89-95 por 100, tras el nacimiento todos los recién nacidos deben ser estudiados hormonal y molecularmente, ya que existe un pequeño margen de error relacionado con problemas técnicos (40).

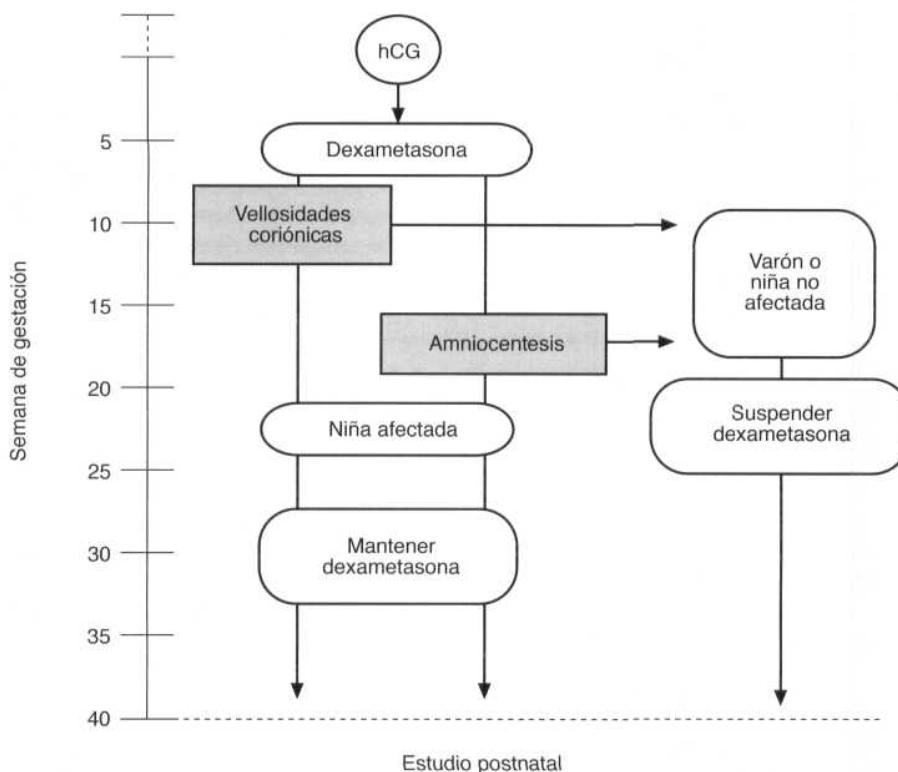


Figura 23.2. Diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa. Las muestras de vellosidades coriónicas o de amniocentesis se utilizan para cariotípico y análisis de DNA.

Déficit de 11- β hidroxilasa

La síntesis de cortisol y aldosterona en el ser humano depende de dos isoenzimas con actividad 11- β hidroxilasa (Figura 23.1), cuyos genes residen en el brazo largo del cromosoma 8 (9). El gen CYP11B1 (11- β hidroxilasa) se expresa en niveles elevados y se controla por la acción de la ACTH, mientras que el CYP11B2 (aldosterona-sintetasa) se expresa en niveles bajos bajo el control de la angiotensina II. Además de actividad 11- β hidroxilasa, CYP11B2 tiene actividad 18-hidroxilasa y 18-oxidasa, permitiéndole sintetizar aldosterona a partir de 11-desoxicorticosterona (77). El déficit de 11- β hidroxilasa se debe a mutaciones en el gen CYP11B1, causando una forma de hiperplasia suprarrenal congénita caracterizada por hiperandrogenismo e hipertensión arterial, que se hereda con carácter autosómico recesivo. Por el contrario, las mutaciones en CYP11B2 dan lugar al déficit de aldosterona-sintetasa (o corticosterona-metiloxidasa), cuadro autosómico recesivo caracterizado por el déficit de aldosterona, con hiponatremia, hiperkalemia, y shock hipovolémico en el periodo neonatal, así como retraso para el crecimiento posteriormente. Por último, un cruzamiento desigual entre los genes CYP11B1 da lugar a un trastorno autosómico dominante conocido como hiperaldosteronismo suprimible con glucocorticoides, en el cual un gen qui-

mérico contiene la región reguladora transcripcional del CYP11B1 y secuencias del CYP11B2 que le otorgan capacidad aldosterona-sintetasa. La enzima resultante sintetiza aldosterona bajo el control de ACTH (77).

El déficit de 11-βhidroxilasa es el responsable del 5 por 100 de las hiperplasias suprarrenales congénitas, con una especial prevalencia en judíos israelitas de origen norteafricano (59), de forma que este defecto causa el 20 por 100 de las hiperplasias suprarrenales congénitas en Israel (49). El defecto enzimático se traduce por acumulo de 11 desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona, dando lugar a hiperandrogenismo por un lado, y a hipertensión, sobrecarga de volumen e inhibición del eje renina-angiotensina por el otro. En el momento actual no está claro si es la 11-desoxicorticosterona o alguno de sus metabolitos los responsables del exceso de acción mineralocorticoide (49).

El cuadro clínico consiste en virilización, similar a las formas virilizantes simples del déficit de 21-hidroxilasa, y en aproximadamente dos tercios de los pacientes aparece hipertensión arterial, leve o moderada (80). El tratamiento con glucocorticoides controla el exceso androgénico y mineralocorticoide, siendo necesario monitorizar la actividad renina plasmática ya que una supresión excesiva puede conducir a una crisis suprarrenal (83). El diagnóstico prenatal se basa en la determinación de precursores en líquido amniótico y orina materna (60), aunque el reciente esclarecimiento de los defectos genéticos responsables de este cuadro (9, 77) puede facilitar esta tarea mediante análisis de amniocitos o vellosidades coriónicas.

Déficit de 3β-hidroxiesteroid deshidrogenasa

El defecto de esta enzima afecta a la suprarrenal y al ovario, y se hereda con carácter autosómico recesivo (56). Se han descrito dos isoenzimas con actividad 36-hidroxiesteroid deshidrogenasa, codificadas por los genes HSD3B1 y HSD3B2 (44), situados en el cromosoma 1p (7). La 3β-hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo I se expresa en placenta y tejidos periféricos, mientras que la tipo II se expresa en suprarrenal y ovarios (67). La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 3β-hidroxiesteroid deshidrogenasa se debe a mutaciones en el gen HSD3B2, y la clínica aparece en homozigotos y en heterozigotos compuestos (67). Al afectar a la síntesis de gluco y mineralocorticoides, así como de andrógenos en suprarrenal y gónadas (Fig. 23.1), el cuadro clínico se caracteriza por un grado variable de pérdida de sal, pseudohermafroditismo en niños al ser deficitaria la síntesis de testosterona testicular, y diferenciación sexual normal, o virilización leve por exceso de dehidroepiandrosterona, en niñas (39). La incidencia real no se conoce, y no se ha descrito ninguna predominancia geográfica (49). El diagnóstico se basa en la determinación de niveles elevados de Δ^5 -estroides [pregnenolona, 17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (Fig. 23.1)], y el tratamiento consiste en la reposición de los déficit hormonales y la corrección quirúrgica de la ambigüedad sexual siempre que sea posible.

Déficit de 17-hidroxilasa

Este síndrome, en el cual tan sólo se sintetizan los corticoides no 17-hidroxilados 11-desoxicorticosterona y corticosterona, y no se sintetiza cortisol, andrógenos ni estrógenos (Fig. 23.1), se debe a mutaciones en el gen CYP17, situado en el cromosoma 10q (81), el cual codifica la enzima P450C17α, con actividad 17-hidroxilasa y

17,20-isomerasa en suprarrenal y ovario. El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial por exceso mineralocorticoide, infantilismo sexual y amenorrea primaria en niñas, con gonadotrofinas elevadas, y pseudohermafroditismo en niños, los cuales presentan genitales externos femeninos pero no genitales internos, ya que la hormona antimülleriana está presente en el desarrollo fetal (49). El tratamiento consiste en administrar los glucocorticoides deficitarios frenando la hipertensión y, dado que la orientación psicossexual es femenina, se deben inducir los caracteres sexuales secundarios femeninos en la pubertad mediante estrógenos, tanto si el cariotipo es femenino como masculino (54).

Déficit de colesterol desmolasa

El paso de colesterol a pregnenolona es el primero en la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, y está mediado por la colesterol desmolasa, o P450ccc (Fig. 23.1), codificada por el gen CYP11A localizado en el cromosoma 15q (37). Sin embargo, no se han encontrado alteraciones en el gen CYP11A en pacientes con déficit de colesterol desmolasa (33, 63), pero sí en la proteína esteroidogénica reguladora aguda (34), la cual facilita la síntesis mitocondrial de pregnenolona a partir de colesterol. El déficit se traduce en un síndrome denominado hiperplasia suprarrenal congénita lipoide, en el cual las suprarrenales están llenas de esteres de colesterol que no pueden ser transformados en ningún esteroide (70). La síntesis de esteroides gonadales también se afecta, por lo que los recién nacidos son fenotípicamente femeninos independientemente del cariotipo, y sólo sobreviven si reciben reposición gluco y mineralocorticoide desde poco después del nacimiento. Recientemente se ha estandarizado el diagnóstico prenatal mediante el estudio de los esteroides presentes en líquido amniótico (25, 62), lo cual permite no diferir el tratamiento. La pubertad se debe inducir con estrógenos, y en los varones fenotípicos se debe realizar gonadectomía profiláctica (47).

Formas no clásicas

Este término se refiere a formas de hiperplasia suprarrenal congénita que se manifiestan clínicamente tras la primera infancia, generalmente en el periodo peri o postpuberal (2). Las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita se asocian en su mayoría a déficit de 21-hidroxilasa, aunque también se han descrito en relación con déficit de 11-βhidroxilasa y de 3β-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa. La base molecular sólo se ha establecido en el déficit de 21-hidroxilasa, en el cual la forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita aparece en heterozigotos compuestos para varias mutaciones puntuales (43), de forma que la actividad de la enzima es un 18-60 por 100 comparada con individuos normales (Tabla 23.2). La repercusión clínica de esta reducción en la actividad 21-hidroxilasa no es constante, de forma que algunas mujeres con mutaciones comprobadas, que en otras enfermas causan formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita, no presentan síntomas (43), denominándose *formas cripticas*.

La forma de presentación consiste en síntomas y signos de hiperandrogenismo (hirsutismo y/o oligomenorrea) de comienzo peripuberal, en un cuadro clínicamente indistinguible del hiperandrogenismo ovárico funcional (4, 31). La virilización es rara, y generalmente corresponde a formas clásicas virilizantes simples no diagnosticadas con anterioridad (2).

Las concentraciones plasmáticas básales de testosterona, 17-hidroxiprogesterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, androstendiona, gonadotrofinas y estradiol, no permiten diferenciar las formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita del hiperandrogenismo ovárico funcional (2). Por tanto, el diagnóstico se basa en pruebas de estimulación y supresión suprarrenal u ovárica.

La prueba más extendida consiste en evaluar la respuesta de los esteroides suprarrenales al estímulo con ACTH sintética (1-24 ACTH) en la fase folicular del ciclo menstrual para evitar la interferencia de los esteroides secretados por el cuerpo lúteo. Esta prueba permite el diagnóstico del déficit de 21-hidroxilasa, ya que un valor mayor de 10 ng/ml (30 nmol/l), a los 30 o 60 minutos de la infusión de 0,1 a 1 mg de 1-24 ACTH es patognomónico de este defecto (2). La validez de estos criterios se ha confirmado molecularmente, demostrando la presencia de mutaciones en el gen CYP21B (51). Los valores entre 3,16 ng/ml (9.48 nmol/l) -que corresponde a la media más 2 desviaciones típicas de la población control- y 10 ng/ml (30 nmol/l) se han denominado *formas heterozigotas*, aunque existe una amplia superposición entre los valores de las mujeres con un alelo afectado y otro normal, y la población normal.

Algunos autores recomiendan su realización sólo cuando las concentraciones basales de 17-hidroxiprogesterona son mayores de 2 ng/ml (6 nmol/l) (4). Los valores iguales o inferiores descartan la presencia del déficit de 21-hidroxilasa, que por el contrario está presente en el 20 por 100 de las mujeres con valores mayores de 2 ng/ml (2).

El diagnóstico de las formas no clásicas de déficit de 11-βhidroxilasa y de 3B-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa se basa en la presencia de valores elevados tras estímulo con 1-24 ACTH -mayores que la media más 2 desviaciones típicas de la población control correspondiente- de 11 desoxicortisol y 17-hidroxipregnolona respectivamente (16, 66). La validez de estos criterios es cuando menos dudosa, ya que no se han encontrado defectos moleculares en los genes CYP11B1 (2) ni en HSD3B2 (84) en enfermas que cumplen estos criterios. Algunos autores han propuesto un nivel de corte más elevado, de 3 veces el valor del percentil 95 de la población control, ya que este valor es aproximadamente el valor de corte del déficit de 21-hidroxilasa, confirmado molecularmente (2). Sin embargo, tampoco en este caso la hiperrespuesta hormonal se acompaña de defectos genéticos (2).

Por tanto, la prueba de estimulación con 1-24 ACTH solamente resulta útil para el diagnóstico de las formas clásicas y no clásicas, homozigotas o heterozigotas compuestas, del déficit de 21-hidroxilasa. Las denominadas formas heterozigotas de déficit de 21-hidroxilasa, y las formas no clásicas de déficit de 11-βhidroxilasa y 3B-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa, parecen más bien corresponder a una hiperactividad suprarrenal sin defecto enzimático responsable (2).

La interrelación suprarrenal-ovario en el hiperandrogenismo femenino sigue planteando numerosos interrogantes en la actualidad (38). Es un hecho establecido que el exceso androgénico exógeno (21) o suprarrenal (24) induce síndrome de ovario poliquístico, así como hiperandrogenismo ovárico funcional (6), ya que el aumento en las concentraciones intraováricas de andrógenos inicia los cambios anatómicos y funcionales típicos de este síndrome (14). Sin embargo, el mecanismo por el cual se altera la secreción androgénica suprarrenal en enfermas con hiperandrogenismo ovárico es menos conocido. En el síndrome de ovario poliquístico se ha descrito un aumento en el aclaramiento del cortisol, por hiperactividad de 5a-reductasa (71) y de 11-βhidroxiesteroidoide deshidrogenasa (57), que puede reducir sus niveles circulantes estimulan-

do la secreción de ACTH, y por tanto de andrógenos suprarrenales, pero estos resultados no se han visto confirmados posteriormente. Recientemente se ha propuesto que el trastorno enzimático subyacente al hiperandrogenismo ovárico funcional es una disregulación de la enzima P45017a, que al catalizar las actividades 17-hidroxilasa y 17,20-isomerasa podría dar lugar al exceso androgénico. Dado que el mismo gen, CYP17, codifica esta enzima en ovario y suprarrenal, su hiperactividad condicionaría no sólo el hiperandrogenismo ovárico funcional sino también las anomalías en la esteroidogénesis suprarrenal que le acompañan con frecuencia (18,58). Sin embargo, esta hipótesis tampoco ha sido refrendada por trabajos posteriores (1).

Los análogos ultrapotentes de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH-a) se han utilizado con éxito en los últimos años para discernir el origen suprarrenal u ovárico del exceso androgénico, permitiendo adecuar el tratamiento a la fisiopatología subyacente. Rosenfield *et al.* han desarrollado una prueba que combina la supresión con dexametasona y el estímulo ovárico con nafareolina, un GnRH-a. La supresión del exceso con dexametasona indica un origen suprarrenal, mientras que una respuesta exagerada de 17-hidroxiprogesterona y/o androstenodiona a las 24 horas de una dosis única de nafareolina indica un origen ovárico (5,15). Nuestro abordaje ha sido el opuesto: estimulación suprarrenal con 1-24 ACTH, y supresión ovárica con triptorelina, un GnRH-a de larga duración (18), realizadas ambas en la fase folicular del ciclo menstrual. La prueba de estímulo con 1-24 ACTH permite el diagnóstico de formas no clásicas de 21-hidroxilasa, y, dependiendo de la respuesta de la testosterona y la androstendiona a la supresión ovárica con triptorelina, determinada a los 21 días de administrar 3,75 mg intramusculares en dosis única, las enfermas se clasifican como funcionales ováricas, si sus concentraciones plasmáticas se reducen al rango normal, o en funcionales suprarrenales si no hay defecto enzimático subyacente, y las concentraciones de esferoides permanecen elevadas a pesar de la supresión ovárica (Fig. 23.3). Este tipo de pruebas sólo se deben utilizar previa determinación de testosterona o androstendiona elevadas en fase folicular. El diagnóstico bioquímico se debe complementar con las correspondientes pruebas de imagen, como ecografía ovárica y abdominal, e incluso tomografía axial computarizada en casos en que la testosterona esté muy elevada, para descartar tumores suprarrenales u ováricos.

Una vez identificado el origen del exceso androgénico se debe adecuar el tratamiento, con dexametasona en dosis bajas nocturnas (0,125 a 0,5 mg/día) para las causas suprarrenales, y anovulatorios con o sin antiandrógenos para las causas ováricas. Sin embargo, en numerosas ocasiones, el tratamiento de las formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita con dexametasona no es suficiente para el control de hirsutismo, siendo necesario añadir un antiandrógeno como acetato de ciproterona o espironolactona (2).

TUMORES SUPRARRENALES

Tumores suprarrenales virilizantes

Los tumores suprarrenales productores de andrógenos son poco frecuentes, y pueden ocurrir a cualquier edad. Sus manifestaciones clínicas se derivan del exceso androgénico postnatal -no se ha descrito ningún caso de tumor desarrollado durante

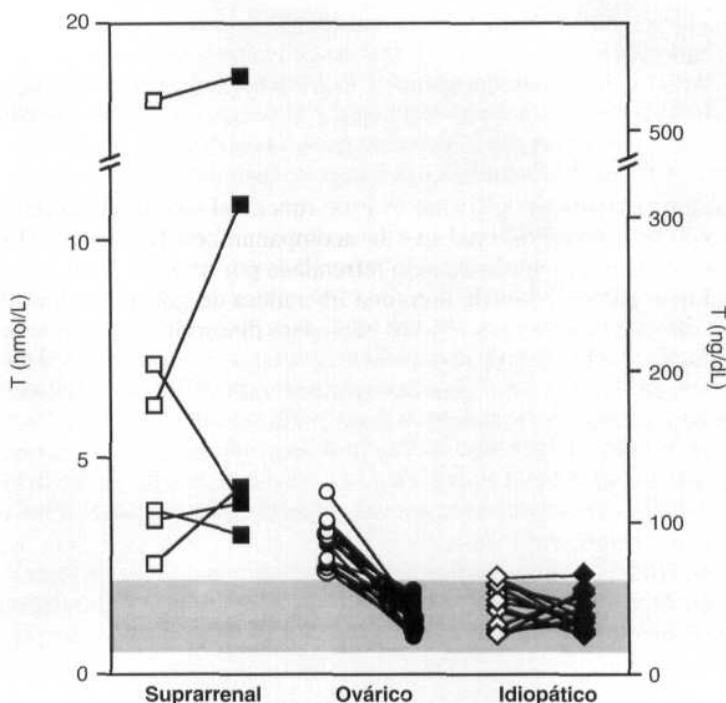


Figura 23.3. Clasificación del hiperandrogenismo en función de las concentraciones de testosterona total (T) antes y después de supresión ovárica con triptorelin.

el desarrollo fetal (42)- por lo que, a diferencia de las hiperplasias suprarrenales congénitas, no son causa de ambigüedad sexual y pseudohermafroditismo femenino.

Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del enfermo en el momento en que se instaura el exceso androgénico. En niños el cuadro corresponde a una pubertad precoz isosexual en la que, a diferencia de la pubertad precoz idiopática, no aumenta el tamaño testicular. En niñas aparecen síntomas y signos de virilización. En ambos sexos aumenta la talla, pero en menor medida que la edad ósea, comprometiéndose la talla final (42).

En la mujer adulta el cuadro consiste en virilización y masculinización, aunque en ocasiones el exceso androgénico tan sólo se traduce en hirsutismo leve o moderado (18, 20). Algunas enfermas tienen gestaciones, pudiendo virilizar fetos femeninos (20, 29, 50). En el varón el cuadro suele pasar desapercibido, descubriéndose el tumor accidentalmente (42).

Los tumores suprarrenales virilizantes producen grandes cantidades de andrógenos, fundamentalmente dehidroepiandrosterona y su sulfato, pero también androstendiona y testosterona. No es infrecuente la producción de testosterona aisladamente (12, 28, 32). Es excepcional que los tumores virilizantes suprarrenales tengan niveles androgénicos normales, o que el exceso androgénico se suprima con dexametasona (13). La presencia de un tumor se debe sospechar ante una testosterona mayor de 200 ng/ml (6,94 nmol/l) y un sulfato de dehidroepiandrosterona mayor de

800 µg/dl (21,7 µmol/l), obligando a la realización de una tomografía axial computarizada abdominopélvica. Con relativa frecuencia, la respuesta de 17-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol a la estimulación suprarrenal con 1-24 ACTH demuestra la existencia de defectos enzimáticos secundarios al tumor (18,76), y además las neoplasias corticosuprarrenales son más frecuentes en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita (65, 74). El diagnóstico debe ser confirmado con gammagrafía suprarrenal (28, 55, 75), y, dado que en ocasiones se asocian con ovarios poliquísticos (18, 41), en ocasiones es necesario recurrir al cateterismo selectivo de las venas ováricas y suprarrenales para detectar el origen del exceso androgénico (8).

La diferenciación entre adenomas y carcinomas productores de andrógenos es complicada. A diferencia de lo que ocurre con las masas suprarrenales no funcionantes, o en el síndrome de Cushing, el tamaño del tumor no es indicativo de malignidad, ya que los adenomas virilizantes pueden ser muy grandes (18, 36, 64). La producción de glucocorticoides además de andrógenos por parte del tumor es indicativo de malignidad, aunque también se han descrito carcinomas productores únicamente de andrógenos (12). La diferenciación histológica es asimismo difícil, y con frecuencia se requiere un periodo de seguimiento prolongado antes de asegurar la benignidad o malignidad de estos tumores (42).

El tratamiento es la exéresis quirúrgica del tumor, teniendo cuidado de no romper la cápsula. En los carcinomas metastásicos la radioterapia y la quimioterapia (con ketoconazol o mitotane) están indicados, dado su mal pronóstico (42).

Tumores suprarrenales feminizantes

Los tumores suprarrenales feminizantes son aún menos frecuentes que los virilizantes. Aparecen generalmente en varones adultos, ya que en mujeres los síntomas pasan desapercibidos. El signo clínico más frecuente y más precoz en la mayoría de los casos es la ginecomastia, acompañándose en la mitad de los casos de síntomas y signos de hipogonadismo como disminución de libido, atrofia testicular (22). En niños aparece ginecomastia, mientras que en niñas aparece una pubertad precoz isosexual, en ocasiones con exceso androgénico concomitante (10).

Bioquímicamente estos tumores dan lugar a aumento de estrógenos circulantes - estrona, estradiol y estriol- así como de andrógenos, sobre todo dehidroepiandrosterona y su sulfato (42), que no disminuyen tras administración de dexametasona. El diagnóstico diferencial en adultos incluye otras causas de ginecomastia como los tumores testiculares feminizantes, el síndrome de Klinefelter, la insuficiencia hepática, algunos fármacos como espironolactona, digital o cimetidina, y la tirotoxicosis (42). En niños hay que distinguir este cuadro de la ginecomastia familiar por exceso de actividad aromatasa, la ginecomastia puberal, y la ingesta de anovulatorios. En niñas, puede confundirse con una telarquia prematura o con una pubertad precoz idiopática (10, 42).

La diferenciación entre adenomas y carcinomas es difícil, al igual que ocurre con los tumores virilizantes. El manejo es similar, siendo fundamental la exéresis temprana del tumor. Los carcinomas productores de estrógenos, más frecuentes que los adenomas, son muy malignos, presentando metástasis ya en el momento del diagnóstico con frecuencia. En estos casos se debe intentar la quimioterapia, aunque la supervivencia suele ser inferior a un año (42).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Azziz R, Bradley EL, Potter HD *et al.* Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 400-405.
- (2) Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810-815.
- (3) Azziz R, Mulaikal RM, Migeon CJ *et al.* Congenital adrenal hyperplasia: long-term results following vaginal reconstruction. *Fértil Steril* 1986; 46: 1011-1014.
- (4) Azziz R, Zucar HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 577-584.
- (5) Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S *et al.* Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559-565.
- (6) Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA *et al.* Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 79: 1328-1333.
- (7) Berube D, Luu The V, Lachance Y *et al.* Assignment of the human 3 B-hydroxysteroid dehydrogenase gene (HSDB3) to the p13 band of chromosome 1. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 52: 199-200.
- (8) Chen A, Bookstein JJ, Meldrum DR. Diagnosis of a testosterone-secreting adrenal adenoma by selective venous catheterization. *Fértil Steril* 1991; 55: 1202-1203.
- (9) Chua SC, Szabo P, Vitek A *et al.* Cloning of cDNA encoding steroid 11 6-hydroxylase (P450c11). *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7193-7197.
- (10) Comité F, Schiebinger RJ, Albertson BDI *et al.* Isosexual precocious pseudopuberty secondary to a feminizing adrenal tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 435-440.
- (11) Dacou VC, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687: 250-254.
- (12) Del Gaudio AD, Del Gaudio GA. Virilizing adrenocortical tumors in adult women. Report of 10 patients, 2 of whom each had a tumor secreting only testosterone. *Cáncer* 1993; 72: 1997-2003.
- (13) Derkisen J, Nagesser SK, Meinders AE *et al.* Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331: 968-973.
- (14) Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-352.
- (15) Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB *et al.* Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327: 157-162.
- (16) Eldar Geva T, Hurwitz A, Vecsei P *et al.* Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 855-863.
- (17) Engert J. Surgical correction of virilised female external genitalia. *Prog Pediatr Surg* 1989; 23: 151-164.
- (18) Escobar Morreale H, Pazos F, Potau N *et al.* Ovarian suppression with triptorelin and adrenal stimulation with adrenocorticotropin in functional hyperadrogenism: role of adrenal and ovarian cytochrome P450c17a. *Fértil Steril* 1994; 62: 521-530.
- (19) Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 75-82.
- (20) Fuller PJ, Pettigrew IG, Pike JW *et al.* An adrenal adenoma causing virilization of mother and infant. *Clin Endocrinol Oxf* 1983; 18: 143-153.
- (21) Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 16-21.

- (22) Gabrilove JL, Sharma DC, Wotiz HH *et al.* Feminizing adrenocortical tumors in the male. A review of 52 cases including a case report. *Medicine* 1965; 44: 37-79.
- (23) Gueux B, Fiet J, Couillin P *et al.* Prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia by simultaneous radioimmunoassay of 21-deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone in amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 534-537.
- (24) Hague WM, Adams J, Rodda C *et al.* The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol Oxf* 1990; 33: 501-510.
- (25) Izurni H, Saito N, Ichiki S *et al.* Prenatal diagnosis of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 839-841.
- (26) Jeffcoate TNA, Fleigner JRH, Russel S.H *et al.* Diagnosis of the adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* 1965; 2: 553-555.
- (27) Joso N. Antimüllerian hormone: New perspectives for a sexist molecule. *Endocr Rev* 1986; 7: 421-433.
- (28) Kamilaris TC, DeBold CR, Manolas KJ *et al.* Testosterone-secreting adrenal adenoma in a peripubertal girl. *JAMA* 1987; 258: 2558-2561.
- (29) Kirk JM, Perry LA, Shand WS *et al.* Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1280-1284.
- (30) Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP *et al.* Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 123-126.
- (31) Kuttenn F, Couillin P, Girard F *et al.* Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985; 313: 224-231.
- (32) Leinonen P, Ranta T, Siegberg R *et al.* Testosterone-secreting virilizing adrenal adenoma with human chorionic gonadotrophin receptors and 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol Oxf* 1991; 34: 31-35.
- (33) Lin D, Gitelman SE, Saenger P *et al.* Normal genes for the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc, in congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 1991; 88: 1955-1962.
- (34) Lin D, Sugawara T, Strauss JF *et al.* Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995; 267: 1828-1831.
- (35) Linder B, Feuillan P, Chrousos *et al.* Alternate day prednisone therapy in congenital adrenal hyperplasia: adrenal androgen suppression and normal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 191-195.
- (36) Martin RS, Grenfell RF, Cleland WH. Large benign virilizing adrenal adenoma. *South Med J* 1988; 81: 541-543.
- (37) Matteson KJ, Chung BC, Urdea MS *et al.* Study of cholesterol side-chain cleavage (20,22 desmolase) deficiency causing congenital lipoid adrenal hyperplasia using bovine-sequence P450scc oligodeoxyribonucleotide probes. *Endocrinology* 1986; 118: 1296-1305.
- (38) McKenna TJ, Cunningham SK. Adrenal androgen production in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 383-389.
- (39) Mebarki F, Sánchez R, Rheaume E. *et al.* Nonsalt-losing male pseudohermaphroditism due to the novel homozygous N100S mutation in the type II 3 B-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2127-2134.
- (40) Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC *et al.* Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2014-2020.
- (41) Micic D, Zoric S, Popovic V *et al.* Androgen-producing bilateral large cortical adrenal adenomas associated with polycystic ovaries in a young female. *Postgrad Med J* 1992; 65:219-222.

- (42) Migeon CJ. Diagnosis and treatment of adrenogenital disorders. En: DeGroot KJ (ed.). *Endocrinology*. 2.^a edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989; 1676-1704.
- (43) Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. / *Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-246.
- (44) Morissette J, Rheaume E, Leblanc JF *et al.* Genetic linkage mapping of HSD3B1 and HSD3B2 encoding human types I and II 3 8-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4-isomerase cióse to D1S514 and the centromeric D1Z5 locus. *Cytogenet Cell Genet* 1995; 69: 59-62.
- (45) Mornet E, Boue J, Raux DM *et al.* First trimester prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency by linkage analysis to HLA-DNA probes and by 17-hydroxyprogesterone determination. *Hum Genet* 1986; 73: 358-364.
- (46) Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316: 178-182.
- (47) Muller J, Torsson A, Damkjaer NMI *et al.* Gonadal development and growth in 46,XX and 46,XY individuáis with P450scc deficiency (congenital lipoid adrenal hyperplasia). *Horm Res* 1991; 36: 203-208.
- (48) New MI. 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48: 15-22.
- (49) New MI, White PC, Pang S *et al.* The adrenal hyperplasias. En: Scriver CR, Beaudet Al, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic basis of inherited disease*. 6th edition. New York: McGraw-Hill, Inc, 1989; 1881-1918.
- (50) O'Leary TJ, Ooi TC, Miller JD *et al.* Virilization of two siblings by maternal androgen-secreting adrenal adenoma. / *Pediatr* 1986; 70: 840-842.
- (51) Owerbach D, Sherman L, Ballard AL *et al.* Pro-453 to Ser mutation in CYP21 is associated with nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1211-1215.
- (52) Pang S, Clark AT, Freeman LC, *et al.* Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 249-253.
- (53) Pang S, Hotchkiss J, Drash AL *et al.* Microfilter paper method for 17a-progesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 145: 1003-1008.
- (54) Peter M, Sippell WG, Wernze H. Diagnosis and treatment of 17-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 107-116.
- (55) Reschini E, Catania A. Clinical experience with the adrenal scanning agents iodine 131-19-iodocholesterol and selenium 75-6-selenomethylcholesterol. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 817-823.
- (56) Rheaume E, Simard J, Morel Y *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 6-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992; 1: 239-245.
- (57) Rodin A, Thakkar H, Taylor N *et al.* Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: evidence of dysregulation of HB-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med* 1994; 330: 460-465.
- (58) Rosenfield RL, Bames RB, Cara JF *et al.* Dysregulation of cytochrome P450c17a as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fértil Steril* 1990; 53: 785-791.
- (59) Rosler A, Leiberman E, Cohén T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 B-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 1992; 42: 827-834.
- (60) Rosler A, Weshler N, Leiberman E *et al.* 11 B-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia: update of prenatal diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 830-838.
- (61) Rumsby G, Honour JW. In vitro gene amplification for prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. / *Med Genet* 1990; 27: 676-678.
- (62) Saenger P, Klonari Z, Black SM *et al.* Prenatal diagnosis of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 200-205.

- (63) Sakai Y, Yanase T, Okabe Y *et al.* No mutation in cytochrome P450 side chain cleavage in a patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1198-1201.
- (64) Sakuma T, Yamaguchi T, Abe H *et al.* Adrenogenital syndrome caused by an androgen-producing adrenocortical tumor. *Intern Med* 1994; 33: 790-794.
- (65) Shimshi M, Ross F, Goodman A *et al.* Virilizing adrenocortical tumor superimposed on congenital adrenocortical hyperplasia. *Am J Med* 1992; 93: 338-342.
- (66) Siegel SF, Finegold DN, Lañes R *et al.* ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Engl J Med* 1990; 323: 849-854.
- (67) Simard J, Rheaume E, Sánchez *et al.* Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 716-728.
- (68) Sinnott PJ, Dyer PA, Price DA *et al.* 21-hydroxylase deficiency families with HLA identical affected and unaffected sibs. *J Med Genet* 1989; 26: 10-17.
- (69) Speiser PW, Laforgia N, Kato KI *et al.* First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 838-848.
- (70) Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- (71) Stewart PM, Shackleton CHL, Beastall GH *et al.* 5 α -Reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990; 335: 431-433.
- (72) Stoner E, Dimartino J, Kuhnle U *et al.* Is salt-wasting in congenital adrenal hyperplasia due to the same gene as the fasciculata defect? *Clin Endocrinol Oxf* 1986; 24: 9-20.
- (73) Strachan T, Sinnott PJ, Smeaton I *et al.* Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 1987; 2: 1272-1273.
- (74) Takayama K, Ohashi M, Haji M *et al.* Adrenocortical tumor in a patient with untreated congenital adrenocortical hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency: characterization of steroidogenic lesions. *J Urol* 1987; 140: 803-805.
- (75) Taylor L, Ayers JW, Gross MD *et al.* Diagnostic considerations in virilization: iodomethyl-norcholesterol scanning in the localization of androgen secreting tumors. *Fértil Steril* 1986; 46: 1005-1010.
- (76) Werder EA, Voutilainen R, Zachmann M. Virilizing adrenal tumour mimicking congenital adrenal hyperplasia with P450c1 1(11 β -hydroxylase) deficiency. *Eur J Pediatr* 1994; 755:411-415.
- (77) White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes. *Endocr Rev* 1994; 75: 421-438.
- (78) White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. (1). *N Engl J Med* 1987; 316: 1519-1524.
- (79) White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia (2). *N Engl J Med* 1987; 316: 1580-1586.
- (80) White PC, Speiser PW. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 325-339.
- (81) Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991; 12: 91-108.
- (82) Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1554-1558.
- (83) Zadik Z, Kahana L, Kaufman H *et al.* Salt loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia (11 β -hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 384-387.
- (84) Zerah M, Rheaume E, Mani P *et al.* No evidence of mutations in the genes for type I and II 36-hydroxysteroid dehydrogenase (36-HSD) in nonclassical 3 β -HSD deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1811-1817.

El síndrome del testículo feminizante

JOSÉ ANTONIO CLAVERO-NÚÑEZ

INTRODUCCIÓN

Aunque parezca mentira, no resulta fácil dar una definición de lo que es el sexo, de qué entendemos por un hombre o una mujer normales. Y es que aquel es el resultado de la interacción de varios componentes, que se llaman caracteres sexuales. Éstos son primordiales o primarios, el sexo genético, que inducen la diferenciación de los secundarios, los testículos u ovarios, que hormonalmente estimularán la formación de los caracteres terciarios, los genitales internos y externos. El dimorfismo sexual queda así básicamente establecido, pero hay otros caracteres, los cuaternarios, que todavía los diferencian más, como son el desarrollo mamario y el reparto corporal del vello. También se incluyen aquí la atracción sexual y el comportamiento social, pero dada la importancia de ambos caracteres, que constituyen el sexo psíquico, se les debe considerar independientemente. Si los caracteres definen el sexo, habrá al menos un sexo genético, un sexo gonadal, un sexo fenotípico o corporal y un sexo psíquico. Cuando están todos de acuerdo, que es lo más frecuente, resultará sencillo definir el género masculino o femenino, no habiendo dudas sobre ello. Pero cuando alguno no está de acuerdo, entramos en el extenso capítulo de los llamados intersexos, porque biológicamente no tienen un sexo definido. La sociedad exige, de manera simplista, que encuadremos a estos pacientes, bien llamados así por la pacencia de la que tendrán que hacer gala a lo largo de su vida, en uno de los dos tipos que reconoce el registro civil. Y nos plantea un problema, que, por desgracia, no siempre podemos solucionar de una manera idónea, y que aquí vamos a describir en parte.

Dentro de los intersexos hay un grupo que muestra un cariotipo netamente masculino (46 XY), que está de acuerdo con el desarrollo de sus gónadas, que son unos testículos que se ocultan en las ingles o dentro del abdomen. Pero fallan el desarrollo de su cuerpo, el fenotipo, y el de su psiquismo, que son ambos femeninos, tan femeninos que muchas veces reproduce el prototipo que tenemos de una mujer normal, incluso ideal. Hay pues un profundo desacuerdo entre los sexos psíquico y morfológico, con el genético y gonadal. Estos pacientes han sido llamados de distinta forma,

existiendo todavía problemas terminológicos que conducen a errores. Botella y Nogales (1) los denominaron *pseudohermafroditas masculinos con feminización total*, y un año más tarde, Morris (9), *síndrome del testículo feminizante*. Ambos autores describieron la forma clínica más florida, pero existen muchas variantes morfológicas y genéticas, con diversos grados de feminización.

Este síndrome puede deberse a varias causas. La más frecuente es la falta de respuesta de los genitales externos a la testosterona que segregan los testículos fetales, por lo que también se conoce como *síndrome de insensibilidad a los andrógenos*, que puede ser total o parcial, y de aquí la gradación de formas clínicas antedicha, que oscila desde una mujer con hipertrofia de clítoris, a un intersexo difícil de definir, aunque generalmente son inscritos como hembras. Pero además de la insensibilidad a los andrógenos, hay una alteración en las células de algunos fetos, que conducen a la insuficiente transformación de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), la hormona que diferencia los genitales externos masculinos. Por último, junto a estas anomalías, hay testículos que carecen de las enzimas que sintetizan la testosterona, y también reproducen cuadros clínicos de feminización. Vamos a integrar a todos estos intersexos en cuatro grupos: 1. La insensibilidad androgénica total. 2. La insensibilidad androgénica parcial. 3. La deficiencia de 5-alfa-reductasa. 4. La síntesis androgénica anormal.

EL SÍNDROME DE LA INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA TOTAL

Descripción y clínica

Se debe a una falta total de receptores androgénicos en los órganos diana, aquellos que definen los caracteres sexuales masculino, conduciendo a la feminización completa, la que fue descrita en los años 50 por Botella (1) y Morris (9), aunque ya se conocían casos semejantes desde 1905, fecha en que Pick publicó tres casos cuya descripción se adapta a la presente. Estas pacientes acudían a la consulta del ginecólogo, completamente convencidas de que eran mujeres, por ausencia de la menstruación y esterilidad. Su aspecto era muy femenino, con cabello exuberante aunque faltaba el vello axilar y el pubiano. Tenían un desarrollo mamario normal, y unos genitales externos típicamente femeninos, que daban acceso a una vagina bien desarrollada, a veces algo corta, que terminaba en un fondo de saco ciego, sin cuello uterino. Mostraban hernia inguinal bilateral, que al ser intervenidas resultaron no ser tales, sino unos testículos ectópicos. Esta descripción coincide con otras posteriores, donde se llama la atención sobre la belleza y feminidad que suelen mostrar. Se han aportado casos de azafatas de líneas aéreas, modelos mundialmente famosas, o afamadas prostitutas.

El análisis microscópico de los testículos extirpados confirma la presencia de tubos seminíferos inmaduros, constituidos por células de Sertoli y, en algunas ocasiones, escasas espermagonias, pero careciendo siempre de espermatogénesis. En los intersticios existían abundantes células de Leydig, a veces constituyendo verdaderos acúmulos, los adenomas de Pick, productores de testosterona a la par que de estrógenos, y de aquí el nombre de testículo feminizante.

Al practicar una laparotomía a estas pacientes se observó que los genitales internos parecían masculinos, aunque sólo persistan vestigios de las estructuras wolfianas

(epidídimos, conductos deferentes, vesículas seminales y próstata), no existiendo ni rastro de las müllerianas (trompas, útero y parte superior de la vagina).

Los estudios endocrinológicos más recientes han confirmado que las tasas de estrógenos son las propias de la mujer (3), las de testosterona la normal del varón (13), o incluso mayores (5), confirmándose que ambas proceden en gran parte de los testículos (13). Las gonadotropinas muestran un perfil atípico, parecido al descrito en la poliquistosis ovárica, con tasas normales de FSH y elevadas de LH (5). Tras la castración, necesaria por la tendencia a producir tumores malignos, disminuyen los esferoides a la par que se elevan ambas hormonas, demostrando un comportamiento normal de la hipófisis (5).

ETIOPATOGENIA

Los andrógenos que circulan por la sangre, especialmente la testosterona, entran en las células por un simple mecanismo de gradiente de difusión. Dentro del citoplasma de las células sensibles a la hormona, las llamadas células diana, puede ser transformada en parte hacia estradiol o hacia dihidrotestosterona (DHT). Esta última hormona y la testosterona se unen a unos receptores específicos situados en la membrana nuclear, proteínas ausentes en el síndrome que nos ocupa (6). El complejo formado por la unión del andrógeno y la proteína es transportado al DNA, selectivamente a los genes de transcripción bajo su control, los cuales ejecutarán las órdenes recibidas, diferenciando las células diana hacia el fenotipo masculino (fig. 24.1). Los receptores androgénicos se forman en la membrana nuclear por la orden que proviene de unos genes que se localizan en el cromosoma X de la propia célula, y se sitúan en los brazos largos, cerca del centrómero, extendiéndose entre las bandas q 11-12 (8). Su genética molecular se conoce gracias a la técnica del PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en cultivo de fibroblastos. Se sabe que este segmento está formado por 8 exones con una longitud variable, en torno a las 90 kilobases (2). En los sujetos afectos se han detectado mutaciones diversas, siendo raras las delecciones de cromosoma X (14). Es un gen recesivo, que afecta a todos los hombres portadores porque el desequilibrio genético del binomio XY hace que la herencia ligada al cromosoma X se comporte con carácter dominante, fenómeno que se conoce como herencia hemizigótica (Fig. 24.2).

Pues bien, el desarrollo embrionario de estos pacientes con un defecto en los genes antedichos seguirá la siguiente secuencia. El cromosoma Y, como es normal, lleva el gen SRY, que por mecanismos no bien conocidos, donde intervienen otros genes autosómicos, inducen a la diferenciación del testículo normal. Hacia la octava semana desde la fecundación, las células de Sertoli producen hormona inhibidora de los conductos de Müller (MIH), no quedando ni vestigios de lo que sería el útero y las trompas. Las de Leydig también son activas para esa época, y producen testosterona para estimular el desarrollo de los conductos de Wolff. Cuando las células de este órgano diana carecen de receptores androgénicos, las estructuras masculinas que derivan de dicho conducto permanecen en estado embrionario, y los testículos no descienden porque el *gubernaculum testis*, el ligamento que se encoge bajo la acción de la testosterona, tampoco responderá a dicha orden. Por este motivo se quedan en el conducto inguinal, o incluso dentro del abdomen. Las espermatogonias de estas gona-

CÉLULA CLOACAL

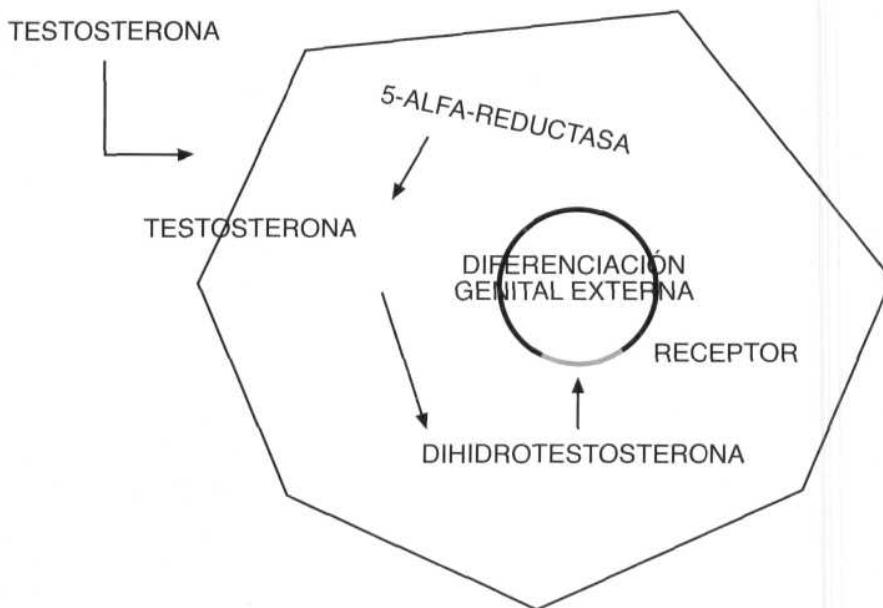


Figura 24.1. La testosterona entra en las células diana por difusión y en el núcleo a través de receptores específicos, estimulando la función hormonal que le es propia. En las células cloacales precisa transformarse en DHT, lo que se consigue por la enzima 5-alfa-reductasa que produce la propia célula. La DHT penetra en el núcleo a través de los mismos receptores que la testosterona, aunque ésta no es capaz de diferenciar los genitales externos.

das son normales en un principio, pero tras el nacimiento degeneran como sucede en todos los testículos ectópicos, porque la temperatura es superior a la que tienen en el escroto (Fig. 24.3).

Hacia la semana trece los genitales internos del varón deberían estar completamente diferenciados, lo que no sucede en estos fetos. Debe comenzar entonces la de los genitales externos, pero por acción de la DHT, que, como hemos adelantado, proviene de la acción de la 5-alfa-reductasa sobre la testosterona. Los receptores nucleares de la testosterona y de la DHT son los mismos, por lo que en la insensibilidad androgénica total no se diferenciarán los órganos cloacales en sentido masculino. Paradójicamente lo harán en el femenino, debido a los estrógenos feto-placentarios que circulan a altas tasas por la sangre fetal (Fig. 24.4).

La carencia de vello axilar y pubiano, como de casi todo el vello corporal, se debe a que el crecimiento del folículo piloso se debe a la DHT, y al carecer de receptores androgénicos, el folículo, que existe, permanecerá atrófico.

GENÉTICA DE RECEPTORES ANDROGÉNICOS

CROMOSOMA X q11-12



8 EXONES CON 918 AMINOÁCIDOS

MUTACIONES EN EXONES DELECCIONES POCO FRECUENTES

Figura 23.2. Síndrome de insensibilidad androgénica total. En los genitales internos intervienen dos hormonas testiculares. La inhibidora de los conductos de Müller, que es segregada por las células de Sertoli, y la testosterona, que procede de las células de Leydig. Esta hormona retrae el ligamento de Hunter, lo que arrastra el testículo hacia el escroto, y estimula el desarrollo de los conductos de Wolff, creciendo los genitales internos masculinos. Ambas acciones se realizan a través de los receptores androgénicos que señalamos en la Figura 24.1. Si éstos no existen, la testosterona carecerá de acción biológica.

Conducta médica

Como estos pacientes se sienten mujeres, y su fenotipo está de acuerdo con el sexo psíquico, nuestra conducta debe dirigirse a mejorar y consolidar la fijación del género femenino. Pero ello plantea un problema de ética médica, aquí en todos los casos que exponemos, y es la manera de comunicarles el diagnóstico. Creemos que nunca debemos crearle dudas, y no explicar más que lo necesario, por ejemplo, que se trata de una malformación congénita, con esterilidad y amenorrea incurables. Deben corregirse las «hernias» extirrándose los testículos por riesgo a degenerar, riesgo que se calcula en el 4 por 100, mucho menor que el de las disgenesias gonadales (7). Tras ello, y para evitar la depleción hormonal que acarrea la castración, se suministra terapia hormonal sustitutiva de estrógenos y progesterona en ciclos, reproduciendo la función ovárica, y se recurrirá a cirugía plástica para ampliar la vagina, en los casos en que existiera cortedad u otras alteraciones anatómicas. No debe eludirse el apoyo

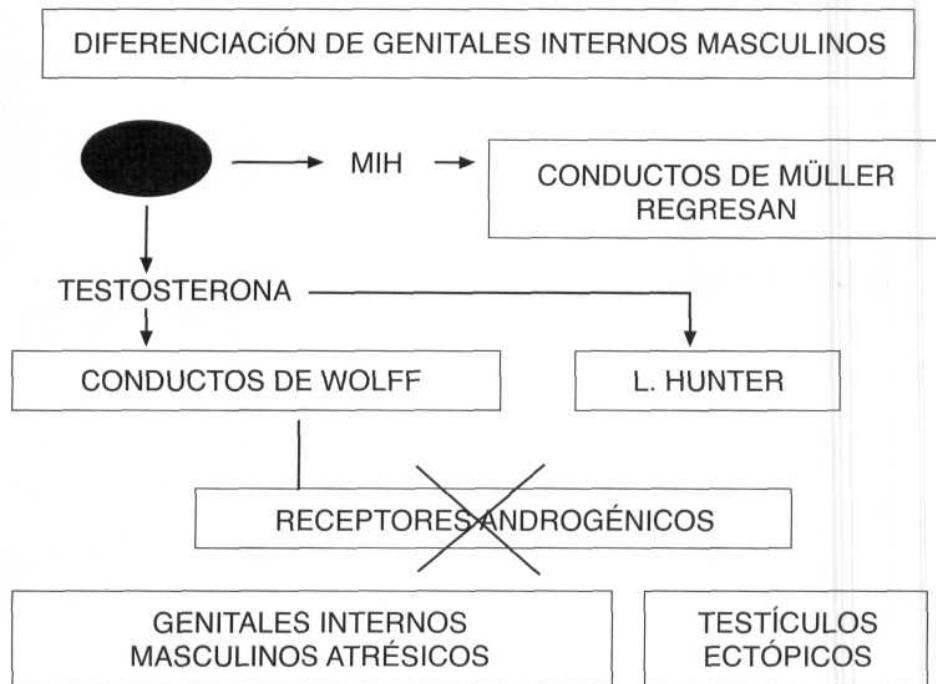


Figura 24.3. Síndrome de la insensibilidad androgénica total. La virilización de los genitales externos no se realizará por no existir receptores androgénicos, a pesar de formarse DHT. Los estrógenos placentarios los feminizarán.

psicológico si durante el tratamiento observáramos síntomas de dudas sobre su sexo o de depresión de ánimo.

EL SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD PARCIAL A LOS ANDRÓGENOS

Aquí se incluyen multitud de formas clínicas variables de pseudohermafroditismo masculino, donde la feminización es imperfecta, con un fenotipo ambiguo. Esto se debe a que la ausencia de receptores no es absoluta, sino menor que la necesaria para una completa transformación masculina de las células diana. Por eso se denominan *síndrome de insensibilidad parcial a los andrógenos o de feminización incompleta*.

En la literatura francesa se aceptan diversas denominaciones de determinados cuadros (14). Los más utilizados son los siguientes:

Síndrome de Gilbert-Dreyfus: pequeño pene con hipospadias y ginecomastia.

Síndrome de Reifenstein: hiperplasia de clítoris, escroto bífido, hipospadias y ginecomastia.

Síndrome de Rosewater: ginecomastia y esterilidad con genitales ambiguos.

Síndrome de Aiman: micropene con hipospadias, escroto con testículos, pero esterilidad por oligoazoospermia.

DIFERENCIACIÓN DE GENITALES INTERNOS MASCULINOS

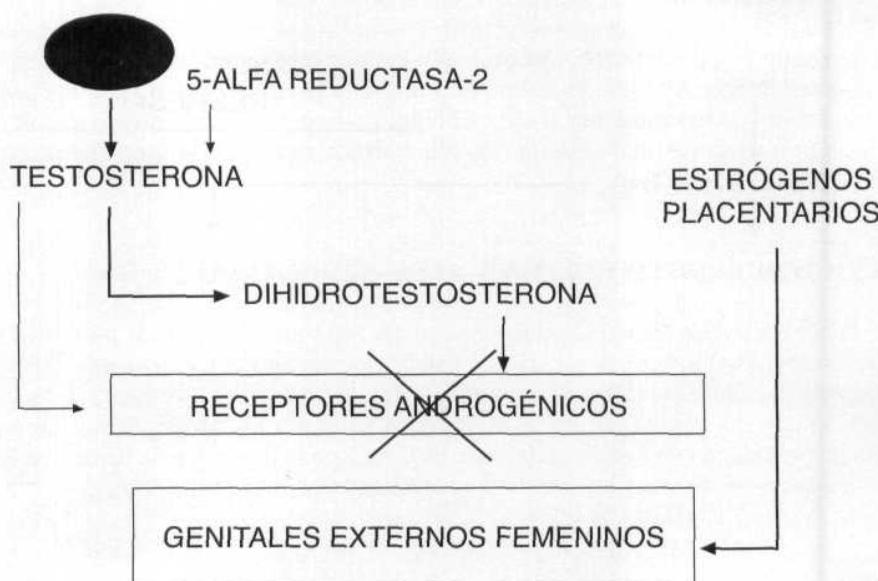


Figura 24.4. El gen que promueve la formación de los receptores androgénicos se encuentra en el cromosoma X, extendiéndose sobre las bandas q 11-12. Consta de 918 aminoácidos integrados en 8 exones. Las anomalías en la secuencia de dichos aminoácidos determinan mutaciones capaces de dejar al gen inoperante. En ocasiones puede observarse ausencia de algunos aminoácidos, con idéntica repercusión.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: ambigüedad sexual, retardo mental y malformaciones múltiples.

Síndrome de Drash: ambigüedad sexual con glomerulonefritis crónica.

Síndrome de Lubs: micropene, hipospadias, escroto bífido, vello pubiano viril en pubertad, casos con espermiación incompleta.

Esta clasificación no recoge todas las formas clínicas posibles y, como resulta poco práctica, no es aceptada por la mayoría de las escuelas, que dentro de la feminización incompleta sólo distinguen una forma más feminizada, el síndrome de Reinfeinstein, otra más vitalizada, el síndrome de Lubs, y cuadros intermedios. El resto de la clínica, incluyendo el perfil hormonal, es análogo a la feminización completa, de la que sólo se diferencia, como ya sabemos, en que existen más o menos receptores androgénicos en las células diana.

El estudio de la genética molecular en cultivo de fibroblastos ha demostrado que no hay un modelo único, sino que existen diversas mutaciones que, según se apartan más de la normalidad, occasionarán células con menos receptores androgénicos, y por tanto la feminización de los genitales externos será mayor.

La conducta médica tratará de mejorar el fenotipo por el que se incline el paciente, lo cual está supeditado a su sexo psíquico. Como vemos, éste es el más importante en la toma de decisiones, y generalmente suele estar de acuerdo con el sexo al que más se acerca su aspecto físico. En casos de no existir una clara fijación del sexo femenino, es necesario recurrir al estudio psicológico, y sólo después de un profundo reconocimiento, asesorar sobre ello, para seguir después con un apoyo para consolidarla. Siempre es necesario recurrir a la cirugía plástica de los genitales externos, y a la castración si elige el fenotipo femenino, tratamiento que se asociará a la terapia sustitutiva de la función ovárica, análoga a la que anteriormente reseñamos.

DEFICIENCIA DE LA ENZIMA 5-ALFA-REDUCTASA

Nowakowski y Lenz (12) describieron en 1961 un síndrome de pseudohermafroditismo masculino con feminización parcial que denominaron *hipospadias perineoescrotal pseudovaginal*. Posteriormente se han observado otros casos y se ha comprobado que no se trata de una insensibilidad parcial a los andrógenos, sino a una falta de producción de 5-alfa-reductasa, enzima bajo la dependencia de un gen autosómico recesivo. Es pues un síndrome completamente distinto al anterior.

Aspectos clínicos

Se caracteriza por pacientes con cariotipo masculino 46 XY, con aspecto femenino al nacimiento, pero con testículos ectópicos bilaterales, muchas veces albergados en unos repliegues labiales, que forman un escroto bifido, en medio del cual se abre una vagina terminada en fondo de saco ciego. La laparotomía permite observar unos genitales internos netamente masculinos, bien desarrollados. Los testículos son hipoplásicos, con espermatogénesis ausente o muy deteriorada. El perfil hormonal muestra unas tasas de estrógenos y de testosterona propias del varón, lo que confirma que no se trata de un testículo feminizante. Si la testosterona es normal, no lo es la DHT circulante, siempre muy disminuida, lo que hace que el cociente de ambas hormonas sirva para el diagnóstico. Las gonadotropinas suelen ser normales, aunque se elevan si la atrofia testicular es manifiesta. La mentalidad sólo es femenina en un 25 por 100 (15) siendo masculina o virando hacia ella al llegar la pubertad.

Y esto es lo más curioso de este síndrome, el que al llegar esta etapa de la vida haya una virilización, creciendo el vello en sentido masculino, elongándose el pene y adquiriendo unos caracteres fenotípicos que hacen que el paciente se incline a optar por el sexo masculino.

Etiopatogenia

Como ya hemos dicho, los genitales externos no se diferencian por la testosterona, sino por la DHT, producto de la acción de la enzima 5-alfa-reductasa sobre la anterior. Se han descubierto dos genes diferentes para esta enzima, uno localizado en

el comosoma 5p15, y el otro en 2p23. El primer locus está compuesto por 259 aminoácidos, y el segundo por 254, pero ambos tienen la misma estructura integrada por cinco exones y cuatro intrones. Cada uno produce una isoenzima distinta, conocidas por tipo 1 y 2. Aunque estos estudios no son definitivos, parece ser que la tipo 2 se sintetiza en los genitales externos, mientras que la de tipo 1 en la piel, incluyendo los folículos pilosos y las glándulas sebáceas (Fig. 24.5).

La actividad que tiene el cultivo de fibroblastos de producir la enzima 5-alfa-reductasa tipo 2 puede valorarse, y se ha observado que en casi todos los casos se halla reducida, sintetizándose correctamente pero en cantidad insuficiente. En algunos casos no sucede así, siendo normal la cantidad que se sintetiza, pero está equivocada su estructura química, lo que la hace poco efectiva para unirse a la testosterona. En uno o en otro caso existirá una escasa producción de DHT, y esta prueba, como veremos, también puede servirnos para el diagnóstico diferencial de los pseudohermafroditismos.

La Biología genética ha comprobado que se trata de mutaciones en la secuencia de sus aminoácidos, aunque también hay contados casos de delecciones. En estas cir-

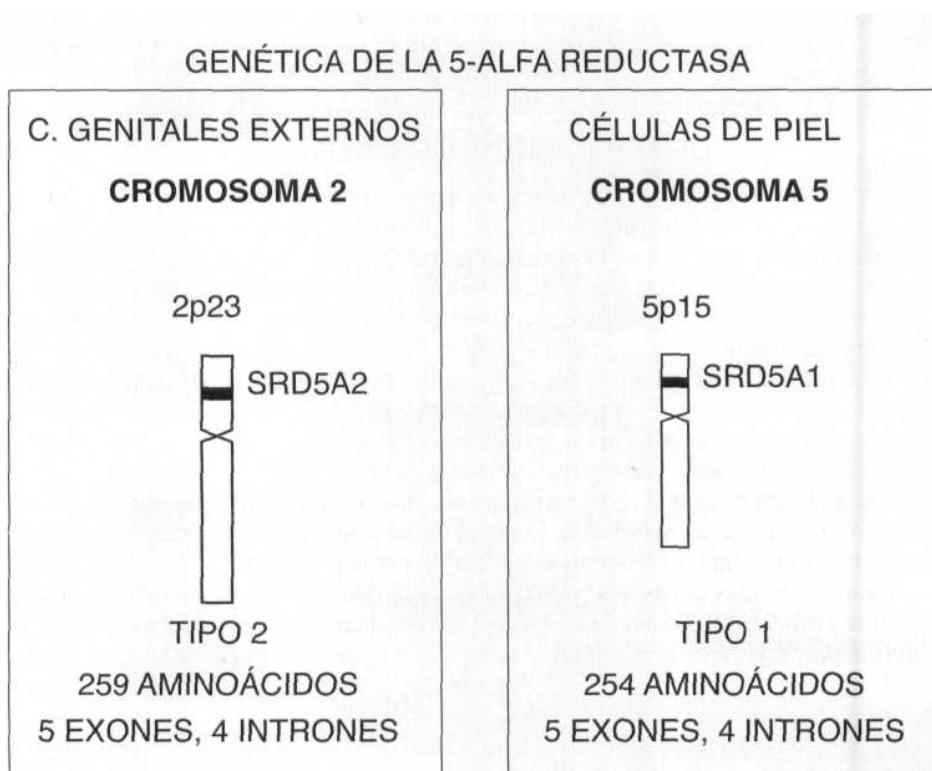


Figura 24.5. La 5-alfa-reductasa se forma en las células cloacales (tipo 2) y en las de la piel y sus derivados, pelo y uñas (Tipo 1). Los genes de ambas son conocidos en cuanto a su situación y estructura molecular, como se muestra en la Figura. Las alteraciones en la secuencia de aminoácidos en SRD5A2 ocasiona el síndrome de la deficiencia de 5-alfa-reductasa-2.

cunstancias el desarrollo embrionario pasará por la supresión de los conductos de Müller por el MIH que segregan las células de Sertoli, y el desarrollo normal de las estructuras wolfianas estimuladas por la testosterona procedente de las células de Leydig. Esto último distingue el fenotipo de la deficiencia de 5-alfa-reductasa-2 del del de insensibilidad a los andrógenos. De otra parte, los genitales externos se virilizarán a tenor de la actividad 5-alfa-reductasa-2 de que dispongan, la que nunca es completa (Fig. 24.6).

Al llegar la pubertad no se observará desarrollo mamario por no aumentar la tasa de estrógenos, comportamiento también diferente al visto en el testículo feminizante. Y también, por el contrario, se presentarán acné juvenil y aumento de la vellosoidad, incluida la barba. Esto se debe a que la piel y sus dependencias empiezan entonces a producir la enzima tipo 1, de la que no hay deficiencia, desarrollándose así los caracteres cuaternarios masculinos. Lo que no está claro es por qué también se estimulan los genitales externos, discutiéndose si la testosterona tiene un papel importante en el desarrollo puberal, que no lo tenía en la embriogénesis, o por el contrario, todo se debe a la actuación prolongada de tasas bajas de DHT.

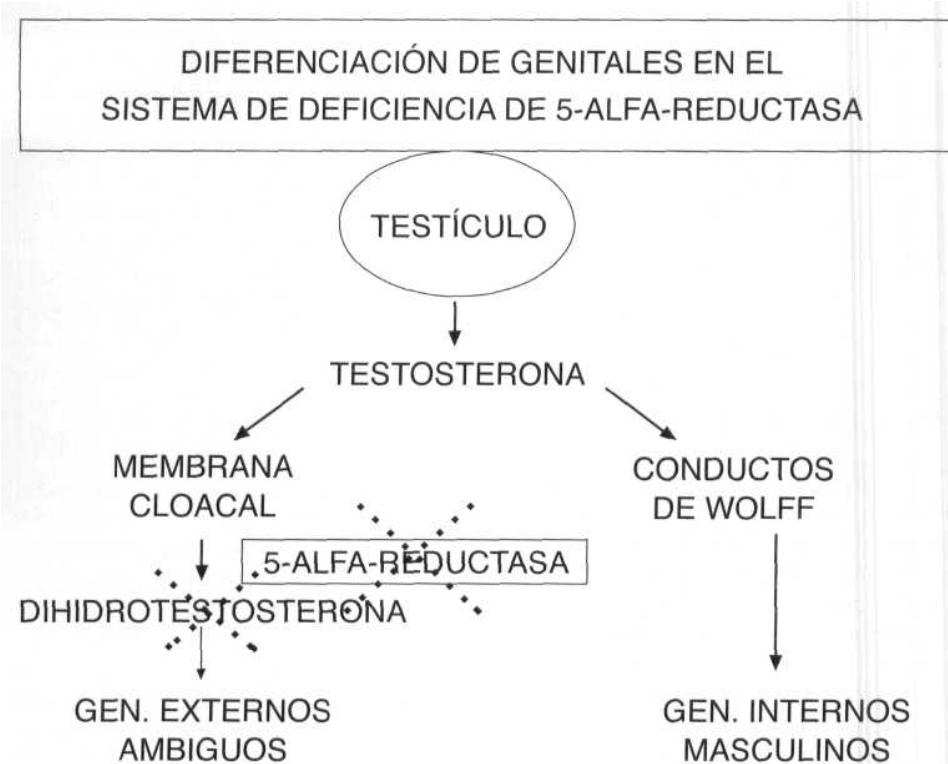


Figura 23.6. Cuando hay una deficiencia de esta enzima, también la habrá de DHT, siendo imperfecta la virilización de los genitales externos. Por el contrario, como los genitales internos se desarrollan por la testosterona, serán normales en la deficiencia de 5-alfa-reductasa-2.

Al tiempo que se experimentan estos cambios en el sexo fenotípico, se observan otros en el sexo psíquico, con una clara tendencia a la masculinización de la mente y del comportamiento social, lo que generalmente conduce a solicitar el cambio de sexo. Imperato-McGinley (4) observó que 18 de 19 pacientes estudiados en la República Dominicana se sintieron varones al llegar la pubertad, cuando habían sido inscritos y habían sido educados como niñas. Esto plantea importantes problemas sobre la llamada impregnación cerebral del sexo, el cual queda fijado por acción hormonal hacia la 20-22 semanas de gestación. La explicación más probable es que acaso estas personas siempre hayan tenido dudas sobre su identidad, ya que los genitales externos son ambiguos, y, al no tener desarrollo puberal femenino ni menarquia, aumenten tanto sus dudas que sean capaces de deshinchir la fijación que pudo crear la educación recibida. Junto a este proceso debemos aceptar que a esa edad se produce una potenciación de la fijación sexual, debida al aumento de hormonas que condicionan la cambios puberales, no pareciendo tener importancia la acción de la DHT sobre las neuronas, sino la propia testosterona.

Conducta médica

Dado que la inmensa mayoría de los pacientes solicita su transformación en hombre, el tratamiento debe consistir en mejorar su fenotipo masculino, para lo cual no serán castrados, sino que se descenderán los testículos ectópicos. Se recurrirá a la cirugía plástica para restauración anatómica de los genitales externos y a la administración de testosterona a altas dosis, lo que eleva las tasas de DHT. También puede recurrirse a la administración de derivados de la 19-nor- testosterona, que actúa sin necesidad de la 5-alfa-reductasa. Asimismo, actualmente disponemos de DHT en crema, que está aportando excelentes resultados. Por último, como aconsejamos en todos los cuadros que nos estamos ocupando, puede ser necesario el apoyo psicológico para afianzar el sexo elegido, lo cual es el objetivo primordial de nuestra conducta.

SÍNDROME DE LA SÍNTESIS ANDROGÉNICA ANORMAL

Estos pseudohermafroditas pueden confundirse con los anteriores por su aspecto, y porque también se deben a alteraciones en genes autosómicos recesivos, pero lo que ocasionan es un déficit de las enzimas que intervienen en la síntesis de testosterona. La mayoría implica insuficiencias de la glándula suprarrenal, muchas veces incompatibles con la vida, por lo que sólo vamos a mencionar al más importante entre los del grupo clínico que estudiamos, que es el déficit de 17—beta—hidroxiesteroide—oixirreductasa, enzima que convierte la androsterona en testosterona. Los sujetos afectos tendrán tasas altas de androsterona, y bajas de testosterona. La primera tiene poca actividad virilizante en los genitales internos, y la segunda será transformada en exiguas cantidades de DHT, por lo que durante el desarrollo embrionario se diferenciarán poco los genitales internos, y los externos experimentan una virilización incompleta. Al nacer serán ambiguos, pero, como suelen evocar a los femeninos, son inscritos en dicho género. Al llegar la pubertad se produce crecimiento mamario y

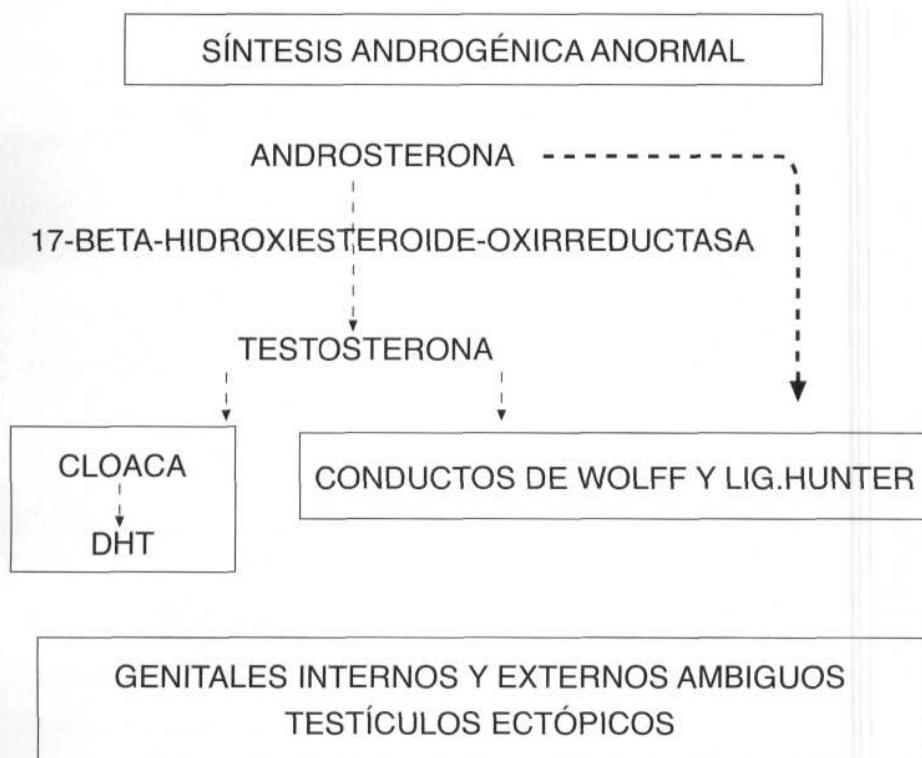


Figura 24.7. En los casos de déficit de la enzima 17-β-hidroxiesteroide-oxirreductasa se forma muy poca testosterona, permaneciendo elevada su precursora, la androsterona. Esta hormona tiene poca actividad sobre los genitales internos, por lo que no se retraerá el ligamento de Hunter ni crecerán los órganos derivados de los c. de Wolff. Como los testículos segregan MHI, desaparecerán los c. de Müller. En la cloaca será muy pobre la transformación a DHT, y por tanto el estímulo virilizante.

feminización, debido a que está aumentada la tasa de conversión periférica de testosterona en estradiol. Resulta por tanto que en este síndrome también están afectadas las células de la grasa, que sintetizan mucha más aromatasa que las del varón. Esta enzima es la que consume la poca testosterona circulante para transformarla en estradiol, reduciendo todavía más la virilización. Por este motivo el perfil hormonal revelará cifras altas de estradiol y androsterona para el varón, y bajas de testosterona y DHT.

Con respecto a la conducta médica, intentaremos, como siempre, la reconstrucción anatómica y psicológica de su sexo psíquico, que suele ser el femenino. Por ello está recomendada la castración prepupal y la administración de estrógenos, para fortalecer la evolución femenina de la adolescencia. Al mismo tiempo suele ser necesaria la corrección quirúrgica de los genitales externos y el apoyo de un equipo de psicólogos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Botella J, Nogales F. Sobre el Síndrome de pseudohermafroditismo masculino con feminización total. *Acta Ginecológica* (Madrid) 1952; 319.
- (2) Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementing DNA encoding androgen receptor. *Science* 1988; 240: 324—326.
- (3) French FS, Van Dyk JJ, Backett BJ *et al.* Further evidence of target organ defect in the syndrome of testicular feminization. / *Clin Endocr* 1966; 26: 493-503.
- (4) Imperato-McGingley J, Peterson RE, Gautier R *et al.* The impact of androgens of male gender identity. *NEngl JMed* 1974; 300: 1233-1237.
- (5) Judd HL, Hamilton CR, Barlow JJ *et al.* Androgens and gonadotropin dynamics in testicular feminization syndrome. *J Clin Endocr* 1972; 34: 229.
- (6) Keeman BS, Meyer WJ, Hadjian AJ *et al.* Syndrome of androgens insensibility in man: absence of 5-alfa-dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblast. / *Clin Endocr Metab* 1974; 38:1143-1146.
- (7) Manuel M, Katayama KP, Jones HW. The age of occurrence of gonade tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 724: 293.
- (8) Meyer WJ, Migeon DR, Mileon J. Locus on human chromosome for dinamic testosterone receptor and androgen insensibility. *Oroc Nat Acad Sci USA* 1975; 72: 1469-1472.
- (9) Morris JMcL. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphroditism. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 65: 1192-1195.
- (10) Morris JMcL. Further observations in the syndrome of testicular feminization. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 731-734.
- (11) Morris JMcL. Gonadal anomalies and dysgenesis. En: Behrman SJ, Kisner RW (eds.). *Progress in infertility*. Little Brown and Co, 1975; 265-279.
- (12) Nowakowski H, Lenz W. Genetic aspects in male hypogonadism. *Recent Prog Horm Res* 1961; 17: 57-95.
- (13) Southren AL, Ross H, Sharma DL. Plasma concentration and biosynthesis of testosterone in syndrome of feminizing testis. *J Clin Endocr* 1965; 25: 518.
- (14) Sultán CY, Llobacaro JM, Defay R *et al.* Physiologie des syndromes d'insensibilité aux androgènes. *Ann. d'Endocrin.* (Paris), 1991; 52: 420^30.
- (15) Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5-alfa-reductase-2 deficiency. *Endocrine Reviews* 1993; 14: 577.

Síndrome del ovario poliquístico

MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

Al hablar de los caracteres sexuales, Botella los clasifica en primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los cuaternarios a su vez los divide en somáticos y psíquicos, y su alteración da lugar a la virilización en la mujer y a la feminización en el varón, constituyendo lo que llama *intersexualismo cuaternario*.

El hiperandrogenismo en la mujer es como mínimo un problema estético, pero al ser también un problema hormonal puede afectar al proceso reproductivo. Sólo excepcionalmente es la expresión de un tumor ovárico o suprarrenal. La desfeminización y la virilización implican un mayor grado de androgenización. Los estados hiperandrogénicos engloban pues a los tumores ováricos y suprarrenales productores de androgénos, al confuso y discutido *síndrome del ovario poliquístico* (SOP) y a otros hiperandrogénismos secundarios a hipotiroidismo, obesidad, hiperinsulinismo, yatrogénicos, etc.

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Hace 60 años, en 1935, Stein y Leventhal describieron un síndrome que asociaba un cuadro clínico de amenorrea, hirsutismo e infertilidad con la presencia de gruesos ovarios blancos, nacarados y multiquísticos puestos de manifiesto en la laparotomía. Los estudios morfológicos e histológicos de estas pacientes revelaban la existencia en estos ovarios de una túnica albugínea engrosada, hiperplasia de la teca interna y del estroma cortical y multitud de folículos subcapsulares que se encontraban en diversos estados de atresia.

Después de esta descripción inicial y debido a los progresos en los medios de exploración hormonales, así como de imagen, se puso de manifiesto la heterogeneidad de la histología de estos ovarios y de los hallazgos clínicos, lo cual llevó a acuñar el término de *síndrome de ovario poliquístico* con el que hoy en día se le conoce.

Las causas de este síndrome no son todavía bien conocidas, habiéndose planteado diferentes hipótesis tales como la disregulación primitiva del hipotálamo, altera-

ción primitivamente ovárica con implicación de factores de crecimiento intraováricos, un hiperandrogenismo suprarrenal, insulinorresistencia, obesidad, etc.

Tiene el SOP un gran polimorfismo clínico, anatomo-patológico y endocrino, lo que hace que las anomalías anatómicas y endocrinas no sean siempre constantes. Botella dice que todavía hoy es una de las grandes incógnitas de la ginecología endocrina y acepta a regañadientes el término de *síndrome de ovario poliquístico*, entre otras cosas porque el ovario poliquístico puede ser fisiológico, por ejemplo, en la pubertad. Lobo lo denomina HCA (*Hiperandrogenic Chronic Anovulation*).

En conclusión podemos definir el SOP como una alteración de la secreción gonadotropa, que es inapropiada, unida a un hiperandrogenismo que produce una síntesis folicular múltiple que evoluciona hacia la atresia.

Frecuencia

La frecuencia del SOP varía considerablemente según los criterios diagnósticos y la población estudiada. En una serie no seleccionada de laparotomías por indicación ginecológica el SOP se encuentra en un 1,4 por 100 de los casos, y se estima su frecuencia entre el 0,6 por 100 y el 4,3 por 100 en grupos de mujeres infériles. Aumenta lógicamente en aquellos grupos de mujeres en los que se presenta algún síntoma característico de este síndrome.

La introducción rutinaria de la ecografía en el diagnóstico ginecológico ha hecho que se diagnostique el SOP en una mayor proporción, sobre todo cuando se aplica a mujeres de riesgo, es decir a aquellas que presentan anovulación y/o hirsutismo, así como trastornos menstruales. De esta forma se ha podido identificar ovarios poliquísticos en el 26 por 100 de las mujeres amenorreicas, en el 82 por 100 de las oligomenorreicas y en el 92 por 100 de las que presentan hirsutismo idiopático.

Formas menores aparecen muy frecuentemente aun en poblaciones sin trastornos clínicos notables.

Anatomía patológica

Macroscópicamente en la descripción original se describe el ovario aumentado de volumen, blanco, nacarado y sin cicatrices de ovulaciones; por consiguiente no está circunvolucionado. El aumento de tamaño es de 2 a 8 veces lo normal, pudiendo llegar a tener 6-7 cm de diámetro.

La cápsula albugínea tiene un engrosamiento esclerótico y debajo de ella hay gran cantidad de folículos quísticos cuya teca se describe como hiperplásica y luteinizada.

Sin embargo es reconocido que hay un gran número de excepciones a este cuadro. Smith *et al.* recogen una tasa de un 40 por 100 de ovarios macroscópicamente normales en una población de mujeres portadoras de signos hormonales de ovarios poliquísticos.

El engrosamiento de la albugínea es un carácter histológico muy específico y está en relación con un aumento del número de capas y del diámetro de las fibras de colágeno.

gena que constituyen la albugínea. Smith *et al.* recogen sin embargo un 46 por 100 de mujeres con ovarios poliquísticos que no tienen engrasamiento de la albugínea.

Los folículos en distintas fases de desarrollo están situados en el estroma cortical bajo la albugínea, contrariamente a la distribución en un ovario normal donde se disponen en grupos circulares separados por estroma. Este último está a menudo hiperplásico y luteinizado. Los folículos están en distintas fases de desarrollo: primarios, secundarios, cavitarios, quísticos y en gran número atréticos, lo que constituye una de las características del síndrome. *No hay folículo dominante*. Estos folículos se caracterizan por una ausencia y atrofia relativas de la capa granulosa que disminuye el número de receptores de FSH disponibles. Asimismo hay una hiperplasia de la teca que está luteinizada por aumento de receptores a la LH. La involución de las células de la granulosa concuerda con la desaparición paralela del poder de aromatización de los androgénos ováricos a estrógenos.

En conclusión, son ovarios engrosados, polifoliculares, anovulatorios, con albugínea engrosada, hipertecosis y luteinización tecal y granulosa atrófica.

Clínica

La clínica del SOP es polimorfa y se caracteriza por su poca especificidad y su gran variabilidad. Está dominada por la anovulación crónica, el hiperandrogenismo, la infertilidad y la obesidad.

La *anovulación crónica* es consecuencia del trastorno endocrino que afecta a la foliculogénesis y que se va a manifestar clínicamente por amenorrea en 51 por 100 de los casos y por hemorragias funcionales en el 29 por 100. Esta anovulación va a ser la causa de la *esterilidad* en un 70 por 100 de las pacientes y a su vez el factor de riesgo de padecer un adenocarcinoma de endometrio por la impregnación estrogénica constante sin aporte de progesterona. Hay que reseñar que en el SOP puede haber ciclos normales ovulatorios que son los que explican los embarazos que a veces se producen.

El *hiperandrogenismo* se manifiesta predominantemente como un *hirsutismo progresivo* que se presenta en el 70 por 100 de los casos. Se localiza preferentemente en mandíbula, labio superior y mentón. En casos más avanzados puede afectar a muslos y tórax. Se acompaña de piel oleosa y acné. El acné hiperseborreico se ha descrito en una de cada dos pacientes. Menos frecuentemente se presenta virilización con calvicie, clitoromegalia y voz ronca.

La *obesidad*, considerada como muy típica en el SOP, se da en el 41 por 100 de las pacientes, apareciendo en los años que preceden a la pubertad. Se ha relacionado con el hiperandrogenismo, habiendo correlación significativa entre la relación peso/superficie corporal, relación de circunferencia cintura y cadera, la presencia de adipocitos abdominales por una parte, y por otra la tasa de andrógenos, particularmente la de testosterona libre y la delta-4-androstenodiona.

Un síntoma relativamente frecuente es la presencia de *acantosis nigricans*. Se trata de lesiones cutáneas en placas de hiperpigmentación gris pardo o negruzca, de aspecto aterciopelado y verrugoso que se localizan en axila, nuca e ingles. Histológicamente se caracterizan por hiperqueratosis con papilomatosis e hiperpigmentación. Se observa más preferentemente en mujeres insulinorresistentes y parece que sea el resultado de una estimulación de receptores de IgF1 de los adipocitos.

Características biológicas

Gonadotropinas

El SOP se caracteriza por una secreción gonadotropa inapropiada, asociándose una tasa sérica mayor de LH anormalmente elevada y una tasa de FSH normal o en el límite bajo de la normalidad. De ello resulta una elevación de la relación LH / FSH, superior a 2, que es uno de los criterios más unánimemente aceptados para el diagnóstico del síndrome.

Andrógenos

El hiperandrogenismo es la segunda característica del SOP y se traduce por un aumento de la testosterona y la delta-4-androstenodiona circulante. La concentración plasmática de estos dos andrógenos está elevada en el 58 por 100 de las mujeres portadoras de SOP a expensas fundamentalmente de la testosterona en su fracción libre debido al descenso de la TeBG. Por otro lado los andrógenos de origen suprarrenal como la SDHA están elevados en el 20-50 por 100 de los casos de SOP.

El origen del hiperandrogenismo de mujeres portadoras del SOP es esencialmente gonadal. La «castración médica» obtenida mediante los agonistas de la Gn-RH entraña una normalización de las tasas de testosterona y delta-4-androstenodiona, que lleva a valores comparables a los de mujeres castradas de una edad comparable. Inversamente los andrógenos suprarrenales no se modifican.

Insulina

Burghen *et al.* fueron los primeros en referir la existencia de una correlación positiva entre la insulinenia en ayunas y la testosterona y la delta-4-androstenodiona. Despues de estos autores otros estudios han confirmado que existe en ciertos casos de SOP una insulinoresistencia independientemente de que las mujeres sean obesas o no, por lo que se deduce que hay un hiperinsulinismo basal que es específico del SOP. La tasa de insulina se correlaciona positivamente con la de testosterona y la de delta-4-androstenodiona en estado basal o después de una carga de glucosa y de forma negativa con el SDHA.

Estrógenos

La secreción de estrógenos se caracteriza en los casos de SOP por una tasa significativamente más elevada de estrena que las observadas al principio y a mitad de la fase folicular de la mujer normal. Las tasas circulantes de estradiol son muy variables pero igualmente corresponden a las de la fase folicular. De esto resulta que la relación estrona / estradiol es superior a 1 en estas pacientes. La estrona circulante es producto de la conversión periférica de la delta-4-androstenodiona producida por el ovario, mientras que el estradiol procede de la conversión de la testosterona.

Prolactina

Existe en las mujeres con SOP una discreta hiperprolactinemia en 20-30 por 100 de los casos. Esta hiperprolactinemia es moderada para explicar la anovulación y

puede ser secundaria al hiperestronismo o a una alteración central de la neurotransmisión esencialmente dopaminérgica.

Diagnósticos

Diagnóstico clínico

Ya hemos dicho las características clínicas del SOR. Los síntomas predominantes son el hirsutismo, la esterilidad y la obesidad.

Estos síntomas por sí mismo sólo permiten hacer un diagnóstico de sospecha.

Diagnóstico por la imagen

Hoy día ha caído en desuso la realización de la *ginecografía* con pneumoperitoneo, desplazada totalmente por otras exploraciones por la imagen en la que, como ya hemos dicho, destaca la *ecografía*.

Por ecografía, especialmente con la aplicación del transductor por sonda vaginal, se aprecian con bellas imágenes los ovarios gruesos con gran número de quistes folículares de pequeño tamaño. Si los ovarios son de tamaño normal debemos considerar el número y distribución de los folículos. Franks, así como Montalvo en nuestro medio, definen el ovario poliquístico cuando contiene en un corte ecográfico al menos 10 folículos entre 2 y 8 mm de diámetro con una cantidad incrementada de estroma, todo ello unido a la existencia de una cápsula espesa.

No hay que confundir el SOP con los ovarios multifolículares de las amenorreas hipotalámicas o con el ovario poliquístico de la pubertad.

Otra exploración que se ha realizado con frecuencia es la *celioscopia*. Hoy en día no tiene gran interés desde el punto de vista diagnóstico, pero sí lo conserva en el marco del estudio de la esterilidad y para demostrar anomalías asociadas (adherencias, endometriosis, etc.).

Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico es esencial para evaluar el estado funcional del síndrome.

Debemos hacer determinaciones básales plasmáticas de LH, FSH y esteroides, así como fraccionamiento de esteroides urinarios.

De gran importancia son las pruebas funcionales de estimulación-frenación del eje hipotálamo-ovárico e hipotálamo-adrenal que nos dará una adecuada información del origen del hiperandrogenismo.

Diagnóstico diferencial

Ciertas patologías tales como el hiperandrogenismo por tumor del ovario o de la suprarrenal, el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit enzimático y la hipertecosis ovárica, deben tenerse en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial con el SOP.

Fisiopatología

La fisiopatología del SOP es confusa y constituye un tema espinoso en el que su comprensión ha avanzado poco desde la hipótesis de Yen en 1980. Desde luego no hay una teoría unicista, habiendo varias hipótesis que hacen más difícil comprender este síndrome plurifactorial.

Hipótesis del engrasamiento de la albugínea y resistencia a la ovulación

Stein pensaba que el engrosamiento de la albugínea, que es una constante anatomo-patológica del síndrome, creaba una dificultad a los folículos para romperse y ovular. Al faltar la ovulación los folículos sin romper experimentan un proceso de atresia. Esta teoría no explica por qué los folículos se detienen en su crecimiento, ni por qué está aumentada la LH, ni por qué hay hipertecosis. Sin embargo tiene a su favor el que al menos teóricamente sería comprensible el mecanismo de acción de la resección cuneiforme del ovario propuesta por Leventhal.

Hipótesis de la estrona

Esta hipótesis está basada en la existencia de un círculo vicioso entre la androstendiona que se origina en parte en la adrenal y que es aromatizada a estrona en la periferia. El exceso de estrona produciría un aumento de LH y ésta a su vez un aumento de la androstendiona ovárica. La observación de que el citrato de clomifeno beneficia la secreción de gonadotropinas en mujeres con SOP se ha propuesto como una evidencia del papel del exceso de estrona. Sin embargo los intentos de modificar la secreción de gonadotropinas alterando la concentración de los niveles de estrona han sido infructuosos ya que la estrona es un estrógeno débil.

Hipótesis del SOP como una forma de hiperandrogenismo funcional ovárico

Se ha propuesto el SOP como una forma de hiperandrogenismo funcional ovárico dependiente de gonadotropinas en la que el hecho principal es la elevada concentración de andrógenos ováricos. La secreción de un exceso de andrógenos a la circulación causa las manifestaciones pilosebáceas del síndrome. A su vez el exceso de andrógenos intraováricos promueve la atresia folicular y el bloqueo de la estereidogénesis. Esta atresia aumenta el nivel de andrógenos intraováricos en un círculo vicioso.

Causas adicionales de incremento de andrógenos intraováricos incluyen alteraciones virilizantes extraováricas, bloqueo de la estereidogénesis ovárica y disregulación de la secreción de andrógenos. Esto último puede producirse por un exceso de LH o por aumento de la acción de la LH por la insulina o los *insulin-like growthfactors* (IGFs) u otros péptidos.

En el SOP los folículos en fase de crecimiento no llegan a su completa maduración, experimentando un proceso de atresia e impidiendo que los ovocitos puedan sobrevivir. Las células de la granulosa sufren un crecimiento subnormal, siendo frecuente ver fenómenos de apoptosis que contribuyen a la atresia, quizás por la entrada de los andrógenos dentro de la célula de la granulosa que activa estos fenómenos. Esta atresia parece ser la causa y a la vez el efecto del exceso de andrógenos.

El problema se perpetúa debido en parte a la subinvolución de la granulosa que condiciona un déficit de actividad aromatasa encaminando la metabolización de la androstendiona a testosterona.

Los desórdenes virilizantes extraováricos pueden aumentar la concentración de andrógenos intraováricos alterando anatómica y funcionalmente el ovario como en un SOP; sin embargo se necesitan concentraciones altas de andrógenos para que se produzca este efecto, como se ha podido ver en la inducción de virilización de mujer a hombre en transexuales.

La alteración de la biosíntesis de los estrógenos a partir de los andrógenos puede ser debida a un bloqueo de la estereoidogénesis ovárica que da lugar a un aumento de los andrógenos intraováricos. Las deficiencias de 3-beta-ol-hidroxiesteroida dehidrogenasa (3-beta-HDS), 17-cetosteroide-reductasa y aromatasa han sido referidas como asociadas al SOP.

El déficit de 3-beta-HDS puede estar asociado o no a un exceso de prolactina (PRL), pues sabemos que ésta es un potente inhibidor de la 3-beta-HDS y va a condicionar una desviación de la estereoidogénesis hacia la vía de los delta 5 esteroides, es decir a la DHA y a la S-DHA. La deficiencia de 17-cetosteroide reductasa no se ha podido evidenciar de una forma directa aunque se han descrito algunos casos puntuales. El déficit de aromatasa es de tipo funcional debido al déficit cuantitativo de células de la granulosa.

A nivel hipotálamo-hipofisario existe una hiperpulsatilidad de LH que se refiere a la amplitud y a la frecuencia de los pulsos. Varios mecanismos pueden ponerse en marcha. Por un lado el hiperestrogenismo crónico puede desempeñar un papel importante a nivel hipotálamo-hipofisario. En la mujer normal el estradiol amplifica la respuesta de la LH al Gn-RH. Como hemos dicho anteriormente, en el SOP hay un aumento de las tasas de estrona, por encima de la encontrada en fase folicular. Por otra parte el estradiol no está elevado, al menos en su fracción libre, por la disminución de la tasa de TeBG. En el SOP hay una sensibilidad incrementada de la hipófisis al Gn-RH.

El hiperestronismo no parece tener un papel importante en la patogenia en la hiperpulsatilidad de la LH, ya que la administración de benzoato de estrona durante 15 días a mujeres normales y a mujeres con SOP no modifica las tasas plasmáticas de LH ni la respuesta de la misma al estímulo con Gn-RH.

La hiperpulsatilidad de la LH puede ser secundaria a una hiperpulsatilidad de Gn-RH de carácter primario o secundario, como lo demuestran diferentes trabajos experimentales sobre esta hipótesis. Esta hiperpulsatilidad de Gn-RH puede ser secundaria al hiperestrogenismo, ya que el estradiol modula la respuesta del sistema porta hipotálamo-hipofisario o bien ser secundario al defecto de la sensibilidad hipotalámica al retrocontrol esteroideo principalmente de la progesterona. En los ciclos normales ovulatorios la secreción de progesterona durante la fase lútea enlentece la secreción de Gn-RH por el aumento de las tasas hipotalámicas de opiáceos.

La disparidad entre la concentración sérica de LH y la tasa de FSH normal o cercana a la normalidad puede explicarse por un retrocontrol negativo preferencial de los estrógenos sobre la FSH y también por una insensibilidad negativa de la FSH al estímulo de la Gn-RH endógena. Se ha sugerido también que una hipersecreción de inhibina por los folículos ováricos del SOP puede conducir a la disminución de FSH, pero las concentraciones de inhibina no están anormalmente elevadas en las mujeres que presentan este síndrome, lo que va en contra de esta hipótesis.

A nivel del SNC diversas anomalías de neuromediadores que controlan las oscilaciones hipotalámicas, especialmente del tono dopaminergico y opioide, se han sugerido para explicar la hiperpulsatilidad gonadotropa.

Hipótesis del SOP y resistencia a la insulina

Achard y Thiers ya habían descrito en 1921 un síndrome virilizante asociado a diabetes al que llamaron *diabetes de las mujeres con barba*, y fueron los primeros que relacionaron la virilización con la diabetes por insulinorresistencia. Esta diabetes no es una diabetes pancreática propiamente dicha sino una diabetes resistente a la insulina por falta de receptores, lo que conocemos como diabetes tipo II.

Recientemente, sin embargo, no se ha encontrado una relación directa entre diabetes y virilismo, aunque hay una relación indudable que parece ser de tipo indirecto. Hay una serie de péptidos de la familia de la insulina que son los factores insulinoides de crecimiento (IGF o *insulin-like growth factors*). De ellos el IGF-1, identificable con la somatomedina C, se encuentra en el folículo ovárico, donde actúa como cofactor para que la FSH actúe sobre la aromatasa y pueda transformar los andrógenos en estrógenos. La proteína ligadora de la IGF-1 es igual a los receptores insulínicos, y cuando hay un exceso de insulina circulante se fija sobre estos receptores y los bloquea, con lo que la IGF-1 no puede actuar, no formándose estrógenos y quedando por tanto andrógenos sobrantes. De esta forma se explica la acción de la insulina produciendo hiperandrogenismo con incremento de los andrógenos intraováricos, lo cual condiciona el hecho fundamental en la patogenia del síndrome.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SOP debe tener como objetivos fundamentales tratar la infertilidad en las pacientes que lo desean, tratar el hiperestronismo crónico, con lo que se disminuye el riesgo del cáncer de endometrio y de mama, reducir el hiperandrogenismo y sus manifestaciones clínicas: hirsutismo. A su vez, cuando hay exceso ponderal hay que tratar de reducir el mismo ya que con ello se disminuye la insulinorresistencia, el hiperinsulinismo e indirectamente el hiperandrogenismo, disminuyendo también las complicaciones metabólicas tales como la diabetes, la hiperlipemia y las complicaciones cardiovasculares. Esta disminución de peso simplemente puede permitir la normalización de los andrógenos y la aparición de ciclos ovuladores y embarazos en mujeres que presentan el síndrome.

En el tratamiento del SOP debemos tener en cuenta dos tipos diferenciados de pacientes: las que no tienen deseo de gestación y las que teniendo deseo hay que tratar su infertilidad induciendo la ovulación.

Pacientes sin deseo de gestación

Los objetivos fundamentales en estas pacientes serán: detener el crecimiento del vello, reducir el peso, evitar las consecuencias del ciclo anovulador y del hiperestronismo, tales como los trastornos menstruales y el riesgo de tumores estrógeno-dependientes. Si tiene relaciones habrá que evitar el embarazo.

Para ello disponemos de los siguientes medios terapéuticos.

Para los trastornos del ciclo menstrual podemos utilizar los progestágenos de síntesis y los estrógenos y gestágenos en píldora contraceptiva. En ausencia de hirsutismo un tratamiento con *progestágenos* sólo puede ser considerado y prescrito de 10 a 15 días al mes. Este esquema terapéutico puede restablecer los ciclos regulares y prevenir el riesgo de cáncer de endometrio. Prescritos 21 días, la actividad antigonadotropa permite una contracepción eficaz en los casos de contraindicación de los estrógenos de síntesis.

Los *estrógenos y gestágenos* en píldora contraceptiva con etinil estradiol y un progestágeno fuertemente antigonadotropo y no androgénico, como el gestodene y desogestrel, pueden ser de elección en la mayoría de los casos debido a que normalizan el ciclo menstrual y garantizan la anticoncepción.

En los casos de hirsutismo importante conviene utilizar medicaciones que posean una actividad antiandrogénica, y entre ellas destaca el *acetato de ciproterona*, que actúa como un progestágeno con fuerte actividad antigonadotropa y acción antiandrogénica importante ya que bloquea la secreción ovárica de andrógenos e inhibe en la periferia la acción de los andrógenos por bloqueo de la 5-alfa-reductasa y por inhibición competitiva de la ligación de la dihidrotestosterona a su receptor. Existen varias pautas terapéuticas que asocian el acetato de ciproterona a los estrógenos fundamentalmente al etinil-estradiol ketoconazol.

Otros medios terapéuticos en casos de hirsutismo incluyen el *ketoconazol*, la *espirrolactona* y la *cimetidina*, que se ha visto tienen poder antiandrogénico aunque hay que tener en cuenta al prescribirlos la posibilidad de aparición de efectos secundarios indeseables.

Pacientes con deseo reproductivo. Inducción de la ovulación

En un primer momento deberemos tratar de adelgazar a las pacientes con exceso ponderal. Se debe administrar durante unos meses preparados de estrógenos y gestágenos o bien progestágenos solos para tratar de dejar los ovarios en reposo durante unos meses al objeto de suprimir la hiperandrogenia ovárica, factor de la atresia folicular.

En una segunda fase administraremos *citrato de clomifeno* a dosis de 50 mg/día durante 5 días aumentando progresivamente en los casos rebeldes hasta 250 mg/día durante 5 días. El citrato de clomifeno sigue siendo el tratamiento de primera intención en la inducción de la ovulación en mujeres con SOP. A nivel hipotálmico se comporta como un antiestrógeno, y de esta forma bloquea el *feed-back* negativo de la hiperestrogenia relativa y estimula el oscilador hipotálmico teniendo como consecuencia una elevación plasmática de gonadotropinas. La corrección del déficit relativo de LH será esencial, induciendo entonces a nivel ovárico la selección del folículo dominante y la adquisición de aromatasa.

La inyección de 5.000 UI de *hormona corial gonadotropa HCG* después de una monitorización ecográfica y hormonal en el momento en que se aprecie que el folículo dominante llega a su madurez puede dar buenos resultados cuando estos hechos se constatan.

En casos de fracaso de este esquema terapéutico se debe intentar asociar dexametasona, 0,5-1 mg/día, sobre todo si las cifras de S-DHA están aumentadas.

Entre el 10 y el 15 por 100 de las mujeres con SOP presentan una resistencia al citrato de clomifeno, ya que éste no consigue provocar una normal ovulación; en estos casos se utilizan las *gonadotropinas humanas*, bien la FSH pura o la HMG en protocolo lento.

Las gonadotropinas clásicas HMG contienen una proporción igual de FSH y LH y constituyen la segunda alternativa terapéutica en casos de infertilidad por anovulación en el SOP. Hay un acuerdo general en administrar estos preparados en forma de protocolo lento para tratar de evitar la hiperestimulación y la presencia de embarazos múltiples. En caso de fracaso tanto de la FSH pura como de la HMG en protocolo lento por luteinización prematura debemos hacer un pretratamiento con agonistas de la Gn-Rh.

Los *agonistas de Gn-RH* son derivados sintéticos obtenidos por la sustitución de uno o dos aminoácidos de la molécula de Gn-RH nativa.

Una indicación discutida en los casos de SOP es la administración pulsátil de Gn-RH cuando en los esquemas anteriores se produce un desarrollo multifolicular repetido.

Por último, cuando los esquemas terapéuticos anteriores fracasan hay que recurrir, como último recurso, a los *métodos quirúrgicos* tales como la resección cuneiforme, la multielectrocoagulación y la vaporización por láser.

La clásica resección cuneiforme de los ovarios reseca una porción del estroma ovárico y se obtiene una regulación de los ciclos con una proporción elevada de embarazos. Aunque era una intervención que había caído en desuso en los últimos años parece de nuevo estar en boga.

Por último y como recurso a todo lo anterior queda la fecundación *in vitro* con sus limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Achard C, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association a l'insuffisance glycolitique. *Bull Acad Nat Med París* 1921; 86: 51.
- (2) Asams J, Ponsol DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986; 293: 355-359.
- (3) Adashy EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin driven androgen-producing gland. *Fértil Steril* 1994; 62: 20.
- (4) Asashi EY, Resnick CE *et al*. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985; 6: 400.
- (5) Azziz R, Zucar HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening diagnosis. *J Endocrin Metab* 1989; 69: 577.
- (6) Barbieri RL. Trastornos hiperandrogénicos. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 3: 623.
- (7) Barner RB, Rosenfield RL, Burstein S. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559.
- (8) Berga SL, Guzick DS, Winters SJ. Increased luteinizing hormone and alpha-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrin Metab* 1993; 77: 895.
- (9) Billig H, Furuta I, Hsueh AJ. Estrogens inhibit and androgens enhance granulosa cell apoptosis. *Endocrinology* 1993; 133: 2204.
- (10) Bohr VA. Gene-specific damage and repair of DNA adducts in cross-links. Lyon: *WHO.IARC Scientific Publ*, N.º 125, 1994; 361.

- (11) Botella Llusiá J. El síndrome del ovario poliquístico y el síndrome de Stein-Leventhal, ¿son una misma cosa o síndromes diferentes? *Act Ginecol* 1978; 33: 287.
- (12) Botella Llusiá J. *Endocrinología de la mujer*. 6.^a ed. Barcelona: Ed. Científico Médica, 1982.
- (13) Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperendrogenism with hiperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J ClinEndocrinol* 1980; 50: 113.
- (14) Carey AH, Chan KL, Short F. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653.
- (15) Carmina E, Janni A, Labo RA. Physiological estrogen replacement may enhance the effectiveness of the gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of hirsutism. *J ClinEndocrin Metab* 1994; 78: 126.
- (16) Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 12.
- (17) Corvol P, Michaud A, Menard J. Antiandrogenic effects of spironolactones: Mechanism of action. *Endocrinology* 1975; 97: 52.
- (18) Cotaldo NA, Giudice C. Insulin-like growth factor binding profiles in human ovarian follicular fluid correlate with follicular functional status. *J ClinEndocrin Metab* 1992; 74: 821.
- (19) Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL. Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovarian disease. *J ClinEndocrin Metab* 1993; 57: 356.
- (20) Cusan L, Dupont A, Gómez JL. Comparasion of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fértil Steril* 1994; 61: 281.
- (21) DeFronzo R. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. *Coron Artery Dis* 1992; 3: 11.
- (22) Dunaiff A. Molecular mechanisms of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Sem Reprod Endocrinol* 1994; 12: 15.
- (23) Dunaiff A. Insulin resistance in polycystic ovarian síndrome. *NY Acad Science* 1993; 150: 187.
- (24) Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Rev* 1995; 16: 322.
- (25) Ehrmann DA, Rosenfield RL. An endocrinological approach to the patient with hirsutism. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 71: 1.
- (26) Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barner RB. Detection of funtional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327: 157.
- (27) Engelhardt C. Regulation of steroid production in cultured porcine theca cells by transforming growth factor-beta during granulosa cell developement. *Endocrinology* 1992; 120: 1243.
- (28) Erenus M, Gurnuz O, Durmusoglu F. Comparasion of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fértil Steril* 1994; 61: 613.
- (29) Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *A Obstet Gynec Scand* 1990; 69:61.
- (30) Erickson GF. En: Dunaif A, Givens, Merriam (eds.). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publishers, 1991; 111.
- (31) Falsetti I, Pasinetti E, Chiode C. Treatment of modérante and severe hirsutism with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1992; 6: 894.
- (32) Falsetti I, Pasinetti E. Treatment of modérante and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonist in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fértil Steril* 1994; 6/: 817.

- (33) Farhi J, Homburg R, Lemer A. The choice of treatment for anovulation associated with POCS following failure to conceive with clomiphene. *Hum Reprod* 1993; 8: 1367.
- (34) Franks S. Polycystic ovary syndrome. A changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87.
- (35) Franks S, White DM, Willis DS. Síndrome del ovario poliquístico. *Prog Obstet Ginecol* 1995; 38: 106.
- (36) Gougeon A. Dynamycs of follicular growth the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 2: 81.
- (37) Greemblatt E. Surgical options in polycystic ovarian syndrome patient not respond to medical ovulation induction. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 7: 421.
- (38) Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 7: 81.
- (39) Guadaluix FJ, Bagazgoitia J, Ruiz MC. El efecto de la resección cuneiforme del ovario sobre la excreción de esteroídes en la mujer hirsuta. *Act Ginecol* 1974; 25: 141.
- (40) Haning RV, Hackett RJ, Flood CA. Testosterone, a follicular regulator: key to anovulation. *J Clin Endocrin Metab* 1993; 77: 710.
- (41) Hillier SG. Intrafollicular paracrine function of ovarian androgen. *Steroid Biochem* 1987; 27: 351.
- (42) Kazer RR, Kessel B, Yen SSC. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 1987; 65: 233.
- (43) Keckstein J. Laparoscopic treatment of polycystic ovarian syndrome. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1989; 3: 563.
- (44) Martel C, Labrie C, Dupont E. Regulation of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-4 isomerase expression and activity in the hypophysectomized rat ovary. *Endocrinology* 1990; 127: 2726.
- (45) Mastorakos G, Webster EL, Friedman TC. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone (CRH) and its binding sites in the rat ovary. *J Clin Invest* 1993; 92: 961.
- (46) Mastorakos G, Scopa CD, Vryonidou A. Presence of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrin Metab* 1994; 79: 1191.
- (47) Melrose P, Gross L. Steroid effects on the secretory modalities of gonadotropin-releasing hormone release. *Endocrinology* 1987; 727: 190.
- (48) Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev* 1988; 9: 295.
- (49) New NI. Non classical congenital hiperplasia and polycystic ovarian syndrome. *Ann NYAc Sciences* 1993; 687: 1811.
- (50) Pang S, Lerner SJ, Stoner E. Late-onset adrenal steroid 3-beta-hydroxyesteroid dehydrogenase deficiency. Cause of hirsutism in pubertal women. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 60: 428.
- (51) Quigley ME, Rakoff JS, Yen SS. Increased LH sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 1981; 52: 231.
- (52) Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW. Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrin Metab* 1981; 52: 1129.
- (53) Roselli CE, Kelly MJ, Ronnekleiv OK. Testosterone regulates gonadotropin releasing hormone levels in the preoptic area and basal hypothalamus of the male rat. *Endocrinology* 1990; 726: 1080.
- (54) Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF. Dysregulation of cytochrome p 450c 17 as the cause of polycystic syndrome. *Fértil Steril* 1985; 53: 785.
- (55) Sahin Y, Kelestimur F. 17-hydroxyprogesterone response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 151.
- (56) Sánchez R, Rheaume E, La Flammen N. Detection and functional characterization of

the novel missense mutation Y254D in type II 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene of a female patient with nonsalt-losing 3-beta-HSD deficiency. *J Clin Endocrin Metab* 1994; 78: 561.

(57) Serafini P, Silva PD, Paulson RJ. Acute modulation of the hypothalamic-pituitary axis by intravenous testosterone in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 755: 1288.

(58) Shimasaki S, Shimamoto M, Uji M. Structural characterization of a follicle-stimulating hormone action inhibitor in porcine ovarian follicular fluid. *J Biol Chem* 1990; 265: 2198.

(59) Smith KD, Steiberger E, Perloff WH. Polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 195; 93: 994.

(60) Speroff L. *Clinical endocrinology and fertility*. 5.^a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994; 483: 513.

(61) Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181.

(62) Toscano V, Balducci R, Bianchi P. Ovarian 17-ketosteroid reductase deficiency as a possible cause of polycystic ovarian disease. *J Endocrin Metab* 1990; 71: 288.

(63) Voutilainen R, Tapanainen J, Chung BC. Hormonal regulation of P450 scc (20,22-desmolase) and P450 c17 (17-alfa-hydroxylase/17,20-lyase) in cultured human granulosa cells. *J Clin Endocrin Metab* 1986; 63: 202.

(64) White PC, Tusie Luna MT. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Human Mutations* 1994; 3: 373

(65) Winter JS, Couch RM, Muller J. Combined 17-hydroxylase and 17,20 desmolase deficiencies: Evidence for synthesis of a detective cytochrome p 450 c-17. *J Clin Endocrin Metab* 1989; 309: 309.

(66) Yen SS. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. En: Yen SSC, Jaffe RB (eds.). *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: Saunders Co, 1981; 576.

(67) Zuber MX, Simpson ER, Waterman MR. Expression of bovine 17-alfa-hydroxylase cytochrome p-450 cDNA in nonsteroidogenic cells (COS 1). *Science* 1986; 234: 1258.

Ética de la sexualidad

DIEGO GRACIA

INTRODUCCIÓN

En 1927 escribía Ramón Pérez de Ayala en el «Ensayo liminar» a la tercera edición del libro de don Gregorio Marañón, *Ensayos sobre la vida sexual*, estas palabras: «La vida sexual. No faltará quien afecte un mohín pudibundo y escandalizado. La moral sexual, hasta hace poco, se imaginaba y mantenía al modo de un sepulcro blanqueado: limpio de fuera, gusanera dentro. En lo tocante a la cuestión sexual, la conciencia del individuo debía remediar la página en blanco, sobre la cual no hay nada escrito, o a lo sumo un madrigal mentiroso. Y por bajo de esta immaculada envoltura, cabezas podridas de libinosisidad, nervios conturbados e indóciles, tragedias morbosas. Pero la vida moderna anhela desapoderadamente la plenitud de su libertad interior por la plenitud del conocimiento claro y grave de sus orígenes, si hasta ahora vergonzantes, no por eso vergonzosos. La vida ansia purificarse purificando su manadero. Si el caudal de la vida discurre turbio o desabrido es porque han revuelto milenariamente cieno en su hontanar. Desde el siglo v antes de Cristo, la vida no había afrontado, como ahora, el deber para consigo misma, arriesgado y austero de confesarse su verdad, toda su verdad, sin mengua ni hipocrecía» (1).

Y don Gregorio Marañón añadía en 1929, en el prólogo a la cuarta edición de ese mismo libro: «El alma nacional está embotada de ñoñería. Hay que sacudirla con cordial violencia y empujarla, si no basta con razones, con golpes, hacia su porvenir. Ese porvenir del que tanto se habla, y que sin duda es magnífico, pero que acabará por marchitarse, a fuerza de esperar en vano, como una virgen defraudada, si de una vez no nos decidimos a poseerle a tiempo y con fértil energía.» (2).

Era conveniente recordar estas palabras al comienzo de una reflexión sobre la ética de la sexualidad. Porque en este campo se dan, como en pocos otros, las notas señaladas por Ramón Pérez de Ayala y Marañón, la hipocresía y la ñoñería. Lo cual demuestra, cuando menos, su intrínseca dificultad. Como escribió el propio Marañón en el prólogo al libro de Oscar Forel, *El acuerdo de los sexos*, «El problema sexual es, no digamos el más arduo, pero uno de los más difíciles de resolver en la vida huma-

na. Tan difícil que, a veces, se inclina uno a la solución de no intentar resolverlo con razones y dejar que cada caso encuentre su solución espontánea. [...] Pero el género humano es radicalmente imperfecto y es inevitable el que la satisfacción de los instintos se acompañe de la concupiscencia de cumplirlos sin media y de llevar esta extralimitación hasta el error, hasta la perversión o hasta el crimen. [...] Por un lado, las transgresiones del instinto sexual se repiten y se convierten en hábitos, pero además, las represiones que estas transgresiones suscitan en los encargados de velar por la moral y por la higiene sociales, o en los que espontáneamente y no siempre con fortuna tercien en esta delicada misión, se exageran muchas veces y pueden convertirse, a su vez, en motivos de nueva perturbación. Todo esto ha inducido a muchos autores a tratar de reglamentar el problema, a tratar de establecer la posible frontera entre el bien y el mal; y por ello, la pedagogía sexual cuenta ya con una bibliografía abrumadora. Mas este intento sólo ha servido, la mayoría de las veces, para complicar el problema, porque no hay código alguno a que atenerse con precisión en la mayoría de los casos. Los mismos preceptos religiosos son con frecuencia imprecisos, y dentro de su superior inspiración se resuelven casuísticamente. Pero sobre todo la bibliografía científica, seudocientífica o puramente literaria, ha llenado de confusión a los espíritus. Hay muchos libros bien intencionados, pero torpes; y sobre todo hay muchos que con la capa de la biología, escudándose en la legitimidad de la ciencia, son un repertorio de escándalo. Incluso en más de un volumen, con todas las justificaciones universitarias, se descubre la rijosidad subconsciente de tal o cual conspicuo profesor» (3).

En efecto, como dice Marañón, el problema sexual es uno de los más difíciles de resolver en la vida humana, hasta el punto de que, a veces, se inclina uno a la solución de no intentar resolverlo con razones y dejar que cada caso encuentre su solución espontánea. En lo que sigue intentaré seguir la consigna marañoniana e intentar resolverlo, o al menos analizarlo con razones, con las razones que a favor y en contra se han venido ofreciendo a lo largo de nuestra cultura occidental, y que son las que pueden hacernos comprender la situación actual. Y como en este tema no hay una sola razón sino varias, como más que de razón hay que hablar de razones, me van a permitir que divida mi tarea en tres partes, una primera sobre el enfoque del tema desde la llamada razón natural, otra segunda desde la razón ética y la tercera en torno al enfoque de la sexualidad desde la razón jurídica. Veremos al final si estas varias razones sirven para arrojar alguna luz en este oscuro campo, o si por el contrario estamos condenados a movernos, mal que nos pese, en la más ardiente oscuridad.

SEXUALIDAD Y RAZÓN NATURAL

La cultura griega nos enseñó a pensar en términos de *physis*, naturaleza, y a valorar lo natural como «ordenado» y «bueno» y lo antinatural como «desordenado» y «malo». Y ello por una razón esencial, a saber, porque la naturaleza está dotada de *telos* o finalidad interna. *Bueno* es lo que se ajusta a esa finalidad intrínseca de cada cosa, y *malo* lo contrario. De ahí el concepto, medular en toda la ética naturalista, de actos «intrínsecamente buenos» o «intrínsecamente malos». Los primeros son aquellos que respetan el orden interno de la naturaleza, y los malos son los contrarios. De este esquema conceptual dependió el desarrollo de toda ética clásica, y concretamen-

te de la ética sexual. Ésta no se puede entender desligada de los conceptos de acto antinatural o *contra naturam* y de acciones «intrínsecamente buenas» o «intrínsecamente malas».

El hombre y su cuerpo en tanto que realidades naturales tienen que considerarse «ordenadas» y «buenas». El ser humano, como toda realidad sustancial, tiene su *telos*, que en el caso de las realidades vivas, y más en concreto de la humana, viene determinado por su *psyché*, su alma. Por su alma o por sus almas, porque el ser humano es una realidad compleja, con funciones propias de todos los estratos de la realidad viviente. En el hombre hay funciones vegetativas, las propias de las plantas, como son la nutrición, el crecimiento y la reproducción. En las plantas estas funciones están regidas por un alma material, la llamada «alma vegetativa». En el hombre estas funciones tienen su sede en el abdomen. Además, el ser humano tiene funciones sensitivas, que comparte con los animales, y que dependen de otra alma, el «alma sensitiva», que algunos situaron en el tórax. Y, finalmente, el ser humano tiene unas funciones específicas o propias, las intelectivas, que dependen de un alma propia y específica suya, el *nous* o la mente, lo que acabaría llamándose «alma espiritual». La tesis clásica es que este alma, cuya sede está en el cerebro, recapitula todas las demás, de tal modo que éstas quedan anuladas y asumidas.

Cada función tiene su *dynamis* o virtud propia. Las funciones vegetativas o abdominales tienen unas virtudes que la tradición llamó «concupisibles», las sensitivas o torácicas otras llamadas «irascibles», y las intelectivas o craneanas otras «intelectivas». Todas son virtudes naturales, pero no en idéntico sentido o de idéntico modo. Las virtudes concupisibles e irascibles son irracionales, a diferencia de las intelectivas, que son lógicamente racionales. De ahí que los griegos llamaran a las primeras «virtudes éticas o morales», a diferencia de las segundas, que eran «virtudes dianoéticas o intelectuales». La sexualidad es, evidentemente, una de las virtudes concupisibles, ya que busca el placer y tiende a la evitación del dolor. Esto es natural, y en tanto que natural es bueno. Pero las virtudes éticas sólo son moralmente correctas cuando se hallan bajo el imperio de la razón. Las virtudes éticas dependen siempre de las dianoéticas. Sin ellas serían puramente irracionales, y por tanto no serían virtudes morales en el sentido estricto de la palabra. De ahí que aunque el ejercicio de la sexualidad sea una función natural del organismo, y aunque sea bueno y natural buscar el placer y evitar el dolor, esto no será humano y moral más que cuando se halle controlado por la razón, es decir, cuando no se haga de modo puramente instintivo o animal, sino humano o racional. Y ello porque, como dice Aristóteles, «la función propia del hombre es una actividad del alma según la razón» (4). Los movimientos puramente instintivos o irracionales no lo son en el rigor de los términos humanos.

Así las cosas, el problema está en saber cuál es el criterio que utiliza la razón para diferenciar los placeres moralmente permisibles de los que no lo son. La respuesta de Aristóteles no se hace esperar. El exceso y el defecto son desproporcionados, y en tanto que tales se anulan entre sí, tienden naturalmente a la destrucción y anulación mutua. De ahí que las funciones concupisibles e irascibles sean racionales sólo cuando evitan tanto el exceso y el defecto, y se quedan en el llamado «justo medio». Es la famosa consigna clásica: todo con moderación. Y esto que se dice de todo, es especialmente exacto en el caso de las virtudes concupisibles, como son las sexuales. De ahí que el control racional de estas acciones reciba el nombre de *sophrosyne*, *temperantia* o templanza. Las dos funciones concupisibles por antonomasia, la alimenticia

y la sexual, deben realizarse evitando el exceso y el defecto, es decir, moderadamente, con templanza. De ahí que Aristóteles escriba: «Está en la índole de tales acciones el destruirse por defecto y por exceso, como vemos que ocurre con la robustez y la salud (para aclarar lo oscuro tenemos que servirnos, en efecto, de ejemplos claros): el exceso y la falta de ejercicio destruyen la robustez; igualmente la bebida y la comida, si son excesivas o insuficientes, arruinan la salud, mientras que usadas con medida la producen, la aumentan y la conservan. Lo mismo ocurre también con la templanza, la fortaleza y las demás virtudes. El que de todo huye y tiene miedo y no resiste nada, se vuelve cobarde, el que no teme absolutamente a nada y a todo se lanza, temerario; igualmente el que disfruta de todos los placeres y de ninguno se abstiene se hace licencioso, y el que los rehuye todos como los rústicos, una persona insensible. Así pues, la templanza y la fortaleza se destruyen por el exceso y por el defecto, y el término medio las conserva» (5).

Aristóteles, como buen griego, no considera que los placeres sexuales sean en sí malos, ni predica la abstención sexual. Su tesis, que se repite insistenteamente a todo lo largo de la literatura medieval, especialmente de la médica, es que la sexualidad debe ejercerse de forma moderada, y que tanto la abstinencia total como el abuso excesivo deben considerarse no sólo moralmente malos sino físicamente insanos. La sexualidad se hace moral cuando cumple dos condiciones. Primera, ejercitarse con moderación. Y segunda, ajustarse al orden natural, evitando todo uso contranatural o antinatural. Ambos preceptos son difíciles de cumplir, porque el placer tiende a cegarnos y a hacernos imprudentes. Como dice Aristóteles, «la virtud moral tiene que ver con los placeres y dolores, porque por causa del placer hacemos lo malo y por causa del dolor nos apartamos del bien. De ahí la necesidad de haber sido educados de cierto modo ya desde jóvenes, como dice Platón, para poder complacerse y dolerse como es debido; en esto consiste, en efecto, la buena educación» (6).

La virtud que debe regir la vida sexual es, como ya hemos dicho, la templanza. Aristóteles dedica unos preciosos capítulos del libro tercero de la *Ética a Nicómaco* a hablar de esta virtud, que define como «un término medio respecto de los placeres»⁸). A los dolores, sigue diciendo, se refiere en menor grado, porque también en ellos se da menos la intemperancia. Por otra parte, tampoco la temperancia y la intemperancia se aplican a todo tipo de placeres. No se habla de intemperancia respecto de los placeres del alma. «A los que persiguen estos placeres no se los llama ni morigerados ni licenciosos. Igualmente, tampoco a los que buscan todos los demás placeres que no son corporales, pues a los que son aficionados a oír historias o a narrar, o a pasarse los días comentando cualquier sucedido, los llamamos charlatanes, pero no licenciosos, como tampoco a los que se afligen por pérdidas de dinero o amigos» (8).

La templanza tiene por objeto los placeres corporales, pero tampoco todos ellos. Aristóteles va analizando uno por uno el tipo de placeres que producen los diferentes sentidos. Y excluye sucesivamente del ámbito de la templanza los placeres de la vista («a los que se deleitan con lo que se ve por los ojos, como los colores, las formas y el dibujo, no se les llama ni morigerados ni licenciosos») (9), los del oído y el olfato. Respeto del olfato escribe que tampoco se considera morigerados o licenciosos «a los que disfrutan con el olfato, salvo por accidente: a los que se deleitan con los aromas de frutas o rosas o incienso, no los llamamos licenciosos, sino más bien a los que se deleitan con perfumes o manjares. En efecto, los licenciosos se deleitan con éstos por-

que les traen a la memoria el objeto de sus deseos. También puede verse a los demás, cuando tienen hambre, deleitarse con el olor de la comida; pero el deleitarse con tales cosas es propio del licencioso, porque para él son objeto de deseo» (10).

Tras este proceso de exclusión, Aristóteles acaba diciendo que «la templanza y el desenfreno tienen por objeto los placeres [...] del tacto y los del gusto» (11), especialmente los primeros. Cuando los placeres del tacto son antinaturales o no están controlados por la razón, acontece el desenfreno. En éste los seres humanos son arrastrados por sus pasiones irrationales, como los niños pequeños. De ahí que Aristóteles finalice su estudio de la templanza con estas finísimas observaciones: «Aplicamos también el nombre de intemperancia a las faltas de los niños, y tienen efectivamente cierta semejanza. Cuál ha recibido su nombre de cuál es cuestión que ahora no nos interesa, pero es evidente que el posterior del anterior. La traslación no parece haberse verificado sin motivo: hay que templar o frenar, en efecto, todo lo que aspira a cosas feas y tiene mucho desarrollo, y tal condición se da principalmente en el apetito y también en el niño; porque los niños viven según el apetito, y en ellos se da sobre todo el deseo de lo agradable; por tanto, si no se encauza y somete a la autoridad, irá muy lejos, porque el deseo de lo placentero es insaciable e indiferente a su origen en el que no tiene uso de razón, y la práctica del apetito aumenta la tendencia congénita, y si son grandes e intensas desalojan el raciocinio. Por eso los apetitos deben ser moderados y pocos, y no oponerse en nada a la razón -esto es lo que llamamos estar encauzado y refrenado-, y lo mismo que el niño debe vivir de acuerdo con la dirección del preceptor, así los apetitos de acuerdo con la razón. Por eso los apetitos del hombre morigerado deben estar en armonía con la razón, pues el fin de ambos es lo noble, y el hombre morigerado apetece lo que debe y como y cuando debe, y así también lo ordena la razón» (12).

Ésta ha sido, en síntesis, la teoría imperante sobre la ética sexual desde Grecia hasta bien entrado el mundo moderno. La naturaleza tiende siempre a un fin, porque no hace nada en vano. Todo órgano tiene por tanto una finalidad. La finalidad de los órganos de la generación es la reproducción y perpetuación de la especie. En consecuencia, sólo pueden ser considerados morales los actos venéreos tendentes a este fin. Y además, siempre que se ajusten a la regla del justo medio, de la *sophrosyne*, de la templanza (13).

A este panorama se añadiría pronto otro motivo de reflexión. Hemos dicho antes que tanto la abstinencia sexual como el desenfreno debían considerarse patológicos y malos. El primer punto, el del carácter antinatural de la abstinencia sexual, se puso pronto en cuestión. Y por un motivo no filosófico ni médico, sino directamente teológico. El hombre sabio es aquel que imita a Dios, que es la sabiduría perfecta. El hombre nunca puede ser *sophós* en el sentido pleno de la palabra, sino sólo buscador de la sabiduría, es decir, imitador de Dios, *phylo-sophós*, filósofo. Ahora bien, en Dios no hay pasiones, Dios es pura inteligencia, *intellectus purus*, dirán los latinos; es inteligencia en acto puro, puro acto que no tiene nada en potencia. Dios es puro sujeto agente, y no puede ser sujeto paciente de nada. De ahí que los estoicos sacaran la conclusión de que dios es *apathés*, impasible, porque no puede ser sujeto paciente o pasivo de nada. Ahora bien, las virtudes concupiscentes e irascibles son todas ellas «patéticas», están afectadas por el *páthos*, ya que en ellas el hombre es «sujeto pasivo» de sensaciones. Esto es lo que significa «afecto», estar afectado por algo.

En Dios, en fin, no hay afectos. De Dios se predica, por vía de eminencia, la inteligencia y la voluntad propias del hombre, pero no los afectos o las pasiones, porque Dios no puede ser sujeto paciente de nada. Ahora bien, si esto es así y el nombre sabio es el imitador de Dios, debe dedicarse a anular completamente los afectos y las pasiones. Cualquier uso, aun el moderado, es perjudicial. Surge así, frente a la «ética» de la sexualidad, la «ascética» de la sexualidad, que tanto se iba a desarrollar durante los siglos del helenismo y en toda la tradición cristiana (14). En el proceso neoplatónico de ascensión hacia el Uno habría tres fases, una primera «purgativa», consistente en la anulación de las virtudes concupiscentes e irascibles, otra «iluminativa», de visión del mundo de las ideas una vez que uno se ha desprendido del cuerpo, y finalmente la «unitiva», la unión con la divinidad (15).

Vemos, pues, que el naturalismo dio lugar a una ética y a una ascética de la sexualidad, y que tuvo buen cuidado en no confundir una con otra. La ascética propugnó siempre la abstención sexual total, la continencia como virtud angélica y divina. La ética, por su parte, tuvo buen cuidado en diferenciar con toda precisión el uso natural, sano y bueno de la sexualidad del antinatural, patológico y malo. El uso antinatural de los órganos sexuales no sólo va a ser éticamente censurable, sino también físicamente pernicioso. De ahí la idea, ampliamente extendida en la literatura médica, de que los actos sexuales contranaturales conducían a la enfermedad y la muerte. El ejemplo típico de esto es la masturbación, a la que se dedicaron ingentes cantidades de literatura. La masturbación es antinatural, patológica y mala porque no respeta el fin que la naturaleza ha puesto en los órganos sexuales; es una aberración antinatural. Pero todo uso natural y moderado de la genitalidad es por definición moral. Santo Tomás se pregunta en la parte moral de la *Summa Theologica* «si el uso de la sexualidad puede realizarse sin pecado», y responde con este texto, que resume perfectamente todo el pensamiento antiguo y medieval sobre esta cuestión: «El pecado en los actos humanos consiste en lo que es contrario al orden de la razón. Esta razón tiene un orden, de tal modo que las acciones se ordenan a su fin. Y así, no es pecado si el hombre usa razonablemente las cosas conforme al fin de éstas, en modo y orden conveniente, cuando esos fines son verdaderamente buenos. Así como, por ejemplo, es verdaderamente buena la conservación de la naturaleza corporal de un individuo, así también es un bien excelente la conservación de la naturaleza de la especie humana. Así como a la conservación de la vida de un hombre se ordena el uso de los alimentos, así también a la conservación de todo el género humano se ordena el uso de la sexualidad; de ahí que diga Agustín en el libro *De bono coniugali*: «Lo que es el alimento a la salud del hombre, esto es la relación sexual para la salud del género humano». Por tanto, así como el uso de los alimentos puede hacerse sin pecado, así también el uso de la sexualidad puede hacerse sin ningún pecado, si se hace con orden y modo debidos, según lo que es conveniente al fin de la generación humana» (16).

SEXUALIDAD Y RAZÓN MORAL

Naturaleza y moralidad, que fueron unidas durante más de un milenio, se separan en el mundo moderno. Si hay alguna característica distintiva de la modernidad, ésta es la contraposición entre lo natural y lo moral. La tesis antigua era que lo moral era un modo de lo natural, y que por tanto los usos y costumbres eran, o bien naturales, o

bien antinaturales. Había estructuras sociales y regímenes políticos naturales y otros antinaturales. En cualquiera de los dos casos, el hombre no era la fuente del orden moral sino la naturaleza. En el mundo antiguo y medieval el hombre no está por encima de la naturaleza sino por debajo de ella; no es señor suyo sino su siervo o servidor. Cuando cambió esto se inició la modernidad. Ella surge, en efecto, en el momento en que el hombre se empieza a ver como perteneciente a un orden distinto al puramente natural; al orden moral.

La característica más sobresaliente de la modernidad es, sin duda, la oposición entre naturaleza y libertad. No se trata de mera diferencia sino de radical oposición. Si antes lo moral era un modo de lo natural, ahora empieza a ser lo opuesto. La naturaleza se rige por la necesidad; la moral, por la libertad.

Esto tuvo inmediatas y graves consecuencias. Una primera fue considerar que la determinación de lo que es bueno o malo no viene marcada por la naturaleza, sino que la tiene que establecer el propio hombre; o dicho de otro modo, que la fuente de moralidad no puede buscarse fuera del ser humano sino en su interior. El ser humano es la fuente de su propia moralidad. Él se da la moralidad a sí mismo. La norma moral no viene de fuera (norma heterónoma) sino de dentro, del interior de uno mismo (norma autónoma). Ese interior es la razón.

Este modo de pensar tiene muy profundas raíces. El hombre antiguo pensó que todo en la naturaleza estaba regido por el principio de teleología o finalidad. Aristóteles dice repetidas veces que la naturaleza no hace nada en vano. Esto quiere decir que la naturaleza tiene un *lógos* o razón interna que es el origen de su finalidad, y que dicta lo que es bueno y lo que es malo. Este teleologismo clásico se quiebra en el mundo moderno. Las razones fueron muchas. De hecho, siempre fue un problema explicar los «desórdenes» de la naturaleza, terremotos, cataclismos, volcanes, fuegos, enfermedades, etc. Parece como si la naturaleza perdiera su norte, hubiera desviado su dirección.

Un fenómeno sobre el que se pensó mucho en el siglo XVII fue el de la enfermedad. La tesis clásica fue que la salud era una propiedad natural de las cosas, y la enfermedad una alteración preternatural o contranatural. Pero esto fue cada vez viéndose como más problemático. En la gran época de los naturalistas, los descriptores de especies botánicas y zoológicas, es lógico que se planteara la cuestión de cuál era el estatuto de las llamadas, ya desde la antigüedad, especies morbosas. Y la tesis que comenzó a imponerse fue que las especies morbosas son tan naturales como las propias especies botánicas o zoológicas. La enfermedad es natural, tan natural como la salud, o aún más. De hecho, vemos que la enfermedad existe en la naturaleza, cosa que no se puede decir en el rigor de los términos de la salud.

Todo esto puso en tela de juicio la antigua tesis del finalismo de la naturaleza. Ni la naturaleza estaba tan ordenada como parecía, ni podía confiarse en su finalidad interna. Más bien parece que la obligación moral del hombre era ordenar la naturaleza. El orden de las cosas no está hecho, o al menos no está del todo hecho, y la obligación del hombre es precisamente completarlo. El mundo no es un *ordo factus* sino un *ordo faciendus*. El hombre no puede ya verse como sujeto pasivo de la ley de la naturaleza, sino que él es el origen de su propia ley moral, y además tiene la obligación de actuar con ella en el mundo.

A partir de aquí se comprende cuál es la estructura de la ética moderna. La estructura de la moralidad reside en el ser humano en tanto que racional. Ser racional es ser

capaz de proponerse fines. La tesis moderna es que la naturaleza no es teleológica, sino que más bien se rige por leyes estocásticas, basadas en el principio de ensayo y error. Pero el ser humano sí es teleológico. Ser inteligente, ser racional, es ser capaz de proponerse fines. El ser humano no sólo es capaz de proponerse fines, sino que tiene que proponérselos ineludiblemente. Y en ese «tener que» reside el origen de la experiencia del «deber», el principio de la moralidad. El hombre vive siempre lanzando hacia adelante, proyectando fines, los fines de sus actos. Y esos proyectos revierten sobre él, de tal modo que sale responsable de ellos. No hay proyecto sin responsabilidad. Pues bien, esto que llamamos responsabilidad es la reversión de los fines propuestos sobre el propio ser humano. El hombre tiene que dar cuenta ante sí mismo de sus propios fines. Habría que decir, por ello, que el ser humano es el fin de los fines que se propone, es algo así como un fin reduplicativo, lo que Kant llamó, con frase espléndida, «fin en sí mismo». El ser humano es fin en sí mismo. En eso consiste la moralidad, en ser fin en sí mismo. La naturaleza es el orden de los no fines, lo que en el ámbito de la moralidad se van a llamar medios. La naturaleza es medio, y el ser humano es fin. Por eso el principio básico de la moralidad en el mundo moderno no es el respeto del orden de la naturaleza, sino el respeto de todos y cada uno de los seres humanos como fines en sí mismos que son. Es el famoso imperativo categórico de Kant. Recuérdese una de sus más conocidas formulaciones: «Trátate a ti mismo y trata a los demás como fines y no como medios, y a la Humanidad como reino de los fines».

El ser humano se da los fines a sí mismo, y por eso es «autónomo». Toda la ética moderna está basada en el principio de autonomía. Las cosas son buenas o malas en tanto respetan la autonomía de las personas, de todas y cada una de las personas. En esto consiste lo que Kant llama la «ley moral», en respetar a todos y cada uno de los seres humanos. Lo que no cumple con esa ley es por definición inmoral y malo.

El hombre puede actuar por motivos (lo que Kant llama «máximas de la voluntad») acordes con esa ley moral o no. Cuando una máxima de la voluntad o un motivo de acción es lógicamente contradictorio con el imperativo categórico, lo que se está infringiendo es un «deber perfecto o de justicia». Por el contrario, cuando una máxima de la voluntad o motivo de acción no es lógicamente contradictorio con el imperativo categórico pero sí es algo no deseable, entonces el deber se llama imperfecto. Kant dice que los primeros son aquellos cuya infracción no se puede pensar, en tanto que los segundos son aquellos cuya infracción sí se puede pensar pero no se puede querer; por tanto, no son lógicamente contradictorios con el imperativo categórico, pero sí éticamente contradictorios. Luego veremos lo que esto significa.

Eran necesarias todas estas explicaciones para establecer el contexto de la ética moderna de la sexualidad. La ética moderna no es una ética de la felicidad sino del deber, del derecho y del deber. Se obra éticamente cuando se actúa por deber, produzca o no felicidad o placer. De ahí la primera consecuencia: las inclinaciones intrínsecamente placenteras, como es el caso de la sexual, son en principio sospechosas. Ellas nos ponen siempre en peligro de actuar no por deber sino por inclinación, y por tanto inmoralmente o amoralmente. De ahí que Kant comience expresando todo tipo de recelos hacia la actividad sexual. «Nunca puede el hombre llegar a ser un objeto de placer para otro hombre salvo en virtud de la inclinación sexual. Aparece aquí lo que podríamos llamar un sexto sentido por medio del cual un ser humano se convierte en un objeto de placer y sacia el apetito de otro. Se dice que una persona ama a otra

cuando siente inclinación por ésta. Cuando se quiere a otra persona por auténtico amor a la humanidad, no entra en juego disquisición alguna relativa a la edad o a cualquier otra condición. Ahora bien, cuando se ama por mera inclinación sexual no es amor lo que está en juego, sino un apetito. El amor, en tanto que filantropía o amor a la humanidad, se traduce en afecto y simpatía, así como en favorecer la felicidad ajena y regocijarse con ella. Pero es obvio que quienes aman a una persona por mera inclinación sexual no lo hacen filantrópicamente, sino que, atendiendo únicamente a su propia dicha, sólo piensan en satisfacer su inclinación y apetito, sin importarles la desgracia que puedan acarrear al otro. Quien ama por inclinación sexual convierte al ser amado en un objeto de su apetito. Tan pronto como posee a esa persona y sacia su apetito se desentiende de ella, al igual que se tira un limón una vez exprimido su jugo. Es cierto que la inclinación sexual puede vincularse con la filantropía o el amor a la humanidad, pero tomada aisladamente y en sí misma no pasa de ser un mero apetito» (17). No es que Kant considere que toda inclinación sexual es incompatible con la filantropía, que es otro nombre del imperativo categórico. Pero sí piensa que la inclinación sexual sola o aislada es de todo punto inmoral. Por más que sea natural, es inmoral. Kant se halla en los antípodas del naturalismo. Lo natural no sólo no es moral, sino que con frecuencia actúa como lo que él llama mera «condición patológica», la dimensión no humana y hasta opaca a lo específicamente humano de los actos morales. De ahí que continúe: «Como la inclinación sexual no es una inclinación que el hombre tenga hacia otro hombre en cuanto tal, sino una inclinación hacia su sexo, esta inclinación es un principio que degrada la naturaleza humana, al anteponer a un sexo sobre el otro y deshonrar a este último por satisfacer dicha inclinación. La inclinación que el varón tiene hacia la mujer no considera a ésta como una persona, sino que le resulta indiferente su condición de ser humano y sólo atiende a su sexo en tanto que objeto de su inclinación» (18).

Así las cosas, el problema está en saber en qué condiciones la inclinación sexual es compatible con la moralidad, es decir, con el respeto al ser humano en tanto que tal, en su utilización como fin y no sólo como medio. Como dice Kant, «han de darse ciertas condiciones, sólo bajo las cuales pueda coincidir el uso de las facultades sexuales con la moralidad. Ha de haber un principio que restrinja nuestra libertad en lo referente al uso de nuestra inclinación sexual, de modo que ésta resulte congruente con la moralidad. Indaguemos cuáles pueden ser esas condiciones y este principio a los que nos referimos. El hombre no puede disponer de sí mismo, porque no es una cosa. El hombre no es una propiedad de sí mismo. Esto supondría una contradicción. Pues sólo en cuanto persona es un sujeto susceptible de poseer cosas. De ser una propiedad de sí mismo, sería entonces una cosa. Al ser una persona, no es una cosa sobre la que se pueda tener propiedad alguna. No es posible ser al mismo tiempo cosa y persona, propiedad y propietario» (19).

Para que el uso de la sexualidad pueda considerarse moral tienen que darse, pues, ciertas condiciones. ¿Cuáles? Para Kant, el vínculo global con la persona, y no sólo con su cuerpo o con su sexualidad. «La única condición bajo la que se da libertad en el uso de la inclinación sexual se funda en el derecho a disponer globalmente de la persona. Este derecho a disponer globalmente de otra persona atañe tanto a su felicidad como al conjunto de circunstancias que conciernen a la totalidad de su persona. Como es natural, este derecho a disponer íntegramente de la persona incluye también el uso de los *organa sexualia* en orden a satisfacer la inclinación sexual. ¿Cómo se

adquiere este derecho? Pues concediendo a otro ese mismo derecho sobre mi persona, lo que sólo tiene lugar en el matrimonio. El *matrimonium* es un contrato entre dos personas, en virtud del cual ambas partes se otorgan idénticos derechos, aceptando la condición de que cada uno entrega al otro toda su persona y cobrando así cada cual pleno derecho sobre la persona íntegra del otro. Esta es la única manera en que la razón reconoce como posible un *commercium sexuale* sin dar lugar a una degradación de la naturaleza humana y a una vulneración de la moralidad. El matrimonio constituye, pues, la única condición posible para el uso de la inclinación sexual. Cuando una persona se consagra a otra no le ofrece sólo su sexo, sino toda su persona, sin disociar ambas cosas. Cuando un ser humano entrega a otro su dicha, su desgracia, y sus demás particularidades, de modo que tenga derecho sobre todo ello, sin que éste haga otro tanto, tiene lugar una grave desigualdad. Pero cuando entrego a otro toda mi persona y gano a cambio la persona del otro, entonces me recupero a mí mismo con ello; pues darme a otro en propiedad recibiéndolo a él como propiedad mía es tanto como recuperarme a mí mismo al ganar a esa persona a la que me he dado en propiedad. Con ello ambas personas configuran una voluntad unitaria. Ninguna dicha o desgracia, alegría o descontento, afectará a una de las dos sin que la otra participe en ello. Entre los seres humanos la inclinación sexual crea un lazo de unión y sólo bajo este vínculo se hace posible el uso de la inclinación sexual. Esta condición del uso de la inclinación sexual, que sólo es posible en el matrimonio, es una condición de índole moral» (20).

La argumentación de Kant en estos párrafos es interesante. Él no ve el matrimonio como una institución natural, sino moral. Se trata de un vínculo con el otro, no en tanto que objeto sexual, sino en tanto que persona. Se trata, piensa Kant, de un contrato moral, en el que uno «se da en propiedad» al otro, y a la inversa. Cabe preguntarse si esta argumentación es tan coherente como Kant piensa. Antes nos ha dicho que el hombre no es propiedad de sí mismo, y ahora afirma que en el matrimonio los contrayentes se dan mutuamente en propiedad. No parece que el razonamiento sea del todo concluyente. En cualquier caso, Kant añade que como consecuencia de ese vínculo «ambas personas configuran una voluntad unitaria». Cuando esto sucede, pocos reparos se pueden hacer al argumento kantiano. ¿Pero y si no sucede así? ¿Y si no configuran una voluntad unitaria? Probablemente Kant respondería que en este caso, como en el del contrato social, una vez establecido el contrato no está en manos de los contrayentes el poder rescindirlo. El contrato matrimonial se parecería más al contrato social que a los contratos jurídicos. Sería un contrato moral sin rescisión posible. O al menos, con rescisión siempre parcial.

Pero en la argumentación de Kant hay algo más que debe ser destacado. En primer lugar, su nula referencia al naturalismo. Kant no dice que dentro del matrimonio haya actos morales o actos inmorales en virtud de la materia del acto. La materia no define a ningún acto como moral o inmoral, sino la intención, el motivo de la acción, la máxima. Por tanto, no hay actos sexuales «naturalmente» malos o perversos. Hay actos sexuales, eso sí, «intrínsecamente» malos. Éstos son los que resultan lógicamente incompatibles con el respeto a los seres humanos. Éstos pertenecen al orden de los «deberes perfectos», y engloban lo que Kant llama *crimina carnis*. Kant incluye en este grupo el concubinato, el adulterio, el incesto, el onanismo, la homosexualidad y la bestialidad. Su opinión es que todos ellos «contradicen claramente los fines de la humanidad». Si no fuera así, no podría considerar-

selos inmorales, o al menos no podrían ser tenidos por deberes perfectos. Y lo que está claro es que todo uso de la sexualidad que no incurre en esos defectos es lógicamente compatible con el imperativo categórico y puede ser móvil de la acción moral, por más que no sea excesivamente virtuoso. Dicho de otra manera, todos los demás deberes en orden al ejercicio de la sexualidad han de caer dentro del ámbito de los llamados deberes imperfectos, que los individuos deben gestionar privadamente.

Un problema grave que cabe plantear es si todas esas conductas sexuales que Kant considera contrarios a los fines de la humanidad, y por tanto incompatibles con el respeto de los seres humanos en tanto que tales, lo son realmente. Éste es un problema recurrente en la obra de Kant. Aunque hace lo posible y lo imposible por zafarse del naturalismo, al final es víctima de él. Por ejemplo, no se ve por qué la homosexualidad tiene siempre que ser incompatible con el respeto a los seres humanos. Y lo mismo cabría decir de otros, como el incesto o el onanismo. Adviértase que ahora ya no los juzgamos como buenos o malos por su condición más o menos natural, sino por la utilización de los seres humanos como meros medios, o como fines y no sólo como medios. Y se hace difícil pensar que esas conductas sexuales son absolutamente incompatibles con el respeto de los seres humanos como fines y no sólo como medios.

Esto es lo que ha ido poniendo en claro la reflexión moderna a partir de Kant. No hay duda que a los seres humanos hay que respetarlos absolutamente, y que en caso contrario se está actuando de modo inmoral. Tampoco hay duda de que el sexo es, junto con el alimento y el dinero, el impulso que más fácilmente lleva a tratar a los otros como puros medios y no como fines. Pero si se consigue vencer o al menos controlar esta inclinación, si se respeta a los seres humanos, entonces no puede hablarse de actos intrínsecamente malos.

Este cambio de perspectiva es el que ha dado lugar a la llamada «revolución sexual». Ciento que éste es un fenómeno complejo y proteiforme, y que difícilmente se puede encerrar en categorías sencillas. Pero en cualquier caso está claro que el primer y fundamental principio de la revolución sexual moderna ha estado en asumir que no hay actos sexuales naturalmente buenos o malos, que la moralidad sexual no viene dictada por la naturaleza, sino por el respeto o no de los seres humanos. La moral sexual no puede edificarse sobre bases heterónomas, como en la antigüedad, sino autónomas. El principio moral único y último es el respeto del ser humano. Nada más, pero tampoco nada menos.

Ciertamente, hay ciertas conductas sexuales que parecen incompatibles con el respeto a la dignidad de los seres humanos. Por eso están tipificadas en todos los códigos penales, porque son deberes perfectos que deben ser cumplidos por todos aun por la fuerza. En el recién aprobado Código Penal español se dedica todo un título del libro segundo a tipificar los llamados «delitos contra la libertad sexual», las agresiones sexuales, los abusos sexuales, el acoso sexual, el exhibicionismo y la provocación sexual, ciertas conductas relacionadas con la prostitución, etc. Éstos serían hoy en día los deberes perfectos en materia sexual. Todas las demás actividades relacionadas con el sexo no parece que en principio deban considerarse absolutamente contradictorias con el principio de respeto a las personas, y por tanto se trata de deberes imperfectos, que los individuos particulares deberán gestionar de acuerdo con sus particulares ideas del bien.

SEXUALIDAD Y RAZÓN JURÍDICA

El resultado del apartado anterior ha sido que el único principio moral realmente absoluto es el respeto de los seres humanos, de todos y cada uno de los seres humanos, y que en relación con la sexualidad, como en cualquier otro orden de la vida moral, han de considerarse deberes perfectos sólo aquellas máximas de acción que son diametralmente opuestas al respeto a los seres humanos, dejando todo lo demás a la gestión privada de los individuos, ya que se trata de deberes de los llamados imperfectos, que cada uno ha de exigirse de acuerdo con su propio sistema de valores e ideal de vida.

A partir de aquí puede plantearse un último problema, y es el de las exigencias que deben cumplir los ordenamientos jurídicos en materia sexual. No es infrecuente que achaquemos todos o muchos de los males de nuestra sociedad a la laxitud de las normas jurídicas en materia de costumbres. La licencia sexual habría invadido todos los ámbitos, hasta convertirse, también, en licencia jurídica. Tampoco es infrecuente achacar de esta laxitud al modo como se hacen las leyes, es decir, a los procedimientos democráticos.

Por eso considero que es importante plantearse la cuestión de qué puede y debe exigirse al derecho. Y para ello nada mejor que empezar definiendo con algún rigor el concepto de derecho. Por lo pronto, el derecho no es la ética, por más que no sea del todo separable de ella. La ética trata del deber, y la ley del derecho. Tendemos a pensar que derecho y deber son términos correlativos, algo así como el anverso y el reverso de una moneda. Pero esto no es cierto. No todo deber genera un derecho.

Para comprobar eso, nada mejor que acudir de nuevo a la distinción entre deberes perfectos e imperfectos. Antes los hemos definido, siguiendo a Kant, desde el punto de vista ético o del deber. Así, hemos dicho que deber perfecto es el que viene directamente exigido por la ley moral, el imperativo categórico de respeto a los seres humanos, ya que de no ser así, la propia dignidad humana se vería destruida. Por el contrario, los deberes imperfectos son deberes morales cuyo cumplimiento no pueden exigirme los demás, ya que no van directamente en contra del respeto a la dignidad humana. Precisamente por esto, porque no van en contra del respeto que debo a la dignidad de los demás, no generan en ellos un derecho correlativo a ser respetados. Los deberes imperfectos son deberes, pero que no generan un derecho correlativo en los demás seres humanos, en tanto que los perfectos sí. Hay que decir, pues, que todo deber perfecto genera un derecho correlativo en las otras personas, pero que los deberes imperfectos son deberes puros, en tanto que no son fuente de derechos correlativos en las otras personas.

Pues bien, a partir de aquí cabe decir que la función del derecho es tipificar los deberes perfectos que todos los seres humanos tienen que cumplir por el mero hecho de serlo, de ser seres humanos y miembros de una sociedad humana, y hacérselos cumplir a todos por igual, aun con el uso de la fuerza. El derecho no puede ni debe inmiscuirse en el ámbito de los deberes imperfectos, sino que su función es asegurar ese marco mínimo y universal que permite que los seres humanos lleven a cabo diferencialmente la gestión de sus propios deberes imperfectos, es decir, sus proyectos de vida, de acuerdo con sus sistemas de valores y con sus ideas de perfección y felicidad. La función del derecho no es hacer perfectos o felices a los seres humanos, sino asegurarles ese marco de respeto a su dignidad que fijan los deberes perfectos, y que les

va a permitir gestionar autónoma y privadamente sus propios proyectos de vida. El derecho no tiene por objeto hacer felices a los hombres, pero sí les debe permitir la posibilidad de que sean felices.

Y aquí viene la gran sorpresa. Como los proyectos de felicidad de los seres humanos son muy varios, como no hay un solo sistema de valores, o un proyecto de perfección y felicidad, sino muchos, tantos como hombres, resulta que un deber perfecto es el respeto de la pluralidad de sistemas de valores y de proyectos de vida. El respeto de la pluralidad de proyectos en el orden de los deberes imperfectos es un deber perfecto. Es el deber de respeto del pluralismo y de la libertad de conciencia, una novedad que los europeos aprenden, tras siglos y siglos de guerras de religión, en los albores del mundo moderno. Es más, la pluralidad de visiones puede afectar y de hecho afecta al propio campo de los deberes perfectos. No está dicho en ningún lado que los deberes perfectos puedan formularse de forma absoluta y de una vez por todas. Más bien hay razones para pensar lo contrario. El imperativo categórico es ciertamente absoluto, pero debido precisamente a su carácter formal y canónico. Cuando a partir de él intentamos formular proposiciones de contenido material y deontológico, entonces no está tan claro que puedan tener un carácter absoluto e intemporal. Ciento que si por deber perfecto entendemos aquel cuya transgresión no se puede ni pensar como máxima de la voluntad, por ser lógicamente contradictoria con el imperativo categórico, parece que debería resultar evidente para todo aquel que tuviera una mínima racionalidad y estuviera en el uso de la lógica. Pero de hecho las cosas no son así. Lo que a uno le puede parecer lógicamente contradictorio con el imperativo categórico, para otro puede no serlo. La razón no es sólo lógica sino también histórica, y el descubrimiento de los deberes materiales y deontológicos es a la vez una labor lógica e histórica. Pensemos, por ejemplo, en el caso de la pena de muerte. Desde el punto de vista lógico puede parecer hoy evidente que la máxima de matar a otro como castigo por una transgresión cometida no resiste el contraste con el imperativo categórico, y que por tanto la pena capital es lógicamente contradictoria y no se puede pensar dentro de un orden ético racional. A pesar de lo cual, ha sido constante a todo lo largo de la historia de la humanidad hasta tiempos muy recientes. Es un error pensar que los deberes perfectos puede formularlos un solo individuo sentado detrás de un escritorio y de una vez por todas. No es verdad. Ninguna proposición empírica o sintética puede tener carácter absoluto. Todas están atravesadas por la contingencia ontológica de la realidad, y por la aún mayor contingencia e imperfección de nuestro conocimiento de ella. De ahí que en el orden de los deberes perfectos se de también el pluralismo. Puede haber diferentes opiniones sobre los deberes perfectos y sobre los derechos que ellos generan en las personas. Por ejemplo, hay distintas ideas de la justicia, que es el deber perfecto por antonomasia o paradigmático, y el concepto de justicia ha ido evolucionando a lo largo de la historia. No podía exigirse la misma idea de justicia a un griego del siglo IV a.C. que a un europeo de mediados del siglo XIX. De ahí que la determinación de los deberes perfectos deba hacerse de un modo participativo y dinámico, según el nivel de cada momento histórico y de cada grupo social. Cabe decir más, y es que la ley kantiana de la universalización parece exigir que el catálogo se haga por vía de consenso entre todos los implicados, es decir, mediante la expresión de su voluntad a través de los cauces de expresión de lo que en tiempo de Kant se llamaba ya la voluntad general. Con lo cual resulta que tanto los deberes perfectos como los imperfectos están afectados por el

principio del pluralismo, y que el único medio lícito y moral de establecer el catálogo de los deberes perfectos en cada momento histórico y social es la expresión de la voluntad de los pueblos. Y esto es el derecho, el sistema de deberes perfectos que un pueblo se da bien directamente, bien a través de sus representantes.

Ahora es posible que se vea con claridad la especificidad del derecho, y su diferencia respecto de la ética. El derecho se establece siempre, cuando no es impuesto violentamente por alguien, es decir, cuando se descarta la fuerza como procedimiento, por la vía del consenso entre los diferentes miembros de una sociedad, y refleja por ello los deberes que ésta considera perfectos. Estos deberes perfectos pueden no coincidir con los que un individuo considera tales. Cada ser humano puede y debe preguntarse qué máximas de acción son lógicamente contradictorias con el imperativo categórico y deben prohibirse aun por vías coactivas. Y cuando hay discrepancia entre su catálogo y el catálogo aceptado por la sociedad, tiene el deber de no colaborar en ese tipo de acciones (es la llamada cláusula de conciencia) y de persuadir a los demás de la lógica incompatibilidad de esa máxima con el imperativo categórico. Así se produce el avance moral de las sociedades, el progreso o el regreso moral de sus miembros. Y precisamente porque estos deberes sobrepasan siempre el ámbito del derecho, porque el derecho se funda siempre en el deber y acaba siendo superado por el deber, la ética está en el origen y el final del derecho. La ética sin derecho es inoperante, pero el derecho sin ética es ciego.

Así las cosas, cabe ahora preguntarse por el modo como las conductas sexuales deben estar reguladas por el derecho. Durante muchos siglos se ha supuesto que los deberes perfectos, aquellos que están llamados por su propia naturaleza a tener carácter público y convertirse en derecho, venían muy claramente estipulados por la propia naturaleza, y que por tanto era necesario sancionar penalmente todas las conductas sexuales que desde cualquier punto de vista parecieran antinaturales o desordenadas. Esto es lo que nuestro antiguo Código Penal, siguiendo una tradición inveterada, procedente del Derecho Canónico, encerraba bajo la rúbrica de «delitos contra la honestidad». Las conductas sexuales antinaturales eran por definición deshonestas. La Ley Orgánica 3/1989 de 21 de junio cambió ese título por el de «delitos contra la libertad sexual», que ha pasado también al nuevo Código Penal de 1995. No es sólo un cambio de nombre, sino de toda una mentalidad. No hay conductas sexuales antinaturales, porque la naturaleza no tiene fines internos, ni es principio de moralidad o de legalidad. Hay, sí, prácticas sexuales incompatibles con el imperativo de respeto a los seres humanos. Éstas son, en primer lugar, las que se hacen en contra o al margen de la libertad y voluntad de los individuos. Esas son las primariamente inmorales. Por supuesto, hay también conductas que son inmorales aun asumidas libremente por el propio individuo, ya que atentan contra los derechos de otros, como pueden ser el exhibicionismo, la pornografía, etc. Pero cuando no se lesionan los derechos de las demás personas y las prácticas sexuales se asumen libremente, no hay motivos para convertirlas en delitos jurídicos.

Esto se puede formular de otra manera, diciendo que los deberes sexuales son perfectos sólo en el caso de que su transgresión resulte lógicamente contradictoria con el imperativo categórico, lo que sucede sólo en los casos que no se respeta a las personas como fines sino sólo como medios. En caso contrario, todas las prácticas sexuales han de considerarse deberes imperfectos, que quizás nosotros no podemos querer, pero que en cualquier caso otros sí pueden querer y deben tener libertad para hacerlo, al menos privatamente.

La sexualidad es, básicamente, un asunto privado, un deber imperfecto, que no puede ni tiene que estar rígidamente reglamentado por el derecho. Éste lo único que puede hacer es prohibir aquellas conductas que atenten contra los derechos y libertades de los demás, es decir, los deberes que sí son perfectos, y que por tanto generan derechos en los demás. Hemos de convencernos, y ésta es la última reflexión que desearía hacer, que el ejercicio de la sexualidad pertenece a la esfera de lo privado, más aún, de lo íntimo, y que por tanto está protegido por el derecho a la privacidad y a la intimidad. Ésta es, quizás, una de las enseñanzas fundamentales de toda esta historia, que la protección de la libertad sexual de los individuos, es decir, la consideración del ejercicio sexual como algo dependiente del ámbito de los deberes imperfectos que cada uno tiene que gestionar individualmente de acuerdo con su sistema de valores y su proyecto de vida, es un deber perfecto; que el respeto a la diversidad sexual y al ejercicio libre de la sexualidad, por supuesto dentro de ciertos límites que las sociedades tienen que establecer por consenso, es un deber perfecto, generalmente conocido con los nombres de derecho a la intimidad y a la privacidad.

CONCLUSIÓN

De todo esto cabe concluir, al menos, una cosa: que la vieja teoría de los actos *contra naturam* ha pasado, pienso que afortunadamente, a la historia, y que nuestra única ley moral ha de ser el respeto al ser humano, a todos y cada uno de los seres humanos. La sexualidad es, ciertamente, una de las dimensiones de la vida en que más fácilmente se pierde ese respeto a los seres humanos, convirtiéndolos en meros medios de placer. Los hombres somos fines y no sólo medios, y por eso tenemos dignidad y no sólo precio. Pero no nos equivoquemos. Kant siempre dice que hemos de tratar a los seres humanos como fines y no sólo como medios, no que hayamos de tratarlos sólo como fines. Decir esto último sería ridículo, precisamente porque resulta imposible. Todos nos tratamos a todos como medios. El problema no es que nos tratemos como medios, sino que nos tratemos sólo como medios, olvidando la dignidad que nos corresponde en tanto que seres humanos. En la vida sexual no hay duda de que unos somos medios para otros. Eso no es ni moral ni inmoral, es la condición propia del ser humano. Lo inmoral es tratar a los demás sólo como medios. De ahí la gran consigna de la ética sexual, como en el fondo de toda ética auténticamente humana: a quien trata a los demás como fines y no sólo como medios, todo está permitido; a quien no lo hace así, todo, sea lo que sea, le está prohibido.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Pérez de Ayala R. «Ensayos liminar», a Gregorio Marañón. *Ensayos sobre la vida sexual*, en *Obras Completas*, Madrid, Espasa-Calpe, vol. VIII, 1972; 264-265.
- (2) Marañón G. *Ensayos sobre la vida sexual*, Prólogo a la 4.^a ed., en *OC*, VIII, 256.
- (3) Marañón G. Prólogo a Oscar Forel, *El acuerdo de los sexos*, publicado también en el *Bol Inst Pat Med* 1955; X(10). *OC*, Madrid, Espasa-Calpe, IV, 1976; 1159-60.
- (4) Aristóteles, *Et. Nic.* 1,7: 1098a8.
- (5) Aristóteles, *Et. Nic.* 11,2: 1104a10-24.
- (6) Aristóteles, *Et. Nic.* 11,3: 1104b4-13.

- (7) Aristóteles, *Et. Nic.* III,10: 1117b25.
- (8) Aristóteles, *Et. Nic.* III, 10: 1118b31-1 119^a1.
- (9) Aristóteles, *Et. Nic.* III,10: 1118a3-5.
- (10) Aristóteles, *Et. Nic.* III,10: 1118a9-16.
- (11) Aristóteles, *Et. Nic.* III, 10: 1118a26.
- (12) Aristóteles, *Et. Nic.* III,12: 1119b1-19.
- (13) Cf. Foucault M. *Historia de la sexualidad*. Vol. 2, *El uso de los placeres*, Madrid: Siglo XXI, 1987.
- (14) Cf. Rouselle A. *Porneia: Del dominio del cuerpo a la privación sensorial*. Barcelona: Península, 1989.
- (15) Cf. Ranke-Heinemann U. *Eunucos por el reino de los cielos*. Madrid: Trotta, 1994.
- (16) Tomás de Aquino, *S.Th.* 2-2, q. 153, a.2. Cf. *Summa contra gentes* 111,122.
- (17) Kant I. *Lecciones de ética*, Barcelona, Crítica, 1988, pp. 203-4.
- (18) Kant I. *Op. cit.*, p. 204.
- (19) Kant I. *Op. cit.*, p. 205.
- (20) Kant I. *Op. cit.*, pp. 207-8.

