



Diferenciación sexual del cerebro

Empezaremos por preguntarnos: ¿cuándo y cómo nos diferenciamos como hombres o mujeres? Si bien la respuesta es muy compleja y depende de diversos factores, podemos decir que desde que estamos en el útero de nuestra madre, el ambiente hormonal modifica nuestro cerebro y esta influencia queda establecida para el resto de nuestra vida. A continuación se presentan diversas evidencias de que la identidad y la orientación sexual se definen muy temprano en el desarrollo y que la modificación perinatal de las hormonas sexuales afecta diversos factores conductuales de los individuos adultos.

Como ya nos comentó la Dra. Gabriela Rodríguez Manzo: ¡el cerebro tiene sexo! De hecho, algunas personas sugieren que “el sexo está entre las orejas”, con lo que quieren decir que nuestra apreciación de lo que es sexualmente atractivo se integra en el sistema nervioso central y no en los genitales.

La observación muy clara de que la castración inhibe la conducta sexual masculina invitó a pensar –desde tiempos inmemoriales hasta principios del siglo XX– que la expresión de esta conducta residía en los genitales. Ahora sabemos que la conducta sexual, como cualquier otra, se procesa en el sistema nervioso central. Muchas han sido las investigaciones que indican que las hormonas producidas por las gónadas (también llamadas hormonas gonadales o sexuales) intervienen en este proceso. Es decir, las hormonas que producen los testículos (como la testosterona) o las que producen los ovarios (los estrógenos y la progesterona) llegan al sistema nervioso central y en él estimulan el despliegue de la conducta sexual.

El Dr. Carlos Beyer Flores, fisiólogo mexicano que dedicó su vida al estudio de esta conducta, rompió uno de los paradigmas más clásicos del área: la existencia de hormonas masculinas y femeninas. Desde tiempos remotos se asumió que los testículos secretaban “hormonas masculinas”, concepto basado en el hecho de

que estas glándulas se encuentran en sujetos del sexo masculino. La hormona mayormente secretada por los testículos es naturalmente la testosterona, que recibe su nombre de la glándula; hasta mediados del siglo XX se pensaba que esta hormona era responsable de la inducción de la conducta sexual masculina. Por otro lado, los ovarios producen principalmente estradiol y progesterona, por lo que éstas se consideraron esencialmente “hormonas femeninas”. Pero gracias a los descubrimientos de varios investigadores (véase el artículo de Verónica Oropeza y Gabriela Morali en el presente número), incluido el Dr. Carlos Beyer, se estableció que para muchas especies, la testosterona debía convertirse a estradiol para inducir la conducta sexual masculina. Debido a que en ese paso metabólico es necesaria la aromatización del anillo A de la estructura química de la testosterona (véase la Figura 1), a esta proposición se le conoce como “teoría de la aromatización”.

Agentes que determinan la diferenciación del cerebro

Durante mucho tiempo se creyó que el sexo del cerebro (y por consiguiente, la conducta y la orientación sexuales) dependía de la carga genética impuesta por la presencia del cromosoma Y en los machos y el X en la hembras. Posteriormente, se vio que esto no era así, ya que sujetos genéticamente femeninos podían poseer cerebros con características masculinas, por ejemplo, con respecto a la secreción de hormonas.

Cabe aclarar que las hormonas sexuales producidas por las gónadas están reguladas por hormonas secretadas por la hipófisis anterior, que a su vez se encuentran bajo la influencia de las hormonas hipotalámicas. Dado que el hipotálamo es una estructura del sistema nervioso central, localizada en la base del cerebro, es aquí y no en las gónadas en donde se da el proceso de diferenciación sexual. De manera interesante, se observó que las hembras que poseían un cerebro con *secreción tónica* de hormonas, característica del sexo masculino, habían sido expuestas en su desarrollo temprano a niveles inusualmente altos de esteroides. La secreción tónica es la secreción constante de hormonas en comparación con la secreción cíclica en la que varían drásticamente los niveles de hormonas y van produciendo los ciclos

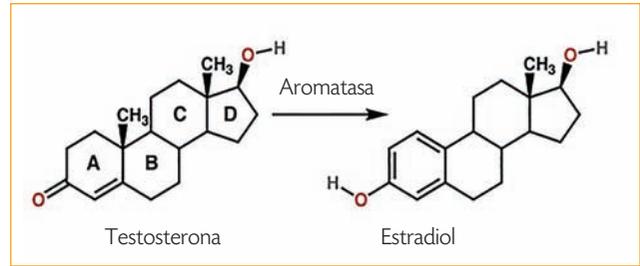


Figura 1. Aromatización de la testosterona a estradiol. Nótese el cambio en el anillo A.

menstruales de las mujeres. Estos datos indicaron que las características sexuales del cerebro se basan, además de en la carga genética, en el medio hormonal al que estuvo expuesto el feto durante su desarrollo. Esta idea novedosa señala que muchas de nuestras características sexuales, posiblemente incluso la identidad de género y la orientación sexual, se podrían establecer por el ambiente hormonal al que estuvo expuesto nuestro cerebro en etapas tempranas de su desarrollo. Naturalmente, en expresiones tan complejas como la sexualidad humana existen muchos factores. Es decir, la influencia hormonal durante el desarrollo temprano es sólo uno de varios factores que determinan el establecimiento de nuestra identidad, orientación y conducta sexual en la vida adulta.

La testosterona y el cerebro en desarrollo

Como nos comentó en su artículo la Dra. Gabriela Rodríguez Manzo, se sabe que las gónadas comienzan un proceso de diferenciación sexual que depende de la carga cromosómica de los sujetos. Es decir, el cromosoma Y de los humanos, y en general de los mamíferos, induce que la cresta genital bipotencial se diferencie para dar origen a los testículos. El testículo fetal es activo y produce testosterona además de hormona antimülleriana, responsable de la regresión de los ductos que dan origen al tracto genital femenino. La testosterona producida por el feto puede actuar de tres maneras: *a)* ejercer efectos por ella misma en el tracto genital o el cerebro, *b)* sufrir una reducción en el carbono 5 y convertirse a andrógenos más potentes que inducen la diferenciación del tracto genital, y *c)* aromatizarse, es

decir, convertirse en estrógenos para virilizar el sistema nervioso central. Esto resultó sorprendente pues, por paradójico que parezca, el sistema nervioso central de los mamíferos del sexo masculino se viriliza, es decir, adquiere sus características típicas masculinas por la acción en etapas tempranas de una hormona que se pensaba que tenía efectos sólo en sujetos del sexo femenino: el estradiol.

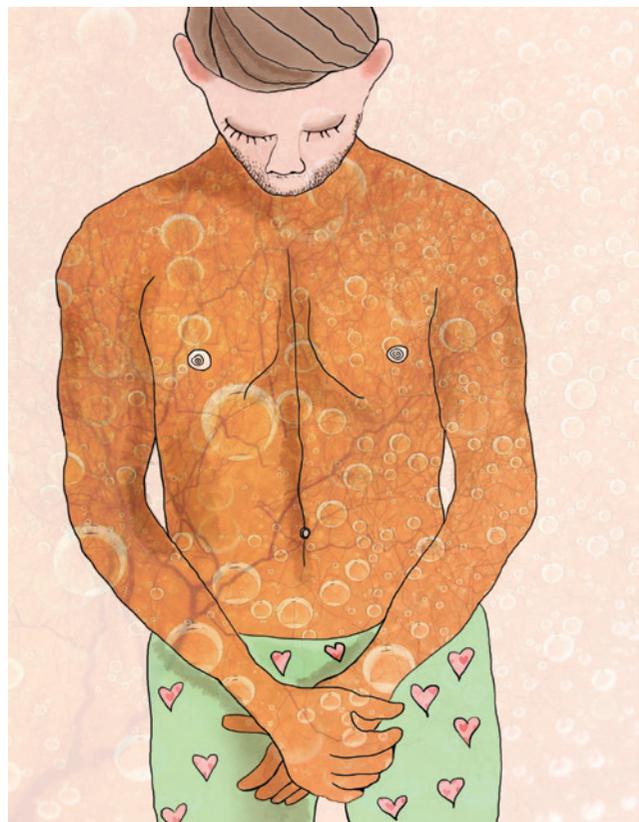
Esta observación inicial ha despertado una amplia serie de experimentos en animales con el fin de analizar el efecto de la exposición prenatal o posnatal temprana a estrógenos en sujetos del sexo femenino, o bien, inhibir la conversión de testosterona a estradiol en sujetos del sexo masculino. De manera interesante, en los primeros ocurre la masculinización o virilización, mientras que en los segundos aparece una feminización. En humanos, naturalmente, es imposible hacer experimentos; sin embargo, en muchas ocasiones la naturaleza los hace por nosotros y tan sólo debemos tener la asertividad para localizarlos.

¿Qué sucede en los humanos?

Varios autores han sugerido que el sentimiento de ser hombre o mujer se establece durante las etapas tempranas del desarrollo; es decir, en fases muy tempranas del ciclo de vida del individuo, la identidad de género queda establecida en las estructuras cerebrales para el resto de su vida. En este proceso, tanto en humanos como en otros primates, parecen influir tanto los estrógenos como los andrógenos directamente, es decir, sin que los últimos se lleguen a aromatizar a estrógenos. Las teorías de Skinner, retomadas por John Money entre los años sesenta y ochenta del siglo pasado, propusieron que los bebés nacían como una *tabula rasa* o página en blanco sobre la que la sociedad lo orientaba hacia un comportamiento masculino o femenino. De acuerdo con esta hipótesis, se pensó que el sexo que se eligiera para un bebé con órganos sexuales externos poco claros no era tan importante, pues el entorno se encargaría de que la identidad de género (pertenencia del individuo a las categorías masculino o femenino) se adaptase a los genitales; es decir, el constructo “género” era aprendido.

La historia de John-Joan-John muestra las peligrosas secuelas de esta convicción. Cuando un niño de

ocho meses de edad (John) perdió el pene debido a un accidente durante la circuncisión, sus padres fueron aconsejados a criarlo como niña (Joan), y a la edad de 17 meses le quitaron los testículos para facilitar el proceso de feminización. Vistieron al niño como niña, le proporcionaron atención psicológica y al llegar a la pubertad le administraron estrógenos. Sin embargo, Joan realizaba conductas masculinas como tratar de orinar de pie, prefería los juguetes y juegos de niños, sentía atracción sexual por las mujeres, etc. En la adolescencia, se negó a seguir tomando estrógenos y a la edad de 14 años, al conocer lo sucedido, volvió a cambiar de sexo. Tiempo después, se casó y adoptó a dos niños. Lamentablemente, John acabó perdiendo dinero en la bolsa de valores, se divorció y terminó por suicidarse en 2004. Esta triste historia manifiesta lo fuerte que es la influencia de la testosterona en la programación de nuestro cerebro durante el desarrollo. La pérdida del pene y los testículos, el tratamiento psicológico y la administración de estrógenos no consiguieron cambiar la identidad de género que muy posiblemente se estableció en útero.





El síndrome de insensibilidad a andrógenos demuestra que la testosterona es un agente responsable de la diferenciación en sentido masculino de los órganos sexuales y del cerebro. En este síndrome, hay producción de testosterona por parte de los testículos, sin embargo, el organismo carece de receptores a esta hormona, lo que lo hace insensible a ella y, por consiguiente, los órganos sexuales externos y el cerebro se desarrollan en sentido femenino. Aunque se trate de un varón genético (con carga cromosómica XY), la persona se convierte en una mujer heterosexual. Por el contrario, en las niñas que son expuestas a una dosis alta de testosterona a causa de un trastorno en las glándulas suprarrenales, conocido como hiperplasia suprarrenal congénita, el clítoris se desarrolla tanto que a veces en el registro civil las declaran varones. Un metanálisis de esta población señala que las mujeres que sufrieron esta condición durante el desarrollo intrauterino presentan una incidencia de transexualidad, homosexualidad o bisexualidad mucho más alta que la que ocurre en la población general; es decir, muchas de ellas desarrollaron una orientación homosexual y una identidad de género masculina.

Las diferencias sexuales en el cerebro y en la conducta también se manifiestan en aspectos que no están claramente relacionados con la sexualidad. Una de las diferencias conductuales más claras entre niños y niñas, que a menudo se atribuye a la influencia ambiental, es el comportamiento de juego. Los niños son más activos, más impulsivos y prefieren jugar con soldados o con coches, mientras que las niñas eligen a las muñecas. Esta diferencia conductual parece tener una base biológica, pues se observó que al ofrecer a crías de monos muñecas, autos y balones, las hembras eligieron las muñecas, mientras que los monos macho jóvenes tuvieron más interés por jugar con los autos y el balón. Así pues, la preferencia por un tipo de juguetes no está impuesta por la sociedad, sino que parecería estar preprogramada en nuestro cerebro. Esta diferencia sexual en la selección de juguetes por parte de los monos demuestra que el mecanismo en el que se basa la elección que observamos en los humanos se remonta a muchos millones de años de historia evolutiva. El pico de testosterona que se produce normalmente en los varones al estar en el útero parece ser el responsable de las diferencias sexuales en el juego, ya que las niñas que en el seno materno

son expuestas a altos niveles de testosterona (a causa de la hiperplasia suprarrenal congénita) muestran una mayor preferencia por jugar con varones, se sienten más atraídas por los juguetes masculinos y tienen un juego más impetuoso que el que muestran las niñas control.

De manera interesante, también se aprecian diferencias sexuales claras en los dibujos que los niños hacen espontáneamente, tanto en la selección de temas y colores como en la composición. Las niñas optan por dibujar figuras humanas, sobre todo de otras niñas o de mujeres, y también flores y mariposas; emplean colores como el rojo, el naranja y el amarillo. Los temas son pacíficos y las figuras suelen estar en fila. Los niños, contrariamente, tienen propensión por artefactos técnicos, armas, luchas y medios de transporte como coches, trenes y aviones. Frecuentemente, en el dibujo la composición se ve desde arriba y emplean colores más oscuros, como el azul. Los dibujos que hacen las niñas de cinco y seis años que estuvieron expuestas a altos niveles de testosterona en el útero (a causa de la hiperplasia suprarrenal congénita) son propios de los varones, a pesar de que éstas comenzaron a recibir tratamiento justo después del nacimiento.

Los estrógenos determinan la preferencia sexual

Una vez que conocemos los enormes efectos que tienen las hormonas durante el desarrollo en la organización del cerebro, hemos estudiado en qué medida determinan la preferencia sexual. En humanos, como hemos mencionado, es bien sabido que la homosexualidad femenina podría tener claras bases endocrinas; sin embargo, para el caso de la homosexualidad masculina existe mucha controversia, ya que no hay ningún estudio claro que demuestre que una disminución en la cantidad de andrógenos o estrógenos en la etapa prenatal sea causa de esa orientación sexual. Debe tenerse en mente, sin embargo, que la disminución en los niveles de estas hormonas sexuales en fetos del sexo masculino es mucho más difícil de documentar que su incremento en fetos del sexo femenino, que puede ocurrir por razones naturales, como en el síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita, o bien, por la administración exógena de esteroides a la madre.

Al principio de la década de 1980, en el laboratorio del Dr. Carlos Beyer analizamos el papel virilizante de la testosterona en ratas hembras neonatas y la acción protectora de varios compuestos. Después de ese estudio pionero establecimos que la castración justo después del nacimiento de las ratas de sexo masculino modifica radicalmente el cerebro, ya que estos animales cuando son adultos muestran una conducta sexual femenina frente a la administración de estradiol y progesterona y a las montas ejecutadas por un macho sexualmente activo. Es decir, el sexo del cerebro es plástico y se puede modificar por la administración o la falta de hormonas en periodos críticos del desarrollo.

Los estudios recientes del laboratorio han abordado este tema nuevamente. Ahora hemos estudiado el efecto de inhibir a la enzima responsable de convertir los andrógenos en estrógenos, la aromatasa, por medios farmacológicos –utilizando un compuesto llamado letrozol– en etapas tempranas del desarrollo intrauterino. De manera notable, algunos machos –cuyas madres fueron administradas con letrozol– mostraron preferencia sexual por individuos de su mismo sexo cuando adultos. En estos animales, como sucede en individuos homosexuales humanos, no existen diferencias en los niveles séricos de hormonas gonadales en la adultez.

En estos estudios hemos medido la preferencia, la excitación y la conducta sexuales. La preferencia sexual se define como el tiempo que un sujeto invierte con otro de su mismo sexo o del opuesto. Normalmente, los machos prefieren la compañía y la interacción con hembras sexualmente receptivas, mientras que las hembras receptivas eligen estar en compañía de machos sexualmente expertos. Por otro lado, la excitación sexual es un parámetro posible de observar en sujetos del sexo masculino, ya que se establece al registrar el número de erecciones peneanas sin contacto que muestran frente a hembras receptivas o a otros machos. En esta prueba, los sujetos están separados por una barrera física que permite ver, oler y escuchar pero no interaccionar. Como es de esperarse, los machos control muestran un alto número de erecciones peneanas frente a hembras receptivas. De manera interesante, alrededor de 30% de los machos cuyas madres fueron tratadas con el inhibidor de la aromatasa –letrozol– y, por lo tanto, sus cerebros estuvieron expuestos a niveles inusualmente bajos de estrógenos durante el desarrollo, presentaron preferencia sexual por el macho, erecciones peneanas frente al sujeto del sexo masculino y conducta sexual femenina, manifestada como conducta de lordosis (dorsiflexión de la columna vertebral frente a la monta del macho) (véase la Figura 2). Estos hallazgos

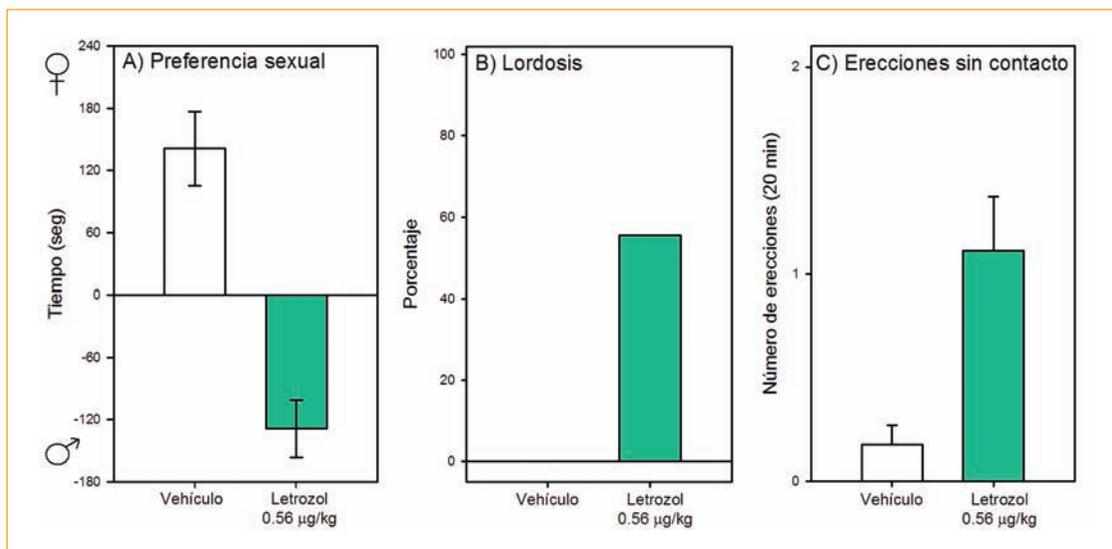


Figura 2. Preferencia sexual (panel A), porcentaje de animales que muestran lordosis (panel B) y número de erecciones peneanas frente a un macho sexualmente activo (panel C) de animales control o de animales tratados prenatalmente con letrozol (0.56 µg/kg/10 días). Algunos sujetos tratados prenatalmente con este inhibidor de aromatasa mostraron preferencia sexual por sujetos del mismo sexo, conducta de lordosis y mayor número de erecciones peneanas frente a otro macho (barras verdes).



invitan a proponer que niveles relativamente bajos de estrógenos durante el desarrollo temprano determinan el establecimiento de la preferencia, la excitación y la conducta sexuales.

Por último, en diversos estudios se ha encontrado que los varones homosexuales presentan mayores niveles de ansiedad o de depresión en comparación con individuos heterosexuales. Se cree que esta mayor incidencia se debe a la discriminación que usualmente sufre la población homosexual; sin embargo, pensamos que puede haber un componente biológico. Para ello hemos analizado si en las ratas macho con preferencia sexual por sujetos de su mismo sexo se encuentran incrementados los niveles de ansiedad experimental medidos en el laberinto elevado en forma de cruz. Recordemos que esta prueba consta de una cruz elevada sobre el suelo en la que dos brazos se encuentran cerrados para impedir que el animal caiga o se encuentre desprotegido, y hay otros dos brazos que carecen de paredes (Figura 3). En este paradigma, los animales prefieren mantenerse en los brazos cerrados, ya que allí se encuentran más seguros; sin embargo, eventualmente exploran los brazos abiertos.

La administración de compuestos ansiolíticos aumenta el tiempo de exploración de los brazos abiertos, lo que se interpreta como una reducción en la ansiedad experimental. Curiosamente, en esta prueba hemos encontrado que los machos con preferencia sexual por



otros machos presentan niveles de ansiedad experimental incrementados. Es decir, estos sujetos presentan una disminución en el tiempo de permanencia en los brazos abiertos (véase la Figura 4). Este hallazgo permite sugerir que además de los factores sociales en los humanos, los niveles de ansiedad elevados podrían estar relacionados con la preferencia sexual por sujetos del mismo sexo. Ambas condiciones podrían estar de-

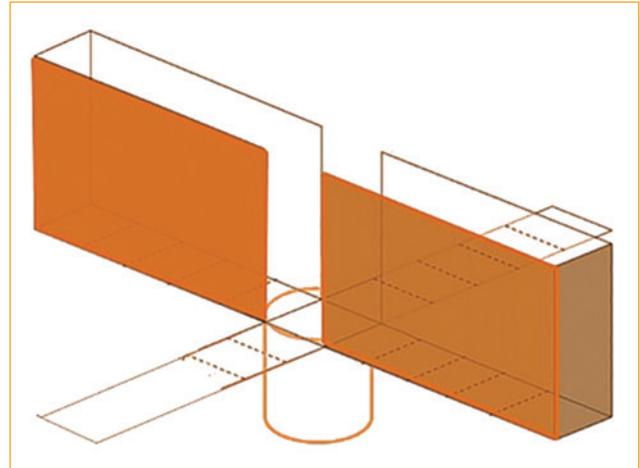


Figura 3. Laberinto elevado en forma de cruz.

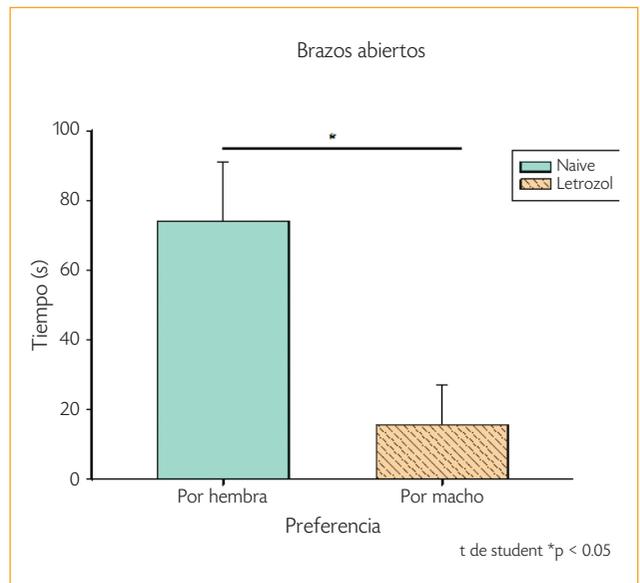


Figura 4. Tiempo de permanencia en los brazos abiertos del laberinto elevado en forma de cruz de sujetos *naive* (no tratados) y de animales que prenatalmente recibieron letrozol (0.56 µg/kg/10 días) y que mostraron preferencia sexual por sujetos de su mismo sexo. Nótese que los animales con preferencia por otros machos tuvieron menos tiempo de exploración de los brazos abiertos, lo que indica mayores niveles de ansiedad experimental.

terminadas por cambios en el medio hormonal durante el desarrollo que modifican el cerebro.

Todos estos resultados indican que la sexualidad reside en el sistema nervioso central y que la diferenciación sexual del cerebro es un proceso que depende del medio hormonal al que el individuo estuvo expuesto durante el desarrollo temprano.

Los autores agradecen a la M. en C. Rebeca Reyes Serrano por la elaboración de las figuras.

Lecturas recomendadas

Balthazart, J. (2012), *The biology of homosexuality*, Nueva York, Oxford University Press (Behavioral Neuroendocrinology Series).

Cahill, L. (2005), "His brain, her brain", *Scientific American*, 292:40-47.

García Cárdenas, N., S. Olvera Hernández, B. N. Gómez Quintanar y A. Fernández Guasti (2015), "Male rats with same-sex preference show high experimental anxiety and lack of anxiogenic-like effect of fluoxetine in the plus maze test", *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 135:128-135.

Komisaruk, B. R., B. Whipple, S. Nasserzadeh y C. Beyer (2011), *Orgasmo: todo lo que siempre quiso saber y nunca se atrevió a preguntar*, Barcelona, Paidós.

Olvera Hernández, S. y A. Fernández Guasti (2014), "Perinatal administration of aromatase inhibitors in rodents as animal models of human male homosexuality: similarities and differences", en M. Antonelli (ed.), *Perinatal Programming of Neurodevelopment*, Nueva York, Springer-Verlag.

Swaab, D. (2014), *Somos nuestro cerebro: cómo pensamos, sufrimos y amamos*, Barcelona, Plataforma Actual.

Alonso Fernández Guasti es biólogo egresado de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, maestro en Ciencias por el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y doctor en Ciencias por el Cinvestav. Actualmente es Profesor Titular "E" del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav. Fue alumno de maestría y doctorado del Dr. Carlos Beyer. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y en 1997 recibió el premio que otorga esta Academia. Actualmente forma parte del Comité Editorial de la revista *Ciencia*. Es nivel III del Sistema Nacional de Investigadores y ha publicado alrededor de 130 trabajos en las mejores revistas del área.

jfernand@cinvestav.mx

Sandra Olvera Hernández es médico cirujano egresada de la Facultad de Medicina de la UNAM, maestra en Ciencias por el Cinvestav y actualmente es estudiante de doctorado del programa en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav. Gracias a un simposio organizado por el Dr. Carlos Beyer en la Universidad Autónoma de Tlaxcala, se interesó por el estudio de animales con preferencia hacia individuos de su mismo sexo. Ha publicado cuatro artículos en revistas especializadas y ha colaborado en dos capítulos de libro.

olverhs@yahoo.com.mx

Nallely García Cárdenas es bióloga experimental egresada de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa y maestra en Ciencias por el programa en Neurofarmacología y Terapéutica Experimental del Departamento de Farmacobiología del Cinvestav. Recientemente publicó los resultados de la investigación que realizó durante sus estudios de maestría.

ngcyoo@gmail.com