

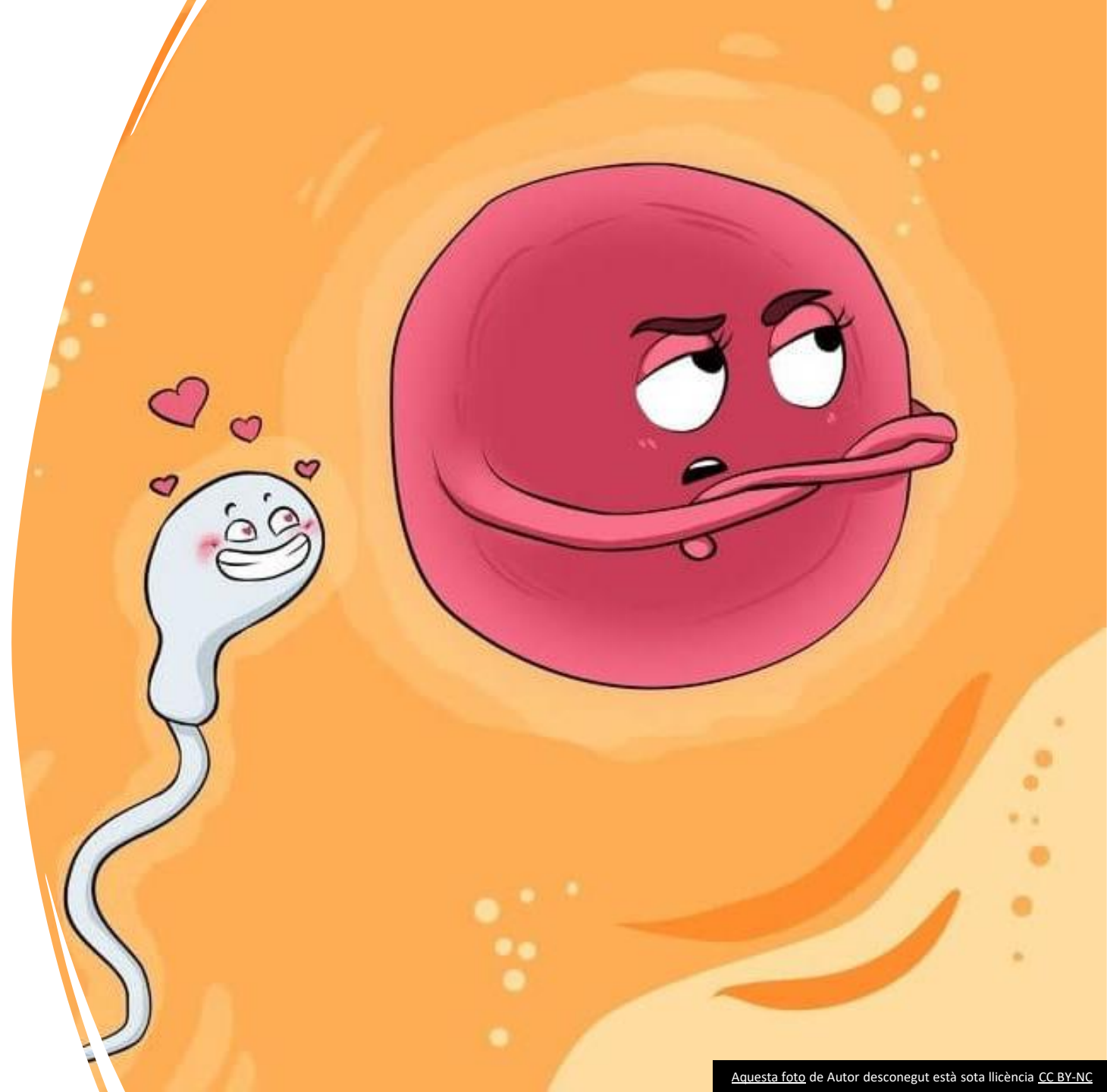
Tema 3. Conductas reproductoras

**CURSO 2023-2024
PSICOLOGÍA FISIOLÓGICA**

**Tutora del Centro Asociado de
la Seu d'Urgell:**

Mónica Martínez Ramos

Correo: monmartinez@seu-durgell.uned.es



Preguntas de autoevaluación del TEMA 3: CONDUCTAS
REPRODUCTORAS

1.- La presencia del cromosoma Y es necesaria para la diferenciación del:

- A) testículo.
- B) ovario.
- C) ovario y testículo.

2.- El síndrome de hiperplasia adrenal congénita se debe a:

- A) una mutación del gen CYP212A
- B) un incremento en la producción de la enzima 21-hidroxilasa.
- C) una disminución de los niveles de testosterona.

3.-En el módulo prosencefálico que controla la lordosis, el núcleo ventromedial es:

- A) estimulado por el área preóptica medial.
- B) inhibido por el septum lateral.
- C) inhibido por el núcleo de la estría terminal.

4.- La respuesta de eyaculación se inicia por la estimulación de los receptores que se encuentran en:

- A) el glándula.
- B) el perineo.
- C) la base del pene.

5.- En la rata hembra, de las tres conductas que se señalan a continuación, ¿cuál es la proceptiva?:

- A) la lordosis.
- B) la traba.
- C) las carreras cortas y movimientos con las orejas.

6.- La diferenciación de los genitales externos del macho se debe a la siguiente hormona:

- A) estradiol.
- B) dihidrotestosterona.
- C) progesterona.

7.- Si en la rata el estradiol es la hormona que masculiniza al macho, ¿por qué no se masculinizan las hembras?

- A) debido a la α -fetoproteína.
- B) porque el ovario produce menos estradiol poco después de nacer.
- C) porque la progesterona inhibe la acción del estradiol.

8.- El inicio de la pubertad se debe a los siguientes genes:

- A) KISS1 y TAC3.
- B) SOX9 y BMP2.
- C) DKK1 y FST.

Respuestas correctas:

1-B 2-B
3-B 4-B
5-B 6-B
7-B 8-C

1- pág.86
2-pág.107
3-pág.124 fig. 35
4- pág.128
5-pág.
6-pág.90 (DHT)
7-pág.101/102. fig.22
8-pág.110

TEMA 3



1.2.1. Conducta sexual

1.2.2. Conducta parental

2. DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOR

2.1. La diferenciación del testículo y el ovario (2)

2.2. Diferenciación de los órganos sexuales internos

2.3. Diferenciación de los genitales externos

**3.1. Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos
del dimorfismo sexual y la conducta sexual (2)**

3.2. Características del dimorfismo sexual en el cerebro (4)

**3.3. Control hormonal del dimorfismo sexual
en el cerebro (3)**

4.2.1. Mujeres XO (Síndrome de Turner) (ST)

4.3.1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

4.4. Disruptores endocrinos

5.1. Caracterización e inicio de la pubertad

**5.2. Control genético y endocrino del desarrollo en
la pubertad**

5.3. Cambios cerebrales durante la adolescencia

*6.2.1. Activación hormonal de la conducta sexual de
la hembra*

*6.2.2. Función organizadora de las hormonas durante
la gestación y la época perinatal*

6.3.1. Control neural de la lordosis en la rata (2)

7.1. Mecanismos básicos de la erección y la eyaculación

7.2. Control hormonal de la conducta sexual del macho

8.1.1. La activación sexual en el hombre

8.2. Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo

9.1. Identidad de género (4)

10.1.1. Estudios en roedores

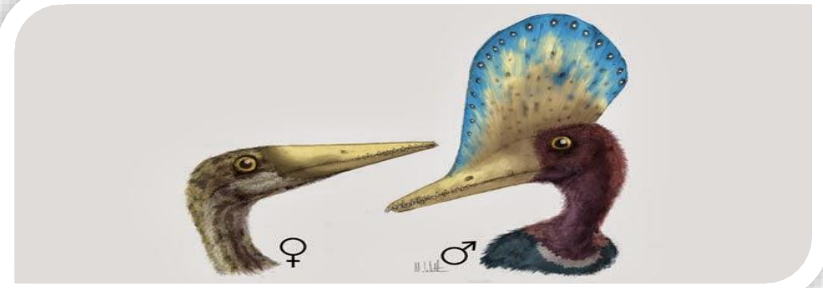
INTRODUCCIÓN:

- *La reproducción es necesaria para el mantenimiento de la especie. Para ello se requiere una constelación de conductas con dos fines consecutivos: el apareamiento de macho y hembra y, posteriormente, el cuidado de las crías tras la preñez y el parto.*
- *El primer grupo de conductas se engloba bajo el epígrafe de conducta sexual y las segundas son las que se denominan parentales.*
- *Tanto unas como otras son conductas complejas que requieren desde respuestas reflejas simples a un fino ajuste de los estados motivacionales y emocionales que, en los mamíferos, están controlados por los biorritmos hormonales.*
- *La experiencia sexual y parental hace que también el **aprendizaje** intervenga en el moldeamiento individual de estas conductas.*
- *Una característica esencial de las conductas reproductoras es que son **dimorfas**. De hecho, el sexo es el mayor factor morfométrico discriminante en biología.*

1. DIMORFISMO SEXUAL

1.1. Qué es el dimorfismo sexual

- **Dimorfismo significa:** Dimorfo significa que existen dos formas que se diferencian en algún parámetro cuantificable.
- **Dimorfismo sexual:** Diferencias morfológicas, fisiológicas y conductuales que se observan entre machos y hembras se las denomina porque se asocian al sexo.
- Estas diferencias son por lo general cuantitativas.
- Los machos y las hembras de prácticamente todas las especies que se reproducen sexualmente presentan diferencias en todos los sistemas morfológicos y fisiológicos y, también, en la conducta.



- **Darwin**, en *The Descent of Man*, decía que el **dimorfismo sexual se debe a la selección sexual**, consecuencia del éxito de ciertos individuos sobre otros.
- **La selección sexual contempla dos posibilidades:**
 1. Los machos luchan entre sí, eliminando rivales para tener acceso a la/s hembra/s.
 2. Las hembras seleccionan a los mejores machos.

- También existe **competencia intrasexual**, cuando entre hembras se compite por los mejores espacios para la reproducción y la selección de machos.

Los investigadores consideran a la selección sexual una subcategoría de la **selección natural**. A través de este mecanismo evolutivo se han seleccionado los **caracteres sexuales secundarios** y las **estructuras cerebrales relacionadas con las conductas reproductoras**.

- **1.2. Observación y medida de las conductas reproductoras en el laboratorio**

- La Psicología Fisiológica se aproxima a los **mecanismos cerebrales y neuroendocrinos** a través de modelos experimentales, sobre todo con ratas, pero también con primates.
- Se utilizan modelos animales en el estudio de la conducta sexual.
- **¿Qué especie de mamíferos muestra una conducta sexual mas parecida a la humana? (cuadro 1)**
- El modelo animal que sería mas útil en el laboratorio para avanzar hipótesis sobre la conducta sexual de la especie humana es el del **macaco Rhesus**, aunque se utiliza la rata por el coste económico.

Conductas apetitivas o preparatorias	Conductas consumatorias
✓ Aproximación física al compañero sexual o a los incentivos relacionados ✓ Son flexibles, se pueden condicionar por condicionamiento clásico o instrumental ✓ Se pueden utilizar diversas estrategias para alcanzar la cópula	✓ Contacto directo con el incentivo ✓ Conductas estereotipadas, en su mayoría reflejas ✓ Características en cada especie (forma de copular)

1.2.1. Conducta sexual

- **El objeto de la conducta sexual es transmitir el ADN.** En cada especie se sigue un patrón ordenado entre machos y hembras. La conducta sexual es motivada y requiere la integración de estímulos externos con estados internos (neuroendocrinos).
- El apareamiento se acompaña de **refuerzo positivo** (placer). La conducta sexual implica una cadena de conductas (cópula), divididas en **apetitivas** y **consumatorias**.

Cuadro 1. Modelos animales en el estudio de la conducta sexual

- En el último tercio del siglo pasado, Donald A. Dewsbury, de la Universidad de Florida, desarrolló una taxonomía que sigue cuatro criterios dicótomos de la conducta copuladora, que permiten su clasificación:
- 1. Traba, que consiste en el cierre mecánico que fija el pene en la vagina durante la cópula en algunas especies.
- 2. Movimientos intravaginales del pene (empujones), que puede ser uno o repetitivos.
- 3. Penetraciones múltiples.
- 4. Eyaculaciones múltiples.

Traba	Empujones	Penetraciones múltiples	Eyaculaciones múltiples	Especie
SÍ	SÍ	NO	SÍ	Perro
SÍ	NO	NO	SÍ	Ratón de hierba
NO	SÍ	NO	SÍ	Macaco, humanos
NO	NO	SÍ	SÍ	Rata
NO	NO	NO	SÍ	Conejos, gatos

1.2.1. Conducta sexual



Figura 1. Apareamiento en la rata. El macho monta a la hembra y presiona los flancos y la hembra responde con el reflejo de lordosis que se detecta por el arqueamiento de la espalda de la hembra. Cortesía del Dr. Francisco Claro.

- Las hembras de los mamíferos presentan **receptividad sexual cíclica**.
- Normalmente son **ciclos estrales**. Sólo unas pocas especies de primates y la hembra humana presentan ciclos largos, de aproximadamente un mes lunar, o ciclos menstruales, llamados así por el sangrado de la mucosa uterina si no hay fertilización. En estas especies **la hembra es más receptiva durante la ovulación**.
- La hembra receptiva manifiesta conductas apetitivas, pasivas o activas. Generalmente son las feromonas de la hembra las que alertan al macho. A continuación, la hembra emite conductas activas o proceptivas. Y cuando el macho monta a la hembra esta responde con conducta receptiva. En la rata hembra se produce **lordosis**, respuesta necesaria para que el macho inserte el pene en la vagina y realice la eyaculación. Para ello la hembra arquea la columna vertebral y eleva la región ano-genital.
- La rata hembra de laboratorio sólo copula cuando está en celo. Pero **hay machos no estacionales que siempre están dispuestos a copular**.

1.2.2. Conducta parental

El objeto de la conducta parental es la supervivencia y el desarrollo de las crías para la continuidad del ADN. Son

conductas motivadas. La mayoría de las veces las realiza la hembra, como por ejemplo construir el nido durante la preñez.

Observando el comportamiento de las ratas de laboratorio, una vez expulsadas las crías en el parto, la hembra primero ingiere la placenta (placentofagia) y limpia a las crías (estimula la región ano-genital) durante varios días. Si las crías salen del nido las recoge.



Figura 2. Conducta maternal de la rata hembra. A y B: recogida de las crías que se salen del nido; C: amamantamiento de las crías; D: limpieza y estimulación de la región ano-genita de las crías. Cortesía de la Dra. Rodríguez del Cerro.

La conducta maternal es dimorfa, porque los machos no suelen presentar conducta parental y a veces devoran a las crías. Las hembras vírgenes tampoco presentan conducta maternal.

Sin embargo, se puede utilizar la **inducción** para provocar conductas maternas en machos y hembras vírgenes, exponiéndolos durante varios días a sesiones con crías recién nacidas (aunque a veces se da infanticidio).

Cuadro 2. La naturaleza del refuerzo sexual

- **El sexo, utilizado como refuerzo, sigue las leyes generales del aprendizaje como con el agua y la comida (reforzadores naturales), a diferencia de que el hambre y la sed mantienen el equilibrio homeostático el sexo no.**
- **El factor motivacional más importante de la conducta sexual es el estado hormonal del sujeto. Los estados endocrinos experimentan biorritmos (diarios, semanales, mensuales, estacionales). Así que el carácter reforzante del sexo se modifica con estos ritmos.**

Diseños para medir la atracción y la motivación sexual:

Conducta operante	Un macho o una hembra aprenden a presionar una palanca para tener acceso al espécimen de sexo contrario
Adquisición de conducta en un pasillo recto	El macho o la hembra recorren un pasillo para llegar a la meta y encontrarse con el individuo del sexo opuesto. Se mide la velocidad para inferir la motivación
Superación de barreras electrificadas	Se va aumentando paulatinamente la intensidad de corriente (mA) para ver hasta dónde soporta el animal con tal de alcanzar la meta y copular
Laberintos en T y en Y	Se estudia la selección de pareja (preferencia) entre un animal castrado y otro intacto
Motivación de incentivo	Se infiere cuando al animal no se le permite que consuma la cópula en el experimento
Condicionamiento de lugar	Se emplean 2 cajas contiguas y diferentes. Los animales copulan en una de ellas y se observa qué caja prefieren

2. DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUAL DIMORFO DEL SISTEMA REPRODUCTOR

- **La dotación cromosómica sexual es dimorfa (XX o XY). (mujer: 46, XX; hombre: 46, XY).**
- **Proceso de diferenciación sexual:** La presencia del cromosoma Y provoca la **diferenciación** de las gónadas indiferenciadas y bipotenciales hacia testículos, además de la producción de andrógenos y la **masculinización** del sistema reproductor interno, los genitales externos, todos los tejidos y el SN. En presencia de XX, la gónada indiferenciada se diferencia a ovario y se produce la **feminización**.

Función del cromosoma X:

En el cromosoma X se encuentra el gen para la producción de los **receptores de andrógenos** que van a dirigir la **diferenciación hacia el macho**.

Existen mecanismos regulatorios que inhiben en las hembras (masculinación—por completo o en parte— el segundo cromosoma X.

Por lo que se sabe, esta inhibición ocurre al azar entre los dos cromosomas X. Por tanto, las hembras presentan **mosaicismo**: en unas células el cromosoma X activo es el que procede de la madre y en otras es el que procede del padre. **Este aspecto dimorfo es otra de las diferencias entre hembras y machos.**

Mosaicismo: Es una condición genética en la que en un mismo individuo, coexisten poblaciones de células con distinto genotipo originadas a partir de un mismo cigoto.

Diferenciación sexual: ¿hombre o mujer?



<https://youtu.be/Wj5VVIzpgaU>

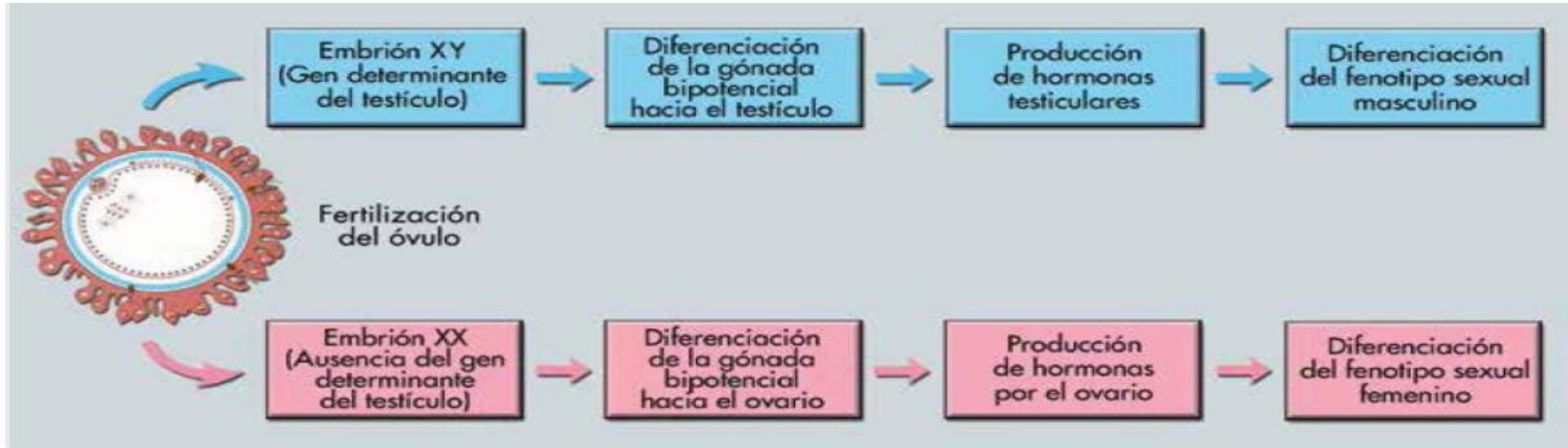


Figura 3. Proceso de diferenciación sexual de la hembra y el macho desde la fertilización. La presencia (macho) o ausencia (hembra) del gen SRY/Sry determina el proceso que culmina en un fenotipo morfológico, fisiológico y conductual masculino o femenino.

El **gen SRY** está situado en el brazo corto del cromosoma Y (Yp11. 3) y es un factor crítico para iniciar la determinación del sexo masculino al activar el tejido gonadal no diferenciado para que se transforme en testículos.

2.1. La diferenciación del testículo y el ovario

- **El gen determinante del testículo (*SRY*)**, identificado en el brazo corto del cromosoma Y, dispara el proceso de diferenciación de la gónada indiferenciada del embrión. El cromosoma Y es el más pequeño del genoma humano y sólo contiene un 2-3% del total del genoma. El gen *SRY* lo compone un único exón que codifica una proteína de 204 aminoácidos, que regula la expresión génica.

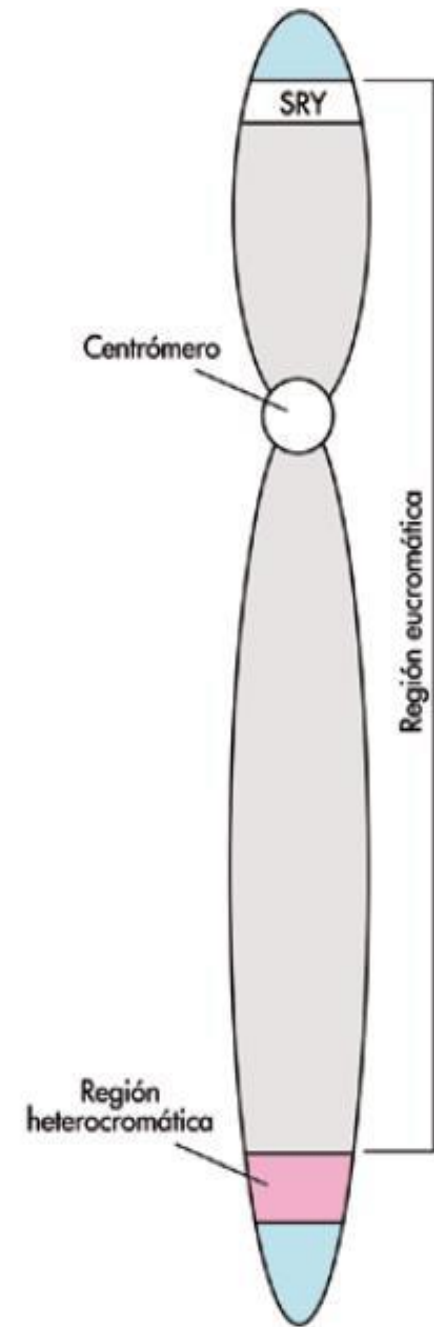


Figura 4. Representación esquemática del cromosoma Y. En el cromosoma Y se distinguen varias partes: dos brazos, uno corto y otro largo, separados por el centrómero. El gen *Sry* está situado cerca de la región distal del brazo corto.

- Durante la embriogénesis, el gen *SRY* inicia la cascada de acontecimientos moleculares para el desarrollo testicular:
- **Empieza** por estimular la expresión del gen **SOX9**.
- Este gen es clave para que las células de soporte de la gónada indiferenciada se diferencien en **células de Sertoli** que, a su vez, dirigen la formación del testículo. Si esto no ocurriera, las células de soporte se diferenciarían en células granulosas propias del ovario.
- La expresión del gen *Sry* se produce durante unas pocas horas (periodo crítico o sensible). **Frena la diferenciación de la gónada indiferenciada hacia ovario.**
- Descripción del proceso en figura 5 y 6 en ratones

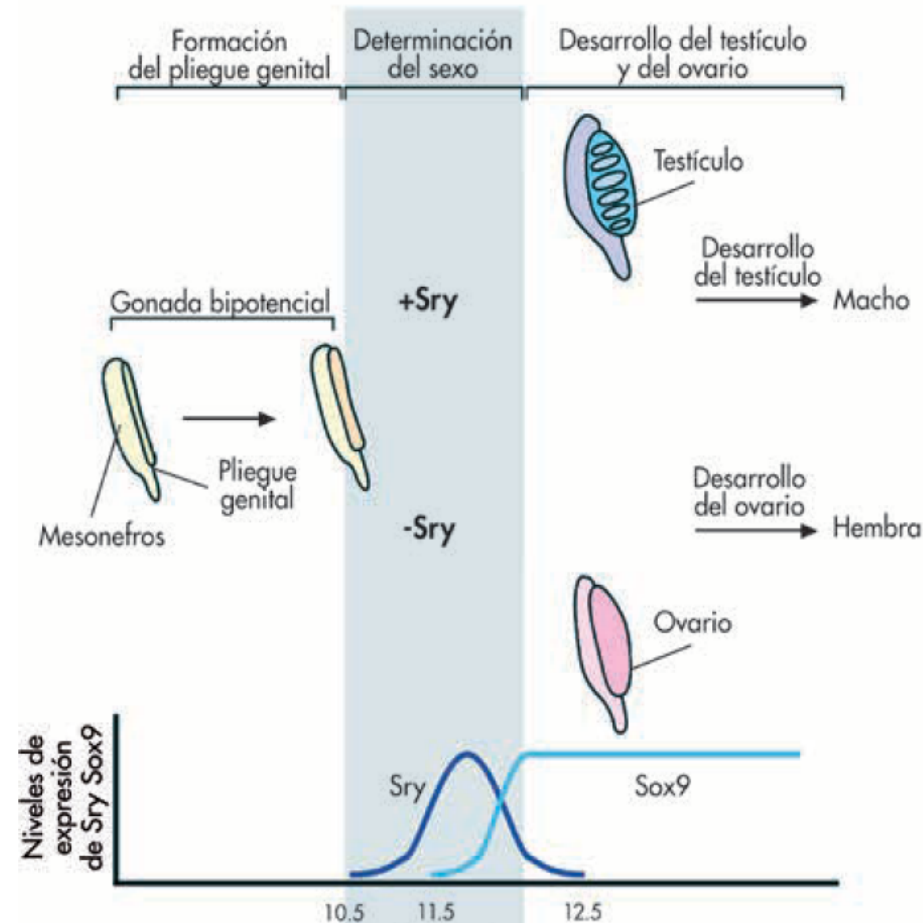


Figura 5. Pasos iniciales en el proceso de formación del testículo y el ovario en el ratón. Entre los días 10.5 y 12 de gestación se produce la expresión del gen *Sry* que, a su vez, induce la expresión del gen *Sox9* y toda la cadena de expresión genética que conduce a la diferenciación sexual del sistema reproductor y de todos los tejidos del organismo del macho. La diferenciación de la gónada bipotencial en testículo u ovario depende de que durante el periodo crítico entre los días 10.5 y 12 se exprese el gen *Sry*. Figura modificada a partir del trabajo de Kashimada y Koopman (2010)

En la hembra todavía no se ha encontrado un gen para el ovario con funciones similares al *SRY*.

- El ovario tiene dos funciones principales, la producción de hormonas esteroideas sexuales (estrógenos) y la generación de ovocitos maduros.
- Todavía no se conocen con precisión los mecanismos genéticos de la diferenciación sexual del ovario en la hembra como los que se han descrito del testículo.

En la figura 6 se aprecia que, durante la formación del testículo y del ovario, al tiempo que se activan unas cadenas de **genes activadores** se activan **genes represores** que impiden que se forme el ovario en individuos XY o el testículo en individuos XX.

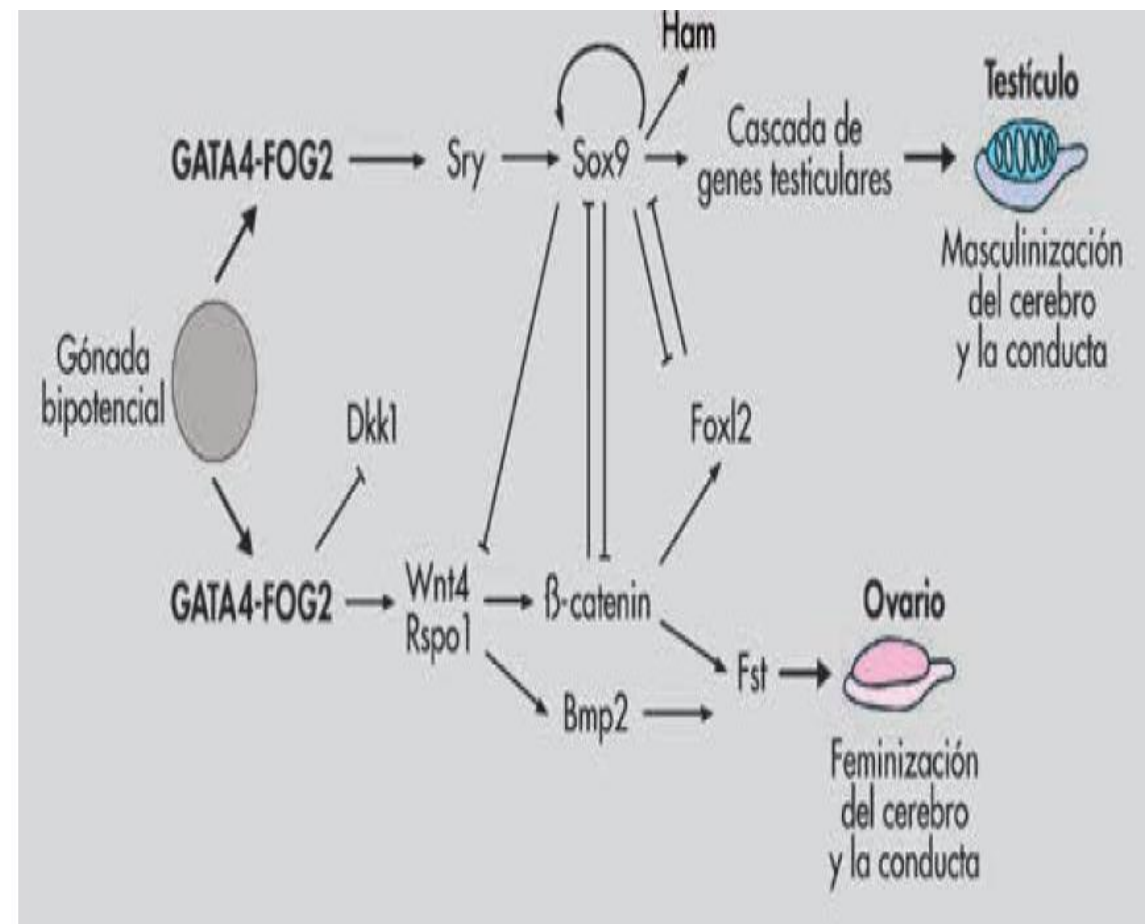
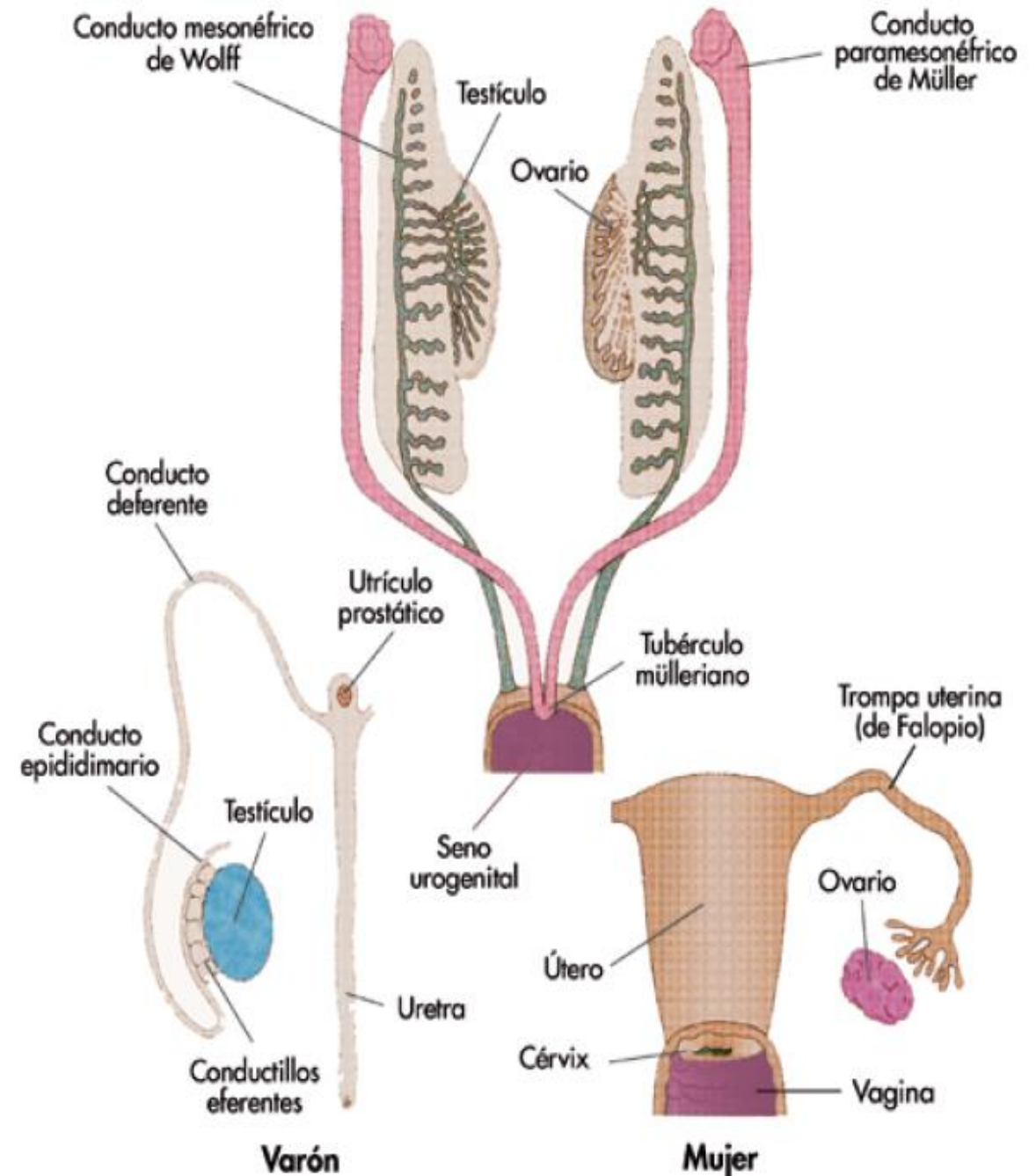


Figura 6. Cascada de mecanismos genéticos de activación y represión genética dimorfos que interviene para la formación del testículo y el ovario. →: activación de un gen; ⊥: represión de un gen; Ham: hormona antimülleriana. El sistema de interacción génica que dura toda la vida hace que a la vez que se diferencia un sexo se reprime la expresión del otro sexo. Modificado a partir del trabajo de Tevosian (2013).

2.2. Diferenciación de los órganos sexuales internos

- A continuación de la formación de la gónada masculina o femenina se diferencian los órganos sexuales internos.
- Los órganos sexuales internos derivan de dos sistemas de conductos embrionarios:
- ✓ Los **conductos mesonéfricos de Wolf**. Que en el varón derivarán en el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y el conducto eyaculador.
- Los **conductos paramesonéfricos de Müller**. Que en la mujer, a partir de ellos se forman el útero, las trompas de Falopio y la región superior de la vagina.

Figura 7. Esquema de los conductos mesonéfricos de Wolf y para mesonéfricos de Müller originarios de los conductos reproductores del macho y la hembra. Se aprecia que estos conductos son biopotenciales en el embrión.



2.3. Diferenciación de los genitales externos

- Los conductos de Wolf y Müller están relacionados desde el inicio con el seno urogenital y tejidos anexos.
- Los genitales externos también se diferencian a partir de un tejido embrionario bipotencial, similar en ambos sexos hacia la 9ª semana. Se termina de diferenciar al final del primer trimestre de gestación.
- Durante la indiferenciación, el polo caudal externo del embrión presenta 3 estructuras (fig.9):
 - **1. El tubérculo genital**
 - **2. Las protuberancias o montículos labioescrotales (dos)**
 - **3. El pliegue cloacal**
- El estadio indiferenciado permanece hasta que la cloaca se divide en el seno urogenital y el ano.

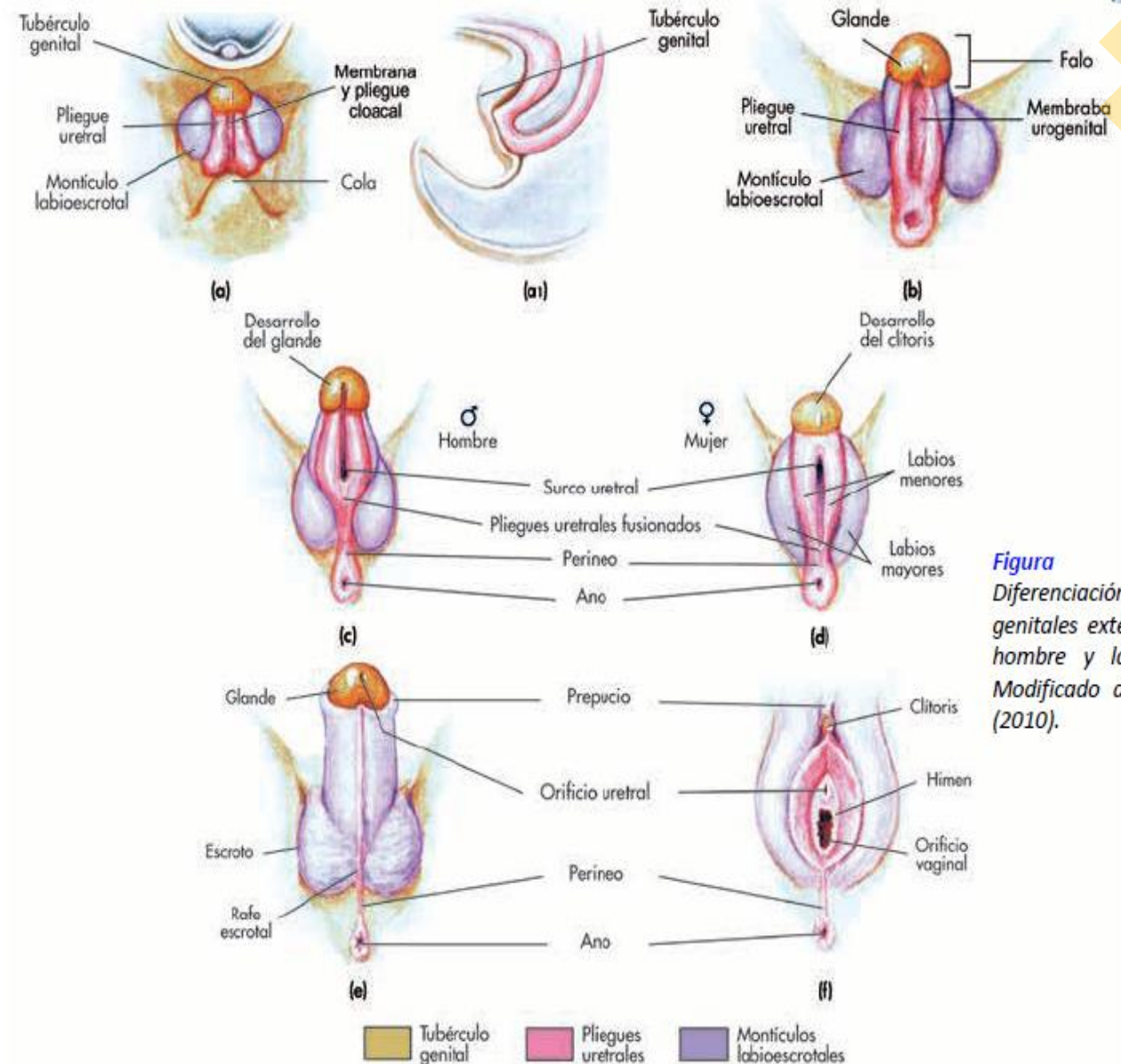


Figura 9. Diferenciación de los genitales externos del hombre y la mujer. Modificado de Sajjad (2010).



La diferenciación de los genitales masculinos se debe a la **dihidrotestosterona** (DHT), que se forma a partir de la **testosterona**, producida por el testículo gracias a la enzima *5 α -reductasa*; el tubérculo genital se alarga formando el pene y los pliegues urogenitales se cierran formando la uretra. Hacia la semana 14 de gestación se diferencian claramente los genitales externos masculinos. Se completa entre las semanas 25 a 35, con el desarrollo del falo y el descenso testicular. A partir del seno urogenital se forman la próstata y las glándulas bulbo-uretrales.



En el feto femenino, la diferenciación de los genitales la promueve la presencia de **estrógenos** (ausencia de andrógenos). La parte distal de los conductos de Müller contactan con el seno urogenital para formar el tercio más externo de la vagina. Los pliegues urogenitales forman los labios menores y las protuberancias labio-escrotales forman los labios mayores. El clítoris se forma a partir del tubérculo genital.

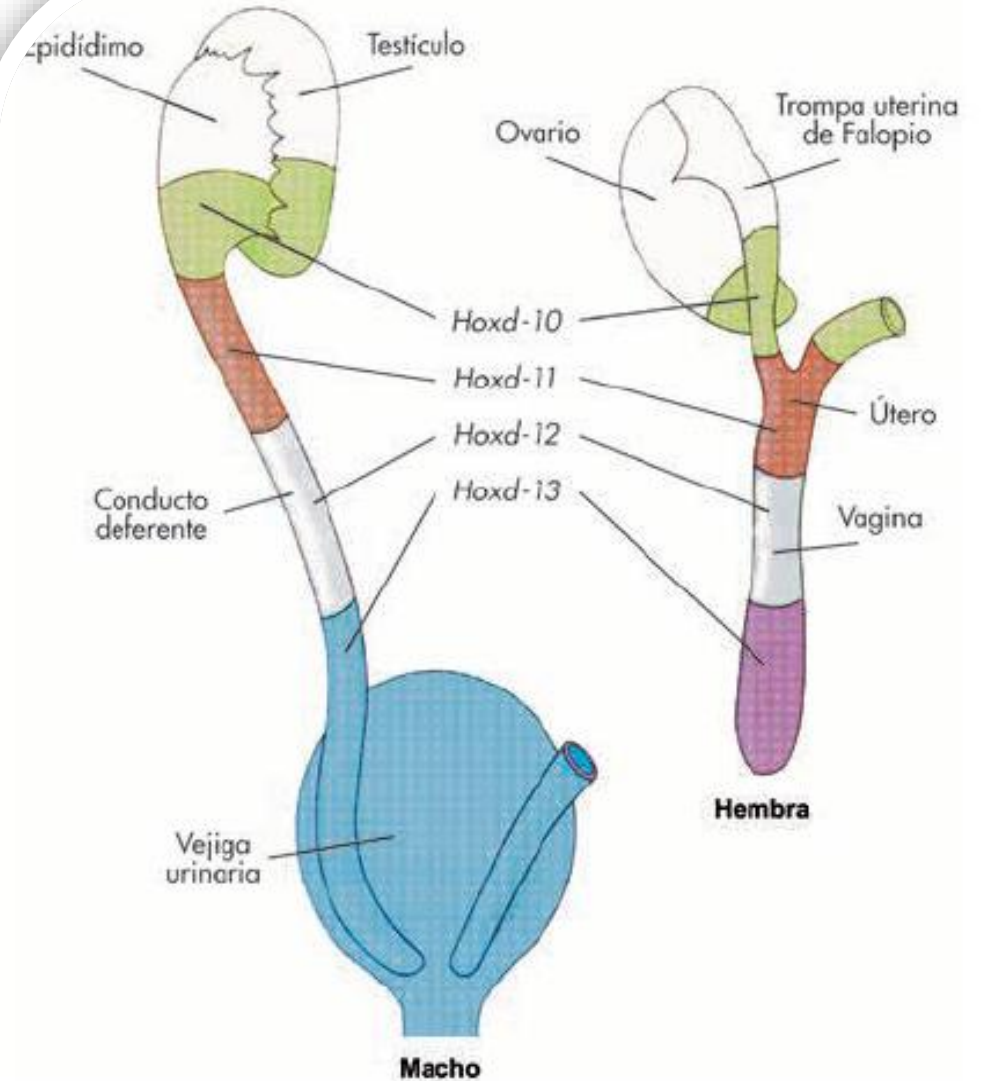


Figura 8. Genes que intervienen en la diferenciación del sistema reproductor interno. Una cadena de genes *Hox* participa en la diferenciación de los conductos internos en machos y en hembras, modificado a partir de Carlson, 2014.

3. DIMORFISMO SEXUAL EN EL CEREBRO

3.1. Mecanismos evolutivos, genéticos y epigenéticos del dimorfismo sexual y la conducta sexual

El cerebro de los mamíferos presenta dimorfismo sexual (macho/hembra), debido a un mecanismo genético y otro epigenético u hormonal.

A mediados del siglo XX, Jost realizó experimentos en los que castró embriones machos de conejo, que desarrollaron un aparato reproductor femenino (ausencia de andrógenos).

Phoenix y cols, 1959, investigaron sobre los mecanismos hormonales causantes de la diferenciación sexual del SN y la conducta sexual. Inyectaron testosterona a hembras de cobaya durante la gestación. Al nacer las crías hembras, presentaron genitales externos masculinos. Cuando alcanzaron la madurez se las castró y se les administró estradiol y progesterona. Pero fueron incapaces de responder con lordosis a los estímulos de un macho. Luego se les inyectó testosterona y mostraron la conducta típica de monta del macho durante el apareamiento.

De ello se deduce que:

- ✓ Durante la gestación, la testosterona organiza las regiones cerebrales relacionadas con la conducta sexual, masculinizándolas.
- ✓ Cuando el animal llega a la adultez, la testosterona activa esas regiones y se produce la conducta sexual del macho.

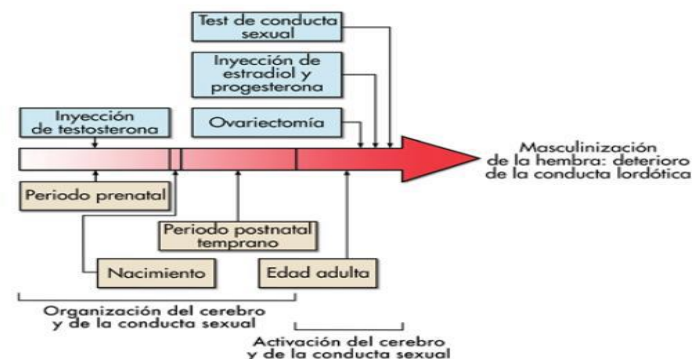
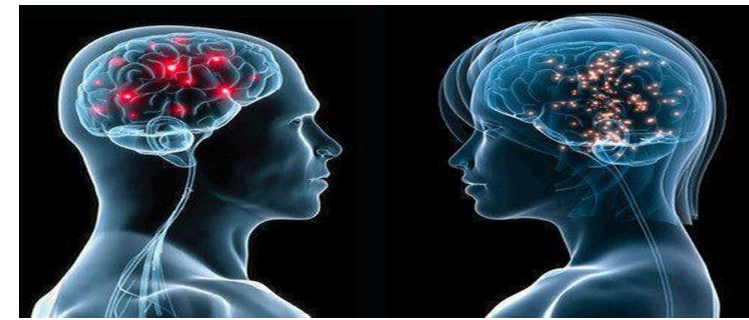
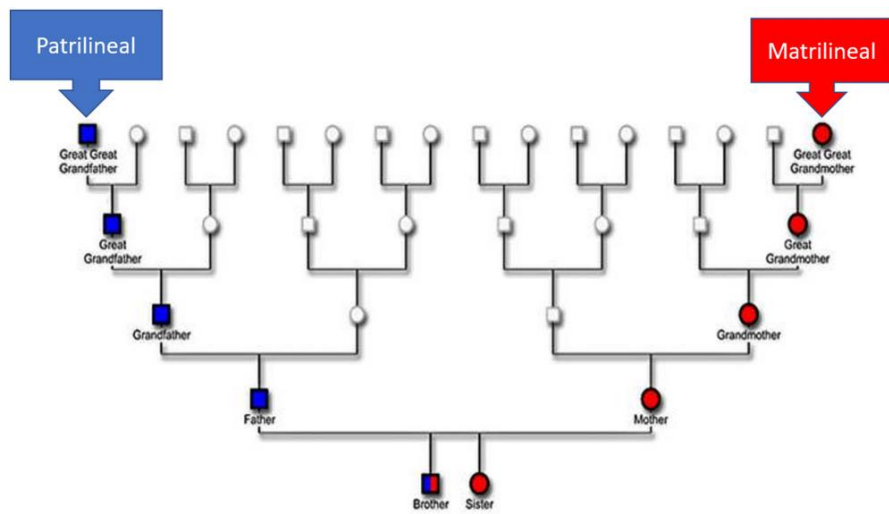


Figura 11. Diseño experimental utilizado por Phoenix y cols (1959) para estudiar el efecto en la conducta sexual de la androgenización de la hembra durante la gestación. En la parte superior de la flecha se señalan los tratamientos; en la inferior los tiempos de los tratamientos. Modificado de Guillamón y Segovia (2007).



- Por otro lado, hay que considerar que existe un **dimorfismo en el cerebro** que tiene su origen directamente de la **expresión genética** (y no de las hormonas), puesto que todas las células del organismo son XY o XX.
- En las células del SN hay diferencias genéticas intrínsecas que son el origen de algunos dimorfismos, lo que se entiende porque:

a) Sólo los machos tienen cromosoma Y

b) El cromosoma X del macho es matrilineal (linaje materno).

c) La hembra hereda un cromosoma X del padre (patrilineal/linaje materno) y otro de la madre (matrilineal).

d) Uno de los cromosomas X de la hembra tiene inhibida la expresión de todos o parte de sus genes o parte de ellos (mosaicismo).

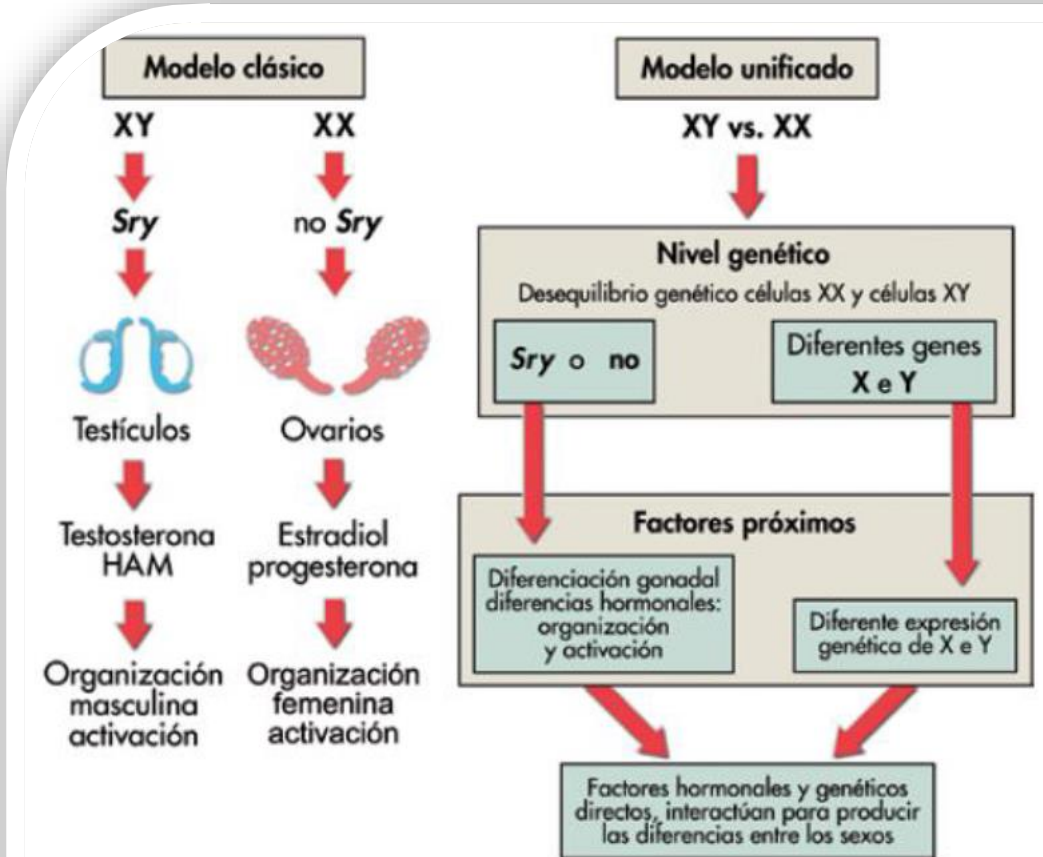


Figura 12. Esquema mostrando el modelo clásico de diferenciación sexual del sistema reproductor, el cerebro y la conducta, y el modelo unificado en el que se incluye que la diferenciación dimorfa de algunas regiones cerebrales depende directamente de los genes.
HAM: hormona antimulleriana. Modificado de Arnold (2009).

3.2. Características del dimorfismo sexual en el cerebro

- Durante la ontogenia, el cerebro experimenta un proceso de diferenciación sexual.
- 1ª Característica de dimorfismo sexual : Se presentan dos patrones morfológicos opuestos, donde el macho presenta mayores valores que la hembra, aunque no en todas las regiones cerebrales, ya que algunas son isomorfas (no hay diferencias entre machos y hembras).
- Por ejemplo, en el NESTmp lo masculino es tener más neuronas que la hembra, mientras que en el NESTla, lo masculino es tener menos neuronas que la hembra.
- Núcleo de la estría terminal (NEST) se relaciona con la conducta de apareamiento entre otras.

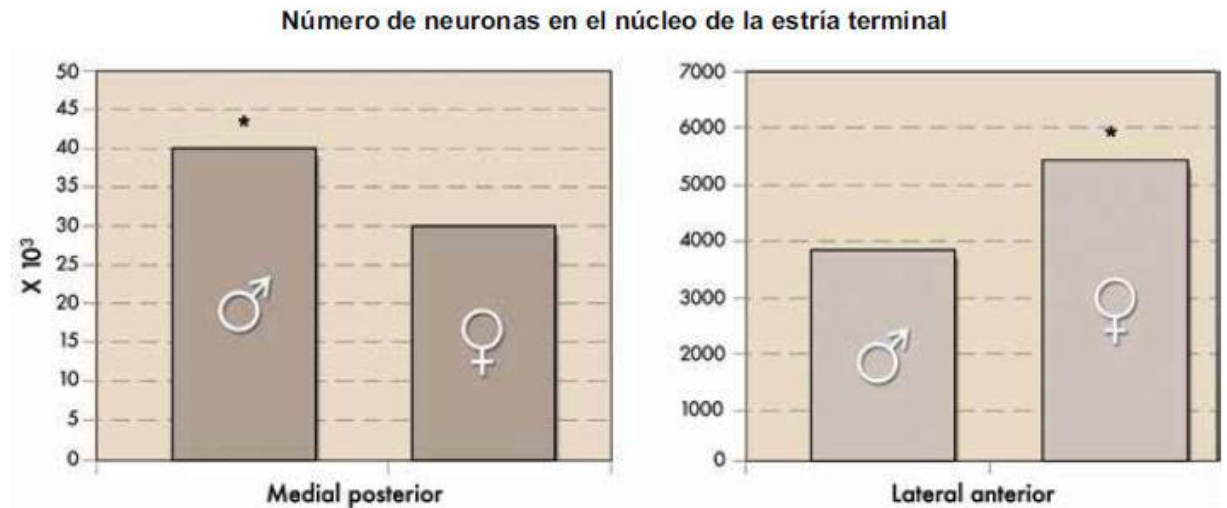


Figura 13. El núcleo de la estría terminal de la rata, una región relacionada con la conducta de apareamiento del macho, contiene dos patrones de dimorfismo sexual con respecto al número de neuronas. En la región medial posterior el patrón es $m > h$, mientras que en la lateral anterior es $h > m$; h: hembra; m: macho. * estadísticamente significativo.

Modificado de Guillamón y col (1988).

3.2. Características del dimorfismo sexual en el cerebro

- **2º Característica dimorfismo sexual:** El dimorfismo hay que verlo en el contexto de sistemas anatómico-funcionales con respecto a una conducta. Por ejemplo, se ha demostrado que **el sistema olfativo de los mamíferos (red neuronal compleja) está implicado en el control de la conducta sexual y parental, por lo que presenta dimorfismo.**
- La mayoría de los mamíferos (excepto primates y humanos) tienen dos sistemas olfativos:
 1. El que capta las moléculas de bajo peso molecular (SOP=sistema olfativo principal)
 2. El que capta feromonas de alto peso molecular desde el órgano vomeronasal (VO), denominado sistema olfativo accesorio o vomeronasal (SV)

La red neural del SV controla la conducta reproductora en la rata. El volumen y el número de neuronas de las estructuras del SV es dimorfo y sigue el patrón $m > h$ (m =macho; h =hembra).

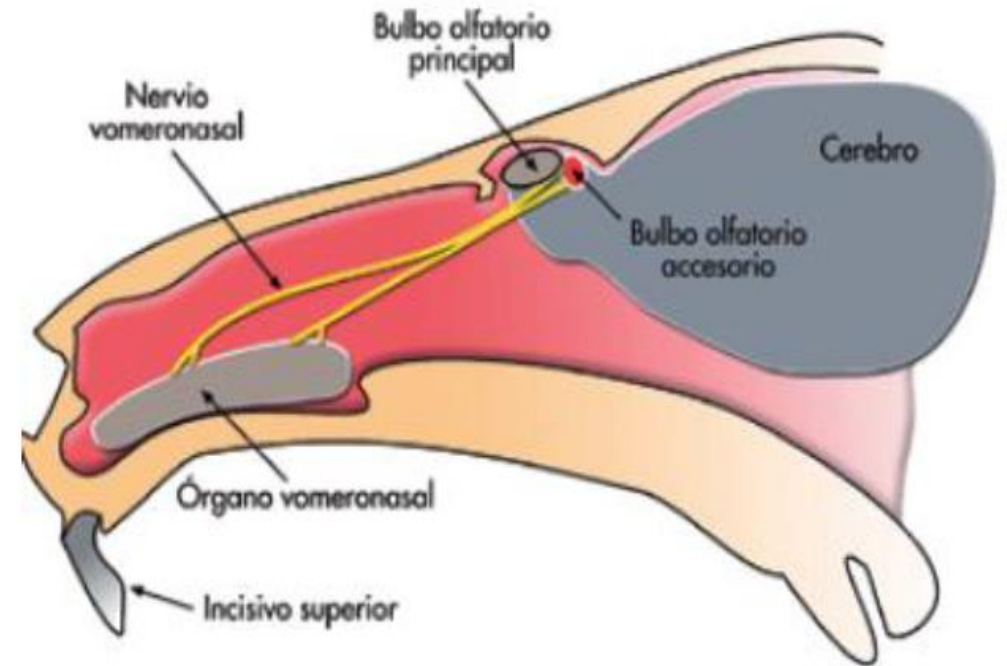


Foto 14. Esquema que muestra el órgano vomeronasal (OV) y su proyección al bulbo olfatorio accesorio en la rata. El OV capta feromonas de alto peso molecular que están relacionadas con la reproducción. Modificado de Guillamón y Segovia, 2007.

Dimorfismo sexual en el sistema olfativo accesorio de la rata

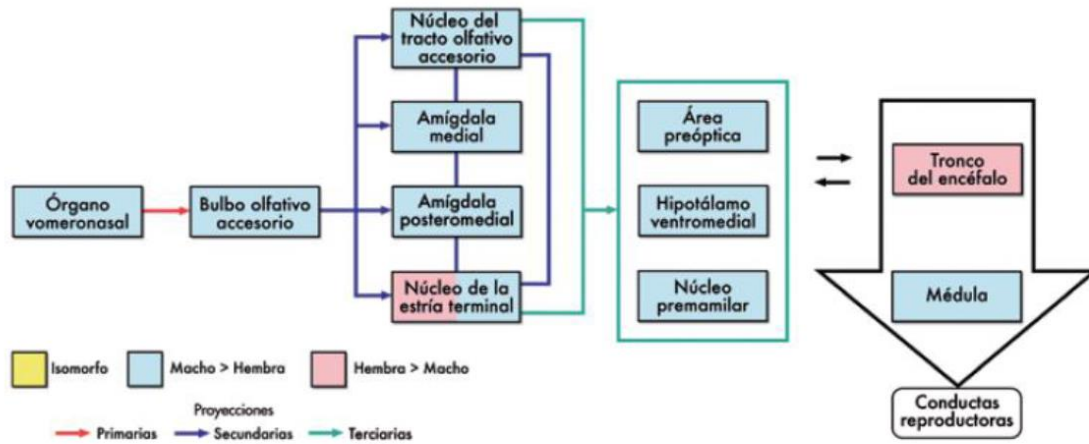


Figura 15. Esquema del Sistema Olfativo Accesorio (SV) en la rata. El SV es una red compleja con proyecciones primarias, secundarias y terciarias que controla las conductas sexual y parental en esta especie. Todas las estructuras del SV muestran dimorfismo sexual con un patrón m>h. Modificado de Segovia y Guillaumon (1993).

Dimorfismo sexual en el sistema olfativo accesorio del conejo

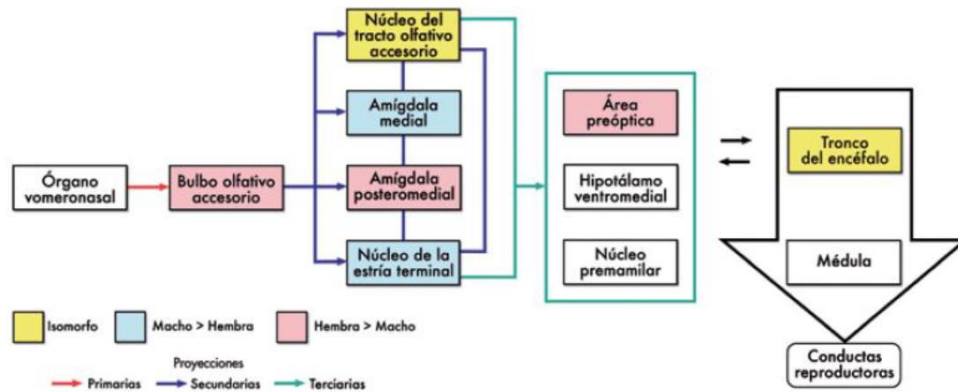


Figura 16. Esquema del Sistema Olfativo Accesorio del conejo. En el conejo se desconoce si el OV es sexualmente dimorfo. No obstante, se ha descrito dimorfismo sexual en muchas estructuras de esta red neural. Se aprecian estructuras con los patrones m>h, h>m y, también, isomorfas. En blanco las estructuras no estudiadas hasta el momento. Construido a partir de los datos de Segovia y cols (2006).

Dimorfismo sexual en el sistema olfativo humano

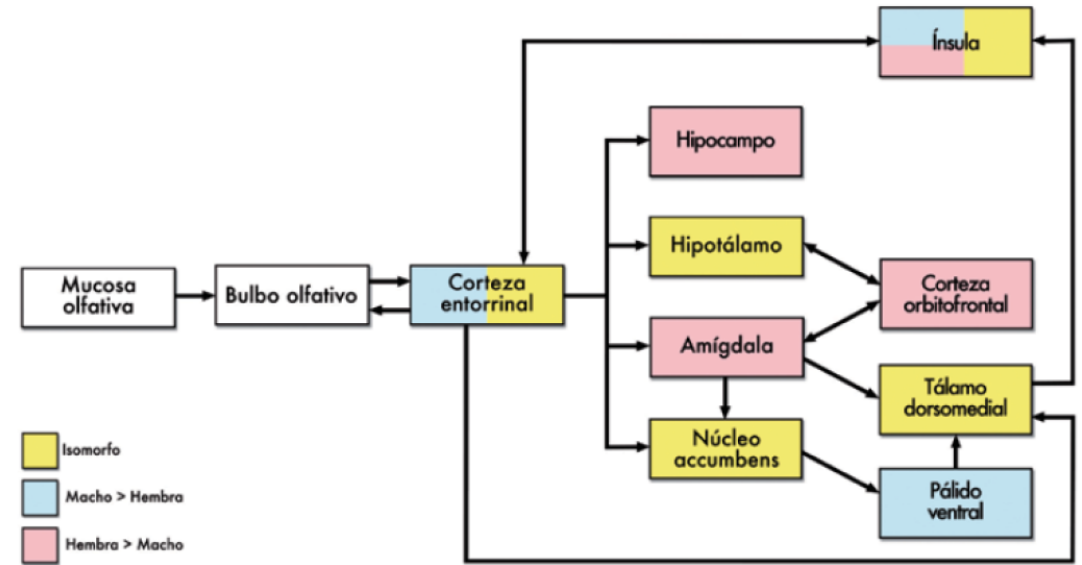
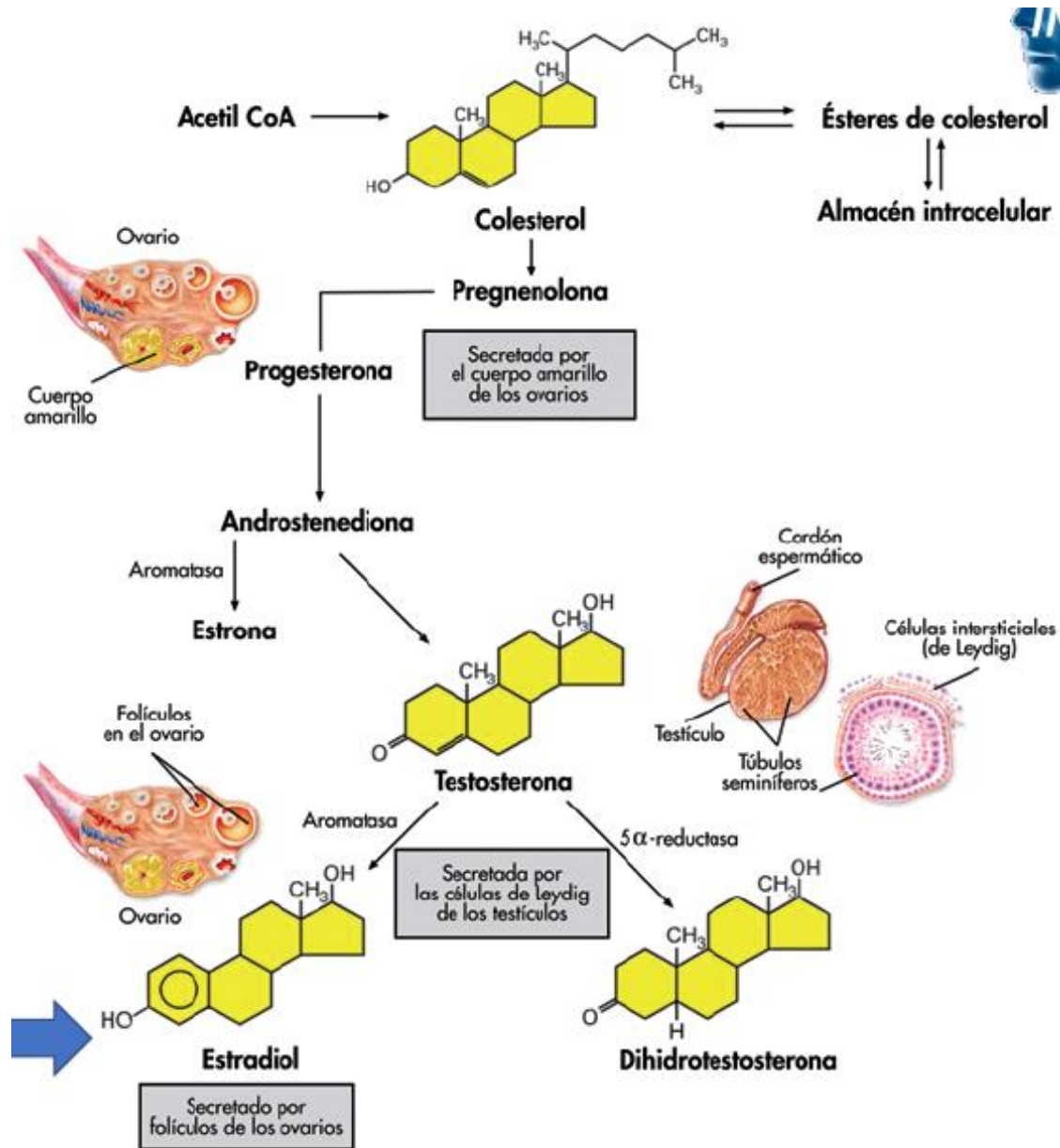


Figura 17. Dimorfismo sexual en el Sistema Olfativo Humano. García-Falgueras y cols., (2006) estudiaron el Sistema Olfativo en hombres y mujeres utilizando técnicas de neuroimagen estructural. Con respecto a la densidad del tejido se pueden observar los dos patrones (m>h y h>m) de dimorfismo sexual. En blanco las estructuras no estudiadas. El esquema se ha construido a partir de los datos de los autores.

La especie humana carece de órgano vomeronasal y SV. El SOP asume las funciones del SV. También tenemos un sistema olfativo dimorfo, con patrones m>h y h>m. La ontogenia del dimorfismo sexual se ha investigado en la **rata**, en el núcleo del tracto olfativo accesorio, relacionado con la conducta sexual, y en el locus *coeruleus*, situado en el tronco del encéfalo, que envía proyecciones noradrenérgicas a todo el cerebro, especialmente al sistema olfativo.

3.3. Control hormonal del dimorfismo sexual en el cerebro

- **En diseños experimentales se han podido observar los efectos organizadores o diferenciadores de la testosterona o sus metabolitos sobre el cerebro.**
- **Las funciones de los andrógenos son:**
 - 1. Desarrollo y mantenimiento de los genitales internos y externos
 - 2. Aparición de los caracteres sexuales secundarios
 - 3. Estimulación de la espermatogénesis
 - 4. Desarrollo y mantenimiento del sistema músculo-esquelético y otros (nervioso, piel, inmune, hígado...)



Las hormonas gonadales son esteroideas y se forman a partir del colesterol (tanto andrógenos como estrógenos). Las células de Leydig de los testículos producen testosterona, regulada por la secreción de pulsos de hormona luteínica (HL) de la adenohipófisis.

Las glándulas suprarrenales y los ovarios también producen andrógenos en pequeñas cantidades. El principal es la testosterona, a partir de la que se forman más andrógenos y estradiol en los folículos ováricos; el cuerpo amarillo produce progesterona.

El estradiol es preciso para el funcionamiento del sistema reproductor femenino y actúa sobre el SN, la piel, el sistema músculo-esquelético, el digestivo y el inmune.

Figura 20. Control hormonal del patrón morfológico m<h. Si inmediatamente después del nacimiento se gonadectomiza al macho y androgeniza a la hembra, se observa inversión sexual en adultez del patrón morfológico.

Estructura	Macho Gonadectomía neonatal	Hembra Androgenización neonatal
Órgano vomeronasal	↓	↑
Bulbo olfativo accesorio	↓	↑
Núcleo de la estría terminal	↓	↑
Núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica	↓	↑
Amígdala cortical posteromedial		↑
Amígdala medial	↓	↑
Hipotálamo ventromedial	↓	↑

El control hormonal de los patrones morfológicos m>h y h>m es diferente. En el primero, la testosterona promueve el desarrollo mientras que en segundo es al contrario.

- **La testosterona circula en sangre unida a proteínas transportadoras y tiene dos mecanismos de acción:**
 - **Uno lento, que precisa al menos 30 minutos y se denomina acción genómica.** La testosterona atraviesa la membrana de la célula, se une a los receptores y se transloca al núcleo con su receptor. El complejo hormona-receptor se une al ADN en la región del elemento de respuesta a la hormona, próximo al gen blanco de la hormona, y estimula la síntesis de nuevos ARNm que codifican para la formación de nuevas proteínas que producirán los efectos hormonales en las células blanco.
 - **Uno rápido, denominado acción no genómica o acción de membrana, donde la hormona se une a receptores de la membrana celular y activa sistemas de segundo mensajero:** la hormona se une al receptor de membrana causando la disociación de proteínas G, la subunidad alfa liberada activa a la adenilato ciclasa, que activa la producción de AMPc, que a su vez activa la proteína cinasa, ésta fosforila otras proteínas (enzimas) que activa o desactiva.

En el caso de la rata, el estradiol masculiniza los núcleos cerebrales del macho que presentan el patrón sexualmente dimorfo $m > h$. **En la especie humana, la masculinización la produce directamente la testosterona.**

Estudiando la conducta sexual de machos feminizados y hembras androgenizadas, se observa que los machos no montan a las hembras y son capaces de mostrar el reflejo de lordosis ante la estimulación de los flancos (administrándoles estradiol y progesterona). Las hembras masculinizadas muestran predisposición para montar otras hembras y poca lordosis al inyectar posteriormente estradiol y progesterona y estimular sus flancos.

- **Las células del núcleo-sexualmente-dimorfo del área preóptica y de otros núcleos del SV del macho contienen la enzima aromatasa.** A este mecanismo se le denomina **hipótesis de la aromatización**. Parece ser que el estradiol procedente de la aromatización de la testosterona es el que impide el incremento de volumen y número de neuronas. Se sabe que la testosterona posee una acción inhibidora. **En la especie humana la testosterona masculiniza el cerebro de forma directa.**

Las hembras de rata no se masculinizan con el estradiol debido a la α -feto-proteína, producida por los hepatocitos y otras células del embrión. **Si hay ausencia de α -feto-proteína, la hembra muestra masculinización del cerebro y ausencia de conducta sexual femenina.**

Si se comparan los mecanismos hormonales que controlan el dimorfismo sexual para los patrones $m>h$ y $h>m$, se observa que las mismas hormonas (testosterona o estradiol) producen efectos opuestos. Cuando promueven el desarrollo en el patrón $m>h$, impiden el patrón $h>m$.

3.4. Dimorfismo sexual en el cerebro humano

3.4. Dimorfismo sexual en el cerebro humano

	Peso del cerebro	Volumen intracraneal (VIC)	% de sustancia gris	Grosor de la corteza cerebral
Relación entre mujeres y hombres	h>m	h>m	m>h	m>h

4. TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL DEL SISTEMA REPRODUCTOR Y SU REPERCUSIÓN EN EL CEREBRO Y LA CONDUCTA SEXUAL

- **Aproximadamente cada 4500 nacimientos se presenta un Trastorno del Desarrollo Sexual (TDS).** Estos TDS influyen en la diferenciación de la identidad de género y la orientación sexual. Se producen por grandes anomalías cromosómicas y por mutaciones de genes concretos.
- La asignación de sexo y género se realiza por el obstetra o la comadrona, guiados por la apariencia externa de los genitales al nacer el bebé. Esto condiciona la vida de la niña o el niño. Cuando un recién nacido presenta anormalidad o ambigüedad en los genitales, es precisa la cirugía genital y los cuidados.
- Algunos TDS están asociados a patologías médicas o pasan inadvertidos al nacer y se manifiestan en la pubertad.
- **Hay que tener en cuenta que el proceso de diferenciación sigue la siguiente línea:** diferenciación de las gónadas › diferenciación del sistema reproductor interno, los genitales externos y el cerebro › diferenciación de la conducta. La producción de andrógenos y hormona antimülleriana por parte del testículo garantiza la diferenciación del macho. La ausencia de testosterona y de hormona antimülleriana conduce a la diferenciación del tracto reproductor de la hembra.

4.1. Clasificación de los TDS

TRANSTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL				
CROMOSOMAS SEXUALES	46, XY		46, XX	
	Trastornos del desarrollo del testículo	Trastornos relacionados con los andrógenos	Trastornos del desarrollo del ovario	Exceso de andrógenos en el feto
45, X Síndrome de Turner 47, XXY Síndrome de Klinefelter	• Disgenesia gonadal • Regresión gonadal • TDS ovotesticular	• Defecto en la síntesis • Insensibilidad a los andrógenos • Deficiencia de 5α reductasa • Trastornos de la hormona HAM • Extrofia de la cloaca	• TDS ovotesticular • Disgenesia gonadal	• Hiperplasia adrenal congénita • Deficiencia en aromatasa

Figura 25. Clasificación de los trastornos del desarrollo sexual.

4.2- Trastornos cromosómicos

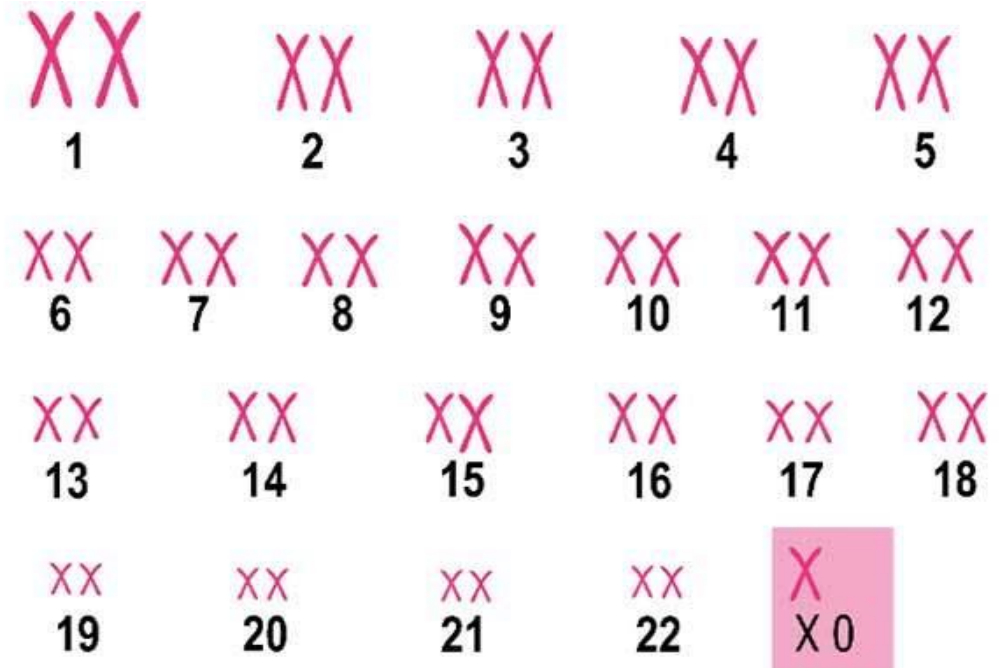
• 4.2.1. Mujeres XO (Síndrome de Turner, ST)

Consiste en la ausencia total o parcial de uno de los cromosomas X, normalmente una monosomía 45, X, y el X procede de la madre.

Otras veces se observa duplicación o delección de algún brazo del cromosoma, brazo largo en anillo (rX) o mosaicismo (45, X/46, XX). Así que estas personas son haploinsuficientes para algunos genes.

Pueden presentar:

- Anomalías cardíacas y renales
- Problemas metabólicos (obesidad)
- Enfermedades autoinmunes
- Menor desarrollo con afectación del sistema esquelético y la hormona del crecimiento.



• 4.2.1. Mujeres XO (Síndrome de Turner, ST)

Las pacientes con monosomía X tienen un fenotipo más severo:

- Disgenesia ovárica (ovarios no desarrollados y disfuncionales) con fenotipo femenino, órganos sexuales internos y externos femeninos
- Baja estatura, aspecto dismorfo
- Carencia de producción de estrógenos, no se presenta pubertad y no hay menarquía.
Infertilidad

En los casos de ausencia completa del segundo cromosoma X:

- Ovarios no desarrollados o no funcionales (disgenesia)
- Órganos sexuales internos y externos femeninos
- Se induce la pubertad con estrógenos y se mantiene un tratamiento hormonal de por vida



Cerebro de mujeres con ST:

- Es bilateralmente menor en volumen de sustancia gris y en las circunvoluciones precentral y postcentral y en el lóbulo parietal
- Mayor volumen de sustancia gris en la ínsula, el lóbulo temporal izquierdo y el putamen derecho
- Dificultades espaciales y en memoria verbal
- Funciones ejecutivas afectadas
- Baja autoestima, timidez y ansiedad social

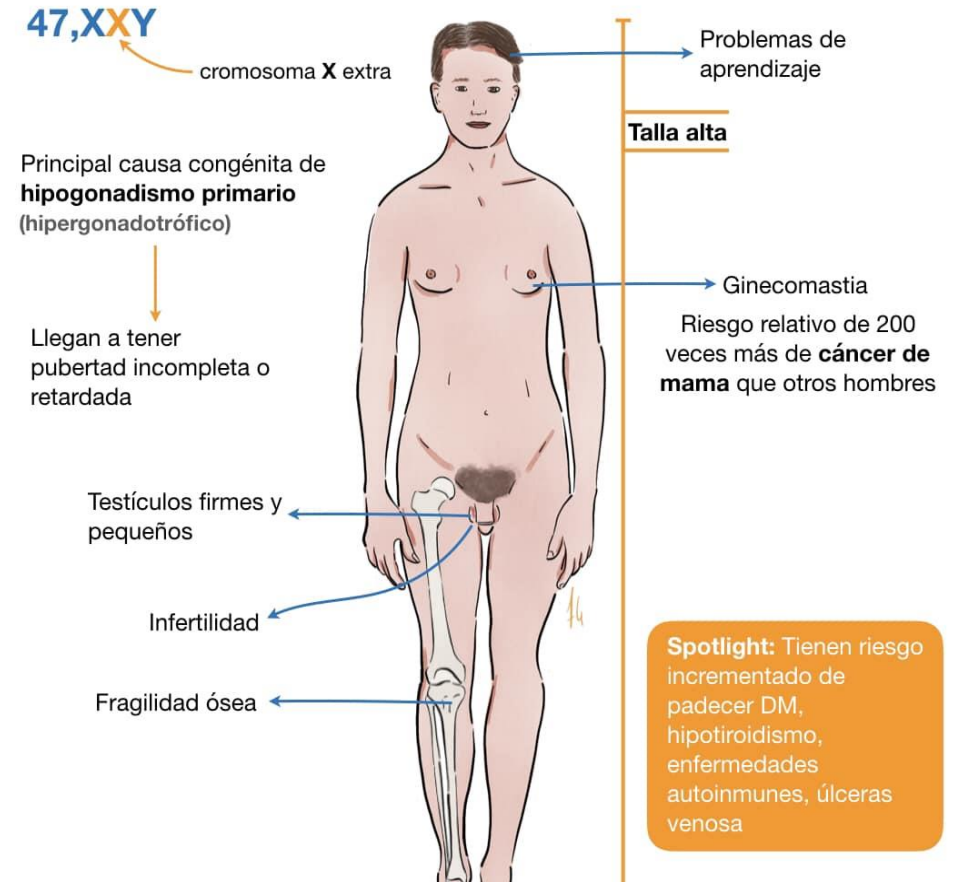
Se puede mejorar induciendo la pubertad, con cirugía estética y apoyo psicológico. Su orientación sexual es heterosexual.

4.2.2. Hombres XXY (Síndrome de Klinefelter, SK)

- Afecta a uno de cada 660 recién nacidos.
- De cariotipo 47, XXY, con hipogonadismo, testículos pequeños, criptorquidia, azoospermia e infertilidad. Otras variantes son 48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY y mosaicismo (47, XXY/46, XY).

- ✓ Suelen tener niveles bajos de testosterona
- ✓ De estatura superior a la media, con afectación en el desarrollo esquelético
- ✓ Desarrollo de las mamas (ginecomastia)
- ✓ Mayor riesgo de diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo y enfermedades autoinmunes
- ✓ Diversos grados de afectación cognitiva con respecto al lenguaje y las habilidades espaciales
- ✓ Mayor morbilidad psiquiátrica para depresión, autismo, ansiedad, hipo/híper actividad y esquizofrenia

Síndrome de Klinefelter



Se producen cambios en las mismas estructuras cerebrales que en el ST.

Puede resultar útil la terapia sustitutiva con andrógenos hasta la pubertad. Con respecto al género y la orientación sexual, los varones SK presentan un espectro amplio. **Los niveles bajos de testosterona podrían facilitar la disforia de género (transexualidad) y la orientación sexual.**

4.3. Trastornos relacionados con los receptores o el metabolismo de los andrógenos en hombres XY y mujeres XX

- **4.3.1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)**
- Es un trastorno de resistencia a los andrógenos.
- El fenotipo es femenino en un varón con cariotipo XY y testículos funcionales que producen andrógenos en concentraciones normales. Se debe a una mutación en el gen del receptor de andrógenos (RA), localizado en el cromosoma X.

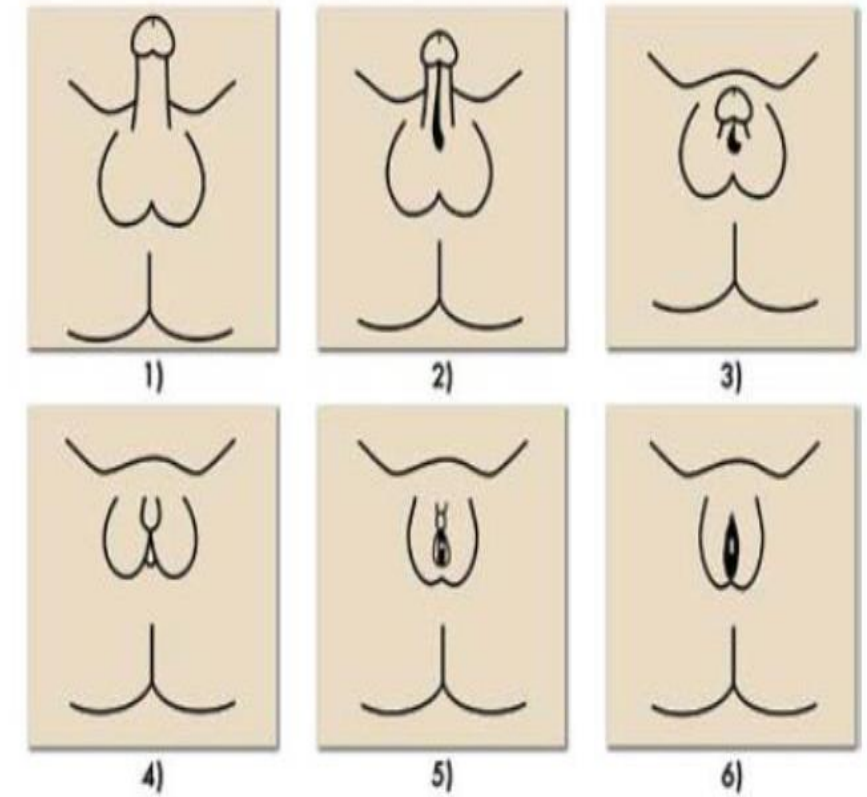


Figura 26. Representación esquemática del grado de afectación de los genitales externos en el Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (SIA) y en el síndrome de Hiperplasia Adrenal Congénita (HAC). Conforme menor es la masculinización mayor es la diferenciación femenina de los genitales. 1: masculinización normal en el útero; 2: hipospadias (la uretra está abierta en la cara inferior del pene; 3: fenotipo masculino con falta de desarrollo del pene; 4: ambigüedad genital; 5: fenotipo femenino con clitoromegalia (clítoris grande) y fusión posterior de los labios 6: fenotipo femenino.

- **El SIA completo (SIAC)**
- Fenotipo femenino con abultamientos inguinales en labios mayores
- Amenorrea en la adolescencia
- El RA no es eficaz y los andrógenos no ejercen sus efectos sobre el ADN
- Los andrógenos son aromatizados a estradiol, lo que ocasiona el desarrollo de los caracteres secundarios femeninos
- No presentan vello púbico ni en axilas (porque depende de los andrógenos corticosuprarrenales)
- No tienen ovarios ni trompas de Falopio, útero, cérvix ni vagina proximal, debido a la acción de la hormona antimulleriana producida por las células de Sertoli del testículo
- Se observa feminización del lóbulo parietal
- El desarrollo psicosexual es femenino y la identidad de género es mujer, heterosexual

4.3.1. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (SIA)

➤ En su forma incompleta:

- Fenotipo varón
- Ginecomastia durante la adolescencia
- Infertilidad
- Algunos varones se sienten varones, por lo que la castración en la niñez supone un problema importantísimo

4.3.2. Síndrome de hiperplasia adrenal congénita (HAC)

- **Trastorno autosómico recesivo** cada 5000-15000 nacimientos, en el 95% por **mutación en el gen CYP212A** que codifica la enzima 21-hidroxilasa (21-OH).
- La deficiencia de esta enzima impide la formación de cortisol y las sustancias precursoras del mismo orientan el metabolismo a una **superproducción de andrógenos** en la corteza de las glándulas suprarrenales.
- **Al nacer presentan masculinización en los genitales**, desde una hipertrofia simple del clítoris hasta la fusión parcial de los labios mayores. **Se emplea tratamiento hormonal y cirugía y se crían como niñas.**
- Se observa disminución del volumen de la amígdala y zonas de hiperintensidad sin la sustancia blanca, lo que puede indicar pérdida de mielina o de consistencia de los axones.
- Las niñas HAC se inclinan por juegos típicos de niños y prefieren jugar con niños. **La gran mayoría están contentas con su identidad de género** aunque un 3-4% desean vivir como hombres.
- **Las mujeres que sufrieron HAC en el útero tienden a la bisexualidad.**
- **Los aspectos de la orientación sexual son dependientes del grado de exposición a los andrógenos en la vida fetal.**

4.4. Disruptores endocrinos

- Hay compuestos químicos naturales e industriales que mimetizan o antagonizan los efectos de los andrógenos y los estrógenos e interfieren en la normal diferenciación sexual. Son los DE (disruptores endocrinos).
- **Compuestos estrogénicos con efectos de DE:**
 - ✓ **Xenoestrógenos**, no esteroideos, utilizados en la industria y agricultura
 - ✓ **Fitoestrógenos**, no esteroideos, que se encuentran de forma natural en hongos y plantas.
- Los DE se inhalan por la atmósfera o se ingieren en la dieta.

En los años 40 y 70 se utilizó el dietilestilbestrol para evitar el aborto espontáneo por sus efectos estrogénicos. Se comprobó que esta sustancia afecta al desarrollo del sistema reproductor y se asocia al cáncer de testículo y de vagina en el adulto. También incrementó los trastornos en el sistema reproductor del varón (criptorquidia, hipospadias, baja producción de espermatozoides).

En la **criptorquidia**, de origen genético (mutación) o provocada por agentes externos (disruptores), se produce un descenso incompleto de uno o los dos testículos en el desarrollo fetal (se corrige con cirugía).

Por ejemplo, los **polibromofenilos** que se utilizaban en electrónica para componentes plásticos y los pesticidas, se encuentran en mayor concentración en la leche de las madres que tienen hijos con criptorquidia.

Un testículo que no descendió (criptorquidia) es un testículo que no se trasladó a la posición adecuada en la bolsa de tejido que cuelga debajo del pene (escroto) antes del nacimiento.

4.5. Qué nos enseñan los trastornos del desarrollo sexual

- Existe una relación entre genotipo y fenotipo, tanto a nivel morfológico como fisiológico y conductual.
- Las variaciones en el número de cromosomas, los receptores de las hormonas gonadales o las enzimas que intervienen en el metabolismo de los esteroides, producen cambios morfológicos, fisiológicos y conductuales que se relacionan directamente con la reproducción y la conducta sexual.

EFECTOS DE ALGUNOS DISRUPTORES ENDOCRINOS SOBRE ROEDORES					
GRUPO QUÍMICO		FUENTE	MECANISMO DE ACCIÓN	MACHO	HEMBA
1. EFECTOS ESTROGÉNICOS	Alquilfenoles	Herbicidas, pinturas, detergentes, papel y textiles	Ligan al RE; débil acción androgénica	• Menor síntesis de T • Testículos pequeños • Menos espermatozoides	Masculinización endocrina y sexual
	Isoflavonas	Soja, alfalfa, trébol	Ligan al RE	Feminización endocrina y sexual	Masculinización endocrina y sexual
	Bisfenol A	Plásticos, resinas, pegamentos dentales	Ligan al RE; potente acción antiandrogénica	Feminización endocrina y sexual	Masculinización endocrina y sexual
2. EFECTOS ANTI-ANDROGÉNICOS	Bifenilos policlorados	Pesticidas	Ligan RA como antagonistas	• Desarrollo anormal del sistema reproductor • Feminización	Masculinización endocrina
	Ftalatos	Adhesivos, aerosoles, recubrimientos sobre papel	Impiden la síntesis de andrógenos	• Desarrollo anormal del tracto reproductor • Feminización	-----

5. PUBERTAD Y DESARROLLO SEXUAL

- Tanto la pubertad como la adolescencia muestran un inicio y desarrollo dimorfos.

Pubertad

- ✓ Transición de la niñez a la adultez
- ✓ Cambios hormonales, físicos y conductuales
- ✓ Aceleración del crecimiento, cambios en la masa corporal, la distribución de la grasa y aparición de los caracteres sexuales secundarios
- ✓ Modificaciones psicológicas (afectan al rol social)
- ✓ Completa maduración del eje hipotálamo, hipófisis y gónadas (establecimiento del circuito hormonal de retroalimentación o feed-back que regula los tres niveles)
- ✓ Varía su comienzo según las especies, por factores genéticos, nutricionales y climáticos (temperatura y fotoperiodo); en nuestra especie influye la situación socioeconómica y los factores geográficos
- ✓ Se alcanza la madurez reproductora

Adolescencia

- ✓ Se encuentra concurrente con el inicio de la madurez reproductora o inmediatamente después de la pubertad
- ✓ Es un período de maduración cognitivo-afectiva
- ✓ Integración social del adulto
- ✓ Desarrollo o maduración de circuitos neocorticales y límbicos

5.1. Caracterización e inicio de la pubertad

Etapas del desarrollo puberal de Tanner

Niñas:

Tanner I o prepuberal (< 10 años) › Pecho con mamas, sin tejido glandular. No hay vello púbico.

Tanner II (> 10 años) › Botón mamario con algo de tejido glandular. Vello púbico fino y liso. Ligera pigmentación en labios mayores.

Tanner III (11 años) › La mama se extiende y se eleva. Vello púbico más grueso.

Tanner IV (12 años) › La mama aumenta de tamaño. Areola y pezón se elevan formando un montículo. Vello púbico adulto.

Tanner V (13-15 años) › Mama adulta y pezón prominente. Vello púbico se extiende.

Niños:

Tanner I (prepuberal, < 10 años) › Testículos con volumen 1,5 ml y pene infantil.

Tanner II (10-11,5 años) › Aumenta el tamaño del escroto y testículos (1,6-6 ml), ligera pigmentación en base del pene, piel del escroto se arruga y enrojece. Pene infantil. Escaso vello.

Tanner III (11,5-13 años) › Testículos aumentan (6-12 ml) y el escroto, pene se engrosa y alarga. Vello grueso y rizado se extiende.

Tanner IV (12,5-14 años) › Testículos aumentan (12-20 ml) y escroto se agranda y oscurece; pene se alarga y ensancha; se diferencia el glande.

Tanner V (> 14 años) › Testículos 20 ml, pene 15 cm y escroto adulto. Vello adulto.

5.2-Control genético y endocrino en la pubertad

- El inicio de la pubertad es poligenético.
- Dos neuropéptidos, **la kisspeptina**, codificada por el gen KISS1 y la **neurokinina B** (NKB), codificada por el gen taquiquinina 3 (TAC3) son necesarios para el inicio de la pubertad.
- Las neuronas de los núcleos arcuato y anteroventral periventricular del hipotálamo, co-expresan kisspeptina y NKB. Las neuronas del núcleo arcuato también expresan receptores para estrógenos y andrógenos.
- NKB estimula la producción de pulsos de KISS1, que a su vez estimula la producción de gonadotropina (GnRH) en las neuronas de la eminencia media. La GnRH induce la liberación de hormona luteinizante o luteotropina (LH) y la estimulante del folículo o foliculotropina (FSH) en la adenohipófisis, lo que estimulará a su vez la producción de hormonas gonadales. La GnRH se secreta en pulsos nocturnos durante la pubertad. Los esteroides gonadales inducen el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y los cambios corporales.
- Luego se frena la producción de KISS1, cerrando un mecanismo de retroalimentación negativa. De hecho, la pubertad es el período en el que se pasa de una producción infantil de GnRH a otra adulta.

5.3 Cambios cerebrales durante la adolescencia

La corteza cerebral supone el 80% de la sustancia gris del cerebro y realiza funciones conductuales complejas.

Hay diferentes trayectorias de desarrollo entre los 5 y los 30 años, dependiendo de la región de la corteza.

El adelgazamiento de la corteza durante la adolescencia en las tres trayectorias depende de la eficacia del receptor para los andrógenos.

Durante la pubertad tiene lugar una segunda ola de sinaptogénesis y arborización dendrítica, seguida de una fase de poda neuronal, antes de que se constituya la circuitería cerebral del adulto.

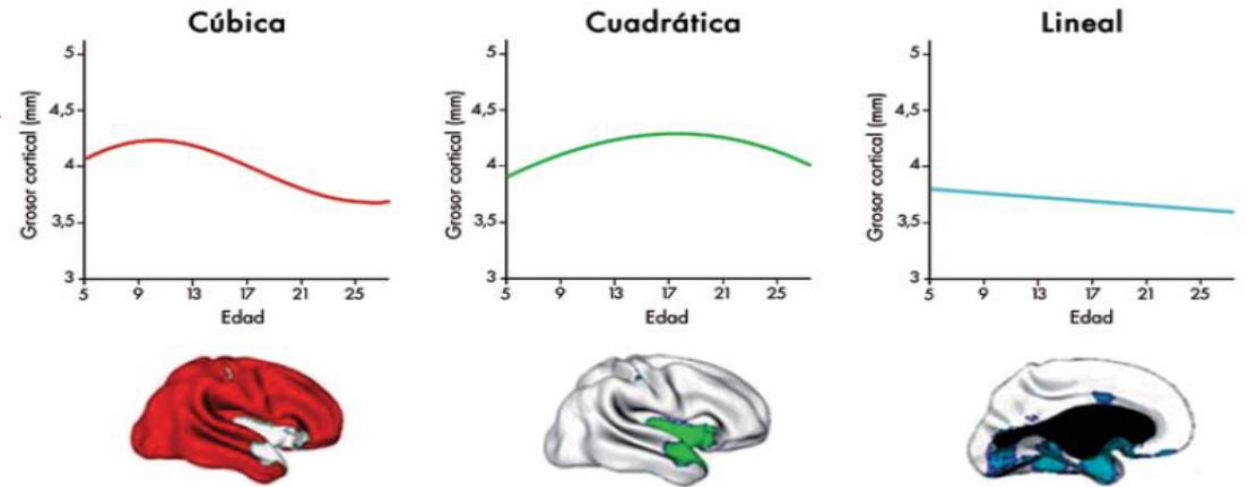


Figura 30. Trayectorias del desarrollo de la corteza cerebral durante la pubertad y la adolescencia. Para las trayectorias cúbica y cuadrática el proceso de adelgazamiento de la corteza comienza al principio o al final de la pubertad. Adaptado de Shaw y col. (2008).

- ✓ **Trayectoria cúbica** (incremento, decremento y estabilización): La mayor parte de la isocorteza (6 capas) frontal, temporal, parietal y occipital. El proceso de adelgazamiento comienza con la pubertad.
- ✓ **Trayectoria cuadrática** (incremento seguido de decremento): Regiones con una constitución laminar más simple. La ínsula, corteza del cíngulo (límbicas). Se inicia cuando la pubertad ya ha avanzado.
- ✓ **Trayectoria lineal** (decremento): Corteza piriforme y medial temporal.

6. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA HEMBRA

- En los mamíferos, la hembra determina cuándo hay cópula al entrar en celo (estro).
- Las hormonas prenatales y posnatales intervienen en la conformación y expresión de la conducta sexual, unas veces de forma directa (sobre los circuitos de las conductas sexuales) y otras indirectamente (acciones sobre los sistemas sensoriales, motores o los relacionados con la motivación, emoción y aprendizaje).
- En las ratas, tanto hembras como machos muestran conducta de lordosis al nacer, lo que indica que tienen los mecanismos neurales necesarios para expresarla. Aunque posteriormente se inhibe permanentemente en el macho y en la hembra sólo se manifiesta en estro (acciones del estradiol y la progesterona).

6.2. Control hormonal de la conducta sexual de la hembra

6.2.1. Activación hormonal de la conducta sexual de la hembra

Estudio en roedores:

Diestro: incremento progresivo de niveles de estradiol en suero (producido por los ovarios)

Proestro: incremento brusco de progesterona y disparo de LH, necesaria para que se produzca ovulación. Se provoca la secuencia estradiol-incremento de progesterona (que actúan directamente sobre las células del hipotálamo), que induce la receptividad de la hembra (desinhibición del reflejo de lordosis) durante la noche del proestro y el día del estro.

Estro: receptividad sexual.

- En la **especie humana**, la mujer mantiene relaciones sexuales con independencia de sus niveles hormonales, ya que influyen diferentes variables:

- a) La motivación sexual de su pareja.
- b) Las convenciones culturales y tabúes.
- c) El utilizar o no métodos anticonceptivos o evitar la concepción.
- d) La organización de la sociedad (día de la semana, celebraciones, vacaciones...).

- **Otra cosa es medir el deseo sexual** en lugar de la frecuencia en las relaciones sexuales, lo que sí se puede asociar a fluctuaciones hormonales. Se observa un pico de deseo a mitad del ciclo (ovulación), cuando hay un incremento del estradiol y sus metabolitos en suero, orina y saliva.
- **Con respecto a los niveles de testosterona**, hay estudios que correlacionan los picos de la hormona con aumento del deseo, mientras que otros son contrarios.
- **Con la progesterona**, el deseo sexual correlaciona de manera negativa.

EL ELIXIR DE LA VIDA

- En 1889, Charles Eduard Brown-Séquard se inyectó una mezcla de sangre, semen y fluido testicular de perros y cobayas y dijo que había experimentado un incremento en la fuerza física y mental y alivio del estreñimiento entre otras cosas.
- A finales del S XIX, los médicos utilizaban el elixir para cualquier patología (histeria, epilepsia...).
- Serge Voronov, comenzó a trasplantar testículos de mono a humanos.
- A principios de los años 30 las farmacéuticas se interesaron en aislar el factor androgenizante del testículo, al que denominaron testosterona.
- Butenandt y Ruzicka prepararon testosterona sintética y recibieron el Nobel en 1939.
- Se comenzó a administrar testosterona para todo tipo de dolencias. Hasta se administró a personas homosexuales con intención de “modificar” su orientación.
- En los años 40 (trabajos de Salmon y Geist, 1943), se utilizó para incrementar el deseo sexual de las mujeres.
- No hace muchos años, en una conferencia celebrada en la Robert Wood Johnson Medical School (Princeton) se acuñó el concepto clínico de “insuficiencia androgénica de la mujer” sin ningún estudio epidemiológico (se publicó en 2002). Se desarrolló el viagra femenino (Intrinsa).
- En mujeres menopáusicas, la administración de estradiol incrementa el deseo sexual.
- La testosterona por sí sola no produce efecto sobre el deseo sexual de la mujer. Su efecto sólo se evidencia en asociación con el estradiol, ya que la testosterona se aromatiza a estradiol.
- Cabe destacar que el estradiol disminuye el volumen de la corteza cerebral y la testosterona lo aumenta (anabolizante).

6.2.2. Función organizadora de las hormonas durante la gestación y la época perinatal

Se ha comprobado experimentalmente que la conducta femenina (por ejemplo, lordosis de la rata para la monta del macho) que se manifestará en la edad adulta, se diferencia y organiza perinatalmente en ausencia de testosterona, lo que indica que es esta ausencia de la hormona lo que produce la diferenciación del cerebro y la conducta, hacia la feminización.

Estudios con primates

se ha observado que las hembras androgenizadas en período prenatal muestran una pérdida de la conducta sexual femenina (desfeminización), con menos conductas proceptivas y receptividad.

También se ha observado que los machos las montan menos, como si resultasen menos atractivas.

Estudios en la especie humana

Se ha visto que la mujer sigue el patrón del resto de mamíferos, lo que hace suponer que la organización del cerebro y la conducta siguen los mecanismos básicos de otros mamíferos.

6.3. Control neural de la conducta sexual de la hembra

6.3.1. Control neural de la lordosis en la rata

- Sabemos que la lordosis de la rata es un reflejo somatosensorial que depende de los niveles de estradiol. **Tiene un control supraespinal y se organiza en módulos jerárquicos:**
- En el módulo medular se controlan los reflejos locales.
- En el módulo del tronco del encéfalo se coordina la actividad a través de los segmentos medulares.
- El módulo del hipotálamo añade la dependencia hormonal del circuito.
- El circuito es jerárquico porque sin la estimulación del hipotálamo por el estradiol no se activan los núcleos del tronco del encéfalo que facilitan el reflejo a nivel medular.

- **Módulo medular**

- El input sensorial desencadenante del reflejo de lordosis en la hembra en estro lo produce el macho estimulando los mecanorreceptores cutáneos al montar a la hembra porque:

- ✓ Presiona sus flancos con las patas delanteras
- ✓ Apoya el hocico sobre su espalda
- ✓ Aprieta con su peso en la parte posterior de la espalda
- ✓ Presiona sobre el perineo

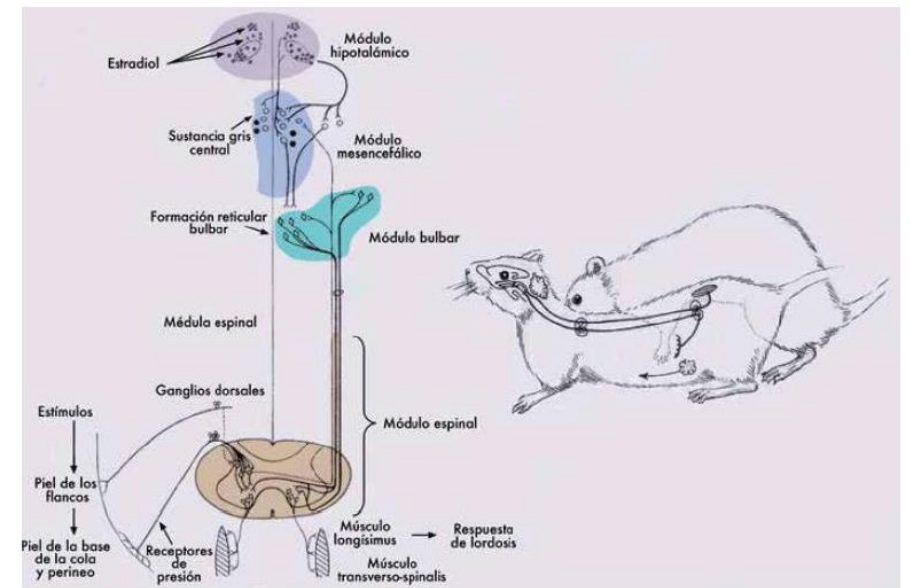


Figura 34. Esquema de Pfaff sobre las conexiones del sistema nervioso que intervienen en el control de la respuesta de lordosis del control neural del reflejo de lordosis en la rata. El reflejo está controlado por la situación hormonal de la hembra. Modificado de la revisión de McGinnis y Pfaff (2012).

Los segmentos medulares implicados son los lumbares L1, L2, L5 y L6 y el sacro S1. Es importante el nervio **pudendo**, que recoge la información de la estimulación del perineo.

La extensión del campo sensorial depende de las hormonas del ovario. La presión sobre los mecanorreceptores de la piel es conducida por fibras A β , cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios dorsales L2, L5-S1.

Los axones de las neuronas ganglionares penetran por el asta dorsal de la médula, en los segmentos referidos anteriormente, y a través de interneuronas estimulan las motoneuronas del asta ventral, que contraen los sistemas musculares del *longissimus ileocostalis* y del *transverso espinalis*, provocando la lordosis. Las interneuronas reciben impulsos del sistema sensorial cutáneo y reciben información descendente por las vías vestibuloespinal y reticuloespinal.

La información sensorial asciende a niveles superiores del SNC. Se observa expresión de *c-fos* ARNm en células que contienen receptores para estrógenos en el área preóptica medial, núcleo de la estría terminal, núcleo ventromedial del hipotálamo y amígdala medial.

Módulo bulbar-pontino

En el nivel bulbar-pontino hay dos núcleos necesarios para la lordosis:

- El núcleo vestibular lateral (NVL)
- El núcleo gigantocelular (NGc)

Ambos reciben información sensorial sexual, vía los haces espinovestibulares y espinoreticulares, y estos envían axones por medio de los haces vestíbulo espinales y reticuloespinales a las motoneuronas del asta anterior de la médula, encargadas de la respuesta motora de contracción muscular.

Módulo mesencefálico

Las neuronas que facilitan la lordosis en el módulo mesencefálico se localizan en las regiones dorsal y lateral de la SGC (sustancia gris central) y en la región dorsal de la formación reticular del mesencéfalo.

La SGC recibe inervación masiva del VMH (núcleo ventromedial del hipotálamo), que es el más alto control jerárquico de la lordosis y envía información descendente al NGc y a la formación reticular pontina.

Módulo hipotalámico

El VMH facilita la lordosis incrementando la excitabilidad de las neuronas reticuloespinales e inhibiendo la sensación dolorosa de la monta en las neuronas del módulo mesencefálico.

La lordosis se puede inducir administrando secuencialmente estradiol y progesterona, ya que las neuronas del VMH tienen receptores para el estradiol y este induce la formación de receptores para la progesterona. Las neuronas VMH que concentran el estradiol, envían axones a los núcleos del módulo mesencefálico.

Módulo prosencefálico

El cerebro, además de los estímulos somáticos inducidos por la monta del macho, precisa la integración de estímulos olfativos y emocionales, que controlan la receptividad sexual de la hembra. Y la hembra recibe importante información olfativa del macho desde el principio del encuentro sexual.

Se aprecia que el VMH, que es el origen de la respuesta de lordosis, pertenece al SV. Este núcleo **integra estimulación olfatoria y somatosensorial**.

En relación con la estimulación olfativa, hay núcleos que facilitan la lordosis y otros que la inhiben.

El OV proyecta sobre el bulbo olfativo accesorio (BOA). Las lesiones bilaterales del BOA reducen la lordosis y la expresión de *c-fos* en neuronas de la AMG y el NEST, también pertenecientes al sistema vomeronasal.

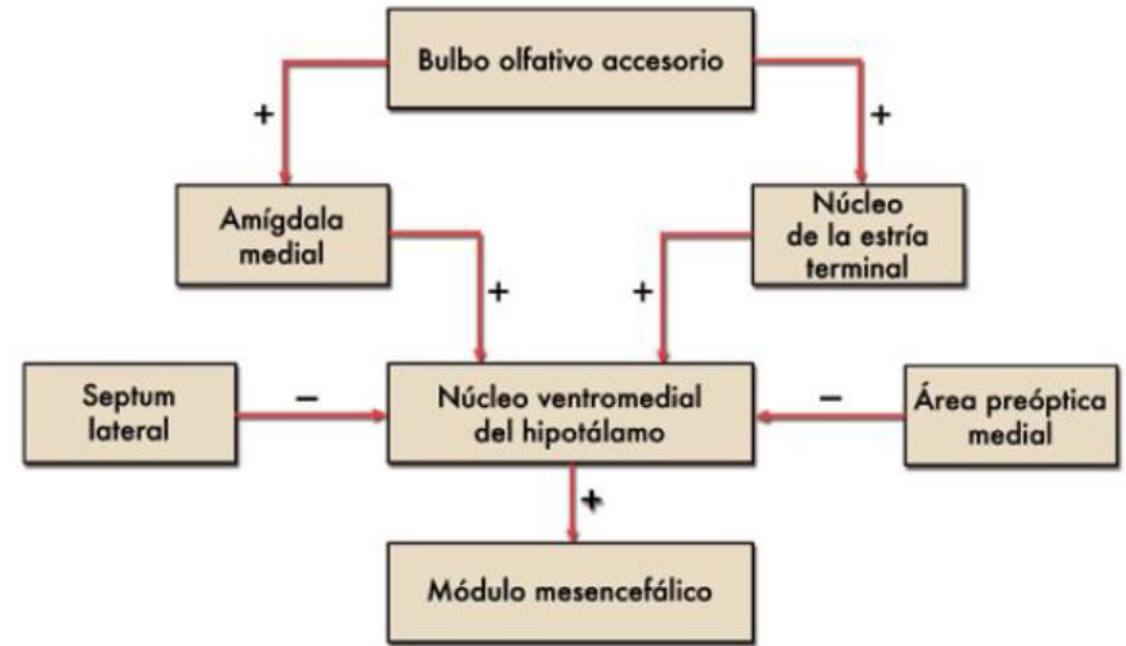


Figura 35. Control prosencefálico de la lordosis. El núcleo ventromedial del hipotálamo es el centro que controla la lordosis durante la condición neuroendocrina del estro. A su vez, este núcleo es estimulado o inhibido por núcleos prosencefálicos que organizan información olfativa y somatosensorial.

El punto crucial que afecta a la lordosis es la disminución de las neuronas que expresan GnRH en todos estos núcleos mencionados.

El septum lateral (SL), un núcleo perteneciente al sistema límbico, también presenta conexiones recíprocas con el VMH y ejerce una función inhibitoria de la lordosis.

En resumen, el VMH, que es el módulo superior que integra la respuesta de lordosis, está a su vez controlado por la acción facilitadora o inhibitoria de núcleos del SV y el SL.

La expresión de la lordosis en el macho

Los machos recién nacidos son capaces de expresar lordosis, que se inhibe en la etapa adulta.

Algunos machos, cuando son castrados y se les administra estradiol y progesterona, también muestran lordosis. Lo que indica que el macho adulto posee los mecanismos cerebrales para expresar lordosis, pero han quedado inhibidos de forma permanente durante la infancia. Mientras en la hembra la conducta se desinhibe periódicamente durante el estro.

Se ha observado que machos adultos castrados con lesiones que afectan al APM, al administrarles estradiol y progesterona muestran lordosis (ante la monta o estimulación).

Se ha constatado que factores externos como el estrés maternal y el alcohol, pueden desmasculinizar/feminizar la conducta del macho, de manera que si han sido expuestos a estos dos factores prenatalmente, expresan lordosis de adultos y hasta pierden (54%) su capacidad de eyacular. Así que la exposición a estímulos estresantes afecta a la interacción entre las hormonas de la corteza suprarrenal y las del testículo y el ovario. **El estrés disminuye la síntesis y liberación de testosterona.**

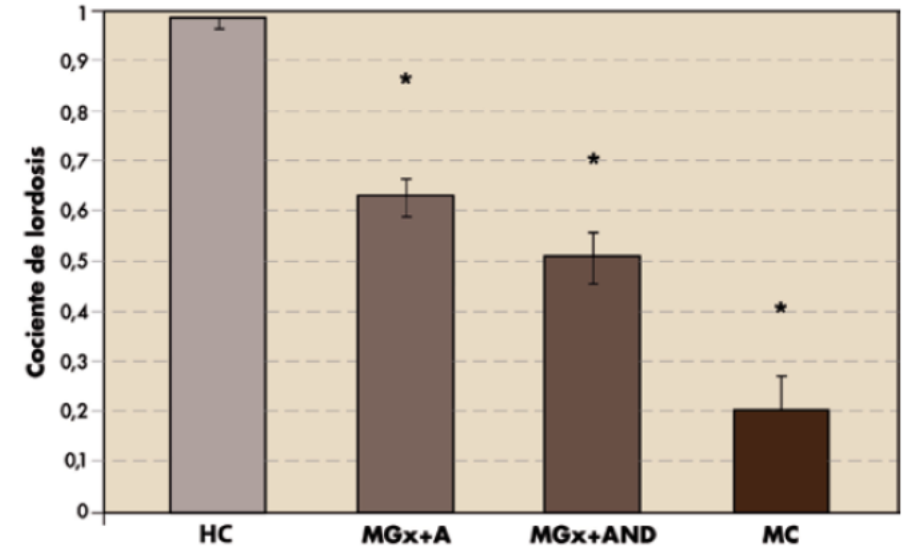


Figura 36. El histograma muestra el cociente de lordosis en machos y hembras control, machos castrados al nacer y tratados con un andrógeno débil o aceite de sésamo. Los cuatro grupos de animales fueron montados sexualmente por un macho semental. A mayor nivel de androgenización menor lordosis. HC: hembra control; MC: macho control; MGx+A: macho gonadectomizado al nacer tratado con aceite; MGx+AND: macho gonadectomizado al nacer tratado con androstenediona. Cociente de lordosis: número de veces que el animal responde con lordosis/número de montas del macho semental. Modificado de Segovia y cols (2009).

Machos y hembras poseen las mismas estructuras que controlan la lordosis, pero el macho tiene más neuronas, lo que hace que se inhiba la lordosis de forma permanente.

7. CONTROL NEUROHORMONAL DE LA CONDUCTA SEXUAL DEL MACHO

7.1 Mecanismos de erección y eyaculación

La forma de copular del macho es específica de cada especie.

Erección: consiste en un alargamiento, engrosamiento y endurecimiento del pene, que facilita su introducción en el aparato genital de la hembra durante el apareamiento.

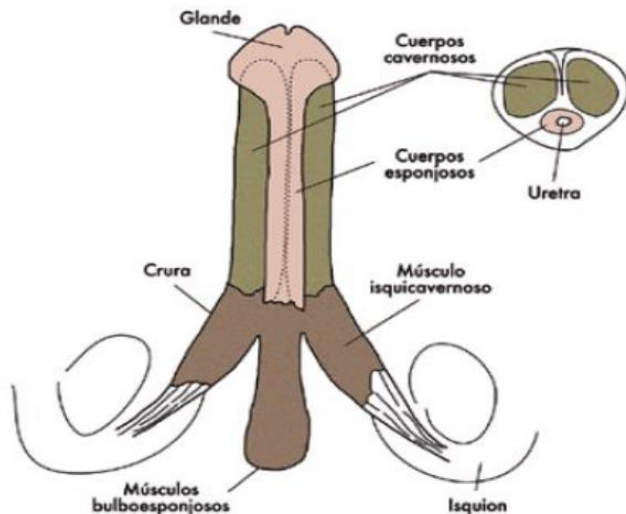


Figura 37. Estructura anatómica básica del pene humano.

Estructuras eréctiles:

- ✓ **Cuerpos cavernosos:** Se sitúan a lo largo del pene.
 - Son senos vasculares con **trabéculas** que reciben sangre arterial procedente de la **arteria cavernosa**. Las trabéculas drenan sangre a través de la vena cavernosa.
 - Los cuerpos cavernosos están rodeados por la **túnica albugínea**, cápsula fuerte y elástica que permite que el pene se endurezca cuando los cuerpos se llenan de sangre.
 - El lado proximal de los cuerpos cavernosos se cierra formando una especie de cola llamada **crura**, que está rodeada del **músculo isquiopúbico** que se fija en el **isquion**.
- ✓ **Cuerpo esponjoso:** Rodea a la uretra. Es tejido esponjoso que proporciona amortiguación durante la expulsión del semen. Su lado proximal se rodea por los **músculos bulboesponjosos**.

Coordinación de los sistemas simpático y parasimpático

- ✓ **El sistema parasimpático**, a través de los nervios pélvicos, facilita la erección. Governa la secreción de fluidos seminales procedentes de las células epiteliales y las glándulas accesorias.
- ✓ **El sistema simpático**, además de inhibir la erección por medio de los nervios hipogástricos (que llevan información a la cadena paravertebral de los ganglios simpáticos), se encarga de desplazar los fluidos hacia la uretra proximal por medio de una respuesta que conlleva:
 - El cierre del esfínter de la vejiga
 - La contracción de las vesículas seminales, próstata y conductos deferentes

El nervio pudendo (mixto), originado en el núcleo de Onuf de la médula sacra, lleva fibras motoras y sensoriales hacia los músculos bulbo e isquiocavernosos.

La eyaculación: es un reflejo controlado a nivel medular. La respuesta de eyaculación se inicia por la estimulación de los receptores sensoriales del **glande**. Estos estímulos son conducidos a la médula por medio del **nervio dorsal del pene** y **el nervio pudendo**. Las células denominadas “**generador de la eyaculación**”, encontradas en la médula lumbar y sacra, integran la información sensorial precisa para la eyaculación. **Estas células coordinan los sistemas simpático, parasimpático y somatosensorial, para inducir las dos fases de la eyaculación, que son:**

- ✓ **La emisión**, que consiste en la respuesta de secreción de fluido seminal y la respuesta motora para desplazarlo.
- ✓ **La expulsión del semen**, que se produce por contracción rítmica de la musculatura lisa de la uretra y la estriada perineal, en la que interviene el músculo bulboesponjoso. Se inicia por fibras motoras del nervio pudendo, que proceden de los segmentos medulares sacros 2-4 e inervan los músculos bulboesponjosos e isquiocavernosos y demás musculatura del suelo pélvico.

7.2. Control hormonal de la conducta sexual del macho

Al comienzo de la pubertad los testículos incrementan la producción de **testosterona**. En su ausencia, la conducta sexual del macho declina.

El patrón de secreción de testosterona se considera tónico, porque los niveles plasmáticos se mantienen constantes, de manera pulsátil cada 90 minutos.

En nuestra especie, los niveles séricos comienzan a subir al inicio del sueño y son altos al despertar. A lo largo del día disminuyen y alcanzan el punto más bajo al final del día.

Tras una castración, en ratas macho lo primero que se pierde es el reflejo de eyaculación, después la erección y por último la monta. **Si se administra testosterona la recuperación requiere de un tiempo similar y es a la inversa.**

En adultos jóvenes es suficiente el 60-70% de niveles normales de testosterona para conservar el deseo sexual. En personas mayores hacen falta niveles más elevados.

Durante la cópula, el glándulo erecto de la rata macho encaja brevemente en el cérvix del útero. El eyaculado se inyecta en el conducto del cérvix y su transporte hacia las trompas se debe a contracciones del útero, en sucesivas penetraciones. Las contracciones del útero cesan tras la eyaculación durante unos minutos, pero retornan durante 30 minutos o más.

Cuando la testosterona llega a los tejidos blanco, se metaboliza a estradiol gracias a la **enzima P450 aromatasa** o a **DHT** por la **enzima 5 α -reductasa**. Estas dos hormonas se unen a los receptores de estrógenos y andrógenos respectivamente.

En la rata, el estradiol es la hormona que mantiene y restaura (en casos de castración) las conductas y reflejos de la cópula.

La supresión de andrógenos produce disminución de eyaculaciones y orgasmos y cambios fibróticos en las células endoteliales del sistema vascular del pene. Lo que conlleva a la disfunción eréctil.

7.3. Control neural de la conducta sexual del macho

El macho detecta a la hembra por las señales químicas (**feromonas**) que ésta emite, **el sistema olfativo vomeronasal (SV)** media la acción de las feromonas y se inicia y mantiene la conducta sexual.

Cuando el macho olisquea los genitales de la hembra, absorbe por el **órgano vomeronasal** feromonas de alto peso molecular de la secreción vaginal de la hembra.

Llega la información al **bulbo olfativo** accesorio (vía nervio vomeronasal) y la mucosa olfativa envía la información al bulbo olfativo principal.

El bulbo olfativo accesorio proyecta sobre el **núcleo de la estría terminal y la amígdala medial** y éstas, a su vez, lo hacen sobre el **APM**, que juega una función integradora de la conducta sexual del macho.

En la **amígdala** hay 2 regiones relacionadas con la cópula del macho:

- ✓ **La región basolateral**, guía los aspectos motivacionales, cuya lesión impide el aprendizaje operante.
- ✓ **La región medial y corticomedial**, relacionada con la ejecución de la cópula. Las proyecciones de la amígdala medial estimulan neuronas dopaminérgicas del APM.

El núcleo de la estría terminal (NEST), que al igual que la amígdala medial pertenece al SV, recibe input sensorial del bulbo olfativo accesorio y la amígdala medial y las conexiones eferentes hacia el APM las realiza vía la estría terminal.

El NEST recibe información olfativa y somatosensorial.

El APM es la región crítica que integra toda la información necesaria para el apareamiento del macho en todas las especies de mamíferos. Sus células poseen receptores para esteroides.

- **Comunicación auditiva:** El macho y la hembra de ratas producen ultrasonidos antes y durante la cópula.

50 kHz en la activación sexual, que dependen de las hormonas.

22 kHz durante el período refractario tras la eyaculación.

- **La dopamina:** juega una función importante en la motivación sexual. El tracto meso-cortico-límbico que se origina en el tegmento mesencefálico y proyecta sobre el núcleo accumbens y la corteza frontal es dopaminérgico; se cree que conduce las conductas motivadas. Cuando el macho detecta a una hembra en estro se produce liberación de dopamina en el *núcleo accumbens*. El tracto dopaminérgico nigroestriado se activa únicamente durante el apareamiento.
- **La serotonina (5-HT)** ejerce acción inhibidora del apareamiento del macho (se emplea para tratar la eyaculación precoz en hombres). Las sustancias antidepresivas que actúan inhibiendo la recaptación de serotonina retrasan la eyaculación.

7.4. El período refractario posteyaculación del macho

- El período, tras la eyaculación, durante el cual la erección y eyaculación se inhiben, se denomina **período refractario posteyaculación (PRPE)**.
- La recuperación de la erección y el comienzo de una nueva serie de penetraciones se denomina **intervalo posteyaculación (IPE)**.
- Durante PRPE hay variación de la sensibilidad genital (desagrado con estimulación). Está implicado el nervio dorsal del pene.
- **La mujer tiene la posibilidad potencial de experimentar orgasmos múltiples.** El orgasmo está desligado a la reproducción (al contrario que en el hombre).
- **Durante el orgasmo y el PRPE, se produce un aumento de prolactina y serotonina.** Las neuronas del núcleo paragigantocelular (nPGC) median la inhibición de los reflejos medulares. Las neuronas serotoninérgicas del nPGC proyectan en la vecindad de las interneuronas y las motoneuronas del núcleo del nervio pudendo situado en el asta ventral de la médula espinal.

La **serotonina** se relaciona con la inhibición de los reflejos de erección y eyaculación, lo que pudiera contribuir al PRPE.

La **prolactina** en cantidades elevadas **en hombres provoca disfunciones sexuales como impotencia, eyaculación prematura, eyaculación sin orgasmo...** Esta aumenta, tanto en hombres como en mujeres, al experimentar el orgasmo, lo que contribuye al período refractario del hombre, pero no de la mujer.

Aunque la hiperprolactinemia crónica en mujeres también correlaciona con bajo deseo sexual, disminución del fluido vaginal, reducción de orgasmos y disminución de la satisfacción sexual. El aumento de prolactina en mujeres aumenta el flujo sanguíneo en la hipófisis (en los hombres no).

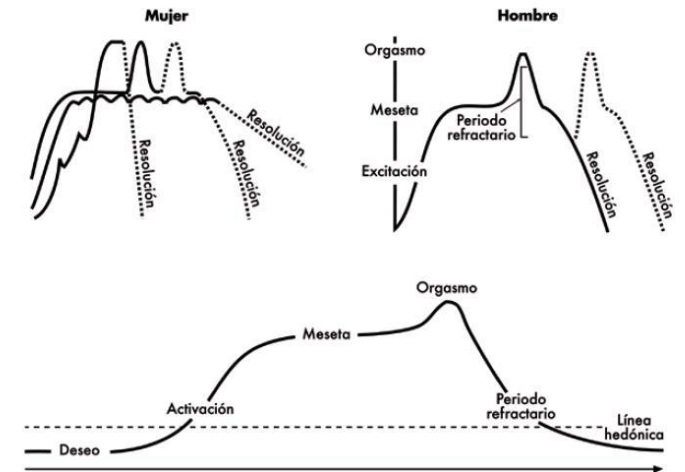


Figura 41. Modelo lineal de la respuesta sexual humana. Master y Johnson (1966) propusieron un modelo lineal en cuatro etapas (excitación, meseta, orgasmo y resolución) para describir la respuesta sexual humana tanto en el hombre como en la mujer. De acuerdo con este modelo la respuesta sexual comienza con la fase de excitación (activación sexual) y procede a las siguientes fases. Este modelo lineal fue mejorado primero por Kaplan (1974) que añadió el deseo (impulso sexual) al principio y, más adelante por Georgiadis y cols., (2102) que señalaron un nivel hedónico para el comienzo de la activación sexual. El modelo lineal muestra que hay dimorfismo sexual porque sólo el hombre presenta período refractario después del orgasmo.

8. LA ACTIVACIÓN CEREBRAL DURANTE LA EXCITACIÓN SEXUAL Y EL ORGASMO

A través de estudios de neuroimagen se presentan estímulos (VI) para comprobar la respuesta cerebral (VD). Normalmente son estímulos de tipo visual con contenido erótico y estímulos olfativos o táctiles. Se utiliza la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía por emisión de positrones (TEP).

8.1.1. La activación sexual en el hombre

Los estímulos visuales de contenido erótico o sexual explícito (EVE) **producen respuestas subjetivas, relativas al placer percibido y al imaginado. Muchas veces son representaciones vicarias en el observador. Se activan y desactivan muchas regiones de la corteza y estructuras subcorticales:**

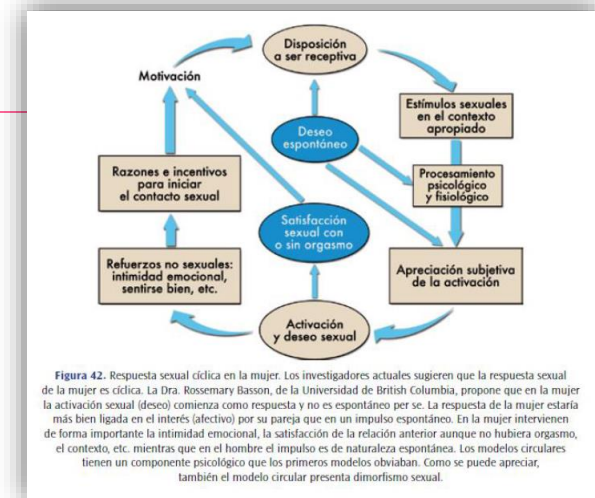
- ✓ Corteza occipital lateral, temporal lateral e inferior temporal, que participan en el procesamiento de estímulos visuales sexuales.
- ✓ El sistema de neuronas espejo en la corteza parietal inferior.
- ✓ Corteza orbitofrontal, implicada en la evaluación de la capacidad reforzante de refuerzos primarios (táctiles, olores) y secundarios (ambiente, música) y de la historia de refuerzo del individuo.
- ✓ La ínsula (nivel de erección), que procesa información interoceptiva, visceral y del medio interno y procesa la información de la estimulación del pene. Depende de los niveles de testosterona.
- ✓ Áreas premotoras y cerebelo (correlacionan con la erección).
- ✓ La amígdala y el caudado que se relacionan con aspectos emocionales y motivacionales.
- ✓ Estriado ventral, compuesto por el putamen y el núcleo caudado (erección).
- ✓ El tálamo (erección).

8.1. La activación sexual en el hombre y la mujer

8.1.2. La activación sexual en la mujer

Existen pocos estudios.

- ✓ En fase periovulatoria hay una activación importante de la corteza cingulada derecha y del hemisferio derecho de la corteza orbitofrontal y la ínsula, pero no en la fase de menstruación. En fase folicular se activa la corteza orbitofrontal.
- ✓ En general, la activación sexual subjetiva no difiere entre hombres y mujeres en fase periovulatoria, pero disminuye durante la menstruación.
- ✓ Durante la estimulación táctil por la pareja, la mujer presenta mayor activación en lóbulos parietales, los giros pre y post central y el giro frontal medio.
- ✓ En la mujer se activa el hipotálamo cuando huele sustancias androgénicas y en el hombre ocurre con sustancias estrogénicas.



8.2. Regiones cerebrales relacionadas con el orgasmo

En el hombre se observa disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) en toda la corteza excepto la prefrontal derecha, donde aumenta. Se desactiva la amígdala, aunque tras la eyaculación aumenta el FSCr durante 3 minutos.

En la mujer, el orgasmo correlaciona con disminución importante del FSCr en la corteza orbitofrontal lateral izquierda, el giro fusiforme y el polo anterior del lóbulo temporal, con activación del cerebelo.

- En orgasmo fingido o fallido se activa la región dorsolateral del puente.
- En la experiencia del orgasmo se activa la región ventrolateral.
- El nervio vago es el que recoge la sensibilidad de la vagina y el cérvix, por lo que es responsable del orgasmo.

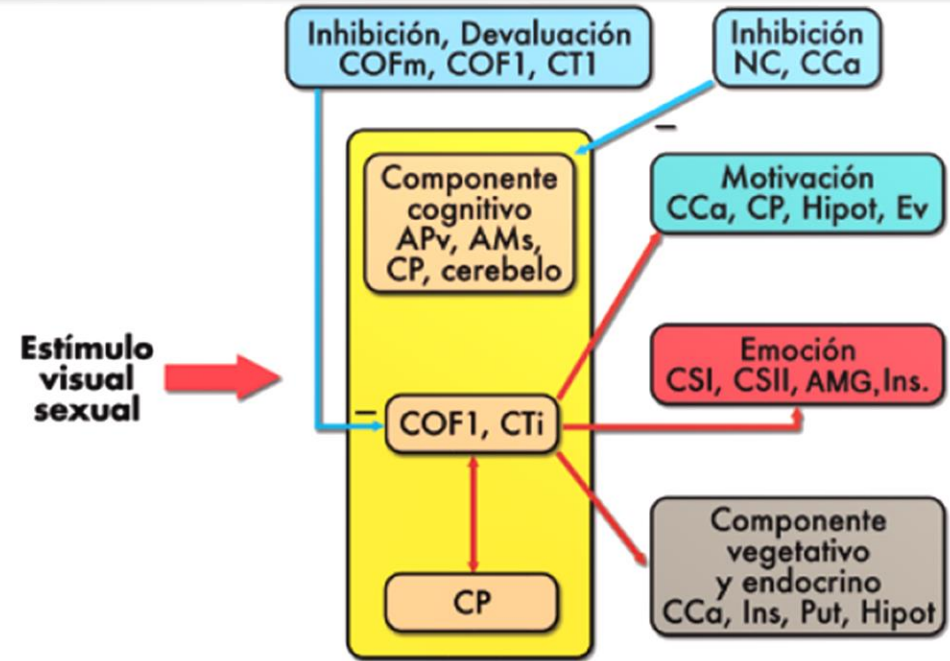


Figura 43. Modelo hipotético neurofenomenológico, desarrollado por Stoléry y cols., (2012), que relaciona los aspectos fenomenológicos de la conducta con la activación cerebral durante la presentación de films de contenido erótico. Tiene en cuenta cuatro componentes (cognitivo, motivacional, emocional y neurovegetativo). El color de los cuadros de los aspectos fenomenológicos se corresponde con el color de los cuadros de las estructuras del encéfalo. APv: área promotora ventral; AMG: amígdala; AMs: área motora suplementaria; CCa: corteza cingulada anterior; COFl: corteza orbito-frontal lateral; COFm: corteza orbito-frontal medial; CP: corteza parietal; CSI y CSII: corteza somatosensorial I y II; CTi: corteza temporal inferior; corteza temporal lateral; Ev: estriado ventral; Hipot: hipotálamo; Ins: ísula; NC: núcleo caudado; Put: putamen; SN: sustância negra.

9.1. Identidad de género

- Mientras que el sexo se clasifica según los cromosomas y los órganos reproductores (macho/hembra), el género es la **autorrepresentación del propio sexo**.
- Hay evidencia de la implicación de variables genéticas, hormonales y cerebrales en el desarrollo de la identidad de género.
- En las personas **transexuales** se produce una incongruencia entre el sexo biológico (cromosomas, genitales externos y morfología corporal) y el sentimiento de pertenecer al otro sexo, situación que comienza desde la niñez. La **disforia de género** es un malestar muy difícil de sobrellevar. Para ello se puede:
 - ✓ Administrar hormonas gonadales propias del otro sexo (tratamiento hormonal cruzado).
 - ✓ Realizar cirugía genital.

Variables genéticas

Se ha calculado que la heredabilidad de transexualidad entre hermanos no gemelos y se ha encontrado que la probabilidad de que sea también transexual otro hermano es de 4.48 veces para las MT (mujeres transexuales) y 3.88 para los HT (hombres transexuales), que en la población general. Por lo **que los genes tienen contribuyen en la identidad de género. Aunque no se pueden descartar elementos ambientales en los estudios realizados.**

Existe polimorfismo genético para el:

- ✓ Gen del receptor β de estrógenos (HT)
- ✓ Gen del receptor de andrógenos (HT y MT)
- ✓ Gen de la aromatasa (HT)

Se sabe que si la parte variable de la cadena de nucleótidos de un gen es más larga, pierde efectividad y funcionalidad. Los genes están relacionados con la diferenciación sexual del cerebro, por lo que afectan a la formación de la identidad de género.

Variables hormonales

La presencia o ausencia de **andrógenos** puede estar asociada con la diferenciación de una identidad de género.

Fenotipos cerebrales asociados a la identidad de género

Se han seguido dos estrategias:

- ✓ **Estudios *post mortem***, donde se compararon cerebros de MT con hombres y mujeres controles, utilizando técnicas neurohistológicas e inmunocitoquímicas y se comprobó dimorfismo sexual.
- ✓ **Estudios *in vitro*** con técnicas de neuroimagen, donde los HT y las MT se pueden estudiar antes el tratamiento hormonal cruzado.

Tabla 1. Resumen de los hallazgos realizados en el laboratorio de Swaab en cerebros post mortem de mujeres transexuales en las dos últimas décadas. Modificado de Guillamón y cols (2016)

Estructuras y tinciones celulares	Dimorfismo sexual entre los controles	Mujeres transexuales		Referencias bibliográficas
		Volumen	Número neuronas	
NESTc VIP Somatostatina	H>M H>M	Femenino Femenino	Femenino	Zhou <i>et al.</i> (1995) Kruijver <i>et al.</i> (2000)
NIHA-1 Tionina Galanina VIP	H>M H>M H>M	Masculino Masculino Masculino	Masculino Masculino Masculino	García-Falgueras and Swab (2008)
NIHA-3 Tionina NPY NIHA-4 Uncinado (NIHA-3+NIHA-4) NPY Sinaptofisina Núcleo Infundibular NKB Kisspeptina Núcleo paraventricular	H>M H>M H=M H=M H=M H=M M>H M>H M>H H=M H=M	Femenino Isomorfo Isomorfo Isomorfo Isomorfo Femenino Femenino Femenino Isomorfo Isomorfo	Femenino Isomorfo Isomorfo Isomorfo Isomorfo Femenino Femenino Femenino Isomorfo Isomorfo	Taziaux <i>et al.</i> (2012) Taziaux <i>et al.</i> (2016) Zhou <i>et al.</i> (1995)
NESTc: Region central del núcleo de la estría terminal ; NIHA: núcleo intersticial del hipotálamo anterior (1, 3, 4), H: hombre; M: Mujer; VIP: peptide vasointestinal; NPY: neuropéptido Y; NKB: neurokinin B. Modificado de Guillamón y col. (2016).				

Tabla 2. Fenotipo cerebral de las mujeres transexuales (MT) antes del tratamiento

	Dimorfismo sexual (H vs. M)	Fenotipo	Hemisferio
Compartimentos cerebrales	H>M	Masculino	
Sustancia gris	H>M	Masculino	
Sustancia blanca	H>M	Masculino	
Volumen intracraneal	H>M	Masculino	
LCR			
Grosor cortical	M>H	Femenino	Derecho
Global	M>H	Femenino	Derecho
Orbitofrontal	M>H	Femenino	Derecho
Insular	M>H	Femenino	Derecho
Cuneus			
Microestructura sustancia blanca, fascículos:			
Longitudinal superior	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Fronto-occipital inferior	H>M	Masculino	
Forceps minor	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Cingulum	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Tracto corticoespinal	H>M	Desmasculinizado	Derecho
Fenotipo cerebral de las personas transexuales que pasan de mujer-a-hombre (MT). Los parámetros generales del cerebro son femeninos, sin embargo, presentan masculinización o desfeminización en haces de fibras que conectan regiones cerebrales relacionadas con conductas cognitivas, motivacionales y emocionales. Los cambios se localizan en el hemisferio derecho. Modificado de Guillamón y cols. (2016).			
La tabla resume los hallazgos de los trabajos de Rametti col. (2011) and Zubiaurre-Elorza y col. (2013). H: hombre; M: mujer.			

Tabla 3. Fenotipo cerebral de los hombres transexuales (HT) antes del tratamiento

	Dimorfismo sexual normativo (H vs. M)	Fenotipo	Hemisferio
Compartimentos cerebrales	H>M	Femenino	
Sustancia gris	H>M	Femenino	
Sustancia blanca	H>M	Femenino	
Volumen intracraneal	H>M	Femenino	
LCR			
Grosor cortical			
Global	M>H	Femenino	Derecho
Parieto-temporal	M>H	Femenino	Der & Izquier
Parietal	M>H	Femenino	Derecho
Estructuras			
Putamen (Volume)	M>H	Masculino	Derecho
Micro estructura sustancia blanca, fascículos:			
Longitudinal superior	H>M	Masculino	Der & Izquier
Forceps minor	H>M	Masculino	Derecho
Corticospinal tract	H>M	Desfeminizado	Derecho
Fenotipo cerebral de las personas transexuales que pasan de hombre-a-mujer (HT). Los parámetros generales del cerebro son femeninos, sin embargo, presentan desmasculinización en haces de fibras que conectan regiones cerebrales relacionadas con conductas cognitivas, motivacionales y emocionales. Los cambios también se localizan en el hemisferio derecho. Modificado de Guillamon y cols (2016).			
La tabla resume los hallazgos de los trabajos de Rametti y col. (2011) y Zubiaurre-Elorza y col. (2013). H: hombre; M: mujer.			

9.2. ORIENTACIÓN SEXUAL

- **La escala de Kinsey es una escala creada por el biólogo Alfred Kinsey, que establece siete grados de comportamientos sexuales, cuando tradicionalmente se consideraban sólo tres (heterosexual, bisexual y homosexual).**

La orientación sexual de los hombres es bimodal, puntúan 0-1 (Kinsey) si son heterosexuales y 5-6 si son homosexuales.

En las mujeres, la distribución es más continua. Son menos numerosas las homosexuales y más las bisexuales, además de que muestran menor estabilidad temporal con respecto a la identidad sexual (mayor flexibilidad).

Algunos estudios sugieren que la frecuencia en la homosexualidad en mujeres es la mitad que en hombres.

Que la orientación sexual es un rasgo de la conducta bastante fijo y, por tanto, con un sustrato psicobiológico, lo demuestran varios hechos:

- a) El escaso éxito de las terapias de conversión
- b) Los trabajos que señalan una continuidad en la identidad de género en la niñez y edad adulta
- c) Los estudios genéticos que se apoyan en la acción hormonal prenatal (ligados al cromosoma X en la homosexualidad masculina, en la región Xq28). La influencia genética explica el 50-60% de la variación en la orientación sexual de las mujeres y el 30% de los hombres. Aunque no se deben descartar los factores ambientales en los estudios.

La influencia de las variables hormonales y epigenéticas

- **Las diferencias entre la orientación sexual hetero y homo, son resultado de factores ambientales, como exposición prenatal a hormonas, inmunización materna progresiva o inestabilidad en el desarrollo cerebral.**
- **En mamíferos no humanos**, las hormonas prenatales y perinatales determinan la conducta sexual.
- **En humanos**, los datos provienen de la clínica, de los **TDS (Trastornos del Desarrollo Social)** y de accidentes de ablación del pene, donde se educaba a los niños como niñas a mediados del siglo pasado, ya que John Money de la Hopkins University consideró que los bebés nacían psicosexualmente indiferenciados. Pero estos niños que perdían el pene accidentalmente y eran educados como niñas, al llegar a la pubertad se reconocían como hombres, lo que les causaba graves problemas (el caso más famoso de John Money, el de John/Joan, tuvo que tratarse con andrógenos y faloplastia de adulto y se suicidó a los 38 años).
- **La inmensa mayoría de las personas homos no presentan TDS.**

Modelos animales de la orientación sexual

En la literatura científica se registran especies que cortejan, montan y tienen contacto genital con miembros de su mismo sexo. Aun así, son muy pocas especies las que lo hacen. Es muy fácil antropomorfizar la conducta de otros animales, pero examinando cuidadosamente los trabajos publicados, las relaciones homosexuales en otras especies son prácticamente anecdóticas.

Vasey propone los siguientes criterios para determinar si dos miembros de una especie se relacionan con otro miembro de su mismo sexo:

- a) Hacer un test en el que el individuo escoja entre macho y hembra, cuando se presentan simultáneamente, y que sean sexualmente proceptivos
- b) Una vez escogida la pareja, observar que haya interacción sexual
- c) Observar que la conducta desplegada sea realmente sexual y no de otro tipo

Se ha estudiado el caso de la oveja. Los machos orientados sexualmente hacia otros machos muestran que no han sido expuestos a una suficiencia de andrógenos durante la gestación.

Los fenómenos que pueden producir una variación a la exposición de andrógenos prenatales son:

- ✓ **El estrés maternal**, que feminiza y desmasculiniza, sobre todo durante el tercer trimestre. No afecta al desarrollo de los genitales, pero el núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica se feminiza. Esto se debe a un incremento moderado de hormonas de la corteza suprarrenal durante el embarazo, que impide temporalmente la formación de testosterona en el feto.
- ✓ **La exposición a la nicotina** incrementa la probabilidad de conducta homosexual en hijas si ocurrió en el primer trimestre y junto al estrés en el segundo trimestre.
- ✓ **El EON (efecto del orden de nacimiento) se ha estudiado, observando que los hombres homosexuales son los más jóvenes entre hermanos.** La probabilidad de ser homosexual incrementa con el número de hermanos mayores.
- ✓ **Recientemente se ha propuesto una hipótesis epigenética que conjuga los hallazgos genéticos y hormonales**

Fenotipos cerebrales asociados con la orientación sexual

- ✓ **Estudios histológicos *post mortem*:** se han enfocado en comparar los núcleos del hipotálamo que presentan dimorfismo sexual. La hipótesis es que estos núcleos estarían feminizados, lo que sólo se observa en el NIHA-3, que en hombres heteros tiene mayor volumen que en mujeres y hombres homos.
- ✓ **Estudios de neuroimagen:** en estudios de activación cerebral inducida por estímulos eróticos, hay contradicciones, ya que unos indican que en hombres homosexuales y heterosexuales se activan diferentes regiones y otros que si son estímulos eróticos de su orientación sexual se activan las mismas. Se puede confundir la activación general con la propiamente erótica.

• 10.1. CONDUCTA PARENTAL

- **La conducta parental** es la dirigida a cuidar a las crías para la supervivencia de las mismas, ya sea maternal, paternal o alop parental (parientes próximos). Las conductas parentales son dimorfas.
- Se creía que en la rata la conducta maternal era guiada por las hormonas, mientras en primates y humanos era aprendida. Pero recientemente se ha constatado que **las hormonas influyen en los aspectos motivacionales, por lo que la conducta maternal ha de tener una cierta dependencia hormonal.** Aunque se observan diferencias entre especies e individuos.



10.1.1. Estudios en roedores

La gestación de la rata dura 21 días. En la última semana ya comienza a mostrar conducta maternal debido a las modificaciones hormonales.

El hecho físico del parto no es necesario para la conducta maternal, pero sí los cambios hormonales.

Estradiol

- ✓ Durante la gestación hay un incremento paulatino de estradiol y una caída brusca de progesterona justo antes del parto.
- ✓ El estradiol induce la conducta maternal, donde la rata comienza a construir el nido. Si se inyecta estradiol a ratas nulíparas se induce la conducta maternal.

La progesterona

- Aumento en la primera semana de gestación
- Decae alrededor del día 19
- Mantiene la gestación, pero es necesaria su caída para que se inicie la conducta maternal y la lactancia

La prolactina

- Secretada por la adenohipófisis. Contribuye, junto con la luteotropina decidual (producida por el endometrio, la decidua durante la gestación) y los factores lactógenos I y II producidos por la placenta, a que el cuerpo lúteo mantenga la esteroidogénesis. Preparan las mamas para la lactancia.
- Presenta niveles bajos durante la gestación, pero se incrementa en el parto.
- Mantiene la producción de leche
- Influye sobre el cuerpo lúteo para la producción de progesterona
- Está regulada por la succión de la mama por parte de la cría
- Los niveles decrecen en la segunda semana de lactancia hasta que la hembra recupera los ciclos estrales
- Actúa sobre las neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato del hipotálamo
- Facilita la acción del estradiol en la conducta maternal

La oxitocina

- ✓ Aumenta durante la gestación y alcanza el máximo en el parto
- ✓ Durante la lactancia se producen picos de oxitocina
- ✓ Participa en promover la conducta maternal, aunque no se necesita en su mantenimiento.

Los **glucocorticoides** pueden promover o inhibir la conducta maternal, dependiendo del estado reproductor de la hembra.

10.1.2. Estudios en primates y humanos

En primates, tanto las hembras prepuberales, las nulíparas, las ovariectomizadas y las menopáusicas, muestran interés por las crías. **En nuestra especie**, ambos sexos realizan conductas maternas y paternas, independiente al estado hormonal.

Las hormonas modulan la motivación pero no son necesarias para la expresión de conductas parentales en primates y humanos. Durante la gestación, aumentan la motivación de las hembras por las crías.

Los resultados disponibles sugieren que estrógenos y progesterona influyen antes del parto, pero es dudoso que lo hagan tras el parto.

Se ha asociado el desarrollo del apego entre madre y recién nacido con un incremento paulatino del cociente **estradiol/progesterona** durante la gestación.

La prolactina y las hormonas lactogénicas de la placenta actúan sobre el cerebro y la motivación maternal. La concentración de prolactina está elevada en los padres de las especies en las que el macho colabora con la crianza (biparentales). Además, la prolactina correlaciona con la capacidad de respuesta a las crías.

En nuestra especie, los padres y las madres tuvieron concentraciones altas de prolactina antes del parto, y bajas después, al ser expuestos a señales de los recién nacidos. Los padres más identificados físicamente con el embarazo de su mujer tuvieron mayores niveles de prolactina y menores de testosterona.

La oxitocina, cuando actúa de manera intrecerebral es un neuromodulador de la creación de vínculos sociales y de pareja, y reduce la ansiedad. La circulante (que no atraviesa la barrera hematoencefálica), es difícil que exprese influencia sobre la conducta maternal de manera directa. Las mujeres en las que la concentración de oxitocina aumentó a lo largo del embarazo, mostraron más apego al recién nacido.

Las relaciones entre **cortisol** y conducta maternal son complejas, ya que pueden correlacionar negativa o positivamente, según la especie y la edad o las circunstancias .

102. Mecanismos cerebrales de la conducta maternal

10.2.1. Información sensorial

En las ratas, una madre es capaz de reconocer a las crías por los ultrasonidos que estas emiten. Aunque se combine ceguera y sordera, las madres de rata pueden sacar a sus crías adelante, ya que desarrollan estrategias para ello.

El SV está implicado en el control de la conducta maternal.

Se ha constatado que la información olfativa juega una función importante en la relación de ratas macho y hembra con crías que no son propias.

La vista, el oído y el olfato, guían a la madre hacia las crías, hasta que entra en juego la información táctil (amamantamiento, limpieza). Estas sensaciones las recoge la rama infraorbital del nervio trigémino que inerva la región del hocico y alrededores. Además, la madre necesita un número importante de crías contra su vientre para que las amamante (si son pocas no lo hace), lo que indica la importancia de la estimulación táctil.

10.2.2. Mecanismos cerebrales

Se sabe que **el área preóptica medial** está relacionada con la conducta maternal.

La **región ventral del núcleo de la estría terminal** también se considera facilitadora de la conducta maternal. Una lesión en esta zona hace que las madres padezcan un déficit para recoger a las crías, entre otros aspectos.

El área preóptica medial y el núcleo de la estría terminal tienen receptores para estrógenos, progesterona, prolactina y oxitocina.

10.3. Conducta paternal

En el 5% de los mamíferos, los padres participan del cuidado de las crías.

La transición de no paternal a paternal está ligada a la cópula y cohabitación. Si se compara la expresión de Fos en los nuevos padres con machos vírgenes sin familia, los nuevos padres muestran un aumento significativo en el área preóptica medial, el núcleo de la estría terminal (región medial posterior) y la amígdala medial, al exponerse a una cría.

En humanos, las mujeres muestran desactivación en la corteza anterior del cíngulo ante las risas y los llantos de niños, sean o no madres, pero no ocurre a los hombres.

La experiencia de la paternidad se reflejó en la amígdala. Tanto padres como madres presentan mayor activación de esta ante llantos o gritos de niños. Lo que indica que la experiencia parental modula la respuesta cerebral a las vocalizaciones de manera dimorfa.

Tanto los padres como las madres, activan algunas regiones (frontales, temporales y parietales) ante vídeos de sus hijos, pero no ante vídeos de otros niños. Estas respuestas están ligadas a la sensibilidad del padre, la reciprocidad entre padre-hijo y la testosterona.