

BASES BIOLÓGICAS DE LA INTERSEXUALIDAD Y TRANSEXUALIDAD

RESUMEN

El sexo constituye una de las variables epidemiológicas más importantes, de hecho el NIH (National Institutes of Health) en 2014 incluyó en sus nuevas políticas la necesidad de una representación igualitaria de sexos en estudios preclínicos (1). Existe evidencia científica de que las variaciones en las concentraciones de hormonas sexuales circulantes están relacionadas con el desarrollo cerebral, la susceptibilidad a sufrir determinadas enfermedades, la respuesta a ciertos tratamientos farmacológicos y el fenotipo sexual (2). El objetivo de este TFG (Trabajo de Fin de Grado) es revisar el proceso de diferenciación sexual y de identificación sexual cerebral incluyendo tanto el dimorfismo sexual como sus posibles variaciones (estados intersexuales y transexualidad). Esta revisión plantea exponer nuevas fronteras de conocimiento y las bases del manejo médico de los estados intersexuales.

INTRODUCCIÓN. CONCEPTOS PREVIOS. (5)

Sexo cromosómico: definido por la presencia de cromosomas sexuales: XY en el hombre y XX en la mujer.

Sexo genético: viene determinado por la presencia/ausencia del gen SRY (sex-determining region Y).

Sexo gonadal: depende de la presencia de testículos u ovarios.

Sexo fenotípico o anatómico: determinado por los caracteres sexuales primarios (características del aparato reproductor es decir el sexo genital) y secundarios (signos físicos y fisiológicos, no relacionados con el aparato reproductor, de madurez sexual que distinguen los dos sexos de una especie).

Identidad de género o identificación sexual cerebral: consiste en el sentimiento subjetivo de ser hombre o mujer y que habitualmente se establece a los 2 años de edad.

Rol de género: se refiere a las actitudes asignadas a cada género en cada grupo social.

Orientación sexual: atracción sexual por individuos del sexo opuesto, del

mismo sexo o de ambos. En los artículos revisados la orientación sexual se establece respecto al sexo fenotípico, pero hay autores que consideran que debería referirse a la identidad de género.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un TFG de revisión bibliográfica en el que hay dos partes diferenciadas por un lado se ha efectuado una revisión bibliográfica en la principal fuente y base de datos biomédicas: Pubmed. Se han aceptado los artículos más relevantes publicados entre 2011 -2016 sobre las bases biológicas de la transexualidad e intersexualidad constituyendo los fundamentos teóricos y las fronteras actuales de investigación. Por otro lado se ha efectuado una búsqueda en bases de datos españolas (revistas médicas) para conocer el manejo actual de la transexualidad y la intersexualidad en nuestro medio, aceptando los artículos más relevantes publicados entre 2004-2016.

RESULTADOS

Desarrollo fenotípico masculino y femenino

Los cromosomas sexuales determinan el fenotipo de las gónadas, y éstas a su vez son responsables de la producción de la mayoría de las hormonas sexuales. Variaciones en la concentración de hormonas sexuales circulantes están relacionadas con el desarrollo cerebral, la susceptibilidad a sufrir determinadas enfermedades, la respuesta a tratamientos farmacológicos y fenotipo sexual (2). No obstante, hay dimorfismos sexuales que dependen exclusivamente de factores cromosómicos (*ver apartado perspectiva global de las diferencias sexuales*). En los machos la presencia de la proteína TDF (Testis-determining factor), codificada por el gen SRY, determina la producción temprana de andrógenos, responsables últimos de la diferenciación sexual corporal y cerebral masculina. En las hembras la ausencia precoz de andrógenos junto con la presencia de estrógenos da lugar a una diferenciación sexual corporal y cerebral femenina. En el cromosoma X existe una región llamada DSS (Dosage sensitive Sex Reversal) que contiene el gen DAX-1 que se expresa en hipotálamo, hipófisis, glándulas suprarrenales y gónadas en

desarrollo. Se propuso inicialmente que este locus regularía la diferenciación ovárica, pero su duplicación en individuos 46 XY impedía la diferenciación testicular normal a pesar de tener el gen SRY normal. Actualmente se propone que DAX-1 tendría un papel represor en la expresión de genes masculinizantes de la gónada bipotencial, y que su efecto es suprimido por el gen SRY. (3)

El testículo secreta andrógenos responsables de la diferenciación de los conductos genitales masculinos (Wolf) y el factor mülleriano inhibidor (FMI) que suprime el desarrollo de los conductos genitales femeninos (Müller). Por otra parte, en ausencia de andrógenos y FMI se desarrollan los conductos de Müller.

Si nos fijamos en el desarrollo embriológico del aparato genital (*Ver figura 1 en anexos*) nos daremos cuenta de que los genitales masculinos y femeninos tienen el mismo origen (gónada bipotencial) y estructura, y solo difieren en tamaño, forma y localización (4). En este contexto es fácil entender la existencia de estados intersexuales. Pero, ¿qué entendemos por estados intersexuales? Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) constituyen un amplio abanico de alteraciones en alguna de las etapas del desarrollo fetal imprescindibles para el desarrollo del sexo genético, del sexo gonadal y/o del sexo genital. Cuando estas alteraciones comportan una diferenciación genital externa ambigua o discordante con el sexo genético o gonadal se denominan estados intersexuales (*Ver tablas 1 y 2*).

Alteraciones en la diferenciación sexual (estados intersexuales)

La determinación del sexo cromosómico y genético tiene lugar en el momento de la fecundación, mientras que la diferenciación de los sexos gonadal y genital ocurre durante periodos críticos de la vida fetal (3). Cada etapa presenta posibles anomalías que pueden alterar a todos o alguno de los 3 niveles de diferenciación dando lugar a las llamadas anomalías de la diferenciación sexual cuyas características quedan resumidas en las tablas 1 y 2, en las que se analiza el tipo de ADS (disgenesia gonadal o alteración en la diferenciación genital masculina o femenina) el tipo de gónadas y hormonas que producen, que van a determinar a su vez los genitales externos (OGI) e internos (OGE).

La etiología de las ADS es genética y monogénica en su mayor proporción, habiéndose clonado y descrito unos 32-40 genes necesarios para una normal diferenciación femenina o masculina. (3)

Disgenesias gonadales

Las alteraciones del sexo cromosómico (cariotipo alterado) dan lugar a una alteración a nivel gonadal acompañadas o no de alteración en la diferenciación genital (interna y/o externa).

DISGENESIAS GONADALES	GÓNADAS	HORMONAS GONADALES	OGI	OGE
AGONADISMO (46XX, 46XY)	No hay	No hay	Femeninos	Femeninos (infantilismo sexual en la pubertad)
SD TURNER (46 X0, 46XX/45X)	Cintillas gonadales	No hay	Femeninos	Femeninos (infantilismo sexual en la pubertad)
DISGENESIA GONADAL PURA (46XX, 46XY) ¹	Cintillas gonadales	No hay	Femeninos	Femeninos
DISGENESIA GONADAL MIXTA (45X/46XY, 45X/47XYY, 46XY/XYY)	Cintillas gonadales	FMI Testosterona normal	Femeninos Teste	Masculinización (según niveles de testosterona)
ANOMALÍAS ESTRUCTURALES DEL CROMOSOMA X	Cintillas gonadales	No hay	Femeninos	Femeninos
SD KLINEFELTER (47 XXY)	Hialinización de túbulo seminíferos por los estrógenos	↓ Testosterona	Masculinos	Ginecomastia, testículos y pene pequeños.

Tabla 1. Clasificación de las disgenesias gonadales. Elaboración propia a partir de (5) (3).

¹ Síndrome de Swyer: cambio de Pro-Leu en SRY.

Alteraciones en la diferenciación genital (ADG)

Cuando la diferenciación cromosómica (cariotipo normal) y gonadal es correcta pero la genital es ambigua o discordante con el sexo genético y gonadal, se trata de un pseudohermafroditismo, que se denominará femenino o masculino según los sexos genético y gonadal.

ADG	GÓNADAS	HORMONAS	OGI	OGE
PSEUDOHERMAFRODITISMO FEMENINO (46XX)				
HSC ³ HIPERANGROGENISMO MATERNO DÉFICIT DE 5α REDUCTASA	Ovarios	No FMI No testosterona No DHT	Femeninos	Virilización
PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO (46 XY)				
ALTERACIÓN MOLECULAR LH	Testes	↓ Testosterona	Masculinización deficiente	Feminización
AUSENCIA DE CÉLULAS DE LEYDIG ² O ALT EN RLH	Testes	No testosterona FMI	Feminización	Feminización
DEFECTO EN FMI	Testes	Testosterona normal; alteraciones en los receptores)	Útero, trompas, 1/3 superior de la vagina Criptorquidia	Masculinos
INSENSIBILIDAD ANDRÓGENOS ⁴	Testes No ovarios	Testosterona normal ↑ LH	Ausencia de útero, trompas, 2/3 sup vagina	Femeninos
DEFECTO REDUCTASA 5α	Testes	Testosterona normal ↓ DHT	Masculinos	Hipospadias perineal + vagina ciega. Pubertad: desarrollo del pene.

Tabla 2. Clasificación de las alteraciones en la diferenciación genital (ADG). Elaboración propia a partir de (5) (3)

² HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

³ Maduración tardía de las células de Leydig: no existe virilización posnatal correcta pero posnatalmente la testosterona es normal y la respuesta periférica a la misma también.

⁴ Dentro de la insensibilidad (resistencia) a los andrógenos diferenciamos:

- Feminización testicular total: Síndrome de Morris
- Feminización testicular parcial: Síndrome de Reifenstein

Malformaciones del aparato genital

Existen una serie de malformaciones del aparato genital cuyo fenotipo puede ser o no un estado intersexual pudiéndose considerar como una ADS. Destacan fundamentalmente el hipospadias, la criptorquidia, la extrofia de cloaca y el síndrome de Rokitansky:

Hipospadias

Se trata de una malformación genital masculina constituida por tres elementos: malposición de la uretra (cara dorsal), chorda y piel prepucial redundante. Se distinguen hipospadias asociado o no a ADS. Dentro de las causas del hipospadias no asociado a ADS nos encontramos con causas endocrinas (disminución de la respuesta a la HCG que provoca una maduración tardía del tallo hipotálamo-hipofisario, HCG insuficiente en embarazo gemelar, ingesta de productos con progesterona) y causas genéticas (asociación familiar con herencia poligénica) que nos habla de la influencia de otros factores hormonales (HCG, progesterona) y genéticos (herencia poligénica) en la diferenciación sexual. (6)

Extrofia de cloaca

Se trata de una malformación en la que la vejiga y la unión ileocecal están abiertas en el abdomen inferior junto con la uretra (e introito vaginal) de ahí el nombre de cloaca y que además se asocia a onfalocele, ano imperforado y defectos espinales complejos. Se trata de una patología que requiere una reparación quirúrgica completa del defecto y una reconstrucción genital:

En niñas: pueden asociar duplicación de conductos müllerianos y vagina. Mientras que en niños: el pene se halla habitualmente separado entre las mitades derecha e izquierda con el escroto o los labios adyacentes. Ocasionalmente, el pene se halla también en la línea media pero de tamaño disminuido y con cuerpos cavernosos muy pequeños, de forma que dada la complejidad quirúrgica de mantener el sexo masculino, en algunos casos se ha optado por una reasignación a género femenino. Es este un manejo insatisfactorio porque la identificación sexual cerebral depende en gran medida de la impregnación de hormonas sexuales durante el desarrollo prenatal. Por tanto el manejo actual es el mantenimiento del sexo cromosómico gracias al avance de las técnicas quirúrgicas. (6)

Criptorquidia

La criptorquidia se define como la ausencia de al menos uno de los testículos en el escroto, y puede ser unilateral o bilateral. Puede aparecer aisladamente,

asociada a otras anomalías congénitas, o ser signo de endocrinopatías o de alteraciones cromosómicas o alteraciones del desarrollo sexual. Algunos autores la consideran parte del llamado síndrome de disgenesia testicular, que incluye además hipospadias, infertilidad y cáncer testicular, asociados a una alteración del desarrollo embrionario de las células germinales, de Leydig y de Sertoli. (6)

Síndrome de Rokitansky

Se trata de un cuadro de etiología desconocida caracterizado por una detención en el desarrollo de los conductos de Müller. Las pacientes tienen cariotipo 46XX, con función ovárica normal pero con ausencia de útero (puede haber un tracto fibroso) y trompas y presentan vagina incompleta (solo existe el tercio inferior que depende del seno urogenital). Puede asociarse a malformaciones del sistema urinario, cardíacas y esqueléticas. Clínicamente tienen un desarrollo sexual normal con amenorrea primaria, de manera que hay que efectuar el diagnóstico diferencial con estados intersexuales. (5).

Repercusión global del dimorfismo sexual

Una vez visto el proceso de diferenciación sexual y sus posibles variaciones debemos dar un paso más allá y analizar el dimorfismo sexual entendiéndolo como las diferencias sexuales fenotípicas de un genotipo diferente. Es decir ¿qué diferencias imprime ser macho o hembra fuera de los caracteres sexuales primarios y secundarios?

La mayoría de estudios sobre la diferenciación sexual se centran en las gónadas y el cerebro, ignorando el resto del cuerpo. Hay evidencias de que todo el cuerpo se diferencia sexualmente (*Ver tablas 3 y 4*). (7)

De forma que las diferencias sexuales en tejidos periféricos afectan al dimorfismo sexual cerebral; porque los cerebros de hombres y mujeres operan en cuerpos diferentes las diferencias sexuales son requeridas para funcionar de forma similar en ambos sexos. (7)

ÓRGANO	EVIDENCIA	MECANISMO	EXPRESIÓN
VISCERAS PÉLVICAS	Diferente inervación, estructura, tamaño vesical e uretral.	Hormonas gonadales	Enuresis nocturna
	Mayor tamaño del núcleo ventral espinal encargado de inervar el músculo bulbocavernoso	Hormonas gonadales	Comportamiento sexual masculino.
TEJIDO ADIPOSO	Distribución androide	Hormonas gonadales Cr. sexuales	Menor proporción de grasa
PLACENTA	Fetos machos cuyas madres son sometidas a estrés responden peor.	Aumento de Il-6,11l-1 β en placentas masculinas (células masculinas)	Anhedonia.
MÚSCULOS	Masa muscular más grande	Hormonas gonadales	Antropología cultural: cómo condicionan las características morfológicas*
DENTADURA	Mayor tamaño	Hormonas gonadales	Idem

Tabla 3. Dimorfismo sexual corporal en machos. Elaboración propia a partir de (7)

*Las características fenotípicas determinan parte del comportamiento, a ello debemos sumar el hecho de que ser categorizado como hombre o mujer y los roles asignados a cada género tiene consecuencias a nivel cerebral.

ÓRGANO	EVIDENCIA	MECANISMO	EXPRESIÓN
TEJIDO ADIPOSO	Distribución ginecoide	Hormonas gonadales	Mayor proporción de grasa (maternidad)
HÍGADO	Distinta metabolización de fármacos (farmacocinética y farmacodinamia)	Hormonas gonadales	Mayor frecuencia de reacciones adversas (zolpidem y zopiclona). Es necesaria una distinta dosificación por sexos.
SISTEMA INMUNE	Mayor respuesta inmune ante tumores e infecciones	Hormonas gonadales: efecto inmunomodulador. (El cerebro utiliza señales inmunes en procesos de diferenciación sexual)	Enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en mujeres ej.LES (9:1).

RIÑÓN	Mayor cantidad de receptores V2	Cr. sexuales (inactivación no completa del X)	Mayor tendencia a hiponatremia
SISTEMA SENSORIAL	Mayor densidad de papilas fungiformes	Hormonas gonadales	Mayor sensibilidad lingual
	Mayor número de fotopigmentos retinianos	Cr. sexuales: inactivación incompleta del X	Distinción de mayor número de colores
	Vía olfatoria	Cr. sexuales (persiste en animales gonadectomizados)	Comportamiento sexual (feromonas)

Tabla 4. Dimorfismo sexual corporal en hembras. Elaboración propia a partir de (7)

Todas estas diferencias sexuales llevan al desarrollo del concepto SEXOMA que es el conjunto de diferencias sexuales y vías moduladoras de las mismas que operan conformando una red biológica sobre la que el ambiente ejerce una importante influencia.(7)

Dimorfismo sexual cerebral: mosaico cerebral humano

El estudio del dimorfismo sexual cerebral resulta de importancia vital. Como explicaremos más adelante es fundamental conocer la identificación sexual cerebral para hacer un correcto manejo de los estados intersexuales, y es la identidad sexual cerebral la que nos va a permitir definir la transexualidad. Es importante no confundir conceptos: a nivel cerebral algunas de las diferencias comportamentales tienen su origen en la cultura y en las normas sociales, mientras que los dimorfismos sexuales surgen porque el cerebro de hombres y mujeres difiere en algunos aspectos jugando un papel fundamental las hormonas sexuales. El cerebro es un conjunto de múltiples interacciones de grupos celulares que están sujetos a factores internos y externos sobre todo en cuanto a modulación hormonal se refiere. Resulta casi imposible que exista una uniforme masculinización o feminización cerebral. Aunque hay áreas en el cerebro que están más feminizadas en las mujeres y otras más masculinizadas en los hombres (dimorfismos sexuales cerebrales claros), (8) (9) debemos entender el cerebro como una mezcla de grados de masculinización en unas áreas y feminización en otras, considerándolo hoy

como un mosaico funcional (*ver figura 2 en anexos*) (10). Es decir cuando analizamos la estructura y la funcionalidad cerebral y los aspectos comportamentales nos encontramos con un solapamiento entre las características propias del sexo masculino y femenino, esto concuerda con estudios que demuestran que los humanos poseen características psicológicas (rasgos de personalidad, actitud, intereses y comportamientos) tanto femeninas como masculinas según la cultura occidental.

Desde una óptica evolucionista, la existencia de un mosaico de feminización/masculinización tiene sentido porque provee a los organismos de una mayor variabilidad y adaptabilidad a distintos ambientes. (9)

No hay que olvidar que el cerebro humano es plástico de forma que algunos circuitos cerebrales relacionados con la diferenciación sexual son maleables. Prenatalmente es de vital importancia la impregnación hormonal cerebral para la masculinización/feminización cerebral pero también a lo largo de la vida las experiencias vitales y el ambiente producen cambios hormonales con su expresión a nivel cerebral. (9)

A la hora de interpretar experimentos hay que tener en cuenta que el proceso de masculinización cerebral de roedores (modelos clásicos en el estudio del sistema nervioso) no es extrapolable al 100% a humanos pues la masculinización en humanos está mediada por andrógenos y en roedores por estrógenos. (2)

En la *tabla 5* se exponen las principales diferencias sexuales cerebrales que deben correlacionarse anatómicamente con la *figura 3*.

CEREBRO	MACHO	HEMBRA	EXPLICACIÓN
SDN del POH (área preóptica hipotalámica) ¹	La castración tras el nacimiento produce un aumento de las espinas en SDN y adquieren la capacidad de producción de LH (disminuye SDN). PA rápidos antes de la actividad sexual que disminuyen al contactar con la hembra y aparearse.	La administración de testosterona provoca una disminución de las espinas en SDN y disminución de LH (aumenta SDN). PA comienzan al principio del apareamiento y continúan durante el coito.	El SDN es crucial en el comportamiento sexual. Diferente comportamiento sexual mediado por el hipotálamo.

NÚCLEO POSTERODORSAL DE LA AMIGADALA CEREBRAL	Mayor tamaño Si castramos a un macho estos efectos revierten.	Menor tamaño Si tratamos con andrógenos a una hembra estos efectos revierten.	La amígdala está relacionada con el procesamiento y almacenado de memorias emocionales
INAH (núcleo intersticial del hipotálamo anterior) ²	INAH 1, 2 mayor tamaño.	INAH 2 aumenta en mujeres en edad reproductiva	Cambios de tamaño relacionados con los niveles de hormonas gonadales.

Tabla 5. Estudios de dimorfismo sexual cerebral en roedores y humanos. Elaboración propia a partir de (2) (9) (8)

¹ En humanos el SDN (sexually dimorphic nucleus) de los roedores localizado en el POH se conoce con el nombre de núcleo intersticial del hipotálamo anterior (INAH- 1). Se han descrito también los núcleos INAH 2 y 4 como regiones dimórficas.

² Se ha registrado dimorfismo en el INAH-3 en relación con la preferencia sexual: el INAH-3 es mayor en hombres heterosexuales comparado con hombres homosexuales y mujeres. En esta línea de investigación también se ha documentado que diferencias de tamaño en el núcleo supraquiasmático hipotalámico y del lecho de la estría terminal están relacionadas con la identificación de género y la orientación sexual.

Podemos concluir que la región del cerebro donde asienta el dimorfismo sexual más claro es el área hipotalámica anterior que gobierna el comportamiento reproductivo (2). (Ver figura 3 en anexos)

Una vez vistos los cambios estructurales que conforman el dimorfismo sexual cerebral, cabe añadir que también se han documentado diferencias funcionales en machos y hembras: las hembras obtienen de promedio mejores resultados en test de lenguaje lo que concuerda con la menor presencia de afasia tras daño en el hemisferio izquierdo respecto a los machos. Si realizamos test de orientación viso-espacial los machos obtienen mejores resultados porque desarrollan antes la lateralización de habilidades visoespaciales.(8)

Hemos definido los dimorfismos sexuales como las diferencias sexuales fenotípicas resultantes de la expresión de un genotipo masculino o femenino y podemos preguntarnos si en este contexto tiene cabida la epigenética, es decir, si hay fenómenos que sin modificar la secuencia de DNA modifican la expresión de ese genotipo y son el origen de dimorfismos sexuales.

Papel de la epigenética en el dimorfismo sexual cerebral

Partimos de 2 ideas:

- En el desarrollo embrionario (día 18) la testosterona es responsable de la masculinización cerebral. Sin embargo es muy complejo masculinizar fetos femeninos con esteroides exógenos ¿POR QUÉ? Una posibilidad es que exista una marca epigenética diferente en machos y hembras. De hecho si damos testosterona a una mujer aumentará su libido, agresividad y vello pero no se sentirá un hombre. (1)
- Se ha descrito la inhibición epigenética de enzimas y cofactores que pueden influir en la existencia de dimorfismos sexuales y comportamentales.(1)

La regulación epigenética nos confirma que el sexo gonadal y cerebral son coordinados independientemente del sexo genético (cromosómico), y además la maleabilidad epigenética puede contribuir a una discordancia entre el sexo cromosómico, identidad de género y orientación sexual. (1)

Mecanismos epigenéticos implicados en el dimorfismo sexual cerebral:

MECANISMO	DIFERENCIAS	EXPRESIÓN
MODIFICACIÓN DE HISTONAS	Núcleo del lecho de la estría terminal es de mayor tamaño en varones por la presencia de un grupo celular dependiente de esteroides cuya regulación depende de la acetilación de histonas. Las desacetilasas de histonas son más frecuentes en varones	Masculinización del comportamiento sexual
MODIFICACIÓN DE DNA	Metilación de residuos de citosinas del promotor del gen del receptor de GC (glucocorticoides) en hipocampo	Intensidad de cuidados maternos por las hembras
	Silenciamiento de MeCP2 (proteína metiladora del DNA)	Comportamiento social. Mutado en el Sd. Rett.
	POH y cuerpo estriado: el número de genes metilados varía según sexo y edad: las hembras tienen mayor nivel de metilación (la metilación inhibe la masculinización).	Hembras tratadas con inhibidor de DNMT (DNA methyltransferase) en periodo neonatal, presentaron masculinización en la edad adulta (patrón sináptico masculino y comportamiento sexual masculino).
	Pérdida de inhibición de la actividad de DNMT mediada por estradiol.	No se produce masculinización cerebral en hembras.

MICRO RNAs	Diferencias en mRNA están mediadas por esteroides sexuales (1/2) y Cr. sexuales (1/3)	mRNA en el giro dentado hipocampal (10 más en hembras) relacionados con la génesis celular y diferenciación neural
------------	---	--

Tabla 6. Mecanismos epigenéticos implicados en el dimorfismo sexual. Elaboración propia a partir de (1).

Diferencias cerebrales en individuos transexuales (11)

La identidad sexual o identidad de género es un tipo de dimorfismo sexual cerebral que suele estar acorde con el sexo genotípico, gonadal y sexual. Pero esto no siempre es así; la transexualidad es la discordancia entre la diferenciación gonadal y la diferenciación sexual cerebral (11), debida a factores genéticos (pej: genes que codifican el receptor estrogénico B) y hormonales (18). La transexualidad constituye por tanto un modelo de estudio idóneo para conocer las bases biológicas sobre las que se sustenta la identidad de género.

En el DSM-V se ha eliminado el trastorno de identidad de género o transexualidad, que sin embargo sigue vigente en la CIE-10. Otro concepto distinto que recoge el DSM-V es la disforia de género (GD), que no se considera una parafilia o una disfunción sexual (12) y cuyo diagnóstico es fundamental para optar a la terapia hormonal como parte de la reasignación de género. (13)

Para el estudio de las diferencias sexuales en individuos transexuales partimos de las siguientes premisas:

- Los individuos transexuales son excelentes modelos para el conocimiento del proceso de identificación sexual cerebral.
- La transexualidad puede ocurrir en el contexto de estados intersexuales pero no está claro si es una asociación estadística o por el contrario hay una relación de causalidad (19) (20) (21)

Es muy importante diferenciar:

- Cambio de hombre a mujer (MtF) y de mujer a hombre (FtM).
- Tratamiento/No tratamiento hormonal. Hacer esta categorización dicotómica

resulta de gran importancia para diferenciar los cambios cerebrales producidos por el tratamiento hormonal de los que están presentes en el individuo transexual per se.

A continuación se exponen las diferencias encontradas en el cerebro de individuos transexuales en cuanto a conectividad cerebral (anatómica y funcional) así como la influencia hormonal sobre los mismos.

A. Morfología cerebral (22) (23) (24) (25)

Es importante destacar que la mayoría de las diferencias estructurales entre transexuales y sujetos control dependen en mayor medida del sexo cromosómico (inducidos hormonalmente) que de la identidad de género. (Ver figuras 4 y 5 en anexos).

	FtM vs mujeres	MtF vs hombres
Sustancia blanca (DW-MRI)	Mayor tamaño	Menor tamaño
Espesor cortical	Menor >temporo-parietal (no indica masculinización)	Mayor >orbito-frontal, insular, occipital medial (indica feminización)

Tabla 7. Morfología cerebral en individuos transexuales. Elaboración propia a partir de (11)

El cerebro de los sujetos transexuales MtF y FtM no está enteramente feminizado/falta de masculinización o masculinizado/falta de feminización sino que esas diferencias son parciales (10). Los estudios se ven limitados en su interpretación por la influencia de la terapia hormonal y de la orientación sexual predominantemente homosexual (respecto al sexo cromosómico/gonadal). Por tanto no es posible definir un marcador neuroanatómico para la transexualidad ni para la GD, que por tanto deben reconocerse fenotípicamente. (Ver criterios de definición de transexualidad en anexos).

B. EEG, estudios de imagen molecular y metabólicos

Un patrón EEG atípico bitemporal aparece de forma más frecuente en sujetos FtM y está relacionado con transexualidad a edades más tempranas. Sin embargo no es específico pues aparece también en HTA, epilepsia. Por su parte los sujetos MtF muestran un patrón similar al de las mujeres (aumento de ondas β y γ en hemisferio derecho, corteza cerebral orbitofrontal y temporal.) (26)

Un estudio de la distribución de transportadores de 5-HT con PET muestra una feminización del córtex cingulado (unión de señales de emociones negativas y control cognitivo) en sujetos MtF. (27)

El análisis del flujo sanguíneo cerebral a través de SPECT en sujetos FtM y mujeres control ante la estimulación visual con imágenes eróticas, muestra un aumento en la ínsula derecha y córtex cingular derecho, que actúan conjuntamente en la respuesta sexual. (28)

c. **Neuroimagen funcional**

PET:

- Diferente respuesta ante andrógenos inhalados: los sujetos MtF presentan patrones de activación cerebral eran similares a los de mujeres heterosexuales y diferente a los de hombres (los autores lo relacionan con el núcleo de la estría terminal en ratones). (29)
- Existen diferencias en la diferenciación de vías neurales en adolescentes con GD sin tratamiento hormonal e independientemente de la orientación sexual. (11)

RM funcional:

- La respuesta a la estimulación con películas eróticas muestra una activación específica talámica, amigdalar y de las cortezas insular y orbitofrontal en hombres, mientras que en mujeres y sujetos MtF no hay un patrón específico. (30)
- El análisis del patrón de activación neural durante la percepción de voces masculinas, femeninas y ambiguas sugiere que en sujetos MtF hay una pérdida de la identificación con el sexo genital. (31)

d. **Conectividad estructural y funcional**

Las mujeres y los sujetos MtF en estudio de DWI, tienen mejor conectividad interhemisférica entre el sistema subcortical/límbico y la corteza cerebral, frente a los hombres que tienen mejor conectividad intrahemisférica. (32) (*Ver figura 6 en anexos y explicación sobre técnicas novedosas*).

La actividad intrínseca cerebral medida con rsfMRI varía con la edad, orientación sexual y presumiblemente con el género y concentraciones hormonales. (11) En individuos transexuales la representación cortical corporal está más conectada con áreas sensoriomotoras mostrando un patrón diferente en el lóbulo parietal-superior encargado de la integración sensoriomotora y la percepción corporal. Esto puede explicar que exista una percepción incongruente del propio cuerpo (11).

E. Influencias hormonales en la estructura y función cerebral

La transexualidad podría ser entendida como una intersexualidad mental, en la cual diferentes niveles de andrógenos o receptores celulares a nivel cerebral podrían haberse desarrollado de forma diferente al desarrollo del resto del cuerpo. El hecho de que la transexualidad pueda ser contemplada como un desarrollo diferente que lleva a una discordancia mente-cuerpo que puede generar GD, puede ayudar a su aceptación social, como ocurre en la intersexualidad.

Aunque las hormonas juegan un papel crucial en la identificación sexual cerebral (32) hay que tener en cuenta que las hormonas tanto pre como posnatales no determinan de forma absoluta la identificación sexual cerebral prueba de ello es la HSC no asociada a GD. (2)

F. Miembro fantasma (14)

Algunos transexuales, tras la reasignación de género, sienten el/los pene/pechos seccionados. Se trata de una forma desconocida del fenómeno del miembro fantasma con poca incidencia y de corta duración. El hecho de que solo el 50% de transexuales presenten miembro fantasma frente al 70-80% de incidencia de miembro fantasma en hombres y mujeres que han sufrido amputaciones genitales no deseadas, apoya la hipótesis de que el pene/pechos no deseados en individuos transexuales están menos representados en su cerebro, tienen una imagen corporal cortical que no se corresponde con el sexo genital (*ver apartado diferencias cerebrales en individuos transexuales- RM funcional*).

Manejo de la intersexualidad

Actualmente disponemos de una información insuficiente para saber cuál será la identidad sexual del recién nacido. Según si se ha producido o no la exposición prenatal a hormonas esteroideas podemos hacer una aproximación para extrapolar cómo se ha conformado su cerebro. En la conformación del género juegan un papel importante la sociedad y la educación, pero nunca debemos olvidar la influencia fundamental de los andrógenos circulantes durante el desarrollo cerebral temprano (2). La naturaleza en lo que se refiere a identidad de género no puede ser anulada por la crianza prueba de ello es el caso de Bruce/Brenda/David. (*Ver anexo*).

En cuanto la frecuencia de los estadios intersexuales, en primer lugar nos encontramos la insensibilidad a los andrógenos, y en segundo lugar la HSC. (15)

El sexo al nacer deber ser asignado de forma que se minimice el riesgo de reasignación de género posterior, y la cirugía debe esperar a que se observe una identidad de género estable (es preferible que el propio paciente exprese su opinión). Por otro lado se ha visto que una buena proporción de pacientes con genitales ambiguos sin corregir, no tienen un riesgo mayor de presentar problemas psicosociales. (16)

Del 100% de sujetos 46 XY con resistencia total a los andrógenos se sentían mujeres. Sin embargo cuando la resistencia era parcial el 7% presentaban GD (FtM) y el 14% presentaban GD (MtF). En sujetos 46 XX con HSC (déficit de 21 α hidroxilasa), el 5% presentaban GD (FtM) y el 12% presentaban GD (MtF). En sujetos 46 XY con déficit de 5 α reductasa y 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa el 65% presentaban GD (FtM). (15)

Para la valoración de los estados intersexuales es necesaria una completa anamnesis familiar y personal una exploración física completa (utilizando la escala de Prader – *Ver Figura 7 en anexos y tabla 8*), así como estudios hormonales, genéticos (el cariotipo resulta fundamental) y moleculares. (4) Teniendo en cuenta que un defecto genético idéntico puede manifestarse de forma diferente debemos llevar a cabo una individualización de cada caso y un

manejo multidisciplinar (Neonatólogos, Endocrinólogos, Genetistas, Urólogos, Psicólogos, Psiquiatras, Cirujanos y pediatras de atención primaria). (17)
Podemos encontrarnos ante 3 situaciones:

Exploración RN con genitales ambiguos	Estadio intersexual más probable
Niña (46 XX) virilizada en la que no se palpan gónadas ni en bolsa escrotal, ni en los labios mayores, ni en la región genital	HSC: niña con ovarios sin testes y virilizada, (pseudohermafroditismo femenino)
Dos bultos en la región inguinal o en bolsa escrotal	Sin son testículos: pseudohermafroditismo masculino siendo el más frecuente la resistencia a los receptores de andrógenos.
	Uno de los bultos es un testículo y el otro un ovoteste: disgenesia gonadal mixta
Solo una gónada palpable	Disgenesia gonadal mixta asimétrica

Tabla 8. Aproximación diagnóstica de estados intersexuales. Elaboración propia a partir de (17).

Los objetivos de un manejo adecuado son maximizar la calidad de vida, garantizar bienestar emocional y desarrollo del género e intentar conseguir una función sexual satisfactoria y preservación de la fertilidad siempre y cuando sea posible. (15) (17)

DISCUSIÓN

Las bases biológicas sobre las que se sustenta la intersexualidad están ampliamente descritas y estudiadas sin embargo no ocurre lo mismo con la transexualidad. Según lo expuesto la transexualidad es una condición con una clara base biológica. Sin embargo no sabemos si existe un perfil específico de conectividad cerebral (tanto funcional como estructural) en individuos transexuales, debido a que en algunos de los estudios el tamaño muestral no es representativo y además hay resultados contradictorios y fenómenos que no son del todo comprendidos. Por ejemplo, se desconoce la estabilidad de las diferencias estructurales y funcionales provocadas por el tratamiento hormonal, y su mecanismo no es comprendido en su totalidad. Existen factores de confusión, que hacen necesaria la estratificación muestral en grupos, como la orientación sexual. Asimismo el tiempo de evolución de la transexualidad determina diferencias en factores causales, anatomía cerebral y activación de patrones funcionales. Por ello es importante recoger datos en niños y adolescentes que presentan GD. Por último no sabemos si estamos investigando el mismo fenómeno en MtF que en FtM.

CONCLUSIONES

Los genitales masculinos y femeninos tienen el mismo origen (gónada bipotencial) y estructura y solo difieren en tamaño, forma y localización. En este contexto embriológico es fácil entender la existencia de estados intersexuales.

Los estados intersexuales se dividen en alteraciones en la diferenciación gonadal y alteraciones en la diferenciación sexual. Para su manejo es importante destacar que hay que esperar al desarrollo de una identidad de género sólida para decidir un tratamiento (en torno a los 2 años).

Tanto la intersexualidad como la transexualidad son modelos ideales para el estudio del proceso de diferenciación sexual.

El dimorfismo sexual se basa en las diferencias sexuales fenotípicas como expresión de un genotipo masculino o femenino. Todos los órganos son diferenciados sexualmente en mayor o menor medida y en caso de alteraciones patológicas eso se traduce en tratamientos diferenciados por sexo.

Estamos en los inicios del estudio de la epigenética en la diferenciación sexual, marcando una frontera para el conocimiento.

Aunque hay áreas en el cerebro que están más fuertemente feminizadas en las mujeres y otras más fuertemente masculinizadas en los hombres (dimorfismos cerebrales claros), debemos entender el cerebro como una mezcla de grados de masculinización en unas áreas y feminización en otras: un mosaico funcional.

La transexualidad es una discordancia entre la diferenciación gonadal y la diferenciación sexual cerebral, con una clara base biológica. Sin embargo no sabemos si existe un perfil específico de conectividad cerebral ni tampoco es posible definir un marcador neuroanatómico para la transexualidad ni para la GD.

Es necesaria más investigación para caracterizar de forma adecuada la transexualidad, teniendo en cuenta los factores de confusión expuestos. Evitaremos así la simplificación errónea de considerar el género como un binarismo masculino /femenino colocando a la transexualidad en un punto

intermedio.

El conocimiento y aceptación de la diversidad de género sustentada en una base neurobiológica contribuye a la integración social de los individuos transexuales.(1)

BIBLIOGRAFÍA

1. McCarthy MM, Nugent BM. At the frontier of epigenetics of brain sex differences. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:221.
2. D. Purves. *Neuroscience.* 3^o ed. Sinauer Associates, Inc; 2007.
3. L Audí, M Fernández-Cancio, G Pérez de Nanclares, L Castaño. Disgenesias gonadales y pseudohermafroditismo masculino. *An Pediatr.* 2006;(64 Supl 2):23–37.
4. Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2012 Oct;32(6):1599–618.
5. Usandizaga & De La Fuente. *Obstetricia y Ginecología.* 4^o ed. Vol. 2. Marbán; 2011.
6. Ashcraft's et al. *Pediatric Surgery.* 5^o ed. Saunders-Elsevier; 2010.
7. de Vries GJ, Forger NG. Sex differences in the brain: a whole body perspective. *Biol Sex Differ.* 2015;6:15.
8. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan;35(3):565–72.
9. McCarthy MM. Multifaceted origins of sex differences in the brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016 Feb 19;371(1688).
10. Joel D, Berman Z, Tavor I, Wexler N, Gaber O, Stein Y, et al. Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Dec 15;112(50):15468–73.
11. Smith ES, Junger J, Derntl B, Habel U. The transsexual brain--A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Dec;59:251–66.
12. American Psychiatric Association. *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.* 5^o ed. Panamericana; 2014.
13. Bergero Miguel T, Cano Oncala G, Giraldo Ansio F, Esteva de Antonio I, Ortega Aguilar MV, Gómez Banovio M, et al. La transexualidad: asistencia multidisciplinar en el Sistema

Público de Salud. Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría. 2004 Mar;(89):9–20.

14. Wierckx K, Van Caenegem E, Elaut E, Dedekerckx D, Van de Peer F, Toye K, et al. Quality of life and sexual health after sex reassignment surgery in transsexual men. *J Sex Med.* 2011 Dec;8(12):3379–88.
15. Meyer-Bahlburg HFL. Gender monitoring and gender reassignment of children and adolescents with a somatic disorder of sex development. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2011 Oct;20(4):639–49.
16. L Martínez, L Burgos, R Policar, JA Tovar. Actitud quirúrgica y calendario. *An Pediatr.* 2006;(64 Supl 2):49–52.
17. A Ferrández Longás, JI Labarta Aizpún, Y González Irazábal, J Gracia Romero. Valoración clínica inicial y asignación de sexo. *An Pediatr.* 2006;(64 Supl 2):45–8.
18. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, et al. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 Aug;30(7):657–64.
19. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav.* 2006 Dec;35(6):667–84.
20. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 2004 Apr;33(2):97–104.
21. Khandelwal A, Agarwal A, Jiloha RC. A 47,XXY female with gender identity disorder. *Arch Sex Behav.* 2010 Oct;39(5):1021–3.
22. Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, Deluca H, et al. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp.* abril de 2006;27(4):314-24.
23. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, et al. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage.* 15 de julio de 2009;46(4):904-7.
24. Luders E, Sánchez FJ, Tosun D, Shattuck DW, Gaser C, Vilain E, et al. Increased Cortical Thickness in Male-to-Female Transsexualism. *J Behav Brain Sci.* agosto de 2012;2(3):357-62.
25. Lüders E, Steinmetz H, Jäncke L. Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. *Neuroreport.* 3 de diciembre de 2002;13(17):2371-4.

26. Flor-Henry P. EEG analysis of male to female transsexuals: discriminant function and source analysis. *Clin EEG Neurosci.* octubre de 2010;41(4):219-22.
27. Hoffstaedter F, Grefkes C, Caspers S, Roski C, Palomero-Gallagher N, Laird AR, et al. The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: evidence from functional connectivity analyses. *Hum Brain Mapp.* junio de 2014;35(6):2741-53.
28. Nawata H, Ogomori K, Tanaka M, Nishimura R, Urashima H, Yano R, et al. Regional cerebral blood flow changes in female to male gender identity disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* abril de 2010;64(2):157-61.
29. Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2000;85(5):2034-41.
30. Gizewski ER, Krause E, Schlamann M, Happich F, Ladd ME, Forsting M, et al. Specific cerebral activation due to visual erotic stimuli in male-to-female transsexuals compared with male and female controls: an fMRI study. *J Sex Med.* febrero de 2009;6(2):440-8.
31. Junger J, Habel U, Bröhr S, Neulen J, Neuschaefer-Rube C, Birkholz P, et al. More than just two sexes: the neural correlates of voice gender perception in gender dysphoria. *PLoS One.* 2014;9(11):e111672.
32. Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 14 de enero de 2014;111(2):823-8.
33. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update.* abril de 2007;13(2):175-87.