

Dimorfismo sexual humano

Dr Arturo A Arrighi

Academia Nacional de Medicina

Resumen

En esta publicación se describen las diferencias dimórficas sexuales observadas en los seres humanos. Además se intenta explicar el origen de las mismas, que se considera preferentemente hormonal en los rasgos que definen la masculinidad morfológica y psicológica. En las mujeres los rasgos dimórficos son posiblemente de origen genético, no dependientes de los determinantes hormonales. Desde allí se puede suponer que el biotipo humano original es la mujer lo que quizás tenga un eventual significado biológico.

Human sexual dimorphism

Summary

Sexual dimorphic differences observed in human are described in this publication. Attempts to explain the origin of the observed differences suggest hormonal responsibility in the determination of the traits that defines the morphological and psychological masculinity. Those traits that characterizes morphological and psychological femininity are supposed genetics or constitutional, but not hormonal in its origin. From these observations we may support that the woman is the original human biotype maybe with a biological significance

Introducción

En toda la escala biológica se observan diferencias de muy variado grado entre los individuos de sexo masculino y femenino. Posiblemente la más generalizada y quizá universal se encuentra en las gametas, generalmente pequeñas y múltiples entre los individuos de sexo masculino y habitualmente únicas y de mayor tamaño entre aquellos de sexo femenino.

En los seres humanos el término “dimorfismo sexual” sirve para describir características biológicas que difieren en promedio entre los individuos del sexo masculino y femenino.

El origen de los diferentes rasgos que caracterizan ambos sexos, así como de todos aquellos cambios que se han manifestado en los seres vivos, está en la acción de las catástrofes naturales; en la propia

actividad de los mismos seres vivos (selección social) o por efecto de la selección natural; que es el único proceso que a través del tiempo tiene capacidad para establecer un diseño provisto de finalidad. Los cambios aleatorios (variaciones), que inducen por cualquier mecanismo una diferente capacidad reproductora, son los que persisten por el éxito reproductor que implican (selección). Es el camino de la selección natural.

Desde que la progenie por acción genética tiende a parecerse a sus progenitores, hay una constante e inevitable selección para los rasgos que resultan en una exitosa reproducción. La selección natural no tiende necesariamente a la complejidad o simplicidad, es simplemente consecuencia del éxito reproductor.

Los dimorfismos sexuales biológicos en los seres humanos derivan en última instancia de la determinación genética y desde la diferenciación que implica la distinta acción hormonal en los hombres y en las mujeres.

La determinación sexual está dada desde la concepción por la presencia de los cariotipos XX o XY, más netamente por la del cromosoma Y, que si está presente en las células del cigoto y desde allí en las células somáticas del pliegue genital o esbozo genital primordial, por la acción del gen SRY determina en el mismo la formación del testículo aproximadamente entre la 6^{ta} o 7^{ma} semana postconcepcional. Se ha sugerido que la sola ausencia del gen SRY determinaría que la gónada primitiva se diferencie en ovario (por *default*), pero actualmente se tiende a aceptar que el proceso de la diferenciación ovárica implica la actividad de señales promotoras (WNT4 y RSPO1), aunque aún no se ha reconocido un neto factor determinante como ocurre con el desarrollo testicular. Se admite asimismo que el desarrollo ovárico en los seres humanos necesita la presencia de ambos cromosomas X en el cariotipo de las células somáticas del pliegue genital, ya que las mujeres XO (disgenesia gonadal) no desarrollan el ovario.¹

No existen dudas en cuanto a la actividad de los genes de los cromosomas sexuales en la inducción de rasgos dimórficos. En los últimos años se han hecho observaciones que enfatizan asimismo la participación de los autosomas en la diferenciación sexual. El genoma autosómico es compartido por ambos sexos y si bien la secuencia DNA, la estructura de los genes y frecuencia de los polimorfismos en los autosomas no difieren entre los sexos; se acepta que el genoma

Correspondencia: Dr Arturo A Arrighi
E-mail: malarbe@fibertel.com.ar

regulatorio (conjunto total de las diferentes moléculas de DNA) es sexualmente dimórfico. Desde allí existe una diferente preferencia sexual en la regulación de los genes, antes que en el contenido genético, y esa diferencia está presente en la mayoría de los dimorfismos fenotípicos.²

Establecida la correspondiente gónada (testículo u ovario), su secreción hormonal es la responsable de la mayoría de los cambios que expresan la diferenciación sexual, genital y extragenital, incluyendo muy especialmente la cerebral. Las experiencias de Jost con embriones han demostrado que en ausencia de gónadas se desarrolla un fenotipo femenino no totalmente maduro por la falta de acción estrogénica, similar al observado en las disgenesias gonadales (individuos sin gónadas con estrías genitales, ya sean sus cariotipos XO, XX o XY). Parecería entonces que el fenotipo humano primario genéticamente determinado, inherente al organismo y previo a la influencia de las hormonas provenientes de las gónadas, especialmente el testículo, es básicamente femenino. Eva y no Adán sería entonces el prototipo original humano.³

Las diferencias somáticas sexuales no son exclusiva consecuencia de la acción hormonal, ya que muchos de los rasgos dimórficos se originan previamente a la aparición de las gónadas, a partir de la actividad de múltiples genes con diferente acción en hombres y mujeres. Por ejemplo, en muchas especies animales previamente al desarrollo gonadal se han descripto diferencias entre el tamaño de los embriones masculinos y femeninos, así como en la rapidez de su desarrollo. Ello también ha sido comprobado en embriones humanos entre la 8^{va} y 12^{ma} semana luego de la concepción tanto espontánea como asistida.⁴

Existen importantes diferencias genéticas entre los cariotipos 46XY del hombre y el 46XX de las mujeres. El cromosoma X contiene alrededor del 5% del DNA del genoma humano y aproximadamente 900 genes, mientras que el cromosoma Y tiene un tamaño sensiblemente menor y contiene solamente unos 80 genes, ya que perdió la mayoría de su carga genética durante el desarrollo evolutivo, restando solamente los guardianes del genoma y otros vinculados al desarrollo testicular (gen SRY). La llamativa desigualdad de carga genética que significa la presencia de 2 cromosomas X en las mujeres es parcialmente reducida por la precoz inactivación de uno de los cromosomas X, el que desde allí en más será el cromosoma X inactivo que se convertirá ulteriormente en el corpúsculo de Barr. La inactivación ocurre en las primeras semanas del desarrollo embrionario (entre los días 5 y 10 de la vida embrionaria), es aleatoria pero balanceada, es decir, que en un mismo tipo celular son aproximadamente inactivados el 50% de los genes del cromosoma X materno y 50% del paterno. Se ha comprobado además que el 20% de los genes escapan o pueden escapar de la inactivación. Desde allí se postula que la mujer

es un mosaico, ya que la mayoría de las células en todos los tejidos tienen 2 líneas celulares, una con un cromosoma X de origen paterno y otra con un cromosoma X de origen materno, lo que significa una importante ventaja biológica porque puede no sufrir los efectos de la mutación de un alelo, ventaja que es muy evidente para las enfermedades ligadas al cromosoma X (aglobulinemia de Buton, síndrome de Wisbott- Aldrich, síndrome del cromosoma X frágil, ceguera al color, hemofilia, distrofia muscular de Duchenne, cuadros de inmunosupresión y de retardo mental). Se han hecho estudios en mellizos univitelinos de diferente sexo y desde ésta y otras observaciones se ha llegado a la conclusión de que la presencia de dos líneas celulares está asociada con una mayor sobrevida para las mujeres.⁵

Con cierta frecuencia la inactivación no es balanceada derivándose desde allí un predominio de células con un cromosoma X materno o paterno. Ello se observa raramente en las mujeres jóvenes, pero con el envejecimiento su frecuencia aumenta, y en un tercio o la mitad de las mujeres mayores de 60 años se ha comprobado un imbalance de 3 a 1 en las células de la sangre. Se hipotetiza que desde que las mujeres tienen dos tipos diferentes de células somáticas, aquellas portadoras de un menor número de genes deletéreos sobrevivirán mejor, por lo que con los años predominará esta línea celular con pérdida del normal balance entre ellas, lo cual es compatible con un proceso de selección celular que puede ayudar a la mujer a su sobrevida a edad extrema.^{6,7}

También la inactivación no balanceada del cromosoma X ha sido vinculada con la ocurrencia de abortos recurrentes y con la mayor mortalidad fetal en conceptos masculinos, con una mejor respuesta inmunitaria de la mujer frente a los antígenos bacterianos y virales, y asimismo, con el desarrollo de cuadros de autoinmunidad.

La mujer es fértil sólo desde la menarca a la menopausia, y únicamente 7 u 8 días por ciclo, mientras que el hombre tiene capacidad reproductora continua desde la pubertad hasta avanzada edad. Esas diferencias dependen de la existencia de dos circunstancias. Por una parte, la actividad del sistema hipotalámico hipofisario genital en la mujer es netamente cíclica, mientras que el funcionamiento de dicho sistema es tónico o no cíclico en el hombre. La brusca elevación de los niveles plasmáticos estrogénicos en el final de la fase folicular determina un retroinflujo positivo (*feed back*) sobre el eje hipotálamo-hipofisario con liberación gonadotrófica que induce la ovulación. Ello lleva al típico patrón femenino con liberación de FSH y LH e inducción cíclica (aproximadamente cada 30 días) de la ovulación. Los hombres no presentan retroinflujo positivo a la acción de los esteroides por lo que la liberación de las gonadotrofinas es tónica, existiendo así una continuada formación de espermatozoides.

Por otra parte, ya diferenciadas las gónadas, las

gonias (células germinales primitivas) que llegan a la misma adquieren rápidamente el sexo correspondiente a cada gónada. En el primitivo ovario las gonias entran rápidamente en meiosis inducidas por acción del ácido retinoico originado en el vecino mesonefros -meiosis que no completan (diplotene)-, por lo que desde allí no se dividen más, y por dicha razón su número no aumenta y en cambio disminuirá gradualmente a medida que el ciclo de las mismas se complete (apoptosis). En el testículo primitivo las gonias no entran en meiosis sino que se replican continuamente a partir de las espermatogonias que revisten a los túbulos seminíferos, con capacidad para iniciar y prolongar la espermatogénesis.⁸

En la mujer ocurre así una gradual pérdida de su capacidad reproductora durante la etapa tardía de su madurez y que finaliza aproximadamente a los 50 años. No se conoce con certeza si es un hecho evolutivo (hipótesis de la madre o la de la abuela). La menopausia adquiere especial significado en la actualidad, dada la prolongación de la vida de la mujer, que determina ausencia de capacidad reproductora y disminución o pérdida de la estimulación estrogénica durante casi un tercio de su vida.

En el normal proceso de esteroidogénesis todos los estrógenos son sintetizados a partir de los andrógenos. Esta reacción es catalizada por la aromataasa (citocromo P450) y es irreversible. Los testículos sintetizan aproximadamente 7.000 ugrs de testosterona por día y convierten el 0,25% de ese total a estradiol (es decir, 175 ugrs). En la mujer en el postmenstruo inmediato el ovario sintetiza 300 ugrs de testosterona por día y convierte la mitad a estradiol (150 ugrs). Posiblemente esas diferencias en la conversión de testosterona a estradiol, paso final del común proceso de esteroidogénesis, podrían quizá ser explicadas por una eventual diferente oferta de aromataasa existente entre ambos sexos.

Es aceptado que la testosterona tiene actividad sexual (participación en el deseo y la respuesta sexual masculinos), genital (en la diferenciación y maduración del aparato genital masculino y espermatogénesis) y también metabólica (actividad sobre hueso, músculo estriado, piel, etc). En relación con los estrógenos, si bien está establecido que no son necesarios para la diferenciación del aparato genital femenino, participan significativamente en su maduración y en su preparación para la concepción y gestación. Tampoco existen dudas en relación con sus importantes y múltiples actividades metabólicas, pero en cambio se postula que no debería estrictamente ser considerada como una hormona sexual, vista su nula participación en la feminización cerebral ni en la génesis del deseo y respuesta sexual.

En los humanos, así como en otras especies, las diferencias somáticas entre ellas -tamaño y formas- son atribuidas a los efectos divergentes de la morfología sobre la sobrevivencia o el éxito reproductor de cada sexo. Así, por ejemplo, entre las mujeres una

cintura más pequeña que la cadera, mamas más grandes y más largas piernas en relación con la altura, han sido vinculadas con la selección natural y son aceptadas además como rasgos de atracción sexual. Entre los hombres una mayor altura, mayor tamaño corporal y una menor longitud relativa de los miembros inferiores en relación con la altura, se supone se han originado a través de la selección sexual facilitando el éxito en la competencia intra-sexual. Además, se considera que la existencia de caracteres sexuales secundarios bien diferenciados expresa una mejor calidad genotípica y desde allí una mayor atracción para el sexo opuesto. Se acepta, asimismo, que la existencia de manifiestos rasgos sexuales secundarios se asocia habitualmente con simetría corporal, la cual es un marcador de estabilidad en el desarrollo, que se define como la capacidad del organismo para evolucionar hacia una finalidad adaptativa. Desde allí la simetría corporal ha sido asociada con una menor morbilidad y mortalidad, con una mayor fecundidad y otras variables asociadas con la selección natural y sexual.⁹

En valores promedio los hombres tienen mayor altura que las mujeres. El origen de esa generalizada diferencia es en gran parte genético, más ciertamente poligénico, habiéndose observado al respecto que 180 *loci* influyen sobre la altura humana, muchos de ellos vinculados con actividades biológicas y crecimiento del esqueleto, así como otros ligados al sexo.¹⁰ El cartílago diafisioepifisario regula el crecimiento longitudinal de los huesos largos y su actividad está controlada por factores de crecimiento y hormonas. Los estrógenos determinan el cierre más precoz de la actividad de dicho cartílago al finalizar la pubertad en las mujeres y desde allí la detención del crecimiento de los huesos largos de sus miembros, especialmente los inferiores.

Los hombres tienen hasta un 30% más de masa muscular, mayor tamaño de las fibras musculares estriadas, un mayor predominio porcentual de fibras tipo II (de contracción más rápida y fuerte) y menor fatigabilidad muscular. Las mujeres tienen mayor cantidad de tejido graso dentro de los músculos y mayores niveles musculares de miostatina con capacidad para inhibir el desarrollo de la fibra muscular.

Se acepta que la testosterona participa en el mayor desarrollo muscular del hombre al inducir un balance proteico positivo. Pero se ha observado además que la eventual reparación y regeneración del tejido muscular ocurre a partir de la activación de las células satélites (mioblastos) situadas bajo o embebidas en la lámina basal de la miofibrilla. La activación de las mismas, producida por sobrecarga o lesiones musculares, implica su proliferación y diferenciación en miotubulos, los que eventualmente se fusionan con las miofibrillas que dan origen al músculo. Esas células tienen receptores para la testosterona por lo que su activación es, asimismo, hormonal. Se acepta que éste es el principal mecanismo

por el cual los andrógenos incrementan el volumen muscular.¹¹

Sin embargo, las diferencias observadas entre la musculatura masculina y femenina no sólo obedecen a la actividad de los andrógenos en los hombres. Al respecto se han identificado genes que podrían contribuir al mayor desarrollo muscular masculino, ya que los hombres tienen mayor expresión de aquellos que codifican para las mitocondrias y las proteínas ribosomales.¹²

El peso del esqueleto adulto es aproximadamente de 4 kgrs en el hombre y 2,8 kgrs en la mujer. En ambos sexos la densidad mineral ósea es similar, pero los hombres tienen huesos de mayor tamaño que las mujeres y con una diferente geometría. Ese distinto tamaño es probablemente de causa genética y hay evidencia de la existencia de *loci* cromosómicos sitio y sexualmente específicos para la regulación de la masa ósea.¹³

Se considera que en ambos sexos la IGFH 1 o somatomedina es el mayor determinante del desarrollo del esqueleto, dada su capacidad para favorecer la diferenciación de los osteoblastos y aumentar la síntesis de colágeno.

La mayor diferencia ósea sexual se precisa más netamente en la pubertad y luego de la misma. El brote puberal de crecimiento se inicia más precozmente en las mujeres, pero es más prolongado en los varones. Los estrógenos estimulan la formación de hueso endostal, inhiben la aposición perióstica, disminuyen la reabsorción ósea y favorecen el cierre diafiseoepifisario. Por su parte, los andrógenos al convertirse en estrógenos por la acción de la aromatasa inhiben la reabsorción ósea y además favorecen mediante la estimulación de sus propios receptores la aposición ósea perióstica. La mayor diferencia entre los sexos se manifiesta en los huesos largos de los miembros, especialmente en los inferiores, lo cual sirve para explicar la mayor altura promedio de los hombres.¹⁴

En la vejez ocurre en ambos sexos una acentuada disminución de la densidad ósea, la cual es mayor en las mujeres en todas las regiones esqueléticas en gran parte como consecuencia de la menopausia y la subsecuente caída en el nivel estrogénico. La pérdida de la masa ósea se evidencia en ambos sexos por el adelgazamiento de las trabéculas, pero en las mujeres ocurre además ruptura de las mismas. En los hombres persiste la aposición perióstica ya que durante el envejecimiento, aunque progresivamente disminuida, persiste la secreción androgénica. Como consecuencia de todo ello y porque además la relación entre fuerza y carga está menos mantenida en las mujeres, las fracturas óseas durante la vejez son más frecuentes entre estas últimas.¹⁵

Es aceptada la existencia de dos tipos de grasa en el organismo humano. Por una parte, la grasa denominada esencial, en la médula ósea, corazón, pulmón, hígado, riñón, intestino, músculos y siste-

ma nervioso. Está constituida por triglicéridos y fosfolípidos, y representa el 3% de la masa corporal en hombres y el 9% en las mujeres. Por otra parte, la grasa de depósito, constituida exclusivamente por triglicéridos, significa el 13% del peso corporal en los hombres y el 15% en las mujeres.

El tejido adiposo visceral, especialmente abdominal, tiene mayor volumen en los hombres que en las mujeres ya desde la pubertad y durante toda la vida adulta. Al contrario, el tejido adiposo subcutáneo es mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en los muslos, nalgas y mamas, lo cual evidentemente determina la diferente conformación corporal de las mismas. La relación cintura-cadera es una variable que expresa la diferente distribución grasa, se acepta que la misma es hereditaria, habiéndose identificado genes en las mujeres con eventual efecto sobre la citada relación.¹⁶

Los estrógenos disminuyen todos los depósitos grasos, dado que reducen la transcripción del gen *Lpl* (lipoproteína lipasa) y la actividad de dicha enzima, lo cual determina una disminución de la lipogénesis y del contenido graso en los diferentes depósitos. Los andrógenos, en cambio, favorecen el depósito graso en zonas centrales del organismo, especialmente el visceral.¹⁷

La relación entre la longitud del 2^{do} al 4^{to} dedo de la mano es habitualmente 1 o mayor de 1 en las mujeres y menor de 1 en los varones, en los cuales más que habitualmente el dedo anular es mayor que el índice, especialmente en la mano derecha. Se piensa que la relación 2D/4D se establece precozmente en el desarrollo embrionario (semana 14) y parece estar relacionada con el nivel de la testosterona intrauterina, por lo que podría ser una ventana útil para conocer la acción prenatal de las hormonas sexuales. Este dimorfismo se ha asociado en los varones con la presencia de una mayor habilidad espacial, con cierta predisposición a la zurdería, así como con una mayor tendencia al autismo y al síndrome de hiperactividad con déficit de atención.^{18,19}

La cara forma parte del circuito de las emociones. Los estados emocionales son disparadores de la acción motora y ese estado emocional y sus característicos cambios motores se expresan especialmente en la cara. Los humanos tienen capacidad para interpretar esos cambios de expresión facial y relacionarlos muy adecuadamente con su origen. Pero, además, la cara está incluida en el circuito de atracción intersexual, sumamente importante a los fines de la selección de la pareja sexual.

Los rasgos que definen la masculinidad en la cara están determinados por la acción temprana de la testosterona que induce un mayor desarrollo de los arcos superciliares, así como de los huesos de las mejillas, de la mandíbula inferior y de la mitad inferior de la cara. En cambio, no parecen estar tan netamente definidos los rasgos que expresan el dimorfismo sexual femenino en la cara, más allá de

la proporcionalidad. No hay indicios de que los estrógenos participen en el establecimiento del dimorfismo sexual facial y es así que en las mujeres sin gónadas (por ejemplo, en las disgenesias gonadales) se mantiene el patrón de proporcionalidad de los rasgos característicos de la facies femenina, por lo cual se supone que el mismo es en cierta medida la expresión del biotipo humano original.

Algunas publicaciones precisan que cuando la cara muestra un neto dimorfismo sexual es además habitualmente simétrica, hecho que se considera expresa estabilidad en el desarrollo y una mejor calidad genética.²⁰

Los dermatoglifos son los pliegues de la piel. La expresión de los mismos en los dedos de la mano se define como huella digital, ya que son esencialmente diferentes en los distintos individuos. Si bien inicialmente se consideró que los hombres tenían un mayor número de pliegues que las mujeres,²¹ en la actualidad y a partir de estudios mejor realizados se ha comprobado que la mujer por tener la piel más delgada tiene un mayor número de pliegues promedio que el hombre.²²

En la mayoría de los mamíferos, incluyendo los humanos, los machos tienen coronas dentales más grandes que las hembras, aunque se considera que el grado de dimorfismo varía en diferentes poblaciones y grupos raciales.²³

La diferencia en tamaño de las coronas dentales posiblemente está determinada por un mayor contenido en dentina en los dientes masculinos.²⁴ El dimorfismo dentario ha sido vinculado al *locus* TSY en el cromosoma Y (gen amelogenin) que influye tanto la formación de dentina como de la porcelana dentaria, mientras que los correspondientes genes del cromosoma X pareciera que sólo influyen sobre el desarrollo de la porcelana.²⁵

No se han hallado evidencias que permitan sostener la participación de las hormonas sexuales en la génesis del dimorfismo sexual humano dentario.²⁶

La diferente conformación del vello pubiano entre hombres y mujeres, aceptado carácter sexual secundario, se expresa a partir de la pubertad y se admite de origen hormonal. El muy diferente desarrollo del pelo entre ambos sexos está determinado por la acción de la testosterona sobre los receptores androgénicos en el bulbo piloso, lo cual explica la marcada diferencia sexual en el crecimiento piloso en cara, axila, miembros superiores e inferiores. Además, en los hombres los andrógenos juegan, en relación con el desarrollo piloso, un cierto papel paradójico, pues también participan en la aparición de la frecuente calvicie masculina de la madurez tardía, por un mecanismo aún no totalmente explicado.²⁷

La respuesta inmune de hombres y mujeres es sensiblemente diferente. Se considera que las mujeres tienen una mejor respuesta inmunitaria global, que se supone, con cierto fundamento experimental y clínico, está condicionada por la diferencia en el

tipo y concentración de los esteroides sexuales entre ambos sexos. Se ha comprobado que las mujeres muestran un nivel más elevado de linfocitos CD4 (linfocitos Th *helpers*), una mayor tendencia a desarrollar una respuesta Th1 (preferentemente celular y proinflamatoria) ante el desafío antigénico, un mejor nivel de citokinas antiinflamatorias, títulos más elevados de anticuerpos en respuesta a la vacunación, y asimismo, la capacidad de generar un más elevado nivel de inmunoglobulinas G y M frente a la presencia de antígenos. Ello seguramente influye en la mejor sobrevivencia de las mujeres y en su mejor respuesta ante los cuadros infecciosos clínicos y quirúrgicos, muy especialmente los cuadros severos de *shock*, trauma y sepsis, preferentemente durante la premenopausia, lo cual posiblemente expresa la importancia de la acción de los estrógenos en la respuesta inmunitaria.²⁸

Se ha observado, asimismo, que las mujeres tienen una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes: 65-75% de los cuadros de artritis reumatoidea, 95% de los de tiroiditis de Hashimoto, 90% de los de síndrome de Sjögren y de los de lupus eritematoso sistémico; con importantes variaciones en la evolución clínica de los mismos en las diferentes etapas de la vida genital de la mujer (pubertad, menopausia, embarazo) y también como consecuencia de la terapia hormonal.

No se conoce con certeza el origen de esa diferencia sexual. Se sostiene que puede ser de origen hormonal. Los estrógenos facilitan el desarrollo de las células B autorreactivas y la sobrevivencia de las células T autorreactivas favoreciendo como consecuencia de ello el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.²⁹ Por otra parte, la caída postmenopáusica de los estrógenos puede incrementar la sobrevivencia de los monocitos autorreactivos, lo cual ayuda a explicar la más que ocasional presentación clínica de las enfermedades autoinmunes durante esa etapa de la vida de la mujer.³⁰ Otros autores suponen que la observada diferencia sexual en la frecuencia de las enfermedades autoinmunes se origina durante la inactivación no balanceada del cromosoma X.³¹ También se asocia este dimorfismo a la mayor incidencia de quimerismo en las mujeres. El quimerismo designa un cuadro donde el individuo alberga dos líneas celulares de diferente origen genético. El mismo se asocia con mayor frecuencia durante el embarazo, pudiéndose hallar células de origen fetal hasta muchos años luego de finalizado este proceso. Su presencia provee una exposición antigénica que puede ser el origen de la mayor reacción inmune de las mujeres. Durante el embarazo la presencia de células fetales se asocia, asimismo, con erupciones polimórficas o de esclerodermia, que es una enfermedad autoinmune con una fuerte predilección por las mujeres y con una gran similitud clínica con la enfermedad huésped-injerto.³²

Existe coincidencia en la gran mayoría de los au-

tores en relación con la existencia de rasgos sexualmente dimórficos en el sistema nervioso central. Es aceptado que los hombres tienen un mayor volumen cerebral total que las mujeres (8 al 10%), quizá en correspondencia con la diferencia en altura y volumen corporal. Por su parte, las mujeres tienen un mayor porcentaje relativo de sustancia gris.

También se describen diferencias dimórficas en algunas particulares áreas cerebrales. Los núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (INAH-3) y el núcleo de la amígdala presentan mayor volumen en los hombres, mientras que en las mujeres se ha comprobado un mayor volumen del hipotálamo, del esplenio del cuerpo calloso y de la corteza orbitofrontal, vinculada a la regulación de las emociones.³³ Asimismo, se ha observado que en el hemisferio izquierdo las regiones relacionadas con la audición y lenguaje se hallan más desarrolladas en las mujeres.³⁴ Estas últimas diferencias son muy interesantes desde la aceptación de una mejor capacidad verbal y una menor incidencia de dislexia en las mujeres, lo cual se vincula con una mayor participación en ellas de ambos hemisferios cerebrales en la integración del lenguaje.³⁵

Las mujeres tienen un mayor flujo sanguíneo global en el cerebro que los hombres, así como un mayor ritmo de consumo de glucosa, especialmente en el lóbulo frontal. Desde que existe evidencia de que el tratamiento estrogénico en la postmenopausia aumenta el flujo sanguíneo cerebral, se supone que los estrógenos pueden ser el agente causal de dichos cambios.

El análisis de la química cerebral es dificultoso dado el muy bajo nivel tanto de los receptores como de los transportadores de los diferentes elementos que participan en el funcionamiento neuronal. Se ha observado que las mujeres tienen una mayor disponibilidad de los transportadores de serotonina en el diencefalo y tallo cerebral, en concordancia con sus mayores niveles sanguíneos. Ello quizá podría explicar la observada prevalencia de la depresión en las mismas. El transporte de dopamina, que regula la disponibilidad sináptica, es también mayor en las mujeres. Existen, además, diferencias similares en el sistema colinérgico, involucrado en la memoria y cognición, y el sistema GABA, el mayor sistema inhibitorio comprometido con la memoria y la emoción.³⁶

Asimismo, se ha comprobado la ocurrencia de dimorfismo sexual en la zona del núcleo de Onuf en la médula sacra (SNB, núcleo espinal del bulbo cavernoso), más pequeño en las mujeres que en los hombres, en los cuales se regula la acción de los músculos isquio y bulbocavernoso, participando así en los mecanismos de la erección peneana y eyaculación respectivamente.³⁷

Sin embargo, el más importante dimorfismo cerebral no es morfológico, sino aquel que expresa su particular actividad en la configuración de un distinto comportamiento en correspondencia con su

sexo; desde su identificación sexual, su elección de los juegos infantiles, de sus compañeros en esos juegos, su vestido, su grado de agresión y especialmente en su orientación en la elección de su pareja sexual (cerebro femenino o masculino). En los humanos no se conocen las diferencias estructurales cerebrales que sustentan esa distinta conducta sexual.

El dimorfismo del comportamiento sexual quizá pueda ser explicado por acción genética. Posiblemente los genes actúan directamente induciendo variaciones en el comportamiento sexual, quizá indirectamente codificando para otros factores (rasgos personales) o quizá induciendo variaciones hormonales (acción sobre efectores). El componente genético ha sido especialmente aceptado desde la observación de un predominio familiar en algunas alteraciones de la orientación sexual, sosteniéndose al respecto que en esas circunstancias la presencia de homo u ambisexualidad podría ser vinculada a la actividad de genes localizados en el cromosoma X.³⁸

La participación de las hormonas genitales en la diferenciación cerebral sexual ha sido bien precisada en los animales de laboratorio, donde a partir del reconocimiento de los diferentes receptores hormonales se ha establecido la participación de las hormonas sexuales en el desarrollo y conformación de las áreas aceptadas como responsables de la diferenciación sexual cerebral. En los animales de experimentación se ha comprobado que la testosterona de origen testicular por acción de la CYP19 se convierte en estrógenos, los cuales son responsables de la masculinización del cerebro (hipótesis paradójica estrogénica).³⁹ En cambio en los primates, y asimismo en los humanos, se acepta que los andrógenos masculinizan directamente el cerebro actuando sobre sus propios receptores. En los humanos ello fue comprobado desde la observación de individuos perfectamente masculinizados pese a la ausencia de receptores estrogénicos (ERKO) o con déficit congénito de la aromatasa (ArKO).⁴⁰

En los seres humanos se considera especialmente significativa la acción hormonal durante el período aceptado como crítico para la diferenciación sexual cerebral (época prenatal), ya por la acción de las hormonas maternas, especialmente estrógenos; por la secreción fetal de testosterona en los varones con elevados niveles entre el 3^{er} y 6^{to} mes de la vida intrauterina; o por la acción de los esteroides de origen cerebral, especialmente estrógenos. A partir de las reconocidas y aceptadas acciones metabólicas de los estrógenos y especialmente de su capacidad para inducir, vía glutamato, la formación de nuevas dendritas, se acepta que los estrógenos juegan en ambos sexos un importante papel en el desarrollo filo y ontogénico del cerebro, actuando quizá así más como hormona metabólica que sexual, ya que hasta ahora no se ha comprobado que tengan una específica acción inductora de la feminización cerebral.⁴¹

Apoyando la posibilidad de la acción hormonal durante el período prenatal, se ha podido comprobar que la anormal exposición a niveles hormonales, ya sea andrógenos como ocurre con los cuadros de hiperplasia adrenal congénita o estrógenos sintéticos administrados a la madre durante el embarazo, se acompañan con modificaciones del comportamiento diferencial sexual (preferencia en los juegos durante la infancia, niveles de agresión, o de la orientación sexual) que permiten suponer la capacidad de aquellos compuestos para modificar la normal diferenciación sexual.³³

Posiblemente, y en concordancia con lo observado en relación con el innato, no guiado por hormonas y posiblemente genético dominante desarrollo del fenotipo genital y físico en las mujeres, la feminización del cerebro no dependa de acción hormonal alguna, lo que parece confirmarse desde la observación de mujeres con disgenesia gonadal (46XX-46XY) o con síndrome de Turner (45X) que evidencian un comportamiento diferencial sexual netamente femenino.

En los hombres por la acción de los genes SRY se desarrolla el testículo y desde allí los andrógenos masculinizan el cerebro por acción en sus receptores androgénicos. Parecería, sin embargo, que previamente sea necesario defeminizarlo, lo cual ha sido comprobado experimentalmente en roedores, siendo el mecanismo de la defeminización independiente y previo de la acción masculinizante.⁴² En los humanos esto último no ha sido comprobado, pero merece destacarse que la primera hormona que segrega el testículo embrionario en forma previa a la secreción de testosterona es la hormona antimülleriana, que defeminiza el primitivo aparato genital del embrión, para luego, por la acción de las células de Leydig, dar paso a la testosterona que masculinizará tanto el aparato genital como el cerebro.

Siempre se han observado diferencias sexuales en el comportamiento social. Los varones desde la infancia eligen juguetes y formas de jugar diferentes de aquellas que prefieren las niñas. Asimismo, los varones eligen jugar con individuos del mismo sexo, algo similar a lo que ocurre con las mujeres. Se considera que esas diferencias son de origen hormonal, pues en aquellos individuos expuestos a niveles hormonales anormales en la época prenatal (hiperplasia adrenal, por ejemplo) suelen observarse comportamientos anómalos, es decir, no correspondientes al sexo.

Todas las publicaciones admiten que los hombres, desde niños, muestran un nivel de agresión, verbal o física, superior al observado en las mujeres. Asimismo, siempre se ha considerado ese mayor nivel de agresión como un efecto de la testosterona en los hombres. Curiosamente nunca se ha podido demostrar, ni clínica ni experimentalmente dicha asociación. Niveles mayores de testosterona en humanos se han correspondido con conductas antisociales,

delictivas, desertión de las fuerzas armadas, o con reiterados fracasos matrimoniales. Se ha comprobado, además, elevación de los niveles de testosterona en la anticipación de acciones competitivas.³³

El aceptado instinto maternal, o quizá mejor considerarlo también paternal ya que abarca ambos progenitores, no ha podido ser asociado con la acción de ninguna hormona, tanto en animales como en humanos, y se considera que la tendencia al mejor cuidado de los hijos es un hecho de gran fundamento social, sin que pueda considerarse un rasgo con mayor desarrollado en las mujeres.

Tanto el impulso como la respuesta sexual en los hombres son netamente hormono-dependientes, en cambio en la mujer no parece haber vinculación hormonal alguna en relación con su comportamiento sexual. La testosterona juega un importante papel en la respuesta sexual masculina, con bien definidas acciones centrales (sistema nervioso central) determinando la característica conducta sexual masculina, incrementando el interés sexual, la frecuencia de la actividad sexual, la presencia de erecciones nocturnas y un papel periférico menor en la fisiología de la normal erección, contribuyendo en la formación y liberación de ON, a partir de los nervios peneanos, estimulando desde allí la formación de la GMP ciclase que ocasiona la necesaria vasodilatación.⁴³

En los hombres la excitación se origina con suma frecuencia a partir de estímulos visuales (especialmente del aparato genital de las mujeres), lo que no es habitual o menos frecuente en las mujeres; y también se produce por la existencia de fantasías sexuales dada la natural pornotopia de los hombres.

La pérdida del estro es un rasgo único de la mujer. El estro en los mamíferos es un período relativamente breve de atractividad (la hembra atrae al macho, frecuentemente por la emisión de feromonas), proceptividad (la hembra activamente solicita sexo), receptividad (reacción de la hembra necesaria y suficiente para facilitar la cópula), que generalmente coincide con un breve período de fertilidad. No se puede precisar si la pérdida del estro en los humanos significa o no una ventaja evolutiva, es decir, mejor posibilidad reproductora. Las presiones evolucionistas que han determinado tan importantes modificaciones en la conducta sexual de la mujer no son conocidas, pero admiten los biólogos que la pérdida del estro ha hecho posible la existencia y permanencia de la pareja sexual con las ventajas que ello ha significado para la estabilidad de la misma y la crianza de los hijos.⁴⁴

Durante la postmenopausia tanto el impulso como la respuesta sexual de las mujeres están más vinculados con la estabilidad de la pareja, con el antecedente de experiencias sexuales satisfactorias y con el mantenimiento de una normal actividad sexual que con el nivel de los estrógenos.⁴⁵ Lo mismo se ha observado en mujeres con el síndrome de Turner en coincidencia con muy bajos niveles estrogénicos.⁴⁶

La respuesta sexual femenina está más condicionada por la participación de los niveles superiores del sistema nervioso (existencia de factores personales, educativos, religiosos, familiares, contextuales, etc), lo cual implica posiblemente un mayor desarrollo evolutivo en este aspecto y, por todo ello, la mujer tiene muchas diferentes razones para aceptar o iniciar una relación sexual, más allá de la autoestimulación (fantasías) o de la estimulación externa; entre ellas, expresar amor, acceder a los deseos de su pareja, disminuir la tensión propia o de la pareja, el aumento de su propia estima, etc.

La interpretación de las observaciones en relación con la respuesta sexual en las mujeres resulta ser, además, especialmente difícil porque en ellas, a diferencia del hombre, no existe una exacta correlación entre la excitación psicológica y la genital, siendo esta última posiblemente un acto reflejo que puede o no corresponderse con la excitación psicológica.⁴⁷

Los primeros estudios bien controlados en relación con las aptitudes mentales de hombres y mujeres mostraron diferencias muy escasas y sólo en algunos aspectos, como por ejemplo, una mayor suficiencia en las pruebas de capacidad verbal en las mujeres y en aquellas visuoespaciales en los hombres.³³

La aptitud mental puede corresponderse con el concepto de inteligencia si se considera a esta última como un conjunto de capacidades o habilidades para superar los distintos obstáculos que el medio ofrece mediante la utilización de procedimientos acordes con la verdad.⁴⁸

No existe una medida cierta de la inteligencia humana, pero se puede aceptar que la utilización del cociente intelectual (IQ, Binet Stern), visto su prolongado empleo y especialmente los resultados obtenidos por Terman LS en el estudio de la Universidad de Standford, con 35 años de seguimiento,⁴⁹ hace plausible su utilización con pruebas propias para cada medio. Hedges & Nowell con un seguimiento de 32 años observaron que los hombres muestran una gran amplitud en los resultados (desviación *standard* 20% mayor que las mujeres).⁵⁰ El IQ es mayor en las mujeres específicamente en la capacidad para escribir, comprender lectura, velocidad perceptual, memoria asociativa y habilidad verbal. En los mayores IQ (talentosos) hay más hombres quizá en correspondencia con la mayor amplitud de resultados observados en ellos. Hallaron una buena correspondencia entre IQ con el ulterior desarrollo ocupacional. Se considera que el IQ está determinado principalmente por factores genéticos y su grado de variación podrá tener cualquier valor dependiendo de la proporción de genes relevantes presentes en el cromosoma X.⁵¹ La utilización de la *Weschler Intelligence Scales* mostró, asimismo, resultados similares con muy escasas diferencias entre hombres y mujeres.³³

Se considera que el análisis de las capacidades en matemáticas permite valorar el nivel más elevado de la aptitud cognitiva. Importantes análisis efectuados en los Estados Unidos con grupos numéricamente muy significativos de jóvenes de ambos sexos, permiten afirmar en la actualidad que no existen diferencias genéricas en los resultados de las pruebas en matemáticas ni en el ulterior desarrollo académico (*STEM fields: science, technology, engineering, mathematics*) u ocupacional de los grupos analizados.⁵²

El retardo mental es un complejo cuadro definido por la existencia de un funcionamiento intelectual pobre (cociente intelectual < de 70 o menor aún) con limitaciones en el funcionamiento adaptativo, especialmente en las áreas de comunicación, cuidados personales y en la capacidad de tomar decisiones. Se considera que entre el 0,4 al 0,5% de la población sufre este trastorno, el cual es 30% más frecuente en hombres que en las mujeres. Es aceptado que la mayoría de los casos son de origen genético y se ha comprobado que los genes relacionados con el retardo mental son 3 veces más abundantes en el cromosoma X que en el resto del genoma. Los cuadros de retardo mental asociados con mutaciones del cromosoma X son desde luego mucho más frecuentes en los hombres, estando habitualmente asociados con alteraciones de la fertilidad.^{53,54}

Más difícil de explicar es el origen de la diferencia en la incidencia del autismo, 4 veces más frecuentes en varones;⁵⁵ en el síndrome de Asperger, 10 veces más común en varones;⁵⁶ en el síndrome de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), 3 veces más frecuente en niños y adolescentes varones;⁵⁷ así como también en los cuadros con dificultades en la comprensión de la lectura con una incidencia mayor en varones (20% Vs 10% aproximadamente).⁵⁸

Parece entonces atinado considerar que existe un neto dimorfismo sexual en relación con una mayor vulnerabilidad en las capacidades intelectuales de los individuos del sexo masculino en relación con las mujeres, de causa genética en los cuadros más severos de retardo mental, pero de origen aún no bien conocido en los cuadros de autismo, síndrome de Asperger y en aquellos con dificultades en el normal aprendizaje.

Conclusiones

A partir de todas las observaciones puntualizadas en las páginas anteriores se puede derivar que la gran mayoría de los rasgos que definen y caracterizan el dimorfismo masculino se originan por la acción de la testosterona, desde la diferenciación genital y extragenital, gran parte de la configuración ósea, el desarrollo muscular, la distribución grasa, los rasgos faciales y muy especialmente la masculinización cerebral y la respuesta sexual. Posiblemente el ejemplo más dramático de la importancia

de la testosterona en la diferenciación masculina es el síndrome de la insensibilidad a los andrógenos. Es un trastorno de origen genético que se transmite como un rasgo ligado al cromosoma X en el cual las células del organismo son deficientes en su respuesta a la testosterona. Son individuos genéticamente XY con testículos, generalmente no descendidos que producen normalmente testosterona. Fenotípicamente son mujeres de estatura y conformación normal, con genitales externos femeninos y buen desarrollo mamario derivado de la acción estrogénica desde la aromatización de la testosterona. Los genitales internos no son característicos. Presentan una neta diferenciación funcional femenina en su conducta social y sexual. Este cuadro clínico, desde la carencia, enfatiza la importancia de los andrógenos en la caracterización del dimorfismo sexual masculino.

En relación con el mecanismo causal del dimorfismo femenino, se considera que la acción hormonal es mucho menos importante en los diferentes aspectos que lo definen. Si bien los estrógenos participan en numerosas e importantes acciones metabólicas que contribuyen a la caracterización del fenotipo femenino, se considera que el mismo quizá está definido genéticamente, no sólo morfológicamente, sino que además implica un cerebro feminizado, con un correspondiente comportamiento (juegos infantiles, elección de amistades, orientación sexual), así como la existencia de una respuesta sexual no hormono dependiente, característicamente sin estro, es decir, más evolucionada en la escala biológica.

Posiblemente el desarrollo de ese fenotipo original humano, la mujer, tenga un específico sentido biológico. Quizá pueda ser un producto de la selección natural adaptativamente logrado, dado que la mujer es la que más aporta al desarrollo y mantenimiento del producto de la concepción (desde el citoplasma ovular, vida intrauterina, lactancia, etc) con lo que mejor asegura el pasaje de los genes a la descendencia, es decir, significa en sí una neta ventaja reproductora.

Bibliografía

- Blecher SR & Erickson RP. Genetics of sexual development. A new paradigm. *Am J Medical Genet.* 2007, Part A. 143A:3054-3068.
- Ober C, Loisel DA and Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human diseases. *Nat Rev Genet.* 2008;0:911-922.
- Jost A, Vigler B, Prepin J, Perchellet JP. Studies on sex differentiation in mammals. *Recent Prog Horm Res.* 1973;29:1-41.
- Bukowski R, Smith GCS, Fergal D, et al. Human sexual size dimorphism in early pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1216-1218.
- Migeon BR. Why females are mosaics. X chromosome inactivation and sex differences in disease. *Genet Med.* 2007;4:97-105.
- Hatakeyama C, Anderson CL, Beever CL, et al. The dynamics of X inactivation skewing as women age. *Clin Genet.* 2004;66:327-333.
- Christensen K, Orstanik KH, Vaupel JW. The X chromosome and the female survival advantage of the interaction between genetics, epidemiology and demography. *Ann NY Acad Sci.* 2001;954:175-183.
- Mc Laren A. Development of the mammalian gonad; the fate of the supporting cell lineage. *Bioessays.* 1991;13:151-156.
- Little AC, Jones BC, Waitt C, et al: Symmetry is related to sexual dimorphism in faces: data across culture and species. *PLoS One.* 2008;5:e2106.
- Lango Allen H et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature.* 2010;467:832-838.
- Chen Y, Zajac JD, MacLean HF. Androgen regulation of satellite cell function. *J Endocrinol.* 2005;186:21-31.
- Welle S, Tawil R, Thornton Ch A. Sex-related differences in gene expression in human skeletal muscle. *PLoS ONE.* 2008;3:e1385-1391.
- Ioannidis JP, Ng MY, Sham PC, et al. Meta analysis of genome-wide scans provides evidence for sex- and site specific regulation of bone mass. *J Bone Miner Res.* 2007;22:173-183.
- Callewaert F, Sinnesael M, Gielen E, et al. Skeletal sexual dimorphism: relative contribution of sex steroids, GH-IGF1, and mechanical loading. *J Endocrinol.* 2010;267:127-134.
- Seeman E. Sexual dimorphism in skeletal size, density and strength. *JCEM.* 2001;86:4576-4584.
- Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet.* 2010;42:949-960.
- Wells JCK. Sexual dimorphism of body composition. *Best. Practice & Research, Clinical, Endocrinol & Metabolism.* 2007;21:415-430.
- Fink B, Neave N, Manning JT. Second to fourth digit ratio, body mass index, waist to hip ratio, waist to chest ratio, their relationships in heterosexual men and women. *Ann Hum Biol.* 2003;30:728-738.
- Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Ragatt P, et al. 2nd to 4th digit ratio, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev.* 2004;77:23-28.
- Rhodes G, Chan J, Zebrowitz LA & Simmons LW. Does sexual dimorphism in human faces signal health? *Proc R Soc Lond B. (Suppl)* 2003;270:S93-S95.
- Penrose LS. Medical significance of finger prints and related phenomena. *BMJ.* 1968;2:321-325.
- Acree MA. Is there a gender difference in fingerprint ridge density. *Forensic Sci Int.* 1999;102:35-44.
- Garm SH, Lewis AB, Swindler DR, Kerensky RS. Genetic control of sexual dimorphism in tooth size. *J Dent Res.* 1967;46:963-972.
- Schwartz GT, Dean MC. Sexual dimorphism in modern human permanent teeth. *Am J Phys Anthropol.* 2005;128:312-317.
- Alvesalo L. Sex chromosomes and human growth. A dental approach. *Hum Genet.* 1997;101:1-5.
- Guatelli-Steinberg D, Sciulli PWW, Betsinger TK. Dental crown size and sex hormone concentrations; another look at the development of sexual dimorphism. *Am J Phys Anthropol.* 2008;137:324-333.

27. Randall VA, Hibberts NA, Thormton MJ, et al. The hair follicle: a paradoxical androgen target organ. *Horm Res.* 2000;54:243-250.
28. Halder AH, Crompton JG, Oyentuji T, et al. Female have fewer complications and low mortality following trauma than similarly injured males; a risk adjusted analysis of adults in the National Trauma Data Bank. *Surgery.* 2009;46:308-315.
29. Ackerman L. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch Dermatol.* 2006;142:371-376.
30. Fairweather D, Frisancho Kiss S & Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective *AJ Pathol.* 2008;173:600-609.
31. Invernizzi P. The X chromosome in female predominant autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1110:57-64.
32. Nelson JL. Microchimerism in human health and disease. *Autoimmunity.* 2003;36:5-9.
33. Hines M. *Brain Gender.* Oxford Univ Press. 2004 NY.
34. Brun CC, Lepore N, Luders E et al. Sex differences in brain structure in auditory and cingulate regions. *Neuroreport.* 2009;20:930-935.
35. Pilgrin Ch, Reisert I. Differences between male and female brain-developmental mechanisms and implication. *Horm Metab Res.* 1992;24:353-359.
36. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function and chemistry. *Biol Psychiatry.* 2007;62:847-855.
37. Forger NG, Breedlove SM. Sexual dimorphism in human and canine spinal cord. Role of early androgen. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1986;83:7527-7531.
38. Hamer DH, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AM. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science.* 1983;261:321-327.
39. Naftolin F, Ryan KJ, Davies IJ, et al. The formation of estrogen by central neuroendocrine tissues. *Recent Progress in Hormone Research.* 1975;31:295-319.
40. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2003;17:1-18.
41. Brinton RB. Cellular and molecular mechanism of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against Alzheimer Disease: recent insights and remaining changes. *Learning & memory.* 2001;8:121-133.
42. Mc Carthy MM, Wright CL, Schwarz JM. New tricks by an old dogma; mechanism of the organizational/activational hypothesis of steroid mediated sexual differentiation of brain and behaviour. *Horm Behav.* 2009;55:655-665.
43. Bain J. The many faces of testosterone. *Clin Interventions in Aging.* 2007;2:567-576.
44. Symons D. *The evolution of human sexuality.* Oxford Univ Press. 1979 NY.
45. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol.* 2005;186:411-427.
46. Rolstad SG, Möller A, Briman I, Boman UW. Sexual functioning and partner relationships in women with Turner syndrome: some empirical data and theoretical considerations regarding sexual desire. *J Sex Marital Ther.* 2007;33:231-247.
47. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ.* 2005;172:1327-1333.
48. Steven Pinker. *Cómo funciona la mente.* Ediciones Destino. Barcelona 2000.
49. Dolcini HA. *Desarrollo y maduración de la inteligencia.* Ediciones Biblos. Buenos Aires 1997.
50. Hedges L, Nowell A. Sex differences in mental tests score variability and number of high-scoring individuals. *Science.* 1995;269:41-45.
51. Strauss BS & Strauss JA. A genetic perspective on gender culture and mathematics performance. *PNAS.* 2009;106:E 101.
52. Hyde JS & Mertz JE. Gender, culture and mathematics performance. *PNAS.* 2009;106:8801-8807.
53. Hilger Ropers H and Hamel BCJ. X linked mental retardation. *Nature Reviews Genetics.* 2005;6:46-57.
54. Xu J, Disteché CM. Sex differences in brain expression of X and Y linked genes. *Brain Research.* 2006;1126:50-55.
55. Skuse DH. Imprinting, the X chromosome, and the male brain; explaining sex differences in the liability to autism. *Pediatr Res.* 2000;47:9-16.
56. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci.* 2002;6:248-254.
57. Hermens DF, Kohn MR, Clarke SD, et al. Sex differences in adolescent ADHD; findings from concurrent EEG and EDA. *Clin Neurophysiol.* 2005;116:1455-1463.
58. Rutter M, Caspi A, Fergusson D, et al. Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. *JAMA.* 2004;291:2007-2012.