



**Influencias sociales y la noción de lo normal y lo patológico en
la diferenciación sexual humana**

Tesis que para obtener el grado de Doctor en Ciencias con
Especialidad en Investigación Educativa presenta

Francisco Javier Flores López

Dirección:

Dra. Laura Cházaro García

Diciembre 2014

Para Mariana

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
Delimitación del presente estudio	7
Lo normal y lo patológico	8
Medicina y control de la sexualidad	10
Elementos para un marco teórico y metodológico	14
Tiempo y dimensión social	16
Sinopsis	17
AGRADECIMIENTOS	19
PRESENTACIÓN	20
Diferenciación sexual y educación	20
El modelo de diferenciación sexual en la educación superior	21
Propósitos del presente estudio	23
CAPÍTULO I	
LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN LOS LIBROS DE TEXTO Y LA EDUCACIÓN MÉDICA EN AMÉRICA	25
Introducción	25
El contexto mundial: El éxodo de la razón	27
Intersexualidad en Viena	29
Diferenciación sexual en América	31
Kurzrok y Novak, dos visiones	31
Los estudios sobre la intersexualidad	34
La influencia de Richard Goldschmidt	35
<i>La teoría del balance del sexo</i>	36
<i>La ley del tiempo de la intersexualidad</i>	37
Los estudios clínicos sobre la intersexualidad humana	37
Novak y la ruptura con Goldschmidt	38
Una síntesis en la primera mitad del siglo veinte	41
<i>Hoffman y la intersexualidad</i>	42

<i>El papel de los autosomas</i>	43
Discusión	44
CAPÍTULO II	
EL PAPEL DE LOS AUTOSOMAS EN LAS FUNCIONES SEXUALES Y REPRODUCTIVAS	47
Introducción	47
Propósitos	48
Resultados	49
Cromosomas sexuales	50
Cromosoma X	50
Cromosoma Y	53
Ausencia o duplicación de cromosomas sexuales	54
Autosomas	55
Cromosoma 1	55
Cromosoma 2	57
Cromosoma 3	59
Cromosoma 6	59
Cromosoma 7	60
Cromosoma 8	62
Cromosoma 9	62
Cromosoma 11	64
Cromosoma 15	65
Cromosoma 22	65
Alteraciones de más de un gen en un autosoma	66
Cromosoma 11	66
Cromosoma 15	66
Alteraciones simultáneas en varios autosomas	67
Cromosomas 3, 7 y 11	67
Cromosomas 5, 6, 7, 9, 14, 16 y 17	67
Cromosomas 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17 y 20	68

Discusión	69
Cuadros	71
CAPÍTULO III	
LAS NUEVAS BASES GENÉTICAS DEL DESARROLLO SEXUAL FEMENINO	78
Introducción	78
El modelo de diferenciación sexual	80
<i>Algunas anomalías en el modelo</i>	82
<i>Hacia un nuevo modelo</i>	82
Las bases genéticas del desarrollo sexual femenino	83
Nuevos genes para un nuevo modelo	84
Discusión	86
CAPÍTULO IV	
INFLUENCIAS SOCIALES EN LA DEFINICIÓN DEL SEXO	89
Introducción	89
El modelo científico de diferenciación sexual	89
Propósitos	90
Nuevos actores en la definición del sexo	91
La nueva relación entre médicos y pacientes	91
Los derechos de los “enfermos”	92
Movimientos sociales: LGBT	94
Desórdenes del Desarrollo Sexual	96
El papel de las leyes	98
Jenna Talackova: leyes y belleza femenina	100
Una nueva definición del sexo en el deporte	103
El debilitamiento de la Iglesia	107
Discusión	110

CAPÍTULO V**LO NORMAL Y LO PATOLÓGICO EN LA
DIFERENCIACIÓN SEXUAL** 113**Introducción** 113**Patologías experimentales** 114

La teratología experimental de Wolff 114

El sexo de los conejos 117

Desórdenes del desarrollo sexual 118

Swyer: Lo normal y lo patológico 118

Síndrome de Insensibilidad a las Andrógenos 119

Discusión 121**CAPÍTULO VI****DIFERENCIACIÓN SEXUAL
Y REPRODUCCIÓN** 124**Introducción** 124**Propósitos** 124**Células sexuales de laboratorio** 125

Espermatozoides y óvulos con un mismo origen 126

Producción de células sexuales en humanos 127

Examen de escenarios hipotéticos 131

Desórdenes del desarrollo sexual y reproducción 132**Discusión** 133**EPÍLOGO** 135**REFERENCIAS** 138

INTRODUCCIÓN

La noción de dos sexos únicos en la especie humana ha estado en la base y ha sido el fundamento para el desarrollo de la mayoría de las sociedades antiguas y modernas. Sin embargo, lo que ha sido por siglos una certeza o verdad inamovible, hoy se desvanece ante nuestra mirada incrédula. Mujer u hombre, una división tajante que ha sido origen, destino y en ocasiones estigma de un número incalculable de seres humanos en la historia. Pero este dimorfismo sexual que muy pocas veces ha sido puesto en duda lleva asociada de manera inevitable una pregunta: ¿Es cierto?

Delimitación del presente estudio

¿Cómo abordar esta interrogante? El primer problema consiste en identificar los espacios en los que se encuentran los argumentos principales que dan sustento a la idea de dos sexos únicos y la han convertido en una especie de verdad universal, pues ahí es donde sería posible examinar con un grado aceptable de confianza la validez o no de este dimorfismo. No pretendo en este trabajo rastrear los orígenes precisos de esta división sexual en la historia, tarea que desde luego rebasa por completo los objetivos de esta tesis, sino elegir un territorio de la actividad humana en el cual se sustenta con claridad y autoridad epistémica la idea de dos sexos, y este es, a mi juicio, el territorio de la medicina.

Al encargarse del estudio de las formas y funciones del cuerpo humano, la medicina ha sido el área del conocimiento en la que ha recaído a lo largo de la historia la tarea de agrupar los elementos anatómicos y fisiológicos que dan sustento a una clasificación sexual. Su autoridad queda de manifiesto al ser la encargada de definir, en los casos en los que existe duda, cuál es el sexo de una persona, juicio que tradicionalmente se acepta y es adoptado por la sociedad en su conjunto.

Por ejemplo, en la Francia del siglo XIX abundaban los casos en los que el examen médico cumplía una función que iba más allá de la curiosidad científica, pues tenía un valor determinante en la asignación del sexo a través de las diferentes instancias estatales y sociales. La interesante colección de casos particulares de

Ambrosio Tardieu da pistas importantes sobre la relación que existe entre las dimensiones médica y sociocultural de la sexualidad (Tardieu, 1870).

En un estudio como el que nos ocupa, es importante además establecer una limitación temporal y otra cultural, pues me referiré a la etapa más reciente de las relaciones de la medicina con la diferenciación sexual humana en el siglo veinte y lo que va del veintiuno en occidente. Lo anterior implica que el análisis se ocupará principalmente de los distintos hallazgos de la ciencia moderna occidental en la medicina experimental, en especial en el campo de la genética molecular.

Limitar este estudio a la etapa actual, no significa ignorar el papel que ha jugado la medicina desde la antigüedad para fundamentar el dimorfismo sexual humano, que ha estado presente desde los orígenes de la civilización occidental —y aun antes. Basta citar a la medicina hipocrática y sus tratados sobre las enfermedades de las mujeres para darnos cuenta cómo para esa línea de conocimiento —surgida por cierto antes que Platón— ya había una diferenciación clara entre mujeres y hombres pero con un elemento adicional muy importante, la idea de patologías específicas asociadas al sexo (Tratados Hipocráticos, Siglos V y IV a.C)¹.

Lo normal y lo patológico

Otro aspecto que es importante aclarar es el enfoque del presente estudio, es decir, los conceptos que guían o sirven como hilo conductor a esta tesis: La medicina, no solamente se interesa por los estudios anatómicos, las funciones orgánicas o sus bases genéticas; también, y esta es en realidad su verdadera razón de ser, se ocupa de las enfermedades y del diseño de los elementos, las técnicas y los procedimientos para enfrentarlas. Así, su función consiste en identificar la estructura y funcionamiento del organismo humano en el estado que entiende como sano, es decir, lo fisiológico, de donde se deriva el concepto de lo normal: y al mismo tiempo definir aquello que se aparta de esta norma, es decir, lo patológico. Así, el examen de la idea de dos sexos únicos desde el ángulo de la medicina, está íntimamente asociado en este trabajo con los conceptos de lo normal y lo patológico.

¹ Se consultó una traducción al español publicada en 1988. Ver capítulo de referencias

Aun a riesgo de caer por ahora en una excesiva simplificación, puede proponerse la idea que para la medicina el dimorfismo sexual queda sujeto y forma parte de la esfera de lo normal, mientras que la transgresión del modelo de dos sexos se situaría en el campo de las patologías que reclama acciones terapéuticas.

Pero, ¿qué significan y de qué manera se relacionan estos dos conceptos? Al examinar las relaciones entre la fisiología y la patología, Georges Canguilhem, establece una jerarquía y causalidad en la que la enfermedad antecede al razonamiento fisiológico:

"El phatos es quien condiciona al logos porque lo requiere. Lo anormal es lo que suscita el interés teórico por lo normal. Las normas sólo son reconocidas como tales en las infracciones. Las funciones sólo se revelan por sus fallas. La vida solo se eleva a la conciencia y a la ciencia de si misma por la inadaptación el fracaso y el dolor". (Canguilhem, 1966: 160)

A partir de este razonamiento, el autor quiere dejar en claro que el fisiólogo tiende a olvidar que "son los enfermos los que llaman al médico" y este es un punto muy importante que abordaré más adelante en este capítulo.

Canguilhem de algún modo se sorprende (y nos sorprende) cuando examina la traducción latina de norma, que es "escuadra" y *normalis* que significa "perpendicular" y señala que con esto se sabe casi todo acerca del dominio del que surge el sentido de términos como "norma" y "normal". Una norma –dice– es una regla, es aquello que sirve para hacer justicia, para instruir o enderezar.

Normar o normalizar para este autor significa imponer una exigencia a una existencia que muestra variedad o disparidad, a la que se observa no sólo como algo extraño, sino como algo indeterminado y hostil:

"No es la excepción la que confirma a la regla como regla, sino la infracción la que le da oportunidad de ser regla al corregir. En este sentido, la infracción no es el origen de la regla, sino el origen de la regulación. En el

orden de lo normativo, el comienzo es la infracción" (Canguilhem, 1966: 160) ².

Como puede verse, para Canguilhem la infracción está en los orígenes de un orden normativo, del mismo modo que la enfermedad es lo que hace aparecer el conocimiento de la fisiología normal. ¿Cómo pueden alinearse estas ideas con la idea del dimorfismo sexual?

Si lo anterior es cierto, la idea de dos sexos vista como "lo normal" partiría de la constante violación de la regla de los dos sexos. Los casos que no se ajustan a los criterios establecidos para definir quién es un hombre y quién mujer, son lo que explicarían el desarrollo de los criterios morfológicos y funcionales para definir los dos sexos únicos, que van desde las innumerables clasificaciones de los caracteres sexuales surgidos en la historia, hasta los más sofisticados análisis moleculares sobre la configuración genética de los sexos.

Pero, ¿es la violación a la norma de dos sexos únicos una enfermedad?, dicho en otras palabras, en los casos de una singularidad anatómica o genética que se aparta de esta norma ¿son los enfermos los que llaman al médico?

Medicina y control de la sexualidad

La respuesta es en la mayoría de los casos es no. La intervención médica ante la ambigüedad sexual es solicitada por instancias específicas de la sociedad. No es el individuo el que acude al médico para rectificar su identidad sexual, son la familia, los tribunales civiles y las autoridades policíacas quienes someten a estas personas al escrutinio de la ciencia.

La intersexualidad no duele, por lo que no existen razones orgánicas que impulsen a las personas con ambigüedad sexual a buscar ayuda médica. Hay

² Para el autor la aparición de normas en algunas áreas están vinculadas a factores aparentemente de naturaleza política. Por ejemplo, el establecimiento de las normas gramaticales en el siglo XVII en Francia obedecían a la centralización administrativa en favor del poder real y el autor no encuentra diferencia, desde el punto de vista de la normalización, con la institución del sistema métrico a finales del siglo XVIII. "Se comienza por las normas gramaticales para terminar por las normas morfológicas de los hombres y de los caballos a los fines de la defensa nacional, pasando por normas industriales e higiénicas".

excepciones, pues en algunos casos como el síndrome de insensibilidad a andrógenos no se presenta la menstruación y la persona se preocupa por su infertilidad; o puede haber algún tumor en el testículo no descendido que puede obligar a la visita médica; pero todo esto puede ocurrir en las personas sin “desórdenes en el desarrollo sexual”.

En la actualidad en la mayoría de los casos la intervención médica ocurre en los hospitales al descubrir singularidades sexuales en los recién nacidos (Migeon y Berkovitz, 1992), pero es claro que no es el bebé el que solicita la intervención de los especialistas, sino la familia o el propio equipo médico quienes lo hacen³.

De este modo la medicina cumple una función normativa y se constituye en el plano social como un dispositivo de regulación y control de la sexualidad, manteniendo la idea de dos sexos únicos y corrigiendo cualquier desviación a este modelo. El papel del saber médico como uno de los dispositivos de control de la sexualidad ha sido claramente identificado por Michel Foucault.

Este autor hace notar que la medicina cumple una función de garantía científica de inocuidad, creando espacios limitados para que se hable de sexualidad y, algo muy importante, Foucault también observa cómo los valores sociales frente al sexo permean el discurso médico, por ejemplo, al encontrar en los textos especializados del siglo XIX juicios como “vergüenza” y “repugnancia” frente a las anomalías sexuales. Se trataría para este autor, de una ciencia subordinada en lo esencial a los imperativos de una moral social y un medio para lograr una normalización de la sexualidad (Foucault, 1976)⁴.

Foucault ha revelado la naturaleza de algunos de los dispositivos de control que permanecían ocultos a la mirada superficial. Ha estudiado su evolución y significados en el desarrollo de la civilización occidental. A él se debe, por ejemplo, haber aclarado cómo el control de los cuerpos a todos los niveles de la organización social parte, aún hoy, de un modelo básico: la prisión (Foucault, 1975), mediante el cual se somete a los

³ Aunque no puede compararse con un infarto al corazón o la obstrucción de la tráquea, para Migeon y Berkovitz la ambigüedad sexual debe considerarse una emergencia médica.

⁴ Algunos de las ideas de Foucault sobre este tema han sido analizadas en un trabajo previo (Flores, 2001).

cuerpos a la disciplina y a múltiples formas de regulación, vigilancia y castigo⁵.

Pero el estudio de la evolución de la estructura carcelaria rebasa la simple curiosidad de un sistema particular dentro de la sociedad. Para Foucault, este modelo determina la forma que adopta el conjunto de la organización social. Si esto es así, la organización carcelaria y su función de moldeado de la sociedad, se extiende sobre un conjunto de saberes como en el caso de la medicina.

Adicionalmente, aunque esta distinción no es abordada por Foucault, no podría hablarse en este caso de la cárcel sin sexo, pues aún en la etapa estudiada por este autor y en la sociedad que examina hay una estructura carcelaria dividida conforme a la clasificación primaria del sexo. Hay una cárcel para hombres y una cárcel para mujeres, lo que sugiere formas diferenciales de control corporal para cada uno de los dos sexos.

Este control diferencial de los cuerpos, se puede observar con claridad en la patologización de la sexualidad femenina como en el caso de la ninfomanía en la medicina francesa del siglo XIX (Flores y Blazquez, 1996). El caso de la ninfomanía es muy interesante, pues considerar la sexualidad femenina que hoy podemos observar como perfectamente normal como una enfermedad viene de tiempos remotos. Algunas de las referencias más antiguas se remontan a los primeros siglos de nuestra era. Sorano en su obra *De las enfermedades de las mujeres*, indica este cuadro identificando síntomas locales como prurito en las partes genitales y “un fuerte impulso que empuja a las mujeres hacia el acto venéreo desvaneciéndose en ellas toda idea de pudor” (Citado por Foucault, 1984). Pero no es sino hasta el siglo XIX que estas descripciones alcanzan su mayor nivel en los textos médicos franceses identificando a la ninfomanía como entidad patológica claramente diferenciada y sistematizada (Capuron, 1812)⁶.

⁵ La cárcel, el grado más sofisticado de castigo, de sometimiento de los cuerpos, es el resultado de una interesante evolución. Parte del poder total del soberano sobre la vida de sus súbditos, que deben morir por él en las batallas. Se origina también en el tormento, es decir, la intervención directa sobre el cuerpo para infligir dolor y la muerte a quienes han ofendido a su rey. Este derecho sobre la muerte, se transforma entre los siglos XVIII y XIX en la prisión moderna, se elimina el tormento y en algunos casos la ejecución como las formas básicas de penalidad pero manteniendo el control sobre el cuerpo.

⁶ “Esta enfermedad –dice Capuron–recibe también los nombres de erotomanía, metromanía o furor uterino. Puede presentarse en las mujeres después de la pubertad o cuando se desarrolla la sensibilidad uterina, hasta la decrepitud, se observa más frecuentemente en las jóvenes con un temperamento sanguíneo y de una imaginación ardiente; en el caso de las mujeres casadas, la fiel esposa no puede

Para la medicina decimonónica, la ninfomanía traducía claramente la moral de la época, pues entre los factores desencadenantes de esta “patología” se incluían aspectos como una “rica imaginación”, la influencia de los espectáculos, la literatura y el arte eróticos, la socialización, la infidelidad, la prostitución, la homosexualidad y hasta los excesos en comer y beber (Bonnet y Petit, 1894)⁷. Desde luego la ninfomanía ya no forma parte en la actualidad de las patologías femeninas, sin embargo sus huellas quedan en la reiterada intención médica hacia el control de la sexualidad de las mujeres.

Por otro lado, en el surgimiento de la medicina actual hay una dimensión de particular importancia que es el espacio. La *espacialización* de la actividad médica – *espacialización terciaria* la llama Foucault– está guiada por el papel que juega frente a lo patológico, con ello se garantiza que todas las enfermedades no escapen al control médico reduciendo los riesgos para la sociedad. Se trata de la forma en la que la enfermedad: está cercada, médicamente investida, aislada, repartida en regiones privilegiadas y cerradas, o distribuida a través de medios de curación, preparados para ser favorables (Foucault, 1963).

Esto significa que la evolución de la medicina hasta llegar a su versión moderna implica una adecuación de los espacios. Si colocamos ahora a la sexualidad en estos espacios médicos, tendríamos una sexualidad cercada, aislada, con una investidura médica y distribuida de acuerdo con los medios de curación que no son otros que colocar al cuerpo dentro de la norma. La *espacialización* de la medicina moderna, no solamente garantiza su papel como un dispositivo de control de la sexualidad que llega a todos los rincones de la sociedad, además permite pensar en sus alcances en la preservación de una idea de dos sexos únicos. Los espacios que cubre le permite

satisfacerse; las viudas, naturalmente lascivas, realizan sus juegos ordinarios cualquier verano; en fin, en casa de las Venus públicas o mercenarias, o a quienes la reclusión fuerza a una continencia prolongada por más de un mes”.

⁷ Al finalizar el siglo XIX la medicina francesa dio un barniz más técnico a sus consideraciones sobre la sexualidad femenina como en el caso de Bonnet y Petit quienes si bien coinciden en que la ninfomanía consiste en una exaltación mórbida del apetito venéreo y una irresistible necesidad de satisfacerlo, a diferencia de Capuron, establecen una clara diferenciación entre este padecimiento y la erotomanía, descrita por Esquirol, a la que consideran un desorden “puramente intelectual o moral”, mientras que la ninfomanía es “puramente carnal”, aunque reconocen que ambos pueden encontrarse asociados. La ninfomanía, añaden, es el furor uterino, la histeria libidinosa de los antiguos y el análogo de la satiriasis en el hombre.

detectar y cercar todas las anomalías y asegurar su corrección.

Elementos para un marco teórico y metodológico

Canguilhem realiza un recorrido a lo largo de la historia sobre las concepciones acerca de lo normal y la enfermedad. En su época no estaban presentes más que tangencialmente los análisis de las enfermedades hereditarias, llamadas en ese entonces “errores congénitos del metabolismo”. Así, las patologías de origen genético como las conocemos hoy escaparon a su análisis. No obstante los hallazgos generales en su obra tienen, en mi opinión, vigencia en el caso de las patologías genéticas. Me refiero a cómo la enfermedad es el estímulo para desentrañar el funcionamiento normal del genoma.

En la patología genética, lo primero es la presencia de anomalías morfológicas o funcionales en una persona, esto es lo que lleva a la búsqueda de la región del genoma responsable de las alteraciones observadas, que pueden ser tan sutiles como el cambio en la posición de una letra en la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), lo que es suficiente para provocar una falla en la síntesis de una proteína, lo cual produce una malformación anatómica o bien una alteración en algún proceso que conlleva una singularidad funcional en la persona.

Por ejemplo, al indagar sobre las causas de la hemofilia, una patología en la que no se produce una correcta coagulación de la sangre, lo que se encuentra es que se ha formado una proteína con una configuración anormal (el factor de coagulación VIII), falla que se explica a su vez por una mutación en un gen llamado F8 localizado en el cromosoma X. Así una patología, permite inferir que la función del gen F8 normal es la coagulación sanguínea. Aquí la enfermedad viene a ser un experimento espontáneo de la naturaleza. Pero en la actualidad los modelos experimentales (estudio de patologías en animales) y las patologías genéticas experimentales (provocando cambios intencionales en los genomas de animales) es otra estrategia que permite avanzar en el conocimiento de las funciones genéticas normales en los humanos (ver capítulo V).

Pero, ¿cuál es el papel del experimento en la ciencia? Para Ian Hacking, quien de algún modo revolucionó los estudios filosóficos e históricos sobre la ciencia, había que invertir la jerarquía entre la teoría y el experimento a favor del segundo. Cuando escribió su libro sobre este tema (Hacking, 1983), el realismo científico era un tema de moda y su obra era considerada (por él mismo) una especie de retorno a Francis Bacon.

En esta tesis, el examen de los datos experimentales sobre la diferenciación sexual, son los elementos principales para corroborar la validez de algunas teorías acerca de lo normal y lo patológico, o bien, para propiciar la aparición de nuevas ventanas para entender este binomio

La diferenciación sexual desde el primer tercio del siglo pasado tuvo como base los estudios experimentales en especies distintas a la humana (capítulo I de esta tesis) y luego la imposición de un modelo de desarrollo basado en lo masculino, durante prácticamente todo el siglo veinte, tuvo como base también los experimentos para indagar casi exclusivamente sobre el modelo de desarrollo masculino (Capítulo III), lo que implica que la genética experimental también está influenciada por los valores dominantes en la sociedad. Pero hay un aspecto muy importante, pues el cambio de enfoques y de paradigmas en el estudio de la diferenciación sexual, proviene principalmente de la ciencia experimental. Así esta juega un papel doble, pues si bien en algunos momentos fue respaldo de preconcepciones sociales conservadoras, se convierte luego en el elemento transformador del modelo de diferenciación sexual.

Así, en el presente estudio, además de las relaciones entre lo normal y lo patológico, el análisis de la genética molecular en la biomedicina desde el punto de vista experimental juega un papel central como marco conceptual y metodológico.

El trabajo de Hacking tiene un valor adicional, pues aunque en contextos diferentes a la diferenciación sexual, este autor examina distintos aspectos del determinismo en la ciencia. Sostiene que nuestro mundo puede ser no-determinista, sino más bien probabilístico por lo que los resultados de la investigación genética tendrán varios efectos, entre ellos la ampliación del ámbito de las probabilidades numéricas con las que razonar, pero raramente llevarán a inferencias plenamente

deterministas acerca de la historia vital a partir de los genes. Dicho en otras palabras, para el caso de la diferenciación sexual –y esto ya no lo dice Hacking– un arreglo de cromosomas o una configuración genética particulares, tienen una cierta probabilidad de conducir a un desarrollo considerado masculino o femenino, pero no serían determinantes del sexo en los seres humanos.

Tiempo y dimensión social

¿Por qué limitar este trabajo a la etapa actual, a los siglos veinte y veintiuno? La razón es que durante este periodo es cuando han surgido no sólo los grandes adelantos que permiten explicar las bases genéticas y moleculares de la diferenciación sexual en la biomedicina, sino además, porque en este tiempo se expresan también los principales movimientos de resistencia a un paradigma de dos sexos únicos. Esto ha ocurrido no solamente por la acción de grupos sociales fuera del ámbito de la ciencia, sino además por una pugna que ha llegado al interior de las comunidades y las prácticas científicas.

Si bien la medicina forma parte de los estrictos dispositivos de control de la sexualidad como hemos visto antes, esto hace surgir distintas formas de resistencia. Entre los actores más importantes de esta oposición a la idea de dos sexos únicos se encuentran precisamente las personas que no encajan dentro del modelo tradicional, como los pacientes con desórdenes del desarrollo sexual; los homosexuales transgéneros y transexuales, y otros actores sociales como los que se derivan de la defensa de los derechos humanos a través de las leyes, o se expresan en diferentes actividades humanas en las que ya no cabe la clasificación milenaria de los dos sexos únicos.

En el razonamiento de Foucault acerca del Poder, éste es el resultado de relaciones de fuerzas, de luchas y enfrentamientos incesantes. Se trata de una estrategia anónima que cambia constantemente a partir del resultado de esa relación de fuerza. Control y resistencia aunque no son la misma cosa, se encuentran articulados (Foucault, 1976). El cambio que se produce por efecto de esta relación crea, a mi juicio, una realidad distinta que puede ser expresada en términos de propiedades emergentes, no analizadas por Foucault, pero que son de empleo corriente a finales del siglo XX sobre todo en las ciencias de la vida (Flores, 2009).

Estas propiedades emergentes, resultantes del enfrentamiento entre control y resistencia, atraviesan tanto a los individuos como a las sociedades. Así, las luchas que protagonizan distintos grupos sociales en contra de la idea de dos sexos únicos, expresa en realidad una resistencia frente al Poder sobre el control de los cuerpos, haciendo que surja, a través de este enfrentamiento una nueva realidad en muchos sentidos liberadora cuyos efectos globales están aún por conocerse.

Finalmente, quedan abiertas preguntas que son a mi juicio importantes para comprender los orígenes y finalidades del Poder y los mecanismos de control, las cuales dejan por ahora más que certezas algunas ideas o conjeturas. La pregunta que surge sigue siendo ¿para qué? ¿Cuáles serían, desde un punto de vista teleológico, las finalidades o utilidad de los controles? Desde un enfoque antropológico, aparecería un objetivo de supervivencia. La división en dos sexos respondería a la necesidad de garantizar la producción (o la acumulación) de bienes. Si esto fuera cierto, estaríamos ante una justificación casi inapelable. Pero estaríamos también ante una explicación situada en los orígenes, lo que obligaría a preguntarnos sobre la vigencia de estas causas en una escala de tiempo de milenios.

Por otra parte, al observar el tipo de civilizaciones edificadas sobre estos controles, y los valores predominantes que emergen en ellas, tendríamos también que preguntarnos sobre las ventajas que representa su preservación ahora y en el futuro.

Sinopsis

En las páginas que siguen se aborda el tema de la diferenciación sexual humana desde diversos ángulos: La introducción de las primeras explicaciones en los textos médicos traídos a América por la medicina europea (Capítulo I); el análisis actual de las patologías genéticas y sus significados sobre la participación de los cromosomas sexuales y los autosomas en el desarrollo sexual (Capítulo II); la invisibilidad femenina para la ciencia del siglo veinte y los cambios actuales en los modelos para explicar el desarrollo sexual femenino (Capítulo III); la resistencia de distintos sectores sociales al modelo de dos sexos (Capítulo IV); las patologías genéticas y experimentales en la

comprensión del cuerpo sexuado (Capítulo V), y la idea de dos sexos frente al futuro reproductivo de la especie humana (Capítulo VI).

En torno al tema de la diferenciación sexual hay distintas aproximaciones posibles, tanto médicas, como sociológicas o de los estudios de género. No obstante, en el establecimiento de los límites del presente trabajo, si bien como se verá adelante hay en todo momento referencias muy importantes a todas estas áreas del conocimiento, el enfoque principal será desde la medicina, centrado en el abordaje médico de la diferenciación sexual tomando como eje las concepciones médicas sobre lo normal y lo patológico.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional por haberme permitido realizar este trabajo y por convertirse nuevamente en mi casa, luego que hace más de 30 años, con la misma generosidad, me abrió sus puertas para realizar mis estudios de maestría en fisiología y biofísica. En particular agradezco al personal académico del Departamento de Investigaciones Educativas, de manera muy especial a la doctora Laura Cházaro García, mi asesora, por haber compartido conmigo sus valiosos conocimientos, por su guía y estímulo constantes aún en los momentos más difíciles. Este trabajo no hubiera sido posible sin la participación de las doctoras Martha Patricia Castañeda Salgado y Eugenia Roldán Vera, así como de los doctores José Bargas Díaz y Daniel Hernández Rosette quienes generosamente realizaron varias lecturas críticas a esta tesis, las cuales fueron decisivas en la elaboración de la versión final.

Hay una lista enorme de colegas y amigos que jugaron un papel muy importante en la realización de este trabajo, no puedo nombrarlos a todos, pero no puedo dejar de hacerlo en el caso de Elvira Galarraga, Rogelio López Torres e Izauro Uribe.

Agradezco a María Trinidad López Cienfuegos, mi madre, y a mi hermano Carlos Alejandro por su apoyo y cariño incondicionales.

Y por supuesto a Norma y a Diana pues sin ellas nada sería posible.

PRESENTACIÓN

Esta tesis aborda el tema de la diferenciación sexual, es decir, los procesos biológicos que determinan que un embrión humano siga una ruta de desarrollo femenina o masculina. Antes de la séptima semana de gestación, se considera a la gónada embrionaria como indiferenciada (Langman, 1969)⁸. El problema central abordado por la investigación en la biomedicina ha consistido en indagar cuáles son los factores que determinan que esta estructura primitiva se convierta en un órgano especializado como el ovario o el testículo, que puedan dar lugar a un fenotipo femenino o masculino respectivamente.

Diferenciación sexual y educación

El tema de la diferenciación sexual está presente en todos los niveles de la educación en México y con excepción del nivel preescolar —en el que sin embargo se establece una clara distinción entre niñas y niños— los libros de texto figuran entre los principales vehículos para impartir enseñanza sobre este tema. En la primaria la inclusión de los tópicos relacionados con la educación sexual se encuentra inmersa en nuestro país desde hace décadas en una intensa polémica (Hernández-Rosette, Flores y Echavarría, 2011), y aunque no se aborda directamente el tema de la diferenciación éste se encuentra implícito en el abordaje de aspectos como las funciones de las células sexuales y los procesos reproductivos⁹.

Es en la educación media donde aparecen claramente planteados algunos elementos para explicar la diferenciación sexual. En los libros de biología de secundaria, por ejemplo, se incorpora ya a los cromosomas en el origen de este proceso, y se pretende explicar cómo un arreglo particular de los mismos juega un papel determinante para que una persona sea mujer u hombre (Limón, Mejía y Aguilera, 2006; García y Cota, 2006). Es en el bachillerato en donde se examina más a fondo este tema —generalmente a través de textos traducidos del inglés. En los libros

⁸ Este conocimiento, recogido en libros de texto clásicos de la segunda mitad del siglo veinte como el citado, sigue siendo vigente hasta nuestros días.

⁹ Hernández-Rosette y colaboradores han señalado que: “En México ha predominado un modelo de educación sexual arraigado en la visión de la iglesia católica hegemónica, que naturaliza y normaliza la sexualidad humana porque la considera un hecho fisiológico y anatómico con fines estrictamente reproductivos”.

de este nivel se incluyen no sólo a los cromosomas sexuales sino además algunos datos a nivel molecular en los que se informa sobre los genes a los que se atribuye el papel determinante en la diferenciación (Curtis y Barnes, 1989).

En los libros de texto en los niveles de la educación básica y media superior no se incluyen las fuentes consultadas para su elaboración ni apartados o capítulos con las referencias bibliográficas empleadas, pero puede proponerse por el tratamiento que dan a los temas citados que se recurre, no a revistas especializadas en las que se publica el conocimiento más actualizado, sino a obras publicadas en el área de la biomedicina que se utilizan en la enseñanza universitaria, especialmente en campos como la embriología, la ginecología y la genética. Si esto es así, la enseñanza universitaria, especialmente la que está dirigida a la formación de los médicos, y los libros de texto empleados en ella adquirirían un papel preponderante en la diseminación de los conocimientos y las ideas sobre la diferenciación sexual en el resto de los niveles educativos.

El modelo de diferenciación sexual en la educación superior

En las sociedades en las que predomina un modelo educativo basado en la ciencia moderna anglosajona se han difundido, a lo largo del siglo veinte y en lo que va del presente siglo, imágenes sobre la diferenciación sexual creadas a partir de los resultados de la investigación biomédica. Los siguientes párrafos tomados de un libro de genética para la enseñanza universitaria, pueden considerarse representativos de las ideas presentes sobre el tema en la mayoría de los libros de texto en este nivel educativo:

“Una persona XXY es fenotípicamente varón, con un síndrome de anormalidades moderadas (síndrome de Klinefelter). Las personas XO manifiestan ciertas anormalidades (síndrome de Turner) incluyendo baja estatura, retraso mental y gónadas escasamente desarrolladas, pero su morfología es claramente femenina. Estos datos resultan consistentes con un mecanismo de determinación del sexo basado en la presencia o ausencia del cromosoma Y. Sin un Y, la persona se desarrolla como

hembra; con él como varón” (Griffiths, Gelbart, Miller, et al., 1999: 500-1)¹⁰.

Este ejemplo muestra que: a) los conocimientos sobre la diferenciación sexual se basan preferentemente en los hallazgos de la medicina, en particular en las patologías genéticas, b) se considera que el desarrollo sexual está determinado sólo por los cromosomas sexuales y c) ser mujer u hombre depende de la presencia o ausencia de un solo cromosoma sexual, el cromosoma Y.

En la misma obra se añade:

¿Qué inicia la ruta de determinación del sexo? Los estudios genético-moleculares se han centrado en identificar el locus del cromosoma Y responsable de la aparición de los testículos. Este hipotético gen fue denominado factor determinante de testículos del cromosoma Y (TDF); hoy sabemos que se trata del gen conocido como SRY... El individuo normal XY posee un gen SRY el cual activa la ruta de desarrollo masculina, mientras que el individuo normal XX, que carece de SRY, permanece en la ruta por defecto femenina” (Griffiths, et al: 501).

Lo anterior implica que el sexo en los humanos: a) depende de un arreglo particular de cromosomas sexuales: XX en las mujeres “normales” y XY en los hombres “normales”, con lo que los arreglos cromosómicos diferentes se consideran “anormales”, b) está centrado en los hallazgos de la genética molecular orientados a la búsqueda de un factor o “gen maestro” presente en regiones específicas del cromosoma Y, y c) en la ruta masculina es un proceso activo, mientras que la femenina se define por la carencia del gen masculino o “por defecto”.

A diferencia de lo que ocurre con los libros de texto en otros niveles educativos, en la educación profesional, tanto en el pregrado como el posgrado, las fuentes de información empleadas son explícitamente las investigaciones publicadas en las revistas especializadas lo que muestra una modalidad de vinculación directa entre los resultados de la investigación y la enseñanza.

¹⁰ Se respeta la versión de los traductores de la edición original en inglés.

Los avances en la investigación científica adoptan primero la forma de comunicaciones entre expertos a través de los artículos que aparecen en las publicaciones especializadas, luego quedan plasmados en libros de consulta más amplia que son utilizados como textos en la enseñanza profesional como en el caso de la educación médica¹¹. En ellos se encuentran condensadas las ideas predominantes en una sociedad y en un tiempo particulares en campos específicos del conocimiento médico y además el conjunto de habilidades que sirven como guía para la práctica clínica.

Propósitos del estudio

La estrecha vinculación entre la investigación científica y la educación médica brinda la oportunidad de estudiar la evolución que han tenido las concepciones sobre la diferenciación sexual en la investigación científica, en especial en el campo de la genética, y cómo éstas se transmiten al terreno educativo. Una de las hipótesis del presente estudio consiste en que a través de la cadena que va del trabajo en el laboratorio hasta la enseñanza universitaria, se podrían estar transmitiendo además los valores y concepciones predominantes en la sociedad con respecto a los sexos. Tomando como hilo conductor las nociones sobre lo normal y lo patológico me propongo los siguientes objetivos:

1. Indagar cómo y bajo qué condiciones se introdujeron las primeras ideas sobre la diferenciación sexual en los libros de texto médicos en América en el siglo veinte.

2. Examinar las bases genéticas en las que se sostiene el papel atribuido a los cromosomas sexuales en la determinación del sexo en los humanos.

¹¹ Aunque queda fuera de los objetivos de la presente tesis, es importante señalar que en ocasiones la conexión entre los resultados de la investigación y los libros de texto presenta fallas importantes como las siguientes: "(...) los genes que controlan el desarrollo del ovario se encuentran en ambas asas del cromosoma X" (Mondragón, 2009). No se ha demostrado desde la investigación biomédica la existencia de genes en el cromosoma X que regulen el desarrollo del ovario. Otro ejemplo: "(...) la presencia de 2 cromosomas X, en ausencia de un cromosoma Y, determinará la aparición de tejido ovárico", (González-Merlo, y González, 2007). La presencia de dos cromosomas X no es condición para el desarrollo del tejido ovárico, pues en el síndrome de Turner solamente hay un cromosoma X; y en esta condición, aunque con características hipoplásicas, se forman ovarios.

3. Examinar las nociones predominantes durante el siglo veinte en la investigación en el campo de la genética molecular, sobre un papel activo en el desarrollo sexual masculino y uno pasivo o “por defecto” en el desarrollo sexual femenino.

4. Tomando como caso el modelo de diferenciación sexual, examinar cómo en un lugar y tiempo determinados los factores sociales y culturales influyen en la orientación de los programas de investigación científica y en la elaboración de modelos.

Adicionalmente, cómo al evolucionar las creencias y valores predominantes en las sociedades esas influencias pueden actuar ahora como factores capaces de modificar las preguntas que se plantean en la investigación experimental para dar lugar a resultados diferentes y a cambios sustanciales en los modelos científicos generalmente aceptados.

5. Examinar las aportaciones de las patologías genéticas y experimentales en la comprensión de la diferenciación sexual.

6. Examinar a la luz de los avances en las tecnologías de reproducción asistida, la validez el papel atribuido a hombres y mujeres en los procesos reproductivos.

CAPÍTULO I

LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN LOS LIBROS DE TEXTO Y LA EDUCACIÓN MÉDICA EN AMÉRICA

Introducción

En los orígenes de la genética moderna —a partir del redescubrimiento y la confirmación de los estudios de Mendel en 1900— la mayor parte de los trabajos pioneros se realizaron en especies diferentes de la humana. Hay sin embargo una excepción: Al iniciarse el siglo veinte se estableció por primera vez la relación entre una enfermedad humana y una causa genética, cuando en Inglaterra Archibald Garrod (1902) observó que los genes mendelianos pueden afectar procesos bioquímicos. Se refirió a ellos como defectos hereditarios y a partir de sus estudios sobre una patología conocida como Alcaptonuria formuló la noción de “errores congénitos del metabolismo”. Desde entonces la unión entre la genética y la medicina se tornó indisoluble. Sin embargo, tuvieron que transcurrir varias décadas para que la medicina se ocupara de otros temas, en particular de las bases genéticas de la diferenciación sexual, es decir, de los procesos que determinan que un embrión humano sexualmente indiferenciado siga una ruta de desarrollo masculina o femenina.

La ginecología es una de las especialidades de la medicina que abordaron primero, desarrollaron e incluso se apropiaron luego, de las explicaciones sobre la diferenciación sexual humana. Es difícil establecer con precisión el momento en el que los avances de la biología en este campo lograron tener impacto en los estudios sobre las funciones y enfermedades de las mujeres. Pero puede decirse que para el caso de América, esta relación se inició en el primer tercio del siglo veinte. El examen de algunos textos ginecológicos de ese tiempo, permiten encontrar algunas pistas para entender las características que tuvo ese encuentro.

En la primera década del siglo veinte, los contenidos de los libros de texto de ginecología publicados en América, no se ocupaban de los adelantos de la naciente genética y, en consecuencia, el examen de la diferenciación sexual estaba ausente en

ellos. Esto se debe a varias causas entre las que pueden proponerse: a) no estaban aún presentes en el interés de los principales expertos de esta especialidad en nuestro continente los temas que dentro de esta disciplina se enfocaron a la diferenciación sexual, b) la investigación científica en este campo se encontraba en una etapa incipiente en el continente americano, y c) no habían llegado o no se expresaban de forma suficiente, las influencias de la ciencia europea.

Puede decirse que los contenidos de los libros de texto de ginecología en esa década en nuestro continente centraban su atención en los temas de interés decimonónico, como la higiene en la infancia y la adolescencia, el dolor intermenstrual, la masturbación, las infecciones en particular la sífilis y la gonorrea, el aborto, la esterilidad y algunos tipos de tumores, entre otros temas. Entre los libros más representativos de esta ausencia destaca la *Ginecología Médica* de Howard A. Kelly (1908), profesor de la Universidad Johns Hopkins, texto publicado en 1908. Parecería extraño incorporar en este capítulo, que trata sobre las bases genéticas de la diferenciación sexual en los textos médicos, la mención de un libro que no aborda este tema, pero su utilidad consiste en que nos permite situar en el tiempo con mayor precisión cuándo se recogieron e incorporaron estos temas en el cuerpo de conocimientos médicos en nuestro continente y cuáles fueron los factores que determinaron esta incorporación.

Se justifica además, porque el autor gozaba de una gran reputación en su tiempo, y tanto la universidad como el hospital Johns Hopkins en Baltimore, de los que fue fundador y en los que era destacado profesor, se convertirían unos años más tarde en los centros más importantes del desarrollo de la ginecología moderna y de los estudios sobre la diferenciación sexual en el continente americano y el mundo. Kelly es considerado uno de los “Cuatro Grandes” entre los maestros fundadores de la escuela de Johns Hopkins¹², por lo que la ausencia a la que me refiero, cuenta con un punto de apoyo importante y muestra que la diferenciación sexual no estuvo presente en la ginecología en América al menos en las dos primeras décadas del siglo veinte.

¹² De acuerdo con la página de Internet de la escuela de medicina Johns Hopkins, los “Cuatro Grandes” eran, además de Kelly (Ginecología), William Osler (Medicina), William Stewart Halsted (Cirugía) y William H. Welch (Patología). Kelly nació en Camden, New Jersey y se graduó como doctor en medicina en 1882 en la Universidad de Pensilvania. (Ver capítulo de referencias).

En el presente apartado se abordan las siguientes preguntas: a) ¿Cómo se inician en la medicina los estudios sobre las bases genéticas diferenciación sexual humana?; b) ¿Cuáles son los factores que determinaron su incorporación en la medicina en América, en particular en el área de la ginecología? y c) ¿En qué consiste y cómo se expresa en los libros de texto médicos este conocimiento en la primera mitad del siglo veinte?

En este estudio, que no pretende ser exhaustivo, se analizaron algunos libros de texto de ginecología y endocrinología ginecológica en los que se encuentran las primeras referencias a este tema. Las obras seleccionados formaron parte de la educación médica en las naciones anglosajonas y están escritos en su mayoría en idioma inglés, pero todos ellos fueron empleados en la enseñanza en América Latina y particularmente en México, y fueron consultados por el autor en las bibliotecas de la UNAM, así como en acervos particulares. En algunos casos se recurrió a las librerías especializadas en libros antiguos en la ciudad de México. Adicionalmente se revisaron los artículos científicos originales de la mayoría de los autores cuyas investigaciones fueron incorporadas en los libros de texto consultados para la elaboración del presente capítulo.

El contexto mundial: El éxodo de la razón

Durante las primeras tres décadas del siglo pasado en Europa Central, particularmente en Alemania y Austria, se concentraban algunos de los más importante núcleos científicos en el mundo. Un dato que ilustra lo anterior, es el elevado número de investigadores de estos países que habían recibido el más alto reconocimiento científico. Entre 1901 y 1932, de los 100 Premios Nobel otorgados en fisiología y medicina, física y química en ese periodo, 33 fueron entregados a investigadores alemanes y austriacos (Adam, 2005). En este mismo periodo este Premio se otorgó sólo 6 a científicos de Estados Unidos, lo que muestra el desequilibrio existente entre la ciencia europea y la que se realizaba en ese entonces en América.

Entre 1933 y 1945, periodo en el que estuvo al frente del gobierno de Alemania el Partido Nacional Socialista Alemán de los Trabajadores, conocido como Partido Nazi, se produjo una emigración masiva de científicos europeos. Durante el Tercer

Reich se adoptaron medidas para reordenar los medios académicos y científicos, lo que se tradujo en el éxodo de miles de intelectuales hacia otros países en particular hacia Inglaterra y los Estados Unidos. Si bien las estimaciones son variables se calcula que en ese periodo hubo medio millón de refugiados solamente de Alemania, de los cuales aproximadamente 2 mil eran profesores universitarios e investigadores científicos.

Algunos especialistas en el tema de la migración intelectual han mostrado cómo la llamada “Ley para la Reconstitución del Servicio Profesional Civil” del 7 de abril de 1933, promulgada por el gobierno Nazi, autorizaba el despido o retiro prematuro de los servicios de gobierno de las personas que no fueran arias o descendientes de éstos; o a quienes estuvieran asociados con grupos considerados políticamente indeseables para el nuevo estado germano, lo que fue sólo el principio del éxodo forzado y masivo de intelectuales. Este proceso se aceleró con el *Anschluss* –la inclusión de Austria dentro de la Alemania Nazi en 1938–, la invasión de Checoslovaquia y Polonia en 1939, y el inicio de la Segunda Guerra Mundial. La emigración de profesores y científicos de los países ocupados –y de otros aliados de Alemania como España e Italia– se convirtió en un fenómeno de masas sin precedentes en la historia de la ciencia moderna. Esto tuvo como consecuencia la circulación geográfica de las élites intelectuales y la multinacionalización del conocimiento en el primer tercio del siglo veinte (Ash y Sölner, 1996).

El éxodo de talentos, en particular hacia América, que se inició desde los inicios de la década de los treinta hasta el final de la Segunda Guerra, incluyó a especialistas de todos los campos del conocimiento como biología, medicina, física, química, psicología, sociología y economía entre muchos otros. En el área de la investigación biomédica pueden citarse a manera de ejemplo algunos de los investigadores que emigraron a Estados Unidos y que contribuyeron decisivamente al desarrollo del conocimiento en la genética y la embriología, como Viktor Hamburger en neuroembriología; Johannes Holtreter en el estudio las propiedades de la interacción de células en el desarrollo; Curt Stern, renombrado científico en la genética de la *Drosophila*; Salome Gluecksohn Waelsch, pionera en genética en ratones y Richard Goldschmidt, en los estudios de intersexualidad en la mariposa *Lymantria dispar*, entre otros. Además de estos destacados científicos, llegaron a ese país médicos y

especialistas en diferentes ramas de la medicina, algunos de ellos, autores de libros de texto que tuvieron gran influencia en la formación de las nuevas generaciones de médicos en el continente americano.

La diáspora de científicos expulsados de Europa, también alcanzó a México. Uno de los casos más significativos fue el de George Rozenkranz, llegado a nuestro país en 1945 como resultado de la migración intelectual ya mencionada. Nacido en Hungría, Rozenkranz realizó su doctorado en Suiza al lado de Leopold Ruzicka, Premio Nobel por sus trabajos en la química de esteroides. En México, los directivos de la farmacéutica Syntex decidieron atraerlo a nuestro país en donde realizó su más importante trabajo científico. Formó aquí un grupo integrado, entre otros, por Carl Djerassi un químico también de origen judío nacido en Austria, quien escapó con su familia de la persecución nazi en 1938; se asentó brevemente en Bulgaria y emigró luego a Estados Unidos. Finalmente llegó a México invitado por Rosenkranz. Juntos crearon el grupo científico más importante a nivel mundial en el área de la química de esteroides del cual surgió el primer principio activo de la anticoncepción oral¹³ y se formaron varias generaciones de estudiantes que contribuyeron luego al desarrollo de la química en México (León, 2007).

Intersexualidad en Viena

La determinación del sexo fue uno de los temas importantes para la ciencia al iniciarse el siglo XX (Flores, 2011). Fue en Europa central, particularmente en Austria y Alemania, en donde se desarrollaron las primeras teorías acerca de la intersexualidad, es decir, sobre la combinación de atributos masculinos y femeninos en un mismo sujeto. Este tópico fue objeto de importantes debates en la biología, la medicina, el psicoanálisis y la filosofía, y quizá adquirió su mayor relevancia en los medios intelectuales de Austria, que vivía, al comenzar el nuevo siglo, una auténtica revolución de las ideas. Austria se convirtió en los primeros años del siglo pasado en uno de los centros más importantes para la vida intelectual en Europa y el mundo. En las artes, el ímpetu por romper con las concepciones del pasado llevó a Adolf Loss a transformar la

¹³ Un joven mexicano, Luis Ernesto Miramontes, quien preparaba su tesis de licenciatura en los laboratorios Syntex bajo la dirección de Djerassi, logró la síntesis de la 19-nor-progesterona, principio activo de la primera píldora anticonceptiva en el mundo, trabajo que fue publicado en 1951 en el *Journal of the American Chemical Society* teniendo como autores a Miramontes, Rosenkranz y Djerassi (Djerassi, 2001) (Flores, 2010).

arquitectura, y a Arnold Schönberg la composición musical. En la pintura, Egon Schiele es quizá uno de los artistas que mejor representan ese espíritu. Estudios actuales acerca de su obra, descubren en algunos de sus cuadros la representación de la bisexualidad (Carmona, 2010).

El examen de la vida intelectual en Austria, ha sido abordado en varias ocasiones para situar la obra de algunos de los más importantes pensadores del siglo XX (Pérez Gay, 2006). Resulta importante en este caso profundizar además en el ambiente científico de la época. No fueron pocos los investigadores austriacos cuyas obras recibieron el más alto reconocimiento a nivel mundial.

En 1914, Robert Bárány obtuvo el Premio Nobel en fisiología y medicina por sus estudios sobre el oído interno y el aparato vestibular. En ese mismo campo, fueron galardonados Julius Wagner Jauregg en 1927, por sus trabajos en el tratamiento de padecimientos neurológicos y mentales, así como Karl Landsteiner en 1930, quien descubrió y tipificó los grupos sanguíneos. En el área de la química, Fritz Pregl ganó el Nobel en 1923 por sus trabajos sobre ácidos biliares y el microanálisis de sustancias orgánicas; también lo obtuvo en esta área Richard Adolf Zsigmondy en 1925 por sus trabajos en la química de coloides, y Richrad Kuhn fue reconocido con ese premio por el estudio de los carotenos y la síntesis de vitaminas en 1938. En la física, fue galardonado en 1933 Erwin Schrödinger por sus contribuciones a la mecánica cuántica y la termodinámica y Víctor Franz Hess por sus estudios sobre la radiación cósmica en 1936.¹⁴

Partícipe en la creación de este ambiente cultural y científico, el filósofo vienés Otto Weininger planteó al comenzar el siglo su teoría sobre la bisexualidad. Conocedor de lo más avanzado de su tiempo en el campo de la biología, incluido Darwin, propuso en 1903 una teoría por la cual la combinación de atributos de uno u otro sexo en un solo sujeto, ocurría en todas las células. Para él dos sustancias, una masculina (arrenoplasma) y la otra femenina (teliplasma), se combinaban en proporciones distintas a nivel celular dando lugar a diferentes grados intersexuales.¹⁵ Esta idea

¹⁴ Ver página electrónica de los Premios Nobel en capítulo de referencias.

¹⁵ Fue esta teoría la que llevó a la ruptura entre Sigmund Freud y su íntimo amigo el médico alemán Wilhelm Fliess, quien acusó al creador del psicoanálisis de haberlo traicionado al haber revelado sus tesis acerca de la bisexualidad, de lo que, según Fliess, se habría aprovechado Weininger (Flores, 2001).

aparece luego en Goldschmidt y otros biólogos y genetistas, con los factores M (masculinos) y F (femeninos), localizados en los cromosomas, como veremos adelante.

Lo anterior nos permite explorar la hipótesis de que la incorporación de las bases genéticas de la diferenciación sexual en los libros de texto de ginecología en América, fue el resultado de la influencia de los médicos, científicos e intelectuales que abandonaron Europa por efecto de la persecución de que fueron objeto. Sin embargo, la introducción del pensamiento médico europeo y en particular las nociones sobre la diferenciación sexual, no fue un proceso terso ni exento de confrontaciones.

Diferenciación sexual en América

Kurzrok y Novak, dos visiones

Las ideas provenientes de la ciencia europea acerca de la diferenciación sexual, comenzaron a incorporarse a los libros de texto para la enseñanza de la medicina en América en la tercera década del siglo veinte. Uno de los primeros textos identificados en la presente investigación, que rompen con la ausencia del tratamiento de este tema en la ginecología de nuestro continente, fue el libro de Raphael Kurzrok (1937), un médico de origen austriaco que emigró a los Estados Unidos donde llegó a ser Asociado en Ginecología y Obstetricia del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia. Con el propósito de analizar las características del conocimiento nuevo llegado de Europa, y las condiciones de su asimilación en un ambiente cultural y científico diferente, es necesario examinar con detalle algunos de sus contenidos específicos:

Con la finalidad de entender el desarrollo sexual humano, en primer capítulo dedicado a la embriología de los órganos sexuales femeninos Kurzrok señala:

“Por *determinación cigótica* del sexo entendemos que las características sexuales primarias están determinadas por los genes nucleares al momento de la unión de los gametos. Los genes, por tanto, determinan si se desarrolla un varón o una hembra. En la *diferenciación sexual* embrionaria aparecen primero rudimentos generalizados en todos los

individuos destinados a ser varones o hembras. El desarrollo subsecuente de estos rudimentos produce las características específicas y peculiares para cada sexo(...) En la determinación del sexo intervienen dos mecanismos, a saber, cromosómicos y endocrinos. El número de cromosomas al momento de la fertilización determina el sexo genético de los individuos... En condiciones normales los factores endocrinos mantienen la sexualidad en el canal originalmente predeterminado por los genes. Normalmente el patrón genético determina las características de lo endocrino” (Kurzrok, 1937:11).

Lo primero que puede establecerse es que hay áreas específicas que fueron el punto de conexión entre la ginecología y los estudios de las bases genéticas de la diferenciación sexual. En este caso se trata de un tópico de gran importancia: el desarrollo de los órganos sexuales femeninos. Es uno de los temas que requerían de una explicación, que por primera vez se introducía en los libros de texto y la formación médica en nuestro continente, a través de las obras de médicos como Kurzrok.

Los párrafos citados anteriormente son de una gran riqueza, pues muestran cuál era el grado de desarrollo del conocimiento que se introdujo en esa época en Norteamérica sobre la diferenciación sexual. Kurzrok establece en su obra una clara diferencia entre dos procesos, a los que denomina: *determinación cigótica del sexo* y *diferenciación sexual embriónica*. Se trata de dos conceptos de importancia central aún en nuestros días, el primero referido a un *sexo genético* y el segundo a un *sexo endocrino*. Se trata de dos fenómenos que se observan como relativamente independientes, aunque se establece una jerarquía, en la que la dirección que sigue el desarrollo del embrión hacia una ruta masculina o femenina, está determinado por los genes nucleares al momento de la fertilización y este comando genético definiría luego las características de las funciones endocrinas, es decir, se establece una secuencia de eventos.

Sin embargo, a pesar de la claridad con la que el autor explica estos fenómenos, el abordaje de las bases genéticas involucradas en este proceso no fueron aceptadas unánimemente durante la primera mitad del siglo pasado por las principales escuelas de ginecología de los Estados Unidos, por lo que no se extendieron en ese

entonces a los libros de texto de esa especialidad escritos por autores norteamericanos, quienes incluso los observaban con reservas.

Una de las obras más importantes en la enseñanza de la medicina en este campo en Norteamérica, fue (y lo sigue siendo) sin duda el libro de ginecología de Emil Novak (1884-1957), médico nacido en Baltimore, Estados Unidos y profesor de la Escuela de Medicina Johns Hopkins ya mencionada. En la primera edición de una de sus obras al referirse a la embriología e histología del ovario el autor señala:

“Debe enfatizarse que en sus estadios primarios (de la gónada indiferenciada) es imposible determinar mediante el examen histológico si esta masa epitelial, será un testículo o un ovario. No hay certeza sobre cuál es el impulso que determina una dirección masculina o femenina del desarrollo en las glándulas sexuales” (Novak, 1940: 247).

En el planteamiento de Novak se acepta que hay un elemento determinante de una ruta masculina o femenina en el desarrollo embrionario, al que denomina “impulso”, pero se muestra cauteloso sobre su naturaleza. Esta incertidumbre, se mantuvo al menos hasta la cuarta reimpresión de una obra posterior (1946), lo que demuestra que hasta ese momento, no se aceptaba de forma abierta la participación de factores genéticos en la diferenciación sexual humana en los textos destinados a la enseñanza de la ginecología producidos por autores estadounidenses.

Esto revela la existencia de un debate en la investigación genética que se extiende a los autores de los libros de texto médicos de esa época. La diferencia tiene implicaciones en la enseñanza de la medicina y en la práctica de los futuros especialistas. ¿Cuáles son las razones que pueden explicar la discrepancia entre estos dos autores?

El planteamiento de Kurzrok, es muy directo y contiene los ingredientes principales de las explicaciones aceptadas incluso hoy para la diferenciación sexual. Entre ellas: a) un sexo genético que surge al momento de la fertilización¹⁶, b) el

¹⁶ Resulta muy destacable el razonamiento que realiza Kurzrok que lo conduce a incorporar en su texto esta idea. A partir de algunas observaciones clínicas realizadas en humanos por el médico alemán Joseph

desarrollo sexual del embrión determinado por factores endocrinos y c) una cascada de eventos en la que la acción de las hormonas que guían el desarrollo sexual embrionario está determinada en primera instancia por los genes. Sin embargo, hay un elemento que llama fuertemente la atención, el autor señala que al momento de la fertilización el sexo genético está determinado por el *número* de cromosomas, algo que definitivamente no corresponde con el conocimiento actual.

Los estudios sobre la intersexualidad

Los argumentos y teorías científicas en los que Kurzrok apoya sus planteamientos, son desarrolladas ampliamente en uno de los capítulos finales de su libro en el que aborda el tema de la intersexualidad, es decir, los casos en los que los individuos presentan simultáneamente características de los dos sexos. El hecho de que la diferenciación sexual se trate en los capítulos sobre el desarrollo de los órganos sexuales (embriología) y en el estudio de los estados intersexuales (patología) —que, por cierto, es una tendencia que se extiende hasta nuestros días—, muestra que probablemente estas son las dos áreas que motivaron la fusión de las bases genéticas de la diferenciación sexual con la ginecología.

Es interesante observar que en la primera edición del libro de Emil Novak, no se aborda en ningún apartado el tema de la intersexualidad, lo que podría explicar algunas de las diferencias entre los dos autores. Puede proponerse a manera de hipótesis que la introducción de la diferenciación sexual y de las bases genéticas de la misma en los textos de ginecología, tuvo como principal estímulo los estudios sobre los estados intersexuales que fueron objeto de gran interés y estudio en Alemania y Austria.¹⁷

Halban (1870-1937), afirma que no es posible determinar las características de las gónadas tomando como base el estudio de los hábitos, las características sexuales externas o la psique en los individuos. Kurzrok señala: “Halban ha realizado una interesante observación que arroja cierta luz. Indicó que existen personas sin gónadas, pero que presentan hábitos masculinos o femeninos y genitales internos. Concluye a partir de esto que la diferenciación en varón o hembra durante el desarrollo embrionario es independiente de las gónada. Además, el sexo del óvulo fertilizado o cigoto está determinado por lo tanto al momento de la fertilización”. El trabajo de Halban, fue muy influyente en su tiempo y es citado también por otros autores austriacos en los inicios del siglo veinte, entre ellos Sigmund Freud y Otto Weininger.

¹⁷ Como ocurre en varios campos del conocimiento científico, el tema de la prioridad entre Europa y América en estos temas es motivo de discusión para algunos autores. Existe un caso que fue documentado de forma independiente en los Estados Unidos. El planteamiento de un sexo cigótico y un sexo endocrino, de acuerdo con algunos autores como Capel y Coveney (2004), tiene su origen en los trabajos realizados por Frank Rattray Lillie (1870-1947), zoólogo nacido en Toronto Canadá, quien

La influencia de Richard Goldschmidt

En el capítulo XXVI de su libro, Kurzrok analiza algunos casos de intersexualidad hormonal. En este tema, el autor está al corriente de las ideas elaboradas por los autores más influyentes de su tiempo, y en particular de la “Teoría del Balance del Sexo” y la “Ley del Tiempo de la Intersexualidad” de Goldschmidt, a partir de las cuales intenta explicar diferentes casos clínicos.

Nacido en 1909 en Alemania, el biólogo Richard Goldschmidt realizó sus primeros trabajos en la Universidad de Munich (1910-1934) y a partir de 1935 ingresó al departamento de zoología de la Universidad de California, en los Estados Unidos. Las teorías elaboradas por este autor están ampliamente documentadas en el libro de Kurzrok en el que éste expresa abiertamente su adhesión a las tesis del zoólogo alemán.

De acuerdo con el filósofo e historiador Michael R. Dietrich (2003), la determinación del sexo fue uno de los temas importantes para la ciencia al iniciarse el siglo veinte. En 1909, Goldschmidt dirigió su atención a los estudios genéticos en este campo, guiado por los reportes sobre la aparición de morfologías inusuales producidas por la hibridación en la mariposa *Lymantria*. Típicamente esta polilla posee un dimorfismo sexual: Las hembras tienen alas blancas con bandas oscuras, mientras que los machos son más pequeños y tienen alas de color café oscuro. Pero cuando se cruzan razas de diferentes regiones geográficas, se produce una diversidad de tipos sexuales que van del rango de lo masculino a lo femenino. De acuerdo con Dietrich, a partir de este tipo de observaciones, Goldschmidt acuñó el término de “intersexo”, el cual, como hemos visto, se incorporó luego a los textos ginecológicos como el de Kurzrok.

La teoría del balance del sexo

completó sus estudios doctorales en la Universidad de Chicago. Publicó dos de sus trabajos centrales estudiando los casos de intersexualidad en el *freemartin* del ganado bovino (Lillie, 1916, 1917). Se conoce como *freemartin*, al caso de gemelos de dos sexos (macho y hembra) en los cuales el embrión femenino — que al llegar a la etapa adulta es generalmente estéril— posee los órganos sexuales externos correspondientes a las hembras pero los órganos internos del macho. Sin embargo estas observaciones son posteriores a los trabajos de Richard Goldschmidt realizados en *Lymantria* desde 1910 en Alemania.

De acuerdo con Garland E. Allen (1974), en la teoría del balance del sexo de Goldschmidt, los dos sexos en cualquier especie, contienen *Analgones*, que son factores o elementos sexuales tanto masculinos (a los que denomina M) como femeninos (llamados F). Se asume que los factores M son parte del cromosoma X, mientras que los F se encuentran en el citoplasma. Los sexos se distinguen por la dosis de Factor M que contienen. En la mariposa *Lymantria*, dos factores M producen un macho y un solo Factor M produce una hembra. Se asume que el factor F existe en la misma dosis en ambos sexos. Para cualquier raza dentro de una especie, un solo factor F sobrepasa a un solo factor M, y dos factores M sobrepasan a un solo factor F. Así, en *Lymantria*, los machos son el resultado de la combinación MMF y las hembras de MF.

En este punto se puede ver con claridad, cómo surge en Kurzrok la idea del “número de cromosomas” para explicar en su libro de ginecología la diferenciación sexual humana.

La teoría señala que las razas provenientes de distintas regiones geográficas, pueden ser caracterizadas por la diferencia comparativa de fuerza o potencia de los factores M y F (aunque estos factores pueden estar balanceados de forma normal dentro de cada raza). Cuando se cruzan razas distintas, intervienen factores “desbalanceados”. De este modo en los híbridos resultantes de la cruce, dos factores M (uno de cada raza a los que en este caso denomina M's) pueden no sobrepasar completamente a un factor F; y un factor F proveniente de una raza, puede no sobrepasar completamente a un factor M de otra. Allen señala que si bien el esquema de Goldschmidt logra explicar satisfactoriamente la intersexualidad sólo en los cruces entre razas geográficas diferentes, no explica por qué las formas intersexuales de todas maneras aparecen como mosaicos de tejidos masculinos o femeninos (o parcialmente masculinos o femeninos). Para resolver este problema, Goldschmidt desarrolla otra teoría.

La ley del tiempo de la intersexualidad

En sus estudios en *Lymantria*, Goldschmidt observó que cuando una raza de orugas que normalmente era oscura se cruzaba con otra raza de color claro, las larvas híbridas que inicialmente aparecían claras, gradualmente se convertían en oscuras. Goldschmidt planteó la hipótesis de que los intersexos podían desarrollarse inicialmente como un tipo sexual y después de un punto de inflexión (*Drehpunkt*), tomar una ruta distinta y desarrollarse completamente como otro tipo sexual. Los órganos que eran determinados antes del punto de inflexión pueden continuar su diferenciación de acuerdo con el primer tipo sexual, y después de este punto, de acuerdo con el segundo tipo. La diferenciación sexual intermedia, es decir, cuando el órgano o tejido presenta una mezcla de rasgos masculinos o femeninos, puede ocurrir solamente cuando el tiempo de diferenciación coincide con el punto de inflexión.

En esta teoría el punto de inflexión es variable. Un punto de inflexión tardío significaría que la mayoría de los tejidos mostrarían el tipo sexual del factor que fue inicialmente dominante, mientras que un punto de inflexión temprano significaría que la mayoría de los tejidos en el organismo serán del mismo tipo del elemento sexual predominante después de ese momento.

Los estudios clínicos sobre la intersexualidad humana

Kurzrok señala que la medicina ha mostrado siempre un gran interés en los individuos que presentan en diferentes grados los atributos de los dos sexos, y apunta una característica que presentan los estudios médicos sobre la intersexualidad en su tiempo: un interés predominante en las variaciones morfológicas externas, y muy poca atención a las leyes biológicas inherentes a este fenómeno. De este modo, el autor se dirige a la revisión de casos clínicos muy bien documentados en el ámbito hospitalario, empleando como herramienta metodológica, las leyes biológicas generales postuladas por Goldschmidt a partir de sus estudios en *Lymantria dispar*.¹⁸

Consecuente con ellos, Kurzrok identifica para esta condición en los humanos dos variedades: La intersexualidad del cigoto y la intersexualidad hormonal. La primera

¹⁸ Además de Kurzrok, otros autores europeos muestran su adhesión a las teorías de Golschmidt para explicar el hermafroditismo en humanos, entre ellos autoridades muy influyentes en el campo de la ginecología en Alemania como Martius Heinrich, director de la Clínica de Ginecología de la Universidad de Gotinga, cuyo libro (1946) fue traducido al español y difundido en España y América Latina.

que es irreversible resulta, de acuerdo con el autor, de las diferentes valencias de los cromosomas sexuales: las valencias mayores o menores a lo normal, resultan en intersexos. La variedad hormonal depende de la acción de una hormona sexual sobre un individuo del sexo opuesto, por ejemplo: los efectos de una hormona sexual femenina sobre un hombre, o el de una hormona sexual masculina en una mujer, siendo este tipo de intersexualidad reversible. Como ejemplos, Kurzrok cita los tumores de la corteza adrenal, los tumores masculinizantes de los ovarios y algunos de la hipófisis anterior. En los casos clínicos que examina aplica en todo momento la Ley del tiempo de la intersexualidad de Golschmidt (Kurzrok, 1937: 409).¹⁹

La importancia de lo anterior, radica en que se trata de una de las primeras aplicaciones de los planteamientos de Golschmidt en la clínica, y al quedar contenidas en un libro de consulta general en la enseñanza y la práctica de la medicina, podemos suponerle una influencia en las concepciones de los médicos de América sobre los estados intersexuales.

Novak y la ruptura con Golschmidt

Además de la Patología ginecológica y obstétrica, una de las obras clásicas de Emil Novak es su “Texto de Ginecología”. En la tercera edición publicada en 1946²⁰, aparece un capítulo en el que se abordan los estados intersexuales, pero bajo una denominación diferente a la empleada por Kurzrok. El apartado se encuentra en un capítulo titulado: “Anomalías congénitas de los órganos femeninos”. El autor admite las aportaciones de la biología al estudio de los estados intersexuales en especies distintas de la humana, en las que reconoce que existe una contribución importante para un enfoque más racional de los mismos:

¹⁹ Por ejemplo, al analizar un caso diagnosticado como pseudohermafroditismo por un tumor (teratoma) en el ovario derecho, Kurzrok señala: “Este individuo comenzó su vida embrionaria como sujeto masculino, pero de forma temprana a partir de un punto de inflexión inicial (el “Drehpunkt” de Golschmidt J.F.) continuó su diferenciación en un sentido femenino. El caso puede corresponder... a un tipo 3 donde MM<F”.

²⁰ Si bien no ha sido el único texto ginecológico empleado en la formación de los médicos, ha sido sin duda uno de los más populares en América Latina. Desde que fue publicada la primera edición, ésta y las posteriores han servido como base para la enseñanza de esa disciplina en las naciones anglosajonas y latinoamericanas. En este caso se consultó la traducción al español realizada por Gerardo Amargós Longoria a la tercera edición en inglés, bajo la dirección y supervisión del doctor Gustavo Cuervo Rubio profesor de ginecología de la Universidad de la Habana: Esta edición en español fue empleada para la formación de los médicos en México en esa época, y todavía es posible conseguirla en algunas bibliotecas y tiendas de libros antiguos en la ciudad de México.

“A pesar de su rareza relativa, los distintos grados de intersexualidad comprendidos bajo estos términos han despertado siempre gran interés. Aun cuando en épocas pasadas se consideraba a estos individuos como abortos de la naturaleza inexplicables y lastimosos, los adelantos realizados por los biólogos sobre los fenómenos y anomalías de la diferenciación sexual que es posible observar en animales inferiores, han hecho que su estudio se lleve a cabo en una forma más inteligente (Novak, 1946: 151)”.

El efecto de las ideas de Golschmidt, fue como el de una gran explosión de la que muy pocos podían escapar y tuvo un enorme impacto en la ginecología y la formación médica en los Estados Unidos y en otros países. Al abordar la determinación y diferenciación sexual Novak señala:

“El sexo del nuevo individuo queda establecido en el momento de la concepción por la fórmula cromosómica que adopta el cigote o huevo fecundado, pero la orientación sexual que se ha impartido en esta forma no es absoluta, sino, cuando más, simplemente dominante. Este concepto general lo expresa Goldschmidt en su teoría del ‘equilibrio de los genes’, en el que pueden predominar los masculinos o los femeninos, pero en el que además existe siempre una mezcla de elementos del sexo opuesto. Por otra parte, el equilibrio sexual puede sufrir una inversión en distintas fases del desarrollo, dando lugar a manifestaciones intersexuales de distinto grado de acuerdo con el estadio en el que se haya producido. Salta a la vista que cuanto más precoz sea la inversión, tanto más profundas serán las modificaciones” (Novak, 1946: 152).

Lo anterior muestra que Novak estaba al tanto de la Teoría del Balance del Sexo y de la Ley del Tiempo de la Intersexualidad de Goldschmidt, pero Novak establece de inmediato una clara distancia con el autor de origen alemán que sería definitiva:

“A pesar de que estos hechos han quedado establecidos sin lugar a dudas por distintos biólogos en los seres inferiores, en el caso del hombre deben considerarse más bien como conjeturas” (Novak, 1946: 152-3).

Este señalamiento es central en la ginecología de Novak, y resulta una de las críticas más severas a las teorías de Goldschmidt y a la escuela europea, pues establece que los fenómenos que pueden observarse en la mariposa *Lymantria*, no corresponden necesariamente con los procesos que ocurren en el *Homo sapiens*, por lo que implícitamente se señala que tendrían que ser corroborados o desechados por los trabajos realizados en nuestra especie.²¹ Llama la atención que a pesar de que Novak se refiere explícitamente a Goldschmidt en el cuerpo de su texto, lo borra por completo en el capítulo de referencias bibliográficas, en la que el biólogo de origen alemán y nacionalizado estadounidense no aparece en ningún momento, y dado que Novak tiene un especial cuidado por citar sus fuentes, esto sugiere la intensidad de la ruptura que se establece.

Aunque es necesario profundizar en las dificultades que presentó la asimilación de científicos migrantes el caso de los Estados Unidos, autores como Paul Weindling (1996) han examinado, para Inglaterra en los tiempos de la Segunda Guerra, la interacción de los médicos y científicos alemanes en el área biomédica con las culturas académicas en las que se insertaron, poniendo de relieve las enormes dificultades para su aceptación. En el caso de Oxford, se establecieron barreras restrictivas que significaron en muchos casos la exclusión o mayores dificultades para su desarrollo profesional. Los investigadores médicos fueron socialmente marginados y sus contribuciones vistas con desconfianza por el conservadurismo académico inglés. A nivel social, los medios periodísticos los tachaban de extranjeros provenientes de países enemigos.

Una síntesis en la primera mitad del siglo veinte

¿Qué es lo que quedó de estos debates en el conocimiento sobre la genética de la diferenciación sexual? Para responder a esta pregunta puede recurrirse a otros autores que expresan el consenso de la comunidad médica frente a disputas como la anteriormente descrita, así como a otros aportes de la investigación genética y que

²¹ Novak reitera su crítica a las tesis de Goldschmidt en trabajos posteriores (Novak, 1950): Puede verse, por ejemplo: También los párrafos citados se conservan en la traducción de la quinta edición de su *Texto de Ginecología* escrito en coautoría con Edmund R. Novak e impreso en México en 1958, lo que indica que se difundieron extensamente en las naciones latinoamericanas.

forman el cuerpo de conocimientos que constituyeron las bases de la educación médica al finalizar la primera mitad del siglo veinte.

Entre las obras ginecológicas que abordan a mayor profundidad el tema de la diferenciación sexual en ese tiempo, se encuentra el libro de Jacob Hoffman (1994), director del departamento de ginecología clínica en el *Jefferson Hospital of Philadelphia*²², que constituye, a mi juicio, una de las mejores síntesis del conocimiento médico sobre el tema en esa época en los libros de texto médicos. Este autor considera que la pregunta sobre qué es lo que determina la masculinidad y la feminidad es algo fascinante aunque muy complejo. La apreciación de varios aspectos relacionados con este problema –señala Hoffman– es indispensable no sólo para el entendimiento del fenómeno, sino además para la evaluación adecuada de lo normal y lo anormal. Entre los estados considerados anormales se refiere principalmente a dos condiciones: el hermafroditismo verdadero y el pseudohermafroditismo.²³ Con ello queda situado de manera explícita el interés de la ginecología y la endocrinología femenina de ese tiempo sobre la diferenciación sexual orientada a establecer los límites entre lo normal y lo patológico.

Este libro muestra que en esa época se acepta ampliamente la distinción entre dos procesos: la determinación sexual y la diferenciación sexual. Así, hay factores genéticos que determinan el sexo de los individuos y, por otra parte, la ejecución de un plan predeterminado se efectúa a través de hormonas o agentes semejantes a hormonas. Aunque para este autor existe todavía considerable incertidumbre sobre las relaciones entre los dos tipos de control, como el punto en el cual cada uno se inicia y termina, y la manera en la que cada uno ejerce sus efectos.

Sobre la determinación del sexo, existe ya una idea más precisa sobre algunos de los elementos que participan en este control. Se sabe ya que los núcleos de cada célula germinal poseen cromosomas y que en ellos se encuentran los genes, a los que

²² Este libro tuvo varias reimpressiones, la primera en agosto de 1944, otra en diciembre de 1945 y la última que se pudo rastrear para la elaboración de este trabajo, se publicó en noviembre de 1946 y formó parte de las bibliotecas de los médicos mexicanos, y aún hoy pueden encontrarse algunos ejemplares en las librerías especializadas en libros antiguos en la ciudad de México.

²³ Se define al hermafroditismo verdadero como la condición en la que una persona posee simultáneamente ovarios y testículos, mientras que el pseudohermafroditismo se refiere a la presencia de un solo tipo de gónadas, por ejemplo, un hombre con testículos o una mujer con ovarios, pero caracteres sexuales del sexo opuesto (Curtis, 1947:671).

se identifica como estructuras ultramicroscópicas que determinan las características hereditarias.

Se sabe ya que el número de cromosomas muestra variaciones entre cada especie, y se establece que en el humano hay 48 cromosomas. Se identifica y se diferencia también a los cromosomas sexuales de los autosomas (23 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales). Se considera que los autosomas en las células germinales masculinas y femeninas son estructuralmente idénticos, pero los cromosomas sexuales difieren. En las mujeres los cromosomas sexuales son semejantes y se designan como XX, mientras que en los hombres los cromosomas sexuales son disimilares y se denominan XY. Con excepción del número de cromosomas (que es de 46 y no 48 como se creyó por mucho tiempo), el conocimiento sobre las características de los cromosomas nucleares recogido en el libro de Hoffman ha sido confirmado en todos sus aspectos por el conocimiento actual.

Otra noción que queda bien establecida es que el camino hacia uno u otro sexo se establece al momento de la fertilización y está definido por el cromosoma sexual presente en el espermatozoide. De este modo el nacimiento de una mujer o de un hombre depende de si el óvulo que contiene X es impregnado por un espermatozoide que contiene X o Y, como también se cree actualmente.

Hoffman y la intersexualidad

Hoffman señala que la creencia generalizada en su tiempo (que él acepta de manera implícita), es que cada cigoto, sin importar cuál sea su sexo genético, contiene simultáneamente determinantes masculinos y femeninos, sobre los cuales, en términos de su cantidad y localización existe incertidumbre, al igual que sobre cómo es que algunos de ellos ganan en ascendencia sobre otros.

Para este autor, la observación de que en algunas especies el sexo está correlacionado con la presencia de una combinación XX o XY, sugiere en principio que la diferencia entre un cigoto determinado masculino y otro cigoto determinado femenino es de naturaleza cuantitativa, lo que revela la influencia de Goldschmidt en relación con la potencia diferencial de factores masculinos y femeninos. En resumen, en relación

con la intersexualidad Hoffman señala que: a) El óvulo fertilizado contiene factores determinantes tanto masculinos como femeninos; b) El óvulo fertilizado se desarrolla hacia uno u otro sexo porque uno de los dos factores es normalmente dominante; c) la evidencia de esta bisexualidad primordial o potencial es la presencia de órganos y tejidos homólogos en los dos sexos; y d) la diferencia esencial entre los factores masculino y femenino, no es detectable por la pura investigación citológica.

El papel de los autosomas

Con la finalidad de definir la naturaleza de los genes determinantes del sexo, Hoffman examina las distintas teorías predominantes en su época y las deja registradas en su texto de endocrinología ginecológica, lo que constituye una buena síntesis de las mismas. Entre ellas recoge las tesis de Goldschmidt que ya han sido descritas anteriormente, en particular la teoría del balance del sexo, a las que añade las concepciones de otros dos autores, en particular las de Calvin Bridges y G. A. Lebedeff, que en conjunto resultan de gran interés en el desarrollo de la presente tesis como veremos en otro capítulo..

Hoffman destaca que en el planteamiento de Goldschmidt, el factor femenino (F) se encuentra, no en los cromosomas sexuales, sino en los autosomas. En el caso de Bridges (1925) señala que de acuerdo con este autor, los genes sexuales se encuentran distribuidos en todos los cromosomas (sexuales y autosomas), los cuales se equilibran de un manera tal que permiten el predominio de unos sobre otros y su acción conjunta produce los caracteres sexuales en el adulto.

En el caso de Lebedeff (1934), el autor consigna una de las diferencias entre estas teorías, pues si bien se reconoce la existencia de un factor F y uno M, estos son, a diferencia de Goldschmidt, de potencia equivalente. Pero se añade un planteamiento de gran importancia en el desarrollo posterior de la genética: Para Lebedeff hay un mecanismo especial el cual decide qué genes funcionarán en el cigoto. Este mecanismo consiste en un conjunto de supresores que determinan el predominio entre los factores F y M.

Hoffman incorpora estas teorías en sus explicaciones, especialmente al abordar los casos de intersexualidad, pero al mismo tiempo mantiene una distancia con ellas y expresa una postura que en algunos aspectos es cercana a la de Novak, pues en su obra reconoce que las causas de la masculinidad y feminidad aún no son bien entendidos y son sujetos de gran controversia, y considera que las teorías corrientemente más favorecidas se basan en observaciones en especies cuya constitución sexual y somática difiere considerablemente de la humana, por lo que su aplicación a nuestra especie debe realizarse tentativamente y con reservas.

En la segunda mitad del siglo veinte, muchas de las importantes ideas y contribuciones de los científicos y médicos europeos, fueron desechadas, por nuevo ímpetu de la genética experimental y la ginecología en Norteamérica.

Discusión

En este capítulo se examinan las relaciones entre la investigación genética y la enseñanza de la medicina en un área específica del conocimiento: la diferenciación sexual humana. El periodo seleccionado en este examen, corresponde a la etapa en la que se produce la incorporación de los estudios científicos sobre la diferenciación sexual al cuerpo de conocimientos médicos. Los libros de texto son el vehículo en el que se expresan las diferentes concepciones sobre este tema, constituyen además una guía para la comprensión y definición de normal y lo patológico y para la práctica clínica orientada a corregir lo que es considerado como anomalía. Los libros de texto examinados constituyen además una muestra de cómo se han incorporado los resultados de la investigación genética al cuerpo de conocimientos médicos en el área de la ginecología. Al mismo tiempo son representativos de los conocimientos adquiridos por los médicos en México y América Latina ya que algunas de estas ediciones fueron impresas en nuestro país y tuvieron una circulación amplia en la Región.

El estudio realizado permite llegar a algunas conclusiones preliminares:

1. La incorporación de las bases genéticas de la diferenciación sexual en los libros de texto y la enseñanza de la medicina en América, se debió a la influencia de la ciencia europea.
2. El estudio de las bases genéticas de la diferenciación sexual se incorpora en la medicina a través de campos particulares entre las que destaca la ginecología. Dicha inclusión ocurre en la tercera década del siglo veinte.
3. La ginecología se orienta al estudio de las funciones sexuales y reproductivas de las mujeres y a las enfermedades asociadas a ellas. Resulta necesario profundizar por qué el desarrollo de los órganos sexuales y especialmente las anomalías en este desarrollo –tanto en mujeres como en hombres–, se ha incluido preferentemente en un área orientada al estudio de las enfermedades de la mujer.
4. La incorporación de los conocimientos acerca de la diferenciación sexual en la ginecología están guiados de manera central por la necesidad de estudiar y comprender el desarrollo de los órganos sexuales y los estados intersexuales.
5. La diferenciación sexual en la ginecología recoge los debates existentes en la investigación genética y divide a los diferentes autores, lo que se traduce en diversas posturas en la enseñanza y la práctica médicas.
6. Las diferentes posturas científicas en torno a la diferenciación sexual que se expresan en los libros de texto médicos examinados, corresponden al periodo de la Segunda Guerra Mundial. Las diferentes posiciones respecto a la diferenciación sexual expresan la confrontación entre dos escuelas, una surgida en Europa (Alemania y Austria) y otra en Estados Unidos.
7. La mayor parte de las teorías para entender la diferenciación sexual en el periodo que se examina surgen de los estudios realizados en especies diferentes a la humana.

8. Los debates científicos en este campo, tienen como resultado el desplazamiento, e incluso la anulación, de teorías que pueden tener un gran valor a la luz del conocimiento actual, en particular las que se refieren al papel de los autosomas en la diferenciación sexual.

CAPÍTULO II

EL PAPEL DE LOS AUTOSOMAS EN LAS FUNCIONES SEXUALES Y REPRODUCTIVAS

Introducción

En el siglo veinte, se impuso en la investigación genética un criterio por el cual se otorgó un papel preponderante a dos cromosomas, a partir de los cuales se podrían explicar el desarrollo de los órganos especializados en la reproducción, y prácticamente la totalidad de las funciones sexuales y reproductivas en diferentes especies, incluida la humana. La denominación que se les asignó, no dejaba duda sobre el papel central que se les otorgaba: *cromosomas sexuales*; mientras que al resto de los cromosomas (44 en nuestra especie), se les denominó genéricamente *autosomas*.

Si se consulta la definición de autosoma en los diccionarios médicos o de genética, la respuesta es con pocas variaciones: “todo aquel cromosoma que no es un cromosoma sexual”. Por ejemplo, el glosario de términos genéticos del *National Human Genome Research Institute* señala: “Un autosoma es cualquiera de los cromosomas numerados, a diferencia de los cromosomas sexuales. Los seres humanos tienen 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales (X e Y)...” (genome.gov/glossary). Además de esta definición, el glosario del *Genetics Home Reference* de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, agrega en la definición de autosoma otra acepción: “Un cromosoma que no está involucrado en la determinación del sexo” (ghr.nlm.nih.gov/glossary).

Esta división encierra la idea de que hay elementos particulares dentro del genoma, que desempeñan un papel principal en la determinación del sexo y en las funciones sexuales y reproductivas. Las consecuencias de esta idea han sido enormes, pues a partir de ella se orientó la investigación sobre el sexo genético y la diferenciación sexual. La concepción descrita traduce una visión por compartimientos o

regiones genéticas, y establece una jerarquía, pues el comando de los procesos biológicos en relación con el sexo radicaría en los dos cromosomas señalados.

Propósitos

Sin embargo, en el primer tercio del siglo veinte las explicaciones sobre el sexo genético se situaban más allá de la idea exclusiva de dos cromosomas sexuales, y se reconocía la participación de otras regiones del genoma en la diferenciación sexual. Como hemos visto, autores como Goldschmit, Bridges y Lebedeff, planteaban la existencia de factores masculinos y femeninos en los autosomas, pero sus teorías se perdieron ante la fuerza que cobraron las explicaciones basadas exclusivamente en los primeros. En este capítulo, se analiza, a la luz de los resultados recientes en la investigación genética, el posible papel de los autosomas en las funciones sexuales y reproductivas en la especie humana.

Para ello se examinaron los efectos de los cambios genéticos en los autosomas sobre el desarrollo de las funciones sexuales y reproductivas, siguiendo una estrategia en la que se parte del supuesto de que las “patologías” genéticas, permiten esclarecer las funciones que desempeñan estos genes en condiciones “normales”.

Para seleccionar las patologías genéticas, se recurrió inicialmente a la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, la cual ofrece un servicio en línea denominado *Genetics Home Reference* (GHR), en el que se examinan, y se actualizan permanentemente, las bases genéticas de más de 550 enfermedades y síndromes. Se divide en 17 categorías, que reúnen a diferentes aparatos y sistemas orgánicos y algunas enfermedades específicas como el cáncer. Uno de estos apartados está dedicado al sistema reproductivo, en el que se examinan: “Los cambios genéticos que pueden alterar la estructura y función del sistema reproductivo en mujeres y hombres. Estos cambios —indica la presentación de ese apartado— pueden afectar la fertilidad o la capacidad de concebir un hijo”.

Se registran en la sección citada del GHR, 48 síndromes²⁴ o entidades clínicas en los que se encuentran afectadas las funciones reproductivas, de los cuales en este estudio se han revisado 40. En este trabajo se realizó un examen a partir de la descripción de cada uno de ellos, dirigiendo la atención hacia los cromosomas involucrados y a los genes cuyos cambios son los responsables de las alteraciones observadas. Adicionalmente, se recurrió para cada uno de los casos examinados, a las publicaciones científicas originales más representativas de estos padecimientos.

Resultados

Una primera pregunta consistió en averiguar cuál es la magnitud de la participación de los autosomas en cada uno de los diferentes síndromes o condiciones médicas que afectan las funciones sexuales y reproductivas. El Cuadro 1 muestra que si bien participan en ellas tanto los cromosomas sexuales como los autosomas, la distribución entre los dos tipos es proporcionalmente diferente: 12 síndromes y condiciones están relacionados con los cromosomas sexuales (23 por ciento) y 28 con los autosomas (70 por ciento), lo que sugiere una amplia distribución de estas funciones en el genoma, así como una participación que, evaluada sólo mediante un criterio cuantitativo, da una primera idea de la importancia de los autosomas en ellas. Los autosomas involucrados, son 19 pares, que representan una elevada proporción de los cromosomas humanos (82.6 por ciento).

Los datos obtenidos en el presente análisis, permiten clasificar los efectos de las modificaciones genéticas para cada uno de los síndromes o condiciones en tres categorías: a) el desarrollo de los órganos sexuales, b) la capacidad reproductiva y c) la identidad sexual. Algunos autosomas se relacionan exclusivamente con las funciones reproductivas, mientras que otros tienen que ver simultáneamente con las funciones reproductivas y el desarrollo de los órganos sexuales (negro en el mismo Cuadro). Puede identificarse un grupo de autosomas que participan de manera simultánea en el desarrollo de los órganos sexuales, las funciones reproductivas y la identidad sexual (rojo en el Cuadro 1). Lo anterior muestra que la mayoría de los

²⁴ Un síndrome puede definirse como un conjunto de signos y síntomas que se presentan juntos y caracterizan a una anomalía en particular (Medlineplus). Lo anterior significa que en cada síndrome, además de las funciones sexuales y reproductivas están afectadas otras funciones, lo que indica que un solo gen participa de múltiples funciones y que muy diversos aspectos de las funciones orgánicas se encuentran estrechamente vinculadas con las sexuales y reproductivas.

autosomas participan en la integración de más de una categoría en las áreas sexual y reproductiva.

Los datos cuantitativos resultan, sin embargo, poco representativos de la importancia de los autosomas en estas funciones, por lo que, como punto de partida en el presente estudio y tomando como marco conceptual la idea en Canguilhem que lo patológico permite explicar las funciones normales, se procedió a realizar un examen comparativo con los efectos de las alteraciones producidas por modificaciones genéticas en los cromosomas sexuales.

Cromosomas sexuales

Las alteraciones en el desarrollo de los órganos sexuales relacionadas con modificaciones en los cromosomas sexuales, pueden dividirse en tres categorías: a) relacionadas con cambios genéticos o mutaciones en el cromosoma X, b) por cambios genéticos en el cromosoma Y, y c) por ausencia o duplicación de los cromosomas sexuales (Cuadros 2 a y 2 b).

Cromosoma X

Se han descrito alteraciones en cuatro genes en el cromosoma X que se traducen en modificaciones en el desarrollo de los órganos sexuales y los caracteres sexuales. Todos los síndromes o condiciones médicas que resultan de la mutación de estos elementos, afectan a hombres genéticos (46, XY) y las mutaciones en uno de ellos producen alteraciones también en mujeres genéticas (46, XX)²⁵.

Síndrome de Aarskog- Scott. En condiciones normales, la gónada masculina desciende a través del canal inguinal hacia el escroto. En el síndrome de Aarskog-Scott (Aarskog, 1970; Scott, 1971; Berry, Cree, y Mann; Orrico, Galli, Cavaliere, et al., 1980) ocurre un descenso incompleto de uno o ambos testículos (criptorquidia). La bolsa que cubre los testículos puede tener además un exceso de piel (escroto redundante). Estos defectos en el desarrollo se relacionan con mutaciones en el gen

²⁵ En esta tesis la denominación de hombres o mujeres genéticos se refiere a los individuos que poseen el arreglo de cromosomas sexuales que la medicina tradicionalmente ha adjudicado a cada uno de los dos sexos considerados únicos.

FGD1 (Pasteris, Cadle, Logie, et al., 1994). Este gen induce la formación de una proteína que enciende o activa a otra molécula proteica llamada CDC42 cuyas señales son importantes en diversos aspectos del desarrollo embrionario, como las descritas en los órganos sexuales.

Hipoplasia Adrenal Congénita ligada a X. En esta condición, se ven afectadas las funciones endocrinas, en particular las glándulas suprarrenales, y otros tejidos secretores como las gónadas. Las mutaciones en el gen NROB1 se relacionan con estos cambios. Este gen es el responsable de la producción de una proteína llamada DAX1 la cual juega un papel importante en el desarrollo de las glándulas endocrinas, en especial a nivel hipotalámico y en la hipófisis, lo que afecta consecuentemente el desarrollo de las gónadas (debido a la existencia de un eje hipotálamo-hipófisis-gonadas), a esto se le conoce como hipogonadismo hipogonadrotópico (HH). En el caso masculino, el testículo no produce suficientes hormonas, lo que conduce a un subdesarrollo de los órganos sexuales y reproductivos. Ocurre una pubertad retardada, por lo que en su momento no se presentan los caracteres sexuales secundarios y además puede haber criptorquidia. En las mujeres se han descrito también algunos casos de alteraciones en la función ovárica, compatibles con HH (Merke, Tajima, Baron, et al., 1999) y retraso en la pubertad (Seminara, Achermann, Genel, et al., 1999).

Síndrome de Retraso Mental Alfatalasemia ligada a X. Las mutaciones en el gen ATRX, se asocia con este Síndrome (Chudley, Lowry y Hoar, 1988) el cual sólo afecta a hombres quienes en estos casos tienen un cariotipo masculino (46, XY). Además de deficiencia mental y de los signos de un desorden sanguíneo conocido como alfa talasemia en el que se encuentra reducida la formación de hemoglobina. Los individuos con este síndrome presentan, dependiendo del grado de la afectación, alteraciones en el desarrollo de los órganos sexuales como micropene y subdesarrollo del escroto, criptorquidia, a la que ya me he referido, e hipospadias, que consiste en la apertura de la uretra en la parte inferior del pene. Se cree que el gen ATRX codifica una proteína que sin embargo actualmente es desconocida, la cual regularía la expresión de otros genes, proceso al que se conoce como remodelamiento de la cromatina (ATRX. GHR).

Síndrome de Insensibilidad a las Andrógenos (AIS) (Morris, 1953). Es una condición que afecta el desarrollo sexual antes del nacimiento y durante la pubertad. Las personas con este síndrome son genéticamente masculinas (46, XY), pero los órganos de sus cuerpos no responden a las hormonas llamadas andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona). Estos sujetos tienen caracteres sexuales externos femeninos, incluida una vagina corta, carecen de útero, trompas de Falopio y cerviz, o éstos son rudimentarios. Carecen también de vello axilar y púbico. Presentan además testículos no descendidos que pueden producir cantidades normales de andrógenos. Existen tres tipos: AIS completo (CAIS), que se presenta cuando los andrógenos no ejercen ningún efecto sobre los tejidos en cuyo caso hay una ausencia completa de caracteres sexuales masculinos. En la variedad incompleta (PAIS), los andrógenos tienen efectos de magnitud variable y se puede observar una combinación de caracteres sexuales externos masculinos y femeninos (AIS. GHR). En la insensibilidad media (MAIS), el fenotipo es predominantemente masculino (Gottlieb, Beitel y Trifiro, 2014).

Las mutaciones en el gen AR, localizado en el cromosoma X, son responsables del SIA (Batch, Williams, Davies, et al., 1992; Choong, Quigley, French, et al., 1996). En condiciones normales este gen da las instrucciones para la producción de una proteína llamada receptor de andrógenos. Esta molécula hace posible que las hormonas masculinas se asocien con las células en las que ejercen sus efectos. Al carecer de este receptor, no se expresa la masculinización.

Síndrome de Opitz G/BBB ligado a X. En este síndrome se presentan diversos defectos del desarrollo, que incluyen a los órganos sexuales, entre ellos, hipospadias (aproximadamente en 90 por ciento de los casos) criptorquidia y escroto bifido en los hombres (Meroni, 2007) y labios mayores extendidos en mujeres. Existe también otro síndrome con el mismo nombre (síndrome de Opitz G/BBB autosómico dominante) con signos y síntomas semejantes, pero que no se relaciona con el cromosoma X sino con el cromosoma 22, el cuál se examina más adelante. La diferencia entre ambos a nivel de los signos clínicos es que en el primero se presenta labio, con o sin paladar hendido.

El síndrome de Opitz G/BBB ligado a X se presenta cuando hay mutaciones en el gen MID1 localizado en el cromosoma X. Este gen da las instrucciones para la producción de una proteína conocida como midin. Las mutaciones en el gen afectan la función de los microtúbulos y el proceso de división celular, lo que da lugar a los defectos del desarrollo como los señalados (Opitz X. GHR).

Cromosoma Y

Se han descrito dos síndromes o condiciones médicas que afectan el desarrollo de los órganos y caracteres sexuales, cuyo origen se encuentra en las alteraciones de dos genes localizados en el cromosoma Y.

Desorden del Desarrollo Sexual 46, XX testicular. Conocido también como Síndrome de hombres XX, en esta condición se presentan diversas alteraciones de los órganos sexuales. La principal y más general es la presencia de órganos y caracteres sexuales masculinos en personas con el arreglo cromosómico típicamente femenino (46, XX). En estos casos se pueden presentar testículos pequeños, nula producción de espermatozoides (azoospermia), criptorquidia, hipospadias y crecimiento mamario (ginecomastia). En aproximadamente 85 por ciento de los casos, el gen SRY se encuentra presente en el cromosoma X, o bien en algún autosoma, lo que podría explicar la masculinización, pero en el porcentaje restante, este gen está ausente, por lo que no existe hasta hoy una explicación satisfactoria que pueda esclarecer el desarrollo de un fenotipo masculino (DSD 46XX. GHR). En un sentido estricto, en este síndrome no se presenta una mutación, sino una traslocación, en los casos mayoritarios, de un fragmento de cromosoma Y que contiene al SRY, en otro cromosoma, lo que hablaría de una localización anormal del gen. Se cree que este cambio ocurre en el proceso de espermatogénesis y que en las divisiones celulares que llevan a la maduración del espermatozoide (meiosis) se produce la traslocación que sería transmitida de este modo por el padre (Vilain, 2009).

Infertilidad asociada al cromosoma Y. En esta condición que se examinará con más detalle adelante, el desarrollo de los órganos sexuales es normal, aunque se han descrito algunos casos en los que se presentan testículos pequeños y criptorquidia (Infertilidad Y. GHR).

Ausencia o duplicación de cromosomas sexuales

Algunas alteraciones en los cromosomas sexuales se refieren a su número. En algunos casos puede haber ausencia de uno de ellos, como en el síndrome de Turner, y en otros pueden existir cromosomas adicionales. En este apartado se examinan las consecuencias de este fenómeno en el desarrollo de los órganos y caracteres sexuales.

Síndrome de Turner (Turner, 1938). En esta condición un cromosoma sexual está ausente, por lo que la combinación sería 45, X. En estos casos el fenotipo es femenino y ocurre una pérdida temprana de la función ovárica, a la que se conoce como falla ovárica prematura o insuficiencia ovárica. Los ovarios se desarrollan normalmente al principio pero las células sexuales (oocitos) mueren prematuramente y el tejido gonadal degenera después del nacimiento, por lo que no se producen suficientes hormonas ováricas y las mujeres afectadas no presentan los cambios asociados con la pubertad (Turner. GHR). Los órganos sexuales no se desarrollan adecuadamente al igual que los caracteres sexuales secundarios (infantilismo sexual).

No se ha determinado cuáles genes en el cromosoma X son los responsables de los cambios que se presentan en este síndrome. Se ha identificado al gen SHOX que jugaría un papel importante en el desarrollo óseo y el crecimiento corporal, pero no existen a la fecha datos, además de la ausencia de un cromosoma sexual, para explicar la base genética de las fallas en el desarrollo de los órganos sexuales.

Aproximadamente la mitad de las personas con síndrome de Turner tienen monosomía X (es decir, 45, X), lo que significa que cada célula en estos organismos tienen una sola copia del cromosoma X, en lugar de dos cromosomas sexuales. En algunos casos, el cambio sólo se presenta en algunas células, a lo que se conoce como mosaicismo²⁶.

²⁶ Generalmente se piensa que en este síndrome hay una ausencia de un cromosoma X, sin embargo en algunos casos de mosaicismo se presenta en las células la combinación con otros arreglos cromosómicos. Se ha documentado la presencia en el Síndrome de Turner de mosaicos 45, X/46, XY, lo que en mi opinión sugiere que el cromosoma perdido bien puede ser Y (Gravholt, Fedder, Naeraa, et al., 2000).

Síndrome de Klinefelter (Klinefelter, Reinfestein y Albright, 1942). Los individuos con esta condición presentan habitualmente testículos pequeños los cuales no producen suficiente testosterona, lo que afecta el desarrollo sexual desde el nacimiento y la pubertad. El pene es pequeño, se presenta crecimiento mamario (ginecomastia) y escaso vello facial y corporal (Klinefelter. GHR). No se conocen genes específicamente relacionados con este síndrome, más allá de la presencia de los cromosomas sexuales adicionales.

Síndrome 48, XXYY (Muldal, y Ockey, 1960). Considerado originalmente como una variante del síndrome de Klinefelter, esta condición tiene características particulares en algunos aspectos médicos y psicológicos (Tartaglia, Davis, Hench, et al., 2008). Sin embargo, para el caso que nos ocupa, es decir, el desarrollo de los órganos sexuales, los datos son muy semejantes con el síndrome anteriormente citado: Los adolescentes y adultos con esta condición habitualmente presentan testículos pequeños que no producen suficiente testosterona, tienen vello facial y corporal escaso y un elevado riesgo de desarrollar ginecomastia. Las copias extra de genes en los cromosomas adicionales, parecen ser la causa de estas anomalías, sin embargo, los genes específicos involucrados con esta condición no han sido identificados (48XXYY. GHR).

Autosomas

Las alteraciones en genes localizados en 12 autosomas, se encuentran presentes en 16 síndromes o condiciones médicas que afectan a los órganos sexuales, lo que puede ser indicativo de su papel en el desarrollo de estos órganos y de los caracteres sexuales (Cuadro 3).

Cromosoma 1

Deficiencia de 3 β -HSD (Bongiovanni, 1962). El gen HSD3B2, localizado en el cromosoma 1, provee las instrucciones para la producción de una enzima llamada 3beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3 β -HSD) (Rheaume, Leblanc, Lachance, et al., 1991), la cual, en condiciones normales, se encuentra en algunas glándulas endocrinas como las suprarrenales y las gónadas. Las mutaciones en el gen citado, provocan que

la enzima funcionalmente activa no se produzca en cantidades suficientes, lo que impide la producción de hormonas —como los andrógenos en el testículo y los estrógenos y la progesterona en el ovario—, con la consecuente alteración del desarrollo y la maduración sexuales (3 β -HSD Deficiency. GHR). Las fallas en el desarrollo en los hombres, pueden ir desde la presencia de hipospadias (Codner, Okuma, Iñiguez, et al., 2004) hasta la ambigüedad sexual. En mujeres, puede llegarse a presentar efectos en los caracteres sexuales, como un excesivo crecimiento del vello corporal o hirsutismo (Mermejo, Elias, Marui, et al., 2005).

Síndrome Popliteo Pterigion (Bartsocas y Papas, 1972). El gen IRF6 localizado en el cromosoma 1 da las instrucciones para la formación de una proteína que juega un papel importante en etapas tempranas del desarrollo. Dicha proteína se une a regiones específicas del ADN y contribuye al control de la actividad de otros genes (Durda, Schutte y Murray, 2003), por lo que corresponde a un factor de transcripción. Las mutaciones en el gen producen alteraciones en la proteína que codifica y da lugar a los signos y síntomas en este síndrome que afecta el desarrollo de la cara, la piel y los genitales, por lo cual algunos caracteres sexuales son inusualmente pequeños como los labios mayores en mujeres. En los hombres hay criptorquidia y escroto dividido (*Síndrome Popliteo Pterigion*. GHR).

Aplasia Mülleriana WNT4 y Disfunción Ovárica o Síndrome de BIASON-Laubert (Biason-Laubert, Konrad, Navratil, et al., 2004). Es una condición que se presenta sólo en mujeres y es provocada por un desarrollo anormal de los conductos de Müller en la etapa embrionaria. En condiciones normales, estos conductos evolucionan en las mujeres formando la parte superior de la vagina, el cerviz, el útero y las trompas de Falopio. Si bien los genitales, el desarrollo mamarios y el vello púbico presentan una apariencia normal, el útero está ausente o poco desarrollado y no se presenta en ellas la menstruación en la pubertad (amenorrea primaria). Adicionalmente los niveles de andrógenos (hormonas masculinas) pueden estar elevados, por lo que puede presentarse acné y excesivo vello facial (Philibert, Biason-Laubert, Rouzier, et al. 2008; *Aplasia Mülleriana WNT4*. GHR). Este síndrome es causado por las mutaciones en el gen WNT4, localizado en el cromosoma 1. Este gen da las instrucciones para la formación de una proteína que es de gran importancia en el desarrollo del sistema

reproductivo en mujeres, pues regula la formación de los conductos de Müller. También regula la producción de andrógenos y el desarrollo y mantenimiento de los oocitos.

Cromosoma 2

Deficiencia de 5-alfa reductasa. Las personas con esta condición son hombres genéticos (46, XY) y tienen testículos. Sin embargo, no producen suficientes andrógenos, en particular la dihidrotestosterona (DHT). Esta hormona, desempeña un papel de gran importancia en el desarrollo de los órganos sexuales, antes del nacimiento y en la pubertad (Imperato-McGinley, Guerrero, Gautier, et al., 1974). En algunos casos los afectados nacen con genitales de apariencia femenina, en otros, con signos severos de ambigüedad sexual. También hay quienes tienen genitales de apariencia masculina, pero presentan micropene e hipospadias (Baldinotti, Majore, Fogli, et al., 2008). Adicionalmente, la DHT es responsable del desarrollo normal de los genitales internos masculinos, como los epidídimos y los *vas deferens*, de las vesículas seminales y la próstata, así como de los caracteres sexuales secundarios, como la masa muscular y el tono de voz.

La deficiencia en la producción de la hormona es el resultado de la mutación del gen SRD5A2, localizado en el cromosoma 2. El gen da las instrucciones para la producción de la enzima llamada 5-alfa reductasa esteroide, que es la responsable de una reacción química que convierte a la hormona testosterona en DHT, la cual resulta esencial para el desarrollo de los órganos y caracteres sexuales masculinos.

Los individuos con esta condición son criados como niñas y aproximadamente la mitad adopta un rol de género masculino en la pubertad o la etapa adulta.

Síndrome de Mowat-Wilson. Incluye una gran variedad de defectos en el desarrollo (Mowat, Croaker, Cass, et al., 1998) entre las cuales se han documentado algunas anomalías en los órganos sexuales (Mowat, Goosens y Wilson, 2003), el más común es hipospadias en hombres y pueden presentarse además criptorquidia, escroto bífido y pene corto curvo. En mujeres puede haber septum vaginal. Adicionalmente, se han descrito diversas alteraciones en la pubertad (Adam, 2007). En los estudios

consultados, no se dan datos acerca de casos de subfertilidad o infertilidad en las personas afectadas.

Hipoplasia de células de Leydig. Las células de Leydig se localizan en el testículo y secretan las hormonas sexuales masculinas que son indispensables para el desarrollo sexual normal. En esta condición estas células se encuentran subdesarrolladas (presentan hipoplasia). Lo anterior lo se traduce en diversas anomalías en los órganos sexuales, como testículos pequeños, criptorquidia, micropene e hipospadias (Leydig Cell Hypoplasia. GHR).

El gen LHCGR localizado en el cromosoma 2, da las instrucciones para la producción de una proteína que funciona como receptor para dos hormonas que se producen en la hipófisis: La luteinizante y la gonadotropina coriónica. En condiciones normales la proteína permite la asociación adecuada de estas hormonas hipofisarias con las células en las que actúan. La mutación del LHCGR produce una proteína alterada, que impide la acción de las hormonas hipofisarias lo que conlleva el subdesarrollo de las células de Leydig y la consecuente carencia de hormonas masculinas (Kremer, H., Kraaij, R., Toledo, et al., 1995; Laue, Wu, Kudo, et al. 1995; Martens, Post, Abelin, et al. 1988).

En algunos casos de Hipoplasia de células de Leydig, los genitales no tienen una clara apariencia masculina o femenina, lo que se traduce en ambigüedad sexual. En los casos severos (tipo 1), los individuos con un arreglo típico masculino de los cromosomas sexuales (46, XY), presentan genitales externos femeninos y testículos no descendidos, localizados en la pelvis o la cavidad abdominal. Los caracteres sexuales secundarios, como el incremento del vello corporal en la pubertad, no se presentan (Lee, Rock, Brown, et al., 1982).

En las mujeres la mutación del gen citado no produce modificaciones importantes en el desarrollo de los órganos sexuales, pero presentan alteraciones en la menstruación (amenorrea primaria), en la ovulación y también infertilidad.

Cromosoma 3

Síndrome de Blefarofimosis, Ptosis y Epicanto Inverso. Esta condición, la cual puede abreviarse como Síndrome BPES, afecta principalmente el desarrollo de los párpados (Oley y Baraitser, 1988), pero también ocurren alteraciones en las funciones sexuales y reproductivas.

El gen FOXL2 localizado en el cromosoma 3 da las instrucciones para la formación de una proteína del mismo nombre, relacionada con el desarrollo de los párpados y los ovarios antes del nacimiento y que es activa también en los ovarios en la vida adulta. Las mutaciones en este gen, tienen como consecuencia las alteraciones señaladas.

Se han descrito dos tipos (Zlotogora, Sagi y Cohen, 1983). En tipo II sólo se producen alteraciones en los párpados. En el tipo I, que es el más severo, se presenta en las mujeres una falla ovárica prematura (Townes, y Muechler, 1979), que se traduce en periodos menstruales menos frecuentes los cuales eventualmente se suspenden antes de los 40 años por lo que en estas personas hay subfertilidad o infertilidad.

Cromosoma 6

Deficiencia de 21-hidroxilasa. En esta condición se encuentran afectadas las glándulas suprarrenales, las cuales producen diversas hormonas que regulan las funciones del organismo, entre ellas los andrógenos, que en este caso se producen en exceso. Se han identificado tres tipos, dos de ellos conocidos como las formas clásicas: la tipo pérdida de sal y la forma simple virilizante. El tercer tipo es la llamada no clásica, que es la menos severa (21 hidroxylase deficiency. GHR).

En las mujeres (46, XX) puede presentarse un crecimiento excesivo del vello corporal, hipertrofia muscular, acné, calvicie con un patrón masculino y menstruaciones irregulares. En los hombres el padecimiento puede acompañarse de testículos pequeños.

En condiciones normales el gen CYP21A2, localizado en el cromosoma 6 provee las instrucciones para la producción de la enzima 21-hidroxilasa la cual participa en las glándulas suprarrenales en la producción de hormonas como la aldosterona y el cortisol. La deficiencia de esta molécula es el resultado de las mutaciones en el gen y se traduce en un incremento en los niveles de andrógenos.

En las formas clásicas, las mujeres presentan ambigüedad en los genitales, lo cual produce alteraciones en su vida sexual (Gastaud, Bouvattier, Duranteau, et al., 2007). Los individuos afectados tienen subfertilidad o infertilidad (Bachelot, Chakthoura, Rouxel, et al., 2008).

Cromosoma 7

Ausencia Congénita Bilateral de Vas Deferens. Esta condición se presenta en hombres y consiste en la ausencia de los tubos que conducen el esperma desde los testículos hacia la uretra. La función de los testículos es en estos casos normal así como las funciones sexuales. La principal consecuencia de esta alteración en el desarrollo es la infertilidad, aunque en algunos casos, mediante el empleo de tecnologías de reproducción asistida, los individuos afectados pueden ser padres. *Absence of vas deferens. GHR.* Esta afección se asocia en muchos de los casos con otra denominada fibrosis quística (Kaplan, Swachman, Perlmutter, et al., 1968).

Más de la mitad de los casos se asocian con mutaciones en el gen CFTR (Chillón, Casals, Mercier, et al., 1995; Casals, Bassas, Egozcue, et al., 2000) localizado en el cromosoma 7, los restantes tienen una causa hasta ahora desconocida. En condiciones normales este gen produce una proteína que forma canales para el transporte de cloro y agua a ambos lados de la membrana celular (Egan, Flotte, Afione, et al., 1992). La alteración del gen produce un moco anormalmente espeso que obstruye los *vas deferens* y altera su desarrollo antes del nacimiento.

Deficiencia de citocromo P450 oxidoreductasa. Se trata de un desorden en la producción de hormonas esteroideas que afecta el desarrollo de los órganos sexuales (Miller, 2004; Flück, Tajima, Pandey, et al., 2004). Está causado por las mutaciones en el gen POR localizado en el cromosoma 7 (Fukami, Nishimura, Homma, et al., 2009) el

cual en condiciones normales da las instrucciones para la formación de la enzima citocromo P450 oxidoreductasa que juega un papel importante en la formación de hormonas entre las que se encuentran entre otras la testosterona y los estrógenos, esenciales en el desarrollo de los órganos sexuales antes del nacimiento y durante la pubertad, así como en las funciones reproductivas (Cytochrome p450 oxidoreductase deficiency. GHR). En los casos moderados y severos en esta condición pueden presentarse ambigüedad sexual e infertilidad. Los casos más severos se conocen con el nombre de síndrome de Antley-Bixler, en el cual se presentan también anomalías óseas.

La ambigüedad de los genitales se presentan en mujeres y hombres. Entre los signos que pueden presentarse en las mujeres se encuentra la virilización, amenorrea y quistes ováricos, así como clitoromegalia. Durante el embarazo, puede haber virilización y afectación en el feto. En los hombres, hay una pobre masculinización en la pubertad, que puede incluir criptorquidia, hipospadias y micropene.

Síndrome mano-pie-genital. En este síndrome se afecta el desarrollo de las manos y los pies, el tracto urinario y el sistema reproductivo (Stern, Gall, Perry, et al., 1970). Los ureteros (que conducen la orina del riñón a la vejiga) y la uretra (conducto que transporta la orina desde la vejiga hacia el exterior), se encuentran afectados y aproximadamente la mitad de los hombres con este desorden presentan hipospadias. Aunque la fertilidad de las personas afectadas se considera normal, en las mujeres puede estar involucrado además el desarrollo del útero (por la fusión incompleta en distintos grados de los conductos de Müller), lo que produce problemas durante el embarazo y el parto (Hand foot genital syndrome. GHR). También en mujeres puede presentarse una apertura del himen pequeña, duplicación del cuello uterino y séptum vaginal (Innis, 2010).

Las mutaciones en el gen HOXA13, localizado en el cromosoma 7 (Goodman, Bacchelli, Brady, et al., 2000) producen alteraciones en la formación de la proteína correspondiente, la cual, en condiciones normales, se une al ADN y regula la actividad de otros genes. Esta proteína parece desempeñar un papel clave en la formación de las estructuras que resultan afectadas.

Cromosoma 8

Síndrome de CHARGE. El nombre asignado a este síndrome es de naturaleza nemotécnica y se refiere a la presencia de Coloboma (defecto en la estructura del iris), defectos cardíacos, atresia coanal (estrechamiento de las vías aéreas nasales por un tejido), retraso en el crecimiento y el desarrollo, anomalías de los genitales y defectos del oído (Hall, 1979; Pagon, Graham, Zonana, et al., 1981). Las personas afectadas con este síndrome, presentan entre otras anomalías hipogonadismo hipogonadotrópico (Wheeler, Quigley, Sadeghi-Nejad, et al., 2000), que afecta la producción de las hormonas que dirigen el desarrollo sexual. Los hombres nacen con un pene extremadamente pequeño (micropene) y criptorquidia. Las anomalías en los genitales externos se observan con menos frecuencia en las mujeres con esta condición y se han descrito defectos como labios hipoplásicos. La pubertad puede ser retardada o incompleta con un escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En los casos severos no hay capacidad reproductiva (Lalani, Hefner, Belmont, et al., 2011).

Más de la mitad de los casos se relacionan con las mutaciones en el gen CHD7 localizado en el cromosoma 8. Este gen da las instrucciones para la producción de una proteína que regula la actividad genética a través del remodelamiento de la cromatina.

Cromosoma 9

Síndrome de Robinow. En esta condición está afectado el desarrollo del esqueleto y diversos órganos, que incluyen los órganos sexuales, en los que las anomalías principales se refieren a la hipoplasia de los genitales (Bacino, 2011). En los hombres hay micropene²⁷ y desarrollo normal de los testículos y el escroto, en algunos casos puede presentarse criptorquidia. Aunque los niveles de hormonas sexuales se consideran normales en algunos estudios se han reportado bajos niveles de testosterona (Soliman, Rajab, Alsalmi, et al., 1998). En las mujeres puede haber un clítoris de dimensiones reducidas, al igual que de los labios mayores. El desarrollo en la pubertad se considera normal.

²⁷ Aunque algunos autores observan que el tamaño del pene puede ser normal, pero aparece como micropene como consecuencia de las anomalías óseas asociadas a este síndrome (Wilcox, Quinn, Ng, et al., 1977).

El síndrome de Robinow se ha asociado una mutación en el gen ROR2 (Afzal, A. R., Rajab, A., Fenske, 2000; Van Bokhoven, H., Celli, J., Kayserili, et al., 2000), localizado en el cromosoma 9. La proteína que codifica este gen tiene una función que no se conoce cabalmente pero al parecer juega un papel crítico en la formación del esqueleto, el corazón y los genitales (Robinow syndrome. GHR).

Deficiencia de 17-beta hidroxisteroide-deshidrogenasa 3. Esta condición se presenta en hombres genéticos (46, XY), y en ellos la hormona testosterona, sustancia que juega un papel muy importante en el desarrollo sexual masculino, no se produce en cantidades suficientes. La deficiencia de esta hormona se traduce en defectos en la formación de los órganos sexuales externos antes del nacimiento. Las personas con esta deficiencia, presentan diferentes grados de alteración: En la mayoría de los casos al nacimiento los órganos sexuales tienen una apariencia femenina; en otros se observa una combinación de atributos masculinos y femeninos (ambigüedad sexual); y finalmente algunos tienen órganos predominantemente masculinos, aunque presentan micropene e hipospadias (Saez, De Peretti, Morera, et al., 1971; Goebelsmann, Horton, Mestman, et al., 1973) (17 beta hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. GHR).

Esta condición, es el resultado de mutaciones en el gen DSD17B3, localizado en el cromosoma 9 (Geissler, W. M., Davis, D. L., Wu, et al., 1994). Este gen, da las instrucciones para la producción de una enzima, llamada 17-beta hidroxisteroide-deshidrogenasa 3, la cual es activa en los testículos e interviene en condiciones normales en la producción de testosterona a partir de una sustancia precursora llamada androstenediona, por lo que su deficiencia afecta el desarrollo de los órganos sexuales en el feto.

En la pubertad algunas de las personas afectadas desarrollan algunos caracteres sexuales masculinos y algunos de ellos presentan además ginecomastia (crecimiento de las mamas). En la pubertad, la transformación de androstenediona en testosterona, se incrementa en varios tejidos del cuerpo, a través de un proceso que involucra a otras enzimas, por lo que en esta etapa del desarrollo, estos individuos desarrollan algunos caracteres sexuales secundarios, como el incremento de la masa muscular, tono grave de la voz y un patrón masculino en la distribución del vello

corporal. Una proporción de androstenediona, se convierte también en las hormonas sexuales femeninas llamadas estrógenos. En este desorden los niveles de androstenediona se ven incrementados (Balducci, Toscano, Wright, et al., 1985), con el correspondiente aumento de los estrógenos lo que tiene como consecuencia la ginecomastia.

Los niños con esta deficiencia son criados como niñas. Aproximadamente la mitad de estos individuos adoptan alrededor de la adolescencia, un rol de género masculino (Imperato-McGinley, J., Peterson, R. E., Stoller, et al., 1979). Los hombres con este desorden son generalmente infértiles.

Cromosoma 11

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Se trata de un desorden que afecta diferentes partes del cuerpo e incluye a los órganos sexuales (Smith Lemli Opitz syndrome. GHR).

En los hombres se presentan criptorquidia e hipospadias en la mitad de los casos y hay en ellos ambigüedad sexual. En mujeres puede presentarse el útero bicornado (Irons, 2007), persistencia del seno urogenital sin clitoromegalia (Chemaitilly, Goldenberg, Baujat, et al., 2003) y pubertad precoz.

No existen reportes de capacidad reproductiva en los afectados con este síndrome, por lo que se consideran infértiles.

Infertilidad Masculina no Sindrómica Asociada a CATSPER 1. Se trata de una condición que afecta sólo a los hombres. Consiste en infertilidad cuya causa está asociada a una falla en la función de los espermatozoides los cuales tienen una reducida motilidad. Los afectados también pueden presentar un número de células sexuales menores a la cuenta normal (oligospermia) y gametos con formas anormales. Las personas afectadas no presentan otros signos o síntomas (Avenarius, Hildebrand, Zhang, et al., 2009).

Esta condición está relacionada con mutaciones en el gen CATSPER 1, localizado en el cromosoma 11. Este gen da las instrucciones para la formación de una

proteína localizada en el flagelo de las células espermáticas que en condiciones normales permite su desplazamiento en el tracto genital femenino y las dota de capacidad para penetrar en el óvulo. Las fallas en la formación de la proteína, impiden que estos eventos se realicen normalmente lo que se traduce en infertilidad (CATSPER 1 related male infertility. GHR).

La capacidad reproductiva de los sujetos afectados, puede, sin embargo, restablecerse mediante el empleo de las tecnologías de reproducción asistida, en particular, mediante la inyección intracitoplásmica de esperma (Hidebrand, Avenarius y Smith, 2009).

Cromosoma 15

Síndrome de Bloom (Bloom, 1954). En este síndrome se encuentran afectados diferentes aspectos del desarrollo. Los hombres con este síndrome usualmente no producen espermatozoides (azoospermia) o presentan oligospermia severa y son infértiles. Las mujeres presentan subfertilidad y la menopausia ocurre en ellas de forma más temprana que lo normal (Sanz y German, 2010).

Esta condición se relaciona con mutaciones en el gen BLM que se localiza en el cromosoma 15. Las proteínas a la que da lugar forman parte de una familia llamada Helicasas RecQ, que participan en el mantenimiento de la integridad del genoma (Bachrati y Hickson, 2008). Las fallas en su formación serían las responsables de las anomalías que se presentan en este síndrome.

Cromosoma 22

Síndrome de Opitz G/BBB Autosómico Dominante. En este síndrome ocurren los mayoría de los defectos del desarrollo que en el Opitz G/BBB ligado a X, al que ya se hizo referencia. Aunque tienen el mismo nombre, se trata de dos entidades diferentes, pues en este caso se relaciona con una deleción en un sitio diferente del genoma: la región conocida como 22q11.2., localizada en el cromosoma 22. Como en el caso anterior, en este síndrome también se presentan defectos en los órganos sexuales, en particular hipospadias en hombres, y labios mayores extendidos en mujeres.

Si bien se conoce la región en que ocurre el error en el cromosoma 22, hasta ahora se desconoce cuál es el gen o los genes involucrados (Opitz G/BBB. GHR).

Alteraciones de más de un gen en un solo autosoma

Además de que existen genes individuales en los autosomas involucrados con las funciones sexuales y reproductivas, resultan de gran interés los casos en los cuales en un autosoma intervienen dos o más genes:

Cromosoma 11

Síndrome WAGR. En este síndrome se encuentra afectado el desarrollo de varios sistemas orgánicos (Miller, Fraumeni, y Manning, 1964), entre los que se encuentran defectos en los genitales. En los hombres lo más frecuente es la criptorquidia, mientras que en mujeres pueden presentarse ovarios en raya no funcionales, además de útero bicornado que produce dificultades para mantener un embarazo. Algunos de estos cambios se han interpretado como signos de ambigüedad sexual (Riccardi, Sujansky, Smith, et al., 1978).

Este síndrome es el resultado de alteraciones en genes contiguos localizados en el brazo corto del cromosoma 11. Estos son el gen PAX6 y el WT1, el primero se relaciona con los cambios característicos en los ojos en esta condición, mientras que las alteraciones en el WT1 se asocian con las anomalías genitourinarias y la aparición del tumor de Wilms, que también es característico de esta entidad (WAGR Syndrome. GHR).

Cromosoma 15

Sordera Sensorineuronal e Infertilidad Masculina (Zhang, Malekpour, Al-Madani, et al., 2007). En esta condición, además de la pérdida auditiva por anomalías en el oído interno, hay infertilidad en los hombres, cuyos espermatozoides presentan una pobre movilidad. En las mujeres sólo se produce sordera.

En este caso ocurre la pérdida o delección de genes contiguos localizados en el brazo largo del cromosoma 15. Los genes afectados son el STRC que se asocia con la sordera y el CATSPER2, relacionado con la infertilidad masculina (Sensorineural deafness and male infertility. GHR).

Alteraciones simultáneas en varios autosomas

Las modificaciones en genes localizados en autosomas diferentes, también tienen como resultado alteraciones en las funciones sexuales y reproductivas:

Cromosomas 3, 7 y 11

Síndrome de LEOPARD. En esta condición se encuentran afectado el desarrollo de diferentes órganos, incluida la piel, que presenta manchas características.

Las anomalías en los genitales, incluyen hipospadias, criptorquidia en los hombres los cuales tienen una fertilidad reducida. En las mujeres, los ovarios están poco desarrollados y la pubertad es retardada.

Se relacionan con este síndrome, mutaciones en genes localizados en diferentes cromosomas: El RAF1 (Pandit, Sarkozy, Pennacchio, et al., 2007) que se encuentra en el cromosoma 3; el gen BRAF (Sarkozy, Carta, Moretti, et al., 2009) del cromosoma 7; y el gen PTPN11 (Digilio, Conti, Sarkozy, et al., 2002), localizado en el cromosoma 12.

Cromosomas 5, 6, 7, 9, 14, 16 y 17

Discinecia Primaria Ciliar (Afzelius, 1980). Además de alteraciones de los cilios en el aparato respiratorio y de defectos en la estructura de algunos órganos internos, en esta condición se encuentran afectadas las funciones reproductivas. En los hombres hay infertilidad como una consecuencia de la reducida motilidad de los espermatozoides, mientras que en las mujeres la fertilidad puede verse afectada por la función anómala de los cilios del tracto reproductivo, en particular en las trompas de Falopio (Afzelius, 1985; 2004).

Se han descrito por separado al menos 9 genes cuyas alteraciones pueden dar lugar a esta condición, localizados en los cromosomas 5 -DNAH5- (Olbrich, Haffner, Kispert, et al., 2002; Hornef, Olbrich, Horvath, et al., 2006; Faily, Bartoloni, Letourneau, et al., 2009); 6 -RSPH4A y RSPH9- (Castleman, Romio, Chodhari, et al., 2009); 7 -DNAH11- (Schwabe, Hoffmann, Loges, et al., 2008) y -TXNDC3- (Duriez, Duquesnoy, Escudier, et al., 2007); 9 -DNAI1- (Faily, Saitta, Munoz, et al., 2008); 14 -C14orf104- (Omran, Kobayashi, Olbrich, et al., 2008); 16 -LRRC50- (Loges, Olbrich, Becker-Heck, et al., 2009), y 17 -DNA12- (Loges, Olbrich, Fenske, et al., 2008).

Cromosomas 2, 3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17 y 20

Síndrome de Bardet-Biedl. Además de las malformaciones en los ojos y otros órganos, en este síndrome en los hombres hay un cuerpo pequeño del pene y un reducido volumen de los testículos. En algunos casos se observa criptorquidia (Beales, Elcioglu, Woolf, et al., 1999). En las mujeres las trompas de Falopio, el útero y los ovarios son hipoplásicos. Puede haber una duplicación de útero, atresia vaginal parcial o completa, séptum de la vagina, hidrometrocolpos, persistencia del seno urogenital, fístula vesico-vaginal, y ausencia de orificio vaginal (Mehrotra, Taub y Covert, 1997; Uguralp, Demircan, Cetin, et al., 2003).

Aunque se considera a los hombres con este síndrome como infértiles y a las mujeres por las malformaciones en los órganos sexuales con importantes problemas reproductivos, existen algunos reportes que muestran capacidad reproductiva en algunas de las personas con este síndrome (Waters, y Beales, 2010).

Se han descrito genes involucrados en esta condición localizados en el cromosoma 2, como el gen BBS5 (Li, Gerdes, Haycraft, et al., 2004); en el cromosoma 3, el ARL6 (Fan, Esmail, Ansley, et al., 2004); en el cromosoma 4 como el BBS12 (Stoetzel, Muller, Laurier, et al., 2007) y el BBS7 (Badano, Ansley, Leitch, et al., 2003); en el cromosoma 7, el gen B1/BBS9 (Nishimura, Swiderski, Searby, et al., 2005); en el cromosoma 9 el TRIM32/BBS11 (Chiang, Beck, Yen, et al., 2006); en el cromosoma 11, el BBS1 (Mykytyn, Nishimura, Searby, 2002); en el cromosoma 12, en el que se localizan los genes BBS10 (Stoetzel, Laurier, Davis, et al., 2006) y CEP290/BBS14

(Leitch, Zaghoul, Davis, et al., 2008²⁸); el cromosoma 14 en el que se encuentran los genes BBS2 (Nishimura, Searby, Carmi, et al., 2001) y TTC8/BBS8 (Ansley, Badano, Blacque, et al., 2003); en el cromosoma 15 el gen BBS4 (Mykytyn, Braun, Carmi, et al., 2001); en el cromosoma 17, el gen MKS1/BBS13; y en el cromosoma 20 el gen MKKS (Slavotinek, Searby, Al-Gazali, et al., 2002). A esta lista se han ido agregando nuevos genes²⁹.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente análisis, ofrecen una imagen diferente a la mantenida durante la mayor parte del siglo veinte sobre el papel del genoma en la regulación de las funciones sexuales y reproductivas. Revelan las dificultades para establecer compartimientos o regiones genéticas específicas (como los cromosomas sexuales) encargadas de manera exclusiva de estas funciones, y permiten avanzar en la eliminación de una jerarquización entre los cromosomas en el control o comando de tres aspectos: a) el desarrollo de los órganos sexuales, b) la capacidad reproductiva y c) la identidad sexual.

En la investigación genética, las funciones de los genes se establecen principalmente a través del estudio de las consecuencias de modificaciones o errores en su estructura (como las mutaciones), que dan lugar a defectos en el desarrollo de los órganos y/o a funciones anómalas de los mismos. Así, son las patologías genéticas, las que permiten establecer cuáles son las funciones en las que participan estos genes en condiciones normales. Dentro de este marco conceptual, el examen del papel de genes específicos en diversos defectos del desarrollo, permite esclarecer su participación en las funciones sexuales y reproductivas consideradas normales. Esta idea, se discute con mayor profundidad en el capítulo correspondiente a la diferenciación sexual y las nociones sobre lo normal y lo patológico en la presente tesis. Por ahora, puede adelantarse que la identidad entre lo normal y lo patológico, es uno de los conceptos que han estado presentes en distintos periodos de la historia de la medicina, y los resultados que se describen en el presente apartado, justifican la discusión, por una parte, sobre la persistencia de esta idea en la investigación científica

²⁸ En este trabajo se agrega a la lista un nuevo gen relacionado con el síndrome, el MKS3.

²⁹ Por ejemplo el BBS3: (Chiang, Nishimura, Searby, et al., 2004).

en el campo de la genética molecular en la segunda mitad del siglo veinte y lo que va del veintiuno y, por otra parte, acerca de la utilidad de este modelo para proponer imágenes diferentes a las aceptadas generalmente sobre el papel de los cromosomas y los genes en la regulación de las funciones sexuales y reproductivas.

Los resultados muestran, que si bien es cierto que los cromosomas sexuales desempeñan un papel importante en la regulación de las funciones que se examinan en esta tesis, al evaluar con los mismos criterios a los autosomas puede observarse que éstos cuentan con capacidades análogas a los primeros, ya que las alteraciones en los genes localizados en ellos afectan de manera muy importante el desarrollo del fenotipo y las funciones sexuales y reproductivas. En el genoma humano, más del 80 por ciento de los autosomas participarían en la regulación de estas funciones.

Todos los autosomas examinados participan simultáneamente en el desarrollo de los órganos sexuales y en la capacidad reproductiva, y sólo un grupo especial, integrado por siete autosomas, se relaciona con la identidad sexual, evaluada por su participación en los casos que van desde la ambigüedad sexual, que impide la franca identificación del sexo al nacimiento, hasta la reversión del sexo, en la que las personas con un sexo genético bien establecido como masculino (46,XY) o femenino (46, XX), presentan las características fenotípicas del sexo opuesto y adoptan el rol social correspondiente a éste. En este sentido, los autosomas y no sólo los cromosomas sexuales, estarían participando también en la diferenciación sexual.

El hecho de que en el desarrollo de algunos síndromes o condiciones médicas se encuentran involucrados diferentes autosomas, o bien participen simultáneamente cromosomas sexuales y autosomas, sugiere que la integración de las funciones sexuales y reproductivas en la especie humana, no depende del control de cromosomas particulares, como los cromosomas sexuales, y en cambio puede observarse como el resultado de un concierto de acciones en el que participa todo el genoma.

CUADRO 1**PARTICIPACIÓN DE CROMOSOMAS EN ALTERACIONES
DE LA ESTRUCTURA Y LAS FUNCIONES SEXUALES Y REPRODUCTIVAS****SÍNDROMES**

40

CROMOSOMAS SEXUALES

12

AUTOSOMAS

28

**AUTOSOMAS EN ALTERACIONES DE LAS
FUNCIONES SEXUALES Y REPRODUCTIVAS****ÓRGANOS SEXUALES**Pares: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12,
14, 15, 16, 17, 20 y 22**CAPACIDAD REPRODUCTIVA**Pares: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12,
14, 15, 16, 17, 20 y 22**IDENTIDAD SEXUAL**

1, 2, 6, 7, 9, 11 y 12

Fuente: Elaborado con los datos de: *NIH. Genetics Home Reference.*

CUADRO 2 a

CROMOSOMAS SEXUALES

GENES QUE PARTICIPAN EN ALTERACIONES DE LA ANATOMÍA
DE LOS ÓRGANOS Y CARACTERES SEXUALES
Y DE LAS FUNCIONES REPRODUCTIVAS

CROMOSOMA X

GEN	SÍNDROME	ALTERACIONES	I. S.	AMB. S.
FGD1	Aarskog-Scott	<i>En hombres:</i> Criptorquidia y escroto redundante		
NROB1	Hipoplasia adrenal congénita ligada a X	<i>En hombres:</i> Hipogonadismo hipogonadotrópico, escaso desarrollo de los órganos sexuales, criptorquidia, pubertad retardada, azoospermia. <i>En mujeres:</i> Hipogonadismo hipogonadotrópico y pubertad retardada	<input type="checkbox"/>	
ATRX	Síndrome de Retraso Mental. Alfatalasemia ligada a X	<i>En hombres:</i> micropene, subdesarrollo del escroto. Criptorquidia e hipospadias		<input type="checkbox"/>
AR	Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos	<i>En hombres:</i> Caracteres sexuales externos femeninos, criptorquidia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M1D1	Síndrome de Opitz G/BBB ligado a X	<i>En hombres:</i> Hipospadias		

CROMOSOMA Y

SRY	Desorden Testicular del Desarrollo Sexual 46, XX	Testículos pequeños, criptorquidia e hipospadias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
USP9Y	Infertilidad del cromosoma Y	Testículos pequeños y criptorquidia	<input type="checkbox"/>	

I.S. = Infertilidad o Subfertilidad; AMB. S. = Ambigüedad Sexual

CUADRO 2 b

AUSENCIA O DUPLICACIÓN DE CROMOSOMAS SEXUALES

ARREGLO	SÍNDROME	ALTERACIONES	I. S.	AMB. S.
45, X	Síndrome de Turner	Infantilismo de los órganos sexuales y ausencia de la pubertad	<input type="checkbox"/>	
47, XXY	Síndrome de Klinefelter	Testículos pequeños	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48, XXYY	Síndrome 48, XXYY	Testículos pequeños, baja producción de testosterona. Escaso vello facial y corporal y masa muscular reducida. Ginecomastia	<input type="checkbox"/>	

CUADRO 3
AUTOSOMAS

AUTOSOMAS Y GENES QUE PARTICIPAN EN ALTERACIONES DE LA ANATOMÍA
DE LOS ÓRGANOS Y CARACTERES SEXUALES
Y DE LAS FUNCIONES REPRODUCTIVAS

ALTERACIÓN DE UN SOLO GEN					
CROMOSOMA	GEN	SÍNDROME	ALTERACIONES	I. S.	A. S.
1	HSD3B2	Deficiencia de 3-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	<i>En hombres:</i> hipospadias. <i>En mujeres:</i> menstruaciones irregulares, crecimiento prematuro del vello púbico e hirsutismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	IRF6	Síndrome Poplíteo Pterigión	<i>En hombres:</i> Criptorquidia y escroto bífido. <i>En mujeres:</i> Hipoplasia de los labios mayores.		
1	WNT4	Síndrome de Biason-Lauber	<i>En mujeres:</i> Desarrollo anormal de los conductos de Müller, útero poco desarrollado o ausente, amenorrea primaria, acné e hirsutismo facial	<input type="checkbox"/>	
2	SRD5A2	Deficiencia de 5-alfa reductasa	<i>En hombres:</i> Micropene, hipospadias y escroto abundante. <i>En mujeres:</i> Escaso desarrollo de los caracteres sexuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	ZBE2	Síndrome de Mowat-Wilson	<i>En hombres:</i> Criptorquidia, hipospadias, escroto bífido y pene reticulado. <i>En mujeres:</i> Séptum de la vagina		
2	LHCGR	Hipoplasia de Células de Leydig	<i>En hombres:</i> Hipoplasia de las células de Leydig, micropene, hipospadias, testículos pequeños y criptorquidia. <i>En mujeres:</i> Amenorrea primaria y anovulación		<input type="checkbox"/>
3	FOXL2	Síndrome BPES		<input type="checkbox"/>	
6	CYP21A2	Deficiencia de 21-hidroxilasa	<i>En hombres:</i> Testículos pequeños. <i>En mujeres:</i> Menstruaciones irregulares, hirsutismo y calvicie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	CFRT	Ausencia congénita bilateral de vas deferens	<i>En hombres:</i> Ausencia bilateral de vas deferens	<input type="checkbox"/>	

CUADRO 3 (CONTINUACIÓN)

7	POR	Deficiencia de Citocromo P450 oxidoreductasa	<i>En hombres:</i> Ambigüedad sexual. <i>En mujeres:</i> Ambigüedad sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	HOXA13	Síndrome mano-pie-genital	<i>En hombres:</i> Hipospadias. <i>En mujeres:</i> Apertura himeneal estrecha		
8	CHD7	Síndrome de CHARGE	<i>En hombres:</i> Micropene y criptorquidia. <i>En mujeres:</i> pubertad incompleta o retardada		
9	RDR2	Síndrome de Robinow	<i>En hombres:</i> Micropene y criptorquidia. <i>En mujeres:</i> Hipoplasia de los labios mayores y reducción del tamaño del clítoris		<input type="checkbox"/>
9	HSD17B3	Deficiencia de 17-beta hidroxisteroide-deshidrogenasa 3	<i>En hombres:</i> Micropene e hipospadias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	DHCR7	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>En hombres:</i> hipospadias y criptorquidia. <i>En mujeres:</i> Séptum vaginal y útero bicornado.		<input type="checkbox"/>
11	CATSPER-1	Infertilidad Masculina no Sindrónica Asociada a CATSPER-1	<i>En hombres:</i> Reducida motilidad de espermatozoides	<input type="checkbox"/>	
15	BLM	Síndrome de Bloom		<input type="checkbox"/>	
22	MID1	Síndrome de Opitz G/BBB	<i>En hombres:</i> hipospadias. <i>En mujeres:</i> Labios mayores extendidos		

CUADRO 4
AUTOSOMAS

ALTERACIONES DE MÁS DE UN GEN EN UN AUTOSOMA

11	PAX6 WT1	Síndrome WAGR	<i>En hombres:</i> criptorquidia. <i>En mujeres:</i> Útero bicornado y ovarios en raya no funcionales	<input type="checkbox"/>
15	CATSPER-2 STRC	Sordera Sensorineuronal e Infertilidad Masculina		<input type="checkbox"/>

CUADRO 5
AUTOSOMAS

ALTERACIONES SIMULTÁNEAS EN VARIOS AUTOSOMAS

3	RAF1		
7	BRAF	Síndrome de LEOPARD	<i>En hombres:</i> Hipospadias y criptorquidia. <i>En mujeres:</i> Ovarios poco desarrollados y pubertad retardada.
12	PTPN11		
5	DNAH5		
6	RSPH4A RSPH9		
7	DNAH11 TXNDC3	Disquinesia Primaria Ciliar	<i>En hombres:</i> Reducida motilidad de espermatozoides. <i>En mujeres:</i> Reducida movilidad de cilios en las trompas de Falopio
9	DNA11		
14	C14orf104		
16	LRRC59		
17	DNA12		
2	BBS5		
3	ARL6		
4	BBS12 BBS7		
7	BBS9		<i>En hombres:</i> Hipogonadismo. <i>En mujeres:</i> Hipoplasia de las trompas de Falopio, útero y ovarios, atresia parcial o completa de vagina, útero doble, séptum vaginal, ausencia de orificio vaginal e hidrometrocolpos.
9	TRIM32	Síndrome de Bardet-Biedl	
11	BBS1		
12	BBS10 CEP290		
14	BBS2 TTC8		
15	BBS4		
17	MKS1		
20	MKKS		

CAPÍTULO III

LAS NUEVAS BASES GENÉTICAS DEL DESARROLLO SEXUAL FEMENINO

Introducción

A lo largo del siglo veinte predominó la idea de que el desarrollo sexual masculino era un fenómeno activo mientras que el femenino fue observado como un proceso pasivo, es decir, como el resultado de la ausencia o carencia de los factores propios del desarrollo sexual de los hombres. Si bien esta noción está presente todavía en algunos medios científicos, al iniciarse el siglo veintiuno han surgido desde la propia investigación biomédica nuevas evidencias que permiten poner en duda lo que durante varias décadas se consideró una verdad incontrovertible.

Este capítulo parte de la pregunta sobre si la ciencia y la tecnología son actividades completamente neutras y alejadas de las influencias de los medios sociales y culturales en los que se desarrollan o, por el contrario, si la orientación de los programas de investigación expresan de algún modo preconcepciones y valores arraigados en ellos, en particular acerca de la condición femenina. Para responder a esta interrogante, se eligió un campo de la biomedicina: la diferenciación sexual humana, que ha dado lugar a un modelo de explicación muy bien estructurado³⁰, el cual ha estado sujeto a importantes cambios en los últimos años. Esta evolución ofrece una buena oportunidad para examinar las influencias recíprocas entre el universo de la ciencia y el ambiente sociocultural en el que ésta se encuentra inmersa.

Como he señalado en los capítulos precedentes, por diferenciación sexual, me refiero a los procesos biológicos que determinan que un embrión humano sexualmente indiferenciado, siga una ruta de desarrollo masculina o femenina.

³⁰ El modelo de diferenciación sexual al que nos referimos ha sido creado y validado por una ciencia que es actualmente la más influyente en el mundo, cuyos resultados se publican en las revistas con mayor índice de impacto editadas principalmente en el mundo anglosajón.

Antes de la séptima semana de gestación se considera a la gónada del embrión humano como sexualmente indiferenciada (Langman, 1969). Dentro del modelo generalmente aceptado en la medicina, el desarrollo de la gónada primitiva como testículo u ovario, depende de señales provenientes del genoma embrionario, que en nuestra especie está compuesto por 46 cromosomas (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales), cuya composición está determinada, desde la fecundación, por la combinación del material genético del óvulo de la madre (22 autosomas y un cromosoma sexual X) y el espermatozoide (22 autosomas y un cromosoma sexual que puede ser X o Y) del padre (Thompson y Thompson, 1966). El embrión se desarrollará en una línea femenina si el espermatozoide fecundante posee un cromosoma sexual X (46, XX), o en una línea masculina si éste es Y (46, XY). Así, de acuerdo con este modelo, el sexo del embrión estaría determinado genéticamente por el padre. Este conocimiento, recogido en libros de texto clásicos de la segunda mitad del siglo veinte como los citados, sigue siendo vigente hasta nuestros días.

Durante el siglo veinte, las explicaciones sobre este fenómeno se han basado casi por entero en los resultados de la investigación en el campo de la genética (desde la citogenética hasta la genética molecular). Así, se ha generalizado la idea de que la diferenciación sexual está determinada por la acción de genes localizados en los cromosomas sexuales. En particular, se ha sostenido que un gen localizado en el cromosoma Y, llamado SRY juega el papel central en este proceso, pues su presencia determina la formación del testículo, cuyos productos dan lugar a un fenotipo masculino; y en su *ausencia* se forma el ovario, cuya función conduce al desarrollo del fenotipo femenino³¹.

Como se ha visto en los capítulos precedentes, este conocimiento se ha generalizado en las sociedades mediante su amplia difusión a través de los libros de texto en los diferentes niveles educativos, así como por instrumentos de educación no formal, como los relacionados con la difusión y la divulgación de la ciencia.

³¹ Si bien existen antecedentes desde el paleolítico y en el mundo antiguo sobre una condición intersexual en las que los individuos comparten atributos masculinos y femeninos, en la actualidad, en prácticamente todas las civilizaciones, predomina la idea de un dimorfismo sexual en el que la especie humana se divide en dos categorías únicas: mujeres y hombres. Este paradigma, en el que se apoya la ciencia moderna, muestra sin embargo numerosas inconsistencias tanto desde el punto de vista biológico, como en otras dimensiones como la psíquica y las que se manifiestan a través de múltiples expresiones sociales que han puesto en duda la idea de dos sexos únicos (Flores, 2001).

La idea de un solo gen masculino como determinante exclusivo del desarrollo sexual en la especie humana, puede resultar sugrrente de cómo las creencias arraigadas en el entorno social y cultural pueden influir en el curso de los proyectos científicos y en sus resultados. En particular la idea de que el desarrollo femenino ocurre “por defecto”, es decir, como la consecuencia de una ausencia de componentes masculinos, nos remite a las ideas aristotélicas sobre las carencias o la imperfección como fundamento de la condición de las mujeres, por lo que el análisis de estos procesos biológicos se relaciona también con los estudios que se realizan desde la teoría y la investigación sobre el género, el cual se ha definido como el conjunto de símbolos, representaciones, normas y valores que las sociedades elaboran a partir de la diferencia sexual anátomo-fisiológica y que dan sentido, en general, a las relaciones entre las personas en las mismas (Rubin, 1986; Scott–Wallach, 1990; De Barbieri, 1992; Lagarde, 1996 y Lamas, 2000).

En la primera década del siglo veintiuno, se ha producido sin embargo un cambio en la orientación de la investigación en el área de la genética, cuyos resultados sugieren que, lejos de la noción de pasividad, la diferenciación del ovario es el resultado de un proceso activo, que se explicaría, no por la ausencia de un gen masculino, sino por la acción de genes localizados en los autosomas³², lo que obligaría a rectificar todo el cuerpo de conocimientos generalmente aceptados y difundidos en los medios científicos, educativos y a nivel social.

Cabe preguntarse si los cambios recientes en el enfoque y los resultados de la investigación en la genética molecular están relacionados de algún modo con una variación en las percepciones sociales y culturales sobre la condición femenina.

El modelo de diferenciación sexual

Si bien la anatomía y la endocrinología han ocupado un lugar destacado en las explicaciones sobre la diferenciación sexual, desde los inicios del siglo pasado y especialmente durante su segunda mitad, el lugar central para explicar este fenómeno fue conquistado por la genética. Mucho de lo que se sabe actualmente sobre la

³² De los 46 cromosomas en nuestra especie, 44 son autosomas o “cromosomas no sexuales”, clasificados en los pares 1 al 22, a los que tradicionalmente se les había excluido de cualquier participación en el desarrollo sexual humano.

genética de la diferenciación sexual, se debe a los datos provenientes de la patología. Desde el descubrimiento de la presencia de cromosomas sexuales XX en las mujeres y XY en los hombres (Painter, 1923), era necesario demostrar cómo un arreglo particular de cromosomas estaba ligado a una condición femenina o masculina. Entre los primeros elementos que constituyeron la base para establecer la relación entre los cromosomas sexuales y el fenotipo sexual, destacan dos patologías genéticas.

La exploración de estas enfermedades hereditarias llevó a describir los nexos entre alteraciones en estos cromosomas y dos síndromes que dieron la pista del papel de los cromosomas sexuales en la determinación del sexo. En el síndrome de Turner (1938), hay una ausencia de un cromosoma sexual y solamente existe uno X; la combinación genética en este caso sería 45, X0 (Ford, Jones, Polani, et al., 1959), en estas personas se desarrollan ovarios y el fenotipo es femenino. Por otra parte, en el síndrome descrito por Klinefelter y sus colegas (1942), hay dos cromosomas X y uno Y (47, XXY), en este caso se desarrollan testículos y el fenotipo es masculino. Estas dos condiciones apoyaban la idea del papel crucial del cromosoma Y en la determinación del sexo, pues su presencia garantizaba un fenotipo masculino, mientras que su ausencia daba como resultado uno femenino.

Esto llevó a que la investigación en este campo se orientara, casi por entero, a la búsqueda del gen en el cromosoma Y, que pudiera explicar la diferenciación sexual en el embrión. La búsqueda, que abarcó tres décadas, terminó en 1990 con la identificación del gen SRY (Sinclair, Berta, Palmer, et al., 1990), localizado en ese cromosoma. La demostración completa del papel del SRY se acompañó de experimentos en animales. La introducción de una anomalía en ratones hembras XX, consistente en la incorporación de un gen Sry exógeno, daba como resultado un desarrollo masculino (Koopman, Gubia, Vivian, et al., 1991), lo que ilustra el empleo de las patologías genéticas experimentales para validar los resultados de las investigaciones en este campo. No obstante, el primer problema que surge es que si bien se explica de esta manera el desarrollo del testículo, no se explica directamente el del ovario, pero evidencia que la mayor parte de la investigación científica se orientó a averiguar el desarrollo masculino.

Algunas anomalías en el modelo

Pese a la aparente solidez de estos resultados, hay hechos que impiden aceptar que el sexo en los humanos esté determinado por un gen en particular. Existen hombres que tienen dos cromosomas X; personas con el arreglo cromosómico típico femenino (46, XX) pero órganos sexuales e identidad sexual masculinas³³. Si bien se trata de una condición rara (uno en 20 mil nacimientos)³⁴, su importancia radica en que se pone en jaque la idea de un solo gen como determinante del sexo. La idea persistente de un solo gen como responsable del sexo biológico en los humanos, llevó a la búsqueda del SRY en los sujetos con esta condición considerada anómala. En aproximadamente 80 por ciento de los casos puede encontrarse en ellos el SRY en el cromosoma X (esto es el resultado del intercambio anormal de material genético entre cromosomas, fenómeno que se conoce como traslocación). Pero en el restante 20 por ciento el SRY no está presente. Esta condición puede ilustrarse con el caso de un hombre 46, XX con genitales normales, masculinización completa e infertilidad en el que en los exámenes moleculares no está presente el SRY (Rajender, Rajani, Gupta, et al., 2006). En otras palabras, se trataría de hombres sin el “gen masculino”. Hasta hoy no existe una explicación satisfactoria para este hecho, pero los casos descritos son cada vez abundantes (Ergun-Longmire, Vinci, Alonso, et al., 2005; Grigorescu-Sido, Heinrich, Grigorescu-Sido, et al., 2005; Kolon, Ferrer y McKenna, 1998). Lo anterior obliga a buscar otras explicaciones.

Hacia un nuevo modelo

Desde el primer tercio del siglo veinte, las explicaciones sobre el sexo genético rebasaban la simple idea de que éste se basaba exclusivamente en la existencia de dos cromosomas sexuales y se reconocía la participación de otras regiones del genoma. Como se ha visto en el Capítulo II de la presente tesis, Jacob Hoffman sintetiza el conocimiento de esa época en torno a las bases genéticas de la diferenciación sexual: Autores como Goldschmit, Bridges y Lebedeff, planteaban la

³³ El término identidad sexual tiene diferentes significados dependiendo de la disciplina o enfoque de análisis desde los que se aborda. En la presente tesis corresponde al empleado en la medicina en los estudios sobre la ambigüedad sexual, y se refiere al sexo que cada persona afirma tener, independientemente de su fenotipo (Colston-Wentz, 1991).

³⁴ Una buena descripción general de diversas alteraciones genéticas puede encontrarse en el banco de información de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos: *Genetics Home Reference*. Algunas condiciones genéticas que se abordan este trabajo, provienen de esta fuente (Ver capítulo de referencias).

existencia de factores masculinos y femeninos en los cromosomas no sexuales (autosomas), sin embargo sus teorías se perdieron ante la fuerza que cobraron las explicaciones basadas exclusivamente en los cromosomas sexuales (Hoffman, 1944).

En la presente tesis, se ha revalorado la participación de los autosomas en algunos aspectos del desarrollo sexual (ver Capítulo II). Hay datos suficientes para afirmar que más de la mitad de los “cromosomas no sexuales” participan de alguna forma en el desarrollo sexual y en las funciones reproductivas en nuestra especie, pues su alteración tiene consecuencias importantes en diferentes aspectos de las funciones sexuales y reproductivas. Quizá una de las empresas clave para entender de manera particular el papel de los autosomas en el desarrollo sexual femenino, es el examen de las funciones de los genes localizados en uno de ellos en particular: el cromosoma 1³⁵.

Las bases genéticas del desarrollo sexual femenino

En una revisión reciente sobre los factores determinantes del sexo en mamíferos, Dagmar Wilhem y sus colegas dan un título muy sugestivo al capítulo en el que abordan las bases genéticas de la formación del ovario: “*Terra Incognita*”. Se trata del reconocimiento de que durante muchos años el desarrollo sexual femenino ha representado un misterio para la ciencia. Pero además, como sucede ya con muchos otros autores en el siglo veintiuno, en su trabajo se acepta que el desarrollo sexual femenino no es, como se creyó antes, un fenómeno pasivo o “*por defecto*” condicionado simplemente por la ausencia de factores masculinos (Wilhelm, Palmer, y Koopman, 2007).

La formación del ovario y de los caracteres sexuales femeninos, involucran la participación activa de elementos específicos y ahora puede explicarse, no solamente por la carencia de los genes que regulan el desarrollo del testículo. Un antecedente interesante, fue la postulación hipotética de un gen Z, formulada por diversos autores que podría explicar el desarrollo del ovario, pero en ese entonces nadie pudo

³⁵ El papel del cromosoma 1 pueden ilustrarse con los casos siguientes: Alteraciones en el desarrollo de los órganos sexuales, como en el Síndrome de Pterigión Poplíteo que se relacionan con mutaciones en un gen denominado IFR6 (ver capítulo II). El papel del cromosoma 1 en las funciones reproductivas, también se hace visible por la aparición en el útero de tumores formados por músculo liso (leiomiomas) que pueden llegar a interferir con los procesos reproductivos. Estas lesiones se presentan por alteraciones de otro gen, llamado FH (Launonen, Vierimaa, Kiuru, et al., 2001; Tomlinson, Alam, Rowan, et al., 2002).

demostrar su existencia (McElreavey, Vilain, E., Cotinot, et al., 1993; Goodfellow y Lovell-Badge, 1993).

Uno de los genes que desempeñan un papel clave en los eventos que conducen hacia la ruta femenina, se denomina WNT4 y se localiza en el cromosoma 1. Como hemos visto, mucho de lo que se sabe acerca de la función de los genes en los humanos, se debe a las alteraciones orgánicas que se producen cuando éstos sufren cambios o mutaciones. Cuando esto ocurre en el WNT4, se produce un desarrollo anormal de los órganos sexuales y ocurren fallas en la función ovárica (WNT4 mullerian aplasia. Genetics Home Reference).

En humanos se ha descrito la reversión del sexo de una condición femenina a una masculina por las alteraciones en este gen, así como defectos en el desarrollo de diversos órganos (Mandel, Shemer, Borochowitz, et al., 2008). De manera contraria, estudios en los que el WNT4 está sobre expresado, muestran que en hombres se presenta una reversión del sexo hacia una condición femenina (Jordan, Mohammed, Ching, et al., 2001). Estos datos ilustran el papel que desempeña esta molécula en la identidad sexual.

Pero quizá en donde más se ha estudiado el papel de este gen ha sido en modelos animales. En ratones, se ha visto que desempeña un papel crucial en el desarrollo del ovario. Las mutaciones producen la masculinización de las hembras (Vainio, Heikkia, Kispert, et al., 1999), aunque en este caso, la reversión del sexo no es completa. Este es un dato muy interesante, pues indica que a pesar de su importancia, no sería el único gen responsable de una ruta de desarrollo femenino, aunque para autores como Wilhem, el WNT4 por sí mismo refuta la idea de que el desarrollo del ovario sea un fenómeno pasivo o por defecto, como se pensó por años.

Nuevos genes para un nuevo modelo

Uno de los hallazgos científicos más importantes en la primera década del presente siglo ha sido, sin duda, el descubrimiento de lo que podrían ser las bases genéticas del desarrollo sexual femenino. Se trata de un acontecimiento que echa por tierra multitud de concepciones arraigadas en la medicina, la sociología y la filosofía.

Desde Aristóteles (384-322 a.C.), se pensaba que la mujer era una especie de hombre imperfecto. Un ser pasivo y lleno de carencias. En el siglo veinte, la genética se situó dentro de un marco conceptual semejante. Como hemos visto, se avanzó en las explicaciones sobre el desarrollo sexual masculino y se encontró en el cromosoma Y al SRY el cual explicaba la cadena de eventos que, en el embrión, llevan a la formación del testículo. Pero para explicar la formación del ovario y del desarrollo sexual femenino se recurría a la carencia, es decir, biológicamente una mujer era el resultado *pasivo* de la *ausencia* del SRY... Pero ahora todo parece distinto.

El estudio médico de una familia en el sur de Italia, cuyos integrantes mostraban un conjunto de anomalías, condujeron a Radi y Micali (2005) a describir un nuevo síndrome. Consiste en el engrosamiento de las palmas de las manos y la planta de los pies (hiperqueratosis), y la predisposición a desarrollar cáncer de las células escamosas de la piel, entre otros signos. Lo más interesante, para el caso que nos ocupa, fue que todos los integrantes de esta familia, afectados por la hiperqueratosis, eran hombres, independientemente del arreglo masculino (46, XY) o femenino (46, XX) de sus cromosomas.

De este modo, nos encontramos ante un caso en el que ocurre una reversión completa del sexo, es decir, individuos con cromosomas típicamente femeninos (que en condiciones normales se desarrollarían como mujeres), que se desarrollan como hombres (en ausencia de SRY) y presentan incluso células testiculares, como fue reportado luego por otros autores (Tomaselli, Megiorni, De Bernardo, et al., 2008).

Más adelante Parma y sus colaboradores presentaron la primera evidencia de que la alteración de un solo gen, llamado RSPO1, localizado en el cromosoma 1, es lo que explica en este síndrome la reversión del sexo (Parma, Radi, Vidal, et al., 2006). Lo anterior sugiere que, en condiciones normales, este gen podría ser el responsable de la formación del ovario y, en consecuencia, de una ruta de desarrollo femenina.

A partir de los hallazgos anteriores algunos investigadores crearon un modelo animal mediante la clonación en ratones, encontrando que la introducción del Rspo1 induce el desarrollo del ovario en esta especie (Chassot, Gregoire, Magliano, et al., 2008). Por su parte, Smith y sus colegas concluyen que este gen es una parte antigua

de la vía de formación del ovario, al estudiar comparativamente tres especies animales con diferentes mecanismos de determinación del sexo: ratones, pollos y tortugas, encontraron en todas, la formación de ovarios inducida por este gen (Smith, Shoemaker, Roeszler, et al., 2008).

Así, uno de los descubrimientos más importantes de la primera década de este siglo, es la identificación de lo que podría ser un fundamento genético de la formación del ovario. Se trata del gen RSPO1. Esto implica que: a) habría al menos un gen responsable de la diferenciación sexual femenina; b) es falsa la idea de ausencia o carencia como explicación para el desarrollo femenino como se desprende del pensamiento aristotélico y de otras concepciones que le han seguido; c) es falso que la determinación del sexo radique exclusivamente en los cromosomas sexuales, pues el gen determinante del desarrollo del ovario se encuentra en un autosoma, el cromosoma 1; y d) la formación del testículo no depende exclusivamente del gen SRY, pues en ausencia de éste, el desarrollo de hombres (46, XX), puede explicarse, al menos en parte, por la mutación del RSPO1.

Discusión

Las distintas etapas en la evolución del modelo de diferenciación sexual podría explicarse por dos causas: a) por los propios sistemas de autocorrección que se expresan al interior de la ciencia, tal y como fue planteado por Kuhn (1962); y b) por la influencia de las críticas que desde tradiciones o enfoques cognitivos diferentes se hacen a sus resultados y teorías³⁶.

En el segundo caso, debe considerarse que las críticas al modelo, al realizarse muchas veces al margen de los estudios experimentales —monopolizados por la ciencia occidental a través de las publicaciones científicas en el área de la genética—, surgen de corrientes epistemológicas que tendrían la capacidad de influir en el enfoque de los estudios experimentales al interior de la tradición científica predominante, dando

³⁶ Esta hipótesis puede respaldarse por los trabajos que muestran la influencia de la investigación y la teoría feminista en diversos campos científicos que han modificado las preguntas, métodos y resultados de las investigaciones en la primatología, las neurociencias, las capacidades en el aprendizaje de las matemáticas y las ciencias, y la biología (Blazquez, 2008).

lugar a una orientación distinta de la investigación que conduciría a resultados y conclusiones diferentes.

Un elemento que cruza en todo momento el problema que se aborda en el presente capítulo, es el de las relaciones entre la investigación científica y el género. Surge la pregunta de si es posible que una ciencia que se considera neutral puede estar influenciada por valores existentes a nivel social y cultural en relación con la condición femenina. Para este caso la herramienta metodológica más útil, a mi juicio, la constituye la teoría e investigación feministas. En este sentido, resultan de gran utilidad tesis de autoras que han planteado críticas a la idea del dimorfismo sexual como Anne Fausto Sterling (1993) y a la influencia de estereotipos socialmente arraigados en los modelos biológicos, como han señalado Athena Beldecos y sus colaboradoras (1989). Otras autoras como Evelyn Fox Keller (1985) y Sandra Harding (1986), han planteado la crítica a la noción de objetividad en la ciencia, y sostienen la tesis de que la vida y condición de las mujeres —lo que se aplicaría a otros grupos humanos— les proporciona una óptica diferente para reconocer la realidad, lo que da lugar a una mirada situada. Surge la pregunta de cómo la crítica desde la teoría e investigación feministas puede haber influido en la evolución del modelo de diferenciación sexual.

Es importante aclarar que si bien desde hace varios años se han realizado desde esta perspectiva objeciones al modelo de diferenciación sexual, no habían considerado aún los resultados más recientes de la investigación experimental en este campo. Surge la pregunta sobre si estas críticas han jugado un papel determinante en los programas de investigación que han conducido a la modificación del modelo, o si estos cambios son el producto de los sistemas de autocorrección en la investigación a los que ya nos hemos referido.

Si bien es necesario profundizar en el estudio de estas relaciones, el presente análisis lleva a proponer que estas dos posibilidades se encuentran relacionados íntimamente, lo cual conduce a plantear, a manera de hipótesis, que los cambios en el modelo de diferenciación sexual en la primera década del siglo veintiuno, que eliminan la idea sobre un desarrollo sexual femenino “por defecto”, son el resultado de los sistemas de autocorrección en la investigación experimental, pero éstos están determinados por las críticas realizadas al modelo.

Podemos concluir, a partir del examen de la evolución reciente del modelo de diferenciación sexual, que estos resultados apoyan la idea de que la investigación científica no es una actividad completamente neutra, sino que, por el contrario, puede estar sujeta a las influencias de los ambientes sociales y culturales en los que se desarrolla.

CAPÍTULO IV

INFLUENCIAS SOCIALES EN LA DEFINICIÓN DEL SEXO

Introducción

En la civilización occidental la humanidad ha sido dividida en dos grandes categorías: mujeres y hombres, una clasificación que como hemos visto ha guiado los estudios médicos y científicos hasta nuestros días. Esta división en dos grupos únicos ha dado lugar a un modelo científico que pretende explicar cómo, dentro del complejo proceso del desarrollo humano, surgen las características biológicas específicas que dan lugar a este dimorfismo sexual. Empero, a pesar del halo de certeza que envuelve a los resultados surgidos de las ciencias biomédicas experimentales sobre la diferenciación, aparecen expresiones sociales que se oponen a esta visión y, como veremos, obligan cada día a buscar nuevas explicaciones.

El modelo científico de diferenciación sexual

Como se ha visto en los capítulos precedentes, antes de la séptima semana de gestación se considera a la gónada del embrión en nuestra especie sexualmente indiferenciada, como se ha difundido ampliamente en los libros de texto médicos, y no es posible establecer una clara distinción anatómica en esta estructura que permita hablar desde un punto de vista taxonómico de dos o más tipos sexuales. El problema central abordado por la investigación en este campo, ha consistido en indagar cuáles son los factores que determinan que esta estructura primitiva se convierta en un órgano especializado como el ovario o el testículo, que puedan dar lugar a un fenotipo femenino o masculino respectivamente.

Al finalizar el siglo veinte, los estudios científicos sobre la diferenciación sexual en nuestra especie, presentaban al menos las siguientes características:

1. *La noción de un dimorfismo sexual:* La idea de que en nuestra especie desde un punto biológico sólo existen dos sexos: mujeres y hombres.

2. *La reducción a lo genital y a un destino reproductivo*, pues los estudios de la diferenciación sexual, se enfocaron de forma casi exclusiva al desarrollo de los órganos y caracteres sexuales relacionados con la reproducción.

3. *Un determinismo genético* que reduce el sexo a un arreglo particular de cromosomas: 46, XX en las mujeres y 46, XY en los hombres y a la presencia o ausencia de un gen (SRY).

4. *La invisibilidad de lo femenino*, pues todos los estudios genéticos se enfocaron a la búsqueda de un “gen maestro” en los cromosomas masculinos (Flores, 2011).

5. *La diferencia como patología*, pues todos los casos que se apartan del modelo de diferenciación generalmente aceptado, fueron considerados como enfermedades.

Propósitos

El objetivo del presente capítulo es describir y analizar algunas de las expresiones sociales opuestas a este modelo, con el fin de avanzar en la comprensión del papel actual de las sociedades en la definición del sexo en nuestra especie. Para ello me propongo mostrar algunos ejemplos de la resistencia individual y colectiva a las determinaciones médicas sobre la asignación del sexo, y la oposición que proviene de los grupos que impulsan la diversidad sexual. También el surgimiento de actividades humanas que definen sus propios criterios para la asignación del sexo y los cambios que se han producido en la medicina y las leyes como resultado de estas expresiones sociales.

Con este fin he recopilado algunos textos relativos a estos procesos, escritos durante la realización de la presente tesis, la mayoría de los cuales se han publicado como materiales de divulgación científica –por lo que tienen este formato– o han aparecido ya como capítulos en algunos libros como se indica en la bibliografía. Aparecerán en 2014 por primera vez de manera integrada como capítulo de un libro (Flores, en prensa).

Nuevos actores en la definición del sexo

La nueva relación entre médicos y pacientes

Bruce Reimer nació en Winnipeg, Canadá, en 1965, junto con su hermano gemelo Brian. Al cumplir ocho meses, ambos fueron sometidos a una circuncisión. Por un accidente, el instrumento empleado en el procedimiento quemó por completo el pene de Bruce. El bebé de ocho meses inició así su vida sin pene (Flores, 2010).

En ese tiempo, el grupo encabezado por el doctor John Money de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, había creado criterios para la asignación médica del sexo y formulado también una teoría según la cual la identidad sexual era el producto, no de elementos biológicos, sino de factores ambientales, por lo que era posible que en etapas del desarrollo muy tempranas los niños con algún tipo de ambigüedad sexual sometidos a los procedimientos quirúrgicos y hormonales apropiados, pudieran desarrollarse como niñas.

El especialista tenía en sus manos un caso con el que podría explicarse de manera casi perfecta su idea sobre la formación de la identidad sexual a favor de los factores medioambientales, pues por tratarse de gemelos, el hermano de Bruce sería en todo momento el testigo con el que podría compararse la evolución de su paciente.

A la edad de 1 año y 9 meses, Bruce fue sometido a una intervención quirúrgica en la que le fueron eliminados los testículos y el pene. La familia fue instruida por el equipo médico para criar a su hijo a partir de ese momento como una niña, a la que llamaron Brenda. La ropa, la educación y los juegos fueron los apropiados para esta nueva identidad. A partir de la pubertad se iniciaron los tratamientos hormonales para que Brenda se desarrollara con todos los atributos de una joven. Más adelante estaba programada una nueva cirugía, esta vez para crearle una vagina artificial.

Sin embargo, desde pequeña, Brenda se revelaría contra su nueva condición. Su comportamiento era el de un niño, más parecido al de su hermano que al de otras niñas. Tuvo en consecuencia múltiples problemas en la escuela y en su vida cotidiana que le provocaban sufrimiento.

Brenda se negó terminantemente a proseguir su tratamiento con Money y algunos años después de enterarse de su verdadera condición, decidió emprender un complicado y doloroso camino para recuperar su original condición masculina. Una doble mastectomía para eliminar los senos creados por las hormonas recibidas, la creación de un pene y testículos artificiales y la adopción de un nombre, por primera vez decidido por él: □David. Intentó reconstruir su vida por completo, aunque sufría episodios de depresión grave y recurrente.

Finalmente, el 4 de mayo de 2004, en un estacionamiento solitario decidió acabar con su vida disparándose un tiro.

Se trata así de un experimento trágico. La vida y la muerte de David Reimer sugieren que: a) La formación de la identidad sexual es algo mucho más complejo que la suposición de que está determinada exclusivamente por factores ambientales, b) Los efectos de las determinaciones médicas en la asignación del sexo, pueden tener efectos altamente nocivos si no toman en cuenta la decisión de los pacientes y c) Hubo una reacción por parte de la comunidad médica y científica ante este caso.

Sobre el último punto, un dato significativo que muestra un cambio en la relación entre médicos y pacientes, surgió en el congreso de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia (AAAS) realizado en 2005 en Washington D. C., en el que se realizó un simposio dedicado a la memoria de David Reimer titulado: *Definiendo lo Masculino y lo Femenino* □ *Biología y Leyes*.

Los derechos de los “enfermos”

En la transición de los siglos XX al XXI, ocurrió uno de los cambios de mayor importancia en la medicina, pues hizo su aparición una fuerza, entre quienes desde épocas remotas eran considerados enfermos, que ha sido capaz de modificar los criterios médicos en la definición y asignación del sexo.

En marzo de 1993, Anne Fausto Sterling, profesora de biología y estudios de la mujer de la Universidad Brown en Rhode Island, publicó un artículo muy provocativo en el que abordaba el tema de la intersexualidad (personas que poseen simultáneamente atributos biológicos masculinos y femeninos), criticaba el sistema tradicional de

occidente que identifica sólo dos sexos, y proponía la existencia, desde el punto de vista biológico, de al menos cinco sexos, en los que incluyó las distintas variedades de lo que entonces se conocía como hermafroditismo (Fausto-Sterling, 1993).

El artículo tuvo un efecto inesperado: un texto publicado en la sección de cartas en un número posterior de la misma revista, en el que Charyl Chase, una intersexual sobreviviente de los tratamientos médicos para la reasignación del sexo, lanza lo que se convertiría en el más importante desafío para la medicina en este campo y anuncia el surgimiento de la primera organización de pacientes con intersexualidad en el mundo, la Sociedad de Intersexo de Norteamérica (ISNA, por sus siglas en inglés).

“El tratamiento quirúrgico y hormonal —dice Chase en su carta— permite a los padres y los médicos que se imaginen que han eliminado la intersexualidad del niño. Por desgracia, la cirugía es inmensamente destructiva de la sensación sexual y del sentido de integridad corporal. Debido a que el resultado estético puede ser bueno, los padres y los médicos complacientemente ignoran el dolor emocional de los niños obligados a un sexo socialmente aceptable, su cuerpo es una y otra vez violado por la cirugía y los frecuentes exámenes genitales” (Chase, 1993).

La ISNA se convirtió en uno de los principales interlocutores con las organizaciones médicas. En el congreso de la Sociedad Americana de Historia de la Ciencia celebrado en mayo de 2000 en Maryland, surgieron las primeras voces receptivas a sus planteamientos.

El doctor Jorge J. Daaboul, director del hospital de endocrinología pediátrica de Oakland, señaló en esa ocasión: “El empuje de la medicina en el siglo pasado ha sido para ‘curar’ a las personas intersexuales mediante el uso de tratamientos quirúrgicos, hormonales y psicológicos para que sean inequívocamente masculinos o femeninos. Sin embargo, los resultados funcionales y síquicos de este enfoque han sido pobres. Muchas de las personas intersexuales han sufrido graves daños psicológicos y físicos por los intentos de la medicina para que sean hombres o mujeres” (Daaboul, 2000).

No puede decirse que las ideas de Daaboul fueran aceptadas en todo el mundo médico, sin embargo, eran muy sintomáticas del cambio impulsado por la ISNA.

En 2006 la organización obtuvo uno de sus principales logros. El Plan Estratégico de Urología elaborado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, reconocía que los criterios clínicos para el manejo de la intersexualidad se hallaban en crisis (NIDKK, 2006). Ese mismo año, se celebró la reunión conjunta de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica Lawson Wilkins con la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica de la que surgió la “Declaración de Consenso sobre el Manejo de Trastornos de intersexualidad”, que establece entre otros temas: a) la atención centrada en el paciente, con gran apoyo psicológico que limita los exámenes y las fotografías de los genitales y b) un enfoque más cauteloso en cirugía, que elimina intervenciones antes de la pubertad, lo que permite la decisión de los pacientes sobre la asignación del sexo (Lee, Houk, Ahmed, et al., 2006).

Desde hace algunos años la ISNA está en proceso de desaparición, pero ha contribuido al surgimiento de otras organizaciones con fines similares como la *Accord Alliance*. Su papel ha sido esencial en la transformación del pensamiento médico sobre los estados intersexuales. Se ha dado paso a una mirada más abierta y realista sobre la enorme diversidad del sexo en los humanos.

De este modo la ISNA representa: a) El surgimiento en el siglo veintiuno de un movimiento social en el que organizaciones de “enfermos” luchan por participar en la toma de decisiones acerca de los tratamientos médicos dirigidos a ellos y b) El surgimiento de una relación abierta entre los pacientes y las organizaciones científicas y médicas, cuyos efectos se traducen en una mejor comprensión de los estados intersexuales y la evolución de las conductas médicas ante ellos.

Movimientos sociales: LGBT

LGBT es un acrónimo que se emplea para designar a un conjunto de personas que por su orientación sexual o por su ajuste particular o desplazamiento entre distintos roles de género, se apartan de las categorías tradicionales de hombre o mujer heterosexuales y de los comportamientos definidos para ellos a nivel social. Las letras se refieren a lesbianas, gay, bisexuales y transgéneros. Es al mismo tiempo la denominación que adopta uno de los movimientos sociales más importantes desde

hace ya varias décadas cuya influencia es notable y probablemente lo será aún más en el presente siglo.

Hay algunos territorios poco conocidos en los que se vislumbran cambios de gran trascendencia impulsados por este movimiento: Recientemente se publicó el estudio titulado: *The Health of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender People: Building a Foundation for Better Understanding* (La Salud de las Personas Lesbianas, Gays, Bisexuales y Transgénero: Estableciendo las Bases para una Mejor Comprensión). Se trata de un trabajo realizado por *The National Academies* de Estados Unidos (2011), que incluye a las Academias Nacionales de Ciencia y la de Ingeniería, el Instituto de Medicina y el Consejo Nacional de Investigación, contando con los auspicios de los Institutos Nacionales de Salud de ese país (NIH), en el que se identifican algunos de los vacíos en la investigación médica y en los sistemas de salud para atender a este sector de la población.

El estudio fue realizado por un Comité integrado por 17 especialistas, encabezados por el doctor Robert Graham, del Colegio de Medicina de la Universidad de Cincinnati y contó con el apoyo de cinco consultores y 14 revisores, todos ellos investigadores provenientes de las más prestigiadas universidades. El trabajo incluyó la realización de tres congresos científicos abiertos, dos de los cuales se realizaron en 2010 en la ciudad de Washington.

El estudio partió de cuatro ejes conceptuales: a) el ciclo de vida, pues cada fase influye en las etapas posteriores; b) el modelo de estrés-minoría, pues cada grupo sufre de estrés crónico como resultado de la estigmatización; c) la “interseccionalidad”, que examina las múltiples identidades de los individuos y la forma en la que éstas interactúan y d) la ecología social, pues las personas LGBT están rodeadas por esferas de influencia como las familias, las comunidades y la sociedad. Además, el estudio considera que se trata de un grupo diverso, pues entre lesbianas, gay, bisexuales y transgénero, pueden identificarse subgrupos basados en la raza, etnicidad, estatus socioeconómico, ubicación geográfica y edad, entre otros factores.

El trabajo concluye con varias recomendaciones, la mayoría de las cuales busca profundizar y estimular los estudios científicos sobre este tema, que incluyen la

colección de datos, la metodología y el entrenamiento de especialistas. Para ello se solicita a los NIH, diseñar y financiar una agenda de investigación para avanzar en el conocimiento y comprensión de las condiciones de salud de las personas LGBT.

Lo anterior representa un cambio de la mayor trascendencia, pues implica que en el presente siglo se produce un viraje en el mundo médico y científico, pues las personas cuya elección sexual o de género se apartan del modelo tradicional, y que desde tiempos remotos eran consideradas enfermas, dejan de serlo (lo que implica una modificación radical en las nociones sobre lo normal y lo patológico) y en cambio aparece una preocupación por garantizar para ellas las condiciones de salud que específicamente requieren para su bienestar.

Desórdenes del Desarrollo Sexual

Cada vez es más frecuente encontrar el término desorden. En la medicina, por ejemplo, distintas entidades clínicas se agrupan hoy en nuestro idioma bajo este término. Así, han aparecido los desórdenes por déficit de atención/hiperactividad, los de la conducta, alimentarios, visuales, auditivos, etcétera. También ha proliferado para referirse a condiciones que tienen que ver con la sexualidad, la reproducción y la identidad sexual. Por ejemplo, los desórdenes orgásmico femenino y su contraparte masculina, el del piso pélvico, o el de identidad de género, entre muchos otros. Lo primero que es importante aclarar, es que no se trata solamente de una palabra, sino de un concepto que ha venido a ocupar un espacio en la evolución de las nociones sobre lo normal y lo patológico.

Pero, ¿cuáles son los significados de este concepto? Examinaré primero una dificultad planteada por el idioma. El término desorden en las entidades clínicas a las que me referí arriba, proviene de la traducción un tanto irreflexiva del término en inglés *disorder* que se emplea en la medicina anglosajona. En español desorden significa “confusión o falta de orden” y también “disturbio o alteración del orden público”, lo cual, aunque resulta tentador para pensar que se identifica a la salud con el mantenimiento de un cierto orden y, por ejemplo, a los desórdenes sexuales como atentados o disturbios contra un orden establecido, esta no es una interpretación correcta.

Acerca de desorden, como nos advierte el Diccionario Panhispánico de Dudas de la Real Academia Española en su quinta edición (2005):

“(...) Es incorrecto su empleo con el sentido que corresponde a las voces *trastorno, dolencia o enfermedad*, error frecuente en textos médicos por calco del inglés *disorder*”.

Lo anterior significa que el término empleado en la medicina anglosajona no corresponde con el significado de desorden en nuestra lengua. Por ejemplo, en el caso de los llamados “desórdenes de la identidad de género”, como el travestismo o el transexualismo, sería un error interpretarlos como una desviación o atentado con respecto a un cierto orden, pues su significado en nuestra lengua es otro.

Así, las claves de este concepto se encuentran en inglés. Desafortunadamente los diccionarios de ciencias médicas anglosajones ayudan muy poco a entenderlo. En algunos de ellos, como los publicados por Saunders, Houghton Mifflin, Mosby, Elsevier y McGraw-Hill, el significado de *disorder* tiene que ver con desarreglo, trastorno, anormalidad, alteración, interferencia, o estado morbido respecto a las funciones normales del cuerpo o la mente. En otras palabras, difieren muy poco de la idea tradicional de enfermedad.

Hay excepciones. Por ejemplo, en el *Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative Medicine* (2005), se le identifica escuetamente como: “Una condición física o mental *atípica*” (subrayado mío), con lo que se elimina de algún modo la connotación de enfermedad. Pero curiosamente, donde aparece una luz, es en un diccionario de veterinaria. En efecto, en la tercera edición del *Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary* (2007) se asienta:

“Disorder (...) Se utiliza como un eufemismo cuando no es seguro que la anormalidad sea de hecho una enfermedad, o cuando las relaciones públicas sugieren que es probable que la palabra enfermedad resulte perturbadora”.

La reciente introducción del término *disorder* en algunos campos médicos y científicos en naciones angloparlantes, nos brinda la oportunidad de indagar los significados

específicos que se le asignan. En 2006 fue sustituido el término de intersexualidad (cuando una persona posee simultáneamente atributos biológicos masculinos y femeninos, incluyendo el hermafroditismo y pseudohermafroditismo), por el de *Disorders of Sex Development* (abreviado DSD), es lo que ahora llamamos en español “Desórdenes del Desarrollo Sexual”³⁷. La modificación fue el resultado de un estudio realizado por las dos sociedades médicas más importantes en el mundo en el área de la endocrinología pediátrica. En el estudio se define a los DSD como

“(…) las condiciones congénitas en las que el desarrollo del sexo cromosómico, gonadal o anatómico es atípico” (Lee, Houk, Ahmed, et al., 2006).

Lo anterior significa que el hermafroditismo y otros estados intersexuales ya no son considerados (o nombrados) estrictamente enfermedades, sino “condiciones atípicas”. ¿A qué obedece este cambio?

El mismo estudio responde a esta pregunta: a) los avances en la genética molecular en la identificación del sexo previamente considerado anormal, b) una mayor conciencia de las cuestiones éticas y c) la consideración hacia los pacientes, pues la nomenclatura anterior podría resultar peyorativa. Argumentos científicos, éticos y la defensa de los pacientes (por cierto, impulsada por ellos), respaldan lo que a mi juicio representa uno de los cambios más trascendentes en las nociones sobre lo normal y lo patológico en el presente siglo acerca de la diferenciación sexual³⁸.

El papel de las leyes

Desde hace siglos, la medicina y la ciencia, han sido las áreas de la actividad humana que han tenido la última palabra en la determinación y la asignación del sexo. Sin

³⁷ Ahora debemos referirnos al hermafroditismo verdadero con el nombre de “DSD ovotesticular”. El peso de la genética es más claro en la nueva nomenclatura de los pseudohermafroditismos, pues al femenino hay que llamarlo ahora “46, XX DSD” y al masculino “46, XY DSD”, con lo que se elimina la especificidad gonadal y se magnifica la genética. De modo interesante, en la actual clasificación surgen dos nuevas categorías, independientes de los hermafroditismos, se trata de quienes tienen dos cromosomas femeninos (XX) pero fenotipo masculino, a los que debemos referirnos hoy como “46, XX DSD testicular” y los que tienen cromosomas masculinos (XY) pero fenotipo o formas femeninas a los que a partir de ahora habrá que llamar “46, XY disgenesia gonadal completa”.

³⁸ Volviendo a la traducción de los *Disorders of Sex Development* (DSD) y su uso en la ciencia y la medicina hispanoparlantes, el término que mejor corresponde a los estados intersexuales de acuerdo con la nueva nomenclatura, a mi juicio, debería ser: Desarrollo Sexual Atípico (DSA).

embargo, desde hace algunas décadas, y especialmente en el siglo veintiuno, esto se ha modificado en distintas regiones del planeta. Para ilustrar lo anterior, voy a tomar un caso particular ocurrido recientemente en México: una controversia sobre el sexo que debería ser asentado en los registros oficiales en la que se muestra cómo las leyes aparecen ahora como un factor que puede ser decisivo en la determinación del sexo.

Una persona fue criada, educada y registrada con un sexo que a su juicio no le correspondía. En la etapa adulta acudió a las instancias legales para solicitar el cambio de su nombre y sexo en el acta de nacimiento. Pero al hacerlo, se sintió agraviada, porque el juez al que solicitó el documento en el que aparecería con un sexo distinto decidió que debería haber en el acta una anotación sobre su condición sexual previa. El asunto, que no es de importancia menor, llegó hasta la Suprema Corte de Justicia de la Nación que resolvió a su favor.

Al examinar las versiones estenográficas de las intervenciones de los ministros sobre este caso (SCJN, 2009), se observa que se trató, sin duda, de un tema novedoso para ellos. A pesar de que hay algunas opiniones sobre la insuficiencia de lo que acordaron, su decisión creó un precedente de gran importancia cuyo significado final es que en México se acepta legalmente que las personas decidan sobre su sexo.

Quien presentó el amparo contra la resolución del juez tenía una condición que desde el punto de vista médico se clasificaba como un pseudohermafroditismo femenino (en la nueva clasificación se denomina desorden del desarrollo sexual 46, XX). No se dio a conocer su historia clínica, pero puede inferirse, por el debate de los ministros, que se trata de un sujeto que tiene ovarios, pero signos de virilización con una ambigüedad de los órganos sexuales que al nacimiento pueden confundirse con los de un hombre. Independientemente de los caracteres sexuales, hay un desarrollo psicosexual que en la etapa adulta sólo puede ser definido por la propia persona. Al nacer fue registrada legalmente como hombre, pero en realidad psicológicamente se trata de una mujer.

Es importante aclarar que no se trata de un cambio de sexo desde el punto de vista biológico, como ocurre en la transexualidad, pues de hecho la persona demandante asume el sexo que originalmente tenía, y que por una condición médica especial se prestó a confusión desde el nacimiento.

El primer punto importante resuelto por la SCJN fue declarar constitucional el artículo 138 del Código Civil del Distrito Federal, recientemente reformado, que establece que los jueces pueden ordenar el levantamiento de una nueva acta de nacimiento por reasignación del sexo, quedando reservada el acta primigenia. Aunque subsisten varias lagunas (como el peso de la intervención médica en estos casos), la resolución es muy importante, pues significa que en la ciudad de México una persona puede decidir sobre su sexo y expresarse libremente de acuerdo con éste, contando con el respaldo legal para conducir su vida en todos los aspectos de acuerdo con su verdadera condición sexo-genérica.

El segundo aspecto resuelto por la Corte fue para el caso particular de la demandante. El juez que atendió originalmente el asunto decidió que en la nueva acta apareciera una anotación sobre su condición sexual previa, lo que significaba para esta persona un estigma y una limitación para desarrollarse sin el peso de este antecedente. Los ministros identificaron aquí una fuente potencial de discriminación y decidieron que esta información quedara reservada. Aunque se trata de una resolución para un caso aislado, crea un precedente que orienta la acción futura de los jueces ante situaciones semejantes.

Si bien la defensa de los derechos de las personas para definir su propio sexo, está garantizada desde hace varios años por las legislaciones en varias naciones del mundo³⁹, este caso sirve para ilustrar una tendencia: el avance de la intervención de las leyes sobre la asignación del sexo.

Ahora no son sólo los criterios médicos los que tienen la última palabra.

Jenna Talackova: leyes y belleza femenina

En los primeros días de abril de 2012 Jenna Talackova, de 23 años, considerada en los certámenes de belleza una de las mujeres más hermosas de Canadá, fue aceptada finalmente para participar en el concurso en el cual se elegiría a la representante de ese

³⁹ Si bien persisten diversas formas de discriminación, el territorio de las leyes es un buen ejemplo de los cambios que el movimiento LGBT ha provocado en algunas regiones del planeta. Entre ellas la aceptación legal a las relaciones sexuales entre personas del mismo sexo y el reconocimiento de estas uniones, que en algunos casos pueden incluir el matrimonio y el derecho a la adopción. También la aceptación para participar abiertamente en los ejércitos y el establecimiento de leyes contra la discriminación, entre ellas las que se refieren a la identidad de género y sus expresiones al margen del sexo biológico (Flores, 2012).

país en *Miss Universo*. Algo que parecería tan banal como una pasarela en la que se promueve una concepción estereotipada de lo femenino, adquiere sin embargo gran importancia, pues la joven originaria de Vancouver, fue reconocida al nacer como un niño.

En efecto, durante la infancia y la adolescencia, Jenna contaba con todos los atributos biológicos de un varón. Pero rebelándose ante esta condición, se sometió a los 16 años a tratamientos hormonales y a los 19 a una intervención quirúrgica para cambiar de forma irreversible su sexo. Ahora es una mujer, reconocida legalmente como tal y protegida por las leyes contra la discriminación, por lo que, al menos teóricamente, en su momento estuvo en condiciones de ser elegida la mujer más bella del planeta.

La transexualidad, también llamada disforia de género (disforia del griego “difícil llevar”, y contraria a la euforia) es una condición en la que una persona está inconforme con su sexo biológico y expresa de distintos modos su deseo de ser, vivir y ser tratada como del sexo opuesto. Desde un punto de vista psicológico, y recurriendo al lugar común —que en este caso resulta útil— se trata de mujeres atrapadas en el cuerpo de un hombre, o de hombres en un cuerpo femenino. La incomodidad que produce poseer caracteres sexuales que no corresponden con la identidad sexual considerada por el sujeto como propia, puede derivar en estrés y problemas a nivel familiar, ocupacional y social. Por ello no es extraño que se recurra a procedimientos hormonales y quirúrgicos para restablecer un fenotipo que corresponda con la identidad que corresponde psicológicamente con la persona. Es importante señalar que se trata de algo muy distinto a la intersexualidad (como el hermafroditismo o pseudohermafroditismo, ahora llamados desórdenes del desarrollo sexual). Se trata de una condición muy diferente, pues en este caso no existen datos fehacientes de alteraciones genéticas o ambigüedad orgánica.

En algunos medios se le considera una enfermedad mental, por ejemplo, en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DMS, por sus siglas en inglés), cuya autoridad para algunos es incuestionable —opinión que no comparto pues ha incurrido en el pasado en errores garrafales, como considerar, hasta antes de 1973, a la homosexualidad como patología (APA, 2000). También en la

Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10 por su abreviatura en lengua inglesa), que incluye al transexualismo en un capítulo titulado: “desórdenes de la identidad de género”, por cierto, avalada por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1992).

Sin embargo la medicina y la psicología evolucionan lentamente. Resulta interesante observar que a nivel social, contrariamente a lo que se piensa, en el caso de la transexualidad las leyes han reaccionado más aprisa que los criterios “científicos” expresados en el DMS-IV y el ICD-10. El desarrollo de las legislaciones para la protección de los derechos humanos ha dado en varios países sustento y protección legal a las personas que cambian su sexo. Lo anterior muestra que hay una transformación en la que las leyes avanzan mientras otros sectores se van quedando rezagados y confirma, a mi juicio, las tesis de Michel Foucault sobre el papel de la medicina, la psicología y las leyes como dispositivos de control de la sexualidad humana, los cuales, sin embargo, se mueven, aunque de forma no sincrónica. En algunos países como el Reino Unido, por ejemplo, se ha establecido legalmente que el transexualismo no puede considerarse una enfermedad mental ni de algún otro tipo. Entre los factores sociales asociados a estos cambios, no puede desconocerse la labor de las organizaciones civiles que luchan por los derechos de las personas lesbianas, gay, bisexuales y transgéneros.

La aceptación de Jenna Talackova en el certamen de belleza al que me referí al principio de este apartado, no fue un proceso exento de obstáculos. Sin embargo las leyes en Canadá figuran entre las más avanzadas en la defensa de los derechos humanos y le otorgaron su respaldo⁴⁰. Jenna cuenta con acta de nacimiento, pasaporte y otros documentos oficiales que la acreditan legalmente como mujer. Inicialmente fue descalificada del concurso y su nombre borrado del listado de finalistas, pero ante la advertencia de emprender acciones legales por discriminación, se produjo una rectificación y formó parte de las mujeres más hermosas del mundo, de acuerdo con los estándares y concepciones impuestos en esas competencias.

⁴⁰ De acuerdo con Thomas Hammarberg, quien fuera Comisario de Derechos Humanos del Consejo de Europa “En principio, las herramientas internacionales de derechos humanos protegen a todo el mundo sin discriminación. Aunque ni la identidad de género, ni la orientación sexual suelen mencionarse explícitamente como razones de discriminación en los tratados internacionales, estos tratados son aplicables a todas las personas gracias a la amplitud de las cláusulas contra la discriminación” (TVT Project, 2013).

Lo interesante aquí es que el transexualismo abre un hueco, que parece ser definitivo, en una actividad humana que promueve esas nociones sobre la belleza femenina.

Una nueva definición del sexo en el deporte

Luego que Carster Semanya triunfó en la prueba de los 800 metros en agosto de 2009 durante el campeonato mundial de atletismo celebrado en Berlín, la Asociación Internacional de Federaciones de Atletismo (IAAS, por sus siglas en inglés), decidió someterla a pruebas rigurosas para asegurarse de su condición femenina. Los resultados nunca fueron revelados. Sin embargo, su retorno oficial a las competencias al año siguiente y especialmente las nuevas directrices sobre hiperandrogenismo femenino anunciadas posteriormente por el Comité Olímpico Internacional —las cuales fueron aceptadas por la IAAS—, podrían ser indicativas de un nuevo triunfo de Semanya, esta vez fuera de las pistas. El caso de esta atleta va más allá de una reivindicación personal, pues ha provocado un cambio en los criterios para la definición del sexo en las competencias deportivas.

El deporte es una actividad humana en el que la definición del sexo resulta de gran importancia pues la mayor parte de las competencias se dividen en las categorías de hombres y mujeres. En la rama femenina, asegurarse del sexo de las competidoras ha adquirido tintes incluso obsesivos para las autoridades deportivas, lo que ha sido estimulado por algunos casos bien documentados de fraude, en los que algunos hombres se han hecho pasar por mujeres para alcanzar victorias y récords, y con ellos el prestigio personal o nacional que conllevan⁴¹.

Las pruebas para la verificación del sexo en las actividades deportivas tienen una historia interesante, y de alguna manera son el reflejo de los avances científicos y tecnológicos en la definición del sexo biológico. En los inicios de los años sesenta del siglo veinte, se hacía desfilar a las competidoras frente a un grupo de expertos, que emitían su dictamen basados sólo en criterios anatómicos. Además de la humillación y

⁴¹ La historia del deporte da cuenta de varios casos que han conducido incluso a despojar de sus premios a algunas atletas, pero también se han cometido grandes errores, como ocurrió con la corredora india Santhi Soundarajan, quien después de ganar una medalla de plata en 2006, fue sometida a una revisión que la condujo a un intento de suicidio —luego se supo que en su caso se trataba del síndrome de insensibilidad a los andrógenos (Flores, 2008).

vergüenza a la que se sometía a las atletas —lo que fue motivo de innumerables protestas— el método tenía multitud de fallas ante los casos de ambigüedad sexual.

Las pruebas fueron sustituidas posteriormente por otras en las que prevalecía el criterio del sexo genético. En los juegos olímpicos celebrados en México en 1968, por ejemplo, se introdujeron por primera vez las pruebas masivas del frotis bucal entre las competidoras, con el fin de establecer microscópicamente la presencia de los cuerpos de Barr, que durante algunos años se consideraron indicativos del sexo genético. En las mujeres, que generalmente tienen dos cromosomas X (XX), uno de ellos aparece como una pequeña protuberancia en la membrana del núcleo celular. Así, una persona con cuerpo de Barr positivo, era considerada mujer, y sin él como hombre. Pero este criterio también tenía fallas enormes pues con frecuencia da lugar a falsos positivos, por lo que fue abandonada como un criterio confiable no sólo en el deporte sino en general en los estudios científicos.

A partir de 1991, el Comité Olímpico Internacional, decidió incluir los estudios genéticos mediante una técnica molecular conocida como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). En los hombres generalmente la combinación de los cromosomas sexuales es XY; con la técnica citada, es posible identificar regiones en el cromosoma Y en la que se encuentra el gen al que se ha atribuido un papel determinante del sexo (SRY). Algunos estudios realizados durante los Juegos Olímpicos de Barcelona, revelaron también fallas en este procedimiento, considerado muy preciso. ¿Por qué?

Como hemos visto, algunas personas presentan condiciones genéticas particulares, por ejemplo, hay hombres con la combinación genética considerada típicamente femenina (XX) y mujeres con la predominantemente masculina (XY). También hay condiciones médicas en las que las mujeres producen una elevada cantidad de hormonas masculinas llamadas andrógenos. En las competencias deportivas internacionales, no son raras, entre los casos especiales, las mujeres con “cromosomas masculinos” que presentan un síndrome conocido como insensibilidad a

los andrógenos (SIA). Se trata de personas que tienen un fenotipo femenino y son educadas como mujeres⁴².

Este breve recorrido por los criterios para la verificación del sexo en las competencias deportivas, permite evidenciar las enormes dificultades para definir el sexo en los humanos. La imposibilidad de contar con un criterio infalible, radica en que existe un amplio territorio en el que hombres y mujeres comparten atributos biológicos.

Es muy difícil que los estudios realizados a la atleta Caster Semenya se hagan públicos. A partir de las reacciones mundiales ante lo ocurrido en el campeonato mundial de atletismo celebrado en Berlín, se han reforzado las medidas de confidencialidad sobre los resultados de las pruebas para la verificación del sexo. No obstante, las nuevas reglas sobre hiperandrogenismo femenino, anunciadas en 2011 por el Comité Olímpico Internacional y la Asociación Internacional de Federaciones de Atletismo, difícilmente pueden estar situadas al margen de su caso.

¿Qué es el hiperandrogenismo? Es un término usado para describir la excesiva producción de hormonas masculinas, como la testosterona.

Las nuevas directrices de los organismos mundiales del deporte crean, a partir de las condiciones específicas de esta actividad, una nueva definición del sexo (IAAF, 2011):

“Los efectos androgénicos en el cuerpo humano explican por qué los hombres se desempeñan mejor que las mujeres en la mayoría de los deportes y son, de hecho, la verdadera razón de la distinción entre las competencias masculinas y femeninas en la mayoría de los deportes. Consecuentemente, las mujeres con hiperandrogenismo tienen en general un mejor desempeño que otras mujeres”.

⁴² En la variedad completa del SIA, los individuos genéticamente masculinos (XY), con formación de testículos, tienen al nacimiento caracteres sexuales femeninos. www.ghr.nlm.nih.gov/condition/androgen-insensitivity-syndrome, última consulta el 16 de abril de 2011. Ver capítulo V.

Para participar en las competencias deportivas, una mujer tiene que probar que tiene niveles de andrógenos considerados adecuados. Así, el comunicado de la IAAF señala:

“Una mujer reconocida legalmente como tal, puede ser elegible para participar en competencias femeninas, siempre y cuando tenga niveles de andrógenos por debajo del rango masculino (como se muestra en la concentración sérica de testosterona) o, si dentro del rango masculino, presenta una resistencia a los andrógenos tal que no se derive de ella una ventaja competitiva”.

Se trata esencialmente de un criterio cuantitativo. En las mujeres, los niveles de testosterona en la sangre típicamente se definen dentro de un rango entre 15 a 70 nanogramos por decilitro, y en los hombres, en las mismas unidades, entre 260 a mil. Este es un criterio muy arbitrario que deja fuera cualquier consideración acerca de la individualidad biológica en estas cifras, y excluye por completo a las mujeres con cromosomas sexuales femeninos (XX) y condiciones genéticas en las que se presenta el hiperandrogenismo, las cuales serían consideradas, al menos para el caso de las competencias deportivas con los criterios señalados como hombres o equivalentes a hombres.

Pero también, el último párrafo citado, establece una excepción para las mujeres con niveles de testosterona semejantes a los masculinos, pero con resistencia a los mismos, lo que se refiere al Síndrome de Insensibilidad a Andrógenos. Esta condición en la que como hemos visto la combinación de cromosomas sexuales es XY, tiene dos modalidades, una forma completa, en la que a pesar de los elevados niveles de hormonas masculinas, la insensibilidad los andrógenos es total; y una forma incompleta, en la que se expresan algunos efectos de las hormonas masculinas. Las personas con SIA completo podrían participar en las competencias femeninas, pero puede entenderse que quienes presentan la variedad incompleta, podrían ser consideradas equivalentes a hombres.

Las nuevas reglas sobre la definición del sexo en las competencias deportivas dejan algunas zonas oscuras, como el caso de la transexualidad. Aquí las personas que han decidido cambiar su sexo de una condición masculina a una femenina, y que

son reconocidas legalmente como mujeres, teóricamente podrían participar en las competencias femeninas de acuerdo con los nuevos lineamientos, puesto que, los tratamientos quirúrgicos y hormonales involucrados en el cambio de sexo, pueden llevar los niveles de testosterona en la sangre de estas personas dentro del rango típicamente femenino.

Las nuevas directrices de los organismos mundiales del deporte, tienen un gran significado, pues decretan el fin del reinado de la genética en la definición del sexo y marcan el retorno de las hormonas, en particular de la testosterona, como el criterio último para responder desde un punto de vista biológico a una pregunta que ha inquietado siempre a la humanidad: ¿Qué es una mujer?

El debilitamiento de la Iglesia

Uno de los elementos que ha tenido gran influencia en los cambios que se han producido en las sociedades con respecto a la sexualidad y reproducción en el presente siglo, es sin duda el debilitamiento de las posturas de la Iglesia católica. Hay varios ejemplos que ilustran lo anterior. En el siglo veinte se desarrolló un debate que se ha intensificado especialmente en el presente siglo sobre dos temas que concentran los valores esenciales de esta Iglesia y su papel como dispositivo de control de la sexualidad: El estatus del embrión humano y la estructura de la organización familiar.

Un ejemplo sobre el primer aspecto es la clonación. En el seno de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) el Vaticano impulsó desde 2001 una resolución para prohibir todas las modalidades de clonación humana tanto reproductiva como terapéutica, al considerar que la investigación en células embrionarias en nuestra especie constituye un crimen. Es importante recordar que aunque esta idea no es compartida por todas las religiones y ha cambiado en el seno mismo del catolicismo en distintos momentos de la historia, en la actualidad para esta Iglesia la persona humana surge en el momento de la fertilización (concepción) cuando se forma el cigoto por la unión del óvulo y el espermatozoide (Flores, 2004) . Sin embargo su propuesta en la ONU, no logró el respaldo que requería pues un grupo importante de naciones apoyó decididamente la clonación con fines terapéuticos, y la resolución final, si bien fue prohibitiva como lo buscaba el Vaticano, tuvo un carácter no vinculante por lo que

cada nación puede decidir sobre la pertinencia de realizar estos proyectos, los cuales se se llevan a cabo abiertamente en un número importante de naciones en el mundo en la actualidad (Flores, 2010).

Otros dos ejemplos sobre este mismo tema son la anticoncepción y el aborto. Los anticonceptivos son rechazados por la Iglesia católica en todas sus modalidades con el argumento de que provocan el aborto. En el caso de la llamada anticoncepción de emergencia, por ejemplo, esta Iglesia ha argumentado que el levonorgestrel, que es el principio activo, provoca el aborto y por tanto se priva de la vida a una persona como vimos antes. La evolución de las sociedades es notoria frente al dogmatismo religioso pues en muchos países, incluido México, esos argumentos han sido rechazados con apoyo en estudios científicos que demuestran que esa sustancia no tiene los efectos señalados como han mostrado Müller y colaboradores (2003).

El tema del aborto es, desde luego, de importancia central, pues involucra la respuesta más frontal al control de los cuerpos y el derecho a decidir. A pesar de la oposición permanente de la Iglesia a la interrupción del embarazo, en muchas naciones del mundo este derecho está garantizado por las leyes, como en el caso de la ciudad de México en donde después de una larga lucha emprendida por las mujeres y un intenso debate, en 2007 se despenalizó el aborto (Flores, 2009b).

Para los objetivos de la presente tesis, donde se expresa más claramente la lucha entre el control religioso y la resistencia de las sociedades ante este control, es en el papel determinado por la Iglesia en la sexualidad y la reproducción, y por tanto como factor determinante en la estructura familiar.

La consideración de dos sexos únicos conlleva la signación de roles distintos en la conducta sexual y en la reproducción, pues el modelo ideal defendido por siglos por la Iglesia católica es el de dos sexos únicos, del que se deriva un modelo de familia basado en la pareja heterosexual: el padre la madre y sus hijos. Sin embargo este modelo de organización familiar defendido por la Iglesia católica se ha venido transformando en el mundo entero como lo muestran los cada vez más numerosos países o estados dentro de naciones que han aprobado leyes que hacen posible una

estructura familiar integrada por personas del mismo sexo y su derecho a la adopción o a la procreación mediante las tecnologías de reproducción asistida.

Sin ser las únicas, entre las características de la familia del siglo diecinueve y principios del veinte en occidente destaca una estructura jerárquica, en la cual el papel del hombre era el trabajo y las mujeres estaban destinadas a ser madres y al cuidado de los hijos y el esposo. La estructura patriarcal, garantizaba el control de las funciones sexuales y reproductivas en la escala doméstica, con la vigilancia férrea de diversas instituciones entre las que destacan las leyes y la Iglesia. Este modelo se ha transformado en la actualidad en aspectos centrales por los siguientes hechos (Flores, 2010):

Los anticonceptivos. En los años cuarenta del siglo XX, en México, el promedio de hijos por mujer era de 7; actualmente es de 2.3. Este ha sido uno de los cambios más trascendentes en la historia humana. Al separarse la sexualidad de la reproducción, el papel de las mujeres en los núcleos familiar y social se modifican a favor de una mayor autonomía femenina. La mujer puede incorporarse a las actividades económicas sin la carga que representa la maternidad obligada, pero sobre todo, pueden decidir sobre sí mismas y convertirse en dueñas de su sexualidad.

Trabajo, educación y ciencia. En el siglo XX, durante la guerra y la posguerra se produjo la incorporación masiva de las mujeres en las actividades económicas, proceso que no ha cesado y ha permitido su desenvolvimiento en tareas que antes estaban reservadas de manera exclusiva a los hombres. En el siglo XIX el acceso de las mujeres a la educación superior estaba prohibido y de acuerdo con los estudios de Norma Blazquez (2008), fue al finalizar ese siglo cuando se inició su participación en este nivel. En México, la primera médica se recibió en 1887. De acuerdo con esta autora, en la actualidad las mujeres superan el 50 por ciento de la matrícula de la educación superior en el mundo y el número de científicas y tecnólogas a nivel global rebasan ya el 30 por ciento.

La debacle del matrimonio. El divorcio constituye una pieza clave en el debilitamiento de la unión matrimonial, base de la estructura de la familia tradicional. Pero no sólo eso, las leyes otorgan plenos derechos a las uniones libres, en las cuales

los hijos y las propias parejas gozan de todos los beneficios que antes correspondían sólo la unión matrimonial. Además del divorcio, se han establecido plenos derechos legales a las familias con una sola madre o padre.

Nuevos escenarios. El concepto de maternidad. Actualmente pueden distinguirse tres tipos de maternidad: genética, gestacional y social. Todas ellas pueden recaer en la misma persona, pero hay razones para distinguirlas. La primera se refiere a la mujer que aporta material biológico en la forma de ácido desoxirribonucleico (ADN); la segunda es la portadora del embarazo, que no necesariamente es la misma que la primera, puesto que puede ocurrir la donación de óvulos o bien la subrogación de úteros; y la tercera es la que se relaciona con la crianza y el desarrollo de los hijos, como en el caso de la adopción.

Tecnologías de reproducción asistida. Los avances en las tecnologías de reproducción asistida, abren nuevas posibilidades. La ampliación del número de participantes biológicos en la reproducción, la individualidad reproductiva, y la posibilidad de que personas del mismo sexo puedan ser padres o madres desde el punto de vista genético (Blazquez y Flores, 2005).

Matrimonio entre personas del mismo sexo. Esto es sólo un elemento más entre las múltiples transformaciones de la familia. Implica la eliminación de formas de discriminación en razón de la orientación sexual. El derecho a la adopción, da lugar a una modalidad nueva de relación familiar validada por las leyes.

La familia tradicional defendida por la Iglesia católica se desvanece, principalmente por un conjunto de logros en los derechos de las mujeres y por los avances científicos en las áreas de la sexualidad y la reproducción, con su consecuente validación legal.

Discusión

A partir de los casos anteriores, lo primero que puede decirse con certeza es que se ha producido un cambio. El modelo de diferenciación sexual creado por la ciencia durante el siglo veinte, tiene como características principales la noción de dos sexos únicos y

un determinismo genético. Sin embargo, desde finales de esa centuria y en lo que va del siglo veintiuno, se han expresado con claridad diferentes formas de resistencia, que han logrado introducir cambios en áreas tradicionalmente consideradas como dispositivos de control de la sexualidad (Foucault, 1997). Estas modificaciones ocurren por la aparición de nuevos actores en la definición del sexo.

Los cambios se han producido en distintos campos. En la medicina, el caso de David Reimer desnudó los excesos en las intervenciones médicas en la determinación del sexo. Además de las resistencias individuales, aparecen formas organizadas como las protagonizadas por los pacientes a través de la ISNA que han obligado a la medicina a examinar críticamente las posturas tradicionales respecto a los ahora llamados desórdenes del desarrollo sexual.

En otro plano no menos importante, el surgimiento y desarrollo de los movimientos LGBT, han tenido un efecto notable en la medicina —y también en la psicología. Tuvo que ser modificada la idea de enfermedad a través del reconocimiento de la diversidad sexual, no sólo en relación con la orientación sexual, sino también en el transexualismo.

Los cambios que se han producido en la medicina son de gran trascendencia, pues afectan las nociones de lo normal y lo patológico, y en el caso de los DSD parecieran avanzar paulatinamente en la eliminación de su consideración como enfermedades.

Uno de los cambios más relevantes es el que se ha producido en el terreno del derecho. Los sistemas legales se han convertido en la actualidad en actores centrales en la definición del sexo. Antes, los jueces recurrían a los médicos para pronunciar sus sentencias en casos de ambigüedad sexual. Ahora las leyes han colocado a los derechos humanos en un lugar privilegiado.

Con ello, independientemente del modelo creado por la ciencia para la diferenciación, adquiere una posición central la decisión de las personas sobre su propio sexo, la cual cuenta con el amparo de la ley, lo que les permite desarrollar su vida sin estigmas con una identidad sexual decidida por ellas.

Se han producido cambios por los cuales las personas que modifican por medios quirúrgicos y hormonales su sexo biológico pueden ser reconocidas legalmente en su nueva identidad sexual y participar en actividades que antes les estaban vedadas.

Es notable la aparición del concepto de autonomía, por el cual algunas áreas de la actividad humana comienzan a crear, a partir de sus propios intereses, criterios particulares para la definición del sexo, como ocurre ya en el deporte.

La influencia de la Iglesia católica se ha debilitado, especialmente en el control de los cuerpos y en la autonomía de las mujeres para decidir sobre la maternidad y en la estructura de la organización familiar basada en dos sexos únicos con roles específicos, que ha dado lugar a modalidades que rompen con el dimorfismo sexual con finalidades reproductivas.

Existen evidencias suficientes para afirmar que las diversas formas de resistencia, han comenzado a minar los principales mecanismos de control de la sexualidad humana. En todos estos cambios puede identificarse un elemento que ha sido la fuerza que ha influido de manera decisiva. Se trata de las diferentes expresiones individuales, de las organizaciones de pacientes y los movimientos sociales que desde su propia realidad se han opuesto a la noción milenaria de dos sexos únicos.

CAPÍTULO V

LO NORMAL Y LO PATOLÓGICO EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Introducción

El examen de algunas enfermedades, por raras que puedan parecernos, proporciona luz para entender las funciones normales (Flores, 2014). Este es uno de los planteamientos que surgen en distintos momentos en el análisis que realiza Georges Canguilhem en su célebre libro sobre lo normal y lo patológico el cual es, en mi opinión, una de las obras más importantes del siglo XX, no sólo para la medicina sino para la comprensión de lo humano (Canguilhem, 1971).

Este autor recoge en la obra citada las ideas del gran fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) –quien ha sido uno de los pilares más sólidos de la medicina experimental– para quien la enfermedad era una variación de la función normal y una oportunidad para entender las funciones orgánicas en el estado al que nos referimos como salud. Por ejemplo, la diabetes, enfermedad en la que aumentan los niveles de azúcar en la sangre, nos permite entender la función normal del páncreas, glándula productora de la insulina que es la hormona que permite el aprovechamiento del azúcar por las células.

Así las variaciones extremas en una función, son de algún modo una oportunidad para el conocimiento, pues nos muestra en realidad cómo somos en condiciones normales, y revela la compleja relación y la identidad que existe entre lo normal y lo patológico.

En su obra, Canguilhem cita también a Théodule Armand Ribot (1839-1916), quien expresa de forma deslumbrante una de las ideas que comenzaban a tomar cuerpo en su época: “(...) En efecto, la enfermedad es una experimentación del más sutil orden, instituida por la propia naturaleza en circunstancias muy determinadas y con procedimientos de los que el arte humano no dispone: ella alcanza lo inaccesible”.

En otras palabras, vista desde las concepciones de Bernard, la enfermedad es un experimento espontáneo de la naturaleza el cual puede revelarnos cómo somos en el estado que llamamos normal (Flores, 2010).

Las ideas acerca de la relación entre lo normal y lo patológico, se han estudiado poco considerando las patologías relacionadas con la diferenciación sexual, es decir, las alteraciones en los procesos que determinan que el embrión humano sexualmente indiferenciado, tome una ruta de desarrollo masculina o femenina.

De acuerdo con lo anterior, el análisis de las patologías en la diferenciación sexual, conocidas ahora como desórdenes del desarrollo sexual, podrían aportar información muy relevante sobre el desarrollo sexual que llamamos normal.

El objetivo del presente capítulo es examinar dos formas de abordar este problema: Por un lado desde el campo de las patologías experimentales, mediante una mirada a los trabajos pioneros de Etienne Wolff y Alfred Jost quienes a través de distintos procedimientos provocan alteraciones en el desarrollo sexual en animales. En segundo término el examen de algunas patologías que se presentan en los humanos, en particular los síndromes de Swyer y de insensibilidad a los andrógenos. La pregunta que guía las líneas que siguen es si estas condiciones consideradas patológicas sean artificiales o naturales pueden ayudarnos a entender mejor al cuerpo sexuado.

Patologías experimentales

La teratología experimental de Wolff

En la introducción a la primera edición del libro de Georges Canguilhem, el autor toca, así sea de paso, un tema inquietante: el estudio de las monstruosidades como medio para entender la normalidad.

Canguilhem señala que el tema de lo normal y lo patológico, visto en lo general, puede especificarse de dos maneras: como problema teratológico (por el estudio de las malformaciones y monstruosidades de los seres vivos) y como problema nosológico (mediante la descripción y clasificación de las enfermedades). Al precisar el enfoque en

su obra, decide abordar centralmente la segunda de estas vertientes. De este modo la teratología queda fuera del desarrollo principal en su análisis, aunque nunca la pierde de vista.

Este tema vuelve a aparecer en el prefacio a la segunda edición de su obra. Canguilhem –que no ha realizado modificaciones a la primera versión– se refiere a las lecturas que hubieran podido beneficiarla y, con esta mención, nos muestra cuáles eran sus reflexiones siete años después de que su trabajo se publicó por primera vez:

“... Actualmente también podría sacar gran provecho de las obras de Etienne Wolff sobre *Les changements de sexe* y *La science des monstres*, al referirme a los problemas de la teratogénesis. Insistiría más en la posibilidad, en la obligación incluso, de iluminar por medio del conocimiento de las formaciones monstruosas el de las formaciones normales. Afirmaría con mayor fuerza aún que no existe en sí y *a priori* una diferencia ontológica entre una forma viva lograda y una fallida. Por otra parte, ¿acaso podemos hablar de formas vivas fallidas? ¿Qué falla podemos descubrir en un ser vivo, mientras no hayamos fijado la naturaleza de sus obligaciones en tanto ser vivo?”.

Etienne Wolff (1904-1996) fue discípulo del célebre profesor de embriología Paul AnceI en la Facultad de Medicina de la Universidad de Estrasburgo. Desde su tesis doctoral, su trabajo lo realizó en el campo muy novedoso en ese entonces, la teratología experimental. Mostró que mediante la producción de lesiones localizadas en el embrión del pollo era posible reproducir monstruosidades espontáneas conocidas. El enfoque experimental fue para él de suma importancia: “Uno puede esperar –escribió– que en adición de los resultados teratológicos un método de lesiones localizadas puede clarificar localizaciones germinales y potencialidades evolutivas, las cuales pueden ser aplicables a otros territorios”.

Para Wolff no existen diferencias fundamentales entre la embriología causal y la teratología experimental. En otras palabras, las monstruosidades conocidas que se producen de forma espontánea en la naturaleza, como siameses o hermafroditas, pueden también ser creadas mediante lesiones infligidas al tejido embrionario en el laboratorio. Como lo reproduce Jean Louis Fischer uno de los estudiosos de su trabajo:

“tienen una morfología que, más que anormal, se deriva directamente de los planes de organización de los embriones normales. Este es el esquema de las especies del que se reportan todas las desviaciones de los monstruos conocidos. Es como si un esquema virtual completo existiera antes que cualquier diferenciación” (Fischer, 2009).

“De acuerdo con mis experimentos, ahora queda claro que las monstruosidades pueden ser el resultado de factores externos durante el desarrollo. Las malformaciones experimentales obtenidas por métodos teratogénicos directos son en todos los aspectos comparables a las monstruosidades espontáneas (...) La teratogénesis ofrece la posibilidad de crear tipos o variantes que aún se desconocen, tales como siameses anteriores y hemiciclopes” (Galperin, 2005).

En 1936, gracias a un método que emplea rayos X dirigidos a regiones específicas en embriones de aves, Wolff fue capaz de producir a voluntad la mayoría de las malformaciones mayores encontradas incidentalmente en estado salvaje en los seres humanos y vertebrados superiores. Algunas de ellas se refieren al hermafroditismo que consiste en la presencia en un solo sujeto de caracteres sexuales de uno y otro sexo. Lo anterior muestra que: a) monstruosidades conocidas pueden surgir de la teratología experimental, y b) todos los embriones potencialmente tienen la capacidad de orientar su desarrollo hacia las formas monstruosas.

Aunque no desarrolló estas ideas directamente, Canguilhem se muestra convencido de que el desarrollo orgánico que conduce a las formas monstruosas puede ser una guía para entender el desarrollo normal, lo que revela que, al menos para el caso de la teratología, reconoce una identidad entre lo monstruoso y lo normal.

Para algunos lo anterior quizá sólo tiene un valor histórico, pues hoy sabemos que los accidentes en el desarrollo (a los que ya no llamamos monstruosidades) pueden explicarse por modificaciones genéticas; pero desde un punto de vista conceptual nos ayudan a entender, como en el caso de los desórdenes del desarrollo sexual (como el hermafroditismo), la preexistencia, en todos, de esa condición a nivel embrionario.

En el caso de la diferenciación sexual, algunos investigadores se han aventurado a explorar este territorio en distintas especies animales. En la primera mitad del siglo pasado, durante el auge de la endocrinología, autores como Eugen Steinach (1861-1944) y Alejandro Lipschütz (1883-1980) desarrollaron modelos de hermafroditismo experimental, y otros como Bernardo Houssay (1887-1971), los consideraron indispensables en los estudios de las funciones de las glándulas endocrinas. Pero quizá quien logró obtener el modelo más inquietante fue Alfred Jost (1916-1991). Al extirpar las gónadas en embriones de conejo, este autor obtuvo en todos los casos el desarrollo de hembras, independientemente del sexo cromosómico del embrión (Jost, 1947).

El sexo de los conejos

Algunos de los experimentos clásicos que son punto de referencia y discusión en la actualidad, fueron los realizados por Jost en 1947. Este autor demostró en embriones de conejo que la eliminación intrauterina de las gónadas (ovarios o testículos), trae como consecuencia el desarrollo de características sexuales femeninas, independientemente del sexo cromosómico del embrión. En otras palabras, un individuo que originalmente sería macho de acuerdo con los cromosomas sexuales que posee, puede desarrollarse morfológicamente como hembra al eliminar los testículos en formación. De igual modo, la eliminación del ovario en sujetos cuyos cromosomas son femeninos, trae como consecuencia el nacimiento de una hembra. Lo anterior significa que en esta especie: a) las gónadas no son indispensables para el surgimiento de caracteres sexuales femeninos primordiales y b) independientemente de las instrucciones genéticas para la determinación del sexo, existe una línea de desarrollo básicamente femenina.

Hay también otras implicaciones de estos experimentos: La supresión del testículo elimina completamente la posibilidad de desarrollo de los machos, mientras que la eliminación del ovario no cancela la posibilidad de desarrollo básico de las hembras. El ovario entonces, a diferencia del testículo, no concentraría todas las capacidades para la diferenciación sexual, las que tendrían que depender de la participación de otros elementos.

Los resultados de Jost, muestran que existen factores, tanto en machos como en hembras, capaces de conducir el desarrollo del embrión, hacia una línea básicamente femenina. Estos datos pueden examinarse a la luz de los avances recientes en la genética. Desde este ángulo, el gen o los genes que participarían en la diferenciación hacia una ruta femenina básica, estarían presentes tanto en machos como en hembras y se expresarían en los dos casos en ausencia de gónadas.

Pero tal vez la implicación más importante de estos estudios, es precisamente esa ruta básica de desarrollo femenino. La eliminación del testículo permite que aflore una realidad sexual distinta que está siempre ahí, presente, aunque encubierta por la influencia de la función testicular. También en el origen de toda hembra, existe una hembra primordial. Quiere decir que todos los conejos son esencialmente "hembras". Pero... ¿Qué pasa en los humanos?

Desórdenes del desarrollo sexual

Swyer: Lo normal y lo patológico

Desde luego, experimentos como los de Jost no pueden realizarse en humanos. Sin embargo, hay condiciones en las que se presentan características análogas en nuestra especie. La disgenesia gonadal es una condición en la que ocurre un desarrollo anómalo de los ovarios o los testículos en etapas tempranas del desarrollo embrionario. Agrupa a una gran variedad de entidades clínicas, algunas de las cuales plantean condiciones semejantes a las abordadas experimentalmente por Jost.

En 1955 se describió por primera vez en el humano un síndrome en el que ocurre una falla en el desarrollo testicular en individuos con sexo cromosómico masculino (46, XY). Swyer primero, y después un grupo numeroso de investigadores, describieron un cuadro en el que la ausencia de testículos en individuos con cromosomas sexuales masculinos da como resultado que el curso del desarrollo hasta la etapa adulta sea completamente femenino, lo que crea una condición semejante a la planteada experimentalmente por Jost (Swyer, 1955).

En quienes presentan este síndrome, el arreglo de cromosomas es el típicamente masculino (46, XY), pero anatómicamente hay características femeninas, en especial, la presencia de órganos sexuales, como vagina, útero y trompas de Falopio rudimentarios. No desarrollan gónadas (ovarios o testículos). Generalmente son educadas como mujeres. Mediante la terapia hormonal, puede inducirse la menstruación. Por la carencia de gónadas no producen células sexuales, y hasta hace poco se consideraban infértiles. Es una patología rara, ocurre un caso entre 30 mil nacidos vivos.

Los factores involucrados en este síndrome, son reveladores del papel que desempeñan los genes en el desarrollo sexual. Lo primero que se pensó fue que había un defecto en el gen al que tradicionalmente se ha atribuido toda la responsabilidad en el desarrollo sexual masculino, el SRY, localizado en el cromosoma Y. Pero las anomalías en éste sólo se detectan entre el 15 y 20 por ciento de los casos. Hay otros genes relacionados con esta condición, entre ellos, el NROB1, que se encuentra en el cromosoma X, pero además, otros dos, el DHH, presente en el cromosoma 12 y el NR5A1 localizado en el 9.

De este modo, como hemos visto en los capítulos precedentes, si asumimos que hay una identidad entre lo normal y lo patológico, el síndrome de Swyer revela con claridad la participación de diferentes cromosomas —y no sólo los llamados sexuales— en el desarrollo de las estructuras y funciones que, desde un punto de vista estrictamente biológico, determinan si una persona es mujer u hombre.

Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos

El síndrome de Swyer sugiere que en los humanos existe una línea básica de desarrollo “femenino”. Para la formación de los caracteres propiamente masculinos, es indispensable la presencia de testículos. Cuando existen fallas en el desarrollo del testículo o en los efectos de las hormonas que producen, independientemente de las instrucciones genéticas para la determinación del sexo, desde el punto de vista del fenotipo siempre se desarrollará una “mujer”.

Testículo feminizante es el nombre que originalmente se dio a una condición, en la que a nivel embrionario, en la combinación genética 46, XY; si bien se desarrollan las gónadas masculinas o testículos, las hormonas que estos producen —los andrógenos, como la testosterona o la dihidrotestosterona— carecen de efectos, y esto trae como consecuencia el nacimiento de niñas (Morris, 1953).

En la actualidad se le conoce como Síndrome de Insensibilidad a las Andrógenos (AIS, por sus siglas en inglés) y se explica por la cancelación parcial o total de los efectos de los andrógenos a nivel celular.

Como hemos visto, se trata de una condición que afecta el desarrollo sexual antes del nacimiento y durante la pubertad. Las personas con este síndrome son genéticamente masculinas (46, XY), pero las células y los órganos de sus cuerpos no responden a los andrógenos. Estos sujetos tienen caracteres sexuales externos femeninos, incluida una vagina corta, carecen de útero, trompas de Falopio y cerviz, o éstos son rudimentarios. Carecen también de vello axilar y púbico. Presentan además testículos no descendidos que pueden producir cantidades normales de andrógenos.

Para que una hormona influya sobre las funciones celulares, es necesaria la presencia de sitios en la cubierta externa de las células (receptores), que reconozcan a la sustancia —en este caso a la hormona sexual masculina— se unan a ella y así, se produzcan los cambios en las células, los tejidos, los órganos y en todo el cuerpo, que darían como resultado una fisonomía masculina.

Las mutaciones en el gen AR, localizado en el cromosoma X, son responsables del AIS (Batch, et al., 1992). En condiciones normales este gen da las instrucciones para la producción de una proteína llamada receptor de andrógenos. Esta molécula hace posible que las hormonas masculinas se asocien con las células en las que ejercen sus efectos. Al carecer de este receptor, no se expresa la masculinización.

En ocasiones esta condición no se descubre hasta la pubertad, por la ausencia de la menstruación o a causa de su esterilidad, por lo que si no se detecta a tiempo (y en muchos casos aunque se descubra después del nacimiento), son educadas como mujeres desde la infancia y son consideradas como tales hasta la etapa adulta.

Se trata de un síndrome raro que se presenta con una frecuencia que va de entre 1 en 20 mil nacimientos a 1 en 60 mil, de acuerdo con diferentes autores. Pero independientemente de su incidencia, es revelador de la naturaleza humana en el plano sexual. Muestra, al igual que otros síndromes como el de Swyer, que en los humanos existe una línea básica de desarrollo femenino, independientemente de cuáles sean las instrucciones genéticas para la determinación del sexo.

Si bien las características del síndrome se conocen desde hace muchos años (1953), hasta hace muy poco se han emprendido estudios serios acerca del rol de género y la conducta sexual de las mujeres con AIS. En otras palabras, si bien existe una fisonomía femenina, la pregunta sería qué pasa a nivel psicológico. En 2003, Hines y sus colaboradores, evaluaron en un grupo de 22 mujeres con AIS completo, parámetros como la calidad de vida (que incluye la autoestima y el bienestar psicológico general); las características psicológicas relativas al género (identidad de género, orientación sexual, y el rol y conducta de género en la niñez y la etapa adulta), entre otras pruebas. Los resultados mostraron que no existe diferencia significativa en ninguno de los instrumentos de evaluación aplicados con respecto a un grupo de mujeres consideradas como control (Hines, Ahmed, y Hughes, 2003).

De acuerdo con los autores, estos resultados muestran que no se requiere la presencia de dos cromosomas X, ni de ovarios, para un desarrollo psicológico típicamente femenino y refuerza la idea de la influencia decisiva del receptor de los andrógenos en el desenvolvimiento de una psicología típicamente masculina.

Discusión

Las patologías experimentales son procedimientos de gran utilidad pues permiten crear modelos de distintas enfermedades, en los que se pueden estudiar con gran detalle las características más íntimas de los diferentes padecimientos, desde los aspectos clínicos a los moleculares, y además permiten ensayar una amplia gama de tratamientos. Tienen sin embargo una limitación, pues todos los conocimientos que surgen de estas estrategias provienen de especies distintas a la humana, se trata así de modelos animales (pues desde el punto de vista ético no se pueden inducir

enfermedades en las personas) por lo que sus resultados no pueden trasladarse de forma automática a los humanos. No obstante los datos que aportan son para la medicina de importancia insustituible pues constituyen una guía para confirmar o precisar los mecanismos del fenómeno anormal en nuestra especie. El principal desafío consiste en encontrar el modelo que mejor corresponda con la enfermedad humana.

En el caso de los desórdenes del desarrollo sexual, desde los inicios del siglo veinte distintos investigadores ensayaron estas estrategias experimentales provocando en algunas especies condiciones semejantes a las que pueden presentarse en nuestra especie. Es el caso de investigadores como Etienne Wolff, para quien algunas anomalías en el desarrollo se derivan directamente de los planes de organización de los embriones normales.

En los modelos experimentales de la diferenciación sexual destacan también los trabajos de Alfred Jost en embriones de conejo, quien mostró que independientemente de las instrucciones genéticas para la determinación del sexo, existen factores, tanto en machos como en hembras, capaces de conducir el desarrollo del embrión, hacia una línea básicamente femenina.

En el caso de los humanos si, como señala Wolff, las formas anormales provinieran como en las aves de un esquema virtual preexistente en el embrión; o si como lo sostiene Jost, independientemente de las gónadas hay una línea básica de desarrollo femenino, entonces deberíamos encontrar indicios de estos hechos en los humanos.

La enfermedad es, de algún modo, un experimento de la naturaleza, y existen al menos dos condiciones en nuestra especie en los que pueden observarse aspectos semejantes a los obtenidos en los experimentos citados. Una de ellas es el síndrome de Swyer, en el que el curso de desarrollo es desde el punto de vista morfológico es completamente femenino. El segundo caso es la insensibilidad a las hormonas testiculares (SIA) en su forma completa, en el que el desarrollo es también completamente femenino.

Lo anterior sugiere fuertemente que en los humanos tal y como fue observado por Wolff existe un plan en el embrión que garantiza el desarrollo en una ruta femenina, y, de forma similar a los resultados de Jost la ausencia de gónadas o la insensibilidad a sus productos hacen emerger una línea básica de desarrollo femenino. Lo anterior parece dar la razón a Armand Ribot cuando afirma que la enfermedad es un experimento de la naturaleza y en el caso de los desórdenes del desarrollo sexual “alcanza lo inaccesible”.

CAPÍTULO VI

DIFERENCIACIÓN SEXUAL Y REPRODUCCIÓN

Introducción

En el siglo veinte ocurrieron cambios radicales para la reproducción humana. Por una parte las tasas de fertilidad se redujeron drásticamente, al pasar de 5 hijos por mujer en 1960 a 2.5 en promedio a escala global en 2008 (Banco Mundial, 2009)⁴³. Por otra parte, se estima que 1 de cada 7 parejas en el mundo, presentan algún tipo de infertilidad y se han desarrollado, también desde el siglo pasado, los medios para combatirla en mujeres, hombres o parejas con incapacidad para procrear (Walsh, 2008)⁴⁴. Se trata de un fenómeno dual y contradictorio, pues, por un lado, la ciencia y la tecnología durante el siglo pasado encontraron los medios para reducir la fertilidad y, por otro, para propiciarla.

De este modo, nuestra especie ha creado los conocimientos para controlar uno de los aspectos más íntimos de lo humano: la reproducción. Se trata de un fenómeno irreversible, cuyas consecuencias apenas se vislumbran, pero apuntan claramente a la modificación de las formas de organización social. Se trata de una auténtica revolución, que no pasa por los territorios de las ideologías, sino por los del conocimiento y el control de los procesos biológicos (Flores y Blazquez-Graf, 2005).

Propósitos

En el presente capítulo me referiré a las tecnologías de reproducción asistida (TRA). El principal estímulo de la investigación en esta área ha sido el combate a la infertilidad. Debido a que esta condición está frecuentemente asociada a trastornos orgánicos, los medios para hacerle frente se producen en el campo de la biomedicina. Las diferentes modalidades que adoptan estas tecnologías, se acompañan de efectos inesperados, que abren posibilidades nuevas a la reproducción humana con un importante impacto social, pues rompen con las formas tradicionales de asociación reproductiva, y se acompañan de un intenso debate en las sociedades contemporáneas.

Desde un punto de vista biológico, en condiciones naturales, la procreación

⁴³ En México, para esos mismos años, la tasa de fertilidad fue de 6.8 y 2.1 respectivamente.

⁴⁴ Se estima que en 2008, solamente en el Reino Unido, 30 mil mujeres habían experimentado la técnica de fertilización *in vitro* y anualmente nacen cerca de 11 mil niños mediante esta tecnología.

requiere de la unión de los cuerpos y de la contribución, por parte de una mujer y de un hombre, de componentes biológicos, en particular células sexuales maduras. A partir de ese momento todo el proceso se realiza íntegramente en el cuerpo femenino. Los gametos se desplazan hasta encontrarse en regiones específicas de los órganos internos. A partir de la unión de estas células, que incluye la combinación de materiales genéticos de la madre y el padre, se produce la división y diferenciación celular que lleva a la formación del embrión que se une al útero materno a través de estructuras altamente especializadas creando una unidad, desde la cual continúa su desarrollo hasta el nacimiento... Hoy toda esta imagen se ha transformado.

Desde el primer tercio del siglo XX, con el surgimiento de la primera tecnología reproductiva, la inseminación artificial, se inició una nueva etapa en la que es posible la eliminación del contacto entre los cuerpos y la intervención de un complejo técnico-científico capaz de sustituir en el laboratorio procesos biológicos esenciales para la reproducción humana.

En el presente capítulo me referiré a la relación entre la diferenciación sexual y las TRA, mediante el examen de dos casos: Por una parte los avances y posibles significados de la producción de células sexuales a partir de células troncales; y también, así sea muy brevemente, a la capacidad reproductiva en personas con desordenes del desarrollo sexual.

Células sexuales de laboratorio

La producción de células sexuales en el laboratorio, es uno de los temas de investigación más reveladores de lo que son y serán las ciencias biomédicas en el siglo veintiuno⁴⁵. Su potencialidad es tan grande, que modifica desde ahora todas nuestras creencias acerca de la reproducción humana. En el pasado, los óvulos y los espermatozoides (también llamados células germinales o gametos) se originaban en individuos bien desarrollados sexualmente en estructuras especializadas como los ovarios y los testículos. Ahora pueden obtenerse no sólo de organismos maduros, sino a partir de otras fuentes, entre ellas las células troncales embrionarias.

Estas células tienen la capacidad de transformarse para crear distintos tipos

⁴⁵ Una versión de este apartado se publicó en: Flores, y Blazquez Graf, Norma (2012).

celulares. A partir de ellas, en condiciones normales, se forman los diferentes tejidos que forman el organismo humano, como la piel, el corazón, el páncreas o el cerebro entre muchos otros. Su empleo en la investigación científica se inició cuando Thomson (1988) obtuvo con ellas algunas células especializadas. Surgió así la posibilidad de avanzar en dos direcciones: descifrar los mecanismos del desarrollo humano y buscar la manera de obtener elementos que pudieran emplearse en el tratamiento de enfermedades que hasta ahora son incurables, como neuronas para la enfermedad de Alzheimer, o células pancreáticas para la diabetes, entre muchas otras

Trabajando por separado, Karin Hübner (2003) y Yayoi Toyooka (2003) obtuvieron, óvulos el primero y espermatozoides el segundo, a partir de células troncales embrionarias de ratón. El desarrollo de las células troncales (conocidas también como células madre) puede guiarse de manera particular hacia la formación de células sexuales, proceso que también puede ocurrir espontáneamente.

Un resultado muy importante ocurrió cuando Niels Geijsen (2004) Trabajando también en ratones, inyectó los espermatozoides obtenidos a partir de células troncales embrionarias dentro de óvulos maduros de hembras, logrando la formación de embriones, lo que era una fuerte sugerencia de que las células sexuales creadas de este modo podían ser funcionales desde el punto de vista reproductivo en esa especie. Dos años más tarde, Karim Nayernia y su grupo implantaron los embriones creados de esta forma en el útero de hembras, obteniendo como resultado el nacimiento de ratoncitos (Nayernia, Nolte, Michelmann, et al., 2006), lo que demostraba, sin lugar a dudas, la capacidad funcional de los espermatozoides creados en el laboratorio.

Espermatozoides y óvulos con un mismo origen

Una observación interesante es que en los trabajos de Toyooka y Geijsen ya citados se expresaron marcadores para la presencia de células femeninas (óvulos) tanto en líneas celulares XX como XY, lo que apunta a una doble capacidad de las células troncales en ratones que les permiten desarrollar tanto gametos femeninos como masculinos.

En el mismo sentido, durante la reunión de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología celebrada en 2006, Irina Kerkis y sus colegas de la clínica Roger Abdelmassih, en Sao Paulo, Brasil, obtuvieron células troncales de

embriones de ratones machos. Sus resultados muestran que al cultivarlas en presencia de ácido retinoico, pueden diferenciarse y dar lugar simultáneamente a células sexuales femeninas y masculinas; este trabajo fue publicado ese mismo año (Kerkis, Fonseca, Serafim, et al., 2007). Los significados de estas observaciones son muy importantes. Quiere decir que en el ratón, a partir de las células de un embrión, e independientemente de cuál sea su sexo genético, podrían producirse tanto óvulos como espermatozoides.

Hasta aquí surgen algunos escenarios novedosos como resultado de la investigación en animales: a) aparece una nueva fuente para la producción de células sexuales, que ya no son los ovarios o testículos, sino las células troncales embrionarias; b) estas células, en particular, los espermatozoides, muestran una elevada eficiencia funcional al dar lugar a la creación de embriones y al nacimiento de nuevos seres en modelos animales; y c) algunos de los estudios realizados muestran que estas células primordiales tienen la capacidad para formar tanto óvulos como espermatozoides, independientemente de su sexo genético. Pero esto es lo que pasa en los ratones. ¿Qué ocurre en los humanos?

Producción de células sexuales en humanos

Diversos estudios sugieren que las células troncales humanas pueden desplegar las mismas propiedades observadas en roedores. La primera evidencia de que las células troncales embrionarias humanas son capaces de diferenciarse en células germinales, fue aportada por Amander T. Clark y sus colegas en 2004. En este estudio se observó además que las células germinales diferenciadas expresaban los programas genéticos tanto masculinos como femeninos independientemente del sexo genético de origen. Por su importancia, y por tratarse de un trabajo pionero, este estudio requería de confirmación.

No tuvo que pasar mucho tiempo para que esto ocurriera, en 2005, Behrouz Aflatoonian, informó durante el congreso de la *European Society for Human Reproduction and Embryology*, realizado en Copenhagen, del desarrollo de óvulos y espermatozoides a partir de células troncales de embriones humanos en su laboratorio, lo que confirmaba los hallazgos de Clark.

En los estudios sobre la creación de células sexuales en humanos, surgió posteriormente un enfoque diferente, al realizarse experimentos en células troncales no embrionarias sino adultas. Entre los grupos de investigación que más han contribuido a estos estudios en humanos, destaca el de Karim Nayernia —el mismo que logró el nacimiento de los ratoncitos descrito arriba. Trabajando primero en la Universidad de Göttingen, pasó de los experimentos en roedores a la investigación en humanos. Uno de sus trabajos más importantes, lo realizó en 2007, en células troncales humanas adultas provenientes de la médula ósea de las que obtuvo células primordiales masculinas (Drusenheimer, Wulf, Nolte, et al., 2007).

Es importante señalar que los estudios en células troncales adultas se sitúan en un territorio más relajado desde el punto de vista ético, pues, por ejemplo, la Iglesia católica se opone a la investigación en embriones humanos y alienta la que se realiza en tejidos adultos. Aunque esa no parece ser la motivación esencial de este grupo científico, pues trabaja en países en los que la investigación en embriones cuenta con amplio respaldo legal.

El trabajo citado emplea el tejido obtenido de individuos masculinos en el que se expresan marcadores específicos del desarrollo de espermatozoides, y concluye que las células troncales obtenidas de la médula ósea, pueden ser una fuente potencial de células germinales tanto masculinas como femeninas. La mención a la formación de células femeninas, se basa en los datos de autores como Joshua Johnson y colaboradores (2005) quienes habían encontrado previamente en ratones hembra y en mujeres (lo último de acuerdo con los datos suplementarios de su artículo), que la médula expresa los marcadores genéticos específicos de la formación de óvulos y que los injertos de médula pueden producir nuevos folículos y oocitos en el ovario.

Hasta ese momento, los estudios en nuestra especie, incluido el de Nayernia, habían podido crear, no elementos maduros, sino células primordiales llamadas espermatogonias, que tienen 46 cromosomas. En condiciones normales, el desarrollo de los espermatozoides en sus últimas etapas pasa por un mecanismo de división celular conocido como meiosis del que surgen gametos maduros con 23 cromosomas que son los más aptos para los procesos reproductivos y son los encargados de la transmisión de la herencia.

Pero los avances no se han detenido en la primera década de nuestro siglo. En 2009, apareció un nuevo artículo de Nayernia, trabajando ahora en la Universidad Newcastle. En este estudio hay varias novedades. La primera consiste en que este autor se desplaza ahora de los tejidos adultos, hacia las células troncales embrionarias de humanos. La segunda es que obtiene evidencias de la formación de células posmeióticas, es decir, con 23 cromosomas, lo que indicaría que, al igual que en los ratones, las células troncales humanas pueden dar lugar a células maduras, que al observarse al microscopio muestran similitudes con los espermatozoides normales, entre ellas su motilidad.

Hay un aspecto aquí que es importante. Nayernia encuentra que las células que dan lugar a estos espermatozoides provienen de embriones masculinos (por llamarlos de alguna manera) pues tienen cromosomas XY, mientras que los de origen femenino (XX) sólo alcanzan etapas muy primitivas de desarrollo llamadas espermatogonias (Nayernia, Lee, J. Lako, et al., 2009) ⁴⁶. Como sea, se trata de gametos masculinos en distintas etapas de maduración.

Por su parte Aflatoonian y sus colaboradores, trabajando también en células troncales de embriones humanos, documentan la formación de células sexuales masculinas en los inicios de la etapa posmeiotica (cuando se reduce el genoma a 23 cromosomas). La formación de estas espermátides no se relaciona con el cariotipo de las células troncales que les dan origen y pueden ser generadas a partir de células troncales masculinas (XY) o femeninas (XX), lo que para estos autores muestra que las células sexuales diferenciadas *in vitro* pueden expresar programas genéticos, tanto masculinos como femeninos, independientemente del sexo genético (Aflatoonian, Ruban, Jones, et al., 2009).

Las células surgidas en este trabajo, son capaces de seguir un desarrollo hacia la formación de espermatozoides que morfológicamente presentan flagelos en formación, lo que indica un grado de maduración muy importante. También se encuentran niveles de hormonas compatibles con la espermatogénesis, en particular, la dihidrotestosterona. Al mismo tiempo, también se expresa el programa genético para la formación de óvulos, con células morfológicamente muy semejantes a los gametos

⁴⁶ El artículo fue retractado por los editores de la revista pues fue acusado de plagio en dos párrafos de la introducción, caso que al momento de escribir este texto no ha sido resuelto. Se cita aquí porque la retractación no involucra hasta ahora los resultados de esta investigación, y porque es ilustrativo del grado de confrontación que existe en este campo del conocimiento en el mundo.

femeninos. Por otra parte aparecen, desde un punto de vista morfológico, estructuras que se asemejan a los folículos primordiales del ovario y a los óvulos. Sin embargo, el desarrollo en este caso, al parecer no alcanza etapas muy avanzadas, puesto que no es posible identificar en estas estructuras componentes que son característicos, como la zona pelúcida.

En síntesis puede decirse que en condiciones de laboratorio: a) las células troncales humanas, tanto embrionarias como adultas, son capaces de formar células sexuales, b) Hay fuertes sugerencias de que estas células primordiales, pueden dar lugar tanto a células sexuales masculinas como femeninas, independientemente de cuál sea su sexo genético, y c) Las células troncales humanas son una nueva fuente potencial de células germinales, tanto de óvulos como de espermatozoides humanos.

Si bien existen grandes similitudes entre las propiedades de las células troncales humanas con las que se han descrito en otras especies, hay una diferencia importante entre ellas. Mientras que en ratones se ha demostrado su capacidad funcional, es decir, su participación en el proceso reproductivo dando lugar a la formación de embriones o al nacimiento de nuevos seres, en el caso de las células germinales humanas se trata de una prueba cuya realización en nuestra especie es algo todavía muy distante.

Los resultados de la investigación en animales deben ser tomados con muchas reservas. No hay que olvidar que no es posible trasladar automáticamente los resultados de la investigación en animales a humanos. Los experimentos orientados a demostrar la capacidad reproductiva de las células humanas obtenidas de esta forma, no son factibles por ahora en nuestra especie. Desde un punto de vista ético y científico es algo inadmisibles por ahora. ¿Por qué? En los resultados de Nayernia y su equipo, en los que nacieron ratones, la eficiencia es sumamente baja y, además, los 12 ratones del estudio murieron prematuramente.

Las células troncales son pluripotenciales, y uno de los mayores retos es entender cómo, a partir de ellas, se forman células especializadas. El desafío consiste en conocer cuáles son los mecanismos determinantes de esa transformación y guiar artificialmente la diferenciación de una célula primaria hacia una variedad particular. Los estudios que se han citado aquí representan los avances alcanzados en el desarrollo específico de óvulos y espermatozoides. Los logros son notables, pues

además de la obtención específica de gametos se entiende mejor cómo ocurre su diferenciación, proceso que es necesario conocer cabalmente.

En cuanto a la exploración de su capacidad reproductiva, hay que considerar que se trata de proyectos muy novedosos que deben madurar. Una meta a mediano plazo sería lograr, en roedores u otras especies animales, que las células sexuales creadas de este modo puedan dar lugar al nacimiento de sujetos que alcancen la etapa adulta, que tengan capacidad reproductiva y un desarrollo que permita ser evaluado como normal por varias generaciones, antes de pensar en su introducción dentro las tecnologías reproductivas en la especie humana.

Examen de escenarios hipotéticos

A pesar de todas estas limitaciones, los resultados alcanzados hasta ahora son de gran importancia, pues permiten vislumbrar lo que puede ser parte del futuro reproductivo en nuestra especie. Surgen así escenarios hipotéticos que podemos examinar desde ahora:

Los resultados experimentales descritos en este apartado muestran que las células sexuales pueden tener un origen novedoso: Ya no provienen exclusivamente de las gónadas, sino de la diferenciación de células troncales en una etapa que es anterior a la propia formación de los ovarios o testículos en el embrión de los mamíferos, incluidos los humanos.

Los gametos provenientes de esta nueva fuente, pueden lograr distintos grados de desarrollo en condiciones de laboratorio. Un dato importante consiste en que, aunque no puedan por ahora alcanzar la maduración completa empleando los procedimientos actuales, podrían aun así ser aptos funcionalmente. En algunas tecnologías reproductivas en las que no participan células troncales, diversos estudios han mostrado que los espermatoцитos primarios o espermátides redondas pueden madurar *in Vitro* (Sofikitis, Miyagawa, Yamamoto, et al., 1998; Tesarik, 2004; Tanaka, Nagayoshi, Awata, et al., 2004) y aunque no logren la maduración completa, pueden participar con éxito en el proceso reproductivo en los humanos, dando lugar al nacimiento de niños sanos (Barak, Kogosowsky, Goldman, et al., 1998). Del mismo modo, se ha avanzado en la maduración de óvulos en ambientes artificiales, y para

2004 se estimaba que habían nacido al menos 300 niños a partir de esta técnica (Chian, Gülekli, Buckett, et al., 2001; Chian, Lim, y Tan, 2004). En síntesis, los datos que hemos presentado muestran hipotéticamente que podría prescindirse en el futuro de las gónadas para la producción de células sexuales funcionales.

Uno de los aspectos que resultan sin duda más inquietantes, es el de los posibles significados de la capacidad de las células troncales embrionarias o adultas para diferenciarse como células sexuales masculinas o femeninas, independientemente del sexo genético. En otras palabras, en un escenario hipotético, un embrión femenino con una combinación de cromosomas (46, XX), podrían producir sus propios espermatozoides; del mismo modo que un embrión masculino o un hombre (46, XY), sus propios óvulos.

Desórdenes del desarrollo sexual y reproducción

“Este estudio proporciona evidencia de que un individuo con un sexo genético masculino puede embarazarse y dar a luz a un niño sano”, concluyen M. Poláková y sus colaboradores (2013) del Centro de Medicina Reproductiva de Praga. Hasta ese momento se habían reportado al menos 15 casos de embarazos exitosos en condiciones análogas.

Desde el siglo pasado se describieron dos condiciones en los cuales las personas se desarrollan con un fenotipo (aparición externa y caracteres sexuales) femenino y desde el punto de vista sicossexual como mujeres, en presencia de un arreglo de sus cromosomas sexuales típicamente masculino (46, XY). Estas dos condiciones o síndromes son la disgenesia gonadal, o síndrome de Swyer; y el síndrome de insensibilidad a andrógenos (AIS por sus siglas en inglés), a los cuales me he referido varias veces en capítulos anteriores, pues son casos que ilustran con gran claridad cómo el sexo biológico en los humanos se resiste a la simplificación y no puede ser explicado por los esquemas médicos y científicos convencionales.

El síndrome de Swyer es particularmente interesante pues ya no está limitado sólo a las consideraciones típicas de la reversión del sexo y sus efectos en la anatomía o el género, sino que desde hace pocos años ha podido ingresar a un territorio que antes estaba vedado a las personas con un sexo genético masculino: La reproducción,

es decir, la capacidad de embarazarse y dar a luz niños saludables. Esto ha sido posible por la combinación entre los avances del conocimiento sobre este síndrome y en las tecnologías de reproducción asistida.

A pesar de tener cromosomas sexuales típicamente masculinos y carecer de ovarios, estas mujeres tienen órganos sexuales externos femeninos y poseen útero y trompas de Falopio, de tal manera que éstos pueden ser estimulados mediante terapias hormonales.

Desde que en 1984 Lutjen y sus colegas mostraron que mediante la fertilización *in vitro* empleando óvulos donados era posible lograr y mantener embarazos hasta su término, esta técnica se ha convertido en una práctica común en las clínicas de reproducción asistida (en condiciones habituales la donación de óvulos está indicada en los casos de infertilidad como consecuencia de fallas en la función ovárica, como en el ovario poliquístico, la insuficiencia ovárica, la menopausia precoz o el cáncer del ovario). Surgió así la posibilidad de que este procedimiento pudiera utilizarse en personas con el síndrome de Swyer quienes, como muchas otras mujeres, deseaban embarazarse.

De este modo, a partir de 1990 empezaron a aparecer los reportes con resultados exitosos en este síndrome (Plante, y Fritz, 2008) que incluyen embarazos repetidos y nacimientos de gemelos.

El modelo convencional indica que el elemento decisivo en la diferenciación sexual es el gen SRY. Si bien en los reportes clínicos a los que he hecho referencia no se profundiza en el estado en que se encuentra este gen (es decir, si tiene algún defecto o mutación), como hemos visto en el síndrome de Swyer el SRY se encuentra afectado solamente en 15 a 20 por ciento de los casos y en el resto es normal.

Discusión

Uno de los aspectos que resultan sin duda más inquietantes, en relación con la producción de gametos en el laboratorio, es el de los posibles significados de la capacidad de las células troncales embrionarias o adultas para diferenciarse como células sexuales masculinas o femeninas, independientemente del sexo genético. En otras palabras, en un escenario hipotético, un embrión femenino, o un individuo adulto

con una combinación de cromosomas (46, XX), podrían producir sus propios espermatozoides; del mismo modo que un embrión masculino o un adulto (46, XY), sus propios óvulos.

Sin olvidar que se trata de escenarios hipotéticos –los cuales deben ser objeto de análisis desde ahora en los medios académicos y científicos– esta capacidad dual en la producción de gametos, adquiere importantes significados en aspectos como la individualidad y la diversidad sexuales.

Por otra parte, la gran capacidad reproductiva en mujeres con el síndrome de Swyer, gracias a los avances en las tecnologías de reproducción asistida, echa por tierra de manera definitiva la idea de que las personas con un arreglo de cromosomas sexuales masculino no puede embarazarse y tener sus propios hijos.

EPÍLOGO

Los estudios sobre las bases genéticas de la diferenciación sexual surgieron con el siglo veinte en Europa, alcanzando su mayor nivel de desarrollo hasta unos años antes de la Segunda Guerra Mundial en naciones como Alemania y Austria, donde se cultivaban los estudios sobre este tema en especies diferentes a la humana y se debatían las ideas más avanzadas sobre los estados intersexuales. La guerra y la persecución de científicos asociada a esta conflagración provocó la migración de talentos hacia América quienes trajeron consigo los conceptos relativos a este novedoso campo médico y científico.

El encuentro no fue terso y aunque el conocimiento europeo tuvo una influencia innegable sobre las ciencias médicas en América en este campo, fue gradualmente sustituido por las concepciones locales que privilegiaban las observaciones en humanos, con lo que se ganó mucho en la comprensión médica de los estados intersexuales, pero al mismo tiempo se perdió al hacer a un lado hallazgos muy importantes obtenidos de los estudios comparados en particular sobre el papel de los autosomas.

Un tema inquietante que queda abierto para futuras investigaciones, es por qué el campo del conocimiento que inicialmente se ocupó del desarrollo sexual humano en América –desde la etapa embrionaria hasta el examen de los estados intersexuales– fue la ginecología, un área del conocimiento médico que se encarga del estudio de las enfermedades de las mujeres. Hasta ahora aparte de algunas conjeturas no encuentro respuestas satisfactorias aunque sí el estímulo para encontrarlas en el futuro.

No obstante esta tesis rescata algunos de los conceptos cultivados por la ciencia europea en la etapa previa a la Segunda Guerra Mundial, en particular los surgidos del interés por averiguar el papel de los autosomas en el desarrollo de los órganos sexuales, la identidad sexual (entendida desde un enfoque médico como el sexo que cada persona afirma tener y no desde la complejidad de los estudios de género) y los procesos reproductivos. En este punto los hallazgos fueron muy interesantes, al examinar los datos actuales sobre las funciones de los cromosomas sexuales y los

autosomas, empleando como herramienta metodológica un enfoque derivado de los estudios de Georges Canguilhem sobre las relaciones entre lo normal y lo patológico. El análisis de la participación de los cromosomas sexuales y autosomas en patologías que afectan la anatomía y las funciones sexuales y reproductivas, proporcionan una evidencia sólida a mi juicio para afirmar que tanto la anatomía como la fisiología sexuales en nuestra especie son resultado de un concierto de acciones en las que participa todo el genoma y no están limitadas sólo a los cromosomas sexuales, como tradicionalmente se ha pensado y se enseña en las escuelas.

Adicionalmente, en este trabajo se muestra cómo la investigación científica en el campo de la diferenciación sexual, se encuentra inmersa en un ambiente en el que los valores y concepciones sociales parecieran tener una gran influencia sobre ella. Durante todo el siglo veinte las observaciones médicas y los resultados experimentales se orientaron a crear y validar un modelo basado casi exclusivamente en el desarrollo sexual masculino, considerando el de la mujer como pasivo o por defecto. Un modelo que adicionalmente da sustento a la idea de que cualquier desviación respecto a la noción de dos sexos es una patología.

Pero, desde la segunda mitad del siglo veinte y lo que va del actual, ha aparecido un concierto de voces y acciones que han puesto en duda la validez de ese modelo. El medio ambiente ha cambiado para la investigación científica en esta área lo que permite indagar cómo influyen las sociedades sobre las prácticas y resultados de las investigaciones científicas.

En varios sectores de la sociedad se expresan auténticos movimientos de resistencia al modelo surgido del enfoque tradicional de la ciencia, posturas que se expresan desde las organizaciones de personas o pacientes intersexuales, los movimientos LGBT, o la modificación de las reglas en las competencias de belleza o deportivas, y la evolución de las leyes que han avanzado notablemente en este siglo en la defensa de los derechos humanos de las personas con algún tipo de ambigüedad sexual. En mi opinión lo anterior ilustra la resistencia a los dispositivos de control de la sexualidad estudiados por Michel Foucault.

Pero estos movimientos de resistencia no se dan sólo fuera del ámbito de la ciencia, sino en el seno mismo de la investigación biomédica. Por un lado con la crítica al modelo de diferenciación sexual realizada desde la investigación y teoría feministas en las ciencias sociales y humanas, hasta los resultados más recientes de la investigación científica que anuncian el derrumbamiento de la idea del desarrollo pasivo o por defecto de la diferenciación sexual femenina, cuyos primeros resultados encuentran un fundamento genético a este desarrollo curiosamente no en los cromosomas sexuales, sino en los autosomas. Adicionalmente, en el campo médico se avanza en la eliminación de la connotación de enfermedad a los estados intersexuales.

Estos hechos, documentados en la presente tesis no permiten afirmar sin lugar a dudas que exista una relación de causalidad entre las expresiones sociales señaladas y los cambios observados en el modelo de diferenciación sexual humana en los laboratorios. Puede ser resultado de los sistemas de autocorrección en la ciencia que llevan a la modificación de paradigmas como ha sido planteado por Kuhn, o bien el resultado de las influencias sociales sobre la orientación de los programas de investigación. No es posible responder a esta interrogante con los datos contenidos en este trabajo. Pero si es posible advertir que la coincidencia en el tiempo es muy grande y los resultados obtenidos en este trabajo son suficientemente sólidos para sostener una hipótesis sobre una relación directa y quizá bidireccional entre investigación científica y expresiones sociales al menos para el caso de la diferenciación sexual.

El carácter bidireccional de esta relación puede sustentarse en evidencias que ilustran cómo no sólo la diversidad sexual puede influir sobre la investigación científica, sino cómo ésta abre caminos a la diversidad sexual. Las tecnologías de reproducción asistida y el conocimiento asociado y derivado de ellas, rompe por completo con el papel tradicional asignado a mujeres y hombres en los procesos reproductivos, lo que constituye también un área de indagación que puede aportar ahora y en el futuro material muy importante y trascendente para futuras investigaciones.

REFERENCIAS

Aarskog, D. (1970). A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. *J. Pediat.* **77**(5): 856-61.

Adam, Thomas (2005). *Germany and the Americas: Culture, Politics, and History*. California, ABC-CLIO.

Adam, M. P. (2007). Mowat-Wilson Syndrome. Hirschsprung Disease-Mental Retardation Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/.

Aflatoonian, B., Fazeli, A., Ruban, L., Andrews, P. y Moore, H. (2005). Human embryonic stem cells differentiate to primordial germ cells as determined by gene expression profiles and antibody markers. Proceedings of 21st Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology, Copenhagen. *Human Reproduction* 20 (Supplement 1): i6.

Aflatoonian, B., Ruban, L., Jones, M., Aflatoonian, R., Fazeli, A. y Moore, H. D. (2009). *In vitro* post-meiotic germ cell development from human embryonic stem cells. *Hum. Reprod.* **24**(12): 3150-9.

Afzal, A. R., Rajab, A., Fenske, C. D., Oldridge, M., Elanko, N., Ternes-Pereira, E., Tuysuz, B., Murday, V. A., Patton, M. A., Wilkie, A. O., y Jeffery, S. (2000). Recessive Robinow syndrome, allelic to dominant brachydactyly type B, is caused by mutation of ROR2. *Nat. Genet.* **25**:419–22.

Afzelius, B. A.: A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* **193**:317–319, 1976. También en : Rossman, C. M., Forrest, J. B., Lee, R. M., y Newhouse, M. T. (1980). The dyskinetic cilia syndrome: ciliary motility in immotile cilia syndrome. *Chest* **78**:580–2.

Afzelius, B. A. (1985). The immotile-cilia syndrome: a microtubule-associated defect. *CRC Crit. Rev. Biochem.* **19**:63–87.

Afzelius, B. A. (2004). Cilia-related diseases. *J. Pathol.* **204**:470–7.

Ansley, S. J., Badano, J. L., Blacque, O. E., Hill, J., Hoskins, B. E., Leitch, C. C., Kim, J. C., Ross, A. J., Eichers, E. R., Teslovich, T. M., Mah, A. K., Johnsen, R. C., Cavender, J. C., Lewis, R. A., Leroux, M. R., Beales, P. L., y Katsanis, N. (2003). Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature.* **425**:628–33.

APA (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Revised 4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Aristóteles. *Investigación sobre los Animales IX*, 608a-608b.

Ash, Mitchell y Alfons Sölner (1996), "Introduction: Forced migration and scientific change", en Mitchell Ash y Alfons Sölner (eds.) *Forced migration and scientific change: emigré German-speaking scientist and scholars after 1933*. New York, Cambridge University Press, pp.1-22.

Athena, et al (1989), "The Importance of Feminist Critique for Contemporary Cell Biology", en Tuana, Nancy (ed.) *Feminism and Science*. Indiana, Indiana University Press, pp. 172-187.

Avenarius, M. R., Hildebrand, M. S., Zhang, Y., Meyer, N. C., Smith, L. L. H., Kahrizi, K., Najmabadi, H., y Smith, R. J. H. (2009). Human male infertility caused by mutations in the CATSPER1 channel protein. *Am. J. Hum. Genet.* 84: 505-10.

Bacino, C. (2011). *ROR2-Related Robinow Syndrome*. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1240/

Bachelot, A., Chakthoura, Z., Rouxel, A., Dulon, J., y Touraine, P. (2008). Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm. Res.* 69: 203–11.

Bachrati, C. Z., y Hickson, I. D. (2008). RecQ helicases: guardian angels of the DNA replication fork. *Chromosoma.* 117:219–33.

Badano, J. L., Ansley, S. J., Leitch, C. C., Lewis, R. A., Lupski, J. R., y Katsanis, N. (2003). Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am. J. Hum. Genet.* 72:650–8.

Baldinotti, F., Majore, S., Fogli, A., Marrocco, G., Ghirri, P., Vuerich, M., Tumini, S., Boscherini, B., Vetri M, Scommegna S, Rinaldi R, Simi P, y Grammatico, P. (2008). Molecular characterization of 6 unrelated Italian patients with 5alpha-reductase type 2 deficiency. *J. Androl.* 29(1):20-8.

Balducci, R., Toscano, V., Wright, F., Bozzolan, F., Di Piero, G., Maroder, M., Panei, P., Sciarra, F., y Boscherini, B. (1985). Familial male pseudohermaphroditism with gynaecomastia due to 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a report of 3 cases. *Clin. Endocr.* 23: 439-44.

Barak, Y., Kogosowsky, A. Goldman, S., Soffer, Y., Gonen, Y. y Tesarik, J. (1998). Pregnancy and birth after transfer of embryos that developed from single-nucleated zygotes obtained by injection of round spermatids in oocytes. *Fertil. Esteril.* 70(1): 67-70.

Bartsocas, C. S., y Papas, C. V. (1972). Popliteal pterygium syndrome: evidence for a severe autosomal recessive form. *J. Med. Genet.* 9:222-26.

Batch, J. A., Williams, D. M., Davies, H. R., Brown, B. D., Evans, B. A. J., Hughes, I. A., y Patterson M. N. (1992). Androgen receptor gene mutations identified by SSCP in fourteen subjects with androgen insensitivity syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 1(7): 497-503.

Beales, P. L., Elcioglu, N., Woolf, A.S., Parker, D., y Flinter, F. A. (1999). New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J. Med. Genet.* 36:437–46.

Berry, C., Cree, J. y Mann, T. (1980). Aarskog's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 55: 706-10.

Biason-Lauber, A., Konrad, D., Navratil, F., Schoenle, E. J. (2004). A WNT4 mutation associated with mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *New Eng. J. Med.* 351: 792-8.

Blazquez-Graf, Norma (2008) *El Retorno de las Brujas*, México, UNAM.

Bloom, D. (1954). Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs; probably a syndrome entity. *AMA Am. J. Dis. Child.* 88:754–8.

Bongiovanni, A. M. (1962). The adrenogenital syndrome with deficiency of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J. Clin. Invest.* 41: 2086-92.

Bonnet, Stéphane et Petit, Paul (1894). *Traité pratique de gynécologie*, Paris, Ballaire et Fils.

Bridges, C. H. (1925). Sex in relation to chromosomes and genes. *Am. Naturalist* 59: 127-137.

Canguilhem, Georges (1971) (e. o. 1966). *Lo normal y lo patológico*, México, Siglo XXI.

Carmona, Carla (2010) “El cuerpo femenino en las obras de Egon Schiele y de Gustav Klimt. Dos concepciones de la mujer en imágenes”, ponencia presentada en el X Congreso Internacional de Antropología Filosófica, Zaragoza, 14-17 septiembre.

Capel, B. y Coveney, D. (2004). Frank Lillie's freemartin: Illuminating the pathway to 21st century reproductive endocrinology. *J. Exp. Zool.* 301A: 853-856.

Capuron, J. (1812). *Traité des malades des femmes. Depuis la puberté jusqu'à l'âge critique inclusivement*. Paris, Librairie de la Société de Médecine.

Casals, T., Bassas, L., Egozcue, S., Ramos, M. D., Gimenez, J., Segura, A., Garcia, F., Carrera, M., Larriba, S., Sarquella, J., y Estivill, X. (2000). Heterogeneity for mutations in the CFTR gene and clinical correlations in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Reprod.* 15:1476-83.

Castleman, V. H., Romio, L., Chodhari, R., Hirst, R. A., De Castro, S. C., Parker, K. A., Ybot-Gonzalez, P., Emes, R. D., Wilson, S. W., Wallis, C., Johnson, C. A., Herrera, R. J., Rutman, A., Dixon, M., Shoemark, A., Bush, A., Hogg, C., Gardiner, R. M., Reish, O., Greene, N. D., O'Callaghan, C., Purton, S., Chung, E. M., y Mitchison, H. M. (2009). Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am. J. Hum. Genet.* 84(2):197–209.

Chase, Cheryl. Letters from readers. *The Sciences* July-August 1993, p. 25.

- Chassot, A. A., Gregoire, E. P., Magliano, M., Lavery, R. y Chaboisier, M. C. (2008). Genetics of ovarian differentiation: *Rspo1*, a major player. *Sex. Dev.* 2(4-5):219-27.
- Chemaitilly, W., Goldenberg, A., Baujat, G., Thibaud, E., Cormier-Daire, V., y Abadie, V. (2003). Adrenal insufficiency and abnormal genitalia in a 46XX female with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Horm. Res.* 59:254-6, 2003.
- Chian, R. C., Gülekli, B., Buckett, W. M. y Tan, S. L. (2001). Pregnancy and delivery after cryopreservation of zygotes produced by in-vitro matured oocytes retrieved for a woman with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 16(8): 1700-2.
- Chian, R. C., Lim, J. H. y Tan, S. L. (2004). State of the art in in-vitro oocyte maturation. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 16(3): 211-9.
- Chiang, A. P., Nishimura, D., Searby, C., Elbedour, K., Carmi, R., Ferguson, A. L., Secrist, J., Braun, T., Casavant, T., Stone, E. M., y Sheffield, V. C. (2004). Comparative genomic analysis identifies an ADP-ribosylation factor-like gene as the cause of Bardet-Biedl syndrome (BBS3). *Am. J. Hum. Genet.* 75:475-84.
- Chiang, A. P., Beck, J. S., Yen, H. J., Tayeh, M. K., Scheetz, T. E., Swiderski, R. E., Nishimura, D. Y., Braun, T. A., Kim, K. Y., Huang, J., Elbedour, K., Carmi, R., Slusarski, D. C., Casavant, T. L., Stone, E. M., y Sheffield, V. C. (2006). Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 103:6287-92.
- Chillón, M., Casals, T., Mercier, B., Bassas, Ll., Lissens, W., Silber, S., Romey, M. C., Ruiz-Romero, J., Verlingue, C., Claustres, M., Nunes, V., Férec, C., y Estivill, X. (1995). Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N. Engl. J. Med.* 332:1475-80.
- Choong, C. S., Quigley, C. A. French, F. S., y Wilson; E. M. (1996). A novel missense mutation in the amino-terminal domain of the human androgen receptor gene in a family with partial androgen insensitivity syndrome causes reduced efficiency of protein translation. *J. Clin. Invest.* 98(6): 1423-31.
- Chudley, A., E., Lowry, R. B. y Hoar, D. I. (1988). Mental retardation, distinct facial changes, short stature, obesity, and hypogonadism: a new X-linked mental retardation syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 31: 741-51.
- Clark, A. T., Bodnar, M. S., Fox, M., Rodriguez, R. T., Abeyta, M. J., Firpo, M. T. y Pera, R. A. (2004) Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells *in vitro*. *Human Molecular Genetics* 13: 727-39.
- Codner, E., Okuma, C., Iñiguez, G., Boric, M. A., Avila. A., Johnson, M. C., Cassorla, F. G. (2004) Molecular study of the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(2):957-64.
- Colston-Wentz, Anne (1991), "Anormalidades congénitas e intersexualidad", en: Howard W. Jones III, Anne Colston Wentz y Lonnie S. Burnett (eds.), *Tratado de ginecología de Novak*, México, Interamericana-Mc Graw Hill, pp. 125-164.

Curtis, Helena y Sue Barnes (2001) (e. o. 1989) *Biología*, México, Editorial Panamericana.

Curtis, Arthur (1947). *A textbook of gynecology*. Philadelphia, W. B. Saunders Company.

Daaboul, Jorge J. (2000). "Does the Study of History Affect Clinical Practice?". Ponencia presentada en el Seventy-third Annual Meeting of the American Association for the History of Medicine. Bethesda, 19 de mayo.

De Barbieri, Teresita (1992). Sobre la categoría género. Una introducción teórico-metodológica. *Revista Interamericana de Sociología*, Vols. 2-3, México.

Dietrich, M. R. (2003) Richard Goldschmidt: hopeful monsters and other 'heresies'. *Nature Reviews Genetics* 4: 68-74, 2003.

Digilio, M. C., Conti, E., Sarkozy, A., Mingarelli, R., Dottorini, T., Marino, B., Pizzuti, A., y Dallapiccola, B. (2002). Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 71:389-94.

Djerassi, Karl (2001). *La píldora de este hombre*, México, Siglo XXI.

Drusenheimer, N., Wulf, G., Nolte, J., Lee, J. H., Dev, A., Dressel, R., Gromoll, J., Schmidtke, J., Engel, W., Nayernia, K. (2007). Putative human male germ cells from bone marrow stem cells. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* 63:69-76.

Durda, K. M., Schutte, B. C., y Murray, J. C. (2003) *IRF6-Related Disorders*. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1407/#vws.REF.lewis.1948.64.

Duriez, B., Duquesnoy, P, Escudier, E., Bridoux, A. M., Escalier, D., Rayet, I., Marcos, E., Vojtek, A. M., Bercher, J. F., y Amselem, S. A. (2007). Common variant in combination with a nonsense mutation in a member of the thioredoxin family causes primary ciliary dyskinesia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 104:3336-41.

Egan, M., Flotte, T., Afione, S., Solow, R., Zeltlin, P. L., Carter, B. J., y Guggino, W. B. (1992). Defective regulation of outwardly rectifying Cl⁻ channels by protein kinase. A corrected by insertion of CFTR. *Nature* 358(6387):581-4.

Ergun-Longmire, B., Vinci, G., Alonso, L., Matthew, S., Tansil, S., Lin-Su, K., McElreavey, K. y New, M. I. (2005). Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 18(8): 739-48.

Failly, M., Saitta, A., Munoz, A., Falconnet, E., Rossier, C., Santamaria, F., De Santi, M. M., Lazor, R., Delozier-Blanchet, C. D., Bartoloni, L., Blouin, J. L. (2008). DNAI1 mutations explain only 2% of primary ciliary dyskinesia. *Respiration.* 76:198-204.

Failly, M., Bartoloni, L., Letourneau, A., Munoz, A., Falconnet, E., Rossier, C., De Santi, M. M., Santamaria, F., Sacco, O., Delozier-Blanchet, C. D., Lazor, R., y Blouin, J. L. (2009). Mutations in DNAH5 account for only 15% of a non-preselected cohort of

patients with primary ciliary dyskinesia. *J. Med. Genet.* 46:281–6.

Fan, Y., Esmail, M. A., Ansley, S. J., Blacque, O. E., Boroevich, K., Ross, A. J., Moore, S. J., Badano, J. L., May-Simera, H., Compton, D. S., Green, J. S., Lewis, R. A., Van Haelst, M. M., Parfrey, P. S., Baillie, D. L., Beales, P. L., Katsanis, N., Davidson, W. S., y Leroux, M. R. (2004). Mutations in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. *Nat. Genet.* 36:989–93.

Fausto-Sterling, A. (1993). The five sexes. Why male and female are not enough. *The Sciences*, marzo-abril, pp. 20-25.

Fischer, J.P. (2000). Etienne Wolff (1904-1996): His early career, his laboratory notebooks. *Revue d'Histoire des Sciences* 53 (3-4): 447-74.

Flores, J. y Blázquez-Graf, N. (1996). Ninfomanía: Medicina y sexualidad femenina en el siglo XIX. *Acta Sociológica* 16: 87-103.

Flores, Javier (2001). *El paradigma sexual*, México, Lectorum.

Flores, J. (10 de octubre de 2004). El embrión humano y la fe. *La Jornada*.

Flores, Javier y Blazquez-Graf, Norma (2005), “Las tecnologías reproductivas, sus dimensiones éticas y socioculturales”, en Norma Blazquez Graf y Javier Flores (eds.), *Ciencia, tecnología y género en Iberoamérica*. (eds.), México, UNAM, UNIFEM y Plaza y Valdés, pp.17-44.

Flores, J. (12 de agosto de 2008). El sexo en los juegos olímpicos. *La Jornada*.

Flores, Javier (2009), “Desnudez: Controles y descontroles”, en Julio Muñoz Rubio (ed.), *Contra el Oscurantismo: Defensa de la Laicidad, del Evolucionismo y de la Educación Sexual*. México, UNAM, pp. 279-295.

Flores, Javier (2009b), “Ciencia, religión y aborto”, en Javier Flores (ed.), *Foro sobre la despenalización del aborto. Respuesta social frente a las controversias constitucionales*, México, UNAM y La Jornada, pp.115-159.

Flores, J. (31 de agosto de 2010). Contra lo que se creía, la píldora no nació en EU, sino en México. *La Jornada*.

Flores, Javier (2010b), “Cuerpo y sexo: Autosomas y diferenciación sexual”. en Maya Aguiluz Ibarquén y Pablo Lazo Briones (coords.), *Corporalidades*, México, UNAM y Universidad Iberoamericana, pp.189-203.

Flores, Javier (2010c), “El debate entre ciencia y religión en México en la primera década del siglo XXI”, en Octavio Rodríguez Araujo (coord.) *La Iglesia contra México*, México, Orfila, pp. 115-159.

Flores, J. (18 de enero de 2011). Bisexualidad en Austria. *La Jornada*.

Flores, J. (2011b). Las nuevas bases genéticas del desarrollo sexual femenino. *Revista Venezolana de Estudios de la Mujer*. XVI (36): 47-63.

Flores, J. (18 de enero de 2011). LGBT. *La Jornada*.

Flores, y Blazquez Graf, Norma (2012), "Tecnologías de reproducción asistida en el siglo XXI y su impacto social", en Ingrid Brena Sesma (coord.) *Reproducción asistida*. México, UNAM, pp. 17-44.

Flores, J. (2014). Lo normal y lo patológico en el cuerpo sexual. *Interdisciplina* 2(3): 79-89.

Flores, Javier (2014), "Enfoques reduccionistas y expresiones sociales en la definición del sexo", en Julio Muñoz Rubio (coord.) *Totalidades y complejidades. Crítica de la ciencia reduccionista*, México, UNAM, pp.479-503.

Flück, C. E., Tajima, T., Pandey, A. V., Arlt, W., Okuhara, K., Verge, C. F., Jabs, E. W., Mendonca, B. B., Fujieda, K., y Miller, W. L. (2004). Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat. Genet.* 36:228–30.

Ford, C.E., Jones, K.W., Polani, P.E., De Almeida, J.C. y Briggs, J.H. (1959) A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 711–713.

Forsythe, E. y Beales, P. L.: (2014). Bardet-Biedl Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/#bbs.

Foucault, Michel. (1991) (e. o. 1963). *El nacimiento de la clínica. Una arqueología de la mirada médica*. México, Siglo XXI.

Foucault, Michel. (1995) (e. o. 1975). *Vigilar y castigar. Nacimiento de la prisión*. México, Siglo XXI.

Foucault, Michel. (2005) (e. o. 1976). *Historia de la sexualidad 1. La voluntad de saber*. México, Siglo XXI.

Foucault, Michel. (2005) (e. o. 1984). *Historia de la sexualidad 3. La inquietud de sí*. México, Siglo XXI.

Fox-Keller, Evelyn (1985) *Reflections on Gender and Science*, New Haven, Yale University Press.

Fukami, M., Nishimura, G., Homma, K., Nagai, T., Hanaki, K., Uematsu, A., Ishii, T., Numakura, C., Sawada, H., Nakacho, M., Kowase, T., Motomura, K., Haruna, H., Nakamura, M., Ohishi, A., Adachi, M., Tajima, T., Hasegawa, Y., Hasegawa, T., Horikawa, R., Fujieda, K., y Ogata, T. (2009). Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94:1723–31.

García, Pedro y Eduardo Cota (2006). *Ciencias 1*, México, Trillas.

- Garland, E. A. (1974) Opposition to the mendelian-chromosome theory: The physiological and developmental genetics of Richard Goldschmidt. *Journal of the History of Biology* 7(1): 49-92.
- Galperin, C. (2005). L'École de Nogent: the contributions of Etienne Wolff and Nicole Le Douarin. *Int. J. Dev. Biol.* 49: 79-83.
- Garrod, A. E. (1902). The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality. *Lancet*, vol. ii, pp. 1616-1620.
- Gastaud, F., Bouvattier, C., Duranteau, L., Brauner, R., Thibaud, E., Kutten, F., y Bougnères, P. (2007). Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:1391–6.
- Geijsen, N., Horoschak, M., Kim, K., Gribnau, J., Eggan, K. y Daley, G. Q. (2004). Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 427: 106–7.
- Geissler, W. M., Davis, D. L., Wu, L., Bradshaw, K. D., Patel, S., Mendonca, B. B., Elliston, K. O., Wilson, J. D., Russell, D. W., y Andersson, S. (1994). Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nature Genet.* 7: 34-9, 1994.
- Goebelsmann, U., Horton, R., Mestman, J. H., Arce, J. J., Nagata, Y., Nakamura, R. M., Thorneycroft, I. H., y Mishell, D. R., Jr. (1973). Male pseudohermaphroditism due to testicular 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J. Clin. Endocr.* 36: 867-79.
- González-Merlo, J. y Jesús González Bosquet (2007). *Ginecología*, Barcelona, Masson.
- Gottlieb, B., Beitel, L. K. y Trifiro, M. A. (2014). Androgen Insensitivity Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/
- Goodfellow, P. N. y Lovell-Badge, R. (1993). SRY and sex determination in mammals. *Annu. Rev. Genet.* 27: 71–92.
- Goodman, F. R., Bacchelli, C., Brady, A. F., Brueton, L. A., Fryns, J. P., Mortlock, D. P., Innis, J. W., Holmes, L. B., Donnfeld, A. E., Feingold, M., Beemer, F. A., Hennekam, R. C., y Scambler, P. J. (2000). Novel HOXA13 mutations and the phenotypic spectrum of hand-foot-genital syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 67:197–202.
- Gravholt, C. H., Fedder, J., Naeraa, R. W., y Müller, J. (2000). Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(9): 3199-3202.
- Griffiths, Anthony; William Gelbart; Jeffrey H. Miller y Richard C. Lewontin (2000) (e. o. 1999). *Genética Moderna*, Madrid, McGraw Hill-Interamericana.

Grigorescu-Sido, A., Heinrich, U., Grigorescu-Sido, P., Jauch, A., Hager, H.D., Duncea, I. Y Bettendorf, M. (2005). Three new 46,XX male patients: a clinical, cytogenetic and molecular analysis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 18(2): 197-203.

Hacking, Ian. (1983). *Representing and Intervening*, Cambridge, Cambridge University Press.

Hacking, Ian. (1991). *La domesticación del azar*, Barcelona, Gedisa.

Hall, B. D. (1979). Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J. Pediatr.* 95:395-8.

Harding, Sandra (1986). *The Science Question in Feminism*. New York, Cornell University Press.

Heinrich, Martius (1955) (e. o. 1946). *Tratado de Ginecología*, Barcelona, Editorial Labor.

Hernández-Rosete, D., Flores, J. y Echavarría, L. (2011). Sin pecado concebido. Sida y embarazo en el libro de sexto de ciencias naturales. *Revista Mexicana de Investigación Educativa*, 16 (49): 471-88.

Hidebrand, M. S., Avenarius, M. R., y Smith, R. J. H. (2009). CATSPER-Related Male Infertility. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22925/#catsper-mi

Hines, M., Ahmed, S.F. y Hughes, I.A. (2003). Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch. Sex. Behav.* 32(2): 93-101.

Hoffman, Jacob (1944). *Female Endocrinology*, Philadelphia, W. B. Saunders Company.

Hornef, N., Olbrich, H., Horvath, J., Zariwala, M. A., Fliegau, M., Loges, N. T., Wildhaber, J., Noone, P. G., Kennedy, M., Antonarakis, S. E., Blouin, J. L., Bartoloni, L., Nusslein, T., Ahrens, P., Griese, M., Kuhl, H., Sudbrak, R., Knowles, M. R., Reinhardt, R., y Omran, H. (2006). DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 174:120-6.

Hübner, K., Fuhrmann, G., Christenson, L.K., Kehler, J., Reinbold, R., De La Fuente, R., Wood, J., Strauss, J. F. III, Boiani, M. y Scholer, H. R. (2003). Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* 300: 1251-6.

Imperato-McGinley, J., Guerrero, L., Gautier, T., Peterson, R. E. (1974) Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 186(4170): 1213-15.

Imperato-McGinley, J., Peterson, R. E., Stoller, R., y Goodwin, W. E. (1979). Male pseudohermaphroditism secondary to 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: gender role change at puberty. *J. Clin. Endocr. Metab.* 49: 391-5.

Innis, J. W. (2010). Hand-Foot-Genital Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1423/.

Irons, M. (2007). Smith-Lemli-Opitz Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/

Johnson, J., Bagley, J., Skaznik-Wikiel, M., Lee, H. J., Adams, G., Niikura, Y., Tschudy, K. S., Canning, J., Cortes, M. L., Forkert, R., Spitzer, J. I., Scadden, D. T. y Tilly, J. L. (2005). Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Cell* 122: 303-15.

Jordan B. K., Mohammed, M., Ching, S. T., Delot, E., Chen, X. N., Dewing, P., Swain, A., Rao, P. N., Elejalde, B. R. y Vilain, E. (2001). Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am. J. Hum. Genet.* 68: 1102–1109.

José María Pérez Gay (8 y 9 de mayo de 2006). "Sigmund Freud en Viena (1856-2006)" *La Jornada*.

Jost, A. (1947). Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin. 1. Introduction et embryologie genitale normale. *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* 36:151–200

Kaplan, E., Swachman, H., Perlmutter, A. D., Rule, A., Khaw, K-T., y Holsclaw, D. S. (1968). Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 279:65-9.

Kelly, Howard (1908). *Medical Gynecology*, New York, D. Appleton and Company.

Kerkis, A., Fonseca, S. A., Serafim, R. C., Lavagnolli, T. M., Abdelmassih, S., Abdelmassih, R. y Kerkis, I. (2007). In vitro differentiation of male mouse embryonic stem cells into both presumptive sperm cells and oocytes. *Cloning Stem Cells.* 9(4): 535-48.

Klinefelter, H. F., Reinfestein, E. C. y Albright, F. (1942) Syndrome characterized by gynecomastia, spermatogenesis without aleydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol.* 2: 615-27.

Kolon, T. F., Ferrer, F. A. Y McKenna, P. H. (1998). Clinical and molecular analysis of XX sex reversed patients. *J. Urol.* 160(3 pt 2): 1169-72.

Koopman, P., Gubia, J., Vivian, N., Goodfellow, P. y Lovell-Badge, R. (1991). Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 351: 117–121.

Kremer, H., Kraaij, R., Toledo, S. P. A., Post, M., Fridman, J. B., Hayashida, C.Y., Van Reen, M., Milgrom, E., Ropers, H. H., Mariman, E., Themmen, A. P. N., Brunner, H. G. (1995). Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat. Genet.* 9:160–4.

Kuhn, Thomas (1962) *The Structure of Scientific Revolutions*, Chicago, University of Chicago Press.

Kurzrok, Raphael (1937) *The Endocrines in Obstetrics and Gynecology*, Baltimore, The Williams & Wilkins Company.

Lagarde, Marcela (1996). *Los Cautiverios de las Mujeres: Madresposas, Monjas, Putas, Presas y Locas*, México, UNAM.

Lalani, S. R., Hefner, M. A., Belmont, J. W., y Davenport, S. L. H. (2006). CHARGE Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de:
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/#charge

Lamas, Marta (2000). *El Género: La Construcción Cultural de la Diferencia Sexual*, México, Porrúa y Programa Universitario de Estudios de Género UNAM.

Langman, J. (1969). *Medical Embriology*. Baltimore, Williams & Wilkins Co.

Laue, L., Wu, S-M., Kudo, M., Hsueh, A. J. W., Cutler, Jr. G. B., Griffin, J. E., Wilson, J. D., Brain, C., Berry, A. C., Grant, D. B., Chan, W-Y. (1995). A nonsense mutation of the human luteinizing hormone receptor gene in Leydig cell hypoplasia. *Hum. Mol. Genet.* 4:1429–33.

Launonen, V., Vierimaa, O., Kiuru, M., Isola, J., Roth, S., Pukkala, E., Sistonen, P., Herva, R. y Aaltonen, L. A. (2001) Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 98: 3387-3392.

Lebedeff, G. A. (1934). Genetics of hermaphroditism in drosophila virilis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 20(12): 612-616.

Lee, P. A., Rock, J.A., Brown, T. R., Fichman, K. M., Migeon, C. J., y Jones, Jr. H. (1982). Leydig cell hypofunction resulting in male pseudohermaphroditism. *Fertil. Steril.* 37:675–9.

Lee P.A., Houk, C.P., Ahmed, S.F., Hughes, I.A. (2006). International Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 118(2): e488–e500, 2006.

Leitch, C. C., Zaghloul, N. A., Davis, E. E., Stoetzel, C., Diaz-Font, A., Rix, S., Alfadhel, M., Lewis, R. A., Eyaid, W., Banin, E., Dollfus, H., Beales, P. L., Badano, J. L., y Katsanis, N. (2008). Hypomorphic mutations in syndromic encephalocele genes are associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat. Genet.* 40:443–8.

León Olivares, Felipe (2007) “Jesús Romo Armería: pionero de la investigación química en México”, Tesis de doctorado, México, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Departamento de Investigaciones Educativas.

Li, J. B., Gerdes, J. M., Haycraft, C. J., Fan, Y., Teslovich, T. M., May-Simera, H., Li, H., Blacque, O. E., Li, L., Leitch, C. C. , Lewis, R. A., Green, J. S., Parfrey, P. S., Leroux, M. R., Davidson, W. S., Beales, P. L., Guay-Woodford, L. M., Yoder, B. K., Stormo, G. D., Katsanis, N., y Dutcher, S. K. (2004). Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. *Cell.* 117:541–52.

- Lillie, F. R. (1916) The theory of the free-martin. *Science* 43(1113): 611-613.
- Lillie, F. R. (1917) The free-martin; a study of the action of sex hormones in the foetal life of cattle. *J. Exp. Zool.* 23(2): 371-452.
- Limón-Orozco, Saúl; Jesús Mejía Nuñez y José Encarnación Aguilera Mejía (2006). *Ciencias 1. Biología*, México, Ediciones del Castillo.
- Loges, N. T., Olbrich, H., Fenske, L., Mussaffi, H., Horvath, J., Fliegauf, M., Kuhl, H., Baktai, G., Peterffy, E., Chodhari, R., Chung, E. M., Rutman, A., O'Callaghan, C., Blau, H., Tizslavicz, L., Voelkel, K., Witt, M., Zietkiewicz, E., Neesen, J., Reinhardt, R., Mitchison, H. M., y Omran, H. (2008). DNAI2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *Am. J. Hum. Genet.* 83:547–58.
- Loges, N. T., Olbrich, H., Becker-Heck, A., Haffner, K., Heer, A., Reinhard, C., Schmidts, M., Kispert, A., Zariwala, M. A., Leigh, M. W., Knowles, M. R., Zentgraf, H., Seithe, H., Nurnberg, G., Nurnberg, P., Reinhardt, R., y Omran, H. (2009). Deletions and point mutations of LRRC50 cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects. *Am. J. Hum. Genet.* 85: 883-9.
- Lutjen, P., Trounson, A., Leeton, J., Findlay, J., Wood, C. y Renou, P. (1984). The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 307(5947): 174-5, 1984.
- Mandel, H., Shemer, R., Borochowitz, Z. U., Okopnik, M., Knopf, C., Indelman, M., Drugan, A., Tiosano, D., Gershoni-Baruch, R., Choder, M., Sprecher, E. (2008). SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 39-47.
- Martens, J. W. M., Post, M., Abelin, N., Ezabella, Toledo, S. P. A., Brunner, H. G., y Themmen, A. P. N. (1988). A Homozygous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial leydig cell hypoplasia: correlation between receptor activity and phenotype. *Mol. Endocrinol.* 12(6): 775-84.
- Martínez, M. y González, A. (coords.) (2009). *Ciencias naturales. Sexto grado*. México, Secretaría de Educación Pública.
- McElreavey, K., Vilain, E., Cotinot, C., Payen, E. y Fellous, M. (1993) Control of sex determination in animals. *Eur. J. Biochem.* 218: 769–83.
- Mehrotra, N., Taub, S., y Covert, R. F. (1997). Hydrometrocolpos as a neonatal manifestation of the Bardet-Biedl syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 69:220.
- Merke D. P., Tajima, T. , Baron, J. y Cutler , G. B. (1999). Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the DAX1 gene. *N. Engl. J. Med.* 340:1248–52.

Mermejo L. M., Elias, L. L., Marui, S., Moreira, A. C., Mendonca, B. B., y de Castro M. (2005). Refining hormonal diagnosis of type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(3):1287-93.

Meroni, G. (2007) X-Linked Opitz G/BBB Syndrome, en *Gene Reviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1327/.

Micali, G., Nasca, M. R., Innocenzi, D., Frasin, L. A., Radi, O., Parma, P., Camerino G. y Schwartz, R. A. (2005). Association of palmoplantar keratoderma, cutaneous squamous cell carcinoma, dental anomalies, and hypogenitalism in four siblings with 46,XX karyotype: a new syndrome. *J. Am. Acad. Derm.* 53: S234-S239.

Migeon, C.J. y Berkovitz, G.D. (1992), "Congenital defects of external genitalia in the newborn and prepuberal child", en Carpenter, S.E. y Rock, J.A. (eds.), *Pediatric and adolescent gynecology*, Raven Press, New York, pp. 77-94.

Miller, R. W., Fraumeni, J. F., Jr., y Manning, M. D. (1964). Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *New Eng. J. Med.* 270: 922-7.

Miller, W. L. (2004). P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis with multiple clinical manifestations. *Trends Endocrinol. Metab.* 15:311-5.

Mondragón Alcocer, Héctor (2009) *Ginecología. De la niñez a la senectud*, México, Trillas.

Morris, J. M. (1953). The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 65(6): 1192-1211.

Mowat, D. R., Croaker, G. D., Cass, D. T., Kerr, B. A., Chaitow, J., Adès, L. C., Chia, N. L., y Wilson, M.aJ. (1998). Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J. Med. Genet.* 35(8): 617-23.

Mowat, D. R., Goosens, M., y Wilson, M. J. (2003). Mowat-Wilson syndrome. *J. Med. Genet.* 40:305-10, 2003.

Muldal, S., Ockey, C. H. (1960) Double male: New chromosome constitution in Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2:492-93.

Müller, A. L., Lladós, C. M. y Croxatto, H. B. (2003). Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 67 5:415-9.

Mykytyn, K., Braun, T., Carmi, R., Haider, N. B., Searby, C. C., Shastri, M., Beck, G., Wright, A. F., Iannaccone, A., Elbedour, K., Riise, R., Baldi, A., Raas-Rothschild, A., Gorman, S. W., Duhl, D. M., Jacobson, S. G., Casavant, T., Stone, E. M., y Sheffield, V. C. (2001). Identification of the gene that, when mutated, causes the human obesity syndrome BBS4. *Nat. Genet.* 28:188-91.

Mykytyn, K., Nishimura, D. Y., Searby, C. C., Shastri, M., Yen, H. J., Beck, J. S., Braun, T., Streb, L. M., Cornier, A. S., Cox, G. F., Fulton, A. B., Carmi, R., Luleci, G., Chandrasekharappa, S. C., Collins, F. S., Jacobson, S. G., Heckenlively, J. R., Weleber, R. G., Stone, E. M., y Sheffield, V. C. (2002). Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nat. Genet.* 31:1435–38.

Nayernia, K., Nolte, J., Michelmann, H. W., Lee, J. H., Rathsack, K., Drusenheimer, N., Dev, A., Wulf, G., Ehrmann, I. E., Elliott, D. J., Okpanyi, V., Zechner, U., Haaf, T., Meinhardt, A. y Engel, W. (2006) *In vitro*-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *Developmental Cell* 11: 125–32.

Nayernia, K., Lee, J. H., Lako, M., Armstrong, L., Herbert, M., Li, M., Engel, W., Elliott, D., Stojkovic, M., Parrington, J., Murdoch, A., Strachan, T. y Zhang, X. (2009). In Vitro Derivation of Human Sperm from Embryonic Stem Cells. *Stem Cells and Development*. doi:10.1089/scd.2009.0063.

Nishimura, D. Y., Searby, C. C., Carmi, R., Elbedour, K., Van Maldergem, L., Fulton, A. B., Lam, B. L., Powell, B. R., Swiderski, R. E., Bugge, K. E., Haider, N. B., Kwitek-Black, A. E., Ying, L., Duhl, D. M., Gorman, S. W., Héon, E., Iannaccone, A., Bonneau, D., Biesecker, L. G., Jacobson, S. G., Stone, E. M., y Sheffield, V. C. (2001). Positional cloning of a novel gene on chromosome 16q causing Bardet-Biedl syndrome (BBS2). *Hum. Mol. Genet.* 10:865–74.

Nishimura, D. Y., Swiderski, R. E., Searby, C. C., Berg, E. M., Ferguson, A. L., Hennekam, R., Merin, S., Weleber, R. G., Biesecker, L. G., Stone, E. M., y Sheffield, V. C. (2005). Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am. J. Hum. Genet.* 77:1021–33.

Novak, Emil (1940). *Gynecological and Obstetrical Pathology. With Clinical and Endocrine Relations*, Philadelphia and London, Saunders Company.

Novak, Emil (1952) (e. o. 1946), *Texto de Ginecología*, La Habana, M. V. Fresneda editor.

Novak, Emil (1953). (e. o. 1950), “Malformaciones congénitas de los órganos sexuales femeninos”. En: Joe V. Meigs; Somers H. Sturgis (eds.) *Progresos de la Ginecología Vol. II*, Barcelona, Editorial Científico-Médica, p. 40.

Olbrich, H., Haffner, K., Kispert, A., Volkel, A., Volz, A., Sasmaz, G., Reinhardt, R., Hennig, S., Lehrach, H., Konietzko, N., Zariwala, M., Noone, P. G., Knowles, M., Mitchison, H. M., Meeks, M., Chung, E. M., Hildebrandt, F., Sudbrak, R., y Omran, H. (2002). Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 30:143–4.

Oley C., y Baraitser M. (1988). Blepharophimosis, ptosis epicanthus inversus syndrome (BPES syndrome). *J. Med. Genet.* 25: 47-51.

Omran, H., Kobayashi, D., Olbrich, H., Tsukahara, T., Loges, N. T., Hagiwara, H., Zhang, Q., Leblond, G., O'Toole, E., Hara, C., Mizuno, H., Kawano, H., Fliegau, M., Yagi, T., Koshida, S., Miyawaki, A., Zentgraf, H., Seithe, H., Reinhardt, R., Watanabe, Y., Kamiya, R., Mitchell, D. R., y Takeda, H. (2008). Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature*. 456:611–6.

Orrico, A., Galli, L. Cavaliere, M. L., Fryns, J.P., Crushell, E., Rinaldi, M. M., Medeira, A. y Sorrentino, V. (2004) Phenotypic and molecular characterization of the Aarskog-Scott syndrome: a survey of the clinical variability in light of FGD1 mutation analysis in 46 patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 12(1): 16-23.

Pagon, R. A., Graham, J. M. Jr., Zonana, J., y Yong, S. L. (1981). Coloboma, congenital heart disease and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr.* 99:223-7.

Painter, T.S.(1923) Studies in mammalian spermatogenesis II. The spermatogenesis of man. *J Exp Zool* 37: 291–338.

Pandit, B., Sarkozy, A., Pennacchio, L. A., Carta, C., Oishi, K., Martinelli, S., Pogna, E. A., Schackwitz, W., Ustaszewska, A., Landstrom, A., Bos, J. M., Ommen, S. R., Esposito, G., Lepri, F., Faul, C., Mundel, P., Lopez-Siguero, J. P., Tenconi, R., Selicorni, A., Rossi, C., Mazzanti, L., Torrente, I., Marino, B., Digilio, M. C., Zampino, G., Ackerman, M. J., Dallapiccola, B., Tartaglia, M., y Gelb, B. D. (2007). Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat. Genet.* 39:1007–12.

Parma, P, Radi, O., Vidal, V., Chaboissier, M. C., Dellambra, E., Vlentini, S., Guerra, L., Schedi, A. Y Camerino, G. (2006). R-spondin1 is Essentials in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat. Genet.* 38(11): 1304-9.

Pasteris N. G., Cadle, A., Logie, L. J. *et al.* (1994). Isolation and characterization of the faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome) gene: a putative Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor. *Cell* 79: 669–78.

Plante, B.J. y Fritz B.A. (2008). A case report of successful pregnancy in a patient with pure 46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril.* 90(5): 2015.e1-2.

Poláková, M., Alexander, D., Sulc, J., Zetová, L., Vlk, R., Krepelová, A. y Zantová, D. (2013). Pregnancy and delivery in a patient with pure 46,XY karyotype. Summary of actual knowledge about XY women. *Ceska Gynekol* 78(5): 443-7, 2013.

Philibert, P., Biason-Lauber, A., Rouzier, R., Pienkowski, C., Paris, F., Konrad, D., Schoenle, E., y Sultan, C. (2008). Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(3):895-900.

Radi, O., Parma, P., Imbeaud, S., Nasca, M. R., Uccellatore, F., Maraschio, P., Tiepolo, L., Micali, G. y Camerino, G. (2005). XX sex reversal, palmoplantar keratoderma, and predisposition to squamous cell carcinoma: genetic analysis in one family. *Am. J. Med. Genet.* 138: 241-246.

Rajender, S., Rajani, V., Gupta, N. J., Chakravarty, B., Singh, L. y Thangaraj, K. (2006) SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. *Mol. Hum. Reprod.* 12(5): 341-6.

Rheaume, E., Leblanc, J. F., Lachance, Y., Labrie, F., y Simard, J. (1991) Detection of frequent BglIII polymorphism by polymerase chain reaction and TaqI restriction fragment length polymorphism for 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta-5-delta-4 isomerase at the human HSDB3 locus (1p11-p13). *Hum. Genet.* 87: 753-54.

Riccardi, V. M., Sujansky, E., Smith, A. C., y Francke, U. (1978). Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 61: 604-10.

Rubin, Gayle (1986). "El tráfico de mujeres: Notas sobre la economía política del sexo". *Nueva Antropología*, Vol. VIII, N°. 30, México.

Saez, J. M., De Peretti, E., Morera, A. M., David, M., y Bertrand, J. (1971). Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect. I. Study in vivo. *J. Clin. Endocr.* 32: 604-10.

Sanz, M. M., y German, J.: (2010). Bloom's Syndrome. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398

Sarkozy, A., Carta, C., Moretti, S., Zampino, G., Digilio, M. C., Pantaleoni, F., Scioletti, A. P., Esposito, G., Cordeddu, V., Lepri, F., Petrangeli, V., Dentici, M. L., Mancini, G. M., Selicorni, A., Rossi, C., Mazzanti, L., Marino, B., Ferrero, G. B., Silengo, M. C., Memo, L., Stanzial, F., Faravelli, F., Stuppia, L., Puxeddu, E., Gelb, B. D., Dallapiccola, B., y Tartaglia, M. (2009). Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* 30:695–702.

Scott–Wallach, Joan (1990). "El género: una categoría útil para el análisis histórico" en: James Amelany y Mary Nash (eds.). *Historia y género: las mujeres en la Europa moderna y contemporánea*. Valencia, Ediciones Alfons el Magnanim, pp. 23-56

Scott Jr C. I. (1971). "Unusual facies, joint hypermobility, genital anomaly and short stature. A new dysmorphic syndrome En: Bergsma D, McKusick VA, Konigsmark BW (eds): *The clinical delineation of birth defects*. Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 240–6.

Schwabe, G. C., Hoffmann, K., Loges, N. T., Birker, D., Rossier, C., De Santi, M. M., Olbrich, H., Fliegau, M., Faily, M., Liebers, U., Collura, M., Gaedicke, G., Mundlos, S., Wahn, U., Blouin, J. L., Niggemann, B., Omran, H., Antonarakis, S. E., y Bartoloni, L. (2008). Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum. Mutat.* 29:289–98.

Seminara, S. B., Achermann, J. C., Genel, M., Jameson, J. L. y Crowley, W. F. (1999). X-linked adrenal hypoplasia congenita: a mutation in DAX1 expands the phenotypic spectrum in males and females. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84:4501–9.

Sinclair, A.H., Berta, P., Palmer, M.S., Hawkins, J.R., Griffiths, B.L., Smith, M.J., Foster, J.W., Frischauf, A.M., Lovell-Badge, R. y Goodfellow, P.N. (1990) A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346: 240–244, 1990.

Slavotinek, A. M., Searby, C., Al-Gazali, L., Hennekam, R. C., Schrandt-Stumpel, C., Orcana-Losa, M., Pardo-Reoyo, S., Cantani, A., Kumar, D., Capellini, Q., Neri, G., Zackai, E., y Biesecker, L. G. (2002). Mutation analysis of the MKKS gene in McKusick-Kaufman syndrome and selected Bardet-Biedl syndrome patients. *Hum. Genet.* 110:561–7.

Smith, C. A., Shoemaker, C. M., Roeszler, K. N., Queen, J., CreWs, D. y Sincalir, A. H. (2008). Cloning and expresión of R-Spndin1 in different vertebrales suggest a conserved role in ovarian development, *BMV Dev. Biol.* 8:72.

Sofikitis, N., Miyagawa, I., Yamamoto, Y., Loutradis, D., Mantzavinos, T. y Tarlatzis, V. (1998). Micro- and macro-consecuencias of ooplasmic injections of early haploid male gametes. *Hum. Reprod.* 4(3): 197-212.

Soliman, A. T., Rajab, A., Alsalmi, I., Bedair, S. M. (1998). Recessive Robinow syndrome: with emphasis on endocrine functions. *Metabolism.* 47:1337–43.

Stern, A. M., Gall, J. C. J., Perry, B. L., Stimson, C. W., Weitkamp, L. R., Poznanski, A. K. (1970). The hand-foot-uterus syndrome. *J. Pediatr.* 77:109–16.

Stoetzel, C., Laurier, V., Davis, E. E., Muller, J., Rix, S., Badano, J. L., Leitch, C. C., Salem, N., Chouery, E., Corbani, S., Jalk, N., Vicaire, S., Sarda, P., Hamel, C., Lacombe, D., Holder, M., Odent, S., Holder, S., Brooks, A.S., Elcioglu, N. H., Da Silva, E., Rossillion, B., Sigaudy, S., De Ravel, T. J., Lewis, R. A., Leheup, B., Verloes, A., Amati-Bonneau, P., Megarbane, A., Poch, O., Bonneau, D., Beales, P. L., Mandel, J. L., Katsanis, N., y Dollfus, H. (2006). BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat. Genet.* 38:521–4.

Stoetzel, C., Muller, J., Laurier, V., Davis, E. E., Zaghloul, N. A., Vicaire, S., Jacquelin, C., Plewniak, F., Leitch, C. C., Sarda, P., Hamel, C., De Ravel, T. J., Lewis, R. A., Friederich, E., Thibault, C., Danse, J. M., Verloes, A., Bonneau, D., Katsanis, N., Poch, O., Mandel, J. L., y Dollfus, H. (2007). Identification of a novel BBS gene (BBS12) Highlights the Major Role of a Vertebrate-Specific Branch of Chaperonin-Related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 80:1–11.

Swyer, G. I. (1955). Male pseudohermaphroditism : a hitherto undescribed form. *Br. Med. J.* 2:709-12.

Tanaka, A., Nagayoshi, M., Awata, S., Mawatari, Y., Tanaka, I. y Kusunoki, H. (2004). Completion of meiosis in human primary spermatocytes through in vitro coculture with Vero cells. *Fertil. Steril.* 79(Suppl 1): 795-801.

Tardieu, A. (1870). *Estudio médico-legal sobre los vicios de conformación de los órganos sexuales*, Paris, 1870.

Tartaglia, N., Davis, S., Hench, A., Nimishakavi, S., Beauregard, R., Reynolds, A., Fenton, L., Albrecht, L., Ross, J., Visootsak, J., Hansen, R., y Hagerman, R. (2008). A new look at XYY syndrome: medical and psychological features. *Am. J. Med. Genet. A.* 146:1509–22.

Tesarik, J. (2004). Overcoming maturation arrest by in vitro spermatogenesis: search for the optimal culture system. *Fertil. Steril.* 81(5): 1417-19.

Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. y Jones, J. M. (1988). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145–7.

Thompson, James y Margaret Thompson (1966). *Genetics in Medicine*, Philadelphia, Saunders.

Tomaselli, S., Megiorni, F., De Bernardo, C., Felici, A., Morocco, G., Magiulli, G., Grammatic, B., Remotti, D., Saccucci, P., Valentini, F., Mazilli, M. C., Malore, S. y Grammatico, P. (2008). Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin1 (RSPO1) homozygous mutation. *Hum. Mutat.* 29(2) 220-6.

Tomlinson, I. P. M., Alam, N. A., Rowan, A. J., Barclay, E., Jaeger, E. E. M., et al. (2002). Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nature Genet.* 30: 406-410.

Townes, P. L., y Muechler, E. K. (1979). Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus and primary amenorrhoea. *Arch. Ophthalmol.* 97:1664-6.

Toyooka, Y., Tsunekawa, N., Akasu, R. y Noce, T. (2003). Embryonic stem cells can form germ cells *in vitro*. *PNAS* 100: 11457–62.

Tratados Hipocráticos IV (1988). *Tratados Ginecológicos: Sobre las enfermedades de las mujeres I*, Madrid, Gredos.

Turner, H. H. (1938). A síndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 23: 566, 1938.

Uguralp, S., Demircan, M., Cetin, S., y Sigirci, A. (2003). Bardet-Biedl syndrome associated with vaginal atresia: a case report. *Turk. J. Pediatr.* 45:273–5.

Vainio, S., Heikkila, M., Kispert, A., Chin, N. y McMahon, A. P.: (1999). Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 397: 405–409.

Van Bokhoven, H., Celli, J., Kayserili, H., Van Beusekom, E., Balci, S., Brussel, W., Skovby, F., Kerr, B., Percin, E. F., Akarsu, N., y Brunner, H. G. (2000). Mutation of the gene encoding the ROR2 tyrosine kinase causes autosomal recessive Robinow syndrome. *Nat. Genet.* 25:423–6.

Vilain, E. (2009). 46, XX testicular disorder of sex development. *GeneReviews*. Tomado de: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416/.

Walsh, F. (14 de julio de 2008). 30th birthday for first IVF baby. BBC News. Tomado de: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7505635.stm>

Weindling, Paul (1996), "The Impact of German Medical Scientist on British Medicine: A Case Study of Oxford, 1933-45", en Mitchell Ash y Alfons Sölner (eds.) *Forced migration and scientific change: emigré German-speaking scientist and scholars after 1933*. New York, Cambridge University Press, pp.86-114.

Weininger, Otto (1942) (e. o. 1903), *Sexo y Carácter*, Buenos Aires, Losada.

Wheeler, P. G. , Quigley, C. A., Sadeghi-Nejad. A., y Weaver, D. D. (2000). Hypogonadism and CHARGE association. *Am. J. Med. Genet.* 94:228–31.

Wilcox, D. T., Quinn, F. M. J., Ng, C. S., Mireaux-Dicks, C., y Mouriquand, P. D. E. (1977). Redefining the genital abnormality in the Robinow syndrome. *J. Urol.* 157:2312–4.

Wilhelm, D., Palmer, S. y Koopman, P.(2007). Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol. Rev.* 87: 1-28.

WHO (1992). International statistical classification of disease and related health problems, Tenth Revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization.

Zhang, Y., Malekpour, M., Al-Madani, N., Kahrizi, K., Zanganeh, M., Lohr, N. J., Mohseni, M., Mojahedi, F., Daneshi, A., Najmabadi, H., y Smith, R. J. (2007). Sensorineural deafness and male infertility: a contiguous gene deletion syndrome. *J. Med. Genet.* 44:233–40.

Zlotogora, J., Sagi, M., y Cohen, T. (1983). The blepharophimosis, and epicanthus inversus syndrome: delineation of two types. *Am. J. Hum. Genet.* 35:1020-7.

Publicaciones electrónicas de instituciones sin autor

3β-HSD deficiency. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency> (19 de abril 2011).

5-alfa reductasa deficiency. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/5-alpha-reductase-deficiency> (21 de abril 2011).

17 beta hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/17-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-3-deficiency> (2 de junio 2011)

21 hidroxylase deficiency. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/21-hydroxylase-deficiency> (23 de abril 2011).

48XXYY. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/48xxyy-syndrome> (18 de abril 2011).

- Absence of vas deferens. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-bilateral-absence-of-the-vas-deferens>. (21 de mayo 2011).
- AIS. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/androgen-insensitivity-syndrome> (16 de abril 2011).
- ATRX. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/gene/ATRX> (14 de abril 2011).
- Banco Mundial. Indicadores del desarrollo mundial 2009 <<http://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.TFRT.IN>> (26 de noviembre 2014).
- BPES syndrome. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/blepharophimosis-ptosis-and-epicanthus-inversus-syndrome> (23 de abril 2011).
- CATSPER 1 related male infertility. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/catsper1-related-nonsyndromic-male-infertility> (3 de junio 2011).
- Cytochrome p450 oxidoreductase deficiency. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/cytochrome-p450-oxidoreductase-deficiency> (27 de mayo 2011).
- Desorden (2005). En diccionario panhispánico de dudas de la Real Academia Española (5º ed.). Tomado de: <http://lema.rae.es/dpd/?key=desorden>
- Disfunción Ovárica. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition=wnt4mullerianaplasiaandovariandysfunction> [2010, 12 de febrero].
- Disorder (2005). En Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative Medicine. Tomado de: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/disorder>
- Disorder (2007). En Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary, (3º ed.). Tomado de: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/disorder>
- DSD 46XX. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/46xx-testicular-disorder-of-sex-development> (17 de abril 2011).
- Glosario de términos genéticos. *National Human Genome Research Institute* <www.genome.gov/glossary/> (19 de abril 2011).
- Glosario *Genetics Home Reference* <<http://ghr.nlm.nih.gov/glossary>> (19 de abril 2011).
- Genetics Home Reference* <<http://www.ghr.nlm.nih.gov/>> (4 de noviembre 2010).
- Hand foot genital syndrome. *Genetics Home Reference*

<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/hand-foot-genital-syndrome> (28 de mayo 2011).

IAAF (2011). IAAF Regulations Governing Eligibility of Athletes who Have Undergone Sex Reassignment to Compete in Women's Competition. <www.iaaf.org/about-iaaf/documents/medical> (4 de marzo 2014).

Johns Hopkins Medicine (s.f.) The four Founding Physicians
<www.hopkinsmedicine.org/about/history/history5.html> (5 de enero 2011).

Klinefelter. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome> (18 de abril 2011).

Leydig Cell Hypoplasia. *Genetics Home Reference*
<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/leydig-cell-hypoplasia> (23 de abril 2011).

Medlineplus <www.nlm.nih.gov/medlineplus> (3 de abril 2011).

NIDDK. Strategic Plan for Pediatric Urology: NIDDK Research Progress Report
www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/Documents/pediatric-urology/Pediatric_Urology_Feb_2006_Document.pdf (22 de noviembre 2014).

Opitz G/BBB. *Genetics Home Reference*
<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/opitz-g-bbb-syndrome> (3 de junio 2011).

Opitz X. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/opitz-g-bbb-syndrome> (3 de junio 2011).

Popliteal Pterygium Syndrome. *Genetics Home Reference*
<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/popliteal-ptyerygium-syndrome>, (20 de abril 2011).

Premios Nobel <http://nobelprize.org/nobel_prizes/lists/all/> (17 de enero de 2011).

Robinow syndrome. *Genetics Home Reference*
<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/robinow-syndrome> (1 de junio 2011).

Sensorineural deafness and male infertility. *Genetics Home Reference*
<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/sensorineural-deafness-and-male-infertility> (4 de junio 2011).

Suprema Corte de Justicia de la Nación. Sesión pública ordinaria del pleno de celebrada el martes 6 de enero de dos mil nueve
<https://www.scjn.gob.mx/PLENO/ver_taquigraficas/ene6_2009.pdf>
(12 de enero 2009)

Smith Lemli Opitz syndrome. *Genetics Home Reference*
<www.ghr.nlm.nih.gov/condition/smith-lemli-opitz-syndrome> (2 de junio 2011).

The National Academies. The Health of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender People <www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64806/> (2 de abril 2012).

Turner. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/turner-syndrome> (18 de abril 2011).

TVT Project <<http://www.transrespect-transphobia.org/>> (18 de marzo 2013).

WAGR Syndrome. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/wilms-tumor-aniridia-genitourinary-anomalies-and-mental-retardation-syndrome> (4 de junio 2011).

WNT4 mullerian aplasia. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/wnt4-mullerian-aplasia-and-ovarian-dysfunction> (20 de abril 2011).

Y Chromosome infertility. *Genetics Home Reference* <www.ghr.nlm.nih.gov/condition/y-chromosome-infertility> (17 de abril 2011).