



Las **hormonas** y la **conducta sexual masculina**

La afirmación de que “lo masculino es igual a testosterona” ya no es absoluta. La teoría de la aromatización, propuesta por el Dr. Carlos Beyer, señala la necesidad de la aromatización de los andrógenos a compuestos estrogénicos para la adecuada y completa expresión de la conducta sexual masculina en diversas especies, incluido el ser humano. En este artículo se demuestra la participación de la testosterona y los estrógenos sobre la conducta sexual masculina y se presenta evidencia de que cambios en los niveles de estas hormonas, ya sea por avance de la edad, uso de fármacos, o patologías específicas, modifican el interés sexual, la excitabilidad y la función sexual.

La expresión de la conducta sexual masculina en los mamíferos, en respuesta a la presencia de una pareja que sea identificada como idónea para la interacción, requiere de una serie de factores externos e internos. Entre los factores externos se encuentran los ciclos circadianos y estacionales, la temperatura, etc. Los factores internos incluyen un sustrato neural capaz de recibir y procesar los estímulos externos, enfocar la atención hacia ellos y desarrollar un estado de motivación sexual que atraiga al individuo hacia la pareja. Estos componentes propician la búsqueda, el acercamiento y la interacción, lo que da lugar finalmente a las respuestas motoras y genitales que hacen posible el apareamiento, que incluyen la monta con movimientos pélvicos, la erección y la inserción peneana intravaginal, así como la eyaculación. De este modo, dos expresiones fundamentales del comportamiento sexual, la motivación y la consumación o ejecución sexual, se integran en el sustrato neural.



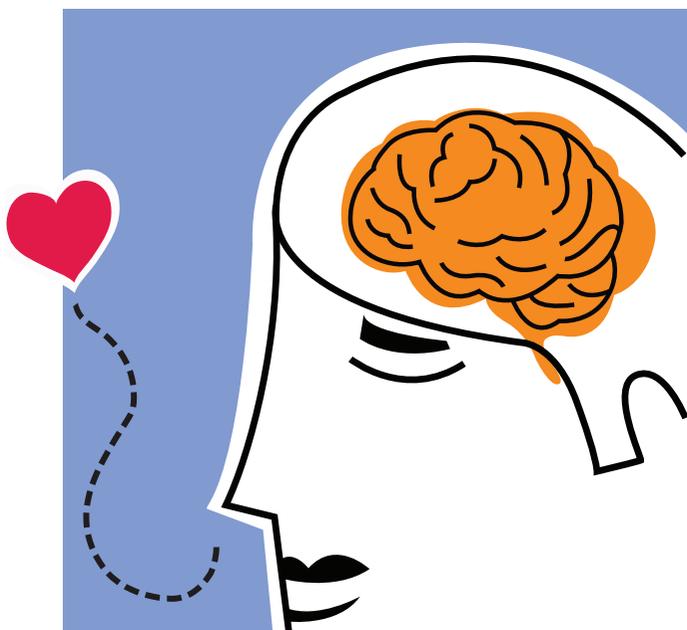


● **Efectos activadores de la testosterona sobre la conducta sexual masculina**

El que se expresen patrones femeninos o masculinos de comportamiento depende, como ya se mencionó en los artículos anteriores, de la organización estructural y funcional que previamente haya adquirido el sustrato neural (como femenino o como masculino) por las acciones ejercidas por las hormonas esteroides gonadales durante etapas específicas del desarrollo prenatal y posnatal (efectos organizadores de las hormonas). A partir de la pubertad, las hormonas gonadales ejercen una acción facilitadora (efectos activadores) sobre este sustrato neural, promoviendo la excitación sexual y la respuesta hacia la pareja.

En la mayoría de las especies de vertebrados, la testosterona es la principal hormona producida y secretada por las gónadas masculinas (los testículos), y de esta hormona depende la expresión del comportamiento sexual masculino, de modo que éste se modifica al variar las concentraciones de testosterona en la circulación sanguínea.

La castración de los individuos adultos da como resultado una disminución gradual de su conducta sexual y el tratamiento subsecuente con testosterona restituye la conducta a los niveles previos a la castración. En forma similar, en algunas especies, las fluctuaciones en las concentraciones de testosterona circulante, relaciona-



das con el fenómeno de estacionalidad, coinciden con cambios en la expresión del comportamiento sexual.

La testosterona puede ser biotransformada en el organismo a través de dos vías metabólicas: la 5-alfa-reducción (conversión a 5-alfa-dihidrotestosterona, con potentes efectos androgénicos en el tracto reproductor masculino) y la aromatización (conversión a estrógenos como el estradiol). El papel funcional de estas dos vías metabólicas de la testosterona en el cerebro para la expresión de la conducta sexual masculina fue analizado a partir de la década de 1970 por el grupo del Dr. Carlos Beyer y por otros investigadores en México y en el extranjero. Estudios metodológicamente muy sencillos, con un diseño farmacológico adecuado, condujeron a conclusiones relevantes.

● **Teoría de la aromatización**

Las evidencias obtenidas en diversos laboratorios mostraron que la 5-alfa-reducción de la testosterona es necesaria para mantener el crecimiento y la función de las glándulas del tracto genital (próstata, vesículas seminales, etc.). Por la importancia de estas evidencias, se planteó un estudio pionero del Dr. Beyer con el Dr. Peter McDonald y un grupo de estudiantes en el Reino Unido, en el que se comparó el efecto del tratamiento con testosterona y con 5-alfa-dihidrotestosterona sobre la conducta sexual masculina de ratas macho castradas. La testosterona, andrógeno aromatizable (capaz de convertirse a estrógenos), estimuló la expresión de la conducta sexual masculina completa, incluida la conducta de eyaculación; en tanto que la 5-alfa-dihidrotestosterona, no aromatizable, no tuvo ese efecto y sólo estimuló la presentación de algunas montas (McDonald y cols., 1970).

Posteriormente se comparó el efecto de diversos andrógenos naturales, que son sintetizados en el organismo (como precursores o metabolitos de la testosterona), sobre la expresión de la conducta sexual masculina y sobre el crecimiento de las glándulas sexuales (próstata y vesículas seminales) de la rata macho castrada. Se encontró que sólo los andrógenos aromatizables, como la testosterona, la androstendiona y el androstendiol, facilitaron la expresión de la conducta sexual masculina, incluida la conducta de eyacu-

lación, mientras que otros andrógenos muy potentes en sus acciones sobre las glándulas sexuales sólo tuvieron efectos parciales en la conducta sexual.

Además, las acciones de la testosterona sobre la conducta sexual masculina se bloquean cuando se administran en forma simultánea compuestos que interfieren con las acciones de los estrógenos (antiestrógenos) o que inhiben la aromatización (Pérez Palacios y cols., 1975). Estas evidencias, en su conjunto, dieron lugar a la “teoría de la aromatización”, propuesta por el Dr. Beyer, que señala que la aromatización de los andrógenos, o sea, su conversión a estrógenos, es importante para la expresión del comportamiento sexual masculino. Esta propuesta ha sido confirmada y es aplicable a numerosas especies de mamíferos, aves, reptiles y anfibios (Moralí, 1998).

Algunos cuestionamientos a la teoría de la aromatización derivan de la observación de que la 5-alfa-dihidrotestosterona es suficiente para facilitar la expresión de la conducta de eyaculación en algunas especies como el cobayo y algunas cepas de ratones. Incluso en la rata macho castrada, la 5-alfa-dihidrotestosterona facilita algunos aspectos de esta conducta. Este efecto puede estar dado por su metabolito, el 3-beta, 5-alfa-androstandiol, el cual es capaz de interactuar con receptores a estrógenos y ejercer acciones estrogénicas. Así, el tratamiento con este esteroide, solo o en asociación con 5-alfa-dihidrotestosterona, restituye la conducta sexual de la rata macho castrada (Moralí y cols., 1994). De este modo, la teoría de la aromatización es aplicable no sólo a hormonas que se convierten de andrógenos a estrógenos, sino en general a hormonas con efectos estrogénicos.

Hay que mencionar que en la rata macho castrada, la sola administración de estrógenos o de 5-alfa-dihidrotestosterona no resulta suficiente para facilitar la expresión óptima de la conducta sexual masculina. En cambio, la administración simultánea de estradiol más 5-alfa-dihidrotestosterona es igualmente efectiva que la administración de testosterona para facilitar esta conducta. En su conjunto, las evidencias permiten concluir que la expresión de la conducta sexual masculina es estimulada por la testosterona y las hormonas (con acciones androgénicas o estrogénicas) resultantes de su metabolismo (Moralí, 1998).

En estrategias experimentales más recientes se han utilizado ratones genéticamente modificados en los que se suprime la función del gen de la aromatasa y por lo tanto se reduce la producción de estrógenos a partir de andrógenos. En estos ratones adultos se ha observado que se reduce la población de neuronas dopaminérgicas del área preóptica y del núcleo arcuato del hipotálamo en comparación con ratones que no fueron modificados. Esto muestra que los estrógenos son fundamentales para la integridad y sobrevivencia de las neuronas dopaminérgicas de estas áreas cerebrales, esenciales para la expresión de la conducta sexual masculina. De este modo, esta deficiencia conductual se revierte por la administración de estrógenos.

En otras especies se pueden realizar manipulaciones para conocer los mecanismos de regulación de algún proceso; en este caso, la conducta sexual o los efectos de alguna sustancia, ya sea endógena (hormonas) o exógena (fármacos); en el humano, se utilizan otras herramientas para obtener conocimiento, como las deficiencias que se presentan de manera espontánea (hipogonadismo, síndrome de resistencia a los andrógenos).

Este tipo de análisis en los humanos es muy complejo, ya que el sustrato biológico se ve afectado por muchos factores medioambientales, socioculturales y psicológicos. Por estas razones, existen pocos estudios orientados a establecer el efecto de las hormonas se-





xuales sobre la conducta sexual humana. No obstante, hay esfuerzos que han aportado información valiosa.

Efecto de los andrógenos en la sexualidad masculina

Los varones con hipogonadismo reportan menor actividad sexual, menor frecuencia de pensamientos sexuales y de erecciones espontáneas que los hombres con niveles normales de testosterona. Cuando estos pacientes reciben tratamiento con testosterona se restablecen la excitabilidad y el interés sexual. Estos datos sugieren que la expresión de ambos componentes de la sexualidad humana requiere de la presencia de testosterona.

Otros estudios han abordado los efectos de la testosterona sobre la erección del pene. Éstos reportan que la restitución con testosterona induce mayor rigidez durante más tiempo. Otro aspecto relevante son las erecciones peneanas espontáneas que se presentan durante la fase de movimientos oculares rápidos del sueño. Se ha propuesto que durante esta fase del sueño se “apagan” las células noradrenérgicas del *locus coeruleus*, cuyas proyecciones espinales están relacionadas con el tono inhibitorio en el pene. Por eso, al apagar estas células se pierde la inhibición constante, lo que permite que se exprese el tono excitatorio y ocurra una erección. Se ha visto que estas erecciones nocturnas se alteran en los varones con hipogonadismo, y que son restablecidas con el tratamiento sustitutivo con testosterona. En hombres con función gonadal normal, la administración intramuscular de testosterona no mostró efectos sobre la frecuencia, intensidad o duración

de las erecciones nocturnas cuando fueron evaluadas mediante la determinación de la circunferencia del pene, pero sí se observó un ligero aumento en la rigidez del pene.

En hombres con función testicular normal, la administración de un antagonista de la hormona liberadora de gonadotrofinas –que resulta en una reducción en los niveles de andrógenos– disminuyó el interés y la actividad sexual. De manera notable, la inyección de dosis relativamente bajas de testosterona contrarrestó estos efectos inhibitorios. Esto indica que la mayoría de los varones tiene más testosterona circulante que la necesaria para mantener una función sexual normal.

Aunque no hay duda de la participación de la testosterona sobre la diferenciación sexual en el desarrollo temprano y la pubertad, aún no es claro cuál es su participación en el inicio de la excitabilidad sexual. Así, en adolescentes, la fracción libre de testosterona en la circulación sanguínea (proporción de testosterona que está disponible para ejercer sus efectos en el organismo) está relacionada directamente con la motivación sexual y no con las etapas de desarrollo puberal. Por el contrario, cuando se hizo un seguimiento por tres años, se observó que el estadio de desarrollo de la pubertad tiene mayor valor predictivo del interés y la conducta sexual que el índice de testosterona libre. Esta aparente contradicción se explica por el efecto diferencial de la testosterona sobre la excitabilidad sexual en los estadios de desarrollo puberal, que involucran cambios en el número y la sensibilidad de los receptores a andrógenos.

Por otra parte, se han observado cambios relacionados con la edad: se sabe que en sujetos envejecidos hay alteraciones en la retroalimentación negativa por testosterona en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Esto disminuye los niveles de hormona luteinizante y, por lo tanto, se reducen los niveles de testosterona y aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales en la sangre. Esto hace que haya menos testosterona libre disponible y que surja la posibilidad de que la sensibilidad de los receptores a andrógenos disminuya. También se observó una disminución de erecciones nocturnas que se relaciona con la edad avanzada. Estos datos sugieren que la pérdida de excitabilidad sexual relacionada con el envejecimiento está dada por alte-



raciones de un mecanismo central dependiente de la testosterona.

Al analizar la relación entre hormonas sexuales, disfunción eréctil e impulso o deseo sexual en hombres de entre 40 y 79 años de edad, mediante una serie de preguntas de un instrumento (*Brief Male Sexual Function Inventory*), se observó que niveles más altos de testosterona total y testosterona libre estaban relacionados con una calificación mayor en el apartado de función eréctil, y que los altos niveles de testosterona libre también se relacionaron con una mayor puntuación en el apartado de impulso sexual. Se observó también que la edad avanzada estuvo relacionada con una disminución de testosterona libre y de la función sexual. Al ajustar por edad, sólo se mantuvo la relación entre la testosterona total y la función eréctil. Sin embargo, ciertas comorbilidades que se consideran factores de riesgo para la disfunción eréctil (diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria y tabaquismo) no modificaron las asociaciones entre los niveles de andrógenos y las evaluaciones de función sexual. Otros estudios coinciden con éste en que la disminución de la testosterona libre se relaciona con la edad avanzada y tiene una estrecha correlación con la disfunción eréctil.



● Efecto de los estrógenos en la sexualidad masculina

El hecho antes señalado de que el tratamiento de remplazo con testosterona mejora la función sexual de los pacientes ha hecho pensar que la disfunción sexual en los hombres con hipogonadismo se debe a la deficiencia de andrógenos. Esta idea coincide con la creencia generalizada de que la función sexual masculina está determinada por los andrógenos, sin considerar que éstos se metabolizan.

Aproximadamente, 80% de los estrógenos circulantes en el hombre derivan de la aromatización de la testosterona, de tal manera que la disminución en los niveles de testosterona en suero se asocia con una disminución en los niveles de estradiol. A pesar de esto, prácticamente se ha desdeñado el papel potencial que puede tener la deficiencia de estrógenos.

Los receptores a estrógenos, a través de los cuales se ejercen sus efectos hormonales, están ampliamente

80% de los estrógenos circulantes en el hombre derivan de la aromatización de la testosterona, de tal manera que la disminución en los niveles de testosterona en suero se asocia con una disminución en los niveles de estradiol



distribuidos en el organismo. En el cerebro, estos receptores se observan, entre otros sitios, en las regiones que participan en el control de la conducta sexual masculina (área preóptica media, amígdala medial, núcleo de la base de la *stria terminalis*).

También se ha propuesto que algunos de los efectos de la testosterona sobre el interés y la excitabilidad sexual pudieran estar mediados por su aromatización a estradiol. Así, la administración de un inhibidor de la aromatización reduce la libido y la función eréctil, lo cual sugiere que estos procesos dependen de andrógenos y de estrógenos. Además, en varones, el deseo sexual disminuye en paralelo con la reducción en los niveles séricos de estradiol.

En pacientes con cáncer de próstata que están en terapia hormonal con estrógenos, se ha observado que tienen una mayor actividad sexual que los pacientes castrados que no reciben tratamiento con estrógenos. Las evidencias también señalan que aquellos pacientes que tenían una vida sexual activa antes del tratamiento tienen después una mayor actividad que los que ya no eran sexualmente activos. La edad, al igual que en el caso de los andrógenos, también influye en el efecto de los estrógenos sobre la sexualidad masculina.

Se requerirían estudios más profundos y cuidadosos para determinar de qué manera los estrógenos afectan la libido de los pacientes con cáncer de próstata. Tal vez sería interesante explorar si estos pacientes conti-

núan su actividad sexual en ausencia de erecciones, lo cual indicaría su interés sexual aun cuando la falta de erección imposibilite el coito.

En pacientes con cáncer de próstata que reciben monoterapia con antiandrógenos, se ha observado que mantienen un mayor interés sexual que los pacientes castrados que no reciben este tratamiento. Se ha sugerido que este efecto puede deberse a que la ocupación del receptor a andrógenos hace que haya altos niveles de testosterona en la circulación, la cual se aromatiza y eleva los niveles circulantes de estrógenos. Estos hallazgos permiten confirmar la complejidad de estudiar el efecto de las hormonas sobre la conducta sexual en humanos. Esta complejidad se deriva, por un lado, de la influencia de un sinnúmero de factores medioambientales, socioculturales y psicológicos que constituyen variables que no siempre se pueden controlar y, por el otro, de las limitaciones éticas, tecnológicas y metodológicas propias de los estudios con humanos.

Conclusiones

En estudios con animales de experimentación se ha demostrado la importancia de la aromatización de la testosterona y de las acciones de esteroides con efectos estrogénicos en la regulación de la conducta sexual masculina. Las evidencias muestran que la teo-

ría de la aromatización, cuya validez se ha demostrado en modelos animales, podría ser aplicable también para el humano, pues el tratamiento con estrógenos en varones que presentan condiciones asociadas a bajos niveles de hormonas sexuales favorece el interés y la excitación sexuales.

Martha Verónica Oropeza Blando es maestra en Ciencias (Biología de la Reproducción) e investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Inicialmente realizó estudios sobre la regulación hormonal de la reproducción en modelos animales a nivel tanto central (conducta sexual) como periférico (contractilidad del músculo liso uterino y del conducto deferente). Ha estudiado la regulación del tono vascular y de la bronco constricción por hormonas esteroides sexuales, en condiciones como la diabetes y el asma.
marthaverano@yahoo.com

Gabriela Morali de la Brena es doctora en Ciencias (Biología) e investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ha realizado investigaciones sobre la regulación hormonal de la conducta sexual femenina y masculina en la rata mediante el análisis del papel funcional del metabolismo de los andrógenos en sus acciones sobre esta conducta, así como sobre la descripción y la regulación hormonal de los componentes motores y autónomos de la conducta sexual masculina en diversas especies de animales de experimentación. Actualmente estudia los efectos neuroprotectores de algunas hormonas en modelos experimentales de isquemia cerebral y sus mecanismos de acción. Perteneció al SNI desde 1984, en forma ininterrumpida.
gmorali@hotmail.com

Lecturas recomendadas

- Bancroft, J. (2005), "The endocrinology of sexual arousal", *Journal of Endocrinology*, 186:411-427.
- Beyer, C. (1977), "Factores biológicos en la sexualidad humana", en J. M. Malacara, M. García Viveros y C. Valverde (eds.), *Fundamentos de Endocrinología Clínica*, México, La Prensa Médica Mexicana, pp. 217-221.
- Finkelstein, J. S., L. Hang, S. M. Burnett Bowie, et al. (2013), "Gonadal steroids and body composition, strength and sexual function in men", *New England Journal of Medicine*, 369:1011-1022.
- Gades, N. M., D. J. Jacobson, M. E. McGree, et al. (2008), "The associations between serum sex hormones, erectile function, and sex drive: The Olmsted County study of urinary symptoms and health status among men", *Journal of Sex Medicine*, 5:2209-2220.
- McDonald, P., C. Beyer, F. Newton, et al. (1970), "Failure of 5alpha-dihydrotestosterone to initiate sexual behaviour in the castrated male rat", *Nature*, 227(5261): 964-965.
- Moralí, G (1998), "Regulación hormonal de la conducta sexual masculina", en J. Velázquez Moctezuma (ed.), *Biología de la reproducción*, México, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, pp. 399-417.
- Moralí, G., M. V. Oropeza, A. E. Lemus y G. Pérez Palacios (1994), "Mechanisms regulating male sexual behavior in the rat: Role of 3alpha- and 3beta-androstanediols", *Biology of Reproduction*, 51:562-571.
- Pérez Palacios, G., K. Larsson y C. Beyer (1975), "Biological significance of the metabolism of androgens in the central nervous system", *Journal of Steroid Biochemistry*, 6:999-1006.
- Wibowo, E. y R. J. Wassersug (2013), "The effect of estrogen on the sexual interest of castrated males: Implications to prostate cancer patients on androgen-deprivation therapy", *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 87:224-238.