

11281  
19  
20)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EFFECTO DEL TRATAMIENTO PRENATAL CON  
ANDROGENOS Y ANTIANDROGENOS SOBRE LA  
ACTIVIDAD EEG DE RATAS MACHOS Y HEMBRAS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS  
BIOMEDICAS (FISIOLOGIA)**  
P R E S E N T A :  
**JORGE JUAREZ GONZALEZ**

DIRECTORA: DRA. MARIA CORSI CABRERA

SINODALES: DR. AUGUSTO FERNANDEZ GUARDIOLA  
DR. ROBERTO PRADO ALCALA  
DRA. MARIA CORSI CABRERA  
DR. DIETER MASCHER GRAMLICH  
DR. MIGUEL CERVANTES ALFARO  
DR. LEON CINTRA McGLONE  
DR. CARLOS VALVERDE RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.,

ABRIL DE 1994

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Sueño de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

El presente trabajo fue apoyado parcialmente por el Programa de Apoyo a las Divisiones de Estudios de Posgrado de la UNAM (PADEP). Clave del proyecto DMED9205.

Este trabajo está dedicado a la M U J E R

Ese maravilloso ser, gracias a quién,

la razón se exime

el placer se enaltece

y la emoción adquiere

un sentido sublime.

\*\*\* AGRADECIMIENTOS \*\*\*

A la Dra. María Corsi-Cabrera, porque con su invaluable apoyo y colaboración fue posible la realización de este trabajo y porque su personalidad científica hizo que el trabajo fuera más enriquecedor y placentero.

A la Psicóloga Yolanda del Rio, al M.V.Z. Abraham Roldán, Margarita Ponce de León y al Psicólogo Enrique Ugalde por su estrecha colaboración en la fase experimental del trabajo.

A la Mtra. Consuelo Arce por su ayuda y apoyo incondicional durante el desarrollo del presente trabajo.

Al Mtro. Miguel A. Guevara por el apoyo técnico en el trabajo de cómputo y análisis estadístico de los datos, así como al Ingeniero Eduardo Molina por su ayuda técnica.

A mis compañeros de trabajo: Julieta Ramos, Silvia Solís, Irma Lorenzo, Enrique Pérez Garci, Genaro Trías y María Wendy García, por su apoyo y por compartir conmigo su tiempo y amistad.

A las siguientes personas que nos brindaron su apoyo al proporcionarnos sustancias y parte del equipo utilizado en el proyecto: Dr. Anders Agmo, Dr. Roberto Prado Alcalá, Dra. Gabriela Morali, Dr. Alonso Fernández-Guasti, Dr. Horacio Merchant, Mtro. David Velázquez.

A los miembros del comité de evaluación del proyecto de tesis: Dr. Roberto Prado, Dr. Dieter Mascher y Dr. Miguel Cervantes, por sus valiosos comentarios durante el desarrollo y versión final del presente trabajo.

A los doctores: Augusto Fernández Guardiola, Carlos Valverde Rodríguez y Leon Cintra McGlone, por sus valiosos comentarios que ayudaron a conformar la versión final del presente trabajo.

Al señor José Vargas, a la señora Juana Muñoz y en general a todo el personal del bioterio de la Facultad de Psicología por su ayuda técnica.

A Schering Mexicana S.A. por la donación del acetato de ciproterona.

AGRADECIMIENTOS (Cont.)

A la Facultad de Psicología de la UNAM y en especial al Laboratorio de Sueño de la División de Estudios de Posgrado de la misma, por las facilidades brindadas en la realización del presente trabajo a lo largo de cuatro años.

Al Dr. Carlos Guzmán-Flores por las facilidades que me brindó en la realización conjunta de mis actividades de investigación en su laboratorio y las del presente trabajo.

Al Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, Institución a la cual pertenezco y en la que he desarrollado la mayor parte de mi vida académica.

\*\*\*\*\*

Quiero agradecer y hacer un reconocimiento muy especial a mi madre, esposa e hijos por su apoyo incondicional, por la paciencia que han tenido y por compartir conmigo, en las buenas y en las malas, todos los momentos de mi vida personal y profesional.

De la misma manera quiero agradecer a mis hermanos, cuñados y sobrinos todo su apoyo y su actitud inviolable de unión familiar sobre la que se sustenta cada uno de los logros personales y en este caso, del mío en particular.

## INDICE

Resumen	
Abstract	
I. Consideraciones históricas	1
II. Introducción	6
Diferencias sexuales en conducta	6
Dimorfismo sexual en el sistema nervioso central	8
Acción hormonal en el sistema nervioso central	12
Asimetría interhemisférica	20
Diferencias sexuales en la actividad electroencefalográfica (EEG)	21
Hipótesis y objetivos	23
III. Material y Método	26
Experimento 1. Diferencias sexuales en la actividad EEG	26
Sujetos	26
Procedimiento de implantación de electrodos	26
Registro y análisis de datos	27
Experimento 2. Efecto del tratamiento hormonal prenatal sobre las diferencias sexuales en la actividad EEG.	28
Sujetos y tratamiento prenatal	28
Implantación, registro y análisis de datos (experimento 2)	29
Análisis conductual	30
Valoración de la citología vaginal	31

<b>IV. Resultados</b>	<b>32</b>
<b>Correlación interhemisférica</b>	<b>32</b>
Estabilidad entre los días de registro	32
Diferencias sexuales (análisis intragrupos)	33
Diferencias sexuales y de tratamiento (análisis entre grupos)	36
Aceite vs testosterona	36
Aceite vs acetato de ciproterona	38
Testosterona vs acetato de ciproterona	40
<b>Potencia absoluta</b>	<b>40</b>
Estabilidad entre los días de registro	40
Análisis intragrupos	42
Diferencias sexuales y de tratamiento (análisis entre grupos)	45
Aceite vs testosterona	45
Aceite vs acetato de ciproterona	45
<b>Potencia relativa</b>	<b>48</b>
Estabilidad entre los días de registro	48
Diferencias sexuales (análisis intragrupos)	50
Diferencias sexuales y de tratamiento (análisis entre grupos)	52
Aceite vs testosterona	52
Aceite vs acetato de ciproterona	54
<b>Distancia ano-genital</b>	<b>58</b>
Aceite vs testosterona	58
Aceite vs acetato de ciproterona	59
Testosterona vs acetato de ciproterona	61
<b>Peso corporal</b>	<b>62</b>
Aceite vs testosterona	62



Aceite vs acetato de ciproterona	62
Testosterona vs acetato de ciproterona	63
Fenotipo	65
Tratamiento con testosterona	65
Tratamiento con acetato de ciproterona	66
Datos cualitativos de la conducta sexual	67
Machos	68
Aceite	68
Testosterona	68
Acetato de ciproterona	69
Hembras	69
Aceite	69
Testosterona	69
Acetato de ciproterona	70
V. Discusión	71
VI. Apéndice (Tablas)	107
Referencias	116

## RESUMEN

La exposición perinatal a los andrógenos produce cambios en el cerebro, en la conducta y en el fenotipo de la rata hembra, sin embargo no se han descrito efectos sobre la actividad EEG. El objetivo del presente estudio fue investigar la influencia prenatal de los andrógenos y antagonistas androgénicos sobre las diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata.

Ratas Wistar mantenidas con un ciclo de luz y oscuridad de 12x12 h fueron tratadas con: 0.1 ml de aceite de maíz, 2 mg de propionato de testosterona o 10 mg de acetato de ciproterona, del día 14 al 19 de gestación. A los 90 días de edad, los sujetos prenatalmente tratados fueron implantados con electrodos para el registro monopolar de la actividad EEG de la corteza parietal izquierda y derecha. Se capturaron 10 muestras libres de artefactos de 2.048 seg cada una, con una tasa de muestreo de 125 Hz, para cada sujeto en tres días. Mediante la transformación rápida de Fourier se obtuvo la potencia absoluta (PA) de las bandas: delta (1.5-3.4), theta (3.4-7.3), alfa1 (7.3-9.3), alfa2 (9.8-12.2), beta1 (12.7-17.6), beta2 (17.6-25.9) y la banda total (1.5-25.9 Hz). Se calculó la potencia relativa (PR) de cada una de las bandas ( $100\% = \text{potencia total}$ ) y la correlación interhemisférica (CI) se obtuvo mediante el coeficiente producto momento de Pearson.

Se encontraron diferencias sexuales en el grupo tratado con aceite (C): la CI de delta (DE), theta (TH), alfa1 (A1) y la banda total (TO) fue mayor en los machos; la PR de DE fue mayor en las hembras y la PR de theta mayor en los machos. Estas diferencias sexuales fueron eliminadas en el grupo tratado con testosterona (T). La T produjo un incremento en la CI de todas las bandas, excepto de beta1 (B1) y beta2 (B2). El incremento de la CI en TH, alfa2 (A2) y TO con la T fue significativo sólo en las hembras. No hubo diferencias sexuales en la PA, pero el tratamiento con T produjo un incremento en la PA de todas las bandas, excepto de B2, en la cual se observó el efecto contrario. Las diferencias sexuales observadas en la CI del grupo C se eliminaron sólo en A1 con el tratamiento de acetato de ciproterona (AC). El AC produjo un mayor número de diferencias sexuales en la PR y en la PA, ausentes en el grupo C e indujo mayor PA en la región parietal derecha que en la izquierda en todas las bandas, excepto en B1 y B2. El tratamiento con AC independientemente del sexo, incrementó la CI, pero este efecto fue más atenuado que con el tratamiento con T.

La T incrementó la distancia ano-genital (DAG) principalmente en las hembras y el AC decrementó la DAG en los machos, pero la incrementó en las hembras. El peso corporal fue mayor en los sujetos de los grupos tratados con T y AC pero este efecto fue más pronunciado con el AC.

Se apoya la existencia de diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata y se sugiere que estas diferencias dependen, al menos parcialmente, de mecanismos organizadores durante la etapa prenatal de diferenciación sexual en la rata.

## ABSTRACT

The organizing function of sex hormones during the perinatal period in the rat, has been established play an important role in sexual differentiation of the brain. Perinatal androgen exposure produces phenotypic, behavioral and brain changes in the female rat, however changes on EEG activity have not been previously reported. In the present study we were concerned to investigate the influence of prenatal androgens and anti-androgens on the sex differences in the EEG activity of the rat.

Wistar rats maintained under standard laboratory conditions on a 12-12 h light dark cycle were treated with either 0.1 ml of corn oil, 2 mg of testosterone propionate or 10 mg of ciproterone acetate on days 14 to 19 of pregnancy. At 90 days of age, prenatal treated rats were implanted with electrodes in left and right parietal cortex for monopolar EEG activity recording. Ten artifact free samples of EEG activity, 2.048 sec each, were randomly captured on a PC computer at a sampling rate of 125 Hz to each subject in three days. Absolute power densities (AP) were obtained by means of Fourier transformed for the following broad bands: delta (1.5-3.4), theta (3.4-7.3), alpha1 (7.3-9.3), alpha2 (9.8-12.2), beta1 (12.7-17.6), beta2 (17.6-25.9), and for the full band (1.5-25.9 Hz). Relative power (RP) was calculated (100% = full band power). Interhemispheric correlation was obtained by means of Pearson product-moment coefficient.

The oil group showed significant sex differences: Interhemispheric correlation (IC) of delta (DE), theta (TH) and alpha1 (A1) bands and the full band (TO) were higher in males than females. The relative power of DE was higher in females and RP of TH was higher in males. These sex differences were eliminated in the testosterone (T) group. Testosterone produced an increase of the IC of all the EEG bands except of beta1 (B1) and beta2 (B2). Sex by treatment interaction showed that the increase induced by T on TH, alpha2 (A2) and TO was significant only in females. There have not sex differences on absolute power but T treatment produced an increase of all bands except of B2 in which the effect was contrary. The IC sex differences observed in the oil group were eliminated only in A1 by the ciproterone acetate (CA) treatment. CA produced sex differences in the PR and in the PA, which were absent in the oil group, and induced higher PA in the right than in the left parietal region of all bands except in B1 and B2. The CA treatment regardless sex, increased the IC, but this effect was weaker than with the T treatment. Testosterone increased the ano-genital distance (AGD) mainly in females and CA decreased the AGD in males but increased the AGD in females. The body weight was increased with T and CA treatments but the effect was higher in CA group.

These results extend the sex differences of the brain to EEG activity and suggest that these differences depend, at least partially, on organizational mechanisms during the prenatal period of sexual differentiation in the rat.

## CONSIDERACIONES HISTORICAS

### Diferencias sexuales en el cerebro humano.

La inquietud por encontrar diferencias en el cerebro o funciones superiores entre el hombre y la mujer se remonta a épocas antiguas, Swaab y Hofman (1984) en una revisión histórica refieren los siguientes datos: Hipócrates (460-377 A. C.) establecía que el hombre y la mujer se volvían "animados" a los 30 y 42 días de gestación respectivamente. Tomás de Aquino (1225-1274) adoptó este punto de vista sin hacer explícitas las diferencias sexuales, sin embargo, la justificación para creer que el feto femenino se vuelve "animado" en un estado posterior al del hombre puede ser deducida de su opinión de que la mujer es una "mas occasionatus" (un hombre que no ha alcanzado su destino final). Demócrito ( $\pm$  420 A. C.) consideraba que la diferenciación de los sexos dependía de si la semilla del padre o de la madre era preponderante sobre la otra, Anaxagoras ( $\pm$  500 A. C.) por su parte proponía que el semen del testículo derecho producía críos machos, mientras que el semen del testículo izquierdo generaba hembras. Empèdocles ( $\pm$  460 A. C.) postulaba que un útero caliente producía machos y que un útero frío hembras. Actualmente se conoce que la temperatura de incubación de los huevos en algunas especies de anfibios afecta la diferenciación sexual, sin embargo, temperaturas más altas dan por resultado mayor producción de hembras (Mrosovsky, 1982), lo cual tiene un sentido opuesto a la opinión anterior.

El interés por el estudio sistemático de las diferencias sexuales

se incrementó en el siglo XIX y no fue hasta el presente siglo cuando se puso mayor atención al origen de los posibles mecanismos involucrados en estas diferencias con los estudios experimentales con animales. La creencia de que la diferenciación sexual de los órganos reproductivos podría deberse a la influencia de hormonas fue planteado por Bouin y Ancel (1903) (citado en Swaab y Hofman, 1984). Uno de los primeros estudios que condujeron a la hipótesis de que los andrógenos prenatales organizan el patrón de conducta masculina es el de Phoenix y cols. (1959), donde se describen efectos no solo en la conducta típicamente masculina sino también en la conducta sexual femenina.

En su revisión histórica, Swaab y Hofman (1984) describen que la literatura sobre diferencias sexuales macroscópicas en el cerebro humano, ha sido un tema de discusión, así Meynert (1867) (citado en Swaab y Hofman, 1984), describió que en el hombre en contraste con la mujer, existe mayor cantidad de masa cerebral hacia delante del surco central que hacia atrás, lo cual fue criticado por otros anatomistas como Snell (1891) y Mall (1909) (ambos citados en Swaab y Hofman, 1984), quienes tomaban en cuenta la edad y talla corporal como medidas más importantes relacionadas con la forma y tamaño cerebral. Desde 1880, Crichton-Browne (citado en Swaab y Hofman, 1984), describió que "la tendencia a la simetría en las dos mitades del cerebro es más pronunciada en la mujer que en el hombre".

Desde la mitad del siglo pasado es conocida la diferencia sexual en el peso absoluto cerebral desde el nacimiento; aunque, en promedio, los varones neonatos tienen el cerebro más grande

que las mujeres, también son evidentes las diferencias en el peso y la estatura. De esta manera se ha considerado que las diferencias en el peso cerebral son simplemente el resultado de diferencias en la talla corporal. El dimorfismo sexual en peso cerebral y circunferencia de la cabeza también está presente en los adultos, representado por menor peso del cerebro y menor circunferencia cerebral en las mujeres. Estas diferencias sexuales, tal y como lo comentan Swaab y Hofman, ha dado lugar a reacciones vehementes y emocionales asociadas a establecer relaciones entre el tamaño cerebral y capacidad intelectual. En relación a lo anterior quiero describir al pie de la letra dos citas reportadas por Swaab y Hofman (1984) que considero pueden no tener ningún valor científico si tomamos en cuenta las deducciones que se hacen en cada caso, pero sí un valor histórico y psicológico:

" María Montessori (1913), en su libro *Pedagogical Anthropology* escribe: "(...) Manouvrier compara el cerebro con la masa del cuerpo como un todo, deduce de ello "el índice de masa sexual" y calcula cuanto cerebro perdería el hombre si fuera reducido a una masa con los límites femeninos. (...) Como consecuencia, el volumen del cerebro de la mujer es superior al del hombre. Esta es una superioridad antropológica, la cual es además, puesta en evidencia en la forma más perfecta del cráneo, ya que la mujer tiene una frente completamente vertical y no mantiene vestigios de arcos supraorbitarios (características de superioridad en las especies). De esta manera, existe una contradicción entre las condiciones sociales y antropológicas: la mujer, que desde el punto de vista antropológico tendría el cráneo de una raza casi superior, continúa siendo relegada a una incuestionable inferioridad social". Por otra parte, Röse (1905), después de estudiar a un grupo de profesores y soldados alemanes concluyó: "Los profesores tienen cabezas considerablemente más grandes que los oficiales...". Bayerthal (1911), basándose en estas observaciones, enfatizó: "Uno puede convertirse por lo menos en un profesor ordinario de cirugía y obstetricia con una circunferencia mínima de 52-53 cm, pero con una

circunferencia menor a 52 cm, no se puede esperar una ejecución intelectual de importancia, mientras que por debajo de los 50.5 cm, no es posible esperar una inteligencia normal". Adicionalmente enfatizó: "No tenemos que preguntar por la circunferencia de la cabeza de una mujer genio, ya que no existe".

En los últimos años, los estudios han sido menos antropométricos y se han orientado más al estudio de diferencias sexuales estructurales, ultraestructurales y funcionales en el sistema nervioso central. Swaab, Fliers y Partinam (citado en Swaab y Hofman, 1984 como observaciones no publicadas), encontraron diferencias sexuales en el diámetro rostro-caudal del núcleo supraquiasmático en el cerebro humano, el cual contiene neuronas vasopresinérgicas presentes desde el nacimiento. El diámetro del núcleo en la mujer fue 43% más grande que en el hombre, sin embargo el área máxima cubierta por células vasopresinérgicas en la parte media de este núcleo fue 35% más pequeña en la mujer. Con lo cual el volumen, densidad celular y número total de células en el núcleo supraquiasmático parecen ser virtualmente idénticas en ambos sexos, de esta manera las diferencias son básicamente de forma. Sin embargo, existe evidencia de que en algunos casos las diferencias no radican solo en la morfología, Swaab y Fliers (1985), describieron un núcleo sexualmente dimórfico en el área preóptica del hipotálamo que además de ser más grande en el hombre, contiene un mayor número de células en comparación con la mujer. El cuerpo calloso es otra estructura que se ha estudiado por sus características sexualmente dimórficas en el humano, en estos estudios es consistente el hallazgo de una mayor área en la región caudal

(esplenio) del cuerpo calloso de las mujeres en comparación con el de los hombres (de Lacoste-Utamsing and Holloway, 1982; Clarke y cols., 1989).

El uso de modelos animales es actualmente una herramienta muy útil en el estudio sobre diferencias sexuales en el sistema nervioso central y es evidente que cada vez se contará con mayor número de elementos que ayuden a comprender de una manera integral las características anatómicas y los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a las diferencias entre los sexos.



## INTRODUCCION

En la diferenciación sexual de los mamíferos están involucrados diversos aspectos anatómicos, fisiológicos y conductuales que incluyen: diferencias morfológicas de las características sexuales primarias y secundarias, diferencias conductuales reproductivas y no reproductivas, diferencias fisiológicas propias y ajenas a las relacionadas con la actividad reproductiva y diferencias estructurales y ultraestructurales a nivel del sistema nervioso central (SNC).

### DIFERENCIAS SEXUALES EN CONDUCTA.

El dimorfismo sexual, tanto en la conducta reproductiva, como en las características morfológicas sexuales primarias y secundarias de los mamíferos han sido ampliamente descritas y estudiadas, por lo cual no serán revisadas en el presente trabajo. Existen conductas no asociadas a la reproducción que no presentan un dimorfismo sexual obvio y que han sido estudiadas experimentalmente.

En pruebas de campo abierto, aproximadamente a partir de los 50 días de edad, las ratas hembras ambulan más y defecan menos que los machos, lo cual se ha interpretado como un signo de menor respuesta emocional que los sujetos con mayor defecación y baja actividad (Goy y McEwen, 1980; Kennett y cols., 1986), sin embargo se ha encontrado que ante situaciones de estrés, conforme transcurren pruebas sucesivas, las ratas machos se adaptan más rápidamente, aunque en la primera prueba respondan con un mayor índice de conducta emocional en comparación con las hembras

(Kennett y cols., 1986).

En pruebas de ansiedad, en ratas, se han encontrado diferencias dependientes del sexo de los sujetos: a) en una prueba de interacción social, en la cual se considera que un mayor grado de interacción implica menor ansiedad, las hembras presentan menor grado de interacción social, el cual no se incrementa conforme la situación se va haciendo más familiar; b) en una prueba de laberinto elevado, las hembras presentan menor aversión a los brazos abiertos del laberinto que a los brazos cerrados, en comparación con los machos; c) en la prueba de conflicto de Vogel, en la cual se castiga la conducta de beber con un choque eléctrico, las hembras beben menos que los machos cuando esta conducta es castigada (Johnston y File, 1991).

El juego también es una conducta sexualmente dimórfica, en la rata (Olioff y Stewart, 1978) y en los primates (Goy y Phoenix, 1971; Sackett, 1974; Goy y cols., 1988; Bernal y Cols., 1989). Los machos juegan más y emiten más juego rudo que las hembras, lo cual puede ser alterado cuando se afecta con hormonas sexuales, el período crítico de diferenciación sexual (Olioff y Stewart, 1978; Goy y McEwen, 1980; Goy y cols., 1988).

La preferencia por diferentes sabores también varía entre sexos: la ratas hembras a diferencia de los machos beben mayor cantidad de sacarina (McGivern y cols., 1984) y también presentan una gran preferencia por soluciones saladas en comparación con los machos (Krecek y cols., 1972), esta diferencia es eliminada con el tratamiento de testosterona a las hembras en la etapa inmediata postnatal.

Estas y otras conductas como son la reactividad a un choque

elèctrico, la regulaciòn de ingesta de alimento y peso corporal, el aprendizaje y la ejecuciòn de tareas, así como la respuesta al daño cerebral tambièn son sexualmente dimòrficas y suceptibles de ser afectadas por el tratamiento hormonal en diferentes etapas del desarrollo (para revisiòn ver Goy y McEwen, 1980).

#### DIMORFISMO SEXUAL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La diferenciación sexual tambièn incluye diferencias morfológicas en el SNC reportadas en varias especies de mamíferos. Esas diferencias pueden ser consideradas en tres categorías: 1) diferencias ultraestructurales en organelos celulares o sinápticos, 2) diferencias en la organización sináptica o dendrítica, y 3) diferencias en el volumen de grupos celulares específicos (MacLusky y Naftolin, 1981).

ASPECTOS ANATOMICOS. Se ha descrito dimorfismo sexual en el tamaño nuclear de varias regiones del hipotálamo de la rata (Pfaff, 1966; Dörner y Staudt, 1968), así como en amígdala central y medial (Staudt y Dörner, 1976), lo cual se encontró estar bajo la influencia de hormonas sexuales en la etapa neonatal.

En el humano se ha descrito dimorfismo sexual en la región posterior (esplenio) del cuerpo calloso (CC), en la cual el área promedio es más grande en las mujeres a diferencia de los hombres. Estas diferencias sexuales no se presentaron en el largo total del CC ni en el área total del mismo, sin embargo, esta última es más grande en las mujeres en relación a su peso cerebral, además la superficie total del CC se correlaciona con el ancho del esplenio en las mujeres pero no en los hombres (de

Lacoste-Utamsing and Holloway, 1982). El índice de bulbosidad del esplenio que considera la relación entre el grosor máximo y mínimo de diferentes segmentos de esta región, también es ligera pero significativamente mayor en las mujeres, en cambio, el área media sagital total del CC parece ser mayor en los hombres (Clarke y cols., 1989).

También se ha descrito que el área sagital media del cuerpo calloso de la rata es mayor en el macho que en la hembra, con las diferencias más grandes en las regiones anterior y posterior, lo cual parece ser afectado por hormonas ováricas, ya que si se gonadectomiza a las hembras en los días 8, 12 o 16 de vida postnatal, se incrementa el tamaño del cuerpo calloso en la edad adulta y presenta medidas semejantes a las de los machos controles (Fitch y cols., 1991). El desarrollarse en un ambiente complejo (AC) a diferencia de un ambiente en aislamiento (AI) parece producir efectos sexualmente dimórficos en medidas ultraestructurales del cuerpo calloso: las hembras desarrolladas en un AC presentan mayor número de axones mielinizados que los machos en el mismo AC y que las hembras en AI, en cambio los machos de AC muestran un diámetro mayor de los axones mielinizados que las hembras de AC y los machos de AI (Juraska y Kopcik, 1988). Esta respuesta plástica diferencial dependiente del sexo ante diferentes experiencias medioambientales también se ha encontrado en las células granulares del giro dentado: en este caso, los machos muestran pocas diferencias como respuesta a un medio ambiente diferente, en cambio las hembras sometidas a un AC muestran mayor número de dendritas por neurona que las hembras en un AI. De esta manera, en la condición de aislamiento, los machos

muestran mayor árbol dendrítico que las hembras, pero en el ambiente complejo esta respuesta se invierte (Juraska y col., 1985). Con este mismo diseño del medio ambiente diferencial, se han encontrado diferencias sexuales en las neuronas piramidales del área CA3 del hipocampo que varían dependiendo del segmento del árbol dendrítico analizado y de la condición medioambiental a la que estén sometidos los sujetos (Juraska y col., 1989).

Existe evidencia de dimorfismo sexual en el área preóptica medial de la rata, en la cual existe un núcleo que es significativamente mayor en los machos y al cual se le ha denominado núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica medial. Al parecer esta diferencia es debida a un incremento en el número de células en el macho, más que a una diferencia en el empaquetamiento regional de las mismas (Gorsky y col., 1978, Jacobson y col., 1980; Gorsky, 1984). El dimorfismo sexual en esta región también ha sido reportado en el humano (Swaab y Fliers, 1985). Por otra parte, la estimulación eléctrica del núcleo preóptico medial decrementa la respuesta de lordosis en la rata hembra (Napoli y col., 1972, en Simerly y col., 1984) e incrementa la conducta sexual del macho (Van Dis y Larsson, 1970; Malsbury, 1971; Merari y Ginton, 1975). Greenough y cols. (1977) encontraron que la densidad dendrítica en una región circunscrita del área preóptica dorsomedial del hamster fue ligeramente mayor en los machos que en las hembras. También se han descrito diferencias sexuales en el grosor de la corteza cerebral (Diamond y col., 1981) y en el grosor del hipocampo (Diamond y col., 1983), las cuales serán tratadas con más detalle en el apartado de asimetría interhemisférica.

ASPECTOS BIOQUIMICOS. Se ha descrito mayor actividad de adenilato ciclasa en el hipotálamo de ratas hembras a los 5 días de edad en comparación con los machos y un incremento de esta actividad por estimulación de dopamina sólo en las hembras, lo cual se reporta que puede ser debido a la presencia de estrógenos en el hipotálamo de los machos pero no en las hembras a esta edad (Ani y col., 1980). Se ha descrito que los niveles de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) en el cerebro de ratas hembras son mayores que los de los machos entre los días 10-14 de vida postnatal, pero no en los días 2, 4 y 8 o posteriores al día 14 (16 y 25); la gonadectomía en los machos en el día 1 postnatal, no modifica los niveles de 5-HT, pero en las hembras los reduce significativamente a los 12 días de edad en comparación con las hembras controles (Giulian y col., 1973). Por otra parte, se ha encontrado una mayor densidad de fibras inmunoreactivas a la serotonina en las hembras a diferencia de los machos en el núcleo preóptico medial de la rata (Simerly y col., 1984). El núcleo periventricular anteroventral del área preóptica, que parece estar involucrado en el control de la liberación de gonadotropinas, contiene un mayor número de células y fibras dopaminérgicas en las ratas hembras que en los machos (Simerly y col., 1985). Por otra parte, el contenido total de dopamina del núcleo accumbens (derecho + izquierdo) de la rata, es mayor en el macho que en la hembra (Camp y col., 1984).

La cantidad de receptores a esteroides sexuales en diversas estructuras del cerebro también ha sido motivo de estudio en relación a las diferenciación sexual del SNC. Se ha descrito que

aunque en general, la distribución de receptores es semejante para machos y hembras en el hipotálamo de la rata, existen diferencias cuantitativas en el contenido de receptores en los diferentes núcleos: las ratas hembras gonadectomizadas y posteriormente tratadas con benzoato de estradiol muestran en el núcleo preóptico medial mayor número de receptores a estrógenos que los machos con el mismo tratamiento, sin embargo en este mismo núcleo no se observan diferencias sexuales en los receptores a progesterona. Adicionalmente, tanto el núcleo ventromedial como el periventricular del área preóptica muestran significativamente mayor número de receptores a la progesterona en las hembras en comparación con los machos (Rainbow y col., 1982).

Se han encontrado diferencias sexuales en los sitios de afinidad a esteroides sexuales en regiones del cerebro que aparentemente no están íntimamente relacionadas con la conducta reproductiva, de esta manera, se ha descrito una mayor concentración de receptores a la progesterona en la corteza frontal de la rata hembra a diferencia del macho (Maggi y Zucchi, 1987).

#### ACCION HORMONAL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Se han descrito dos diferentes niveles de acción de las hormonas en el SNC, uno que se relaciona con los efectos que ocurren durante una fase específica del desarrollo organizando el sustrato anatómico y fisiológico de algunos aspectos de conducta y control neuroendócrino. Esta acción organizadora de las hormonas tiende a ser permanente en los mamíferos. Un segundo

nivel de acción hormonal se refiere a la activación de vías neuroendócrinas preexistentes. Estos efectos activadores son facilitadores o permisivos ya que las hormonas por sí mismas no causan la conducta, más bien incrementan la probabilidad de que ocurra ante el estímulo apropiado (McEwen, 1976).

Una vez establecidos los conductos de Muller y de Wolff, el tracto reproductivo de los mamíferos tiene un proceso de diferenciación de un patrón esencialmente femenino a uno masculino por la acción de secreciones gonadales. De manera semejante se ha asumido que el patrón intrínseco del sistema nervioso central está organizado con características propias del sexo homogamético y su diferenciación sexual es determinada de manera importante por la acción de las hormonas producidas por las gónadas (Gorski, 1971).

Las gónadas de algunas especies de vertebrados inferiores, como los peces, retienen cierta potencialidad para producir tejido gonadal del sexo opuesto, con lo cual puede ocurrir conversión sexual en condiciones naturales o después de tratamiento hormonal. En los mamíferos el tejido gonadal es determinado de manera irreversible en la edad temprana, haciendo imposible conversiones sexuales completas (McEwen, 1976).

La hormona considerada como principal responsable de la diferenciación sexual en los mamíferos es la testosterona secretada por los testículos durante una etapa específica del desarrollo que varía con la especie estudiada, a la cual se le ha denominado período crítico de diferenciación sexual. En la rata



los testículos secretan cantidades importantes de esta hormona durante la etapa fetal tardía, prolongándose esta secreción por algunos días posteriores al nacimiento, lo cual representa el período crítico de diferenciación sexual en esta especie. El período de gestación en la rata es alrededor de 22 días y la diferenciación del primordio gonadal en el feto ocurre a los 13.5 días posteriores a la cópula. En ese tiempo los testículos se encuentran más vascularizados y ligeramente más grandes que el ovario (Noumura y col., 1966). Se conoce que los testículos de rata son capaces de secretar testosterona in vitro desde el día 14.5 después de la concepción. A partir de ese día se observa un incremento progresivo en la secreción que alcanza una meseta alrededor del día 18 hasta el día 21 de gestación (Warren y col., 1973). Sin embargo se ha encontrado que los niveles de testosterona en el plasma de fetos machos alcanzan sus niveles más altos en los días 18 y 19, superando ampliamente a los de los fetos hembras (Weisz y Ward, 1980). Esos días en los que el SNC está expuesto a la acción de la testosterona antes del nacimiento es considerado como el período crítico prenatal. Este período coincide con una serie de cambios en el organismo relacionados con la susceptibilidad del cerebro a la acción hormonal, entre ellos: el final de la división celular de las neuronas del hipotálamo y área preóptica entre los días 14 y 17; la aparición de enzimas involucradas en el metabolismo de la testosterona y la aparición e incremento en la concentración de receptores de esteroides (McEwen, 1980).

La diferenciación sexual en la rata involucra dos procesos: desfeminización y masculinización (Beach, 1975; Rhoda y col., 1984), los cuales pueden ser afectados cuando se altera el patrón de secreción hormonal normal durante el periodo crítico. El tratamiento con propionato de testosterona a ratas gestantes durante el periodo crítico prenatal produce en las crías hembras ausencia de apertura del orificio vaginal cuando son adultas y carencia de botones mamilares (Ward y Renz, 1972); el porcentaje de sujetos con estas características varía dependiendo de los días en que ocurra la exposición a la testosterona dentro del periodo crítico perinatal (Hoepfner y Ward, 1988). La distancia ano-genital que en condiciones normales es ampliamente mayor en el macho, se incrementa en las hembras tratadas con testosterona pre y postnatalmente (Ward y Renz, 1972; Hoepfner y Ward, 1988); cuando estas hembras son ovariectomizadas y tratadas con estrógenos en la edad adulta, presentan un menor índice de la conducta de lordosis durante la cópula (Ward y Renz, 1972), lo cual se hace más evidente cuando se combina el tratamiento prenatal de testosterona con el postnatal temprano (Hoepfner y Ward, 1988). Por otra parte, cuando las hembras expuestas prenatalmente a la testosterona son castradas y tratadas con testosterona en la edad adulta y expuestas a una hembra en estro, muestran mayor conducta sexual masculina que las hembras con el mismo tratamiento en la vida adulta pero que no fueron tratadas con testosterona prenatalmente (Ward y Renz, 1972). Estos cambios en la conducta sexual masculina son detectables aún en ratas hembras que se desarrollan en la proximidad de fetos machos en el útero al

parecer debido a la influencia de los niveles endógenos de testosterona de los machos cercanos a través de la circulación placentaria (Clemens y col., 1978).

Se ha descrito que la inducción de estrés a ratas gestantes afecta selectivamente los niveles de testosterona de los fetos machos en los días 18 y 19 de gestación (Ward y Weiz, 1984). El estrés prenatal también feminiza y desmasculiniza la conducta sexual de los machos, decrementando la conducta de cópula y las eyaculaciones e incrementando la lordosis; el estrés postnatal por sí solo no modifica estos parámetros de conducta (Ward, 1972). La conducta sexual es afectada en mayor extensión cuando se combina el estrés prenatal con el aislamiento social antes de la pubertad, aunque ambos tratamientos por sí mismos decrementan la conducta copulatoria de las ratas machos (Dunlap y col., 1978).

El tamaño del núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica de la rata, que es varias veces más grande en el macho, se incrementa significativamente en las hembras con el tratamiento postnatal temprano de testosterona (Gorski y col., 1978). Las diferencias sexuales en el área del cuerpo calloso y en la asimetría del grosor de la corteza cerebral, también son afectadas por las hormonas durante esta etapa crítica del desarrollo, ya que las hembras presentan características masculinas en la edad adulta, si son ovariectomizadas al nacer, en el caso de la corteza (Diamond y col., 1981) o entre los días 8 a 16 de edad postnatal en el caso del cuerpo calloso (Fitch y col., 1991).

De manera contraria, si los sujetos son tratados con antagonistas androgénicos durante el periodo crítico de diferenciación sexual, la desfeminización y masculinización que en condiciones normales ocurriría en los machos, presenta diferentes grados de inhibición (Gladue y Clemens, 1978; Clemens y col., 1978; Perakis y Stylianopoulou, 1985). El tratamiento prenatal con acetato de ciproterona (ACip), esteroide con propiedades antiandrogénicas, en los días 10-22 de gestación produce en los machos adultos, castrados y tratados con estrógenos y progesterona, un incremento en la conducta de lordosis y en el número de veces que son montados por un macho sexualmente activo. Cuando el ACip se administra exclusivamente en la etapa postnatal (días 1-77, cada tercer día), estas conductas no difieren significativamente del grupo control y la combinación de ambos tratamientos, no produce mayores cambios que los encontrados con el tratamiento exclusivamente prenatal (Ward, 1972). De manera semejante, el tratamiento prenatal con flutamida (antiandrógeno no esteroide), en el mismo periodo (días 10-22 de gestación) produce en hembras y machos adultos, gonadectomizados y tratados con estrógenos y progesterona, un mayor índice de conducta femenina, medida a través del cociente de lordosis (frecuencia de lordosis en respuesta a 10 montas/10 montas x 100), en comparación con los sujetos que recibieron el mismo tratamiento en la edad adulta pero sin el tratamiento prenatal con flutamida (Gladue y Clemens, 1978). En la rata hembra, el tratamiento prenatal con ACip en los días 10-22 de gestación, no modifica la frecuencia de la conducta de lordosis

cuando en la edad adulta son gonadectomizadas y tratadas con estrògenos más progesterona, en cambio, si en lugar de estas dos últimas hormonas se trata a las hembras con testosterona, se produce menor conducta masculina (respuesta copulatoria ante una hembra receptiva) que en las hembras controles y que en aquellas tratados con ACip en el período postnatal (días 1-60, cada tercer día) (Ward y Renz, 1972).

Se ha descrito que el tratamiento con ACip, en los días en que se detectan los niveles más altos de testosterona en la etapa prenatal (días 17-19 de gestación), no afecta la conducta femenina en los machos, medida a través del cociente de lordosis, pero sí la conducta masculina, en la cual se observa un decremento significativo de las eyaculaciones asociado a un incremento en la latencia eyaculatoria y el intervalo post-eyaculatorio (Perakis y Stylianopoulou, 1986).

A nivel central se ha encontrado que el ACip administrado a partir del día 16 de gestación y hasta el día 10 postnatal, no afecta el tamaño del núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica en ninguno de los sexos (Döhler y col., 1986). Por otra parte, el núcleo sexualmente dimórfico del tracto olfatorio accesorio de la rata que es más grande en los machos, es afectado cuando se trata a las hembras con ACip en los días 6-20 de vida postnatal, produciendo un incremento en el volumen de este núcleo, parecido al de los machos controles (Collado y col., 1992).

En el humano, no se tiene una evidencia tan clara como en

los animales de los efectos organizadores de las hormonas en el SNC durante la etapa prenatal, sin embargo se cuenta con datos clínicos en los que se puede estudiar este tipo de condiciones. Se conoce que las mujeres que por alguna razón son expuestas a niveles androgénicos anormales en la etapa prenatal, además de presentar masculinización de genitales externos, muestran conducta con tendencia masculina (Ehrhardt y Baker, 1974; Ehrhardt y Meyer-Bahlburg, 1981). Este es el caso de los pacientes con hiperplasia adrenal congénita, en los cuales la corteza suprarrenal secreta deficientemente cortisona y en cambio, produce una gran cantidad de andrógenos desde la vida fetal, masculinizando los genitales externos en las mujeres genéticas. La terapia inmediata postnatal con corticosteroides que suprimen el exceso de andrógenos y la cirugía genital correctiva hacen que estos pacientes tengan una identidad sexual adecuada, sin embargo hay evidencia de que estas mujeres presentan conducta que difiere de la "típicamente femenina". El caso contrario en relación al sexo que es afectado, es el síndrome de insensibilidad androgénica, en el cual los testículos secretan una producción normal de testosterona, pero los tejidos blanco son insensibles a su acción, por lo cual los sujetos nacen con genitales externos en apariencia femeninos, sin útero y un canal vaginal corto. La cirugía y el tratamiento hormonal en el sentido feminizante, es la medida adecuada para estos pacientes que adoptan sin mayores problemas la identidad sexual femenina y en la mayoría de los casos el patrón conductual también es claramente femenino (Ehrhardt y Meyer-Bahlburg, 1981).

#### ASIMETRIA INTERHEMISFERICA.

Se ha descrito que una de las diferencias sexuales del cerebro humano, es el grado de especialización de los dos hemisferios. Esta especialización implica la posibilidad de que algunas funciones puedan estar más asimétricamente organizadas en un sexo a diferencia del otro. Esta posible asimetría no es privativa de los humanos, ya que en la rata, el hipotálamo derecho parece ser más importante en el control de la conducta sexual masculina y el izquierdo en el control de la conducta sexual femenina (Kimura, 1987).

Se han descrito diferencias sexuales en la asimetría del grosor de algunas regiones de la corteza de la rata a los 90 días de edad, en las cuales el hemisferio derecho muestra mayor grosor que el izquierdo en los machos pero no en las hembras. Si estas últimas son ovariectomizadas en el día 1 de vida postnatal, a los 90 días presentan un patrón de asimetría interhemisférica similar al de los machos (Diamond y cols., 1981). En un estudio donde fueron muestreadas diferentes edades entre los 6 y los 876 días de edad para la rata macho y entre los 7 los 390 días para la hembra, fue confirmado el mayor grosor del hemisferio derecho en todas las edades y en la mayoría de las áreas estudiadas en el macho. En contraste, en la hembra se observó que la corteza izquierda presentó una tendencia a ser más gruesa que la derecha, sin embargo sólo el 9% de las medidas fueron estadísticamente significativas (Diamond y col., 1983). En este mismo estudio se encontró que el hipocampo dorsal siguió un patrón semejante al de la corteza en la mayoría de las edades: en el macho, el hipocampo derecho fue en general, significativamente

más grueso que el izquierdo (superficie medida a partir de cortes coronales), en cambio en la hembra se presentó un patrón inverso pero fue significativo solamente a los 90 días de edad. Estas diferencias sexuales en la asimetría del hipocampo, fueron consistentes con los datos descritos por el mismo autor en un trabajo previo (Diamond y col., 1982).

Las lesiones frontales de la corteza derecha, a diferencia de las practicadas en la izquierda, produce hiperactividad conductual y reducción de norepinefrina cortical bilateral en la rata macho, en cambio en la hembra, la lesión en cualquier lado produce la disminución de norepinefrina en ambas cortezas, pero no la hiperactividad conductual (Lipsey y Robinson, 1986).

#### DIFERENCIAS SEXUALES EN LA ACTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRAFICA (EEG).

El registro de la actividad EEG es un parámetro de gran utilidad para estudiar el estado funcional del cerebro y ha sido ampliamente utilizado, tanto a nivel clínico como a nivel experimental, en el estudio de diferentes estados conductuales y diversas patologías. Estos estados conductuales que inherentemente corresponden a un estado fisiológico específico comprenden de manera general los estados de vigilia y sueño; o bien, la ejecución de tareas de alta complejidad para los sujetos, así como diferentes estados conductuales asociados a la conducta emocional.

Se ha encontrado que la activación (reducción de la amplitud del ritmo alfa) del hemisferio izquierdo durante tareas aritméticas mentales es más marcada en hombres que en mujeres



(Glass y col., 1975). También se ha descrito que la asimetría interhemisférica del ritmo alfa está correlacionada significativamente con la ejecución de tareas espaciales imaginarias en hombres de habilidad espacial alta, pero no en los de habilidad espacial baja ni en mujeres (Ray y col., 1981) en Butler, 1984). Durante la ejecución de tareas aritméticas mentales con varios grados de dificultad, se encontró asimetría del ritmo alfa durante las tareas más difíciles en el hombre, en cambio en la mujer, la asimetría se presentó durante las tareas más fáciles (Earle and Pickus, 1982; en Butler, 1984).

Estudiando zonas homólogas del cerebro, en humanos, se han descrito diferencias sexuales en la coherencia y la correlación interhemisféricas de la actividad electroencefalográfica, coincidiendo en valores significativamente más altos para las mujeres (Beaumont y col., 1978; Flor-Henry y col., 1987; Corsi-Cabrera y col., 1989a). Durante el desempeño de tareas cognitivas también se han observado diferencias sexuales en la correlación interhemisférica (Corsi-Cabrera y col., 1989a), así como en el índice de asimetría de la potencia de la banda de frecuencia de alfa (Beaumont y col., 1978). Estos estudios están orientados al análisis de la coherencia y la correlación de la actividad electroencefalográfica entre diferentes zonas corticales como un índice de su relación funcional; algunos de ellos tienen una orientación clínica donde se comparan sujetos normales con sujetos que presentan diversos padecimientos de tipo neurológico o psiquiátrico (Grindel, 1982), en otros casos se analizan las diferencias en la coherencia o correlación de la

actividad EEG entre diferentes estados de conciencia (Corsi-Cabrera y col., 1987; Grindel, 1982), durante la ejecución de diversas tareas cognoscitivas (Beaumont y col., 1978; Corsi-Cabrera y col., 1988b, 1989a) o los cambios que ocurren durante la estimulación sensorial (Harmony y col., 1973). Por otra parte, hasta donde sabemos, no hay datos publicados sobre correlación interhemisférica en animales, ni en general, ni en particular sobre diferencias sexuales en este parámetro del EEG. Lo cual, en caso de existir, extendería el dimorfismo sexual a la actividad EEG en animales y sería de utilidad como modelo experimental en el estudio de los mecanismos neurofisiológicos y medioambientales subyacentes a este fenómeno sexualmente dimórfico.

#### HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

Con base en los datos anteriores y considerando que la acción organizadora de las hormonas sexuales es capaz de inducir cambios anatómicos y funcionales en el sistema nervioso central de la rata, que pudieran reflejarse en la actividad EEG, en el presente trabajo se plantearon los siguientes objetivos: investigar posibles diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata adulta. En caso de existir, se planteó la hipótesis de que estas diferencias podrían ser organizadas, al menos parcialmente, o facilitadas durante la etapa prenatal de diferenciación sexual, lo cual sería apoyado si el tratamiento con hormonas sexuales o sus antagonistas, en esta etapa, modificara en forma significativa las diferencias sexuales de la actividad EEG. Si consideramos, como ha sido descrito, que el

tratamiento perinatal con testosterona causa desfeminización y masculinización en las hembras, se planteó que éstas serían las principalmente afectadas con este tratamiento, minimizándose las diferencias sexuales en el sentido de que las características de la actividad EEG de estas hembras difirieran de las controles, aproximándose a los valores de los machos. En el caso contrario, al tratar a los sujetos, durante esta misma etapa, con un antagonista androgènico como es el acetato de ciproterona, se planteó que los efectos dependerían de las siguientes consideraciones asociadas a las características de la actividad de este esteroide: Por una parte se conoce que la testosterona es capaz de metabolizarse a estrògenos y a  $5\alpha$ -dihidrotestosterona ( $5\alpha$ -DHT), los cuales tienen una acción fisiológica importante en el proceso de diferenciación sexual. Por otra parte, se ha descrito que el acetato de ciproterona produce una inhibición selectiva de la acción de  $5\alpha$ -DHT pero aparentemente no de estrògenos (King y Mainwaring, 1974). De esta manera, los efectos del ACip sobre las diferencias sexuales en la actividad EEG dependerían del grado de participación de estos metabolitos en la posible organización de los mecanismos involucrados en estas diferencias. Dada la inhibición selectiva de  $5\alpha$ -DHT por el ACip, se podría esperar que las diferencias sexuales también se redujeran, como fue planteado para el tratamiento con testosterona, si la  $5\alpha$ -DHT tuviera un efecto importante en estas diferencias, pero en este caso feminizando o desmasculinizando las características de los parámetros del EEG de los machos. Por otra parte, si la  $5\alpha$ -DHT no estuviera implicada en las diferencias sexuales estudiadas, no se esperaría un efecto

importante sobre ellas, con el tratamiento de acetato de ciproterona.

Además de sus propiedades antiandrogénicas, el ACip puede tener un efecto androgénico débil en machos castrados (Block y Davidson; 1971), por lo cual se podía esperar que este esteroide produjera algún efecto masculinizante en las hembras, a diferencia de los machos.

Se mencionò anteriormente que la distancia ano-genital y el peso corporal de los sujetos pueden ser afectados por el tratamiento con esteroides sexuales en la etapa prenatal, por lo cual, se consideró conveniente monitorear estos parámetros desde los primeros días del nacimiento hasta la vida adulta con el fin de conocer sus posibles cambios durante el desarrollo tanto en sujetos controles como en tratados prenatalmente con testosterona y acetato de ciproterona.

Con el fin de explorar y obtener datos preliminares acerca de los posibles efectos de la T y el ACip, sobre la orientación sexual y la evaluación de los sujetos como estímulo sexual, se obtuvieron datos cualitativos de la conducta sexual de los sujetos controles y experimentales ante sujetos del mismo o diferente sexo.

## MATERIAL Y METODOS.

### EXPERIMENTO 1.

#### Diferencias sexuales en la actividad EEG

##### Sujetos

Se utilizaron ratas Wistar mantenidas en el laboratorio bajo condiciones constantes ( 22° C, 12 hrs. luz, 12 hrs. oscuridad) y con una disponibilidad de alimento y agua ad libitum.

Con el fin de conocer si existen diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata, se estudiaron 10 ratas machos y 10 ratas hembras mantenidas a partir del destete (día 21), en jaulas de acrílico de 45x30x25 cms. con sujetos del mismo sexo y de la misma edad.

##### Procedimiento de implantación.

A los 90 días de edad y bajo anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/kg) los sujetos fueron implantados con electrodos de superficie sujetos al cráneo. Dos electrodos fueron colocados en posición simétrica 3 mm. hacia la parte posterior de bregma y 3 mm. laterales a la línea media del cráneo. Otros dos electrodos fueron colocados simétricamente en la parte rostral del cráneo, 10 mm. adelante de bregma y 2mm. laterales a la línea media, los cuales sirvieron como referencia del electrodo activo homolateral en el registro monopolar. Al final de la implantación, cada sujeto recibió una sola dosis de 20,000 UI de penicilina benzatínica. Los sujetos tuvieron una semana de recuperación después de la implantación antes de iniciar los

registros de la actividad EEG.

#### Obtención y análisis de datos.

La señal de cada uno de los hemisferios fue registrada en un canal independiente de un polígrafo Grass 16E con los filtros colocados en 1 y 35 Hz. Los sujetos fueron registrados en su propia jaula y antes de cada registro se les permitió tener 10 minutos de habituación. En cada sesión y para cada sujeto fueron capturados 10 segmentos de EEG libres de artefactos de 2.04 segundos de duración cada uno con una frecuencia de muestreo de 128/seg. Con el fin de estudiar la consistencia en el registro de cada sujeto, se tomaron el mismo número de segmentos en tres días consecutivos. Por medio de un convertidor analógico digital la señal fue transferida a una computadora PC para su almacenamiento y análisis. A través de la transformada rápida de Fourier se obtuvo la potencia absoluta (PA) para las diferentes bandas del EEG con los siguientes intervalos de frecuencia: delta (1.46-3.42 Hz.), theta (3.66-7.32 Hz.), alfa1 (7.57-9.52 Hz.), alfa2 (9.77-12.45 Hz.), beta1 (12.7-17.58 Hz.) y beta2 (17.83-25.15 Hz.). Para cada una de estas bandas se obtuvo la potencia relativa (PR) ( $100\% = \text{potencia total}$ ) y la correlación interhemisférica de los puntos homólogos de la región parietal de la corteza mediante la correlación producto momento de Pearson. Cada uno de estos parámetros fueron sometidos a análisis de varianza considerando como diferencias significativas aquellas con una  $p < 0.05$ . Para fines de análisis estadístico las correlaciones interhemisféricas fueron transformadas a puntajes Z de Fisher (Guilford y Fruchter, 1984) y las potencias absoluta

y relativa a logaritmos (John, 1987), sin embargo, para facilitar la interpretación de los resultados, la potencia relativa es expresada con el porcentaje con que cada banda contribuyó al espectro total de potencia.

#### EXPERIMENTO 2.

Efecto del tratamiento hormonal prenatal, sobre las diferencias sexuales en la actividad EEG.

Una vez que se contó con datos suficientes que indicaban la existencia de diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata, el siguiente experimento estuvo orientado al estudio de estas diferencias y su posible afectación por el tratamiento prenatal con andrógenos y antiandrógenos en la rata adulta.

#### Sujetos y tratamiento prenatal.

Se estudiaron tres grupos de ratas Wistar que recibieron uno de tres tratamientos diferentes en la etapa prenatal. El primer grupo al que se le denominó Control, se le administró aceite de maíz, el cual sirvió como vehículo en los siguientes tratamientos. Un segundo grupo fue tratado con propionato de testosterona (andrógeno) y el tercer grupo con acetato de ciproterona (antagonista androgénico).

El tratamiento prenatal a cada uno de los grupos antes mencionados se realizó de la siguiente manera: ratas hembras adultas criadas en las condiciones de laboratorio mencionadas en el experimento 1 y sin ningún tratamiento previo fueron expuestas a un macho adulto en días sucesivos hasta que se

presentò la fase de estro y fueron montadas repetidamente por el macho con claros signos de receptividad. Este representò el día cero de gestación, a partir del cual no se les volvió a presentar a ningún macho y fueron colocadas en jaulas colectivas con otras hembras gestantes. Del día 14 al día 19 de gestación, las hembras fueron inyectadas diariamente con 0.1 ml (im.) de la sustancia correspondiente al tratamiento de cada grupo en particular: a) aceite de maíz, b) 2 mg de propionato de testosterona (20 mg/ml), o c) 10 mg de acetato de ciproterona (100 mg/ml).

A partir del día 20 de gestación las hembras fueron colocadas individualmente en una jaula para esperar el parto alrededor del día 22. En el caso del grupo tratado con acetato de ciproterona, las crías fueron extraídas por operación cesàrea el día 22 de gestación, ya que esta sustancia tiene propiedades progestacionales e inhibe el parto (Neumann y cols, 1966). Las crías de estas hembras fueron colocadas de inmediato con una hembra nodriza que recientemente había parido, ya que las madres tratadas con acetato de ciproterona, en las que se practicò la cesàrea, no alimentan adecuadamente a la camada (Ward y Renz, 1972). Las hembras nodrizas no recibieron tratamiento ni antes ni durante la gestación. Ningún tratamiento fue aplicado a partir del día 20 de gestación ni a las madres ni a los críos en ninguno de los grupos.

Implantación, registro y análisis de datos (experimento 2).

A los 25 días de edad postnatal las ratas de todos los



grupos fueron destetadas y separadas por sexo en jaulas colectivas en un número no mayor a 4 sujetos por jaula. A los 90 días de edad 10 machos y 10 hembras de cada grupo fueron implantados y registrados con las técnicas previamente descritas para el experimento 1. La obtención y análisis de los datos también se realizaron de la manera antes descrita.

Se midió la distancia ano-genital y el peso corporal de los machos y las hembras de todos los grupos en los días 10, 20, 30, 45, 60, 75 y 90 de edad postnatal, además de verificar la presencia o ausencia de apertura del orificio vaginal en las hembras y el descenso testicular en los machos.

#### ANALISIS CONDUCTUAL.

Considerando que el tratamiento prenatal con esteroides sexuales es capaz de inducir conductas que típicamente ocurren en el sexo opuesto y afectar la orientación sexual en la edad adulta, una vez concluidos los registros de la actividad EEG se estudió cualitativamente la conducta sexual de 5 hembras y 5 machos de cada tratamiento, tanto ante un macho como ante una hembra en estro (sujetos "testigo"). La prueba conductual ante sujetos de diferente sexo se realizó el mismo día en las hembras experimentales, con el fin de que estuvieran en las mismas condiciones hormonales. En estos casos se expuso primero a los sujetos del mismo sexo y posteriormente a los de sexo diferente, dejando transcurrir un mínimo de media hora entre una prueba y otra. Cada vez que se cambiaba de sujeto experimental o de sujeto "testigo", se reemplazaba serrín limpio en la jaula de registro

con el fin de eliminar la intervenciòn de factores odorìficos de sujetos ajenos a la situaciòn experimental.

El estro en las hembras "testigo" fue inducido con dos dòsis de 3  $\mu$ g. de benzoato de estradiol cada una, 48 y 24 horas antes de la prueba conductual y 0.5 mg de progesterona 6 horas antes de la prueba. A los sujetos tratados prenatalmente y a los machos "testigo", no se les administrò ninguna hormona durante la prueba de conducta.

#### VALORACION DE LA CITOLOGIA VAGINAL.

Después de cada registro de EEG se obtuvieron frotis vaginales con el fin de valorar el ciclo estral. Esto no fue posible en el grupo con testosterona, debido a que estas hembras presentaron ausencia de apertura vaginal. Una vez concluidos los registros del EEG y la prueba conductual, se obtuvieron frotis vaginales durante 5 días consecutivos a 7 de las hembras tratadas con acetato de ciproterona con el fin de tener un ciclo estral completo y evaluar si éste habìa sido afectado por el tratamiento. Finalmente, cuatro de las hembras tratadas con acetato de ciproterona fueron apareadas con un macho activo sexualmente para valorar su fertilidad.

Entre los 120 y 130 días de edad, se sacrificò a los sujetos, los testículos fueron extraídos, conservados en formol al 10% y posteriormente pesados.

## RESULTADOS

Como se mencionó en el método, la primera fase del proyecto tuvo como objetivo explorar la posible existencia de diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata. Los resultados de esta fase, en sujetos sin tratamiento, fueron consistentes con los encontrados en el grupo tratado prenatalmente con aceite (vehículo), el cual representa el verdadero grupo control de acuerdo con los objetivos del trabajo. De esta manera, los resultados aquí presentados corresponden a la evaluación de los efectos del tratamiento prenatal con testosterona y de acetato de ciproterona en relación al grupo tratado con aceite.

### CORRELACION INTERHEMISFERICA

#### ESTABILIDAD ENTRE LOS DIAS DE REGISTRO.

Se estudiaron las diferencias entre las bandas y entre los tres días de registro en la correlación interhemisférica parietal. El análisis de varianza (ANDEVA) de dos factores (DIAS x BANDAS) fue significativo (tabla 1) (todas las tablas se muestran en el apéndice) para el factor DIAS en las hembras de los 3 grupos: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip). En los machos sólo se presentaron diferencias (tabla 1) en el grupo C. El análisis de comparaciones entre medias de Tukey indicó que tanto las hembras con aceite como con testosterona presentaron menor correlación interhemisférica parietal (rIP) en el segundo día con respecto a los otros dos días de registro. En el caso de las hembras con acetato de ciproterona, el último día mostró una disminución en la

correlación pero sólo significativa con respecto al primer día de registro. El grupo de machos con aceite también presentó menor rIP en el último día de registro, pero en este caso la diferencia fue significativa con los dos primeros días (Fig. 1).

Los machos de los grupos de T y ACip no presentaron variaciones significativas entre los días de registro.

Para el factor BANDAS se encontraron diferencias significativas (tabla 1) en los tres grupos estudiados y en ambos sexos.

Como se puede apreciar en la Fig. 1 las bandas alfa 1 y theta muestran consistentemente las correlaciones más altas, en cambio, las más bajas, corresponden a la banda beta 2 en todos los grupos excepto en las hembras con aceite. Este grupo (C) de hembras también muestra, a diferencia de los demás, menor dispersión en la rIP entre las diferentes bandas de frecuencia.

#### DIFERENCIAS SEXUALES (ANALISIS INTRAGRUPOS).

Una de las preguntas iniciales y fundamentales fue conocer la posible existencia de diferencias sexuales en los sujetos controles y su posible modificación por la acción prenatal de esteroides de acción androgénica y antiandrogénica. Con este fin y con la utilización del promedio de los tres días de registro en cada sujeto, se aplicó un ANDEVA de un factor (SEXO) para grupos independientes en cada una de las bandas y en cada uno de los grupos tratados con aceite o con esteroides. El grupo C presentó diferencias sexuales significativas (tabla 2) en las bandas delta, theta, alfa 1 y la banda total, las cuales mostraron una rIP mayor en los machos (Fig. 2A). Estas diferencias sexuales

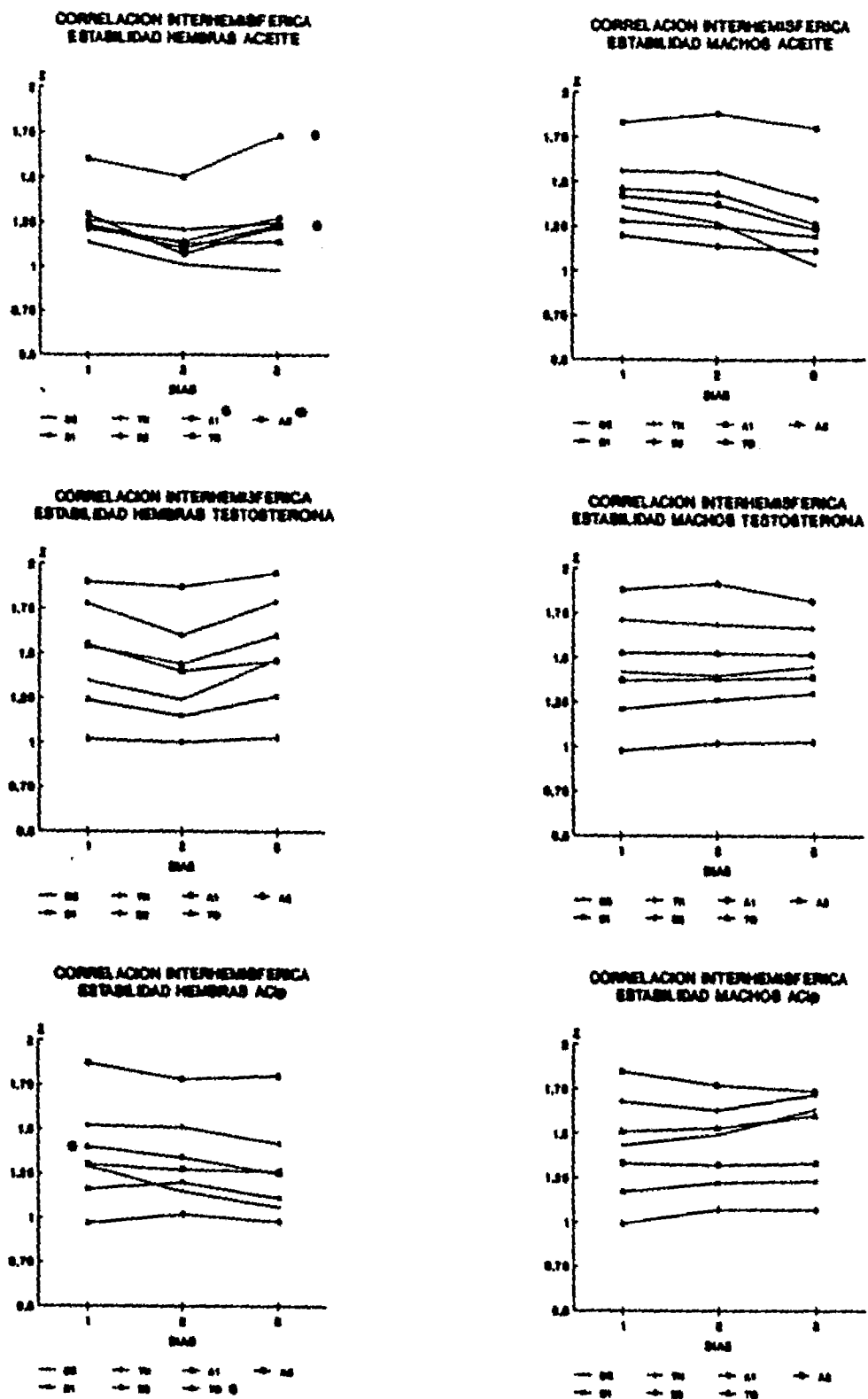


Fig. 1. Correlación interhemisférica parietal, transformada a puntajes Z de Fisher. Para cada una de las bandas se representa el promedio de la correlación en cada uno de los tres días de registro y para cada uno de los grupos por sexo y tratamiento. Bandas: delta (DE), theta (TH), alfa1 (A1), alfa2 (A2), beta1 (B1), beta2 (B2) y la banda total (T0).

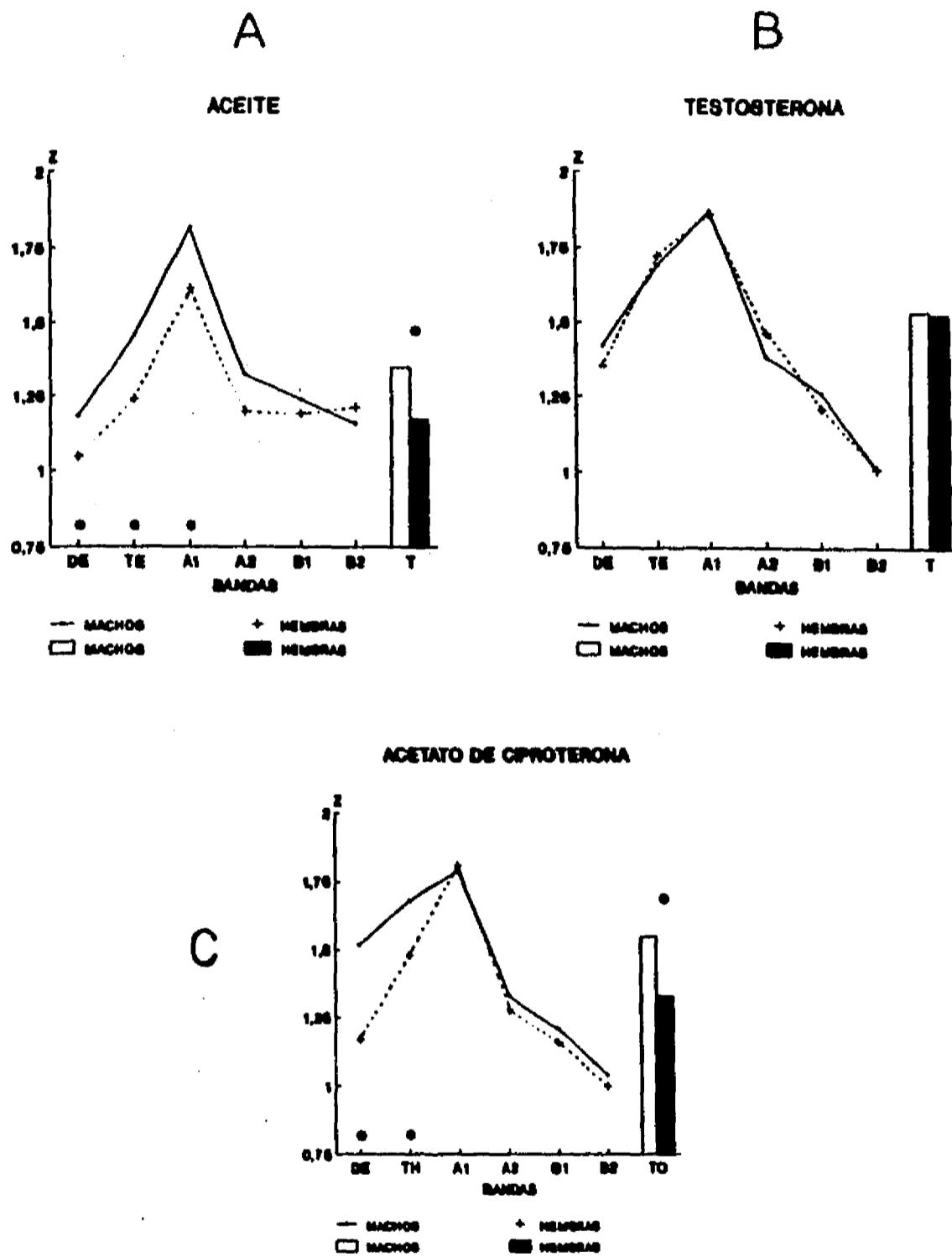


Fig. 2. Diferencias sexuales en la correlación interhemisférica parietal (rIP) en cada uno de los grupos tratados con: A) aceite, B) testosterona y C) acetato de ciproterona. Se representa el promedio de la rIP transformada a puntajes Z de Fisher. Los asteriscos encima del nombre abreviado de la banda indican las diferencias significativas. Delta (DE), theta (TH), alfa1 (A1), alfa2 (A2), beta1 (B1), beta2 (B2) y la banda total (TO).

fueron completamente eliminadas en el grupo tratado con T (Fig. 2B) y se mantuvieron en el de ACip, en las bandas delta, theta y la banda total. La diferencia sexual en alfa 1 del grupo C también fue eliminada en el de ACip (Fig. 2C).

#### DIFERENCIAS SEXUALES Y DE TRATAMIENTO EN LA rIP (ANALISIS ENTRE GRUPOS)

##### ACEITE VS TESTOSTERONA.

Con el promedio de los tres días de registro de cada sujeto en la rIP, se aplicó un ANDEVA de dos factores para grupos independientes (SEXO x TRATAMIENTO) para cada una de las bandas de frecuencia. Este análisis mostró diferencias sexuales significativas (tabla 3) en delta, alfa 1 y la banda total. En todos los casos el macho presentó mayor correlación interhemisférica (Fig. 3A).

El efecto principal del factor TRATAMIENTO mostró diferencias significativas (tabla 3) en todas las bandas excepto en beta 1: En delta, theta, alfa 1, alfa 2 y la banda total, la rIP fue mayor con el tratamiento de testosterona, en cambio en beta 2 la correlación fue mayor en el grupo con aceite (Fig. 3B).

Además de los efectos sexuales y de tratamiento antes descritos, se obtuvieron interacciones significativas (tabla 3) entre ambos factores, en theta, alfa 2 y la banda total, lo cual indicó que el incremento en la correlación con el tratamiento de T fue significativo sólo en las hembras en estas tres bandas. Con este cambio, las hembras se aproximaron e incluso superaron los valores de correlación de los machos (Fig. 4).

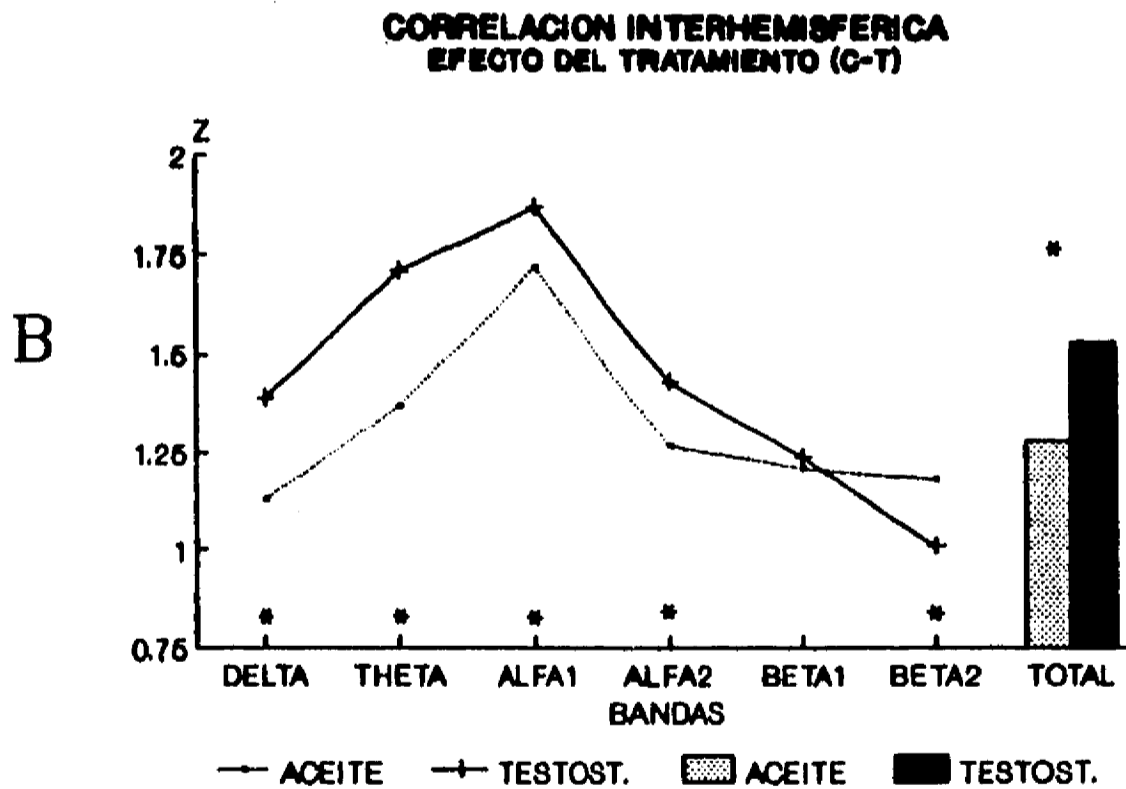
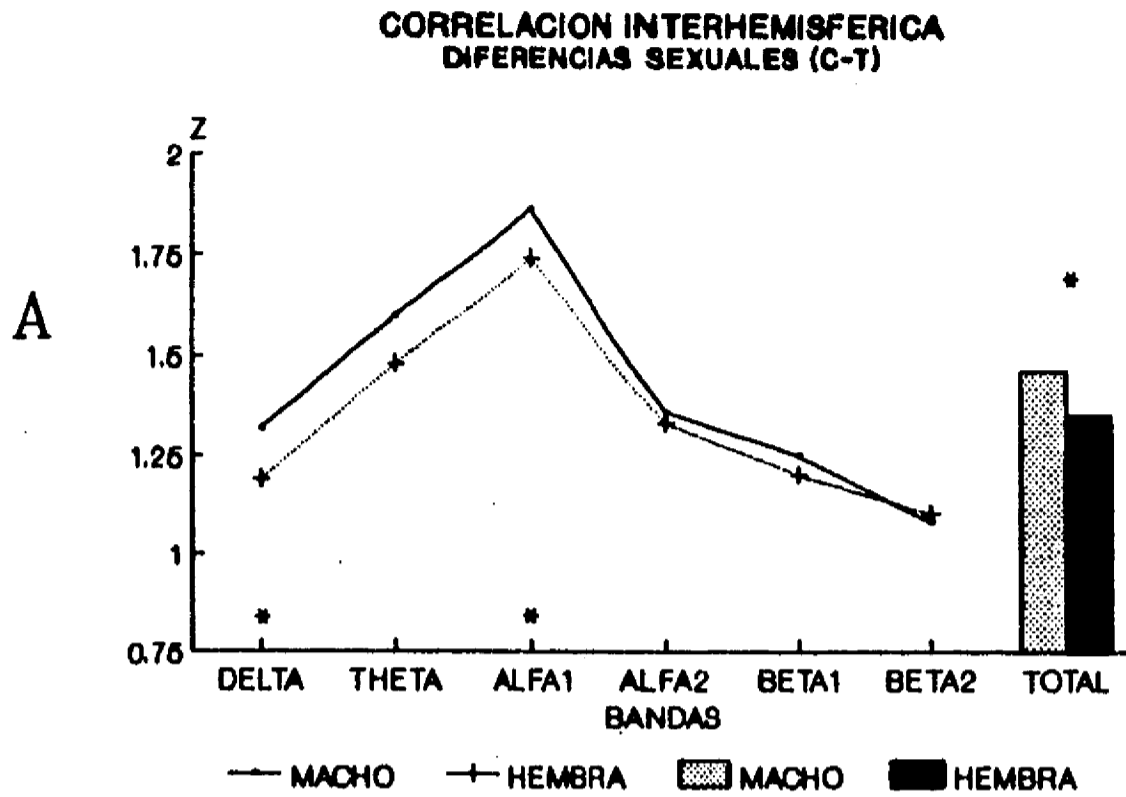


Fig. 3. Efectos principales del factor sexo (A) y del factor tratamiento (B) en la correlación interhemisférica parietal (r<sub>IP</sub>), resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y testosterona (T). Los valores de correlación fueron transformados a puntajes Z de Fisher. Los asteriscos encima del nombre de la banda indican las diferencias significativas.



**CORRELACION INTERHEMISFERICA  
INTERACCION SEXO-TRATAMIENTO (C-T)**

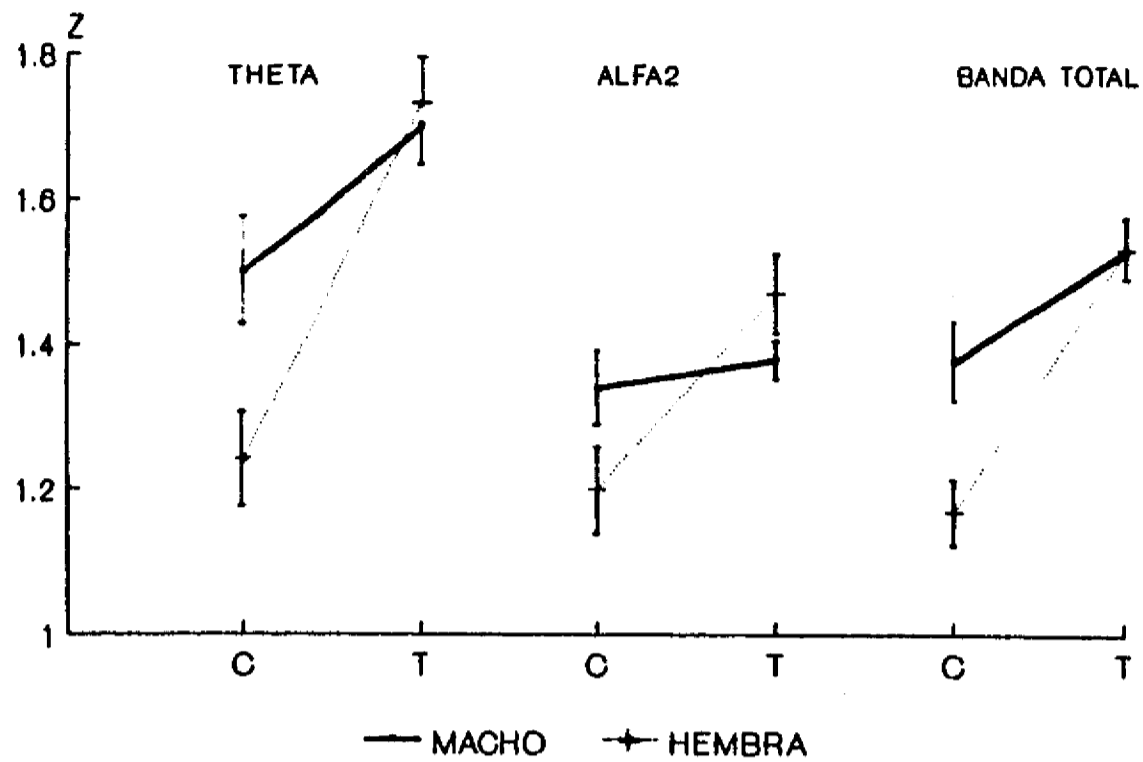
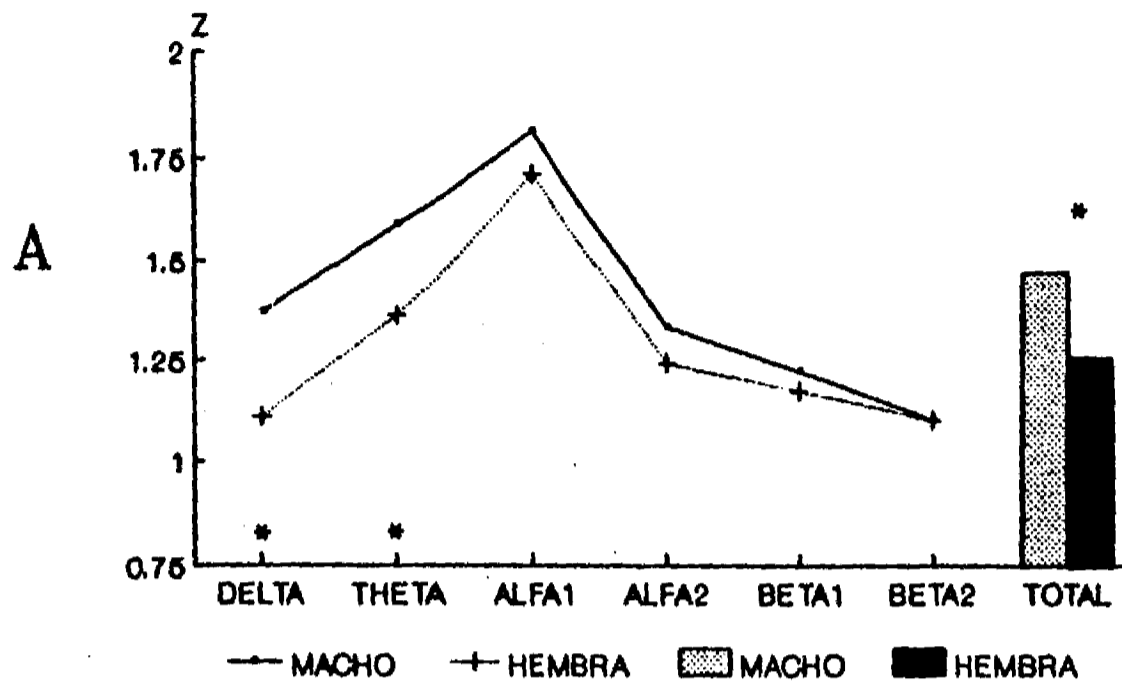


Fig. 4. Interacciones entre sexo y tratamiento en la correlación interhemisférica parietal de las bandas theta, alfa2 y la banda total. Estas interacciones son resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con testosterona (T). Se representa el promedio y el error estándar de la correlación transformada a puntajes Z de Fisher.

**ACEITE vs ACETATO DE CIPROTERONA.**

El ANDEVA de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) para la comparación entre los grupos C y ACip indicó diferencias sexuales significativas (tabla 4) con una correlación interparietal mayor en los machos en las bandas delta, theta y la banda total (Fig. 5A). El efecto principal del TRATAMIENTO, mostró mayor rIP en el grupo con ACip en las mismas bandas que se encontraron significativas para el factor SEXO: delta, theta y la banda total

**CORRELACION INTERHEMISFERICA  
DIFERENCIAS SEXUALES (C-ACip)**



**CORRELACION INTERHEMISFERICA  
EFECTO DEL TRATAMIENTO (C-ACip)**

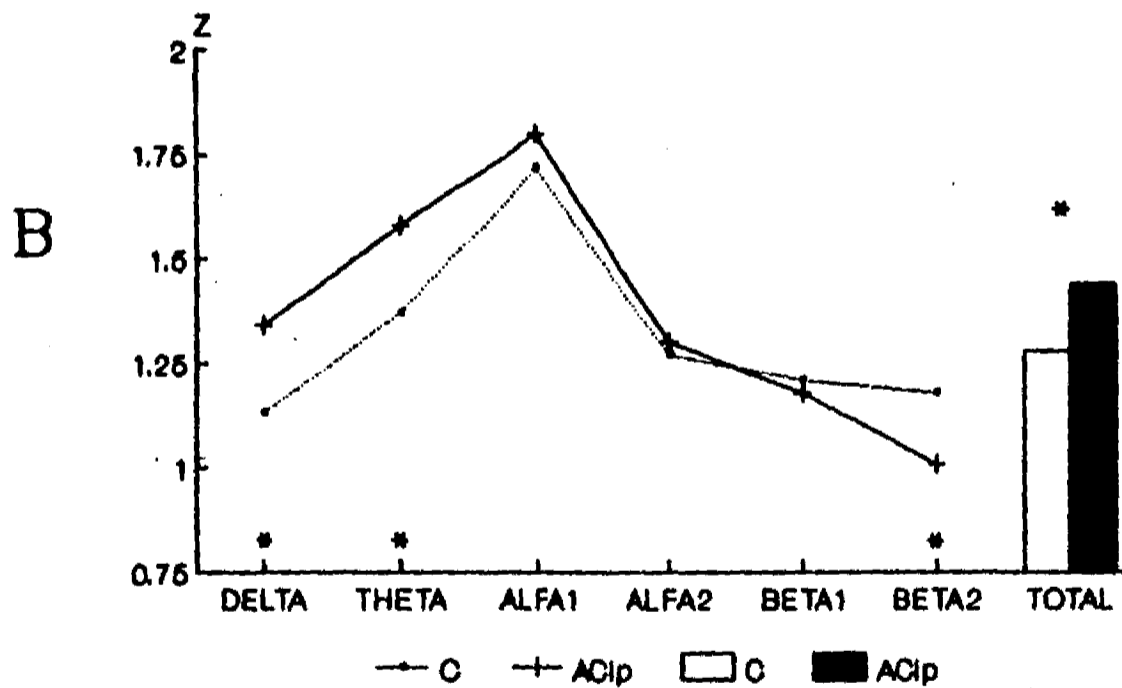


Fig. 5. Efectos principales del factor sexo (A) y del factor tratamiento (B) en la correlación interhemisférica parietal (rIP), resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y acetato de ciproterona (ACip). Se representa el promedio de la rIP transformada a puntajes Z de Fisher. Los asteriscos encima del nombre de la banda indican las diferencias significativas.

(niveles de significación en tabla 4). Beta 2 también fue significativa para el factor TRATAMIENTO pero en su caso la mayor rIP la presentó el grupo con aceite (Fig. 5B).

Entre estos dos grupos solamente se observó interacción en la banda de alfa 1 entre los factores sexo y tratamiento, indicando que el ACip incrementó la correlación en las hembras pero no en los machos (Fig. 6).

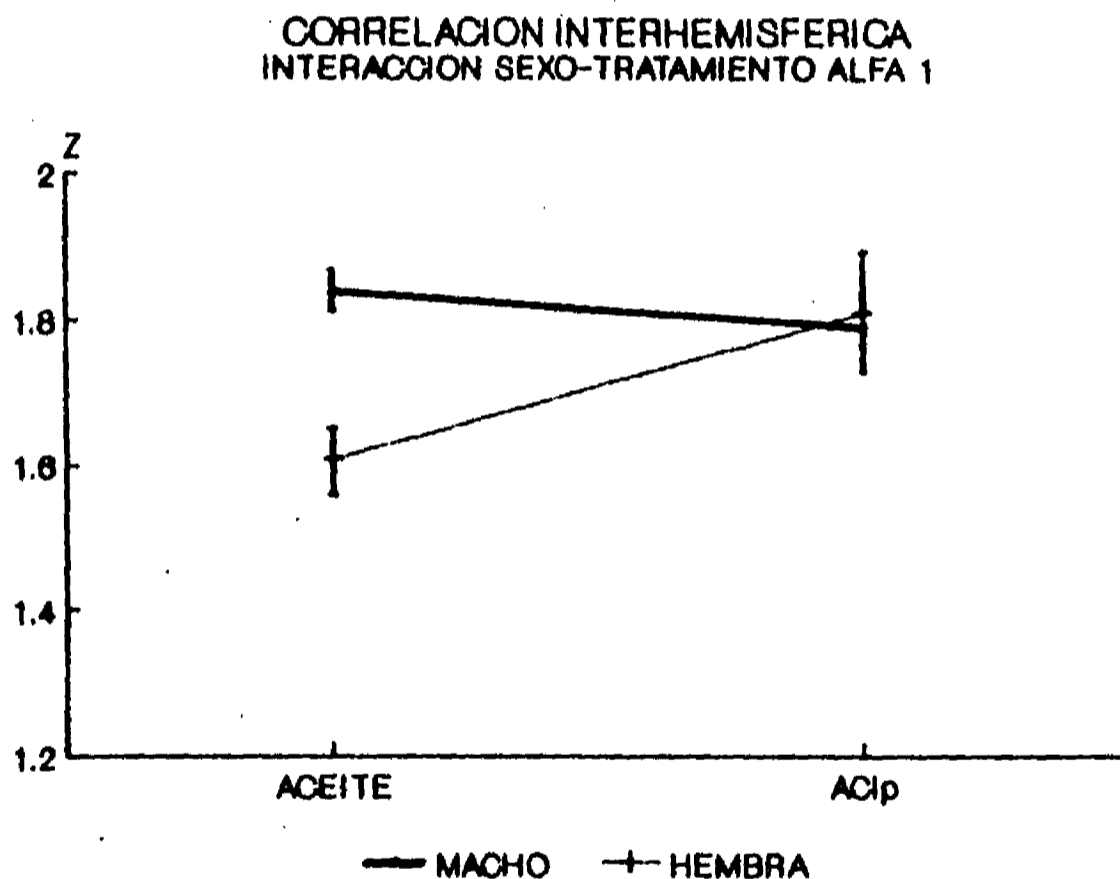


Fig. 6. Interacción entre sexo y tratamiento en la correlación interhemisférica parietal de la banda alfa1. Esta interacción es resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con acetato de ciproterona (ACip). Se representa el promedio y el error estándar de la correlación transformada a puntajes Z de Fisher.

#### TESTOSTERONA vs ACETATO DE CIPROTERONA.

Debido a que los grupos de T y ACip compartieron efectos en el mismo sentido, se compararon entre sí con el fin de conocer las posibles diferencias entre ellos. El ANDEVA de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) mostró diferencias sexuales sólo en delta, con una rIP mayor en los machos (Fig. 7A). El efecto principal del tratamiento presentó diferencias en theta y alfa 2, en ambos casos la rIP fue mayor con el tratamiento de T (Fig. 7B). En ningún caso la interacción entre los dos factores fue significativa. Los niveles de significación para los resultados de este análisis se presentan en la Tabla 5.

#### POTENCIA ABSOLUTA

#### ESTABILIDAD ENTRE LOS DIAS DE REGISTRO.

Se aplicó un análisis de varianza de dos factores (DIAS x DERIVACIONES) en cada uno de los tratamientos, para cada una de las bandas y para machos y hembras por separado. En él se incluyeron los tres días de registro para un factor y las derivaciones parietales, izquierda (PI) y derecha (PD) para el otro factor.

En el grupo tratado con aceite ninguno de los factores (DIAS y DERIVACIONES) fue significativo ni en los machos ni en las hembras. El efecto principal del factor DIAS fue significativo (tabla 6) en el grupo tratado con T pero sólo en los machos, en las bandas: alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2. En estas bandas el tercer día presentó mayor potencia absoluta (PA) pero fue significativo sólo con respecto al segundo día de registro. En el grupo tratado con acetato de ciproterona, el factor DIAS también

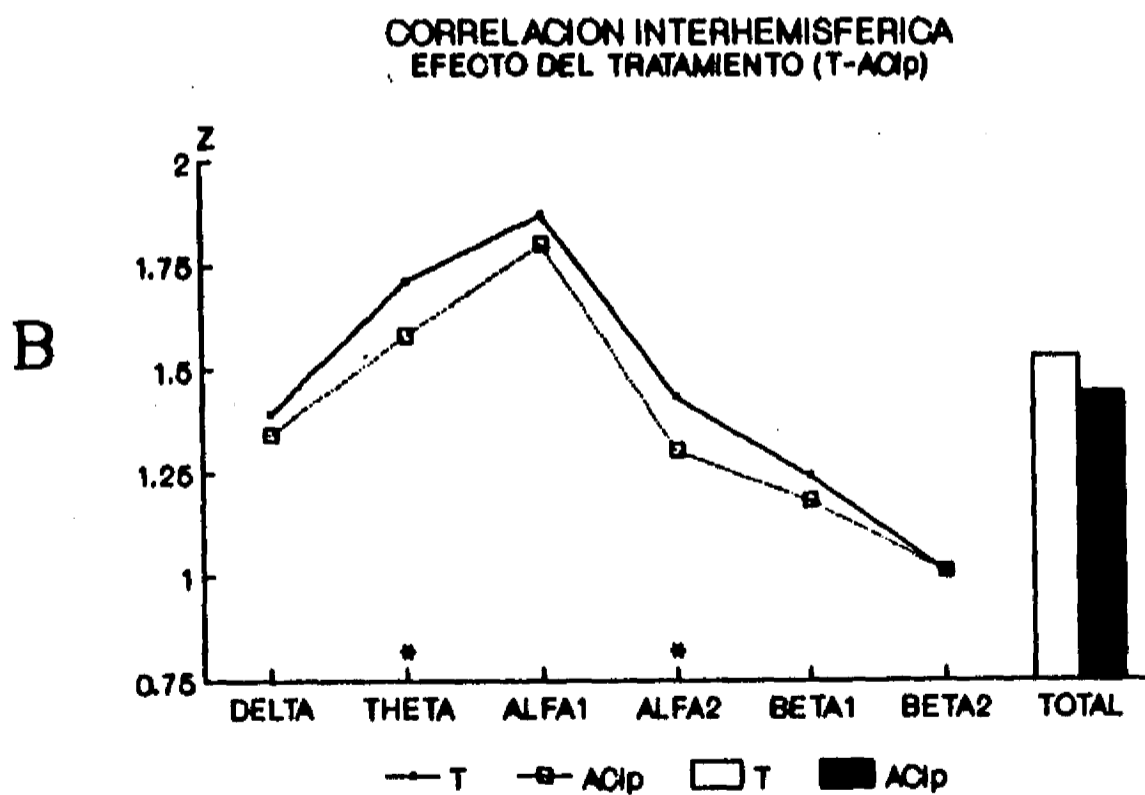
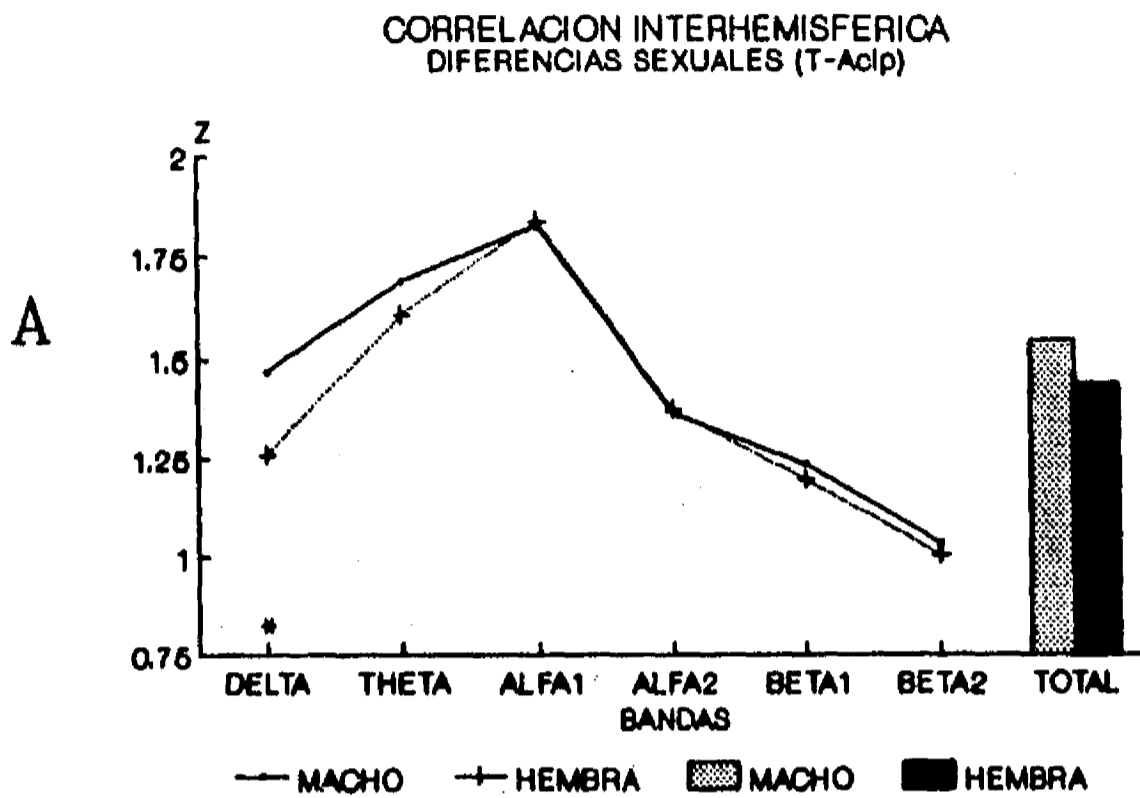


Fig. 7. Efectos principales del factor sexo (A) y del factor tratamiento (B) en la correlación interhemisférica parietal (rIP), resultado de la comparación entre los grupos tratados con testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip). Se representa el promedio de la rIP transformada a puntajes Z de Fisher. Los asteriscos encima del nombre de la banda indican las diferencias significativas.

fue significativo (tabla 6): en los machos, sólo en la banda alfa 1, con una menor PA en el tercer día con respecto a los otros dos días de registro y en las hembras en las bandas beta 1 y beta 2, con una PA mayor en el segundo día de registro pero sólo significativo en relación al primer día.

El efecto principal del factor DERIVACIONES (parietales izquierdo y derecho) fue significativo (tabla 6) en el grupo de machos con testosterona sólo en beta 2, en la cual, el parietal izquierdo presentó mayor PA que el derecho. Este factor también mostró diferencias en el grupo con acetato de ciproterona: en los machos, theta y la banda total presentaron mayor potencia en el parietal derecho y en las hembras, este mismo efecto se presentó en todas las bandas de frecuencia.

En este análisis no se observó interacción entre los factores DIAS Y DERIVACIONES.

#### DIFERENCIAS EN PA (ANALISIS INTRAGRUPOS).

Con el promedio de los tres días de registro se aplicó un ANDEVA de dos factores (SEXO x DERIVACIONES) para cada grupo de tratamiento, en cada una de las bandas. El grupo con aceite no presentó diferencias significativas en ninguno de los factores analizados (Fig. 8A). El grupo con T sólo presentó diferencias en el factor SEXO y exclusivamente en la banda de beta 2, con una mayor PA en las hembras (Fig. 8B). A diferencia de los grupos anteriores, el de ACip presentó datos significativos (tabla 7) en ambos factores: el factor SEXO mostró diferencias en las bandas alfa 1, alfa 2, beta 1 y beta 2; en todos los casos las hembras presentaron mayor PA que los machos (Fig. 8C). El factor

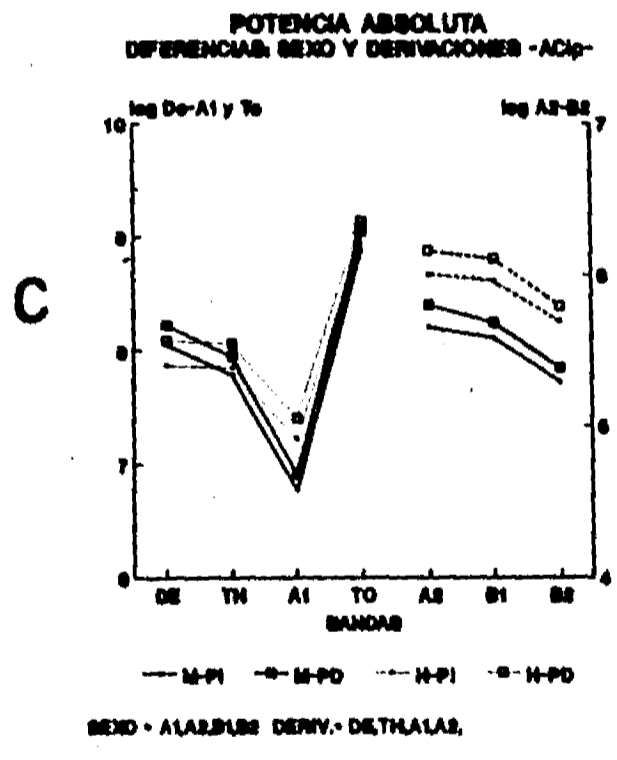
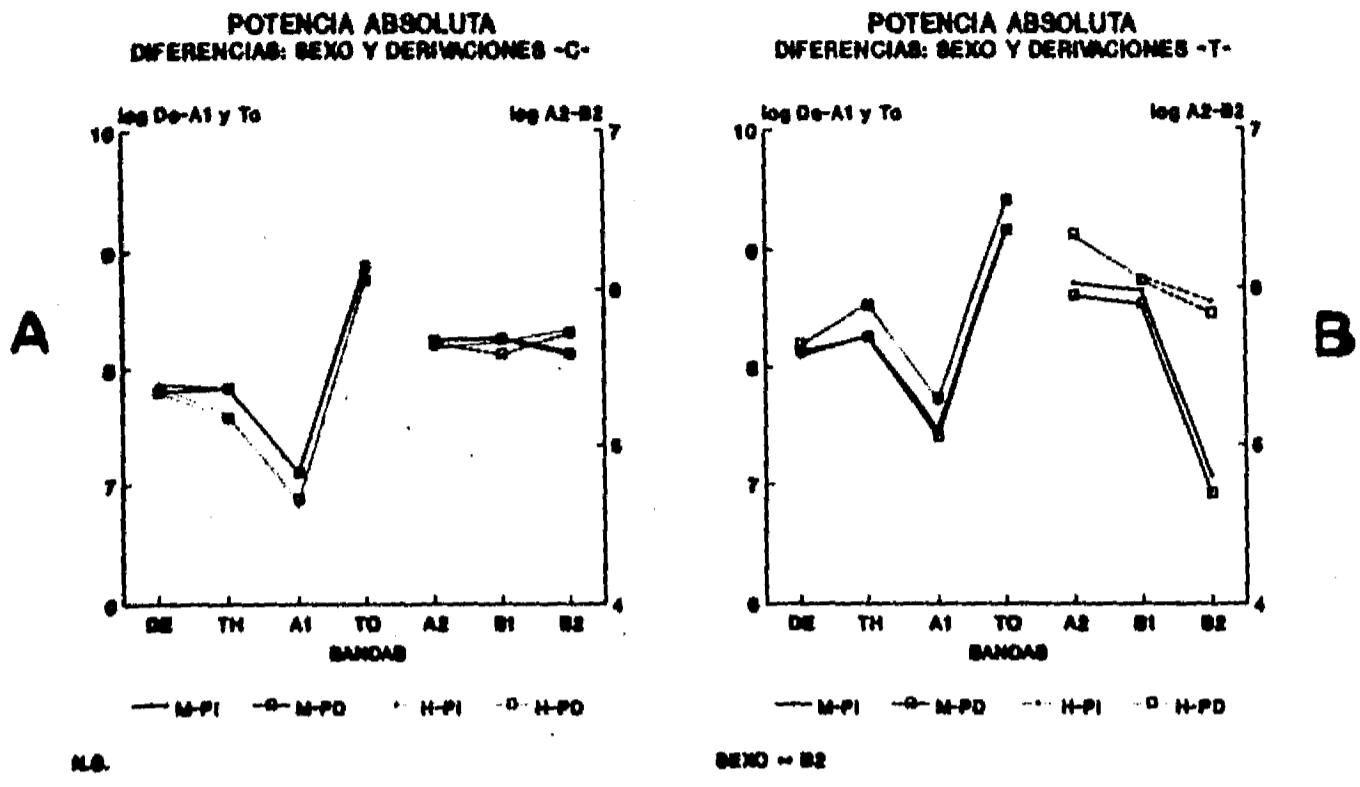


Fig. 8. Diferencias sexuales y entre derivaciones, en la potencia absoluta (PA) de cada uno de los grupos tratados con: aceite (A), testosterona (B) y acetato de ciproterona (C). Se representa la PA promedio transformada a logaritmos (Log). Macho (M), hembra (H), parietal izquierdo (PI) y parietal derecho (PD).

DERIVACIONES presentò diferencias en delta, theta, alfa1, alfa2 y la banda total, lo cual estuvo representado por una PA mayor en parietal derecho (Fig. 8C). En ningún caso se observó interacción entre los dos factores analizados.

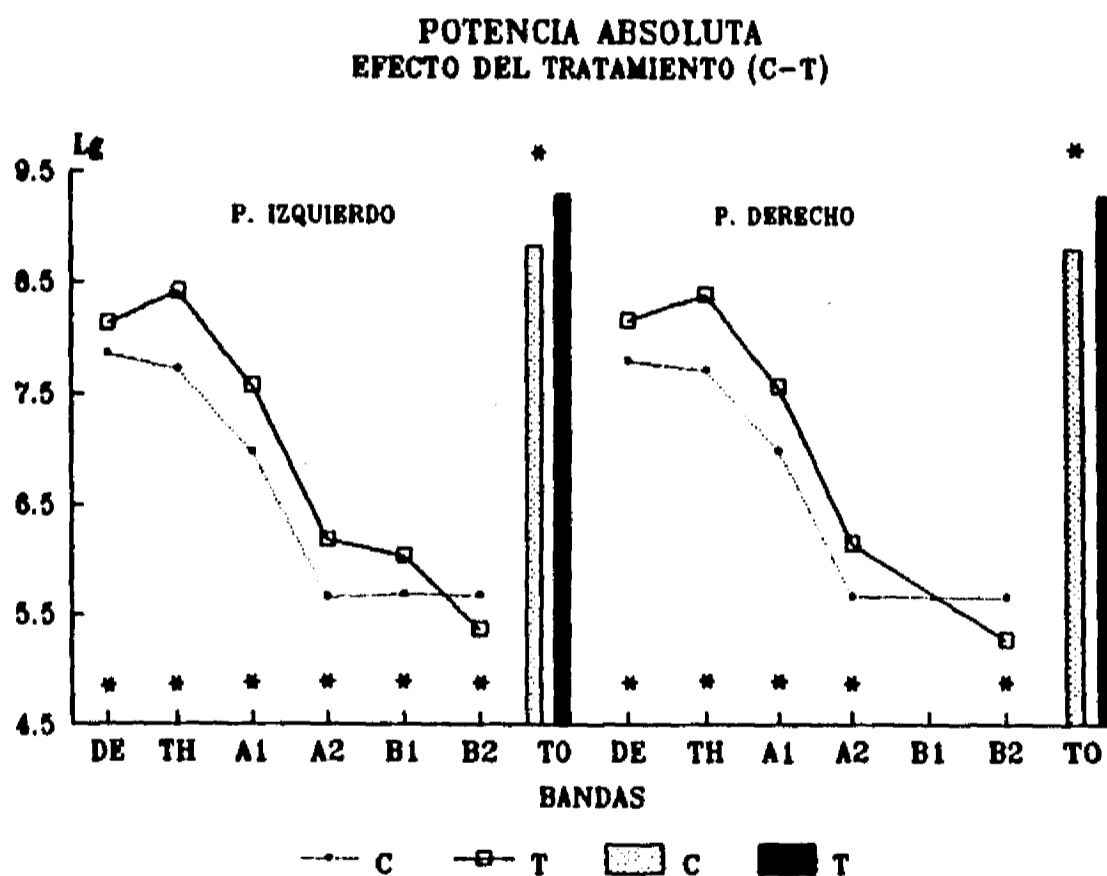


Fig. 9. Efecto del tratamiento en la potencia absoluta (PA) de los grupos con aceite (C) y con testosterona (T). Se representa la PA promedio (efecto principal) transformada a logaritmos (Log), en las derivaciones parietales (P), izquierda y derecha. Los asteriscos encima del nombre abreviado de la banda indican las diferencias significativas. Delta (DE), theta (TH), alfa1 (A1), alfa2 (A2), beta1 (B1), beta2 (B2) y la banda total (TO).



DIFERENCIAS SEXUALES Y DE TRATAMIENTO EN PA (ANALISIS ENTRE GRUPOS).

ACEITE vs TESTOSTERONA:

Se aplicò un anàlisis de varianza de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) para cada una de las bandas de frecuencia y para cada una de las derivaciones por separado. El resultado de este anàlisis mostrò que ambas derivaciones tenian los mismos datos significativos y en el mismo sentido, variando solamente en el nivel de significaciòn (tabla 8), por lo cual, los resultados que a continuaciòn se describen corresponden a ambas derivaciones.

Las diferencias sexuales sòlo se manifestaron en la banda de beta 2, indicando mayor PA en las hembras.

El efecto principal del factor TRATAMIENTO del ANDEVA mostrò un incremento significativo (tabla 8) de la PA con el tratamiento de T en todas las bandas excepto en beta 2, en la cual se observò el efecto contrario (Fig. 9). El efecto del tratamiento no fue significativo en beta 1 del parietal derecho, èsta fue la ùnica asimetría que se presentò en este anàlisis.

La interacciòn entre los factores SEXO y TRATAMIENTO mostrò que el decremento de la PA en beta 2 con el tratamiento de T, fue significativo sòlo en los machos (Fig. 10).

ACEITE vs ACETATO DE CIPROTERONA:

El mismo anàlisis de varianza (SEXO x TRATAMIENTO) por banda y derivaciòn para los grupos con tratamientos de aceite y ACip mostrò los siguientes resultados: diferencias sexuales en la banda beta 2 pero significativas (tabla 9) sòlo en el parietal izquierdo. Este efecto en PI mostrò mayor potencia absoluta en

las hembras.

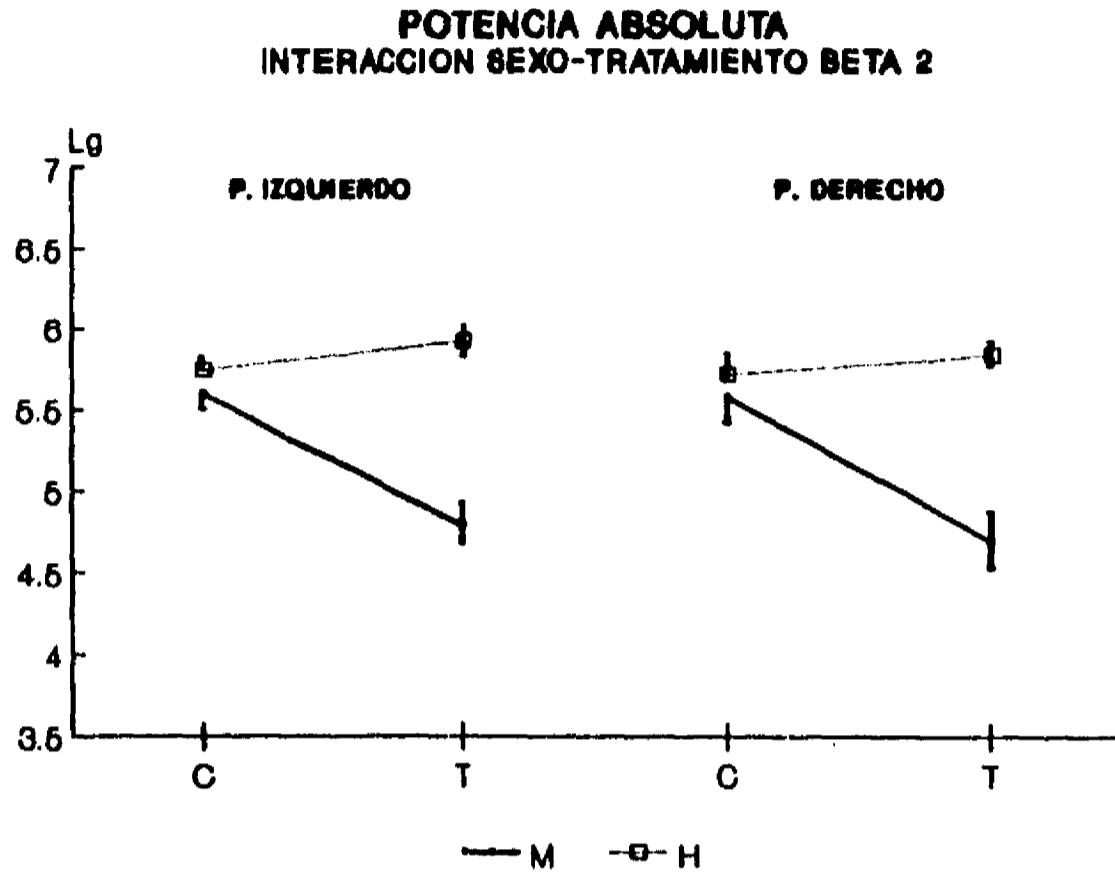


Fig. 10. Interacción entre sexo y tratamiento en la potencia absoluta (PA) de la banda beta2. Esta interacción es resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con testosterona (T). Se representa el promedio y el error estándar de la PA transformada a logaritmos (Log) en cada una de las derivaciones parietales (P), izquierda y derecha.

Se encontraron diferencias con el tratamiento en las bandas delta y alfa 2, pero sólo fueron significativas (tabla 9) en el hemisferio derecho. En ambas bandas se observó mayor PA en el grupo tratado con ACip (Fig. 11).

La interacción entre SEXO y TRATAMIENTO fue significativa (tabla 9) en la banda de alfa 1 para ambos hemisferios, la cual estuvo representada por un efecto contrario del tratamiento

POTENCIA ABSOLUTA  
EFECTO DEL TRATAMIENTO (C-ACip)

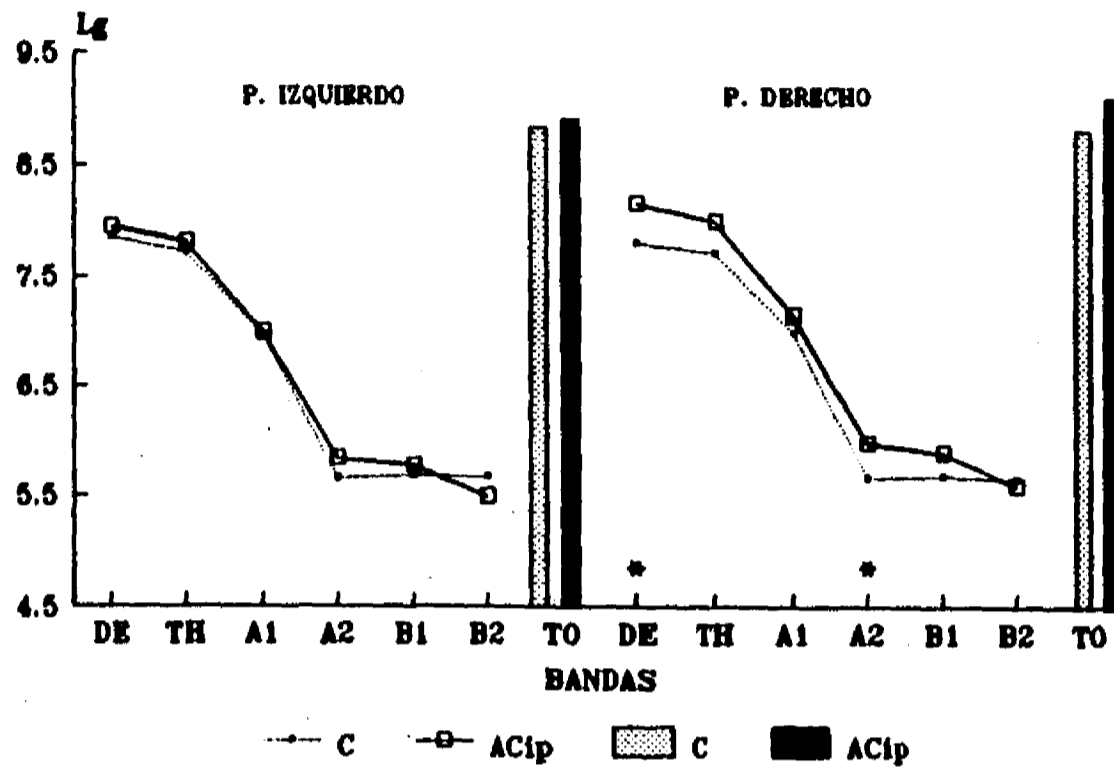


Fig. 11. Efecto del tratamiento en la potencia absoluta (PA) de los grupos con aceite (C) y con acetato de ciproterona (ACip). Se representa la PA promedio (efecto principal) transformada a logaritmos (Log), en las derivaciones parietales (P), izquierda y derecha. Los asteriscos encima del nombre abreviado de la banda indican las diferencias significativas. Delta (DE), theta (TH), alfa1 (A1), alfa2 (A2), beta1 (B1), beta2 (B2) y la banda total (TO).

dependiente del sexo de los sujetos: los machos con ACip decrementaron su PA en cambio las hembras con el mismo tratamiento la incrementaron (Fig. 12).

Para la potencia absoluta y la potencia relativa no se compararon entre sí los grupos de testosterona y acetato de ciproterona, ya que no compartieron cambios en el mismo sentido cuando se compararon con el grupo control, como ocurrió con la rIP.

**POTENCIA ABSOLUTA  
INTERACCION SEXO-TRATAMIENTO ALFA 1**

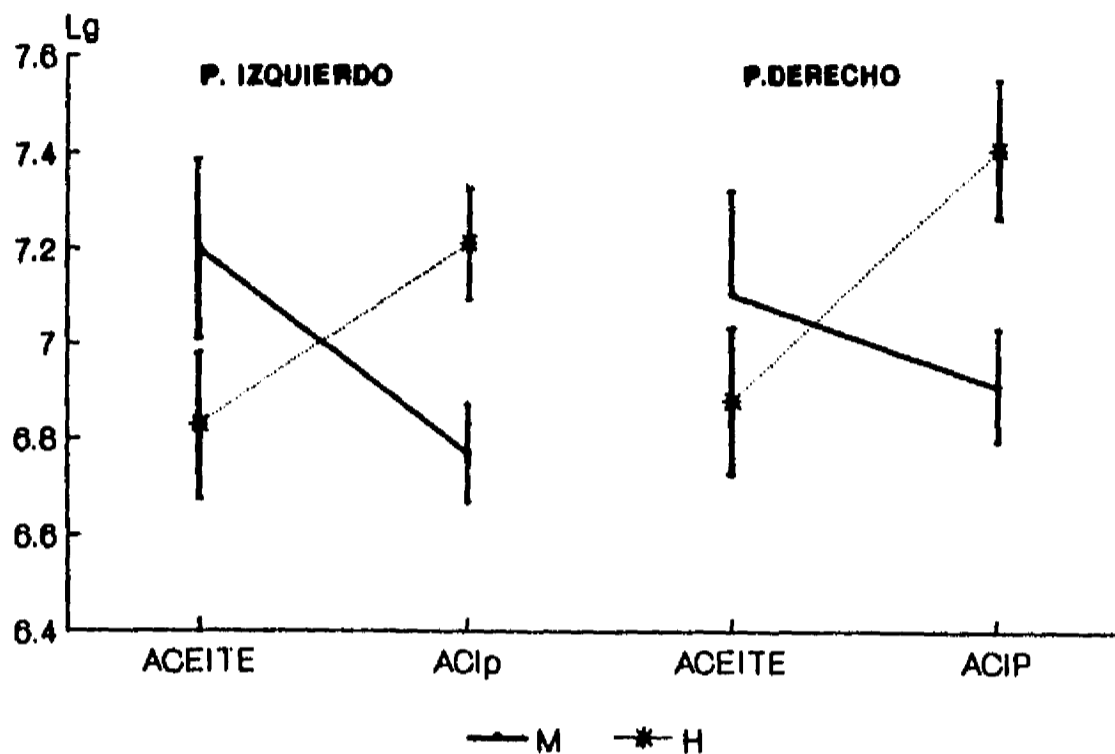


Fig. 12. Interacción entre sexo y tratamiento en la potencia absoluta (PA) de la banda alfa. Esta interacción es resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite y con acetato de ciproterona (ACIP). Se representa el promedio y el error estándar de la PA transformada a logaritmos (Log) en cada una de las derivaciones parietales (P), izquierda y derecha. Machos (M), hembras (H).

**POTENCIA RELATIVA.**

**ESTABILIDAD ENTRE LOS DIAS DE REGISTRO.**

El mismo ANDEVA de dos factores para medidas repetidas (DIAS x DERIVACIONES) aplicado para la PA se usó para la potencia relativa (PR). Los datos relacionados con la significación estadística de este análisis se presentan en la tabla 10. Las diferencias entre los días de registro fueron las siguientes:

En el grupo tratado con aceite sólo una banda para cada sexo

mostró variaciones con los días: los machos presentaron una PR menor en el tercer día de registro, sólo significativa con respecto al segundo día de registro y únicamente en la banda delta. Las hembras de este grupo con aceite mostraron un incremento de la PR de beta 2 conforme transcurrieron los días, obteniéndose que los valores fueron significativamente más altos en el último registro con respecto a cualquiera de los dos anteriores.

Los machos tratados con T presentaron diferencias en dos bandas: en theta se observó un decremento de la PR con el transcurso de los días de registro, pero la PR más baja en el tercer día sólo fue significativa con respecto al primero; en la banda beta 1 se observó un fenómeno diferente, el tercer día presentó la PR más alta, pero sólo significativa con respecto al segundo día, el cual mostró los valores más bajos. Las hembras de este grupo de T no presentaron diferencias ni entre los días ni entre derivaciones.

Los machos tratados con ACip mostraron diferencias sólo en la banda theta: del primero al segundo día hubo un decremento significativo de la PR, en el tercer día ésta volvió a incrementarse ligeramente sin lograr diferencias significativas con ninguno de los otros dos días. Las hembras tratadas con ACip no presentaron diferencias entre los días en la PR.

El factor derivaciones de este análisis presentó diferencias significativas sólo en los machos con T y en las hembras con ACip. En ambos casos el parietal izquierdo mostró mayor PR que el derecho y exclusivamente en la banda beta 2.

#### DIFERENCIAS SEXUALES EN PR (ANALISIS INTRAGRUPOS).

Se promedió la PR de los tres días de registro en cada sujeto y se aplicò un ANDEVA de dos factores (SEXO x DERIVACIONES) para cada banda y cada uno de los tratamientos (tabla 11). El grupo control mostrò diferencias sexuales en la banda delta, con una PR mayor en las hembras y en la banda theta, con una PR mayor en los machos (Fig. 13A). Estas diferencias se eliminaron en el grupo con T, en el cual se observó un efecto masculinizante sobre las hembras, es decir, se decrementó la PR de delta y se incrementó la PR de theta (Fig. 13B). El grupo con T, independientemente del sexo, mostrò diferencias sólo en el factor DERIVACIONES: el parietal izquierdo presentò mayor PR en las bandas beta1 y beta2.

En el caso del grupo ACip, las diferencias sexuales se presentaron en la mayoría de las bandas: en delta, los machos tuvieron mayor PR que las hembras, en cambio en alfa1, alfa2, beta1 y beta2, la PR fue mayor en las hembras (Fig. 13C). En este grupo (ACip) las diferencias entre derivaciones se presentaron sólo en beta2, con una PR mayor en parietal izquierdo. La interacción entre sexo y derivaciones no fue significativa en ningun caso. Los niveles de significación para este análisis se presentan en la tabla 11.

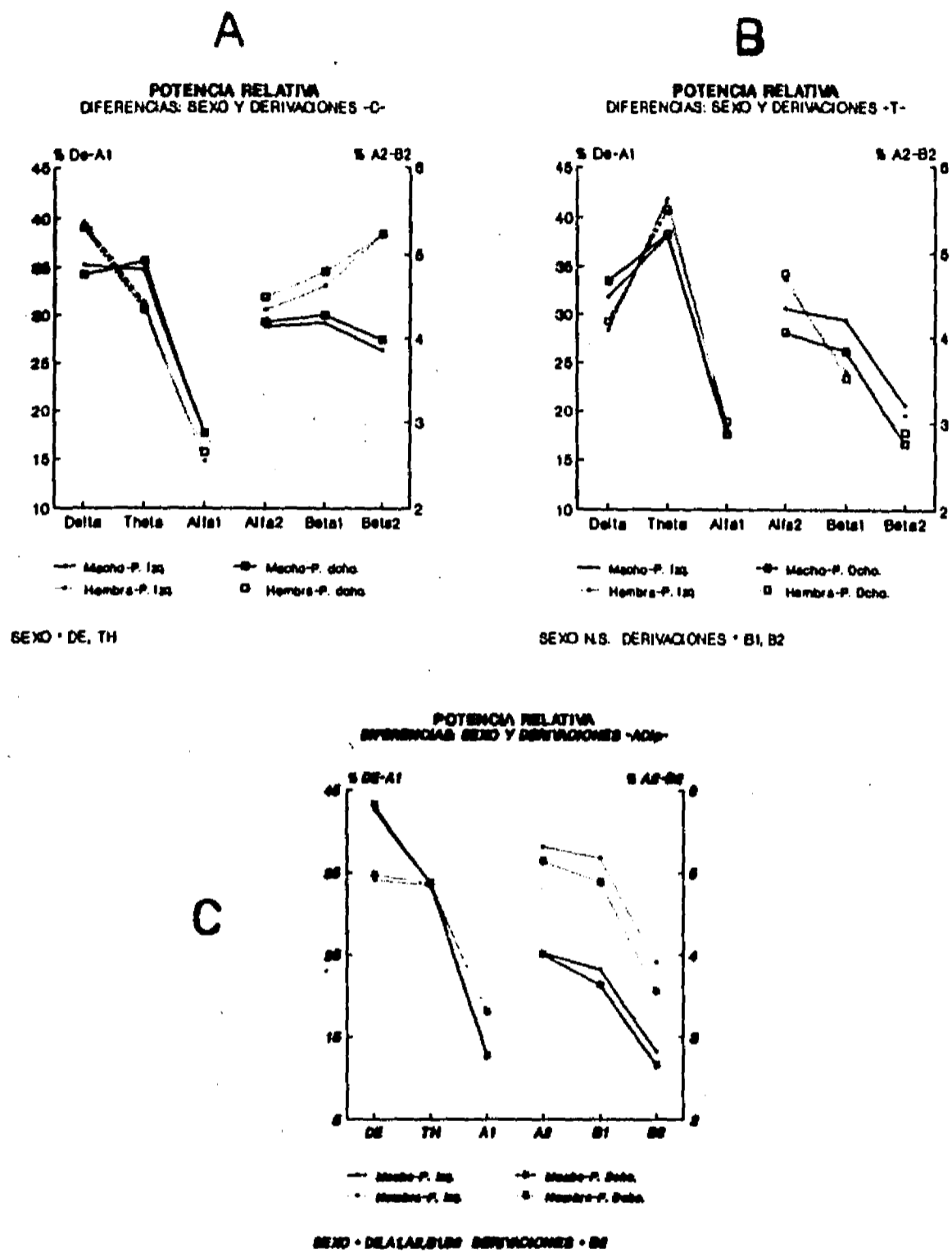


Fig. 13. Diferencias entre sexos y entre derivaciones, en la potencia relativa (PR) de cada uno de los grupos tratados con: aceite (A), testosterona (B) y acetato de ciproterona (C). Se representa el porcentaje promedio con el cual contribuyó cada una de las bandas al espectro total de potencia. Parietal izquierdo (PI) y parietal derecho (PD).

DIFERENCIAS SEXUALES Y DE TRATAMIENTO EN PR (ANÁLISIS ENTRE GRUPOS).

ACEITE VS TESTOSTERONA:

Los resultados del análisis de varianza de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) fueron consistentes para ambos hemisferios, por lo cual los resultados se describirán indistintamente para ambas derivaciones y sólo se especificará un hemisferio en particular cuando haya discrepancias entre ellos. Los niveles de significación en cada caso se resumen en la tabla 12.

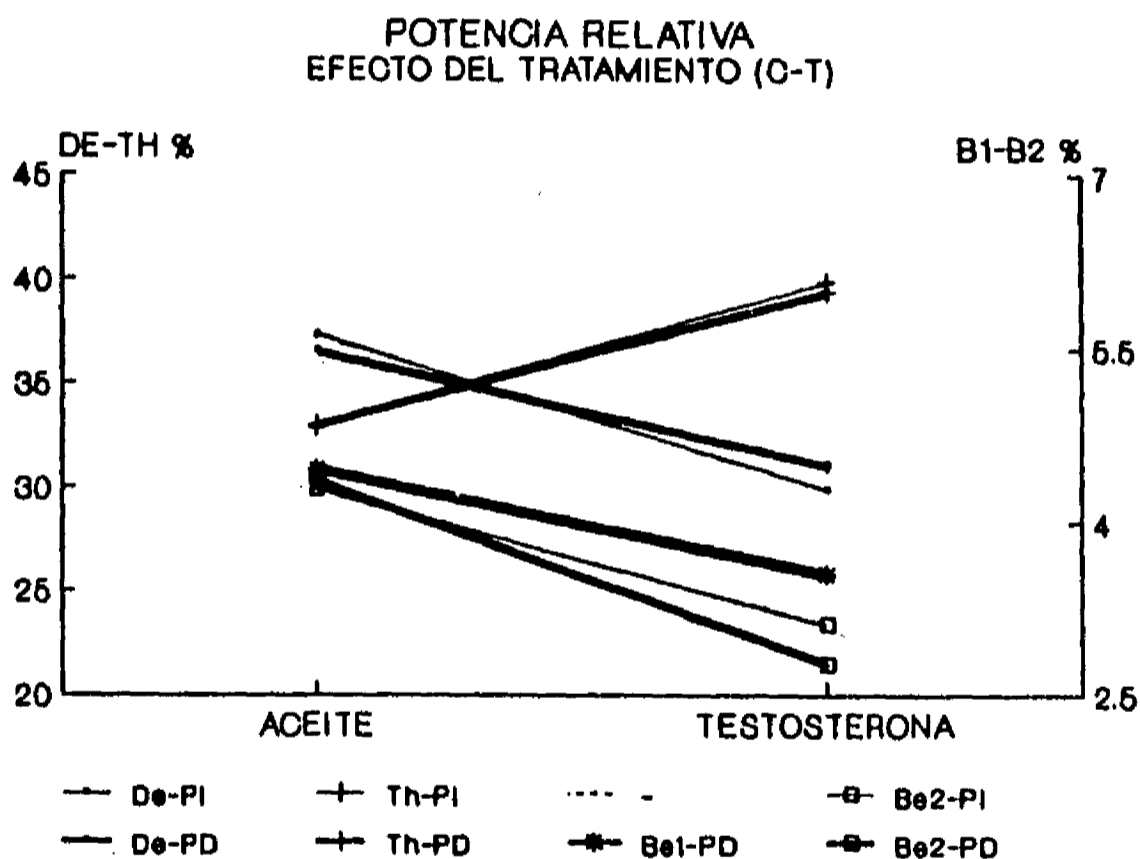


Fig. 14. Efecto del tratamiento en la potencia relativa (PR) de los grupos con aceite (C) y con testosterona (T). Se representa el porcentaje promedio con el cual contribuyó cada una de las bandas al espectro total de potencia (efecto principal). Únicamente están graficadas las bandas con cambios significativos, en cada derivación parietal, izquierda (PI) y derecha (PD). Delta (De), theta (Th), beta1 (Be1) y beta2 (Be2).



POTENCIA RELATIVA  
INTERACCION SEXO-TRATAMIENTO

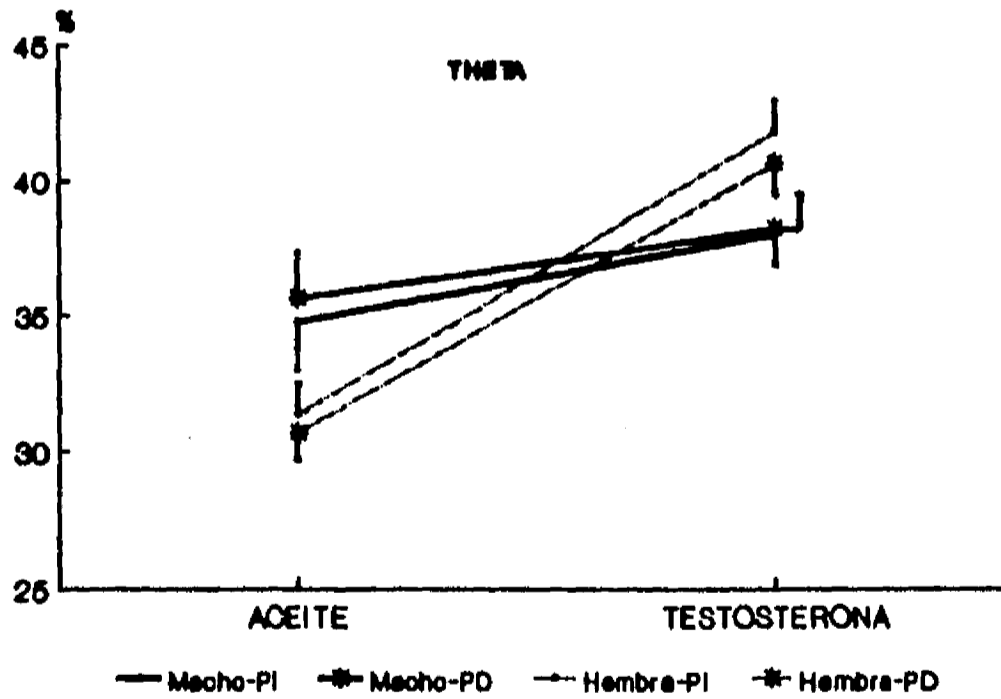
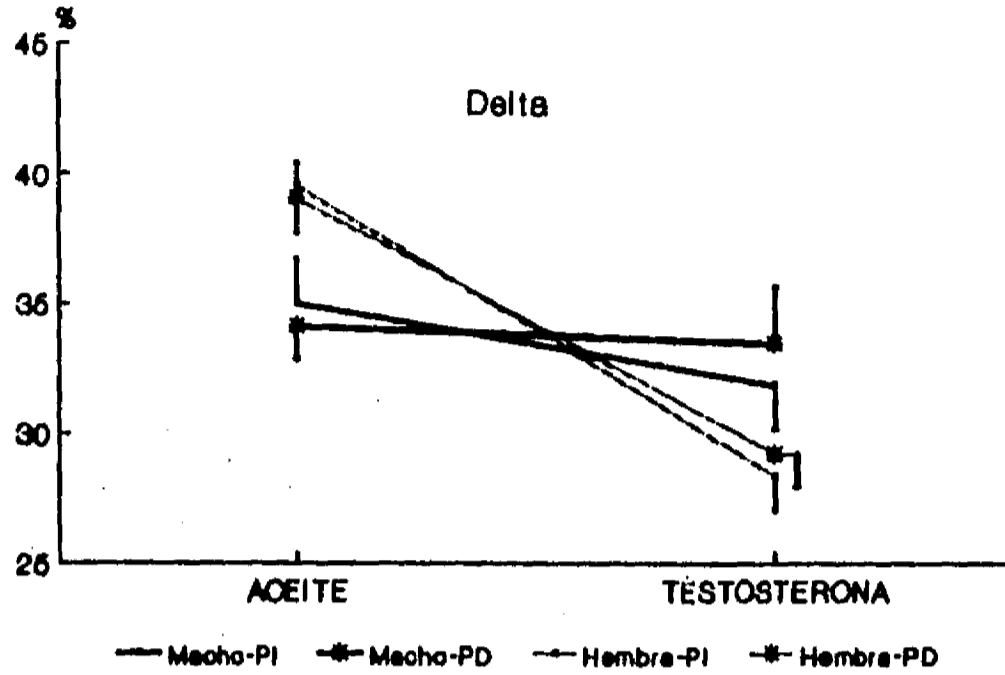


Fig. 15. Interacción entre sexo y tratamiento en la potencia relativa (PR) de las bandas delta y theta. Estas interacciones son resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con testosterona (T). Se representa el porcentaje promedio con el cual contribuyó cada una de estas bandas al espectro total de potencia, así como su correspondiente error estándar en cada una de las derivaciones parietales: izquierda (PI) y derecha (PD).

No se encontraron diferencias relacionadas con el sexo, pero sí con el tratamiento, las cuales consistieron en menor potencia relativa con la testosterona en las bandas: delta y beta 2 de ambos hemisferios y beta 1 del hemisferio derecho. La banda theta en cambio, presentó mayor PR con el tratamiento de T (Fig. 14).

Se encontró interacción entre SEXO y TRATAMIENTO en las bandas delta y theta: la PR de delta fue menor con el tratamiento de T, pero sólo fue significativa en las hembras. En el caso de theta, el mismo tratamiento de T incrementó la PR y nuevamente amplia y significativamente sólo en las hembras. Esta interacción implicó un efecto masculinizante de la testosterona en las hembras que eliminó las diferencias sexuales (Fig. 15).

#### ACEITE VS ACETATO DE CIPROTERONA.

El mismo análisis de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO), para los grupos de aceite y ACip mostró diferencias sexuales significativas (tabla 13) representadas por mayor PR en las hembras en las bandas: alfa 2, beta 1 y beta 2 (Fig. 16).

El efecto del tratamiento, sin considerar el sexo de los sujetos, indicó un decremento significativo de la PR con el ACip sólo en beta 2 (Fig. 17).

La interacción entre sexo y tratamiento fue significativa para las bandas delta y alfa 1. La PR de la banda delta se incrementó con el tratamiento de ACip en los machos y se decrementó en las hembras, no obstante este cambio sólo fue significativo en los machos. En la banda alfa 1 se presentó un fenómeno semejante al de la banda delta, pero el efecto en cada sexo fue en sentido inverso: con el ACip la PR de alfa 1 fue

menor en los machos y mayor en las hembras comparados con sus respectivos grupos tratados con aceite (Fig. 18), sin embargo, este cambio, también fue significativo sólo en los machos.

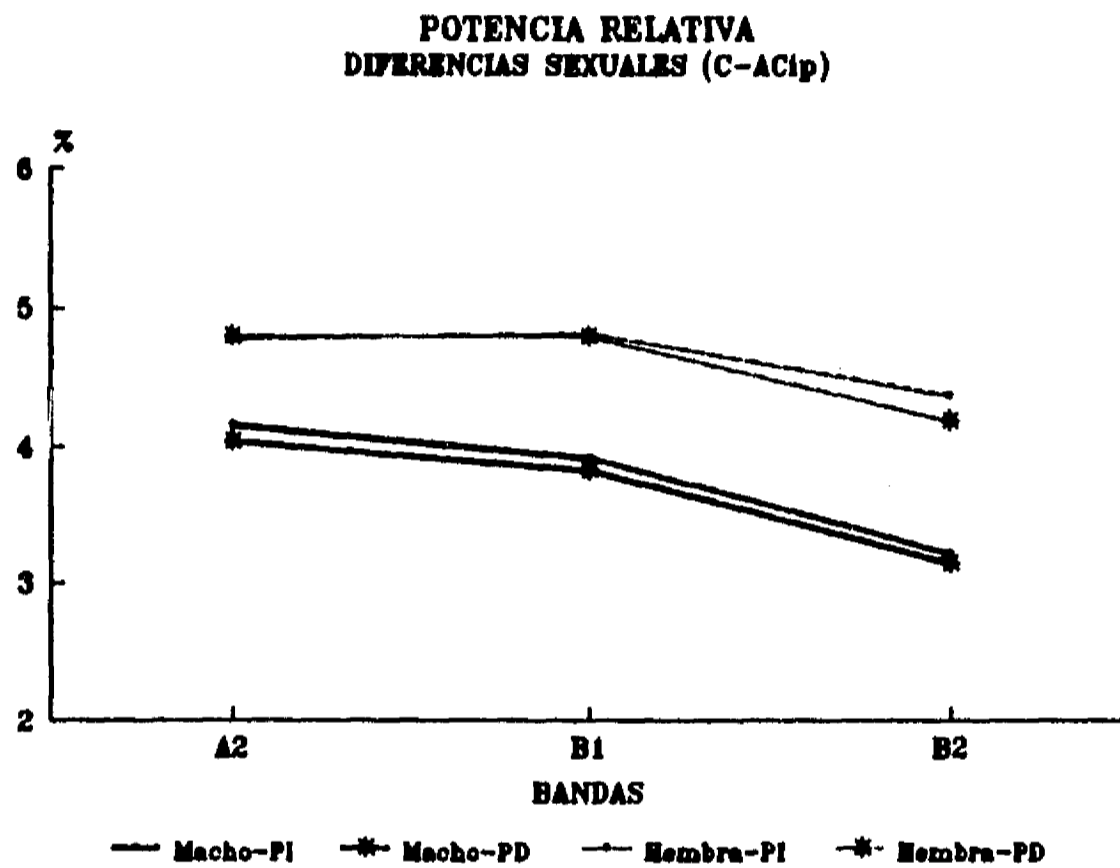
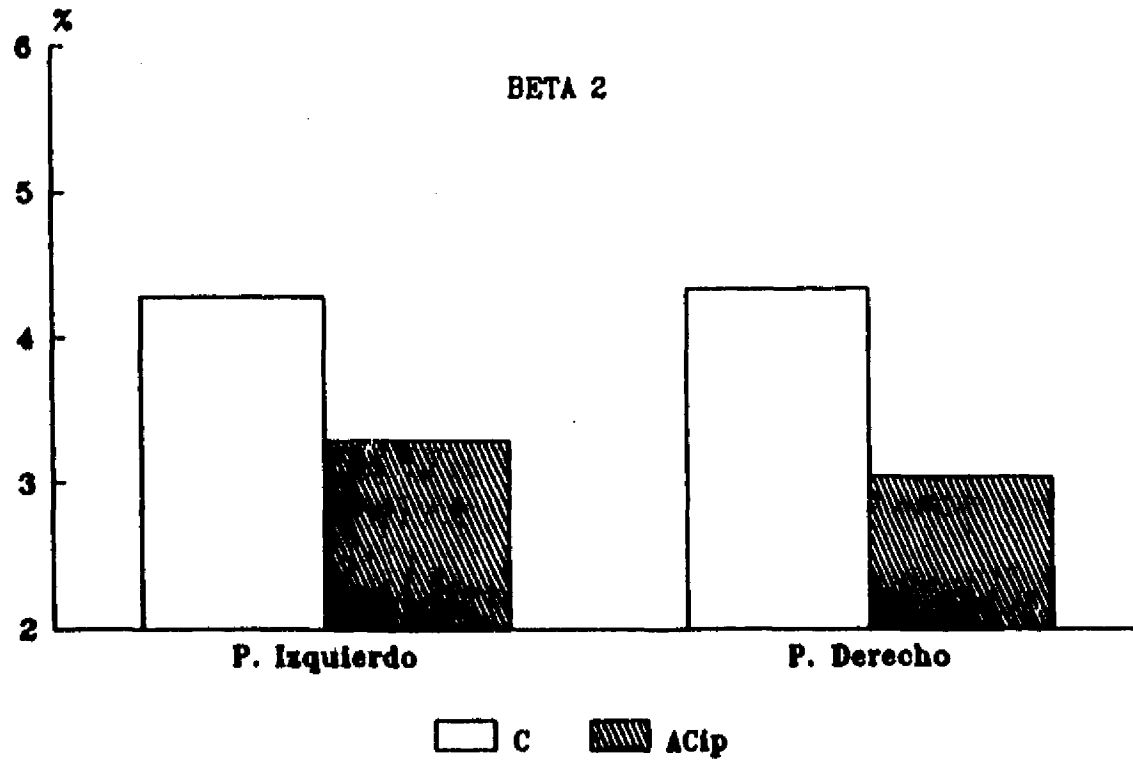


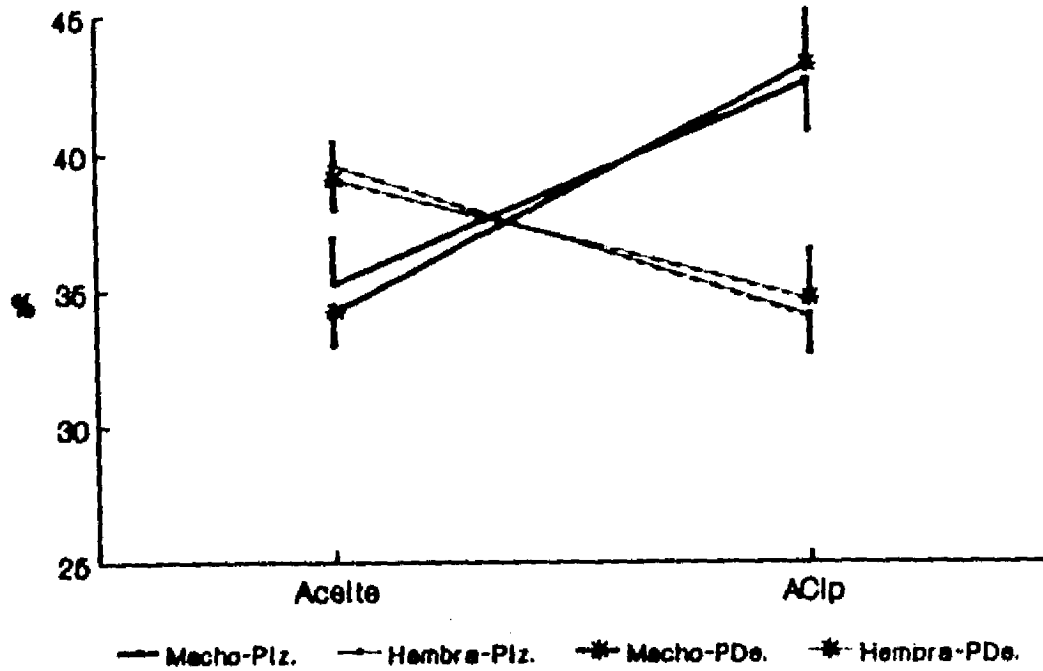
Fig. 16. Diferencias sexuales en la potencia relativa de las bandas alfa2 (A2), beta1 (B1) y beta2 (B2), en la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con acetato de ciproterona (ACip). Se representa el porcentaje promedio (efecto principal) con el cual contribuyó cada una de estas bandas al espectro total de potencia en cada una de las derivaciones parietales: izquierda (PI) y derecha (PD).

**POTENCIA RELATIVA  
EFECTO DEL TRATAMIENTO (C-ACip)**



**Fig. 17. Efecto principal del tratamiento en la potencia relativa de la banda beta2, en la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con acetato de ciproterona (ACip). Se representa el porcentaje promedio con el cual contribuyó esta banda al espectro total de potencia, en cada una de las derivaciones parietales (P): izquierda y derecha.**

**POTENCIA RELATIVA  
INTERACCION SEXO-TRATAMIENTO DELTA**



**POTENCIA RELATIVA  
INTERACCION SEXO-TRATAMIENTO ALFA 1**

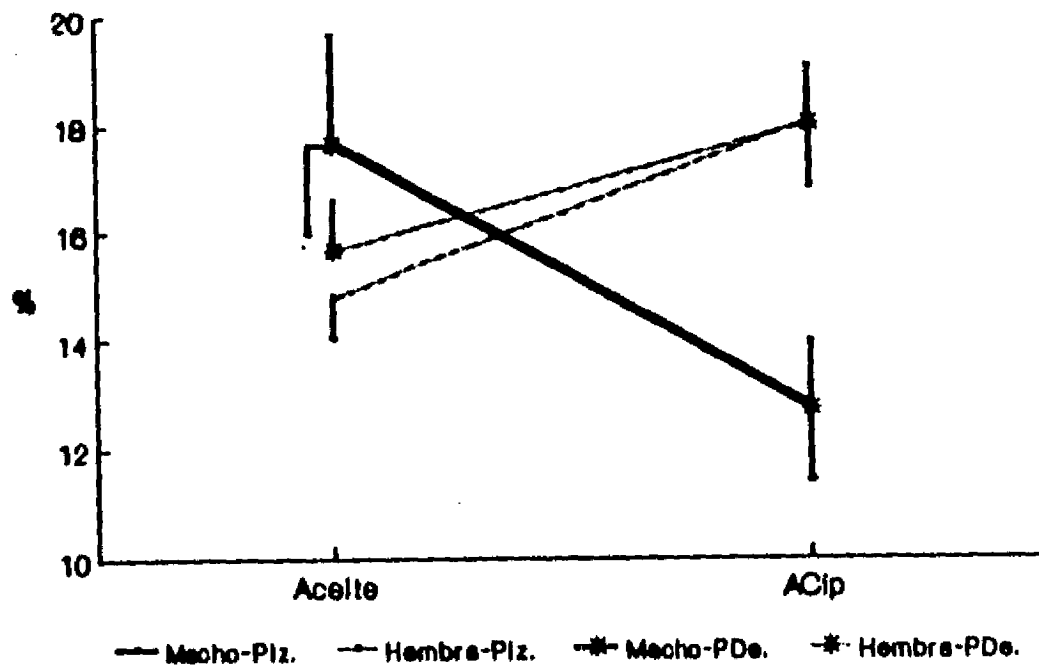


Fig. 18. Interacción entre sexo y tratamiento en la potencia relativa de las bandas delta y alfa 1. Estas interacciones son resultado de la comparación entre los grupos tratados con aceite (C) y con acetato de ciproterona (ACip). Se representa el porcentaje promedio con el cual contribuyó cada una de estas bandas al espectro total de potencia, así como su correspondiente error estándar en cada una de las derivaciones parietales: izquierda (PI) y derecha (PD).

#### DISTANCIA ANO-GENITAL.

#### ACEITE VS TESTOSTERONA.

Se aplicò un ANDEVA de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) para grupos independientes en cada una de las edades en las que fue medida esta distancia (10,20,30,45,60,75 y 90 días). El efecto principal del factor SEXO mostrò diferencias significativas (tabla 14) en todas las edades, con una distancia ano-genital (DAG) mayor en los machos. El factor TRATAMIENTO también mostrò diferencias significativas (tabla 14) en todas las edades, excepto a los 90 días de edad. Estas diferencias estuvieron representadas por un incremento en la DAG con el tratamiento de testosterona en comparación con el de aceite. La interacción entre estos dos factores (SEXO y TRATAMIENTO) también fue significativa (tabla 14) en todas las edades, con excepción de la de 20 días. Esta interacción indicò que el incremento en la DAG con el tratamiento de T se presentò exclusivamente en las hembras a los 30, 45, 60 y 75 días de edad, a los 10 días los machos con T presentaron mayor DAG que el grupo con aceite, pero este efecto, aunque no significativo, fue más evidente en las hembras (Fig. 19). A los 90 días de edad, en cambio, se presentò un efecto inverso dependiente del sexo de los sujetos: las hembras mantuvieron una DAG mayor en el grupo tratado con T, en cambio los machos presentaron menor DAG con el mismo tratamiento en relación al grupo C. Esto se debiò a que la DAG, que en los sujetos controles sigue incrementandose de los 75 a los 90 días de edad, no se modificò en los machos tratados con T después de los 75 días (Fig. 19).

DESARROLLO DE LA DISTANCIA  
ANO-GENITAL (mm)

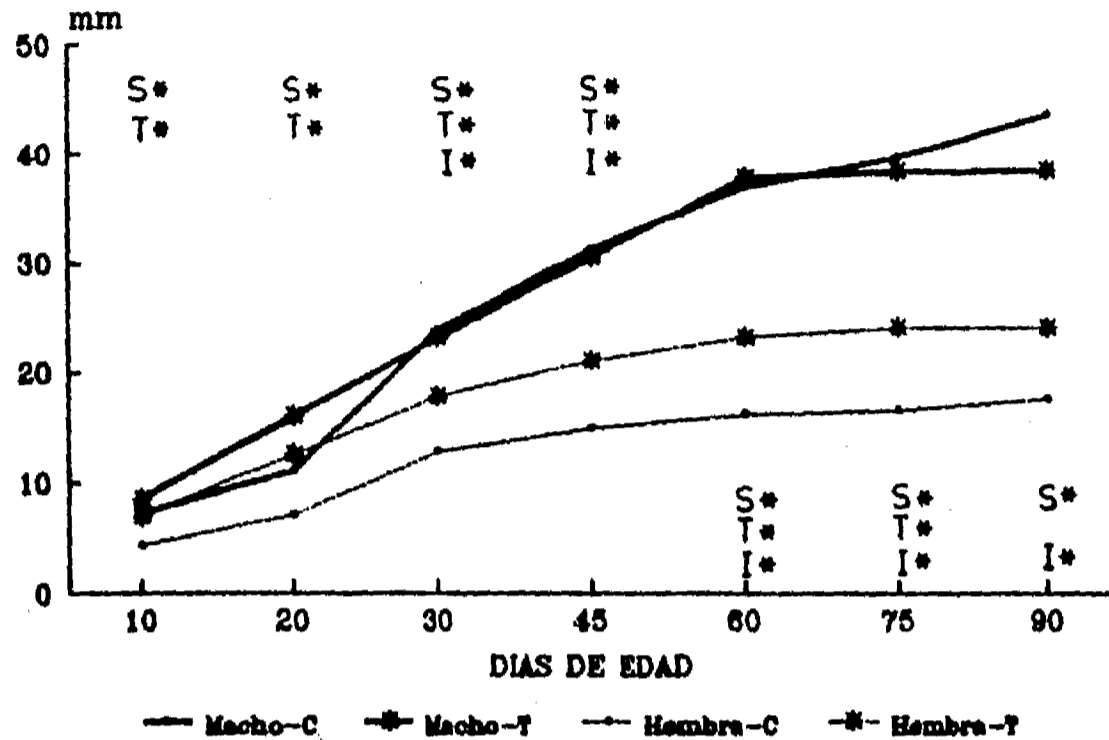


Fig. 19. Distancia ano-genital promedio en mm, para machos y hembras con tratamientos de aceite (C) y testosterona (T), en edades de los 10 a los 90 días. Edades significativas para el factor sexo= S\*, para el factor tratamiento= T\* y para la interacción entre estos dos factores= I\*.

ACEITE VS ACETATO DE CIPROTERONA.

El mismo ANDEVA de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) mostró diferencias sexuales significativas (tabla 14) en todas las edades, lo cual estuvo representado por una mayor DAG en los machos, independientemente del tratamiento (Fig. 20). El efecto del tratamiento mostró los siguientes resultados: mayor DAG en el grupo ACip que el C a los 20 días de edad y menor DAG con el mismo tratamiento de ACip a los 30, 45, 60 y 90 días.

La interacción entre sexo y tratamiento fue significativa

(tabla 14) en todas las edades: el tratamiento con ACip comparado con el de aceite decrementò la DAG en los machos y la incrementò en las hembras, a los 10, 45, 60, 75 y 90 días de edad. A los 20 días tambièn se incrementò en las hembras pero no se modificò en los machos y a los 30 días se decrementò en los machos, pero no se modificò en las hembras. En resumen: en todos los casos la DAG se decrementò con el ACip en los machos, excepto a los 20 días y se incrementò en las hembras en todas las edades, excepto a los 30 días (Fig. 20).

### DESARROLLO DE LA DISTANCIA ANO-GENITAL

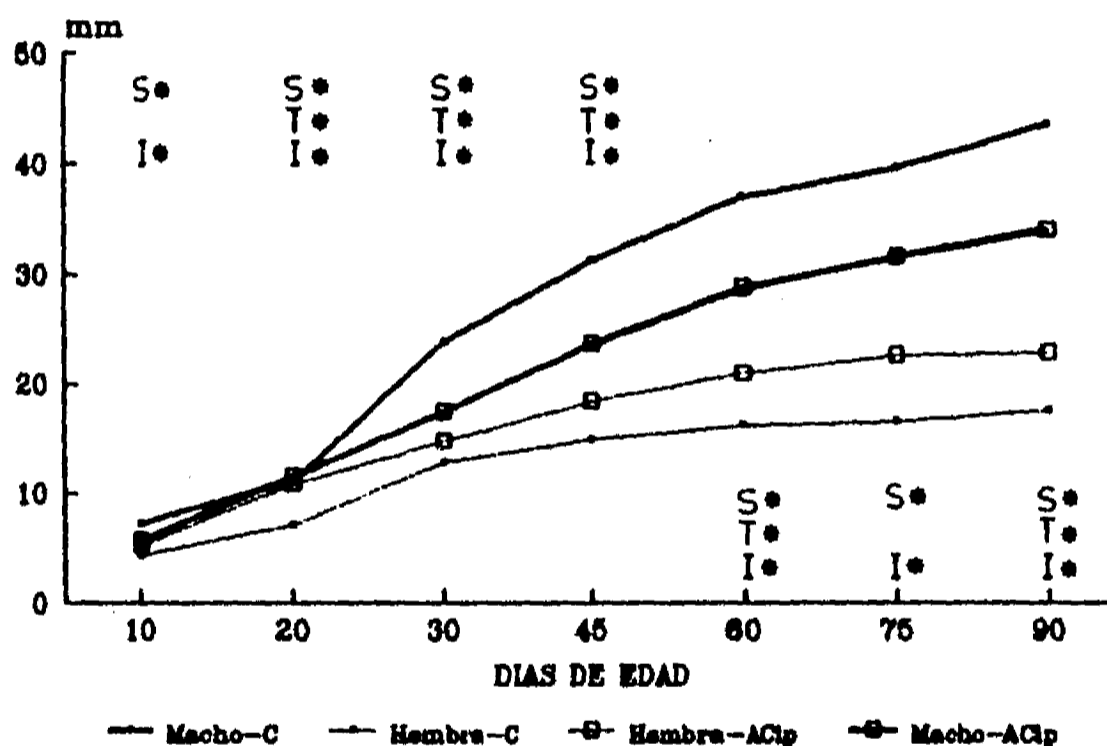


Fig. 20. Distancia ano-genital promedio en mm, para machos y hembras con tratamientos de aceite (C) y acetato de ciproterona (ACip), en edades de los 10 a los 90 días. Edades significativas para el factor sexo= S\*, para el factor tratamiento= T\* y para la interacción entre estos dos factores= I\*.



DESARROLLO DE LA DISTANCIA  
ANO-GENITAL

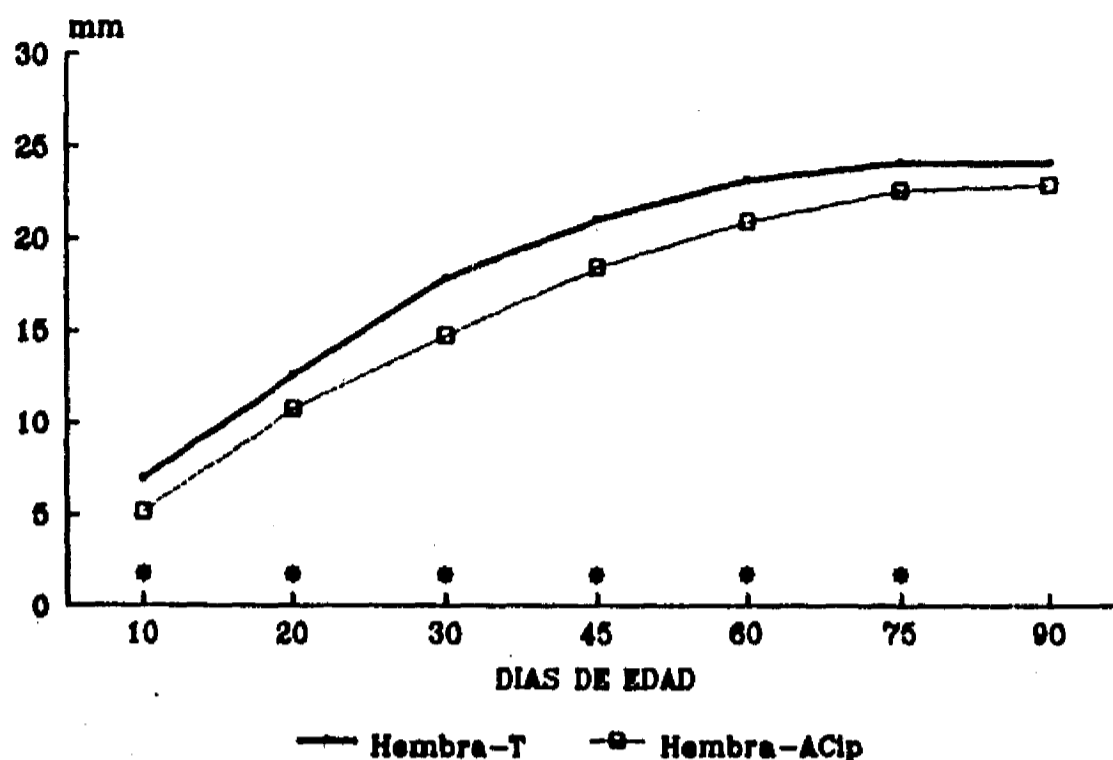


Fig. 21. Distancia ano-genital promedio en mm, para las hembras con tratamientos de testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip), en edades de los 10 a los 90 días. Edades significativas para el factor tratamiento= T\*.

TESTOSTERONA VS ACETATO DE CIPROTERONA.

En las hembras, estos dos tratamientos produjeron efectos en el mismo sentido, es decir, un incremento de la distancia ano-genital. Con el fin de conocer posibles diferencias entre estos tratamientos, en las hembras, se aplicó un ANDEVA de dos factores (TRATAMIENTO x EDADES) (tabla 14). Se encontró que las hembras tratadas con testosterona presentaron mayor DAG que aquellas tratadas con acetato de ciproterona como un efecto general independiente de la edad, sin embargo, la interacción entre los

dos factores también fue significativa. La comparación entre medias indicó que en cada una de las edades de los 10 a los 75 días, la DAG fue mayor en el grupo de T, en cambio a la edad de 90 días, las diferencias no fueron significativas (Fig. 21).

#### PESO CORPORAL

##### ACEITE VS TESTOSTERONA.

Se aplicó un ANDEVA de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) para grupos independientes en cada una de las edades (10,20,30,45,60,75 y 90 días). Se encontraron diferencias sexuales significativas (tabla 15), independientemente del tratamiento, que indicaron mayor peso en los machos en todas las edades (Fig. 22). El tratamiento como factor independiente del sexo, también mostró diferencias significativas (tabla 15), las cuales estuvieron representadas por un peso mayor en el grupo tratado con T comparado con el de aceite, en todas las edades (Fig. 22).

En este caso no se observó alguna interacción significativa entre sexo y tratamiento.

##### ACEITE VS ACETATO DE CIPROTERONA.

El ANDEVA (SEXO x TRATAMIENTO) mostró diferencias sexuales significativas (tabla 15) a los 20, 45, 60, 75 y 90 días de edad, en las que los machos presentaron mayor peso que las hembras independientemente del tratamiento (Fig. 23). El tratamiento con ACip comparado con el de aceite, produjo un incremento altamente significativo (tabla 15) en el peso de los sujetos, en todas las edades, independientemente del sexo (Fig. 23).

Entre estos dos tratamientos, tampoco se encontró alguna interacción significativa entre los dos factores analizados.

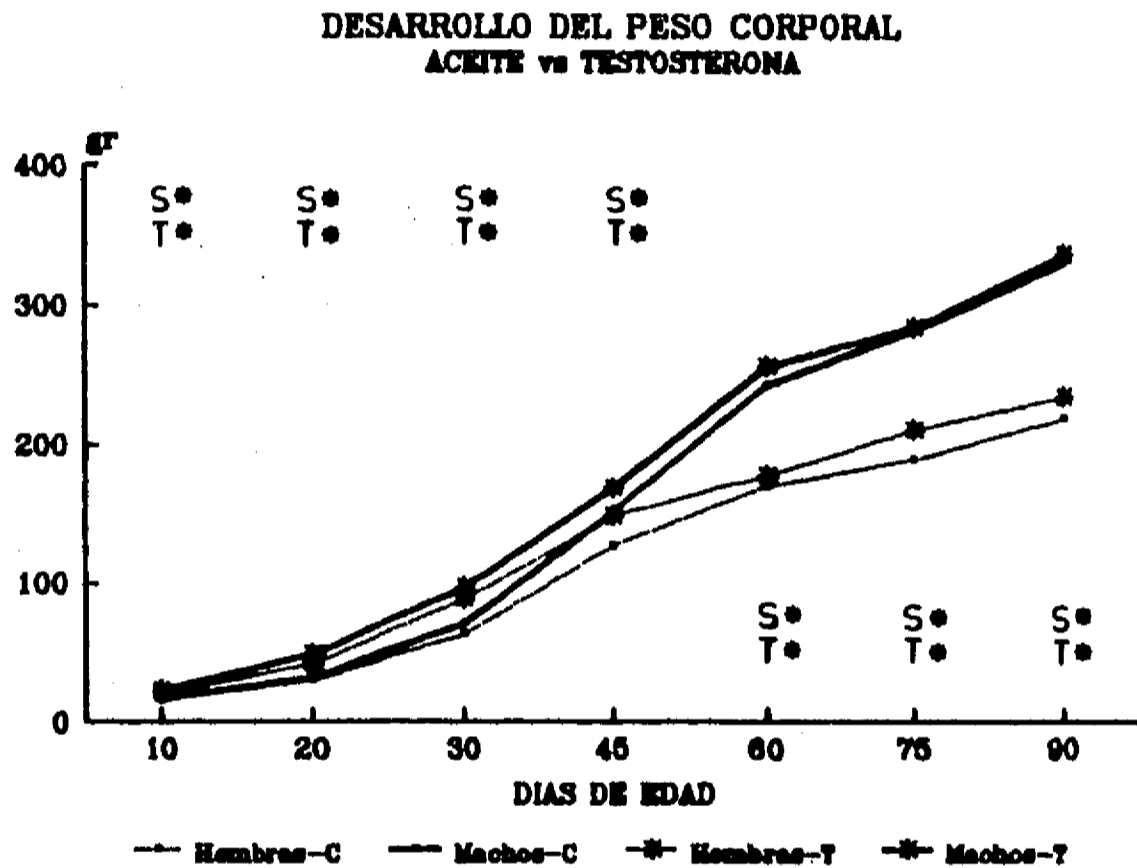


Fig. 22. Desarrollo del peso corporal promedio en g, para machos y hembras con tratamientos de aceite (C) y testosterona (T), en edades de los 10 a los 90 días. Edades significativas para el factor sexo= S<sup>\*</sup> y para el factor tratamiento= T<sup>\*</sup>.

**TESTOSTERONA vs ACETATO DE CIPROTERONA.**

Estos dos tratamientos produjeron un incremento de peso en los sujetos cuando se compararon con el grupo tratado con aceite, el presente análisis se hizo principalmente para conocer si este incremento fue semejante o se presentaron algunas diferencias significativas entre los dos tratamientos de esteroides. El ANDEVA de dos factores (SEXO x TRATAMIENTO) mostró diferencias

sexuales independientemente del tratamiento que indicaron un peso mayor en los machos en las edades de 20, 45, 60, 75 y 90 días (Fig. 24). El incremento en el peso de los sujetos, sin considerar el sexo, fue significativamente mayor con el tratamiento de ACip comparado con el correspondiente al tratamiento con T, a los 10, 60, 75 y 90 días de edad (Fig. 24). Los niveles de significación de estos resultados se presentan en la tabla 15. En ninguna de las comparaciones, la interacción entre sexo y tratamiento fue significativa.

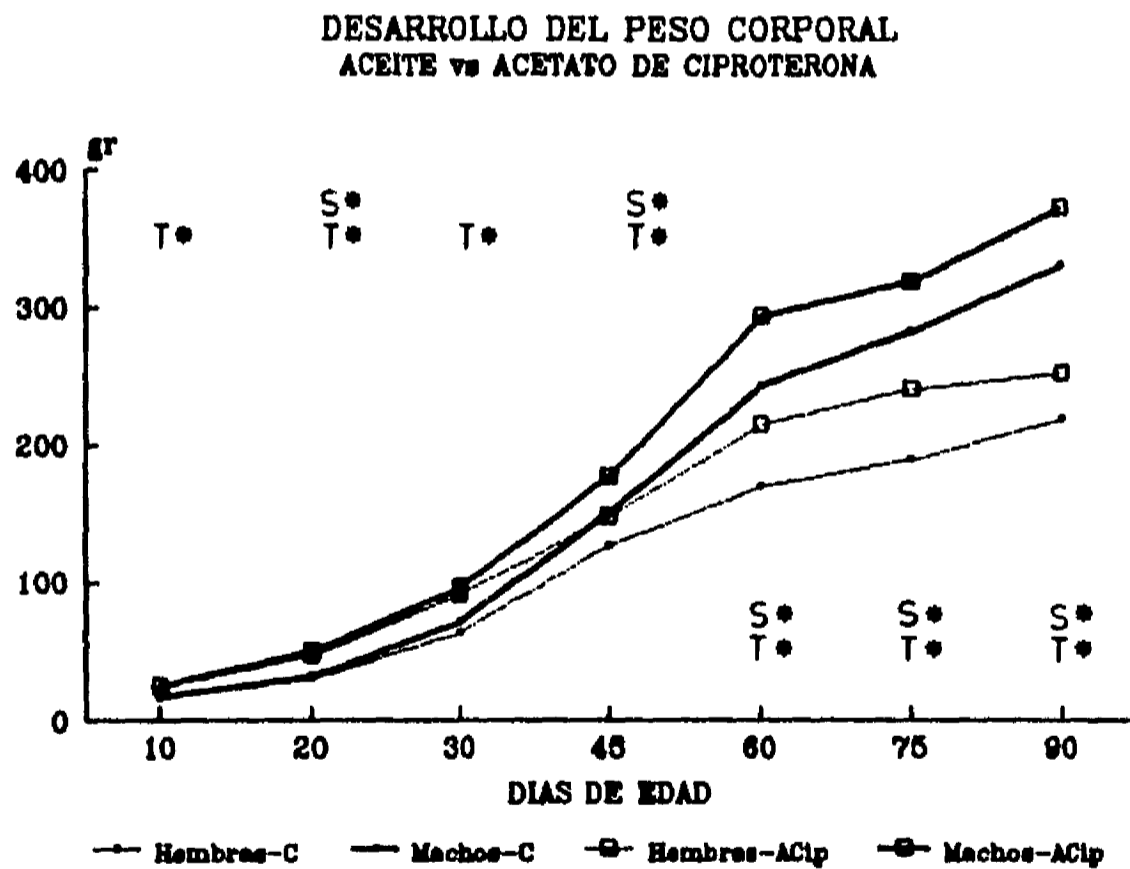


Fig. 23. Desarrollo del peso corporal promedio en g, para machos y hembras con tratamientos de aceite (C) y acetato de ciproterona (ACip), en edades de los 10 a los 90 días. Edades significativas para el factor sexo= S\* y para el factor tratamiento= T\*.

**DESARROLLO DEL PESO CORPORAL  
TESTOSTERONA vs ACETATO DE CIPROTERONA**

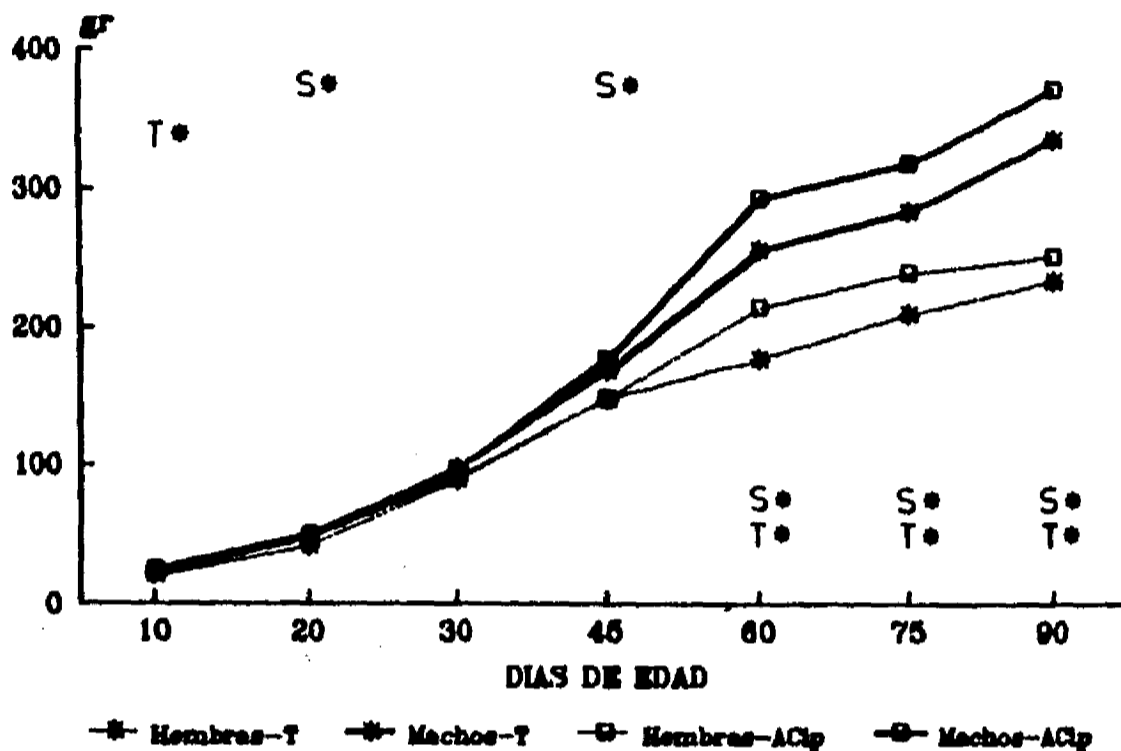


Fig. 24. Desarrollo del peso corporal en g, para machos y hembras con tratamientos de testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip), en edades de los 10 a los 90 días. Edades significativas para el factor sexo= S\* y para el factor tratamiento= T\*.

**FENOTIPO.**

**TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA.**

Además del incremento general en el peso, con este tratamiento, los machos no presentaron algún cambio aparente en el fenotipo, en cambio las hembras, además de los cambios reportados en la DAG, mostraron ausencia de apertura vaginal en el 100% de los casos, la cual, en condiciones normales, ocurre alrededor del día 40 de vida postnatal.

## PESO TESTICULAR

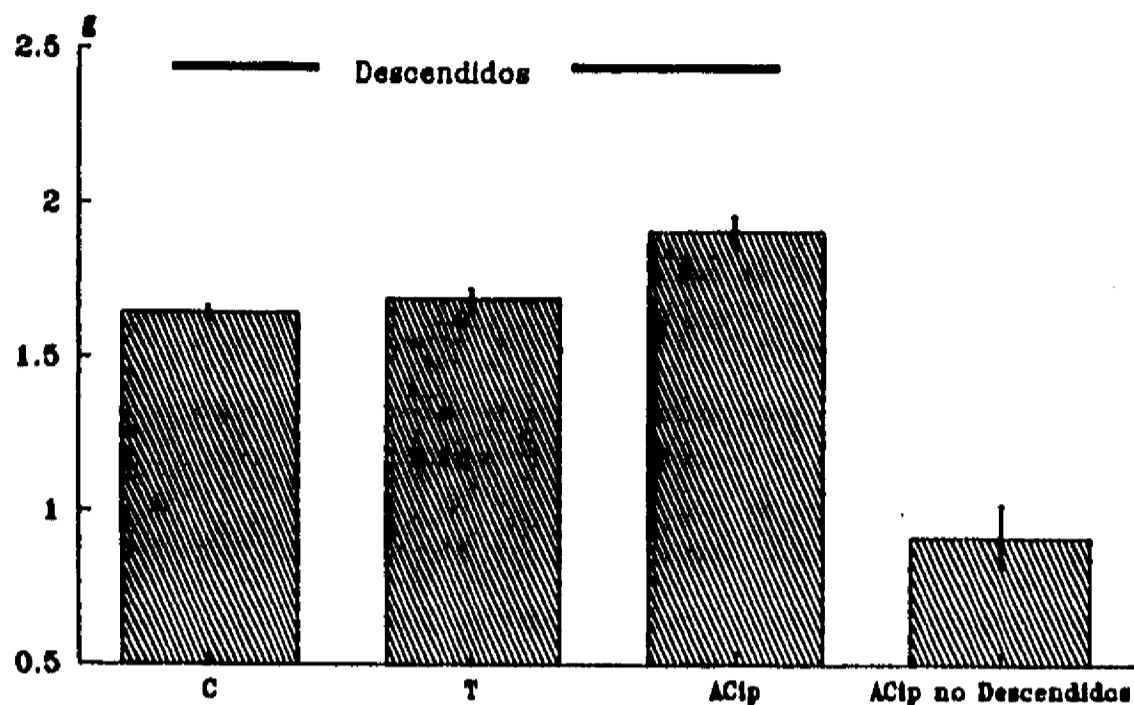


Fig. 25. Peso (g) de los testículos descendidos en los grupos tratados con: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip), así como de los testículos no descendidos del grupo con ACip. Se indica el promedio y el error estándar para cada grupo.

### TRATAMIENTO CON ACETATO DE CIPROTERONA.

Con el tratamiento de ACip, tanto los machos como las hembras mostraron un aparente mayor volumen corporal que fue evidente a través de su peso. Además de la menor DAG, los machos presentaron aparente orificio vaginal, que no se continuaba hacia la cavidad abdominal, el glande del pene presentó una coloración más oscura (pùrpura) y un diámetro aparentemente mayor que los sujetos tratados con aceite. Uno de los nueve machos con este tratamiento (ACip), presentó ausencia de descenso testicular

bilateral; en tres sujetos más sólo descendió el testículo derecho y en el resto de los sujetos el descenso testicular fue bilateral. Los testículos no descendidos, en todos los casos, presentaron menor tamaño y un peso significativamente menor al de los testículos descendidos de cualquiera de los grupos (Fig. 25). La comparación del peso de los testículos descendidos entre el grupo control y el grupo con testosterona no mostró diferencias significativas, en cambio el peso de los testículos descendidos del grupo con ACip fue significativamente mayor que el del grupo control y que el del grupo con T (Fig. 25).

Además de los cambios ya reportados para el peso y la DAG, las hembras tratadas con ACip no presentaron otro cambio evidente en el fenotipo. Las cuatro hembras con este tratamiento, que fueron apareadas al final del estudio, quedaron gestantes y presentaron un parto aparentemente normal y en el plazo adecuado.

A través de la citología vaginal se pudo observar un patrón de ciclicidad normal en las hembras tratadas con aceite durante los registros de EEG, sólo una hembra de este grupo se mantuvo en diestro durante los tres días, sin embargo, no se observó ningún tipo de sincronización entre las etapas del ciclo de las diferentes hembras y los días de registro. En el grupo tratado con ACip se perdieron los frotis vaginales que se obtuvieron durante los días de registro del EEG, sin embargo, posteriormente se sacaron nuevamente frotis durante 5 días consecutivos a este grupo tratado con ACip y se observó un patrón de ciclicidad normal en 6 de las 7 hembras estudiadas.

#### DATOS CUALITATIVOS DE LA CONDUCTA SEXUAL.

En los métodos se describió que para cada grupo con diferente tratamiento, un mínimo de 5 sujetos de cada sexo fue expuesto de manera individual a una prueba conductual ante un macho adulto sin tratamiento o a una hembra adulta en estro inducido. Debido a que se registró la actividad EEG exclusivamente durante cada una de las conductas de interés y fueron excluidas aquellas que tenían artefactos en el EEG, no fue posible hacer un registro de la cantidad precisa de cada una de las conductas, sin embargo, al final de cada sesión, se hizo una descripción cualitativa precisa de la conducta presentada en cada caso, de la cual se presentan a continuación los datos más relevantes:

#### MACHOS

CONTROL.- Durante los 15 minutos de exposición a cada uno de los sujetos "testigo", los machos del grupo control (aceite) no presentaron ningún tipo de interacción sexual cuando estuvieron con otro macho adulto, mostrando, en la mayoría de los casos indiferencia conductual. Sólo en un caso se observó intentos de monta del macho "testigo" al macho tratado con aceite. Cuando estos machos tratados con aceite fueron expuestos a una hembra en estro, las exploraciones de genitales se incrementaron en ambos sentidos, pero solamente se observó actividad copulatoria en uno de ellos.

TESTOSTERONA.- En forma diferente, todos los machos tratados prenatalmente con testosterona, presentaron series copulatorias con las hembras, pero además, 4 de los 5 machos probados con este tratamiento, también mostraron conducta de monta con movimientos



pélvicos cuando estuvieron ante otro macho adulto.

ACETATO DE CIPROTERONA.- Esta conducta hacia sujetos del mismo sexo también se presentó en 2 de los 5 machos tratados con acetato de ciproterona y en otro caso las montas ocurrieron en sentido inverso, es decir, del macho "testigo" al macho tratado con ACip. En los 2 casos restantes, los machos presentaron exploraciones de genitales mútuas. Cuando estos machos tratados con ACip estuvieron con una hembra en estro, la conducta de monta con movimientos pélvicos sólo se presentó en 3 de los 5 machos, pero en ningún caso se observó eyaculación ni limpieza de genitales después de las montas.

#### HEMBRAS

CONTROL.- Tres de las hembras tratadas con aceite presentaron actividad sexual con claros signos conductuales de estro durante la prueba conductual con el macho "testigo", en cambio con las hembras "testigo" (prueba realizada el mismo día), no se presentó ningún tipo de actividad sexual en ninguno de los casos estudiados.

TESTOSTERONA.- Tres de las 5 hembras tratadas con testosterona también presentaron signos de estro en la prueba conductual con el macho, pero sólo en dos casos se presentaron montas y a pesar de la ausencia de intromisión debido a la falta de apertura vaginal en estas hembras, los machos se limpiaban genitales después de las montas. En la prueba conductual con las hembras, cuatro de las cinco hembras "testigo", a las que se les había inducido estro, presentaron conducta proceptiva ("invitación" sexual de la hembra, v. Beach, 1976) dirigida a la

hembra tratada con testosterona, pero en ningún caso estas hembras respondieron con montas.

ACETATO DE CIPROTERONA.- La conducta de invitación sexual de las hembras "testigo", sólo se presentó hacia dos de las hembras tratadas con acetato de ciproterona y en otros dos casos, esta conducta proceptiva se presentó de las hembras tratadas hacia las hembras "testigo". A pesar de que la prueba con sujetos de diferente sexo se hizo el mismo día, no se observaron invitaciones sexuales de las hembras con ACip hacia los machos. En dos casos, los machos intentaron montar a estas hembras, pero no se observó receptividad en ellas.

## DISCUSION

En el presente trabajo se da apoyo experimental a la existencia de diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata, lo cual representó el objetivo inicial del estudio. Tanto el grupo piloto sin tratamiento como el grupo control con tratamiento prenatal de aceite, mostraron consistencia en las diferencias sexuales, lo cual dió apoyo adicional a estos resultados.

En el grupo control se encontraron diferencias sexuales evidentes en la correlación interhemisférica de puntos simétricos de la región parietal de la rata y en la potencia relativa de esta misma región, lo cual representa, hasta donde sabemos, la primera evidencia de diferencias sexuales en la actividad EEG en animales.

El tratamiento prenatal con testosterona eliminó por completo las diferencias sexuales en la actividad EEG, lo cual sugiere que la acción organizadora de esta hormona durante la etapa crítica de diferenciación sexual, juega un papel importante en la generación de estas diferencias sexuales en la rata. Esto adquiere mayor relevancia si consideramos que los efectos son detectables a largo plazo, ya que los sujetos estuvieron expuestos a la testosterona únicamente en la etapa fetal y los efectos fueron evaluados en la edad adulta.

La eliminación de las diferencias sexuales se debió a un efecto masculinizante de la testosterona sobre las características de la actividad EEG, principalmente en las hembras, lo cual apoyó otra de las hipótesis planteadas en los

objetivos del trabajo.

No se encontraron diferencias sexuales en la potencia absoluta del grupo control, sin embargo, el tratamiento con testosterona, independientemente del sexo de los sujetos, produjo un incremento en la PA de todas las bandas, con excepción de la banda beta2, en la que se presentó el efecto opuesto, es decir, se decrementó su PA y solamente afectó a los machos. Este incremento en la PA de casi todas las bandas con el tratamiento de testosterona, sugiere una acción global de esta hormona durante la etapa prenatal, sobre mecanismos neurofisiológicos que directa o indirectamente afectan la amplitud de casi todo el espectro de la actividad EEG de superficie, al menos para la región parietal.

Las diferencias sexuales en la correlación interhemisférica del grupo control se mantuvieron casi en su totalidad en el grupo tratado con acetato de ciproterona y sólo se eliminó la correspondiente a la banda de alfa1. En la potencia relativa, el acetato de ciproterona produjo un mayor número de diferencias sexuales que las observadas en el grupo con aceite e indujo diferencias sexuales en la potencia absoluta que no existían en este grupo control, lo cual sugiere un efecto diferente de este esteroide en cada sexo. Este efecto diferencial del ACip dependiente del sexo fue evidente en las bandas delta y alfa1 para la PR y en la banda alfa1 para la PA.

A diferencia de los tratamientos con aceite y con testosterona, el de acetato de ciproterona produjo asimetría interhemisférica en la potencia absoluta de las regiones parietales registradas, lo cual estuvo representado por una PA

mayor en parietal derecho, en todas las bandas con excepción de las más rápidas, es decir, beta1 y beta2. Esto sugiere que el ACip a diferencia de la testosterona tiene una acción diferencial sobre los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a cada uno de los hemisferios y con base en los resultados, predominante sobre el hemisferio derecho.

El acetato de ciproterona, como tratamiento e independientemente del sexo de los sujetos, incrementó la correlación interhemisférica en tres de las cinco bandas en las que la rIP también fue incrementada con el tratamiento de testosterona, lo cual sugiere un efecto androgénico del ACip, al menos para la correlación interhemisférica parietal. Sin embargo, este efecto sobre la correlación, aunque en el mismo sentido, fue mayor en el grupo con testosterona al comparar entre sí los dos tratamientos, lo cual está de acuerdo con las propiedades androgénicas débiles que se han descrito para el ACip (Bloch y Davidson, 1972). Otro efecto del tratamiento con ACip que coincidió con el de T, fue el decremento en la PR de beta2.

Considerando los mecanismos de acción de los dos esteroides utilizados en el presente trabajo, se había planteado como hipótesis que el tratamiento con testosterona afectaría principalmente a las hembras, que como ya se mencionó, así ocurrió y que el acetato de ciproterona, al ser un antagonista androgénico, afectaría los mecanismos de diferenciación sexual principalmente en los machos. Este efecto predominante del ACip sobre los machos fue apoyado exclusivamente en la potencia relativa de las bandas delta y alfa1.

El efecto de la testosterona y del acetato de ciproterona a

nivel periférico, sobre la distancia ano-genital, fue congruente con el efecto observado a nivel central, evaluado a través de la actividad EEG. Las diferencias sexuales en la distancia ano-genital fueron de tal magnitud que ningún tratamiento las eliminó en ninguna de las edades estudiadas. Sin embargo, el tratamiento con testosterona, como se esperaba, afectó principalmente a las hembras, masculinizándolas (incremento de la DAG). En cambio, el acetato de ciproterona tuvo un efecto bifásico dependiente del sexo de los sujetos: masculinizó las características de la DAG en las hembras y las feminizó en los machos. Estos datos serán discutidos en detalle posteriormente.

Como se mencionó previamente, se han descrito diferencias sexuales en la correlación (Corsi-Cabrera y cols., 1989a) y en la coherencia interhemisféricas en humanos (Beaumont y cols., 1978; Flor-Henry y cols., 1987), coincidiendo en valores significativamente mayores en las mujeres, lo cual se ha interpretado como la posible manifestación de una organización cerebral menos lateralizada en las mujeres (Beaumont y cols., 1978; Flor-Henry y cols., 1987; Corsi-Cabrera y cols., 1989a). En la rata, a diferencia de lo que ocurre en el humano, la correlación más alta se encontró en los machos, lo cual no podría ser interpretado como una posible organización cerebral más lateralizada en las hembras, ya que hay evidencia de mayor asimetría en el cerebro de la rata macho, en estructuras como la corteza (Diamond y col., 1981; 1983) y el hipocampo (Diamond y col., 1983). Funcionalmente, la rata macho también parece responder más asimétricamente que la hembra, ya que las lesiones

frontales de la corteza derecha, a diferencia de las practicadas en la izquierda, produce hiperactividad conductual sólo en el macho (Lipse y Robinson, 1986). Considerando que, tanto la coherencia como la correlación interhemisféricas son consideradas como un índice de sincronía entre los puntos o regiones registradas, una posible explicación de la mayor correlación interhemisférica en la rata macho podría basarse en los siguientes datos: se ha encontrado que el total del área sagital media del cuerpo calloso de la rata es mayor en el macho que en la hembra (Fitch y cols., 1991) y que las fibras del cuerpo calloso parecen ser diferentes en cada sexo, los machos presentan fibras mielínicas de mayor diámetro, mientras que las hembras tienen mayor número de ellas, aunque de un diámetro menor (Juraska y Kopicik, 1988). Estas diferencias sexuales en las características del cuerpo calloso podrían favorecer el acoplamiento entre hemisferios en el macho, lo cual a su vez, podría contribuir a la mayor correlación interhemisférica encontrada en los machos. Se ha sugerido que el cuerpo calloso pudiera ser el responsable de la sincronización de fase de los ritmos de la actividad EEG de zonas homotópicas de la corteza, en el humano (Banquet, 1983), sin embargo, los estudios en relación a las diferencias sexuales en el área sagital total del cuerpo calloso, en el humano, han sido más controvertidos que para la rata y el resultado que ha mostrado mayor consistencia es que la parte caudal (esplenio) de esta estructura es mayor en las mujeres que en los hombres (Lacoste-Utamsing y Holloway, 1982; Clarke y cols., 1989).

Desde el punto de vista funcional, se ha descrito para el

humano que la coherencia y la correlación interhemisféricas son susceptibles de ser afectadas por cambios en los diferentes estados de conciencia: la coherencia se decrementa en sujetos en estado de coma y va incrementándose progresivamente conforme el sujeto se recupera (Grindel, 1982). De los estados de vigilia a somnolencia o sueño, la coherencia (Grindel, 1982) y la correlación (Corsi-Cabrera y cols., 1987) se incrementan. Durante la realización de tareas, las ejecuciones erróneas producen un incremento en la correlación interhemisférica (Corsi-Cabrera y cols., 1988b). En la rata también se ha encontrado incremento en la correlación del estado de vigilia al sueño (Corsi-Cabrera y cols., 1988a), decremento de esta medida en el período inmediato posterior a una situación estresante (Corsi-Cabrera y cols., 1994) y mayor correlación durante las fases de proestro y estro comparadas con la fase de diestro del ciclo estral de la rata (Corsi-Cabrera y col., 1992a). Considerando estas relaciones entre sincronía interhemisférica y diferentes estados fisiológicos y conductuales, podría existir una explicación alternativa a las diferencias sexuales en la RIP de la rata, y es que el macho y la hembra parecen tener una respuesta emocional diferente al medio ambiente: en pruebas de campo abierto, las hembras presentan menores índices de respuesta emocional, al explorar más el ambiente y defecar menos que los machos (Goy y McEwen, 1980; Kennett y col., 1986), sin embargo, estos últimos tienden a habituarse más rápidamente que las hembras a medida que la situación se va haciendo más familiar (Kennett y col., 1986). Aunque en el presente trabajo, la situación de registro no representaba una situación completamente novedosa para los



sujetos debido a los períodos de habituación, tampoco representaba una situación cotidiana, por lo cual, una respuesta emocional diferente en cada sexo podría reflejarse como una diferencia sexual en la correlación interhemisférica, no obstante, son necesarios los estudios pertinentes para apoyar esta hipótesis.

Con base en los datos disponibles, tanto del presente trabajo como de los descritos en la literatura, no podemos más que especular en relación a las posibles causas de la mayor correlación interhemisférica de la región parietal de la rata macho. No obstante, el haber encontrado que estas diferencias fueron eliminadas por completo con el tratamiento prenatal de testosterona, sugiere que el período crítico de diferenciación sexual influye de manera importante en la generación de estas diferencias. Además, el efecto encontrado ocurrió en el sentido esperado, es decir, se observó una acción masculinizante de la testosterona que afectó principalmente a las hembras. Por una parte, el efecto principal del tratamiento con testosterona indicó un incremento en la RIP de casi todas las bandas y por otra, la interacción entre sexo y tratamiento en las bandas theta, alfa2 y la banda total, indicó que este incremento sólo fue significativo en las hembras. Este efecto masculinizante de la testosterona en las hembras ha sido observado también en la conducta sexual, ya que las hembras tratadas con esta hormona durante la etapa crítica de diferenciación sexual, presentan en la edad adulta mayores índices de conducta sexual masculina que las hembras controles (Phoenix y col., 1959; Ward y Renz, 1972).

Las diferencias sexuales en el grupo control también se manifestaron en la potencia relativa de las bandas delta y theta. Estas diferencias también fueron eliminadas en el grupo tratado con testosterona en el sentido de una masculinización de los efectos y nuevamente afectando principalmente a las hembras, es decir, la PR de la banda delta, mayor en las hembras controles, se decrementó con el tratamiento de T a valores incluso inferiores a los de los machos, en cambio theta cuya diferencia sexual indicaba menor PR en las hembras del grupo control, se incrementó por encima de los valores promedio de los machos. Este efecto de la testosterona prenatal exclusivamente en las hembras, fue apoyado por la interacción significativa entre sexo y tratamiento en estas dos bandas. En la rata el ritmo theta se extiende a las frecuencias de las bandas alfa1 y alfa2 (Bland, 1986; Steriade y cols., 1990). Se han descrito 2 tipos de ritmos theta: uno con frecuencias entre 7-12 Hz (theta tipo I), asociado a conductas principalmente voluntarias como el caminar, correr, saltar, escarbar, etc., y otro que comprende las frecuencias entre 4-9 Hz (theta tipo II) asociado a la conducta de inmovilidad en vigilia (Bland, 1986). Este segundo tipo es el que comprende el rango de frecuencias, cuya PR presentó diferencias sexuales. Se ha descrito que las hembras presentan mayor conducta ambulatoria en pruebas de campo abierto a diferencia de los machos que tienden a permanecer más quietos ante la misma situación (Kennett y col., 1986; Alonso y col., 1991). A pesar de que no se hizo un registro conductual durante la captura de las muestras de EEG, es posible que la mayor PR en la banda theta de los machos controles esté asociada a esta diferencia conductual

entre machos y hembras.

El tratamiento con testosterona eliminó las diferencias sexuales en la PR a través de un efecto masculinizante en las hembras, lo cual está de acuerdo con los efectos esperados y reportados para esta hormona en otros parámetros de diferenciación sexual. De la misma manera que para la correlación interhemisférica, la acción hormonal durante el período prenatal parece influir de manera importante en las diferencias sexuales en la potencia relativa de la rata.

El tratamiento con testosterona durante el período crítico de diferenciación sexual, es capaz de afectar diferencias sexuales estructurales en el SNC. Este es el caso del núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica, el cual es masculinizado en las hembras bajo la acción perinatal de esta hormona. (Gorsky, 1984). Las diferencias sexuales en el área del cuerpo calloso y en la asimetría interhemisférica en el grosor de la corteza también son afectadas por la influencia hormonal durante esta etapa crítica del desarrollo, en estos casos, las hormonas ováricas parecen tener un papel importante, ya que las hembras presentan características semejantes a las del macho, en la edad adulta, si son ovariectomizadas en el día 1 de edad postnatal, en el caso de la corteza (Diamond y cols., 1981) o en los días 8 12 o 16 en el caso del cuerpo calloso (Fitch y cols., 1991). Además de estas estructuras, se conoce, como se mencionó anteriormente, que el dimorfismo sexual en el SNC se extiende a otras estructuras, a factores bioquímicos y a la respuesta funcional del organismo ante diferentes situaciones experimentales. Sin embargo, intentar establecer una relación

directa entre los efectos del tratamiento prenatal con testosterona sobre la actividad EEG y alguna de las características sexualmente dimórficas en el SNC sería inadecuado, ya que las hormonas sexuales, durante su acción organizadora, afectan diversos aspectos del SNC y es muy probable que el efecto masculinizante sobre el EEG en las hembras tratadas con testosterona, en el presente estudio, se deba a una respuesta integral de varios subsistemas sobre los cuales las hormonas sexuales tienen una acción específica de diferenciación sexual. Por otra parte, las hormonas en su acción organizadora pueden actuar sobre estructuras o mecanismos fisiológicos que indirectamente pueden afectar la manifestación de la actividad EEG y no necesariamente tienen que influir en aquellos que directamente están relacionados con la generación o características de los ritmos de esta actividad EEG. O bien pueden actuar diferencialmente sobre estructuras sobre las que se conoce que las hormonas sexuales, en su acción activadora, tienen un efecto también diferencial ante la estimulación sensorial (Alcaraz y col., 1969; 1974).

El efecto del tratamiento con testosterona independiente del sexo de los sujetos, indicó un incremento en la rIP, esto ocurrió en todas las bandas excepto en: beta1, donde no hubo diferencias y en beta2, en la cual el efecto fue opuesto, es decir, menor rIP con el tratamiento de testosterona. El único trabajo en animales, hasta donde tenemos conocimiento, en el que se ha estudiado la correlación interhemisférica durante diferentes estados conductuales, muestra que estímulos que demandan un alto grado de atención como es la conducta exploratoria de la rata hacia un

sujeto extraño de su misma especie que repentinamente es colocado en la misma jaula, está asociado a una menor rIP en la banda beta2 comparada con la que se obtiene durante la conducta de inmovilidad o exploración del medio ambiente cuando el sujeto se encuentra aislado (Juárez y Corsi-Cabrera, publicación en preparación). Estos datos sugieren que el decremento en la rIP de beta2 en la rata, con el tratamiento prenatal de testosterona, puede estar asociado a una facilitación de los estados de atención en estos sujetos, detectable en la edad adulta.

El tratamiento con testosterona, como efecto independiente del sexo, decrementó la potencia relativa de las bandas delta, beta1 y beta2 e incrementó la de theta, es decir, decrementó la banda más lenta y las más rápidas de todo el espectro e incrementó la banda theta que se ha relacionado con inmovilidad conductual ante estímulos que demandan atención, como pueden ser, la presencia de un estímulo estresante en la rata (Iwata y Mikuni, 1980) y en el cobayo (Sainsbury y Montoya, 1984) o, la presentación de hembras a un cobayo macho (Sainsbury y Montoya, 1984). Por otra parte, la testosterona, además de decrementar la potencia relativa de beta1 y beta2, que implica una menor contribución de estas bandas al espectro total de potencia, decrementó la potencia absoluta de beta2 que representa una disminución real en los niveles de energía de esta banda. Se ha descrito que la norepinefrina junto con la acetilcolina están implicados en la generación del ritmo beta en vigilia (Steriade y col., 1990) y por otro lado, se ha descrito que compuestos que bloquean la acción de monoaminas en el cerebro, afectan la diferenciación sexual en la rata: la reserpina bloquea la

masculinización normal del cerebro en el macho neonato (Kawashima, 1964) y la clorpromazina inhibe la acción masculinizante de los esteroides en el cerebro de la hembra (Kikuyama, 1961). En otros estudios, se ha descrito que a los 2 días de vida postnatal, las ratas machos tienen niveles más altos de norepinefrina en el cerebro en comparación con las hembras y que la administración de testosterona en el día 5 produce un incremento significativo de los niveles de norepinefrina en el cerebro de las hembras (sacrificadas a los 10 días de edad) comparadas con hembras controles (Hardin, 1973). Se sabe también, que los estrógenos y la testosterona son inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) (Klaiber y col., 1977), lo cual incrementaría la disponibilidad de monoaminas con el tratamiento de estos esteroides. Si la testosterona tiende a facilitar la acción de monoaminas en el cerebro y si se ha sugerido que el ritmo beta parece depender en parte de la acción noradrenérgica, especialmente durante la vigilia (Steriade y col., 1990), se podría esperar un efecto facilitador de la testosterona en la generación del ritmo beta, lo cual no ocurrió en el presente trabajo. Sin embargo, resulta arriesgado extrapolar los efectos de las hormonas a corto plazo a su acción prenatal con efectos a largo plazo (edad adulta), sobre la actividad de un ritmo EEG que además está asociado a un estado conductual específico, por lo cual es difícil conciliar los datos descritos en la literatura con los encontrados en el presente trabajo. Sin embargo, considerando las relaciones conductuales y funcionales asociadas a la presencia de los ritmos theta, beta1 y beta2, los cuales fueron afectados en su potencia relativa con el

tratamiento de testosterona, se puede sugerir que esta hormona podría incrementar el umbral de activación del SNC al disminuir la PR de las bandas beta1 y beta2, pero al mismo tiempo podría facilitar la atención a la estimulación sensorial relevante para el sujeto, al incrementar la PR de la banda theta.

En la potencia absoluta no se observaron diferencias sexuales en el grupo control, sin embargo, el tratamiento con testosterona incrementò la potencia absoluta de todas las bandas y en ambos hemisferios, excepto en beta1 y beta2, como un efecto independiente del sexo. En la rata se ha encontrado un incremento en la PA de alfa1 posterior a la privación de sueño paradójico, lo cual se ha interpretado como un efecto en la activación del hipocampo, probablemente incrementando la conducta de alertamiento (Bland, 1986; Corsi-Cabrera y col., 1994). Sin embargo, en el presente trabajo, el tratamiento con testosterona produjo un incremento en la PA de todas las bandas con excepción de las más rápidas (beta1 del parietal derecho y beta2 de ambos parietales), lo cual posiblemente esté relacionado con cambios más globales en el SNC. Se ha descrito que el incremento en la potencia absoluta de todo el espectro en el humano, está asociado a la privación total de sueño (Corsi-Cabrera y col., 1992b), a la fase premenstrual (Solís-Ortíz y col., 1994), a puntajes bajos en habilidad espacial (Arce y col., 1994) y a un decremento en la tasa metabólica cerebral medido a través del consumo de glucosa (Buchsbaum y col., 1989). En el humano se ha descrito un patrón funcional de la tasa metabólica cerebral diferente en cada sexo (Azari y col., 1992) y en la rata una mayor tasa metabólica en algunas regiones del cerebro de la rata hembra a diferencia del

macho (Nehlig y col., 1985). Estudiando el flujo sanguíneo cerebral en relación al nivel de activación del sistema nervioso central se ha encontrado mayor flujo sanguíneo durante la actividad mental en relación al reposo (Gur y Reivich, 1980; Deutsch y col., 1988) y mayor flujo sanguíneo en la mujer en relación al hombre, independientemente de la tarea ejecutada (Deutsch y col., 1988). Estos datos podrían estar relacionados con el incremento en la PA en los sujetos tratados con testosterona, sin embargo, no tenemos conocimiento de los efectos de las hormonas prenatales sobre mecanismos más globales como es el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral.

Como ya se mencionó, las diferencias sexuales en la correlación interparietal encontradas en el grupo control, se eliminaron con el tratamiento de acetato de ciproterona exclusivamente en la banda de alfa1 y se mantuvo una rIP mayor en los machos en las bandas de delta, theta y la banda total, además, la correlación de estas tres bandas se incrementó en el grupo con ACip y se decrementó en beta2 como un efecto del tratamiento independientemente del sexo. Este efecto principal del tratamiento en las bandas delta, theta, beta2 y la banda total, también se observó con el tratamiento de testosterona. El cambio en alfa1 ocurrió solamente en las hembras, con un incremento en su correlación en un sentido masculinizante. Como se puede apreciar, el ACip tuvo efectos sobre la rIP en el mismo sentido que la T, aunque más atenuados. A pesar de que el ACip ha sido extensamente considerado como un potente antagonista androgénico, no es sorprendente haber encontrado estos efectos,



ya que se ha descrito que este esteroide tiene propiedades androgénicas débiles especialmente en la restitución de la conducta sexual de ratas machos castrados (Bloch y Davidson, 1971; Luttge, 1979). Este efecto androgénico más atenuado sobre la rIP fue confirmado en la comparación del grupo ACip con el de testosterona, en la cual se encontró que el tratamiento con T produjo un incremento mayor en la rIP de las bandas theta y alfa2 que el tratamiento con ACip.

El tratamiento con ACip sobre la potencia relativa mostró un efecto diferente dependiente del sexo de los sujetos. Por un lado, en el análisis intragrupos se observó que las diferencias sexuales en el grupo control sólo se habían presentado en las bandas delta y theta y fueron eliminadas totalmente en el grupo con testosterona. En cambio, con el tratamiento de ACip se presentaron diferencias sexuales en todas las bandas excepto en la de theta. Por otro lado, la interacción entre sexo y tratamiento mostró que el ACip incrementó la PR de delta en los machos y la decrementó en las hembras, en cambio, decrementó la PR de alfa1 en los machos y la incrementó en las hembras. Aunque en estas dos bandas el cambio sólo fue significativo en los machos, se observó una clara tendencia a la presencia de un efecto opuesto del ACip, en las hembras. En la potencia absoluta de alfa1 se presentó exactamente el mismo efecto que en la PR, es decir, en el macho se decrementó la PA de esta banda, mientras que en la hembra, se incrementó con el tratamiento de ACip. El que este esteroide haya inducido mayores diferencias sexuales en la PR, apoya este efecto diferente dependiente del sexo, además, en la potencia absoluta también se observó el mismo efecto: por

una parte, no se presentaron diferencias sexuales en la PA del grupo control y por otra, en el de testosterona sólo ocurrieron en beta2, sin embargo en el grupo con ACip se presentaron diferencias sexuales en alfa1, alfa2, beta1 y beta2, con una PA mayor en las hembras. Este aparente efecto opuesto del ACip en cada sexo parece depender de los mecanismos de acción de este esteroide y de las condiciones neuroendócrinas del organismo: en el macho el ACip parece inhibir la acción androgénica de la testosterona endógena secretada por los testículos fetales al competir por los sitios de alta afinidad tanto de la testosterona (McEwen y cols., 1970) como de su metabolito 5 $\alpha$ -DHT (King y Mainwaring, 1974). De esta manera, aunque el acetato de ciproterona parece tener acción androgénica, ésta es débil (Block y Davidson, 1971) y el resultado final sería una acción androgénica decrementada en el macho al minimizar la mayor potencia androgénica de la testosterona y la 5 $\alpha$ -DHT, mientras que en la hembra, ocurriría un fenómeno diferente: los niveles de testosterona son bajos y no presentan el incremento significativo alrededor del día 18 de vida prenatal (Weisz y Ward, 1980), crítico en el proceso de diferenciación sexual del macho, por lo cual, las características androgénicas del acetato de ciproterona, aunque débiles, darían como resultado final un efecto androgénico en la hembra. La interacción entre sexo y tratamiento con ACip en la PR mostró efectos opuestos para cada sexo (delta y alfa1), sin embargo, los cambios sólo fueron significativos en los machos, en cambio con la testosterona, la interacción entre estos factores (en delta y theta) sólo fueron significativos en las hembras. Esto sugiere, que al menos para la

PR, el ACip afecta más a los machos y la T modifica más a las hembras.

En el presente trabajo, se observó poca variabilidad entre los tres días de registro en los parámetros estudiados, indicando estabilidad en los registros de la actividad EEG de un día a otro. La correlación interhemisférica mostró algunas variaciones significativas entre los registros, las cuales se manifestaron a través del efecto principal del factor días, sin embargo, al analizar las diferencias entre los tres registros, para cada banda, solamente alfa1 y alfa2 en el grupo de hembras con aceite y la banda total en el grupo de hembras con ACip mostraron variaciones significativas. Ambos grupos, con aceite y con testosterona, mostraron una variación semejante: el segundo día presentó una rIP menor que en los otros dos días. Aunque desconocemos las causas de estas variaciones, al parecer no dependieron de cambios en el ciclo estral, por lo menos en el grupo con aceite. Se han descrito diferencias en la rIP cuando los sujetos son agrupados en las mismas etapas del ciclo estral (Corsi-Cabrera y col., 1992a), sin embargo, en el presente estudio, las hembras del grupo con aceite no estuvieron sincronizadas en una etapa determinada del ciclo, por lo cual no se pueden atribuir al ciclo estral las variaciones en la rIP entre los días de registro. En las hembras del grupo con testosterona no fue posible determinar las fases del ciclo estral a través de frotis vaginales debido a la ausencia de apertura vaginal, sin embargo se ha descrito que hembras con un tratamiento semejante, no presentan evidencia de ovulación debido

a la ausencia de cuerpo lúteo (Ward y Renz, 1972). En este grupo con T, la variación observada representó más una tendencia general de la rIP con los días, que un cambio específico en alguna de las bandas, ya que ninguna de ellas mostró variaciones significativas en el análisis de cada banda por separado. El grupo de hembras con acetato de ciproterona mostró menor variabilidad entre los días en comparación con los otros dos grupos y una tendencia al decremento de la correlación conforme transcurrieron los días de registro. Esta tendencia fue semejante a la presentada por los machos del grupo control, sin embargo, en las hembras, no podría ser explicado como un efecto masculinizante del ACip, ya que aunque a este esteroide se le han atribuido características androgénicas débiles (Bloch y Davidson, 1971), la testosterona al ser un andrógeno más potente hubiera producido variaciones en el mismo sentido. Posterior a los registros de EEG se obtuvo evidencia de un patrón de ciclicidad estral normal en las hembras con el tratamiento de ACip, pero no se contó con los datos de los frotis vaginales de este grupo durante los registros de EEG, sin embargo, la poca variabilidad entre los diferentes días, en la mayoría de las bandas, sugiere la ausencia de sincronización en las fases del ciclo estral.

A medida que el rango de frecuencia fue más lento, los valores de correlación tendieron a incrementarse, con excepción de la banda delta; esta misma relación se ha encontrado independientemente de la fase del ciclo estral de la rata (Corsi-Cabrera y col., 1992a) y durante la vigilia posterior a la privación de sueño paradójico (Corsi-Cabrera y col., 1994). Bullock y McClune (1989), han descrito una relación semejante en

la medida de coherencia de la actividad cortical en la rata. En humanos ocurre un fenómeno semejante tanto en la correlación interhemisférica (Corsi-Cabrera y col., 1992b), como en la coherencia (Koles y Flor-Henry, 1987). Los valores más altos de correlación se encontraron consistentemente en la banda de alfa y posteriormente en la banda theta en todos los grupos. Estas dos bandas, en la rata, tienen un origen anatómico y funcional común (Bland, 1986), lo cual podría explicar sus valores de correlación semejantes, aunque no explicaría por qué alfa, siendo una banda más rápida que theta, presentó una correlación más alta.

En el grupo control, los machos presentaron mayor dispersión entre los valores de correlación de las diferentes bandas que los correspondientes a los de las hembras; el significado biológico de esta diferencia lo desconocemos, sin embargo, con el tratamiento, tanto de testosterona como de acetato de ciproterona, las hembras presentan un patrón de dispersión semejante al de los machos, lo cual, en caso de que esta fuera una característica masculina, sugeriría un efecto masculinizante de ambos esteroides, en las hembras.

Con los datos disponibles no es posible conocer los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a los cambios sobre la actividad EEG antes descritos, pero los resultados plantean la necesidad de estudiar la acción organizadora de las hormonas y sus efectos a largo plazo en funciones relacionadas con la generación de ritmos de la actividad EEG.

Es bien conocido el dimorfismo sexual en la distancia anogenital de la rata, tanto en los primeros días de vida (Clemens y

col., 1978) como en la edad adulta (Hoepfner y Ward, 1988), esta diferencia sexual fue confirmada en el presente estudio en 7 etapas del desarrollo, de los 10 a los 90 días de edad. Hasta donde conocemos, la distancia ano-genital, se ha medido en diferentes estadios del crecimiento, pero no se había hecho un seguimiento de su desarrollo en los mismo sujetos. Con este procedimiento se pudo observar un incremento acelerado de esta medida entre los 10 y los 45 días de edad, en ambos sexos, sin embargo, en el macho, el incremento de la distancia ano-genital continuó acelerado hasta los 90 días, en cambio en la hembra, a partir de los 45 días, esta medida tuvo poca variación, lo cual coincide con la etapa posterior a la pubertad. Esta diferencia en el desarrollo de la DAG para cada sexo, no parece estar asociada al incremento en el peso corporal, ya que en ambos sexos, la ganancia de peso siguió un curso acelerado después de la pubertad. El tratamiento con testosterona, incrementó significativamente la distancia ano-genital en las hembras, con un efecto masculinizante, lo cual ha sido descrito en otros estudios (Ward y Renz, 1972; Hoepfner y Ward, 1988). Esta medida, aunque mayor en las hembras tratadas con testosterona, siguió un curso muy parecido a la de las hembras controles. Cuando los sujetos son tratados con andrógenos durante la etapa crítica de diferenciación sexual generalmente se estudian los efectos sobre la hembra, debido a que los testículos fetales secretan cantidades importantes de testosterona, sin embargo, este tratamiento parece afectar también a los machos, ya que se observó que cuando estos fueron tratados prenatalmente con testosterona, la distancia ano-genital se estabilizó entre los 60

y 75 días de edad, en cambio en los machos controles esta distancia siguió incrementándose hasta la edad de 90 días. Ha sido reportado que el tratamiento temprano con testosterona a niños y con estrógenos a niñas puede producir: pubertad precoz, desarrollo prematuro de las características sexuales secundarias e inhibición del crecimiento de los huesos largos, al acelerar el cierre de la lámina epifisiaria (Jones y Thomas, 1982). Es posible que la estabilización prematura de la distancia ano-genital en la rata macho tratada con testosterona prenatal, pudiera tener una etiología semejante, acelerando la maduración de los mecanismos involucrados en el desarrollo de esta característica sexualmente dimórfica. De esta manera, es posible que la testosterona en el macho esté facilitando la diferenciación sexual y acelerando procesos de maduración de mecanismos neurofisiológicos dependientes de esta hormona, los cuales tendrían un desfase funcional con respecto a otros mecanismos no dependientes de hormonas sexuales.

Las diferencias sexuales en la distancia ano-genital se mantuvieron con el tratamiento de acetato de ciproterona, sin embargo el efecto de este esteroide con respecto al grupo control, mostró resultados diferentes dependientes del sexo, es decir, se incrementó la DAG en las hembra y se decrementó en los machos en todas las edades estudiadas, excepto a los 20 días en los machos y a los 30 en las hembras. Este efecto aparentemente paradójico parece tener la misma explicación mencionada para los efectos del ACip sobre la PR y PA de la actividad EEG, la cual esta basada en los mecanismos de acción del acetato de ciproterona y en las características neuroendócrinas del

organismo sobre el cual está actuando. Aunque en la terapéutica médica, este compuesto es principalmente usado por sus propiedades antiandrogénicas, se mencionó previamente que a nivel experimental tiene propiedades de un andrógeno de baja potencia (Bloch y Davidson, 1971), que parece competir preferentemente por los sitios de acción de la  $5\alpha$ -DHT, sin menoscabo de la  $5\alpha$ -reductasa (King y Mainwaring, 1974), es decir, el acetato de ciproterona no afectaría la conversión de la testosterona a  $5\alpha$ -DHT, pero sí la acción de este metabolito. De esta manera es explicable que el ACip, al ser un andrógeno de baja potencia tenga un efecto desmasculinizante en la DAG de los machos, ya que, compite preferentemente con andrógenos de mayor potencia, en cambio en las hembras, la actividad androgénica es extraordinariamente menor que en el macho, por lo cual, la administración de un compuesto con propiedades androgénicas, aún débiles, podría explicar su efecto masculinizante sobre la misma DAG. Este grado diferente de actividad androgénica en las hembras fue apoyado al comparar el efecto de la testosterona con el del ACip, ya que ambos presentaron efectos en el mismo sentido, pero la DAG fue significativamente mayor con el tratamiento de testosterona. Por otra parte, los presentes resultados, sugieren que los cambios en la DAG son más dependientes de  $5\alpha$ -DHT que de otros metabolitos de la testosterona como son los estrógenos, ya que, aunque el ACip administrado prenatalmente parece reducir la actividad de la aromatasa (enzima que participa en la conversión de T a estrógenos) en el cuarto día postnatal de la rata, (Perakis y Stilianoupoulou, 1985), no reduce la captación de estrógenos por su receptor cuando el estrógeno es administrado



como tal (McEwen y cols., 1979), en cuyo caso queda excluida la participación de la aromatización. Ha sido descrito que la  $5\alpha$ -DHT tiene una acción importante a nivel periférico (Larsson y Beyer, 1972; Goy y McEwen, 1980), lo cual es un apoyo adicional a la posible acción predominante de este metabolito sobre la DAG.

El peso corporal de los sujetos también fue afectado por los tratamientos con esteroides. La testosterona en comparación con el grupo control produjo mayor peso corporal en todas las edades e independientemente del sexo. Aunque no se tiene conocimiento de estudios longitudinales sobre el desarrollo del peso de los sujetos desde los primeros días del nacimiento hasta la edad adulta, con el tratamiento prenatal de esteroides sexuales, Ward y Renz (1972) encontraron una disminución en el peso corporal a los 90 días de edad en hembras tratadas con testosterona en los días 16-21 de edad prenatal. Esta discrepancia con respecto a nuestros resultados podría deberse a los diferentes tiempos de exposición a la testosterona, ya que en el presente estudio, el tratamiento fue del día 14 al 19. En este sentido, Hoepfner y Ward (1988), encontraron que existen diferentes períodos de sensibilidad a la testosterona que afectan de diferente manera el peso corporal en las hembras: el tratamiento de esta hormona entre los días 15.5 y 16.5, decrementó el peso corporal con respecto a los sujetos controles, en cambio, el mismo tratamiento entre los días 19.5 a 20.5 lo incrementó. En el presente estudio no se incluye el tratamiento durante este último período, sin embargo, aunque el tratamiento se suspendió el día 19, es posible que la disponibilidad de la hormona aún haya estado presente en los últimos días de gestación. No obstante,

esto no explica porqué, en el estudio de Ward y Renz (1972), se encontraron pesos menores, si se incluyó en su tratamiento la etapa tardía de exposición a la testosterona. La variante, posiblemente importante en el presente estudio, pudo haber sido el haber iniciado el tratamiento desde el día 14, cuando se ha descrito la iniciación de la secreción testicular en la etapa fetal en la rata macho. Evidentemente en la rata el peso corporal es una característica sexualmente dimórfica, por lo cual, es posible que el incremento en el peso corporal con el tratamiento prenatal con testosterona, en el presente estudio, se deba a un efecto masculinizante que sensibilice al organismo a la acción posterior de los andrógenos, efecto que fue más evidente y permanente en la etapa postnatal de las hembras.

El tratamiento con acetato de ciproterona también produjo un incremento en el peso corporal de los sujetos, superior aún al que presentaron los sujetos tratados con testosterona, por lo cual, la potencia androgénica descrita para uno u otro esteroide no parece estar relacionada con sus efectos sobre el incremento en el peso corporal. Una diferencia entre los sujetos tratados con testosterona y aquellos tratados con ACip fue que estos últimos presentaron una gran cantidad de tejido adiposo en la región abdominal y presentaban una apariencia de obesidad. Además de las propiedades farmacológicas ya mencionadas para el ACip, se ha descrito que este esteroide tiene propiedades progestacionales (Wollman y Hamilton, 1968; Ward y Renz, 1972; McEwen y col., 1979) y por otra parte se conoce que la progesterona es un antagonista de los glucocorticoides en algunos tejidos (Grotsky, 1984). Los glucocorticoides a su vez, incrementan la lipólisis en

el tejido adiposo y alteran el metabolismo de la glucosa, produciendo un decremento en la síntesis de grasa. Si el ACip tiene propiedades progestacionales y si la progesterona es un antagonista de los glucocorticoides, es posible que el tratamiento con ACip haya producido un incremento de peso a través de afectar la acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo de las grasas, sin embargo, los datos del presente estudio no permiten más que plantear esta posibilidad y su apoyo requiere de los estudios pertinentes. En la literatura no existe consistencia en los efectos del ACip sobre el peso corporal, Ward y Renz (1972) estudiando sólo a las hembras, describen que los grupos tratados con ACip, ya sea, prenatalmente, postnatalmente o pre más postnatalmente, presentan mayores pesos promedio que el grupo control, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. A diferencia del efecto encontrado en el presente trabajo, Döhler y col. (1986), encontraron un decremento de peso tanto en los machos como en las hembras con el tratamiento de ACip, sin embargo en el estudio mencionado, el tratamiento se prolongó desde el día 16 prenatal hasta el día 10 postnatal, lo cual puede representar una gran diferencia si consideramos, como se había mencionado, que dentro del período crítico de diferenciación sexual, parecen existir períodos de diferente sensibilidad a las hormonas (Fitch y col., 1991) que pueden afectar de diferente manera los parámetros estudiados. Estos períodos de diferente sensibilidad parecen evidentes en el estudio de Hoepfner y Ward (1988), en el que el tratamiento con testosterona en diferentes etapas del período crítico de diferenciación sexual mostró cambios diferentes en el

peso corporal, la apertura vaginal y la distancia ano-genital en las hembras. Estos cambios no sólo indicaron diferencias de grado, ya que en algunos casos, la combinación de las diferentes etapas de exposición a la testosterona produjo efectos opuestos a los encontrados con el tratamiento exclusivamente en una u otra etapa. En el presente estudio ninguna hembra presentó apertura vaginal con el tratamiento prenatal con testosterona, lo cual ha sido descrito para el mismo tratamiento entre los días 16-21 de gestación en la rata (Ward y Renz, 1972) y para el tratamiento entre los días 12-16 de gestación en el ratón (vom Saal, 1979).

En el presente estudio, tres de los nueve machos tratados con acetato de ciproterona presentaron descenso testicular unilateral y en otro macho la ausencia de descenso fue bilateral. Todos los testículos que permanecieron en cavidad abdominal, mostraron menor tamaño y peso que los testículos que descendieron al escroto, tanto del mismo grupo con ACip como los de los grupos control y T. Se ha descrito, que cuando el tratamiento con ACip se prolonga desde el día 16 prenatal al día 10 postnatal, ocurre ausencia de descenso testicular bilateral, pero en este caso los testículos son más pesados que los de las ratas controles, en cambio, el tratamiento con tamoxifen (antagonista estrogénico) en el mismo período, produce descenso testicular, pero los testículos son más pequeños que los normales (Döhler y col., 1986). Nuevamente, parecen evidentes las diferentes etapas de sensibilidad a las hormonas dentro del período crítico de diferenciación sexual en la rata, así como, las diferencias individuales en la respuesta a la exposición de hormonas sexuales, ya que en el caso del presente estudio, sólo algunos

sujetos presentaron ausencia de descenso testicular, el cual además fue parcial y estuvo asociado a una aparente atrofia de los testículos tomando en cuenta su peso y tamaño, en cambio, cuando el tratamiento es continuado a la etapa postnatal (Döhler y col., 1986), al parecer hay hipertrofia testicular (mayor peso y contenido de espermatozoides), a pesar de permanecer en cavidad abdominal. Es posible que los mecanismos involucrados en el descenso testicular sean más dependiente de la acción prenatal de la  $5\alpha$ -DHT, la cual es inhibida por el ACip, en cambio los mecanismos involucrados en el proceso de maduración testicular posiblemente sean más dependientes de estrógenos, con un período de mayor sensibilidad en la etapa postnatal, ya que cuando éstos son inhibidos por un antagonista estrogénico (Döhler y col., 1986), los testículos se atrofian y carecen de espermatozoides, a pesar de presentar descenso al tejido escrotal. A este respecto Döhler y Wuttke (1975), han encontrado altos niveles séricos de estradiol en los primeros dos días de vida postnatal en la rata, lo cual podría estar relacionado con este proceso de maduración.

El estudio de la citología vaginal mostró que el acetato de ciproterona no afectó el ciclo estral de las hembras y tampoco su capacidad de reproducción. De manera semejante, Ward y Renz (1972), encontraron evidencia de ovulación a través de la presencia de cuerpo lúteo en los ovarios de hembras tratadas con ACip pre-, post- o pre- más postnatalmente (el tratamiento postnatal se prolongó hasta los 60 días de edad). La misma capacidad de ovulación se encontró con el tratamiento de ACip del día 16 de gestación al día 10 postnatal (Döhler y col., 1986). No fue posible estudiar la citología vaginal en las hembras tratadas

con testosterona debido a la ausencia de apertura vaginal, lo cual es un impedimento en su capacidad de reproducción. Sin embargo, se ha descrito ausencia de cuerpo lúteo en los ovarios de hembras adultas tratadas con testosterona en diferentes etapas del desarrollo, incluyendo la prenatal (Ward y Renz, 1972). El tratamiento con un antagonista estrogénico pre- y postnatalmente también elimina la presencia de cuerpo lúteo y en algunos casos la presencia de folículos (Döhler y col., 1986), lo cual indica que la actividad estrogénica durante el período perinatal, es crucial en el proceso de maduración de los ovarios, en cambio la actividad de la  $5\alpha$ -DHT parece tener poca importancia en este proceso, ya que tanto su inhibición por ACip (Ward y Renz, 1972; Döhler y col., 1986), como su administración en el día 18 de gestación (Perakis y Stylianoupoulou, 1985), no eliminan la capacidad de ovular.

Es importante deslindar la capacidad reproductiva del aspecto motivacional de la conducta sexual, ya que las hormonas pueden afectarlos de diferente manera. El estudio cualitativo de la conducta sexual mostró un aparente incremento en la motivación sexual en los machos tratados con testosterona ya que a diferencia de los machos controles y los tratados con ACip, todos presentaron conducta de cópula con las hembras, pero además 4 de estos 5 machos tratados con T también presentaron montas con movimientos pélvicos hacia los sujetos del mismo sexo, lo cual sugiere una aparente hipersexualidad orientada indiscriminadamente a ambos sexos. Al parecer no hay estudios que describan la conducta sexual de machos tratados prenatalmente con testosterona, posiblemente debido a que con este tratamiento se

considera sujeto experimental a la hembra y no al macho, especialmente en relación a la conducta sexual. Debido a la ausencia de elementos para poder interpretar este resultado, resulta sumamente especulativo hablar de una posible sobremasculinización en estos machos, ya que es necesario estudiar con detalle la conducta sexual de estos sujetos, su condición endócrina y los cambios que ocurren en ellos a nivel del SNC.

Tres de las hembras tratadas con testosterona presentaron signos de estro y actividad sexual con el macho "testigo" a pesar de la ausencia de apertura vaginal, lo cual indica que los signos de estro (atractividad, receptividad y proceptividad) no son afectados en estas hembras. Sin embargo, aparentemente estas hembras representaron un estímulo sexual importante para los sujetos del mismo sexo, ya que en cuatro de las cinco pruebas, la hembra "testigo" (en estro) presentó conducta proceptiva (invitación sexual) hacia la hembra prenatalmente tratada con T, lo cual sugiere un efecto masculinizante de la T, posiblemente induciendo la presencia de feromonas masculinas, ya que a pesar de que no se modificó el fenotipo de las hembras tratadas con testosterona, las otras hembras actuaron como si estuvieran ante la presencia de un macho. En relación a esto, se ha encontrado que la presencia de ratones hembras castradas y tratadas con andrógenos tienen el mismo efecto que los machos normales en el bloqueo de la implantación del óvulo fecundado en hembras recién apareadas, en comparación con la presencia de hembras normales o solamente castradas, lo cual se ha atribuido a la presencia de feromonas dependientes de andrógenos (Fox y Laird, 1969). Las hembras tratadas con T en el presente estudio, no presentaron

actividad sexual, ante la invitación de la otras hembras, lo cual sugiere que la orientación sexual no es afectada en sujetos con ovarios íntegros y sin tratamiento hormonal en la edad adulta. En este sentido, se ha descrito que si las hembras tratadas prenatalmente con testosterona, son ovariectomizadas y tratadas con andrógenos en la edad adulta, presentan mayor conducta sexual masculina que las hembras controles (Phoenix y col., 1959; Ward y Renz, 1972).

En los machos tratados con acetato de ciproterona, también se observó conducta sexual hacia sujetos de ambos sexos. Ante la presencia de otro macho, dos de los 5 machos probados presentaron conducta de monta con movimientos pélvicos y en otro caso el macho experimental fue quién recibió las montas. Una de las diferencias entre la conducta sexual de los machos tratados con testosterona y los tratados con ACip hacia sujetos del mismo sexo, fue que estos últimos recibieron mayor interés por parte de los machos "testigo", los cuales exploraban frecuentemente los genitales del macho experimental. Esta conducta posiblemente se deba a la permanencia de algunas características femeninas, como consecuencia del efecto inhibitorio del ACip sobre el proceso de desfeminización y masculinización en los machos. Ante las hembras, tres de los machos tratados con ACip presentaron un patrón de monta aparentemente normal, sin embargo no se observaron intromisiones y tampoco hubo auto-limpieza de genitales, la cual es típica después de las montas. Se ha descrito que los machos tratados con la misma dosis de ACip en los días 17 a 19 de vida prenatal, presentan en la edad adulta una actividad sexual disminuida con respecto a los sujetos



controles y aunque escasas, sí se observan montas completas en estos sujetos (Perakis y Stylianopoulou, 1986). En el presente trabajo, el factor motivacional de la conducta sexual aparentemente no fue afectado en los machos tratados con ACip, sin embargo, en ningún caso se observaron intromisiones, esta diferencia con respecto al trabajo antes citado pudo deberse a dos factores: uno, que el tratamiento en nuestro caso se inició desde el día 14 prenatal y posiblemente los efectos sobre la diferenciación sexual fueron más marcados, en tal caso, la ausencia de intromisiones pudo haberse debido exclusivamente a factores anatómicos, ya que estos machos presentan menor distancia ano-genital y la implantación del pene se encuentra en una posición más caudal que en los sujetos normales. Otro factor que pudo haber influido en las discrepancias con el trabajo de Perakis y Stylianopoulou (1986), es que ellos permitieron el acceso a las hembras en varias sesiones de 30 min. y en el presente trabajo fue una sola sesión de 15 min.

La orientación sexual y la evaluación de los sujetos como estímulo sexual fueron afectados en las hembras tratadas con ACip: en dos de los cinco casos estudiados las hembras tratadas recibieron invitaciones sexuales de las otras hembras, este efecto fue observado en forma más marcada en las hembras tratadas con T, lo cual apoya el efecto androgénico, aunque más atenuado, del ACip sobre características que desconocemos, pero que aparentemente modifican al sujeto como estímulo sexual. En el caso de la orientación sexual, se observó que dos de las hembras tratadas con ACip dirigieron invitaciones sexuales hacia las otras hembras y a pesar de que la prueba conductual ante sujetos

de diferente sexo se hizo el mismo día, con el fin de mantener la misma condición hormonal, ninguna hembra con este tratamiento presentó invitaciones sexuales hacia los machos. Se ha descrito que en las hembras tratadas prenatalmente con ACip, pero castradas en la edad adulta y tratadas con estrógenos y progesterona, no se modifica la conducta de lordosis cuando son expuestas a un macho. Por otra parte, cuando estas hembras tratadas prenatalmente con ACip son tratadas con testosterona en la edad adulta y expuestas a otra hembra, la conducta sexual masculina es menor que la de las hembras controles (Ward y Renz, 1972). En el trabajo antes citado, no se probó a las hembras ante sujetos de diferente sexo en cada condición hormonal, por lo cual es difícil establecer una relación entre los resultados de ese trabajo y los del presente estudio, ya que además difieren en el tratamiento hormonal en la edad adulta, sin embargo, tratando de integrar ambos resultados, aparentemente la respuesta sexual femenina no se modifica con el tratamiento prenatal con ACip, pero posiblemente sí la orientación sexual, si consideramos las invitaciones sexuales hacia sujetos del mismo sexo. Por otra parte, considerando los resultados de Ward y Renz (1972), el tratamiento prenatal con ACip parece decrementar la sensibilidad a los andrógenos en la edad adulta, ya que en las hembras tratadas con testosterona en esta edad, no sólo no se modificó la conducta masculina, sino que se decrementó con respecto a los sujetos con el mismo tratamiento en la edad adulta pero sin el tratamiento prenatal con ACip. Evidentemente es difícil sacar conclusiones con esta variedad de resultados y es necesario estudiar un mayor número de sujetos y variar los tiempos de

exposición a la interacción con los sujetos de diferente sexo, además de tener evidencia del estado hormonal de los sujetos experimentales. Sin embargo, este estudio conductual cualitativo se hizo con un fin exploratorio y los datos que aquí se presentan apoyan por un lado datos descritos en la literatura y por otro, sugieren que en sujetos con gónadas íntegras existe un efecto de las hormonas prenatales en la orientación sexual y el valor de los sujetos como estímulo sexual.

#### CONCLUSIONES

El presente trabajo presenta evidencia de diferencias sexuales en la actividad EEG de la rata, las cuales hasta donde tenemos conocimiento no habían sido descritas previamente. Estas diferencias sexuales, tanto en la correlación interhemisférica como en la potencia relativa de la región parietal, fueron eliminadas con el tratamiento prenatal con testosterona, lo cual sugiere que la acción organizadora de las hormonas durante esta etapa crítica de diferenciación sexual juega un papel importante en la generación de estas diferencias que se manifiestan en la edad adulta. Como había sido planteado, la eliminación de las diferencias sexuales ocurrieron como consecuencia de una masculinización de las características de la actividad EEG, afectando principalmente a las hembras.

El tratamiento con acetato de ciproterona eliminó parcialmente las diferencias sexuales encontradas en la correlación interhemisférica e indujo un mayor número de diferencias en la potencia relativa. Esto al parecer se debió a que este esteroide produjo efectos opuestos en cada sexo: en los

machos al parecer produjo un efecto inhibitorio sobre el proceso de masculinización y desfeminización, en cambio en las hembras se observó un efecto masculinizante, lo cual, al parecer, dependió de las propiedades androgénicas débiles descritas para el ACip. Este efecto no sólo se observó en la actividad EEG, ya que a nivel periférico se encontraron resultados en el mismo sentido, es decir, una reducción de la distancia ano-genital en los machos (inhibición de la masculinización) y un incremento de la misma en las hembras (masculinización). En la potencia absoluta no se observaron diferencias sexuales, sin embargo el tratamiento prenatal con testosterona produjo un incremento general en la potencia, lo cual se sugiere, podría estar relacionado a una influencia sobre el metabolismo cerebral.

Se encontraron resultados contradictorios en los efectos del ACip sobre el peso corporal de los sujetos en relación a otros estudios en los que difiere el tiempo de exposición del esteroide durante el período crítico de diferenciación sexual, lo cual pone de manifiesto la existencia de diferentes etapas de sensibilidad a las hormonas, dentro de este período de diferenciación. Los resultados también sugirieron diferencias individuales en la sensibilidad a las hormonas o diferencias en el acceso de las hormonas a los diferentes fetos, ya que con el tratamiento con ACip, sólo algunos sujetos presentaron descenso testicular unilateral. El estudio cualitativo de la conducta sexual nos permite sugerir que el tratamiento de esteroides durante la etapa prenatal es capaz de producir cambios en la orientación sexual de los sujetos tratados y en su valor como estímulo sexual para otros individuos.

Es ampliamente conocido que las hormonas sexuales tienen un efecto importante sobre el sistema nervioso central, por lo cual no resulta sorprendente el efecto de los esteroides estudiados sobre la actividad EEG. Sin embargo, resulta interesante el haber encontrado que la sola alteración hormonal durante la etapa prenatal es capaz de producir efectos sobre la actividad EEG que pueden ser detectados en la edad adulta. Si estos efectos están presentes antes de la edad estudiada en el presente trabajo es aún desconocido y serán necesarios trabajos subsecuentes para poder contestar ésta y otras preguntas que se plantean a partir de los datos disponibles hasta el presente.

El haber encontrado que las diferencias sexuales en la actividad EEG fueron eliminadas con el tratamiento prenatal con testosterona no implica que exclusivamente en esta etapa del desarrollo se establezcan estas diferencias y tampoco implica que la testosterona sea la única hormona involucrada en la generación de esas diferencias. Hay que considerar que las hormonas sexuales en su acción organizadora conforman el sustrato anatómico y fisiológico sobre el cual las hormonas, en su acción activadora, seguirán actuando durante toda la vida del individuo, en mayor o menor grado, dependiendo de la etapa particular del desarrollo. Las hormonas, sin embargo, no actúan en vías rígidamente trazadas e irremediablemente inalterables, ya que hay evidencia de que fuera de lo que se considera el período crítico de diferenciación sexual para una especie determinada, las hormonas son capaces de modificar estructural y funcionalmente los sistemas neuronales sobre los que actúan. Con esto me quiero referir a cambios

estructurales en el volumen de ciertos núcleos y efectos sobre el crecimiento dendrítico, así como a cambios funcionales como la inducción enzimática ante la presencia o ausencia de una hormona, o la inducción de una mayor o menor sensibilidad a las hormonas en su acción diferida a corto o largo plazo. Por otra parte, hay que considerar que existe un sinergismo funcional en la acción de las hormonas y que no es lo mismo que el organismo esté expuesto a la acción de una hormona que a la combinación de dos o más de ellas. Esto está basado principalmente en la consideración de sus mecanismos de acción, los mecanismos de transporte, que en algunos casos son compartidos por diferentes esteroides y en la distribución de sus receptores en el SNC (en algunos casos los mismos grupos neuronales y aún una misma célula contiene receptores a diferentes esteroides sexuales), lo cual puede modular la acción de las hormonas y sus efectos agonistas o antagonistas. Estas y otras consideraciones que posiblemente son omitidas o ignoradas hacen complejo el estudio de la acción de las hormonas sexuales sobre el SNC, sin embargo, cada vez se tienen más datos sobre el efecto de las hormonas a nivel estructural, ultraestructural, bioquímico, funcional, conductual y electrofisiológico que tomados en cuenta de manera integral, nos ayudará a entender la organización funcional del cerebro.

----- APENDICE -----

Tabla 1. Resultados de los ANDEVAs (DIAS x BANDAS) para la correlación interhemisférica transformada a puntajes Z de Fisher. Tratamientos con: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip). Macho (M), hembra (H).

	DIAS		BANDAS		INTERACCION	
	F(2,160)	P	F(6,160)	P	F(12,160)	P
H C	5.98	=0.004	22.05	<0.001	N.S.	
H T	7.02	=0.002	61.88	<0.001	N.S.	
H ACip	3.92	=0.02	59.33	<0.001	N.S.	
M C	8.88	<0.001	29.56	<0.001	N.S.	
M T	N.S.		68.11	<0.001	N.S.	
M ACip	N.S.		45.51	<0.001	N.S.	

Tabla 2. Resultados de los ANDEVAs (factor SEXO) para la rIP transformada a puntajes Z de Fisher en cada uno de los tratamientos (análisis intragrupos). Delta (DE), theta (TH), alfa1 (A1), alfa2 (A2), beta1 (B1), beta2 (B2) y banda total (TO).

	ACEITE		TESTOSTERONA		A. CIPROTERONA	
	F(1,16)	P	F(1,16)	P	F(1,17)	P
DE	4.14	=0.05	N.S.		7.58	=0.01
TH	6.56	=0.02	N.S.		4.42	=0.04
A1	16.51	=0.001	N.S.		N.S.	
A2		N.S.	N.S.		N.S.	
B1		N.S.	N.S.		N.S.	
B2		N.S.	N.S.		N.S.	
TO	8.3	=0.01	N.S.		5.51	=0.03

Tabla 3. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) a partir del promedio de tres días de registro de la rIP transformada a puntajes Z de Fisher, en la comparación de los grupos tratados con aceite y testosterona.

	SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
	F(1,32)	P	F(1,32)	P	F(1,32)	P
DELTA	4.29	=0.04	16.98	<0.001		N.S.
THETA		N.S.	26.74	<0.001	5.07	=0.03
ALFA1	4.2	=0.04	6.34	=0.01		N.S.
ALFA2		N.S.	9.72	=0.004	5.12	=0.02
BETA1		N.S.		N.S.		N.S.
BETA2		N.S.	17.34	<0.001		N.S.
TOTAL	4.78	=0.03	25.3	<0.001	4.32	=0.04

Tabla 4. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) a partir del promedio de tres días de registro de la rIP transformada a puntajes Z de Fisher, en la comparación de los grupos tratados con aceite y acetato de ciproterona.

	SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
	F(1,33)	P	F(1,33)	P	F(1,33)	P
DELTA	11.47	=0.002	7.05	<0.01		N.S.
THETA	11.03	=0.003	9.34	<0.005		N.S.
ALFA1		N.S.		N.S.	4.33	=0.04
ALFA2		N.S.		N.S.		N.S.
BETA1		N.S.		N.S.		N.S.
BETA2		N.S.	13.33	<0.001		N.S.
TOTAL	13.04	=0.001	7.43	<0.01		N.S.

Tabla 5. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) para cada banda, a partir del promedio de los tres días de registro de la rIP transformada a puntajes Z de Fisher, en la comparación de los grupos tratados con testosterona y acetato de ciproterona.

	SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
	F(1,33)	P	F(1,33)	P	F(1,33)	P
DELTA	7.49	=0.01		N.S.		N.S.
THETA		N.S.	4.51	=0.039		N.S.
ALFA1		N.S.		N.S.		N.S.
ALFA2		N.S.	5.42	=0.025		N.S.
BETA1		N.S.		N.S.		N.S.
BETA2		N.S.		N.S.		N.S.
TOTAL		N.S.		N.S.		N.S.



Tabla 6. Resultados de los ANDEVAs (DIAS x DERIVACIONES) para la potencia absoluta transformada a logaritmos en cada una de las bandas y para cada grupo de hembras (H) y machos (M) tratados con aceite (C), testosterona (T) o acetato de ciproterona (ACip).

	DIAS		DERIVACIONES		INTERACCION		
H-C	NINGUNA BANDA SIGNIFICATIVA						
H-T	NINGUNA BANDA SIGNIFICATIVA						
	F(2,40)	P	F(1,40)	P	F(2,40)	P	
H-ACip	DE	N.S.	6.35	=0.01	N.S.		
	TH	N.S.	9.83	=0.004	N.S.		
	A1	N.S.	3.87	=0.05	N.S.		
	A2	N.S.	5.28	=0.02	N.S.		
	B1	4.17 =0.02		9.59	=0.004	N.S.	
	B2	3.64 =0.03		5.21	=0.02	N.S.	
	TO	N.S.		17.73	<0.001	N.S.	
M-C	NINGUNA BANDA SIGNIFICATIVA						
	F(2,45)	P	F(1,45)	P	F(2,45)	P	
M-T	DE	N.S.	N.S.		N.S.		
	TH	N.S.	N.S.		N.S.		
	A1	3.12 =0.05		N.S.		N.S.	
	A2	4.83 =0.01		N.S.		N.S.	
	B1	6.02 =0.005		N.S.		N.S.	
	B2	4.32 =0.019		4.76 =0.03		N.S.	
	TO	N.S.		N.S.		N.S.	
M-ACip	DE	N.S.	N.S.		N.S.		
	TH	N.S.	6.36 =0.01		N.S.		
	A1	4.81 =0.01		N.S.		N.S.	
	A2	N.S.	3.68 =0.05		N.S.		
	B1	N.S.	N.S.		N.S.		
	B2	N.S.	N.S.		N.S.		
	TO	N.S.	5.21 =0.02		N.S.		

Tabla 7. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x DERIVACIONES) para la potencia absoluta transformada a logaritmos considerando el promedio de los tres días de registro, en cada uno de los grupos tratados con: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip). Análisis intragrupos.

	SEXO		DERIVACIONES		INTERACCION		
	F(1,16)	P	F(1,16)	P	F(1,16)	P	
C	NINGUNA BANDA SIGNIFICATIVA						
T	B2	41.54	<0.001	N.S.	N.S.		
		F(1,17)	P	F(1,17)	P	F(1,17)	P
ACip	DE		N.S.	12.27	=0.003	N.S.	
	TH		N.S.	10.18	=0.005	N.S.	
	A1	7.6	=0.01	8.27	=0.01	N.S.	
	A2	5.43	=0.03	9.83	=0.006	N.S.	
	B1	5.31	=0.03		N.S.	N.S.	
	B2	7.96	=0.01		N.S.	N.S.	
	TO		N.S.	11.95	=0.003	N.S.	

Tabla 8. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) para la potencia absoluta transformada a logaritmos, considerando el promedio de tres días de registro, en la comparación entre los grupos tratados con aceite y con testosterona. Se hizo el análisis para cada banda y para cada derivación (parietal izquierdo (P3) y parietal derecho (P4), por separado.

	SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION		
	F(1,32)	P	F(1,32)	P	F(1,32)	P	
DELTA	P3		N.S.	5.86	=0.02	N.S.	
	P4		N.S.	6.56	=0.015	N.S.	
THETA	P3		N.S.	22.08	<0.001	N.S.	
	P4		N.S.	14.64	<0.001	N.S.	
ALFA1	P3		N.S.	11.55	=0.002	N.S.	
	P4		N.S.	9.53	=0.004	N.S.	
ALFA2	P3		N.S.	10.56	=0.003	N.S.	
	P4		N.S.	8.84	=0.006	N.S.	
BETA1	P3		N.S.	5.42	=0.025	N.S.	
	P4		N.S.	N.S.		N.S.	
BETA2	P3	30.33	<0.001	7.4	=0.01	18.33	<0.001
	P4	17.37	<0.001	6.22	=0.017	10.59	=0.003
TOTAL	P3		N.S.	13.27	=0.001	N.S.	
	P4		N.S.	9.22	=0.005	N.S.	

Tabla 9. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) para la potencia absoluta transformada a logaritmos, considerando el promedio de tres días de registro, en la comparación entre los grupos tratados con aceite y con acetato de ciproterona. Se hizo el análisis para cada banda y para cada derivación (parietal izquierdo (P3) y parietal derecho (P4), por separado.

	SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
	F(1,33)	P	F(1,33)	P	F(1,33)	P
DELTA P3	N.S.		N.S.		N.S.	
P4	N.S.		5.29	=0.026	N.S.	
THETA P3	N.S.		N.S.		N.S.	
P4	N.S.		N.S.		N.S.	
ALFA1 P3	N.S.		N.S.		5.9	=0.02
P4	N.S.		N.S.		4.53	=0.039
ALFA2 P3	N.S.		N.S.		N.S.	
P4	N.S.		4.76	=0.034	N.S.	
BETA1 P3	N.S.		N.S.		N.S.	
P4	N.S.		N.S.		N.S.	
BETA2 P3	8.08	<0.008	N.S.		N.S.	
P4	N.S.		N.S.		N.S.	
TOTAL P3	N.S.		N.S.		N.S.	
P4	N.S.		N.S.		N.S.	

Tabla 10. Resultado de los ANDEVAS (DIAS x DERIVACIONES) para la potencia relativa transformada a logaritmos, en hembras (H) y machos (M) tratados con: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip). Sólo se muestran las bandas en las que se encontraron datos significativos.

		DIAS		DERIVACIONES		INTERACCION	
		F(2,40)	P	F(1,40)	P	F(2,40)	P
H-C	B2	5.85	=0.006	N.S.		N.S.	
H-T	NINGUNA BANDA SIGNIFICATIVA						
H-ACip	B2	N.S.		8.02	=0.007	N.S.	
M-C	DE	3.5	=0.039	N.S.		N.S.	
M-T	TH	4.96	=0.011	N.S.		N.S.	
	B1	3.57	=0.035	N.S.		N.S.	
	B2	N.S.		10.36	=0.003	N.S.	
M-ACip	TH	5.33	=0.008	N.S.		N.S.	

Tabla 11. Resultado de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) para la potencia relativa (promedio de los tres días de registro) transformada a logaritmos, en cada una de las bandas y para cada uno de los grupos tratados con: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip). Se muestran sólo las bandas en las que se encontraron datos significativos (análisis intragrupos).

		SEXO		DERIVACIONES		INTERACCION	
		F(1,16)	P	F(1,16)	P	F(1,16)	P
C	DE	7.7	=0.01		N.S.		N.S.
	TH	4.03	=0.05		N.S.		N.S.
T	B1		N.S.	4.73	=0.04		N.S.
	B2		N.S.	9.77	=0.007		N.S.
		F(1,17)	P	F(1,17)	P	F(1,17)	P
ACip	DE	10.78	=0.005		N.S.		N.S.
	A1	9.66	=0.006		N.S.		N.S.
	A2	33.23	<0.001		N.S.		N.S.
	B1	13.64	=0.002		N.S.		N.S.
	B2	25.08	<0.001	6.52	=0.02		N.S.

Tabla 12. Resultados de los ANDEVAS (SEXO x TRATAMIENTO) para la potencia relativa (promedio de tres días de registro) transformada a logaritmos, en la comparación entre los grupos tratados con aceite y testosterona. Se hizo el análisis para cada banda y para cada derivación (parietal izquierdo (PI) y parietal derecho (PD)), por separado. Sólo se muestran las bandas en las que se encontraron datos significativos.

		SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
		F(1,32)	P	F(1,32)	P	F(1,32)	P
DELTA	PI		N.S.	21.65	<0.001	6.08	=0.018
	PD		N.S.	10.21	=0.003	6.81	=0.013
THETA	PI		N.S.	22.44	<0.001	5.88	=0.02
	PD		N.S.	20.56	<0.001	7.07	=0.012
BETA1	PI		N.S.		N.S.		N.S.
	PD		N.S.	6.8	=0.013		N.S.
BETA2	PI		N.S.	11.99	=0.002		N.S.
	PD		N.S.	21.78	<0.001		N.S.

Tabla 13. Resultados de los ANDEVAs (SEXO x TRATAMIENTO) para la potencia relativa (promedio de tres días de registro) transformada a logaritmos, en la comparación entre los grupos tratados con aceite y acetato de ciproterona. Se hizo el análisis para cada banda y para cada derivación (parietal izquierdo (PI) y parietal derecho (PD)), por separado. Sólo se muestran las bandas en las que se encontraron datos significativos.

	SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
	F(1,33)	P	F(1,33)	P	F(1,33)	P
DELTA P3		N.S.		N.S.	15.56	<0.001
P4		N.S.		N.S.	14.99	<0.001
ALFA1 P3		N.S.		N.S.	9.71	=0.004
P4		N.S.		N.S.	7.56	=0.009
ALFA2 P3	9.31	=0.005		N.S.	3.88	=0.054
P4	11.7	=0.002		N.S.		N.S.
BETA1 P3	8.85	=0.006		N.S.		N.S.
P4	9.29	=0.005		N.S.		N.S.
BETA2 P3	12.39	=0.002	9.41	=0.005		N.S.
P4	9.98	=0.004	15.58	<0.001		N.S.

Tabla 14. Resultados de los ANDEVAs (SEXO x TRATAMIENTO) para los valores en mm de la distancia ano-genital en cada una de las edades entre los 10 y los 90 días y para cada una de las comparaciones entre los grupos con tratamiento de: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip).

		SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
		F(1,35)	P	F(1,35)	P	F(1,35)	P
C vs T	10	89.69	<0.001	74.01	<0.001	8.79	=0.006
	20	85.77	<0.001	169.57	<0.001	N.S.	
	30	343.31	<0.001	24.8	<0.001	40.13	<0.001
	45	1423.57	<0.001	60.54	<0.001	102.61	<0.001
	60	1910.82	<0.001	88.46	<0.001	62.63	<0.001
	75	1610.16	<0.001	42.28	<0.001	94.78	<0.001
	90	2547.32	<0.001	N.S.		220.36	<0.001
			F(1,34)	P	F(1,34)	P	F(1,34)
C vs ACip	10	67.78	<0.001	N.S.		35.14	<0.001
	20	57.34	<0.001	43.76	<0.001	26.23	<0.001
	30	125.49	<0.001	13.01	<0.001	45.13	<0.001
	45	312.04	<0.001	10.84	<0.003	81.42	<0.001
	60	753.21	<0.001	11.52	<0.002	152.12	<0.001
	75	620.61	<0.001	N.S.		120.88	<0.001
	90	1404.89	<0.001	15.47	<0.001	244.29	<0.001
			F(1,35)	P	F(1,35)	P	F(1,35)
T vs ACip	10	20.45	<0.001	113.52	<0.001	5.65	=0.022
	20	34.82	<0.001	78.62	<0.001	14.1	<0.001
	30	46.87	<0.001	55.12	<0.001	4.93	=0.031
	45	135.4	<0.001	54.62	<0.001	10.68	=0.003
	60	474.75	<0.001	117.98	<0.001	40.51	<0.001
	75	493.44	<0.001	61.35	<0.001	24.44	<0.001
	90	955.56	<0.001	39.88	<0.001	18.74	<0.001

Tabla 15. Resultados de los ANDEVA<sub>s</sub> (SEXO x TRATAMIENTO) para los valores del peso corporal en g, en cada edad entre los 10 y los 90 días y para cada una de las comparaciones entre los grupos con tratamiento de: aceite (C), testosterona (T) y acetato de ciproterona (ACip).

		SEXO		TRATAMIENTO		INTERACCION	
		F(1,26)	P	F(1,26)	P	F(1,26)	P
C vs T	10	5.73	=0.023	51.75	<0.001		N.S.
	20	4.77	=0.036	45.79	<0.001		N.S.
	30	9.14	=0.006	90.29	<0.001		N.S.
	45	69.73	<0.001	52.21	<0.001		N.S.
	60	297.47	<0.001	6.24	=0.018		N.S.
	75	511.99	<0.001	10.24	=0.004	7.18	=0.012
	90	627.47	<0.001	6.43	=0.017		N.S.
		F(1,24)	P	F(1,24)	P	F(1,24)	P
C vs ACip	10		N.S.	231.03	<0.001		N.S.
	20	12.46	<0.002	754.14	<0.001		N.S.
	30		N.S.	46.25	<0.001		N.S.
	45	35.01	<0.001	27.28	<0.001		N.S.
	60	327.59	<0.001	133.79	<0.001		N.S.
	75	237.12	<0.001	61.5	<0.001		N.S.
	90	397.99	<0.001	41.87	<0.001		N.S.
		F(1,26)	P	F(1,26)	P	F(1,26)	P
T vs ACip	10		N.S.	16.31	<0.001		N.S.
	20	6.17	=0.019		N.S.		N.S.
	30		N.S.		N.S.		N.S.
	45	27.96	<0.001		N.S.		N.S.
	60	200.04	<0.001	45.05	<0.001		N.S.
	75	159.48	<0.001	28.18	<0.001		N.S.
	90	349.3	<0.001	20.56	<0.001		N.S.

## REFERENCIAS

Alcaraz, M., Beyer, C. y Guzmán-Flores, C. Efecto de los estrógenos sobre la actividad neuronal del hipotálamo en la gata castrada. XVII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, Toluca e Ixtapan de la Sal, Edo. de México, México, Resumen de las comunicaciones, 1974, p. 48.

Alcaraz, M., Guzmán-Flores, C., Salas, M. y Beyer, C. Effect of estrogen on the responsivity of hypothalamic and mesencephalic neurons in the female cat. *Brain Res.*, 1969, 15: 439-446.

Alonso, S.J., Castellano, M.A., Afonso, D. and Rodríguez, M. Sex differences in behavioral despair: relationships between behavioral despair and open field activity. *Physiol. Behav.*, 1991, 49: 69-72.

Ani, M., Butterworth, P.J. and Thomas, P.J. Effect of estradiol on neurotransmitter sensitive adenylate cyclase. Its possible role in sexual differentiation. *Brain Res.*, 1980, 183: 341-353.

Arce, C., Ramos, J., Guevara, M. A. and Corsi-Cabrera, M. Effect of spatial ability and sex on EEG power in undergraduate students. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (en revisión editorial), 1994.

Azari, N.P., Rapoport, S.I., Grady, C.L., DeCarli, C., Haxby, J.V., Schapiro, M.B. and Horwitz, B. Gender differences in correlations of cerebral glucose metabolic rates in young normal adults. *Brain Res.*, 1992, 574: 198-208.

Banquet, J.P. Inter- and intrahemispheric relationships of the EEG activity during sleep in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1983, 55: 51-59.

Beach, F.A. Sexual attractivity, proceptivity and receptivity in female mammals. *Horm. Behav.*, 1976, 7: 105-138.

Beaumont, J.G., Mayes, A.R. and Rugg, M.D. Asymmetry in EEG alpha coherence and power: effects of task and sex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1978, 15: 393-401.

Bernal, J., Guzmán-Flores, C., Alcaraz, M., García-Castells, E., Juárez, J. y Solís, S. Dimorfismo sexual en el desarrollo de la conducta de juego del mono verde. En: A. Estrada, R. López-



Wilchis y R. Coates-Estrada (Eds.), *Primatología en México: comportamiento, ecología, aprovechamiento y conservación de primates*, 1989, 98-107.

Bland, B.H. The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Progress in Neurobiology*, 1986, 26: 1-54.

Bloch, G. J. and Davidson, J. M. Behavioral and somatic responses to the antiandrogen cyproterone. *Horm. Behav.*, 1971, 2: 11-25.

Buchsbaum, M. S., Gillin, J. Ch., Wu, J., Hazlett, E., Sicotte, N., Dupont, R. M. and Bunney, Jr., W. E. Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sciences*, 1989, 45: 1349-1356.

Bullock, T.H. and McClune, M.C. Lateral coherence of the electrocorticogram: a new measure of brain synchrony. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1989, 73: 479-498.

Butler, S. Sex differences in human cerebral function. In: G. J. De Vries, J. P. C. De Bruin, H. B. M. Uylings and M. A. Corner (Eds.), *Sex Differences in the Brain. The Relation between Structure and Function*. *Progress in Brain Research.*, Elsevier, Amsterdam., 1984, 61: 443-455.

Camp, D.M., Robinson, T.E. and Becker, J.B. Sex differences in the effects of early experience on the development of behavioral and brain asymmetries in rats. *Physiol. Behav.*, 1984, 33: 433-439.

Clarke, S., Kraftsik, R., Van Der Loos, H. and Innocenti, G.M. Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism?. *J. Comp. Neurol.*, 1989, 280: 213-230.

Clemens, L.G., Gladue, B.A. and Coniglio, L.P. Prenatal endogenous androgenic influences on masculine sexual behavior and genital morphology in male and female rats. *Horm. Behav.*, 1978, 10: 40-53.

Collado, P., Segovia, S., Cales, J.M., Laso, C.P., Zafra, M.R., Guillamon, A. and Valencia A. Female's DHT controls sex differences in the rat bed nucleus of the accessory olfactory tract. *Neuroreport*, 1992, 3(4): 327-329.

Corsi-Cabrera, M., González-Rudo, R. y Molina, E. Correlación interhemisférica y acoplamiento temporal de la actividad eléctrica durante la vigilia y el sueño en la rata. *Rev. Mex. Psic.*, 1988a, 5(1): 15-21.

Corsi-Cabrera, M., Gutiérrez, S., Ramos, J. and Arce, C. Interhemispheric correlation of EEG activity during successful and unsuccessful cognitive performance. *Intern. J. Neurosc.*, 1988b, 39: 253-259.

Corsi-Cabrera, M., Herrera, P. and Malvido, M. Correlation between EEG and cognitive abilities: sex differences. *Intern. J. Neurosc.*, 1989a, 45: 133-141.

Corsi-Cabrera, M., Juárez, J., Ponce de León, M., Ramos, J. and Velázquez, P. M. EEG activity during estral cycle in the rat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1992a, 83: 265-269.

Corsi-Cabrera, M., Meneses, S. y Molina, E. Correlación interhemisférica y acoplamiento temporal de la actividad eléctrica cortical durante la vigilia, la etapa II y el sueño paradójico en el hombre. *Rev. Mex. Psic.*, 1987, 4: 100-108.

Corsi-Cabrera, M., Ponce de León, M., Juárez, J. and Ramos, J. Effects of paradoxical sleep deprivation and stress on the waking EEG of the rat. *Physiol. Behav.*, 1994, (en prensa).

Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A., Ponce de León, M. and Lorenzo, I. Changes in the EEG on waking as consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, 1992b, 15(6): 550-555.

Corsi-Cabrera, M., Ramos, J. and Meneses, M. Effect of normal sleep and sleep deprivation on interhemispheric correlation during subsequent wakefulness in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1989b, 72: 305-311.

De Lacoste-Utamsing, C. and Holloway, R. L. Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*, 1982, 216: 1431-1432.

Deutsch, G., Bourbon, W. T., Ppanicolaou, A. C. and Eisenberg, H. M. Visuospatial task compared via activation of regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia*, 1988, 26(3): 445-452.

Diamond, M.C., Dowling, G.A., Johnson, R.E. Morphologic cerebral cortical asymmetry in male and female rats. *Exp. Neurol.*, 1981, 71: 261-268.

Diamond, M.C., Johnson, R.E., Young, D. and Singh, S.S. Age-related morphologic differences in the rat cerebral cortex and hippocampus: male-female; right-left. *Exp. Neurol.*, 1983, 81: 1-13.

Diamond, M.C., Murphy, G.M., Jr., Akiyama, K. and Johnson, R.E. Morphologic hippocampal asymmetry in male and female rats. *Exp. Neurol.*, 1982, 76: 553-565.

Döhler, K. D., Coquelin, A., Davis, F., Hines, M., Shryne, J. E., Sickmöler, P. M., Jarzab, M. and Gorski, R. A. Pre- and postnatal influence of an estrogen antagonist and an androgen antagonist on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. *Neuroendocrinology*, 1986, 42: 443-448.

Döhler, K.D. and Wuttke, W. Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin, and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. *Endocrinology*, 1975, 97: 898-907.

Dörner, G. and Staudt, J. Structural changes in the preoptic anterior hypothalamic area of the male rat, following neonatal castration and androgen substitution. *Neuroendocrinology*, 1968, 3: 136-140.

Dunlap, J.L., Zadina, J.E. and Gougis, G. Prenatal stress interacts with prepubertal social isolation to reduce male copulatory behavior. *Physiol. Behav.*, 1978, 21: 873-875.

Earle, J.B.B. and Pickus, A.A. The effect of sex and task difficulty on EEG alpha activity in association with arithmetic. *Biol. Psychol.*, 1982, 15: 1-14.

Ehrhardt, A.A. and Meyer-Bahlburg, H.F.L. Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. *Science*, 1981, 211: 1312-1318.

Fitch, R.H., Cowell, P.E., Schrott, L.M. and Denenberg, V.H. Corpus callosum: ovarian hormones and feminization. *Brain Research*, 1991, 542: 313-317.

Flor-Henry, P., Koles, Z.J. and Reddon, J.R. Age and sex related EEG configurations in normal subjects. En: A. Glass (Ed.), Individual differences in hemispheric specialization. Plenum Press, New York and London, 1987, 121-148.

Fox, R.R. and Laird, C.W. Sexual cycles. En: E.S.E. Hafez (ed.), Reproduction and Breeding Techniques for laboratory animals, 1969, 107-122.

Giulian, D., Pohorecky, L.A. and McEwen, B.S. Effects of gonadal steroids upon brain 5-hydroxytryptamine levels in the neonatal rat. Endocrinology, 1973, 93: 1329-1335.

Gladue, B.A. and Clemens, L.G. Androgenic influences on feminine sexual behavior in male and female rats: defeminization blocked by prenatal antiandrogen treatment. Endocrinology, 1978, 103: 1702-1709.

Gorski, R.A. Gonadal hormones and the perinatal development of neuroendocrine function. En: L. Martini and W.F. Ganong (Eds.), Frontiers in Neuroendocrinology. Oxford University Press, New York, 1971, pp. 237-290.

Gorski, R.A. Critical role for the medial preoptic area in the sexual differentiation of the brain. Progress in Brain Research, 1984, 61: 129-146.

Gorski, R.A., Gordon, J.H., Shryne, J.E. and Southam, A.M. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. Brain Res., 1978, 148: 333-346.

Goy, R.W., Bercovitch, F.B. and McBair, M.C. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. Horm. Behav., 1988, 22: 552-571.

Goy, R. W. and McEwen, B. S. Sex differences in behavior: rodents, birds and primates. In: R. W. Goy and B. S. McEwen (Eds.), Sexual differentiation of the brain. The MIT Press, Massachusetts, 1980: 13-73.

Goy, R.W. and Phoenix, C.H. The effects of testosterone propionate administered before birth on the development of behavior in genetic female rhesus monkeys. In: C. Sawyer and R. Gorski (Eds.), Steroid Hormones and Brain Function. University of California Press, Berkeley, 1971: 193-201.

Grindel, O.M. Optimal level of EEG coherence and its role in evaluation of the state of human brain functions. *Neurosc. Behav. Physiol.*, 1982, 12(3): 199-206.

Grodsky, G.M. Química y funciones de las hormonas: II suprarrenales y gónadas. En: D.W., Martin, P.A. Mayes, V.W. Rodwell and D.K. Granner (Eds.), *Bioquímica de Harper. Manual Moderno*, 1984, pp. 497-514.

Guilford, J.P. and Fruchter, B. *Estadística aplicada a la Psicología y a la Educación*. México, McGraw-Hill, 1984, 497.

Gur, R. C. Cognitive task effects on hemispheric blood flow in humans: Evidence for individual differences in hemispheric activation. *Brain and Language*, 1980, 9: 78-92.

Hardin, C.M. Sex differences and the effects of testosterone injections on biogenic amine levels of neonatal rat brain. *Brain Res.*, 1973, 62: 286-290.

Harmony, T., Otero, G., Ricardo, J. and Fernández, G. Polarity coincidence correlation coefficient and signal energy ratio of the ongoing EEG activity. I. normative data. *Brain Research*, 1973, 61: 133-140.

Hoepfner, B. A. and Ward, I. L. Prenatal and neonatal androgen exposure interact to affect sexual differentiation in female rats. *Behav. Neurosc.*, 1988, 102(1): 61-65.

Iwata, N. and Mikuni, N. EEG change in the conscious rat during immobility induced by psychological stress. *Psychopharmacology*, 1980, 71: 117-122.

Jacobson, C.D., Shryne, J.E., Shapiro, F. and Gorski, R.A. Ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *J. Comp. Neurol.*, 1980, 193: 541-548.

John, E.R., Ahn, H., Prichet, L., Trepetin, M., Brown, D. and Kaye, H. Developmental equations for the EEG. *Science*, 1980, 210: 1255-1258.

Johnston, A.L. and File, S.E. Sex differences in animal tests of anxiety. *Physiol. Behav.*, 1991, 49: 245-250.

Jones, J.E. and Thomas, J.A. Farmacología de andrógenos y estrógenos. En: J.A. Bevan, et. al., Fundamentos de farmacología. Harla, 1982, pp. 477-490.

Juraska, J.M., Fitch, J.M., Henderson, C. and Rivers, N. Sex differences in the dendritic branching of dentate granule cells following differential experience. Brain Res., 1985, 333: 73-80.

Juraska, J.M., Fitch, J.M. and Washburne, D.L. The dendritic morphology of pyramidal neurons in the rat hippocampal CA3 area. II. Effects of gender and environment. Brain Res., 1989, 479: 115-119.

Juraska, J.M. and Kopcik, J.R. Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. 1988, 450: 1-8.

Kawashima, S. Inhibitory action of reserpine on the development of the male pattern of secretion of gonadotropins in the rat. Annot. Zool. Japon., 1964, 37: 79-85.

Kennett, G.A., Chaouloff, F., Marcou, M. and Curzon, G. Females are more vulnerable than males in an animal model of depression: the possible role of serotonin. Brain Res., 1986, 382: 416-421.

Kikuyama, S. Inhibitory effect of reserpine on the induction of persistent estrus by sex steroids in the rat. Annot. Zool. Japon., 1961, 34: 111-116.

King, R.J.B. and Mainwaring, W.I.P. Steroid cell-interaction. Butterworths, London, 1974, pp. 41-101.

Kimura, D. Are men's and women's brains really different?. Canadian Psychology, 1987, 28(2): 133-147.

Klaiber, E.L., Broverman, D.M., Vogel, W. y Kobayashi, Y. Empleo de las hormonas esteroides en los casos de depresión. En: R. Fernández-Labriola, J.A. Yaryura Tobías, E.M. Rodríguez Casanova y E. Fischer (eds.). Esquizofrenia, Depresión y Toxicomanía. Paidós, 1977, 194-214.

Koles, Z.J. and Flor-henry, P. The effect of brain function on coherence patterns in the bipolar EEG. Int. J. Psychophysiol., 1987, 5: 63-71.

Krecek, J., Novakova, V. and Stibral, K. Sex differences in the taste preference for a salt solution in the rat. *Physiol. Behav.*, 1972, 8:183-188.

Lipsey, J.R. and Robinson, R.G. Sex dependent behavioral response to frontal cortical suction lesions in the rat. *Life Sci.*, 1986, 38: 2185-2192.

Luttge, W.G. Endocrine control of mammalian male sexual behavior: an analysis of the potential role of testosterone metabolites. In: C. Beyer (Ed.), *Endocrine control of sexual behavior*. Raven Press, 1979, pp. 341-363.

MacLusky, N.J. and Naftolin, F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*, 1981, 211: 1294-1302.

Maggi, A. and Zucchi, I. Sexual differentiation of mammalian frontal cortex. *Life Sciences*, 1987, 40(12): 1155-1160.

Malsbury, C.W. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiol. Behav.*, 1971, 7: 797-805.

McEwen, B.S. Endocrine effects on the brain and their relationship to behavior. In: Siegel, A. Wayne, Katzman and Agranoff (eds.), *Basic Neurochemistry*, 1976, 737-764.

McEwen, B.S. Gonadal steroids and brain development. *Biol. Reprod.*, 1980, 22: 43-48.

McEwen, B.S., Lieberburg, I., Chaptal, C., Davis, P.G., Krey, L.C., MacLusky, N.J. and Roy, E.J. Attenuating the defeminization of the neonatal rat brain: Mechanisms of action of cyproterone acetate, 1,4,6-androstatriene-3,17-dione and a synthetic progestin, R5020. *Horm. Behav.*, 1979, 13: 269-281.

McEwen, B.S., Pfaff, D.W. and Zigmond, R.E. Factors influencing sex hormone uptake by rat brain regions. III. Effects of competing steroids on testosterone uptake. *Brain Res.*, 1970, 21: 29-38.

McGivern, R.F., Clancy, A.N., Hill, M.A. and Noble, E.P. Prenatal alcohol exposure alters adult expression of sexually dimorphic behavior in the rat. *Science*, 1984, 224: 896-898.

Merari, A. and Ginton, A. Characteristics of exaggerated sexual behavior induced by electrical stimulation of the medial preoptic area in male rats. *Brain Res.*, 1975, 86: 97-108.

Mrosovsky, N. Sex ratio bias in hatching sea turtles from artificially incubated eggs. *Biol. Conserv.*, 1982, 23: 309-314.

Napoli, A., Powers, J.B. and Valenstein, E.S. Hormonal induction of behavioral estrus modified by electrical stimulation of hypothalamus. *Physiol. Behav.*, 1972, 9: 115-117.

Nehlig, A., Porrino, L.J., Crane, A.M. and Sokoloff, L. Local cerebral glucose utilization in normal female rats: Variations during the estrous cycle and comparison with males. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 1985, 5: 393-400.

Neumann, F., Elger, W. and Kramer, M. Development of a vagina in male rats by inhibiting androgen receptors with an antiandrogen during the critical phase of organogenesis. *Endocrinology*, 1966, 78: 628-632.

Noumura, T., Weisz, J. and Lloyd, Ch.W. In vitro conversion of 7-H-progesterone to androgens by the rat testis during the second half of fetal life. *Endocrinology*, 1966, 78: 245-253.

Olioff, M. and Stewart, J. Sex differences in the play behavior of prepubescent rats. *Physiol. Behav.*, 1978, 20: 113-115.

Perakis, A. and Stylianopoulou, F. Effects of a prenatal androgen peak on rat brain sexual differentiation. *J. Endocr.*, 1986, 108: 281-285.

Pfaff, D.W. Morphological changes in the brains of adult male rats after neonatal castration. *J. Endocrinol.*, 1966, 36: 415-416.

Phoenix, Ch.H., Goy, R.W., Gerall, A.A. and Young, W.C. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*, 1959, 65: 369-382.

Rainbow, T.C., Parsons, B. and McEwen, B.S. Sex differences in rat brain oestrogen and progestin receptors. *Nature*, 1982, 300: 648-649.



Ray, W.J., Newcombe, N., Semon, J. and Cole, P.M. Spatial ability, sex differences and EEG functioning. *Neuropsychologia*, 1981, 19: 719-722.

Rhoda, J., Corbier, P. and Roffi, J. Gonadal steroid concentrations in serum and hypothalamus of the rat at birth: aromatization of testosterone to 17 $\beta$ -estradiol. *Endocrinology*, 1984, 114: 1754-1760.

Sackett, G.P. Sex differences in rhesus monkeys following varied rearing experiences. In: R.C. Friedman, R.M. Richart and R.L. Vande Wiele (eds.), *Sex differences in behavior*. John Wiley, New York, 1974.

Sainsbury, R.S. and Montoya, C.P. The relationship between type 2 theta and behavior. *Physiol. Behav.*, 1984, 33: 621-626.

Simerly, R.B., Swanson, L.W. and Gorski, R.A. Demonstration of sexual dimorphism in the distribution of serotonin-immunoreactive fibers in the medial preoptic nucleus of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1984, 225: 151-166.

Simerly, R.B., Swanson, L.W. and Gorski, R.A. The distribution of monoaminergic cells and fibers in a periventricular preoptic nucleus involved in the control of gonadotropin release: immunohistochemical evidence for a dopaminergic sexual dimorphism. *Brain Res.*, 1985, 330: 55-64.

Solis-Ortiz, S., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M.A. y Corsi-Cabrera, M. EEG oscillations during menstrual cycle. *Int. J. Neurosc.*, 1994, (en prensa).

Staudt, J. and Dörner, G. Structural changes in the medial and central amygdala of the male rat, following neonatal castration and androgen treatment. *Endokrinologie*, 1976, 67: 296-300.

Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R. R., Lopes da Silva, F. H. and Mesulam, M. M. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1990, 76: 481-508.

Swaab, D.F. and Fliers, E. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*, 1985, 228: 1112-1115.

Swaab, D. F. and Hofman, M. A. Sexual differentiation of the brain a historical perspective. In: G. J. De Vries, J. P. C. De Bruin, H. B. M. Uylings and M. A. Corner (Eds.), Sex Differences in the Brain. The Relation between Structure and Function. Progress in Brain Research., Elsevier, Amsterdam., 1984, 61: 361-374.

Van Dis, H. and Larsson, K. Seminal discharge following intracranial electrical stimulation. Brain Res., 1970, 23: 381-386.

vom Saal, F.S. Prenatal exposure to androgen influences morphology and aggressive behavior of male and female mice. Horm. Behav., 1979, 12: 1-11.

Ward, I.L. Female sexual behavior in male rats treated prenatally with an anti-androgen. Physiol. Behav., 1972, 8: 53-56.

Ward, I.L. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. Science, 1972, 175: 82-84.

Ward, I.L. and Renz, F.J. Consequences of perinatal hormone manipulation on the adult sexual behavior of female rats. J. Comp. Physiol. Psych., 1972, 78(3): 349-355.

Ward, I.L. and Weisz, J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone, and testosterone in male and female fetuses and their mothers. Endocrinology, 1984, 114(5): 1635-1644.

Warren, D.W., Haltmeyer, G.C. and Eik-Nes, K.B. Testosterone in the fetal rat testis. Biol. Reprod., 1973, 8: 560.

Weisz, J., Ward, I.L. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. Endocrinology, 1980, 106(1): 306-316.

Wollman, A.L. and Hamilton, J.B. Local action of the antiandrogen, cyproterone acetate, on a mammalian target organ. Endocrinology, 1968, 82: 868-870.