

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

"ACETATO DE CIPROTERONA Y CI-680: UN ESTUDIO  
ETOFARMACOLOGICO DE LA AGRESION EN RATONES MACHO".

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR  
MANUELA MARTINEZ ORTIZ

DIRIGIDA POR

DR. D. VICENTE SIMON PEREZ  
CATEDRATICO DE PSICOBIOLOGIA

DRA. Dña. DOLORES CASTAÑO LINARES  
TITULAR DE PSICOBIOLOGIA

AÑO 1987

UMI Number: U602913

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602913

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.  
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against  
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC  
789 East Eisenhower Parkway  
P.O. Box 1346  
Ann Arbor, MI 48106-1346

**TITULO DE LA TESIS:** ACETATO DE CIPROTERONA Y CI-680: UN ESTUDIO

ETOFARMACOLOGICO DE LA AGRESION EN RATONES MACHO.

**AUTOR:** MANUELA MARTINEZ ORTIZ

**DIRECTOR:** Dr. D. VICENTE SIMON PEREZ y Dra. Dña. DOLORES CASTAÑO LINARES

**TRIBUNAL:** Prof. Dr. D. FRANCISCO MORALES OLIVA  
Prof. Dr. D. CARMEN LEAL CERCOS  
Prof. Dr. D. ANTONIO GUILLAMON FERNANDEZ  
Prof. Dr. D. MIGUEL SANCHEZ TURET  
Prof. Dr. D. FEDERICO PALLARDO SALCEDO

**FECHA DE LA LECTURA:** 14 de julio de 1987

**CALIFICACION OBTENIDA:** APTO CUM LAUDEM



*A Salvador, mi marido*

## ***Agradecimientos***

Agradezco al *Dr. D. Vicente Simón* y a la *Dra. Dña. Dolores Castaño*, directores de mi tesis, el haberme apoyado en "aquella idea que tuve" y haber seguido paso a paso todo aquello que ha ido surgiendo desde que me dijeron: "adelante". Especialmente, al *Dr. D. Vicente Simón*, el haberme aportado lucidez a la hora de interpretar los resultados. Y a la *Dra. Dña. Dolores Castaño*, el haberme evitado "esos errores metodológicos" de los que uno puede lamentarse siempre.

A la *Dra. Dña. Alicia Salvador*, la paciencia que ha tenido conmigo, sobre todo durante el último mes, en el que ha tenido que olvidarse de que en el Departamento había un "ordenador".

A mi compañero *José Miñarra*, el haberme soportado en "esos momentos" y el haberme escuchado siempre.

A mi compañera *Rosa Redolat*, la asistencia técnica que me prestó a lo largo de toda la parte experimental, incluso "ese día, después de la Cremá".

Al *Dr. Mr. Paul Brain*, el haberme facilitado el programa para el análisis etológico.

Al *Dr. D. Esteban Pérez*, el haberme iniciado en el manejo de "ese aparatito", llamado Mackintosh, frente al cual me hallo. También le agradezco su estímulo que me hizo seguir siempre adelante.

Al *Dr. D. Jaime Sanmartín*, su contribución y su asistencia técnica ("muy valiosa"), su paciencia y su dedicación, sin las cuales me hubiera resultado harto difícil la confección de las gráficas presentadas en el texto.

A los psicólogos, *D. Raul Espert y D. Serafin Andreu*, su valiosa asistencia técnica durante la realización de los experimentos.

A *Dña. Concha Villanova*, el haber confeccionado la bibliografía y los anexos, labor siempre tediosa.

A *D. Salvador Ripoll*, la realización de los dibujos que le fueron encomendados, y que aquí se presentan.

A los Laboratorios Schering S.A. y Substancia S.A., el haberme suministrado las antihormonas que fueron empleadas en esta investigación.

A todos aquellos que también me han ayudado y soportado cotidianamente: personal de conserjería, especialmente el Sr. José, personal de fotocopiadora, ....., por la amabilidad que han tenido conmigo.

A *mis padres*, el que siempre me hayan respetado y hayan creído que aquello que para mí es importante, merece la pena.

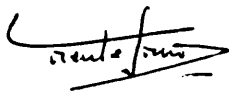
A *Salvador*, mi marido, no puedo expresarle con palabras mi agradecimiento. No creo que se pueda ayudar, animar, tranquilizar, alimentar, prescindir de "esos domingos" y de "esas vacaciones"..... con la abnegación que él lo ha hecho. Y, por supuesto, nada hubiera sido posible sin él. Para Salvador, mi eterna gratitud.

D. Vicente Simón Pérez, Catedrático de Psicobiología, y  
Dña. Dolores Castaño Linares, Profesora Titular de Psicobiología  
de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia

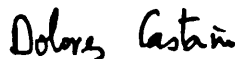
**CERTIFICAN:**

que la presente Tesis, titulada: " ACETATO DE CIPROTERONA Y CI-680:  
UN ESTUDIO ETOFARMACOLOGICO DE LA AGRESION EN RATONES MACHO",  
ha sido realizada por la doctoranda Dña. Manuela Martínez Ortiz en el  
Laboratorio de Psicobiología del Departamento de Psicología Básica,  
Metodología, Psicobiología y Psicología Social de la Facultad de  
Psicología de la Universidad de Valencia.

Valencia, 6 de junio de 1987



Fdo. Vicente Simón Pérez



Fdo. Dolores Castaño Linares



## INDICE

<b><u>-INTRODUCCION</u></b> .....	1
<b><u>-PARTE TEORICA</u></b> .....	3
1. <u>Agresión</u> .....	4
1.1.- Agresión entre-machos, inducida por aislamiento.....	5
2.- <u>Los andrógenos y la agresión entre-machos</u> .....	9
2.1.-Acciones tempranas organizadoras.....	10
2.2.-Acciones en la edad adulta.....	13
2.2.1.-Acción sobre la motivación agresiva.....	14
2.2.2.-Acción sobre los mecanismos periféricos.....	16
2.2.2.1.-Feromonas.....	16
2.2.2.2.- Glándula prepuccial.....	19
2.3.- La hipótesis de la aromatización.....	21
2.3.1.-Diferenciación sexual.....	22
2.3.2.-Motivación agresiva.....	25
3. <u>Antihormonas y agresión entre-machos</u> .....	29
3.1- Antiandrógenos: Acetato de ciproterona.....	29
3.2- Antiestrógenos: - CI-680; CI-628; MER-25.....	32

<b><u>-PARTE EXPERIMENTAL</u></b> .....	34
1.- <u>Introducción</u> .....	35
2.- <u>Hipótesis experimental</u> .....	38
3.- <u>Material y Métodos</u> .....	40
3.1-Materiales.....	40
3.1.1-Animales.....	40
3.1.2-Aparatos.....	41
3.1.2.1.-Balanza para la medición del peso corporal.....	41
3.1.2.2.- Balanza de precisión.....	41
3.1.2.3.-Jaula para el test de agresión.....	41
3.1.2.4.-Aparato de video y camara.....	41
3.1.2.5.-Ordenador para la evaluación conductual.....	41
3.2- Métodos.....	42
3.2.1.-Tratamiento farmacológico.....	42
3.2.2.-Anosmia.....	42
3.2.3.-Test de agresión.....	43
3.2.4.-Evaluación etofarmacológica.....	44
3.2.5.-Medición del peso corporal.....	62
3.2.6.-Medición del peso de órganos sexuales accesorios.....	62
3.2.7.-Pruebas estadísticas utilizadas.....	63

**4-EXPERIMENTO I:.....64**

"Efecto del antiandrógeno acetato de ciproterona sobre la agresión entre-machos, en ratones."

**4.1.-Procedimiento.....65**

**4.2-Resultados.....67**

**4.2.1.-Conducta mostrada en los encuentros agresivos.....67**

**4.2.1.1.-Cuidado corporal.....69**

**4.2.1.2.-Escarbar.....70**

**4.2.1.3.-Exploración no social.....71**

**4.2.1.4.-Exploración desde una distancia.....72**

**4.2.1.5.-Investigación social.....73**

**4.2.1.6.-Amenaza.....74**

**4.2.1.7.-Ataque.....75**

**4.2.1.8.-Evitación / Huida.....76**

**4.2.1.9.-Defensa / Sumisión.....77**

**4.2.1.10.-Inmovilidad.....78**

**4.2.1.11.-Sexual.....78**

**4.2.2.- Peso corporal.....79**

**4.2.3.-Pesos de órganos sexuales accesorios.....80**

**4.2.3.1.- Glándula prepucial derecha.....81**

**4.2.3.2.-Glándula prepucial derecha sin sebo.....82**

**4.2.3.3.- Vesícula seminal derecha.....83**

**4.2.3.4.- Vesícula seminal derecha sin fluido.....84**

4.3- <u>Discusión</u> .....	85
4.3.1.-Acción del Acetato de ciproterona sobre la agresión propiamente dicha.....	85
4.3.2.-Influencia del tipo de oponente sobre la conducta mostrada en los encuentros agresivos.....	87
4.3.2.1.-Por los ratones tratados con AC.....	87
4.3.2.2.-Por los ratones tratados con vehículo.....	89
4.3.3.-Comparación entre la conducta mostrada por los tratados con AC y los tratados con vehículo.....	90
4.3.4.- El peso corporal.....	92
4.3.5.- El peso de los órganos sexuales accesorios.....	92
5- <u>EXPERIMENTO II</u> .....	93
Efecto del antiestrógeno CI-680 sobre la agresión entre-machos, en ratones.	
5.1.- <u>Procedimiento</u> .....	94
5.2.- <u>Resultados</u> .....	96
5.2.1.-Conducta mostrada en los encuentros agresivos.....	96
5.2.1.1-Cuidado corporal.....	98
5.2.1.2.-Escarbar.....	99
5.2.1.3.-Exploración no social.....	100
5.2.1.4.-Exploración desde una distancia.....	101
5.2.1.5.-Investigación social.....	102
5.2.1.6.-Amenaza.....	103

5.2.1.7.-Ataque.....	104
5.2.1.8.-Evitación / Huida.....	105
5.2.1.9.-Defensa / Sumisión.....	106
5.2.1.10.-Inmovilidad.....	107
5.2.1.11.-Sexual.....	108
5.2.2.- Peso corporal.....	109
5.2.3.- Pesos de órganos sexuales accesorios.....	110
5.2.3.1.- Glándula prepucial derecha.....	111
5.2.3.2.-Glándula prepucial derecha sin sebo.....	112
5.2.3.3.- Vesícula seminal derecha.....	113
5.2.3.4.- Vesícula seminal derecha sin fluido.....	114
<b>5.3.-Discusión.....</b>	<b>115</b>
5.3.1.-Acción del CI-680 sobre la agresión propiamente dicha.....	115
5.3.2.-Influencia del tipo de oponente sobre la conducta mostrada en los encuentros agresivos.....	116
5.3.2.1.- Por los ratones tratados con CI-680.....	116
5.3.2.2.-Por los ratones tratados con vehículo.....	117
5.3.3.-Comparación entre la conducta mostrada por los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo.....	118
5.3.4.- El peso corporal.....	120
5.3.5.- El peso de los órganos sexuales accesorios.....	120

<b>6.- <u>Discusión general</u></b> .....	121
6.1.-Utilización de diferentes tipos de oponentes en el estudio del efecto de las antihormonas sobre la agresión.....	121
6.2.-Acción del AC y del CI-680 sobre la agresión entre-machos.....	123
6.3.- Cepa estudiada.....	124
6.4.- Análisis etofarmacológico de los tests de agresión.....	124
<b>- <u>Conclusiones</u></b> .....	126
<b>- <u>Bibliografía</u></b> .....	128
<b>- <u>Anexos</u></b> .....	146

Durante las dos últimas décadas, se han realizado numerosas investigaciones, encuadradas dentro del campo de la neuroendocrinología y psicoendocrinología. Por un lado se intenta conocer la relación existente entre las hormonas y la conducta, es decir, como las hormonas afectan la conducta, y a su vez como la conducta afecta a las mismas. Y por otro lado, se está profundizando, a nivel molecular, en el mecanismo de acción de las hormonas.

Si bien en principio este campo de investigación es un estudio básico, existen aplicaciones en la clínica humana, basadas en los resultados obtenidos. De hecho, en la actualidad se administran antihormonas en las patologías de la conducta sexual o agresiva.

Dentro del estudio de las bases endocrinológicas de la agresión y su posible control con antihormonas, se han utilizado diferentes modelos de agresión en animales. Uno de estos modelos es la agresión entre-machos inducida por aislamiento, que se estudia mayormente en roedores.

Se sabe que este tipo de agresión es dependiente de las hormonas sexuales. Tanto para el estudio de su mecanismo de acción como para su posible control, se han realizado gran cantidad de experimentos con antihormonas. Entre ellas se han estudiado determinados antiandrógenos y antiestrógenos.

Las investigaciones son numerosas, pero con gran diversidad entre ellas en los procedimientos experimentales, por lo que no extraña que no exista una total concordancia entre los resultados obtenidos con una misma antihormona. Estudiando detalladamente las metodologías empleadas se observan diferencias muy importantes, que pueden alterar los resultados.

La presente Tesis doctoral es la continuación de una línea de investigación que se inició en el año 1983 en el Departamento de Psicología Fisiológica de la Facultad de Psicología de Valencia, centrada en el estudio de las bases hormonales de la agresión entre-machos, en ratones. Dentro de esta línea, realicé mi Tesis de Licenciatura y ya se han publicado algunas investigaciones. Los experimentos que aquí se exponen son el resultado de cuestiones surgidas a partir de los experimentos previos.

La investigación realizada tiene dos finalidades:

primera, es un estudio etofarmacológico del efecto de un antiandrógeno, el acetato de ciproterona y un antiestrógeno, el CI-680, sobre la agresión entre-machos y más aún sobre la totalidad de la conducta exhibida por los animales durante los encuentros agresivos.

Y segunda, intenta realizar un estudio metodológico sobre cómo el tipo de oponente utilizado en los encuentros agresivos, puede modificar o determinar los resultados, tanto en la agresión propiamente dicha como en el conjunto de la conducta exhibida por el animal en los encuentros agresivos.



---

**PARTE TEORICA**

---

## I.- AGRESION

La agresión no es un concepto unitario, ya que bajo este nombre se engloba una gran variedad de conductas específicas, que muchas veces tienen bases fisiológicas y anatómicas diferentes (Moyer 1976; Berkowitz 1981; Brain 1981b; Ursin 1981).

Se han realizado diferentes clasificaciones de las conductas agresivas, si bien aquí solamente haremos referencias a las más importantes.

Moyer en 1968 (Moyer, 1976) clasificó las diferentes clases de agresión en función de los estímulos que las elicitán, diferenciando entre los siguientes tipos: depredadora, entre-machos, inducida por el miedo, irritable, territorial, maternal, instrumental y relacionada con el sexo. Según este autor, cada una de ellas se caracteriza por los estímulos que la elicitán, los estímulos que la inhiben, la topografía específica de la especie y las bases neurales y endocrinas.

Posteriormente, Valzelli (1983) ha realizado algunos cambios en la anterior clasificación, diferenciando entre los siguientes tipos de agresión: depredadora, competitiva, defensiva, irritativa, territorial, protectora maternal, social femenina, relacionada con el sexo e instrumental. Valzelli introduce un nuevo tipo de agresión, "la agresión social femenina" y además, denomina como "conducta competitiva" a la "agresión entre-machos" (también llamada "conducta agonística").

Brain (1980; 1981 b,c), basándose en la clasificación previa de Moyer, ha diferenciado entre los siguientes tipos de agresión: ataque predatorio, conflicto social, agresión maternal, defensa propia, y exterminación de la cría. Este autor engloba dentro de "conflicto social" la agresión relacionada con el sexo, la agresión territorial y la agresión entre-machos. Y considera que esta agrupación es conveniente porque 1)- es difícil diferenciar estos 3 tipos de agresión; 2)- todos ellos implican competición intraespecífica relacionada con el éxito reproductivo; y 3)- todas incluyen formas ritualizadas de ataque y amenaza.

Las diferentes clases de agresión no son mutuamente excluyentes, sino que pueden aparecer unidas algunas de ellas, si bien hay algunas combinaciones poco probables.

Es muy importante tener en cuenta, que los resultados obtenidos en un tipo de agresión no se pueden extrapolar a otro (Brain et al. 1983a).

### 1.1.-Agresión entre-machos, inducida por aislamiento.

Dentro de los diferentes tipos de agresión que hemos visto, la agresión entre-machos se caracteriza por ser altamente ritualizada, fácilmente inducible y depender en gran medida de las hormonas sexuales.

La respuesta secuencial característica de la agresión entre-machos se considera como un patrón de acción fija, ya que aunque la precisión de los movimientos y la coordinación aumentan con la práctica, hay poca evidencia

de que tal respuesta secuencial sea aprendida. Es importante destacar, que se producen pocas heridas graves durante un encuentro agresivo, ya que los animales no suelen dañar las partes vitales del cuerpo. Incluso la distribución de los mordiscos también está estereotipada.

En condiciones naturales, los machos luchan entre sí por motivos tales como la obtención del alimento, la reproducción, el territorio, la jerarquía... , pero en las condiciones de vida de laboratorio, los animales pierden su agresividad al vivir en unas condiciones sumamente estandarizadas, de tal manera que los motivos que normalmente incitan agresión, no existen.

Se han utilizado diversos métodos para inducir agresión en animales de laboratorio ( Flanelly et al. 1983). Uno de ellos consiste en el aislamiento de los animales ( Valzelli 1969). Existe la evidencia de que la agresión entre-machos puede ser intensificada o inducida si los animales son aislados por algún periodo de tiempo previo al enfrentamiento agresivo. Este tipo de agresión "inducida por aislamiento" resulta fácilmente estudiable en ambientes de laboratorio y se utiliza como modelo para estudiar los correlatos neuroquímicos, neurofarmacológicos y hormonales de agresión competitiva.

Actualmente, no existe un acuerdo entre los investigadores con respecto a las características de este modelo de agresión. Para algunos autores, este tipo de agresión respresenta un tipo de conducta patológica, considerando que los animales, al ser privados de la interacción social, presentan un "síndrome de aislamiento" (Valzelli 1973) en el que la agresividad es solamente el aspecto más evidente dentro de una serie de

síntomas. Se han encontrado alteraciones conductuales, neuroquímicas (Garattini et al. 1969; ) hormonales y neurofisiológicas específicas en estos animales. Por ello, tales autores creen que debería estudiarse esta conducta considerándola como un modelo de conducta patológica, más que como un modelo de conducta normal. (Garattini y Valzelli 1981). También se han observado cambios en la comunicación olfativa tras el aislamiento (Brown 1985).

Por otro lado, estudios realizados por otros autores informan de que los animales aislados no presentan un síndrome de stress por aislamiento, sino todo lo contrario. Brain, (1975) informa que el aislamiento social, en términos de la actividad adrenal, no constituye per se un stress en ratas y ratones, y considera que las alteraciones conductuales y fisiológicas inducidas por aislamiento no deben atribuirse a que el animal este estresado ( Goldsmith et al. 1978; Brain y Benton 1979 ). Incluso, estos autores consideran que el aislamiento social proporciona beneficios, ya que tales animales no están sometidos al establecimiento de la jerarquía de dominancia, como lo están los agrupados. Además, la agresión inducida por aislamiento puede considerarse como la necesidad de los machos aislados de establecer la territorialidad (Brain y Stanislaw 1982), por lo que, la agresividad inducida por aislamiento social no es una consecuencia patológica de la deprivación social, sino que está más relacionada con la territorialidad.

En determinadas medidas fisiológicas, los ratones macho aislados son similares a los dominantes (ver revisión en Brain y Benton 1983). Ambos tienen un alto nivel de secreción de hormonas sexuales por las gónadas, en comparación con los machos alojados en grupo o los subordinados. Además, los ratones aislados presentan un desarrollo de las

glándulas prepucales similar al de los machos dominantes ( Brain et al. 1983a ). Con respecto a la conducta, Frischknecht et al. (1985), consideran que la conducta agresiva mostrada por ratones macho aislados es diferente de la mostrada por ratones dominantes. Poshivalov (1981), opina que el aislamiento social resta plasticidad conductual a los animales.

La condición de aislamiento tiene un efecto progresivo sobre la intensidad de la agresión en los encuentros agresivos. A partir de la 2ª semana de aislamiento, ya aparece un aumento de la agresividad, siendo el más rápido aumento entre la 4ª y 8ª semana.( Krsiak y Janku 1969; Valzelli 1969; 1981).

Es interesante anotar que realmente los animales no estan " aislados" unos de otros sino alojados individualmente, ya que pueden comunicarse auditiva y olfativamente. De hecho el " aislamiento social" redujo la conducta agresiva a diferencia del " alojamiento individual", que la aumenta. ( Hammour et al. 1982). De ahí que algunos autores consideran que el término "alojado individualmente" es más apropiado que el de aislamiento social" (Brain y Benton 1983).

## 2.- LOS ANDROGENOS Y LA AGRESION ENTRE-MACHOS.

El hombre sabe desde la antigüedad que la extirpación de las gónadas a los animales macho domésticos reduce su agresividad hacia coespecíficos. Es obvio que la conducta agresiva está relacionada con la condición reproductiva y que existe una estrecha relación entre las hormonas reproductivas, la conducta reproductiva y la conducta agresiva ( Barfield 1984).

El primer estudio serio que se conoce sobre el control androgénico de la agresión entre-machos, en roedores, fue realizado por Beeman en 1947, demostrando que la castración de ratones macho reduce la agresividad y que la administración de Testosterona restaura tal conducta. Desde entonces, un gran número de estudios en ratones, ratas, hamsters y otras especies de roedores han obtenido generalmente resultados similares.

En líneas generales, los andrógenos parecen modular la conducta agresiva actuando de diferentes formas (revisado en Brain 1981 b; Simon y Brain 1986):

- a- Realizando acciones tempranas organizadoras ( efecto organizador)
- b- Induciendo cambios en la motivación agresiva en la edad adulta, actuando a nivel del SNC ( efecto activador.)
- c-Influyendo sobre los mecanismos somáticos o periféricos relacionados con la producción y detección de las señales utilizadas en la comunicación intraespecífica.

## **2.1. Acciones tempranas organizadoras.**

A excepción de la característica sexual primaria, (las gónadas sexuales), todas las otras diferencias entre machos y hembras están mediadas por las secreciones hormonales provenientes de los testículos. En ausencia de testículos, (y como consecuencia de las hormonas sexuales masculinas), el feto se desarrolla con un fenotipo femenino, mientras que su presencia estimula la diferenciación de genitales masculinos. (Vom Saal 1983). Estos efectos de las hormonas tienen lugar durante periodos sensitivos del desarrollo del organismo, que varían según las especies. En la actualidad estos periodos están raramente delimitados con precisión y la mayoría de los estudios sugieren que son menos fijos de los que inicialmente se creyó.

Los andrógenos, durante esta fase temprana, también producen cambios en la estructura del cerebro, facilitando la producción de las características masculinas para la conducta sexual y agresiva. (Benton 1981; Macklusky y Naftolin 1981). De tal manera que si los andrógenos están presentes, se produce un desarrollo neural y conductual en sentido masculino y si están ausentes se produce en sentido femenino.

Concretamente con respecto al desarrollo del SNC, las hormonas esteroides actúan durante periodos tempranos críticos para organizar el sistema nervioso. Se piensa que su acción consiste en organizar circuitos neurales responsables de conductas para que el tejido neural sea sensible a las propiedades activadoras de los andrógenos, en la vida posterior (Vom Saal et al. 1976; Brain 1981 b; Arnold y Breedlove 1985)



En ratas y ratones, que tienen una breve gestación, la diferenciación sexual comienza durante el último tercio de la gestación y continúa durante los 10 primeros días de vida postnatal (Yom Saal 1983). La temprana exposición (prenatal o postnatal) a un tratamiento que cambie los esteroides sexuales circulantes puede ejercer profundos efectos sobre la capacidad adulta para la conducta agresiva.

Se sabe que la presencia de andrógenos o estrógenos masculiniza a ratos y ratones, haciendo más fácil la inducción de agresión en la vida adulta mediante el tratamiento con testosterona. Y la carencia de tales hormonas, durante el periodo crítico, hace esta inducción más difícil, pero no imposible si las dosis de testosterona son bastante altas y son dadas durante bastante tiempo (Gandelman 1980; Brain 1981 a). Lo mismo acontece con respecto a la conducta sexual en ratas macho (Dorner 1983).

En la mayoría de las especies de roedores de laboratorio, la castración neonatal reduce dramáticamente la agresión entre-machos en la edad adulta (Brain 1981 b).

Ratones genéticamente macho, que han sido castrados antes del día 6 de vida, muestran alguna agresión en la vida adulta tras el tratamiento con andrógenos (Barkley y Goldman 1977). Así, pues, la acción estimuladora de la testosterona durante la vida neonatal y prepuberal no es totalmente crucial para la organización del sustrato neural que media la agresión entre-machos. Si bien, los animales que han estado expuestos a los andrógenos desde el nacimiento hasta la pubertad muestran mayor nivel de agresión en respuesta al tratamiento con testosterona en la edad adulta

(Barkley y Goldman 1977). Ratonos macho castrados al nacimiento requirieron, en la edad adulta, un tratamiento más prolongado de propionato de testosterona para inducir agresión, que los castrados el día 2 de vida. Y los castrados el día 2 de vida necesitaron un tratamiento más prolongado que los castrados los días 4 y 6 (Vom Saal et. al 1976).

Se ha comprobado que los efectos de la castración neonatal pueden ser abolidos mediante la administración de una sola inyección de propionato de testosterona concomitantemente.

Ratonos, genéticamente hembra, que han sido tratados neonatalmente con testosterona muestran, en la edad adulta, un aumento en la agresión tras la ovariectomía y la administración de testosterona. También, la administración de propionato de testosterona a ratones hembra a los 3 días de edad aumenta la agresión espontánea en la vida adulta (Bronson y Desjardins 1968).

Por otro lado, la administración crónica de testosterona a ratones hembra adultos, que no habían sido expuestos a los andrógenos durante el neonato, fue suficiente para activar la agresión (Gandelman 1980; Brain 1981b). Si bien, el tratamiento en la edad adulta no tuvo un efecto organizador, ya que los ratones hembra requirieron la misma dosis para activar la agresión tras un intervalo de 60 días (Vom Saal et al. 1976).

Segun Arnold. (1985), las características atribuidas a la acción organizadora no siempre se cumplen, existiendo excepciones a la regla, que resume en las siguientes:

1-Las hormonas esteroides pueden causar cambios morfológicos significativos en el cerebro adulto.

2-Hay cambios aparentemente permanentes que pueden ser inducidos por las hormonas esterodes en el cerebro adulto.

3-Algunos efectos permanentes de los esteroides pueden ocurrir durante un periodo crítico que se extiende más allá del periodo neonatal.

4-Las hormonas esteroides tienen efectos a largo plazo reversibles sobre la conducta en la edad adulta.

5-Las secreciones del ovario, contrariamente al dogma reinante pueden jugar algún papel en promover la diferenciación de los circuitos neurales y de la conducta en la hembra.

## **2.2.-Acciones en la edad adulta.**

Los andrógenos pueden tener muy diversos efectos sobre la agresión entre-machos, en la vida adulta (revisado en Brain 1983;1984a), pudiendo distinguirse dos subdivisiones básicas:

a)-efectos motivacionales, a nivel del SNC.

b)-efectos periféricos o somáticos.

### 2.2.1.-Acción sobre la motivación agresiva

En la edad adulta, los andrógenos actúan directamente sobre el SNC, influyendo sobre los mecanismos neurales implicados en la motivación agresiva. Un procedimiento frecuente para demostrar la relación entre los andrógenos y la conducta agresiva consiste en la castración y la posterior terapia reconstitutiva con andrógenos. Así, se puede observar la conducta agresiva tras la declinación en la producción de las hormonas, subsiguiente a la castración y tras la terapia sustitutiva con los mismos. Gran parte de la investigación se han llevado a cabo en roedores (revisado en Benton 1981). En estas especies, la agresión entre-machos depende en gran medida de la integridad gonadal.

La activación de la conducta agresiva en el macho comienza, normalmente, con la pubertad (Gandelman 1980). En los ratones macho de la cepa C57BL/10 la agresión aparece a la edad de 34 días, coincidiendo con la secreción de los andrógenos al torrente sanguíneo. Se ha comprobado que la administración de propionato de testosterona a ratones macho de 18 días de edad induce agresión entre-machos, por lo que la presencia de propionato de testosterona es suficiente para inducir agresión (Levy y King 1953).

La castración postneonatal disminuye la agresión entre-machos en una amplia variedad de especies (Bowden y Brain 1976; Brain 1981 a; Kamis y Brain 1982), pero, la respuesta a la castración depende de la especie, la experiencia previa del animal, la edad y las características del encuentro agresivo (Brain 1983).

Se ha observado que ratas macho castradas carecen de la motivación para iniciar agresión así como de las características que evocan respuestas agresivas en otros machos. Sin embargo, luchan al ser atacadas y frecuentemente se convierten en dominantes, especialmente cuando el encuentro agresivo se realiza en su propia jaula. ( Brain 1981 b; Barfield 1984 ).

La administración de andrógenos (testosterona o androstenodiona) a ratas macho castradas ( Barfield 1984 ) y a ratones macho castrados (Bowden y Brain 1976; Brain 1981 a; Kamis y Brain 1985) tiende a la restauración de la conducta agresiva.

Los andrógenos influyen en la agresión actuando directamente sobre los mecanismos neurales que median esta conducta. Con respecto a la localización del sustrato neural sobre el que actúan los andrógenos para activar el sistema motivacional de la agresión, se han realizado numerosos experimentos (revisado en Barfield 1984). Se ha demostrado que la implantación de andrógenos en determinados lugares del cerebro induce agresión en machos castrados. La implantación de propionato de testosterona en el hipotálamo y el núcleo caudado de ratas macho castradas ( Christie y Barfield 1973; Clark y Nowell 1979).

Según Adams (1983), la agresión entre-machos en ratas y ratones de laboratorio puede considerarse que depende de un analizador sensorial activado y organizado por andrógenos y que está localizado, al menos parcialmente, en el área preóptica del hipotálamo.

### 2.2.2.-Acción sobre los mecanismos periféricos.

Los andrógenos pueden influir en los mecanismos periféricos involucrados en la agresión entre-machos, produciendo cambios en la morfología, en la sensibilidad de los órganos de los sentidos y en la producción de las señales (químicas, vocales, visuales, táctiles) utilizadas en la comunicación entre machos coespecíficos (revisado en Brain 1983). Todas estas acciones se consideran efectos no motivacionales de los andrógenos sobre la agresión. Concretamente en roedores, la influencia más importante de los andrógenos tiene lugar sobre la producción de las señales químicas, (las feromonas) utilizadas en la comunicación.

#### 2.2.2.1.-Feromonas

La vida diaria de la mayoría de los mamíferos está, en gran medida, determinada por el olfato (Bruce 1970). Concretamente en roedores, los olores son muy importantes en las actividades sociales (Vanderberg 1975).

Ratones macho, privados del sentido del olfato (anosmia) mediante la extirpación del bulbo olfatorio (Means et al. 1984) o mediante el lavado de las fosas nasales con solución de sulfato de zinc al 4%, generalmente, son incapaces de mostrar conducta agresiva o sexual.

Las señales químicas o feromonas utilizadas en la comunicación social son sustancias químicas liberadas al ambiente por un organismo y que originan cambios conductuales o bien hormonales en un organismo receptor de la misma especie (revisado en Brain et al. 1987). Actualmente los

términos "feromona", "señal química" y "estímulo químico" son utilizados indistintamente.

La agresión entre-machos en ratones es inducida por las feromonas presentes en la orina. Estas feromonas son de tipo señalizante ( Bruce 1970; Bronson 1971) y tanto la síntesis como los efectos fisiocconductuales de tales feromonas son dependientes de los andrógenos.

Las feromonas promotoras de agresión son vehiculizadas al exterior por la orina (Mackintosh y Grant 1966). Se sabe que la orina de los machos contiene feromonas que facilitan la agresión, mientras que la orina de las hembras contiene feromonas que la inhiben. Ratones machos untados con orina de hembras no fueron agredidos ( Connor 1972), mientras que hembras untadas con orina de machos sí lo fueron. También se ha comprobado que ratones machos entrenados para ser luchadores muestran menor agresión hacia machos castrados marcados con orina de hembras, que hacia machos castrados marcados con orina de machos.

Mugford y Nowell (1970) enfrentaron en una serie de experimentos a ratones macho luchadores con ratones castrados impregnados con orina de ratones macho agresivos, sumisos, castrados, orina de hembras o simplemente con agua. La agresión elicitada por los machos castrados impregnados con orina de machos agresivos fue mayor que la elicitada por los impregnados con orina de ratones sumisos. Los machos impregnados con orina de castrados elicitaron poca agresión. Y los machos impregnados con orina de hembras se vieron protegidos de los ataques de los machos luchadores. Se ha observado que un ratón macho no ataca generalmente a una

hembra, a menos que esta haya sido tratada con andrógenos ( Connor J. 1972).

Recientes experimentos informan de que existen dos fuentes de producción de la feromona promotora de agresión entre-machos: la glándula prepucial y la orina de vejiga ( Ingersoll 1986b).

Con respecto a la naturaleza química de las feromonas promotoras de la agresión presentes en la orina de ratones macho se sabe que es una sustancia completamente volátil ( Lee et al. 1980).

La producción de tales feromonas depende de los andrógenos. La castración inhibe su producción, por lo que los ratones macho castrados carecen de esta señal química promotora de agresión ( Mugford y Nowell 1970; Nowell y Wouters 1973). Y la administración de testosterona o DHT restablece las características de la orina para elicitar agresión ( Duvall et al. 1978).

Segun Sandhabba (1986), en ratones macho el nivel de señales olorosas y marcas urinarias parece estar correlacionado con el nivel de agresividad, y este esta determinado por la herencia o es adquirido por el aprendizaje. Ratones macho castrados marcados con orina de ratones altamente agresivos fueron más agredidos por machos normales que los marcados con orina de ratones no agresivos.



### 2.2.2.2.-Glándula prepucial

Se considera que la glándula prepucial es la principal fuente de producción de las feromonas promotoras de agresión en ratones. ( Jones y Nowell 1973; Ingersoll et al. 1986b).

En un experimento realizado para estudiar que glándulas sexuales accesorias (vesícula seminal, glándulas de Cowpers, próstata y glándula coagulativas y glándula prepucial) constituían fuentes potenciales de feromonas promotoras de la agresión, solamente la prepucialectomía eliminó las propiedades promotoras de agresión de la orina, demostrándose que la presencia de la glándula prepucial es suficiente condición para proveer tal feromona ( Ingersoll et al. 1986a).

La extirpación de la glándula prepucial modifica la habilidad para ser reconocido como objeto de ataque, reduciendo la agresión entre-machos. ( McKinney y Christian 1970; Homady y Brain 1982; Lee y Ingersoll 1983 ).

Ratones macho marcados con el contenido de la glándula prepucial de ratones macho intactos o castrados tratados con andrógenos, elicitaban agresión en machos coespecíficos ( Jones y Nowell 1973).

La producción de feromonas por la glándula prepucial es dependiente de los andrógenos. La gonadectomía reduce el contenido de sebo y el tratamiento con andrógenos restablece su producción ( Homady y Brain 1982).

Ratones macho castrados marcados con contenido prepucial de machos castrados fueron menos atacados que los marcados con contenido prepucial de machos sham-castrados. Y ratones macho castrados marcados con

material prepucial de castrados tratados con testosterona fueron más atacados que los marcados con material de castrados tratados con vehículo. (Homady y Brain 1982).

La administración de testosterona o 5 $\alpha$ -DHT a ratones macho castrados aumentó el peso de la glándula prepucial y su contenido, así como restableció la estructura atrofiada. (Brain y Homady 1985 a; 1985b). La DHT fue más potente que la testosterona, apoyando la hipótesis de que es a través de este metabolito androgénico como los andrógenos influyen en la actividad de la glándula prepucial y por lo tanto en la producción feromonal, en el ratón (Brain y Homady 1985 b). De tal manera que la producción de feromonas no parece ser dependiente de la aromatización de la testosterona. (Lee y Ingersoll 1983).

La administración de TP a ratones hembra ovariectomizadas aumentó la agresividad recibida por parte de machos agresivos. Esta agresividad fue reducida por prepucelectomía pero no a nivel de los controles (Mugford y Nowell 1971). Posiblemente porque hay dos fuentes de producción de feromonas; la glándula prepucial y la orina de vejiga.

### 2.3.- LA HIPOTESIS DE LA AROMATIZACION

Como hemos visto en apartados anteriores ( 2.1 y 2.2.), los andrógenos y mas concretamente la testosterona son esenciales para la activación de la agresión entre-machos ratones. El mecanismo a través del cual la testosterona actua sobre dicha conducta está sujeto a considerables especulaciones y controversias. Igualmente ocurre con respecto a los mecanismos involucrados en la diferenciación sexual del SNC.

Los andrógenos, y mas concretamente la testosterona, pueden ser transformados in vivo, mediante la acción de las enzimas 5 $\alpha$ -reductasa, 5 $\beta$ -reductasa y las aromatasas, en una variedad de metabolitos activos (5 $\alpha$ -reducidos, 5 $\beta$ -reducidos y en estrógenos). De tal manera que los fenómenos biológicos dependientes de los andrógenos podrían estar regulados por la propia testosterona o por sus metabolitos ( Naftolin y Ryan 1975).

La posición mas ampliamente defendida (la hipótesis de la aromatización) considera que la aromatización de la T a estradiol (E2) es un importante paso en la inducción de la motivación agresiva y sexual a nivel del SNC. Dicha aromatización de la T tiene lugar a nivel intraneuronal. El tejido nervioso de una amplia variedad de vertebrados es capaz de aromatizar los andrógenos convirtiendolos en metabolitos estrogénicos. Y se han identificado enzimas aromatasas en el sistema límbico y en el hipotálamo. Además, la aromatización se produce en mayor cantidad en el macho que en la hembra.

Numerosos trabajos apoyan que los andrógenos actuan en el proceso de la diferenciación sexual del SNC y sobre la motivación agresiva y sexual despues de ser aromatizados a estrógenos.

Se han realizado diversos estudios implantando andrógenos marcados radiactivamente en el SNC y se ha comprobado que tras la administración de 3H-androstenediona se forma estrona in vivo e in vitro e incluso se forma estradiol. Y que tras la administración de testosterona se forma estradiol y estrona. (Naftolin et al. 1972). También se sabe que la testosterona experimenta aromatización a estradiol (E2) y 5 $\alpha$ -reducción a DHT en el compartimento citoplasmático de los tejidos límbicos, considerados como centros reguladores de las conductas típicas masculinas (Simon 1983).

Las manipulaciones farmacológicas realizadas con hormonas, antagonistas e inhibidores enzimáticos para estudiar el control endocrino de la agresión, apoyan que la acción conductual de la testosterona está mediada por el estradiol.

### **2.3.1.-La diferenciación sexual:**

Estudios realizados en ratas y ratones macho ( McEwen et al. 1977; Booth 1978; Brain 1983 ) apoyan que la diferenciación sexual del SNC se produce por la acción de los estrógenos resultantes de la aromatización de los andrógenos. Es decir, que la testosterona produce su efecto diferenciador sobre el cerebro neonatal después de su conversión in situ a 17- $\beta$ -estradiol (E2).

Tras la administración de testosterona a ratas neonatales se ha observado la acumulación de estradiol (E2 ) en los núcleos celulares del sistema límbico e hipotálamo ( Lieberburg et al. 1977).

En un estudio realizado por Naftolin et al. (1972), se observó, in vitro, la aromatización de la androstenediona a estrona y a estradiol en el tejido diencefálico de fetos humanos macho de 10 a 22 semanas de edad.

También se ha comprobado que la actividad de la enzima aromatasa es más alta en el cerebro masculino que en el femenino durante el periodo crítico neonatal ( Perakis A. y Stylianopoulou F. 1986).

La efectividad de diversos esteroides en masculinizar el cerebro neonatal de rata es la siguiente: E = 19- OH testosterona, testosterona. Los estrógenos son con mucho los compuestos más potentes en masculinizar el cerebro de roedores recién nacidos. El intermediario 19-hidroxitestosterona es de potencia intermedia entre el estradiol y la testosterona. La dihidrotestosterona es inefectiva ( Naftolin y Ryan 1975).

La administración durante el periodo neonatal de andrógenos aromatizables ( que pueden ser convertidos en metabolitos estrogénicos ) tales como la testosterona y la androstenediona, aumenta la respuesta agresiva de ratas hembra ( ovariectomizadas ) al tratamiento con testosterona en la edad adulta. ( Brain 1981 b). Tales hormonas masculinizan el cerebro de ratas hembras ( McEwen et al. 1977; Vreeburg et al. 1977; McDonald y Doughty 1978 ).

La administración de andrógenos no aromatizables (andrógenos que no son convertidos a metabolitos estrogénicos), tales como la DHT, fue inefectiva o parcialmente efectiva en la masculinización del cerebro de ratas hembra (McDonald y Doughty 1978).

La administración de estrógenos neonatalmente a ratas y ratones produce masculinización ( Brain 1979). E2 puede masculinar a ratones hembra con respecto a la conducta agresiva ( Bronson y Desjardins 1968; Brain 1981 b).

La administración del antiandrógeno Acetato de ciproterona el día 1 ó 10 de vida a ratones macho TO no previene la androgenización del hipotálamo como lo hace la castración neonatal ( Brain et al. 1974).

Los inhibidores de la aromatasa así como los antagonistas estrogénicos impiden la masculinización inducida por la testosterona en el cerebro de la rata.

La masculinización de ratas y ratones por estrógenos puede ser prevenida por el tratamiento antiestrogénico. (Brain 1979). Los antiestrógenos CI-680 y MER-25 impiden la defeminización del cerebro de ratas hembra inducida por la testosterona y la masculinización en ratas macho ( Naftolin y Ryan 1975; Lieberburg et al.1977; McEwen et al. 1977).

Los inhibidores de las enzimas aromatasas impiden la defeminización del cerebro de ratas hembra y la masculinización de ratas macho inducida por la testosterona (Lieberbug et al. 1977; McEwen et al. 1977; Vreeburg et al. 1977; Booth 1978 ).

### 2.3.2. Motivación agresiva

La hipótesis de la aromatización considera que la testosterona modula la motivación agresiva y sexual tras su aromatización a estrógenos y que media la producción de las feromonas promotoras de agresión tras su metabolización a 5 $\alpha$ -DHT ( Brain 1979; 1983). De tal manera que los andrógenos actuarían de diferente manera a nivel del SNC que a nivel periférico.

- a nivel del SNC actuarían tras su aromatización a estrógenos.
- a nivel periférico actuarían tras su 5 $\alpha$ - reducción a 5 $\alpha$ -DHT.

Numerosas investigaciones apoyan esta hipótesis.

Tras la administración de testosterona radioactiva a ratas macho adultos, se observó su aromatización a estrógenos en los nucleos celulares de varias áreas límbicas, tales como hipotálamo, amígdala, septum, área preóptica ( Lieberburg y McEwen 1975).

Los andrógenos aromatizables son, junto con los estrógenos, los esteroides más efectivos en mantener la motivación agresiva en ratones macho castrados ( Brain et al. 1975; Brain y Poole 1976; Brain y Bowden 1977; Brain 1983; Simon 1986 ), y en ratas macho castradas ( Christie y Barfield 1979), siendo incluso menos efectivos que los estrógenos.

Los andrógenos no aromatizables ( tales como: 5 $\alpha$ -DHT; 5 $\beta$ -DHT; AND; 19-OHDH ) no son, en general, tan efectivos como los estrógenos y los andrógenos aromatizables en restaurar la motivación agresiva (Luttge 1972;

Luttge y Hall 1974; Brain 1983; Simon 1983 ).

Los andrógenos intermedios (tales como la 19-DHT ) son efectivos en mantener la agresión en ratas y ratones macho castrados, pero algo menos que la misma dosis de benzoato de estradiol ( Brain y Poole 1976; Brain. 1983).

Los estrógenos mantienen la agresividad en ratones, ( Edwards y Burge 1971; Brain y Poole 1975; Bowden y Brain 1978; Brain 1983; Simon 1983) ratas (Christie y Barfield 1979) macho castradas a dosis relativamente bajas.

La aplicación intracerebral de estradiol en el área preóptica o hipotálamo posterior de ratas macho castradas fue más efectiva que la testosterona en activar la conducta sexual ( Christensen y Clemens 1974 ). Y la administración de estradiol a ratas macho castradas tuvo el mismo efecto que la testosterona sobre una población de neuronas del cerebro anterior involucradas en la conducta sexual ( Kendrick y Drewett 1980).

El antiandrógeno acetato de ciproterona disminuye la agresión social en el pez espinoso y en el hombre, pero tiene poca influencia en roedores (Brain 1983). Dicho antiandrógeno no reduce la agresividad mantenida por testosterona en ratones macho castrados ( Edwards 1970; Brain et al.1976; Brain y Bowden 1976;1977; Brain 1979; 1980; 1983; ; Clark y Nowell 1979 ).

El antiandrógeno Flutamide no reduce agresión en ratones castrados tratados con testosterona.( Clark y Nowell 1980). No redujo la conducta sexual en ratas macho (Sodersten et al. 1975).



Los antiestrógenos ( tales como CI-628, CI-680 y MER-25 ) bloquean la conducta mantenida por la testosterona, en ratones castrados (Clark y Nowell 1979; Brain P.F. 1981a; Brain y Bowden 1977; Brain et al. 1976; Brain et al. 1980; Brain et al. 1983 ).

Los inhibidores de la aromataasa ( tales como ATD ) que bloquean la conversión de la testosterona en estradiol 17 $\beta$ , inhiben la agresión social en ratones ( Brain y Bowden 1978; Bowden y Brain 1978; Brain et al. 1983 ) y ratas macho castradas mantenida por testosterona, pero no inhiben la agresión mantenida por el 17 $\beta$ - estradiol ( Brain 1979; 1983; Brain y Bowden 1978). Igual acontece con respecto a la conducta sexual ( Beyer et al. 1976; Morali et al. 1977; Christensen y Clemens 1975).

Por otro lado, otros estudios han obtenido resultados que no apoyan la hipótesis de la aromatización. Unos sugieren que la propia testosterona puede mantener la conducta agresiva y que la aromatización no es esencial para la acción conductual de andrógenos, ya que el DHT mantuvo la agresión en ratones macho castrados ( Brain y Poole 1976).

Varios autores informan que pueden haber diferencias según las especies y las cepas en la captación de testosterona o sus metabolitos y que pueden haber múltiples sistemas activadores de la agresión ( Baum y Vreeberg 1973 ; Finney y Erpino 1976; Sheridan et al.1982; Simon y Whalen 1986).

La administración de benzoato de estradiol a ratones macho de la cepa CD-1 no activó agresión ( Luttge 1972).

La administración de andrógenos no aromatizables (tales como DHT, 5 $\alpha$ -hidroxitestosterona) mostraron baja o media efectividad en restaurar conducta agresiva en ratas macho (Luttge et al. 1974; Bowden y Brain 1976; Brain y Poole 1976; Brain et al. 1977; Brain y Bowden 1977; Brain y Benton 1979; Christie y Barfield 1979; Shechter et al. 1981; Brain et al. 1983; Kamis y Brain 1985).

El antiestrógeno MER-25 no bloqueó la agresión mantenida por el propionato de testosterona en ratones macho castrados Rockland-Swiss (Lieberburg et al. 1977; Simon et al. 1981). MER-25 no bloqueó la conducta sexual mantenida por testosterona en ratas macho castradas (Beyer et al. 1976). CI-628 no inhibió la conducta sexual en ratas macho Long-Evans inducida por andrógenos (Yahr y Gerling 1978).

### En conclusión,

La hipótesis de la aromatización no provee una descripción completa de cómo la testosterona ejerce sus acciones a nivel del SNC sobre la motivación agresiva y sexual, así como sobre la diferenciación sexual.

Concretamente con respecto a la motivación agresiva, se considera que la aromatización de la testosterona es importante, pero no obligatoria, en el control de la motivación agresiva y que las conversiones metabólicas pueden aumentar la variedad de candidatos para el control conductual. Según Simon y Whalen (1986), pueden haber múltiples sistemas activadores de la agresión y los circuitos funcionales varían con el genotipo.

### **3.- ANTIHORMONAS Y AGRESION ENTRE-MACHOS.**

Se han realizado numerosos y diversos estudios sobre la posibilidad de ejercer un control sobre la motivación agresiva. Parte de estos estudios se han realizado con antihormonas ( antiandrógenos y antiestrógenos) y han utilizado para su estudio como modelo de agresión, la agresión entre-machos inducida por aislamiento, en roedores. También en la clínica humana (hiperagresividad o agresividad sexual) se ha utilizado y se utiliza actualmente en algunas naciones, el tratamiento antihormonal (Rose 1976).

La información recibida es confusa, tanto en los estudios experimentales como en la clínica humana.

#### **3.1.-Antiandrógenos: Acetato de ciproterona. (AC)**

El antiandrógeno acetato de ciproterona (6-cloro-17-hidroxi-1 $\alpha$ -2 $\alpha$ -metilpregna-4,-6-dien-3-20-dion-acetato), está indicado en diversas patologías tales como: la pubertad precoz idiopática, la androgenización en la mujer, el acné, y el carcinoma de próstata ( Neumann 1977). Además, se utiliza en el tratamiento de las delincuencia sexual y de la hipersexualidad.

El tratamiento de la patología de la conducta sexual con el AC parece ser efectivo, considerando que disminuye la libido (Neumann 1971/72, 1977; Cooper et al. 1972; Laschet 1973; Davies 1974; Jeffcoatte et al. 1980 ). Según otros autores el AC reduciría la libido por un efecto tranquilizante y ansiolítico (Slok y Schenck 1981).

El AC actúa antiandrogénicamente, en roedores, a nivel del SNC ( Sar y Stumpf 1973; Clark y Nowell 1979a; 1979c), compitiendo con la testosterona por los receptores específicos en diversas áreas, tales como la región preóptica, el hipotálamo medio, el septum y el hipocampo. Y actúa a nivel periférico sobre los órganos dependientes de los andrógenos. Experimentos realizados en roedores informan de que el AC actúa antiandrogénicamente en la vesícula seminal ( Edwards 1970; Whalen y Edwards 1969; Beach y Westbrook 1968; Wollman y Hamilton 1968; Whalen et al. 1969; Neumann 1971/2; Sar y Stumpf 1973; Szalay et al. 1975); Urry et al. 1976). El AC también actúa antiandrogénicamente a nivel del testículo (Neumann 1965; 1971/72; Hall y Luttge 1975; Matte y Fabian 1978; Back t al. 1977 ) y sobre la glándula prepuccial ( Matte y Fabian 1978; Jones y Nowell 1974; Brain 1981a; Nowell y Wouters 1973; Brain et al 1976 ).

Centrándonos en el efecto del AC sobre la agresión entre-machos, en roedores, hasta la fecha se han realizado diversos experimentos. Los resultados obtenidos han sido contradictorios. Mientras unos autores informan de que el AC disminuye la agresión, otros autores no han encontrado tal efecto e incluso algunos atribuyen al AC un cierto efecto androgénico aumentador de la agresión.

Varios autores informan de que el AC disminuye la agresión entre-machos, en ratones (Kurischko y Dettel 1977; Dettel y Kurischko 1978; Matte y Fabian 1978.; Martinez et al. 1986). En todos estos experimentos el AC disminuyó la agresión mostrada por ratones macho tratados con AC, en encuentros con oponentes tratados igualmente con la antihormona (AC).

Otros autores informan de que el AC no disminuye la motivación agresiva ( Brain 1981a ; Clark y Nowell 1979c ; Brain y Bowden 1978; 1979; Brain et al. 1974 ; Brain et al. 1976 ). En estos experimentos, el AC no disminuyó la agresión mostrada por ratones macho castrados tratados con Testosterona en encuentros con oponentes no luchadores. Con excepción del experimento realizado por Brain et al. 1974, en el que los ratones eran intactos. Un experimento atípico es el realizado por Edwards (1970), que habiendo utilizado en los test oponentes tratados con la antihormona (AC) no encontró una disminución de la agresión tras el tratamiento con AC.

Otros autores informan de que el AC tiene una débil acción androgénica aumentadora de la agresión (Edwards 1970; Hall y Luttge 1975; Brain 1981a; Prasad y Sheard 1981). En el experimento realizado por Edwards (1970), el AC aumentó la agresión de los ratones macho castrados tratados con propionato de testosterona en encuentros con oponentes igualmente tratados. Los ratones tratados con AC y TP mostraron una tendencia a comenzar mas pronto las luchas con dosis menores de TP que los ratones tratados solamente con TP.

Brain P.F. (1981a) también informa de que el AC tuvo una débil influencia androgénica intrínseca sobre la conducta agresiva, en ratones macho castrados. En otro experimento realizado por Prasad y Sheard (1981), el AC tuvo una acción androgénica sobre la agresión entre-machos, en ratas, inducida por shock. Y otros autores informan que el AC actuó androgénicamente manteniendo la conducta sexual en ratones Swiss Webster macho castrados (Hall y Luttge 1975) y en macacos, alojados en laboratorio (Slob y Schenneck 1981).

La administración de AC a ratones macho castrados produce alguna estimulación de la conducta agresiva (Brain y Bowden 1978; 1979; Brain et al. 1976 ). También la administración de AC a ratones hembra el día 10 20 de vida, masculiniza la conducta sexual en la vida adulta ( Brain et al. 1974; Poole y Brain 1975; Brain y Poole 1975b).

En resumen, los resultados obtenidos en aquellos experimentos que han estudiado el efecto del AC sobre la agresión entre-machos, son muy dispares.

### 3.2.-Antiestrógenos: CI-680; CI-628; MER-25.

CI-680: (x-{dimetilaminopropoxi}fenil-4-metoxi-x-nitrostilbene )

CI-628: (x-{ 4- pirrolidinoetoxi}fenil-4-metoxi-x-nitrostilbene )

MER-25: etamoxitrifetol

Como se ha comentado en el punto 2.3 (hipótesis de la aromatización), un posible mecanismo por el que los andrógenos pueden mediar la motivación agresiva y sexual es tras su aromatización intraneuronal a estrógenos. Y, según esta hipótesis, los antiestrógenos podrían bloquear la conducta dependiente de los andrógenos compitiendo con los estrógenos por los receptores neurales específicos.

Hasta la actualidad, se han realizado diversos experimentos para estudiar el efecto de los antiestrógenos sobre la motivación agresiva y los resultados obtenidos no son siempre unánimes. Los antiestrógenos más

estudiados han sido: MER-25; CI-628 y CI-680.

Los estudios realizados con el antiestrógeno MER-25, ya han sido expuestos en el apartado 2.3. (hipótesis de la aromatización). Tan solo recordar que algunos autores informan de que dicho antiestrógeno reduce la motivación agresiva en ratones ( Brain et al. 1976; Brain y Bowden 1979), mientras otros autores informan de que no tiene tal efecto (Brain 1981a; Simon et al. 1981). MER-25 no bloqueó la conducta sexual mantenida por testosterona en ratas macho castradas (Beyer et al. 1976).

Los antiestrógenos CI-680 y CI-628 (Parke-Davis) se ha comprobado que son buenos competidores del estradiol en determinadas zonas del SNC. Ambos reducen la captación de estradiol en el hipotálamo de ratas hembras ovariectomizadas (Chazal et al.,1975). Y también compiten con los estrógenos a nivel periférico (Chazal et al. 1975; Clak y Peck 1974). El CI-680 tiene mayor afinidad que el CI-628 por los receptores estrogénicos (Ferguson y Katzenellenbogen 1977).

Se han realizado pocos experimentos para estudiar el efecto los antiestrógenos CI-628 y CI-680 sobre la agresión. En un estudio realizado (Brain et al. 1980; Brain 1981a), ambos antiestrógenos disminuyeron la agresión, mantenida por testosterona, en ratones macho castrados. Ambos antiestrógenos fueron principalmente efectivos a dosis intermedias, por lo que existe un efecto bifásico en la efectividad de estos antiestrógenos para reducir la agresión. En otro experimento realizado por Clark y Nowell (1979b), el CI-628 redujo la agresión mantenida por testosterona en ratones macho TO castrados. Sin embargo, CI-628 no inhibió la conducta sexual, inducida por andrógenos, en ratas macho (Yahr y Gerling 1978).

---

**PARTE EXPERIMENTAL**

---



## I.-INTRODUCCION

La interpretación de la acción de antihormonas tales como los antiandrógenos y los antiestrógenos sobre la agresión entre-machos, en ratones, es compleja debido a la implicación de mecanismos centrales y periféricos en dicha agresión. Por ello, cualquier variación en el modelo de encuentro agresivo puede confundir la interpretación de los resultados. Concretamente el tipo de oponente utilizado en los encuentros agresivos es de una gran importancia y muy posiblemente los resultados contradictorios obtenidos con antihormonas tales como el antiandrógeno acetato de ciproterona tengan su explicación en los distintos tipos de oponentes utilizados.

Hasta la actualidad, las investigaciones realizadas para estudiar el efecto del antiandrógeno Acetato de ciproterona y del antiestrógeno CI-680 sobre la agresión entre-machos han utilizado como oponentes en los test de agresión estos dos tipos:

- a)-oponentes tratados con la antihormona
- b)-oponentes no agresivos (por anosmia o por experiencia previa de derrota)

El primer tipo de oponente presenta el inconveniente de que no permite discriminar entre el posible efecto central y periférico de la antihormona sobre la agresión, ya que la antihormona actúa sobre los dos ratones confrontados en un encuentro agresivo.

Y el segundo tipo de oponente, si bien permite el estudio aislado de la acción central de la antihormona sobre la motivación agresiva, el tipo de confrontación resultante es muy especial, ya que este oponente nunca ataca.

Como se vió en el apartado 4.1., los resultados obtenidos con el acetato de ciproterona en anteriores investigaciones son contradictorios. Mientras unos autores informan de una disminución de la agresión, otros no han encontrado tal efecto e incluso algunos atribuyen al AC un efecto androgénico aumentador de la agresión. La explicación más probable a esta contradicción es que existe una importante diferencia metodológica entre ellos, en lo concerniente al tipo de oponente utilizado en los test de agresión. Si bien esta explicación es bastante aceptable, no se ha realizado un experimento en el que bajo unas mismas condiciones experimentales, tales como las cepa, edad, tiempo de aislamiento, dosis recibida, condiciones del test de agresión, etc., se haya comprobado si tales diferencias son debidas exclusivamente al tipo de oponente utilizado en los test de agresión.

En cuanto al antiestrógeno CI-680, los experimentos que han estudiado su efecto sobre la motivación agresiva (utilizando oponentes no luchadores, o anósmicos) han obtenido una disminución de tal motivación a una dosis moderada. Pero por otro lado, el estudio de su acción sobre los órganos sexuales accesorios (tales como la glándula prepucial y la vesícula seminal) informa de que a determinadas dosis, el CI-680 disminuye los pesos de estos órganos. Ello sugiere que este antiestrógeno puede actuar, además, sobre los mecanismos periféricos involucrados en la agresión entre-machos.

En la presente investigación nos propusimos estudiar el efecto de estas antihormonas sobre la agresión entre-machos, realizando para ello un experimento en el que ratones macho que habían recibido el mismo tratamiento antihormonal, fueran confrontados con diferentes tipos de oponentes. Para ello utilizamos los dos tipos de oponentes anteriormente citados (tratados con la antihormona y no luchadores anósmicos). Y además utilizamos un tercer tipo de oponente: ratones tratados con vehículo. Añadimos este tercer tipo de oponente porque consideramos que el encuentro resultante es más parecido a las condiciones naturales.

Con este diseño, agrupamos en un mismo experimento, con las mismas condiciones experimentales (tales como cepa, edad, tiempo de aislamiento, características del test, etc.), las diferentes metodologías utilizadas en las investigaciones anteriores, en lo concerniente al tipo de oponente.

De tal manera que en el presente estudio podemos discriminar entre el efecto central y el periférico de la antihormona estudiada comparando la conducta mostrada en los diferentes tipos de encuentros (es decir, hacia los diferentes tipos de oponentes). Y por otro lado, podemos estudiar como el tipo de oponente utilizado en los encuentros agresivos influye en la conducta mostrada por los animales tratados con la antihormona o vehículo tanto en las categorías de conducta propiamente agresivas, como en las demás categorías. De tal forma que si bien la presente investigación es un estudio etofarmacológico de dos antihormonas sobre la agresión entre-machos, en ratones, también debe considerarse como un estudio metodológico de la influencia del tipo de oponente utilizado en los test de agresión sobre la conducta mostrada por el animal experimental.

## 2.- HIPOTESIS EXPERIMENTAL

En líneas generales, se pensaba que el tipo de oponente debía influir en el conjunto de la conducta mostrada por los ratones durante los encuentros agresivos. Y si bien, se han estudiado 11 categorías de conducta, nuestra hipótesis se centraba principalmente en las categorías propiamente agresivas (Amenaza y Ataque).

Nuestra hipótesis, con respecto a las categorías propiamente agresivas, consideraba que si las antihormonas estudiadas ( Acetato de ciproterona y CI-680 ) tuvieran un efecto central reductor de la motivación agresiva, los ratones así tratados mostrarían una disminución de la agresión hacia los 3 tipos de oponentes con los que fueron confrontados ( 1- tratados con la antihormona; 2- tratados con vehículo y 3- anósmicos ) en comparación con los ratones tratados con vehículo. Y si el efecto fuera solamente periférico, reduciendo la producción de feromonas promotoras de agresión, los ratones tratados con la antihormona mostrarían una disminución de la agresión, solamente, hacia los oponentes igualmente tratados con la antihormona ( AC / CI-680), en comparación con la agresión mostrada hacia los otros 2 tipos de oponentes (Vehículo y anosmicos).

Con respecto a las categorías de Evitación y Defensa, lógicamente esperábamos un menor nivel las mismas en los encuentros con oponentes anósmicos, ya que estos nunca atacan.

Con respecto al estudio del efecto de estas antihormonas sobre el peso corporal y los pesos de órganos dependientes de los andrógenos, esperabamos lo siguiente:

1-Que los ratones tratados con AC mostraran disminución del peso corporal y de los pesos de órganos en comparación con el grupo tratado con vehículo, ya que está fuera de toda duda el efecto antiandrogénico del acetato de ciproterona a nivel de órganos periféricos dependientes de los andrógenos.

2- Con respecto al antiestrógeno no esperabamos nada en concreto, si bien existe en la literatura alguna prueba de un efecto reductor de los pesos, en función de la dosis.

### **3.-MATERIAL Y METODOS**

En la presente investigación se realizaron dos experimentos. En el primero, se estudió el efecto del antiandrógeno acetato de ciproterona sobre la agresión entre-machos, en ratones. Y en el segundo, se estudió el antiestrógeno CI-680.

#### **3.1.-Materiales**

##### **3.1.1.Animales**

Los ratones macho de la cepa OF1, utilizados en esta investigación, fueron adquiridos comercialmente de los Laboratorios Panlab y llegaron a nuestro laboratorio a la edad de 42 y 21 días según su papel en el experimento. Se adquirieron 88 animales de 42 días. Y la cantidad suficiente de animales de 21 días, para su utilización como anósmicos. En nuestro laboratorio se les mantuvo en un ciclo artificial de luz/oscuridad: 12 horas de luz ( 02:00-14:00 ) y 12 horas de oscuridad ( 14:00-02:00 ). Con alimento y agua ad libitum y temperatura entre 18 y 21 °C.

Los animales de 42 días de edad fueron alojados individualmente en jaulas de plástico opaco ( marca Panlab) de dimensiones 24.5 x 24.5 x15 cm y los animales de 21 días fueron alojados en grupos de 9 individuos en jaulas de las mismas dimensiones.

Transcurrido un periodo de adaptación al laboratorio de 21 días, se comenzó con el tratamiento. La duración del tratamiento fue de 25 días, recibiendo los animales una dosis cada 3 días. Finalizado éste, los animales fueron sometidos a un test de agresión entre-machos.

Al día siguiente a la realización del test, los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical, y se obtuvieron los pesos de los siguientes órganos: glándula prepucial derecha, con y sin sebo, y vesícula seminal derecha, con y sin fluido.

A lo largo de todo el experimento se realizó un estudio del peso corporal de los animales.

### **3.1.2.-Aparatos**

Los aparatos que se emplearon en esta investigación fueron los siguientes:

3.1.2.1.- Balanza digital para la medición del peso corporal

Marca Panlab. Modelo Letica.

3.1.2.2.-Balanza de precisión, para la medición del peso de los órganos sexuales accesorios.

3.1.2.3.-Jaula para la realización de los test de agresión:

La jaula neutral consistió en un recipiente de cristal transparente de dimensiones 60 x 33 x 30 cms. Finalizado cada test, la jaula neutral fue limpiada con alcohol, para eliminar las feromonas excretadas por los animales durante los encuentros agresivos.

3.1.2.4.-Aparato de video y cámara

3.1.2.5-Microprocesador Comodore-64, para la evaluación etofarmacológica.

### **3.2.-Métodos**

#### **3.2.1.-Tratamiento farmacológico**

Tras el periodo de adaptación de 21 días de los ratones al laboratorio, se comenzó el tratamiento. Los animales alojados individualmente fueron divididos en 2 categorías:

A)- animales tratados con la antihormona.

B)- animales tratados con el vehículo.

Los animales de la categoría A) recibieron una dosis de antihormona administrada en 0.1 ml. de vehículo, cada 3 días, a lo largo de 25 días. El tipo de administración fue subcutánea.

Los animales de la categoría B) fueron tratados con el vehículo. Cada animal recibió 0.1 ml. de vehículo, cada 3 días, a lo largo de 25 días.

#### **3.2.2.-Anosmia**

Los animales fueron anosmiados mediante la instilación de sulfato de zinc disuelto al 4% en agua destilada, en las fosas nasales. Cada animal recibió 0.025 ml. de solución de sulfato de zinc en cada fosa nasal con anterioridad al test de agresión ( 3 y 1 antes del mismo, sucesivamente). Esta secuencia de administración es efectiva en producir anosmia temporalmente (Matulionis 1975; Alberts y Galef 1971). Para la realización de la instilación, los animales fueron ligeramente anestesiados por inhalación con éter.



### 3.2.3.-Test de agresión

Al día siguiente a la finalización del tratamiento, se procedió a la realización del test para evaluar la conducta agresiva entre-machos, inducida por aislamiento.

Los test se realizaron durante el periodo oscuro del ciclo luz/oscuridad, entre la 2ª y 5ª horas nocturnas (Sofia y Salama 1970), bajo luz blanca artificial de 100 vatios.

Como ya se explicó en la hipótesis, ratones que habían recibido el mismo tratamiento antihormonal fueron confrontados con diferentes tipos de oponentes, de tal manera que se realizaron los siguientes tipos de encuentros agresivos:

- 1) -Antihormona-----Antihormona (n=11)
- 2)- Antihormona-----Vehículo (n=11)
- 3)- Antihormona-----Anósmico (n=11)

Así mismo, los ratones que habían recibido el tratamiento con vehículo, fueron confrontados con distintos oponentes, realizándose los siguientes tipos de encuentros agresivos:

- 4)- Vehículo-----Vehículo (n=11)
- 5)- Vehículo-----Anósmico (n=11)

Cada animal fue sometido a un solo test de agresión con un solo tipo de oponente.

El test consistió en 10 minutos de libre interacción con un oponente en una jaula neutral, precedidos por 1 minuto de adaptación a dicha jaula. Durante este minuto, cada animal permaneció en una mitad de dicha jaula, separado del otro por una barrera abatible, cuya extracción daba comienzo al test. Finalizado éste, cada animal fue introducido en su propia jaula.

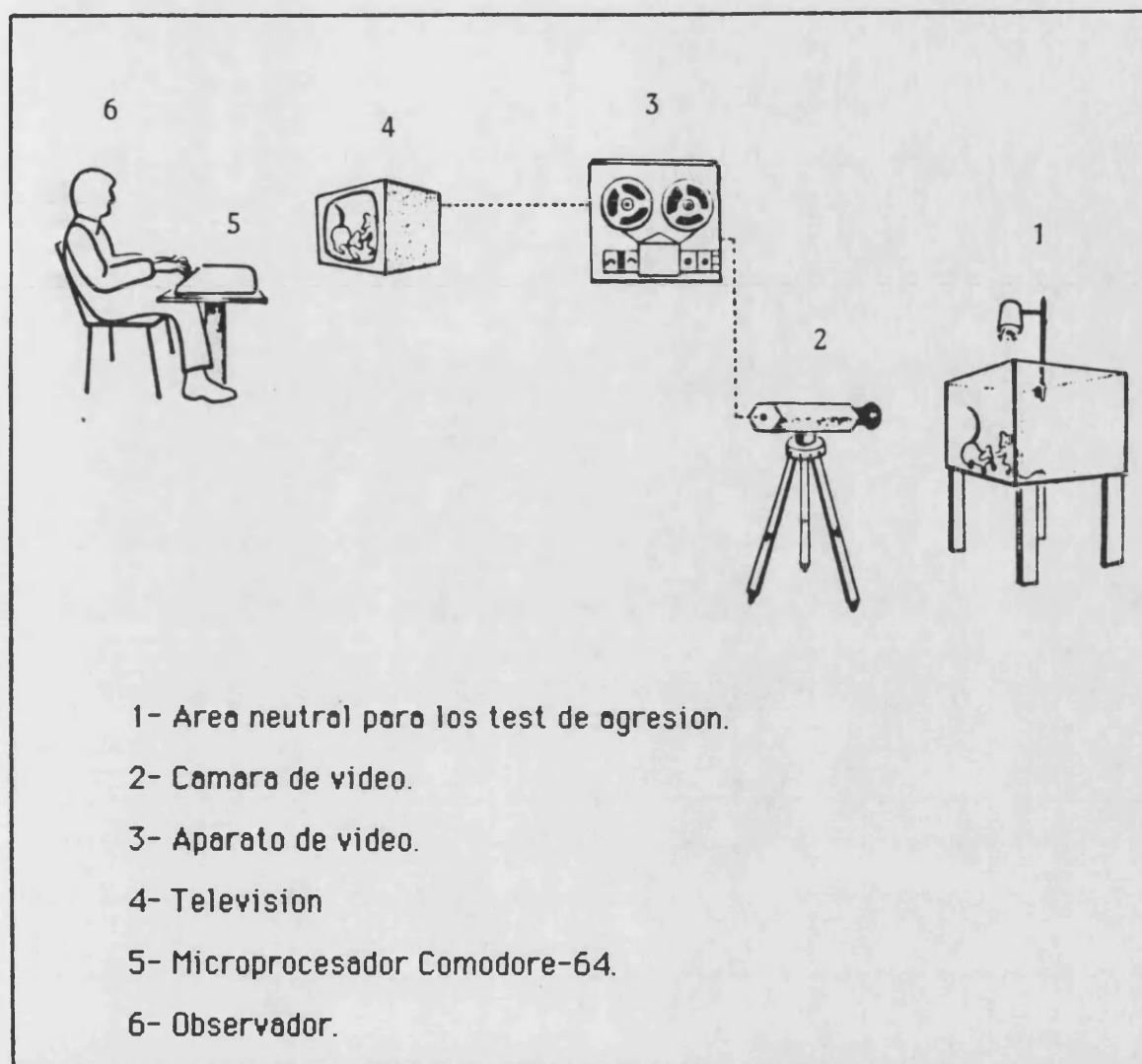
Para poder distinguir a los componentes de cada par de animales confrontados en un test, se les pintó una porción del rabo de color amarillo o negro.

Todos los test fueron grabados en video para su posterior valoración conductual con un microprocesador y solamente se evaluó la conducta del primer animal de cada tipo de encuentro.

Para que todos los test de agresión tuvieran lugar entre la 2ª y 5ª horas del periodo nocturno, hubo que realizarlos a lo largo de 6 días. Y por ello, fue necesario comenzar el tratamiento paulatinamente a lo largo de 6 días.

#### **3.2.4.-Evaluación etofarmacológica**

Posteriormente a su realización, los test de agresión fueron analizados, utilizando una metodología basada en etología, desarrollada en el University College de Swansea. Este método emplea un microprocesador para asistir a la conversión de la grabación en frecuencias y tiempos acumulados de amplias categorías de conducta. Además el programa realiza la prueba "U" de Mann-Wittney.



Cada categoría consiste en la agrupación de varias posturas específicas o parámetros bien definidos. Todas las posibles conductas realizadas por los ratones durante las confrontaciones se han clasificado en 51 parámetros. Estos 51 parámetros se han agrupado en 11 categorías, que son las que el programa registra.

La ventaja de este método de evaluación conductual es que permite estudiar, además de la conducta propiamente agresiva (Amenaza y Ataque), los demás conductas mostradas por los animales durante las confrontaciones. La agresión propiamente dicha suele ocurrir en una proporción relativamente pequeña de la conducta total que el animal

muestra durante un test de agresión ( Brain et al. 1983), por lo que resulta muy interesante evaluar lo que hace el animal durante el resto del tiempo.

Las categorías de conducta evaluadas son las siguientes:

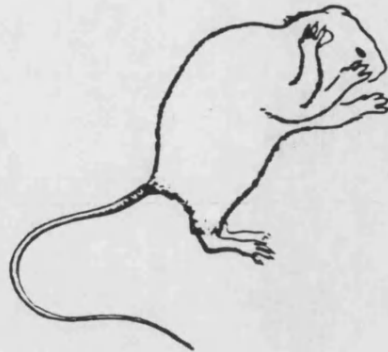
- 1-Cuidado corporal
- 2-Escarbar
- 3-Exploración no social
- 4-Exploración desde una distancia
- 5-Investigación social
- 6-Amenaza
- 7-Ataque
- 8-Evitación / Huida
- 9-Defensa / Sumisión
- 10-Inmovilidad
- 11-Sexual.

De tal manera, que con este nuevo método de evaluación podemos observar, además de los efectos del fármaco sobre las categorías propiamente agresivas, los efectos sobre la totalidad de la conducta exhibida por los animales durante los encuentros agresivos. Es de interés conocer como el animal distribuye su tiempo cuando tiene varias opciones. Este método de evaluación ha podido desarrollarse gracias al aumento de la disponibilidad de aparatos de grabación y microprocesadores ( Brain 1984).

A continuación detallaremos los 51 parámetros estudiados y su agrupación en las 11 categorías de conducta. Las definiciones de cada parámetro han sido traducidas al castellano del inglés que apareció en Martínez et al 1986. Previas clasificaciones y definiciones pueden encontrarse en Poshivalov (1981) y Grim et al. (1984).

## 1-CUIDADO CORPORAL

### -Aseo abreviado



El animal pasa las patas delanteras desde la parte posterior de la cabeza a la nariz.

### -Autoaseo



El animal se lame la piel de los flancos, del abdomen y el rabo.

### -Lavado

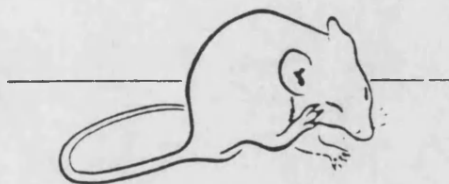


El animal se lame las patas delanteras y a continuación las pasa desde las orejas a la nariz.

### -Sacudida

Un estremecimiento breve y ligero de todo el cuerpo. Similar a la actividad que realiza un perro mojado para quitarse el agua.

### -Rascarse



El animal se rasca los flancos y la cabeza con las patas traseras.

### 2-ESCARBAR

#### -Escarbar



El animal remueve el serrín hacia atrás, utilizando para ello las patas delanteras.

#### -Escarbar hacia atrás



El animal tira el serrín hacia atrás, utilizando para ello las patas traseras.

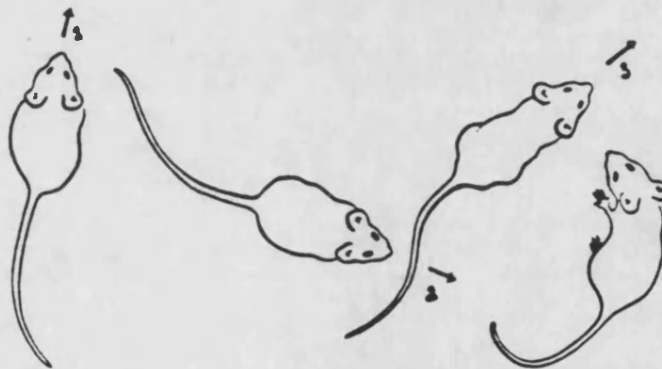
-Escarbar hacia adelante



El animal tira el serrín hacia adelante, utilizando para ello las patas delanteras.

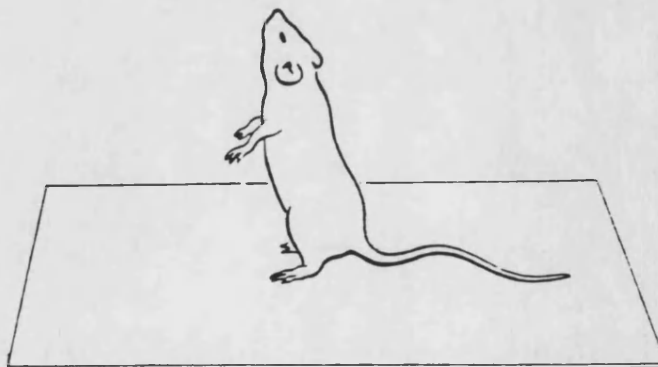
**3--EXPLORACION NO SOCIAL**

-Exploración



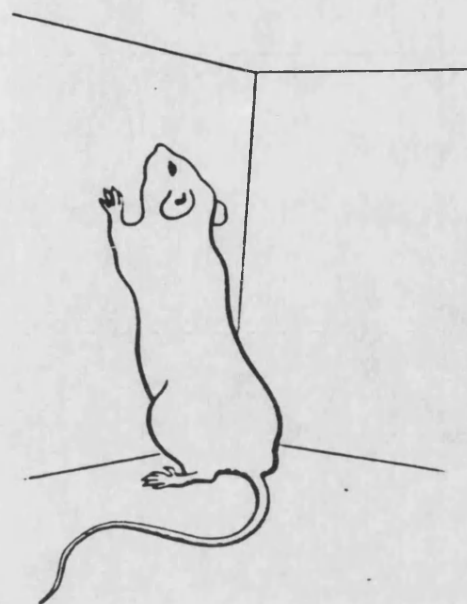
El animal deambula, dirigiendo su atención, aparentemente, hacia el ambiente físico y no hacia el oponente

-Erguido



El animal explora el ambiente en postura bipedal.

-Erguido, apoyandose en la pared



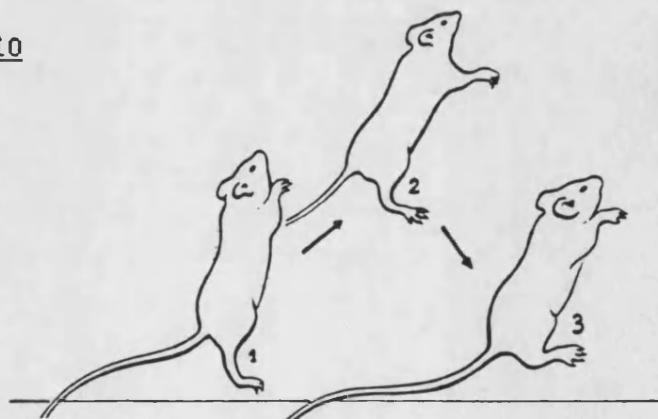
Postura similar a la anterior (Erguido), excepto que las patas delanteras las apoya en la pared de la jaula.

-Ojear



El animal, en posición cuadrúpeda, mueve la cabeza de un lado a otro, dirigiendo su atención hacia el ambiente y no hacia el oponente.

- Salto

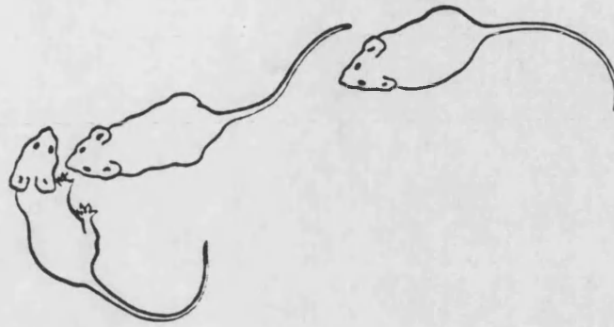


El animal se impulsa hacia arriba, quedando suspendido en el aire.



#### 4-EXPLORACION DESDE UNA DISTANCIA

##### -Aproximación



El animal anda hacia el oponente, dirigiendo su atención hacia éste.

##### -Atención



El animal dirige su atención hacia el oponente, desde una distancia, sin realizar ningún movimiento deambulatorio.

##### -Atención extremada



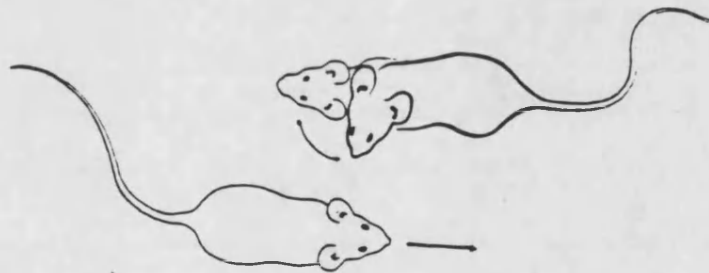
Postura similar a la anterior (Atención), excepto que el animal se inclina hacia adelante, estirando la cabeza y el cuello.

-Círculo



El animal hace un recorrido, acercandose y alejandose del oponente, sin detenerse.

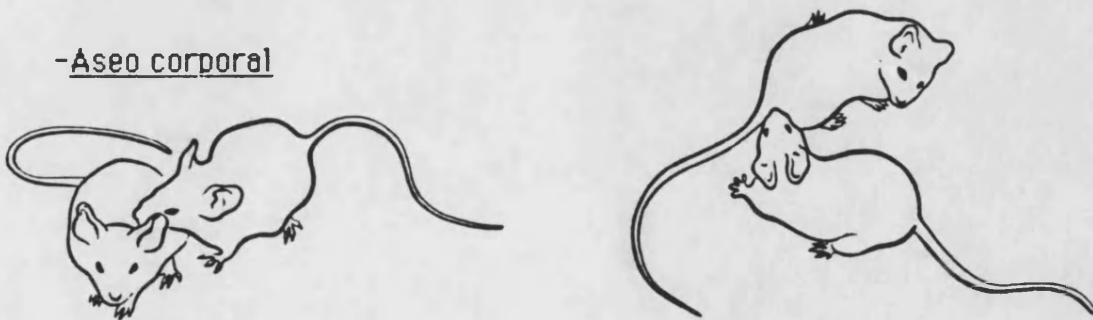
- Cabeza orientada



El animal gira la cabeza hacia el oponente.

5-INVESTIGACION SOCIAL

-Aseo corporal



El animal asea con la boca alguna región del cuerpo del oponente, excepto la cabeza.

-Aseo de la cabeza



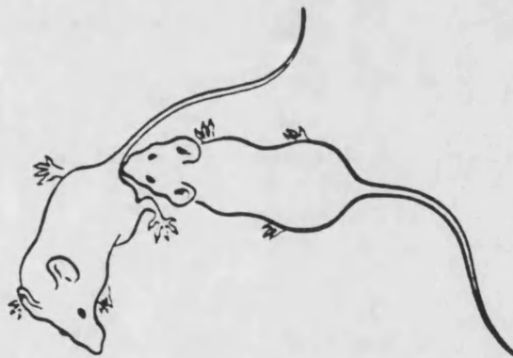
El animal asea con la boca la cabeza del oponente.

-Olfateo corporal



El animal olfatea alguna región del cuerpo del oponente, excepto la cabeza.

-Olfateo genital



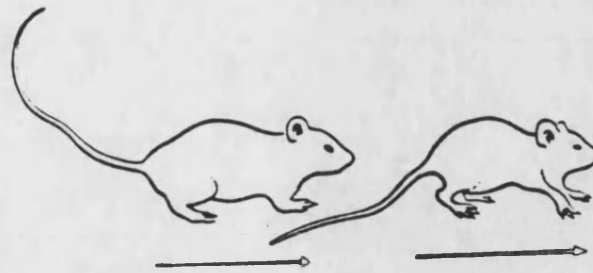
El animal olfatea la region anogenital del oponente.

-Olfateo de la nariz



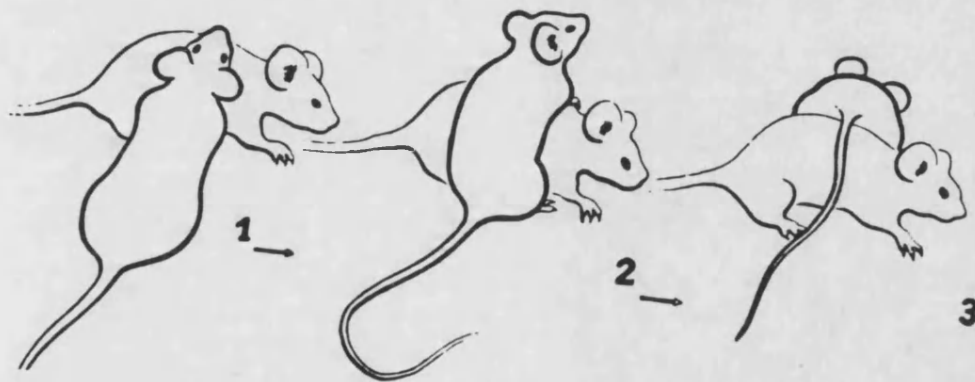
El animal olfatea la cabeza o nariz del oponente.

-Seguimiento



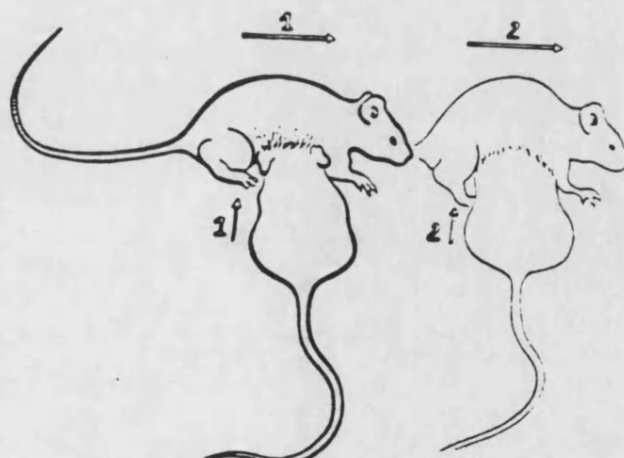
El animal camina detrás del oponente que se aleja.

-Andando encima



El animal pasa por encima del oponente, apoyando las patas delanteras sobre su lomo.

-Andando debajo



El animal mete la cabeza y parte anterior del cuerpo debajo del oponente.

-Andando alrededor



El animal se mueve alrededor del oponente, con la cabeza dirigida hacia él.

-Empujar



Los dos animales, en un momento de su recorrido, llegan a contactar lateralmente.

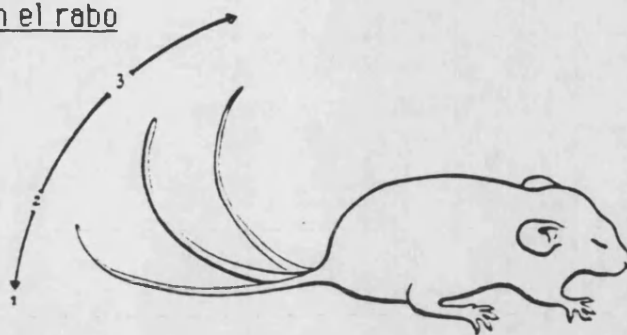
## 6-AMENAZA

-Aseo agresivo



El animal asea vigorosamente al oponente desde una posición lateral, con las patas delanteras y los dientes.

-Golpeteo con el rabo



El animal realiza rápidos movimientos con el rabo.

-Ofensa lateral



El animal amenaza al oponente, en postura tripedal y desde una posición lateral. Presenta los ojos entreabiertos y las orejas agachadas y a menudo, el pelo erizado.

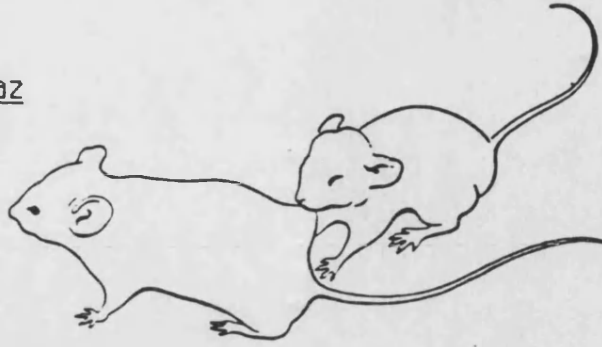
-Ofensa vertical



El animal amenaza al oponente, en postura bipedal, con el lomo encorvado e inclinado hacia él. Presenta los ojos entreabiertos y las orejas agachadas y a menudo, el pelo erizado.

## 7-ATAQUE

### -Ataque mordaz



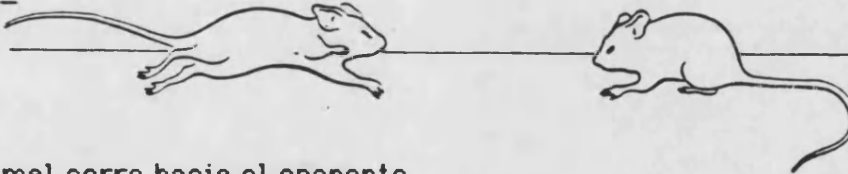
El animal muerde al oponente.

### -Persecución



El animal corre tras el oponente que huye.

### -Carga



El animal corre hacia el oponente.

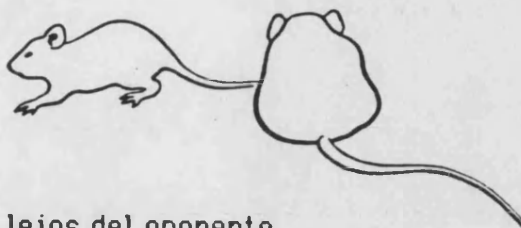
### -Embestida



El animal se abalanza sobre el oponente, como si fuera a morderle, pero llegando solo a un contacto dental.

## 8-EVITACION / HUIDA

### -Alejamiento



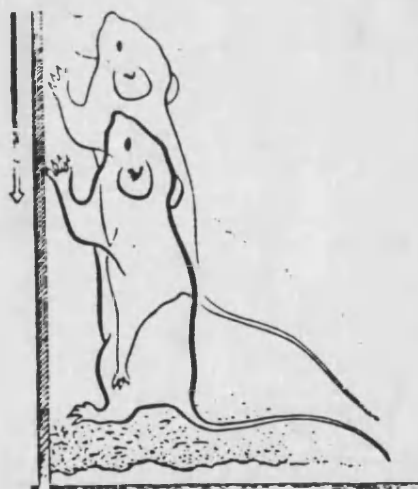
El animal deambula lejos del oponente.

### -Retirada



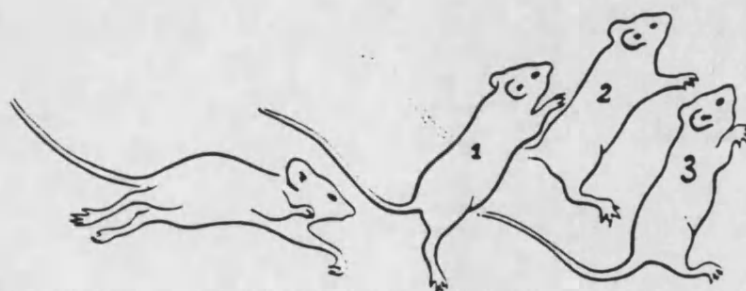
El animal se aleja corriendo, al aproximarse el oponente.

### -Rebote



El animal salta, apoyándose en las paredes de la jaula.

### -Salto



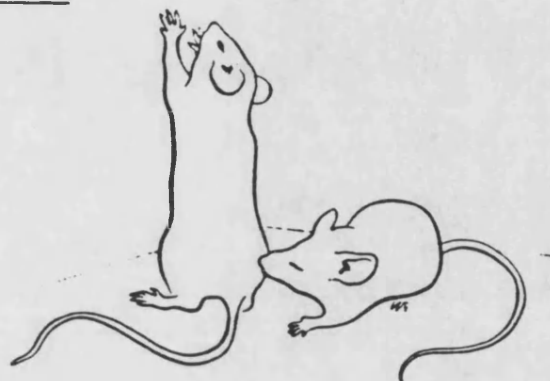
El animal salta al acercarse o ser perseguido por el oponente.



-Sobresalto

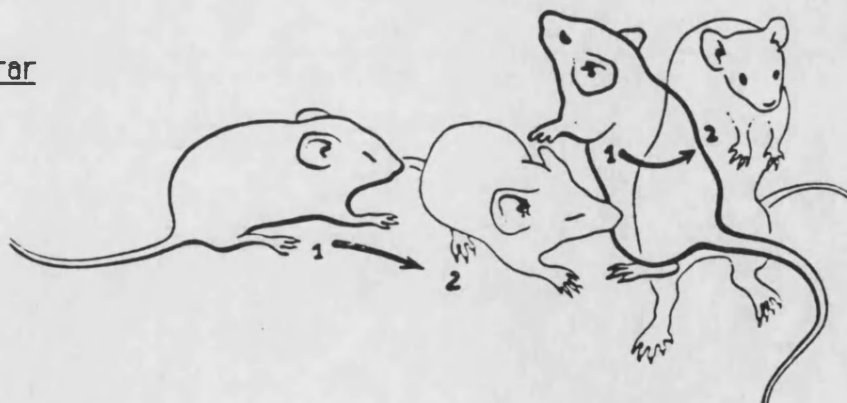
El animal realiza un movimiento hacia arriba, al acercarse el oponente.

-Apretado contra la pared



El animal se aprieta, en posición bípeda, contra la pared de la jaula, extendiendo los miembros delanteros.

-Girar



El animal se vuelve de espaldas al acercarse el oponente.

-Escape

El animal mueve levemente la parte anterior del cuerpo y/o cabeza para evitar al oponente.

-Retroceso



El animal retira rápidamente la cabeza lejos del oponente.

9-DEFENSA / SUMISION

-Defensa lateral



El animal, ante la cercanía del oponente, adopta una posición tripedal, lateral a éste. Presenta los ojos abiertos y las orejas extendidas.

-Defensa vertical



El animal, ante la cercanía del oponente, adopta una posición bipedal. Presenta los ojos abiertos y las orejas extendidas.

-Sumision vertical



Es una forma extrema de Defensa vertical, en la que el animal retira la cabeza hacia atrás.

10- INMOVILIDAD

-Agachado



El animal permanece en completa inmovilidad, con las cuatro patas apoyadas en el suelo.

-Arrastrarse



Postura similar a la anterior (Agachado), excepto que el animal se apoya en las paredes de la jaula y se arrastra lejos del oponente.

## **11- SEXUAL**

### **- Montar**

El animal, estando encima del oponente, le palpa los flancos y realiza movimientos pélvicos.

### **- Intento de montar**

El animal intenta montar dorsalmente al oponente, pero de forma incompleta.

## **3.2.5.- Medición del peso corporal**

Los animales fueron pesados semanalmente a lo largo de todo el experimento. La última pesada se hizo postmortem.

## **3.2.6.-Medición del peso de órganos sexuales accesorios**

Al día siguiente a la realización de los test de agresión, los animales fueron sacrificados mediante la inhalación letal de éter.

Se estudiaron los pesos de órganos dependientes de los andrógenos tales como la glándula prepucial derecha, con y sin sebo, y la vesícula seminal derecha, con y sin fluido.

### **3.2.7.-Pruebas estadísticas utilizadas**

Para la comparación de la conducta mostrada entre los diferentes tipos de encuentros agresivos se utilizó la prueba "U" de Mann-Whitney.

Para la comparación del peso corporal y peso de los órganos se utilizó la prueba t de student

## EXPERIMENTO I

" Efecto del antiandrogeno Acetato de Ciproterona sobre la  
agresion entre-machos, en ratones "

#### 4.1- PROCEDIMIENTO

En el experimento I se estudió el efecto del antiandrógeno acetato de ciproterona sobre la agresión entre-machos, el peso corporal y el peso de órganos sexuales accesorios dependientes de los andrógenos (glándula prepuccial y vesícula seminal).

Los ratones macho, que llegaron a nuestro laboratorio a la edad de 21 días, fueron alojados en grupos de 9 individuos y utilizados como oponentes anónimos en los tests de agresión.

Los ratones macho, que llegaron a nuestro laboratorio a la edad de 42 días, fueron alojados individualmente. Transcurrido un periodo de adaptación al laboratorio de 21 días se inició el tratamiento. Para ello, los animales fueron divididos en dos grupos:

- A)- Tratados con AC (n=44)
- B)- Tratados con el vehículo (n=44)

Los ratones tratados con AC recibieron 3 mg. cada 3 días, a lo largo de 25 días, suspendidos en 0.1 ml. de vehículo. Y los ratones tratados con vehículo recibieron 0.1 ml. Este vehículo consistió en 80 partes de aceite de cacahuete y 20 partes de benzoato de bencilo. El tipo de administración fue subcutánea.

Al día siguiente a la administración de la última dosis, los ratones fueron sometidos a un test de agresión. Se realizaron los siguientes tipos de encuentros agresivos:

<u>animal</u>	<u>animal</u>	
<u>experimental</u>	<u>oponente</u>	
1)- tratado con AC-----	tratado con AC	(AC/AC)
2)-tratado con AC-----	tratado con vehículo	(AC/Veh)
3)-tratado con AC-----	anósmico	(AC/An))
4)-tratado con vehículo-----	tratado con vehículo	(Veh/Veh)
5)-tratado con vehículo-----	anósmico	(Veh/An)

Cada tipo de encuentro constó de 11 parejas. Y cada animal fue confrontado en un solo test de agresión, con un solo tipo de oponente. Solamente se estudio la conducta mostrada por el animal experimental.

Al día siguiente a la realización del test de agresión, los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical y se obtuvieron los pesos de la glándula prepucial derecha, con y sin sebo, y de la vesícula seminal derecha, con y sin fluido.

A lo largo de todo el experimento se constató, semanalmente, el peso corporal.



## 4.2.- RESULTADOS

### 4.2.1.- CONDUCTA MOSTRADA EN LOS ENCUENTROS AGRESIVOS

En las tablas I-1. y I-2, se presentan los resultados obtenidos (medianas y rango) en cada una de las categorías de conducta estudiadas.

**Tabla I-1:** Conducta mostrada por los ratones tratados con Acetato de ciproterona, en los diferentes tipos de encuentros agresivos.

Encuentros Categorías	AC / AC	AC / Veh	AC / An
Cuidado corporal	10.02 ( 0----53.05 )	4.7 ( 0----20.59 )	15.56 ( 5.2----28.87 )
Escarbar	0 ( 0----14.24 )	0 ( 0-----0 )	8.82 ( 0-----44.23 )
Exploración no social	249.96 (148.87---309.96)	224.6 (168.29---302.05)	230.17 (151.04---352.5)
Exploración desde distancia	30.98 (9.94----52.3)	27.79 (10.64----44.9)	16.93 (11.11---38.43)
Investigación social	15.68 (1.13---86.33)	4.75 (0-----37.67)	57.49 (1.61----156.55)
Amenaza	47.2 (0----126.16)	81.15 (7.66---150.87)	111.08 (25.92---208.21)
Ataque	66.01 (0----155.01)	101.97 (0----149.43)	119.34 (19.85---200.66)
Evitación/ Huida	25.88 (3.04---129.94)	7.78 (0.57---98.45)	2.84 (0.63---10.61)
Defensa/ Sumisión	13.94 (0----286.14)	5.88 (0---99.62)	0 (0----6.62)
Inmovilidad	32.55 (4.79---162.39)	91.69 (19.09---152.66)	0.4 (0.37---68.55)
Sexual	0 (0---0)	0 (0---0)	0 (0-----0)

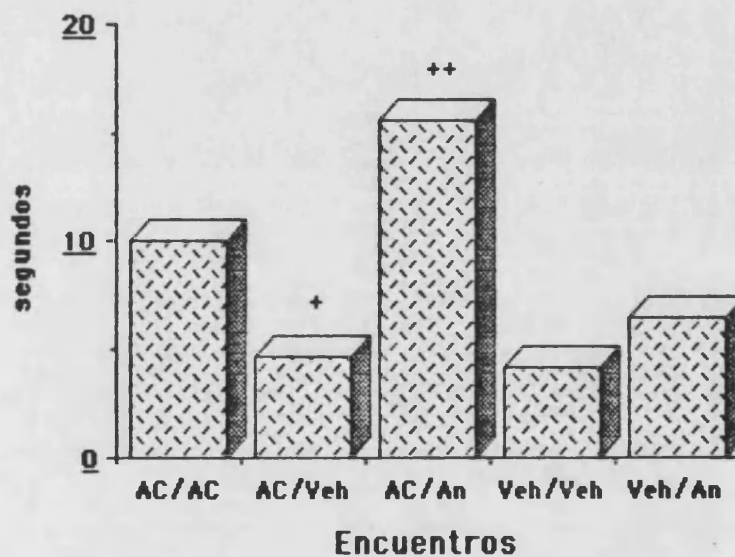
**Tabla 1-2:** Conducta mostrada por los ratones tratados con vehículo en los diferentes tipos de encuentros agresivos.

Encuentros Categorías	Veh / Veh	Veh / An
Cuidado Corporal	4.17 ( 0-----44.01 )	6.48 ( 0-----21.42 )
Escarbar	0 ( 0-----5.78 )	5.29 ( 0-----13.87 )
Exploración no social	211.81 (71.28---255.64)	369.45 (203.42---411.76)
Exploración desde distancia	24.93 (12.56---63.14)	18.82 (0.63---52.12)
Investigación social	15.03 (3.37---61.12)	33.03 (10.94---139.84)
Amenaza	92.53 (12.39---160.24)	82.99 (46.03---233.02)
Ataque	102.97 (0---173.43)	46.93 (0---117.63)
Evitación/ Huida	12.3 (1.72---244.01)	1.8 (0---14.34)
Defensa/ Sumisión	3.31 (0---141.68)	0 (0---0)
Inmovilidad	67.68 (0.38---201.12)	0.6 (0.08---55.26)
Sexual	0 (0---0)	0 (0---0)

A continuación, se exponen los resultados obtenidos en cada una de las categorías de conducta. Y se realiza la comparación entre los diferentes tipos de encuentros agresivos.

#### 4.2.1.1.-CUIDADO CORPORAL

**Gráfica I-1.:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron al Cuidado corporal en los diferentes tipos de encuentros.

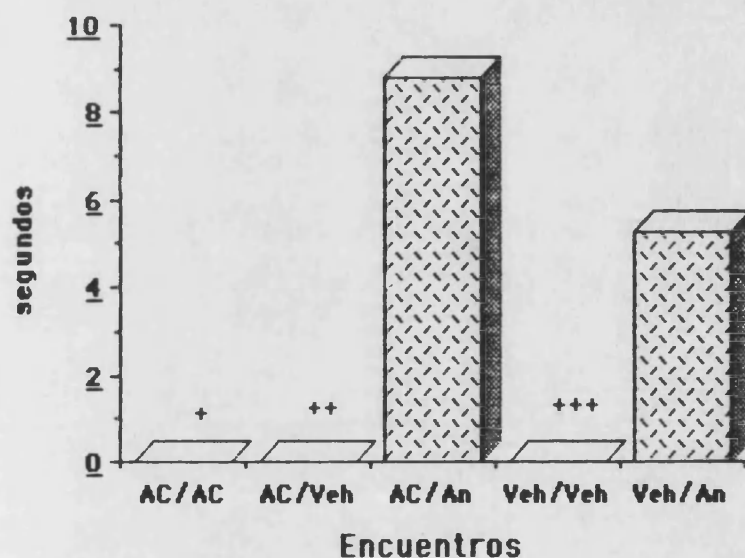


+ Los ratones tratados con AC dedicaron menor tiempo al Cuidado corporal en los encuentros con oponentes vehículo ( AC/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos ( AC/An) ( $p < 0.02$ ).

++ En los encuentros con oponentes anósmicos, los ratones tratados con AC (AC/An) dedicaron mayor tiempo al Cuidado corporal que los ratones tratados con vehículo ( Veh/An) ( $p < 0.05$ ).

#### 4.2.1.2.-ESCARBAR

**Gráfico 1-2:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a escarbar en los diferentes tipos de encuentros.



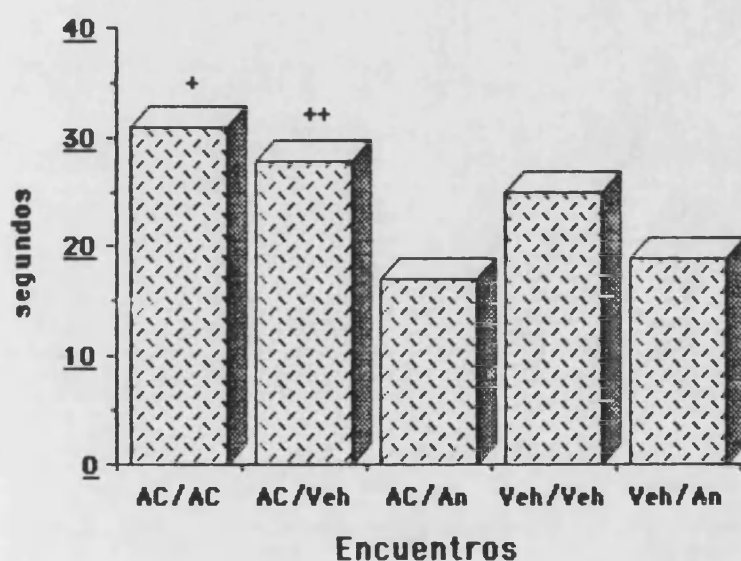
+ Los ratones tratados con AC pasaron menor tiempo escarbando en los encuentros con oponentes AC (AC/AC) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.02$ ).

++ Los ratones tratados con AC pasaron menor tiempo escarbando en los encuentros con oponentes vehículo (AC/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.002$ ).

+++ Los ratones tratados con vehículo pasaron menor tiempo escarbando en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) ( $p < 0.02$ ).

#### 4.2.1.4.-EXPLORACION DESDE UNA DISTANCIA

**Gráfica 1-4;** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a exploración desde una distancia en los diferentes tipos de encuentros

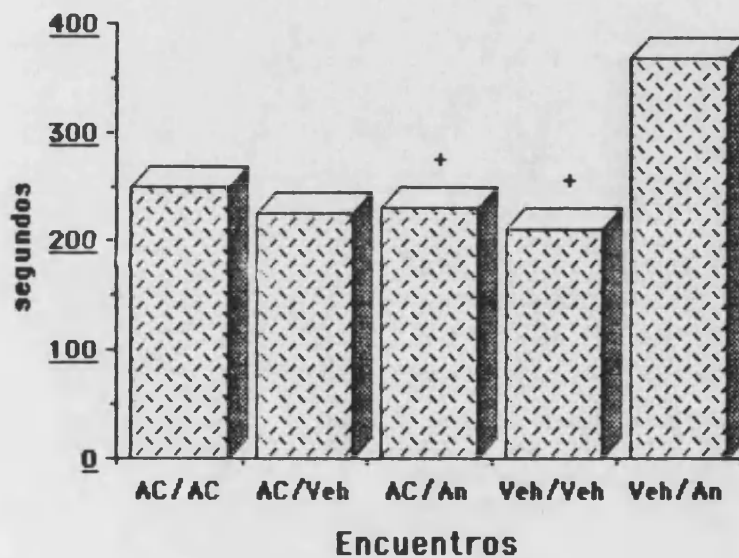


+ Los ratones tratados con AC mostraron tendencia a explorar más desde una distancia a los oponentes AC (AC/AC) que a los oponentes anósmicos (AC/An), no llegando a ser estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ).

++ Los ratones tratados con AC exploraron más desde una distancia a los oponentes vehículo (AC/Veh) que a los oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.05$ ).

#### 4.2.1.3.-EXPLORACION NO SOCIAL

**Gráfica 1-3.**; Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Exploración no social en los diferentes tipos de encuentros.

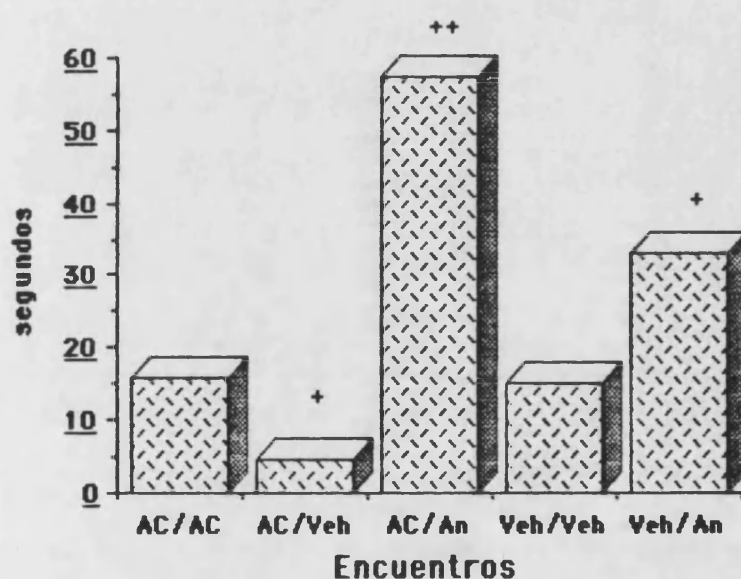


+ En los encuentros con oponentes anósmicos , los ratones tratados con AC (AC/An) dedicaron menor tiempo a exploración no social que los ratones tratados con vehículo (Veh/An) ( $p < 0.02$ ).

+ Los ratones tratados con vehículo dedicaron menor tiempo a exploración no social en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) ( $p < 0.02$ ).

#### 4.2.1.5.-INVESTIGACION SOCIAL

**Gráfica 1-5;** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Investigación social en los diferentes tipos de encuentros



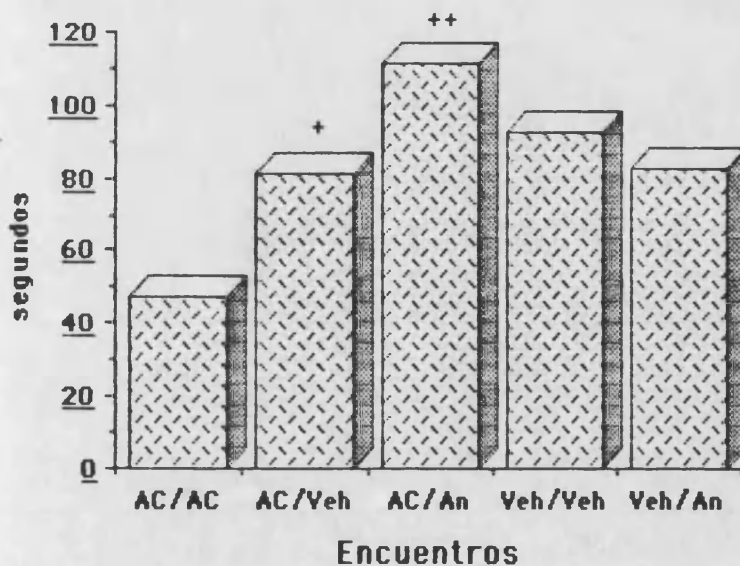
++ Los ratones tratados con AC investigaron más socialmente a los oponentes anósmicos (AC/An) que a los oponentes vehículo (AC/Veh) ( $p < 0.02$ ).

+ En encuentros con oponentes vehículo, los ratones tratados con AC (AC/Veh) investigaron menos socialmente que los ratones tratados con vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.05$ ).

+ Los ratones tratados con vehículo investigaron más socialmente a los oponentes anósmicos (Veh/An) que a los oponentes vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.05$ )

#### 4.2.1.6.-AMENAZA

**Grafica 1-6;** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Amenaza en los diferentes tipos de encuentros



++ Los ratones tratados con AC amenazaron mas a los oponentes anósmicos (AC/An) que a los oponentes AC (AC/AC) ( $p < 0.02$ )

+ Los ratones tratados con AC amenazaron a los oponentes vehículo (AC/Veh) que a los oponentes AC (AC/AC) ( $p < 0.05$ )

Los ratones tratados con AC mostraron menor amenaza entre si (AC/AC) que los ratones tratados con vehículo entre si (Veh/Veh). Si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

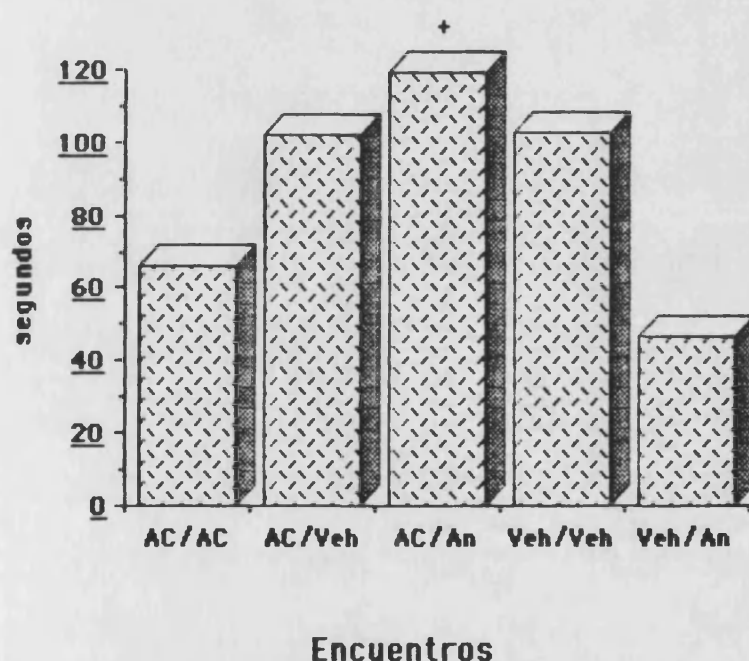
En los encuentros con oponentes anósmicos, los ratones tratados con AC mostraron mayor amenaza (AC/An) que los ratones tratados con vehículo (Veh/An), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En encuentros con oponentes vehículo, no existieron diferencias entre los ratones tratados con AC (AC/Veh) y los tratados con vehículo (Veh/Veh).



#### 4.2.1.7.-ATAQUE

**Gráfica 1-7:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Ataque en los diferentes tipos de encuentros



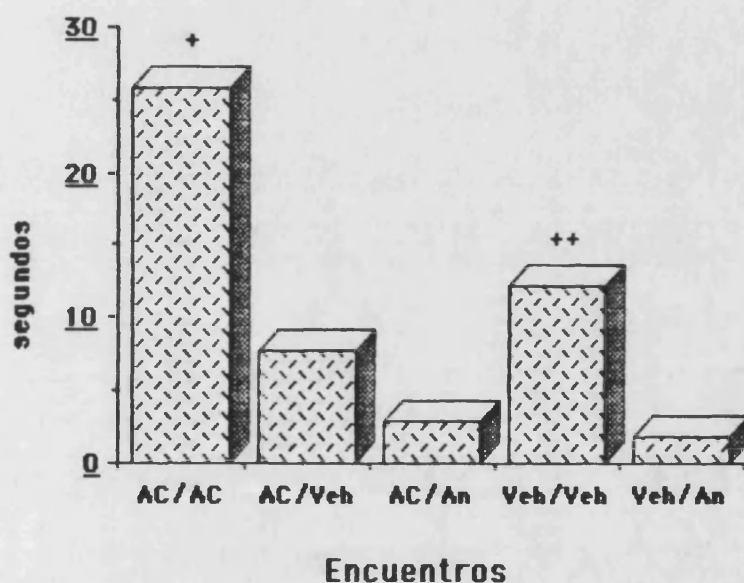
+ En encuentros con oponentes anósmicos, los ratones tratados con AC (AC/An) mostraron mayor ataque que los tratados con vehículo (Veh/An) ( $p < 0.05$ ).

Los ratones tratados con AC mostraron menor ataque hacia oponentes AC (AC/AC) que hacia oponentes vehículo (AC/Veh) y anósmicos (AC/An), si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Los ratones tratados con AC mostraron menor ataque entre sí (AC/AC) que los tratados con vehículo entre sí (Veh/Veh), no llegando a ser la diferencia estadísticamente significativa.

#### 4.2.1.8.-EVITACION /HUIDA

**Gráfico 1-8;** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Evitación y Huida en los diferentes tipos de encuentros.



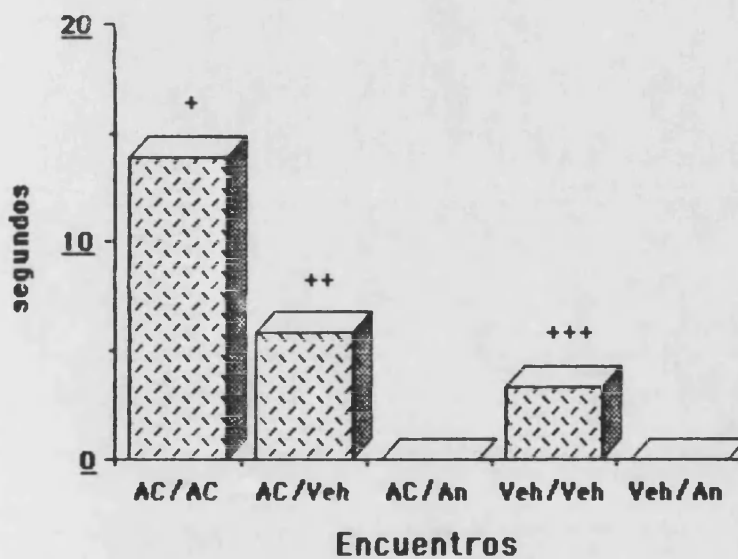
+ Los ratones tratados con AC mostraron mayor evitación y huida en los encuentros con oponentes AC (AC/AC) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.002$ ).

\*\* Los ratones tratados con vehículo mostraron mayor evitación y huida en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) ( $p < 0.02$ ).

Los ratones tratados con AC mostraron mayor evitación y huida en los encuentros con oponentes AC (AC/AC) que en los encuentros con oponentes vehículo (AC/Veh), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.

#### 4.2.1.9.-DEFENSA / SUMISION

**Gráfica 1-9;** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Defensa y Sumisión en los diferentes tipos de encuentros



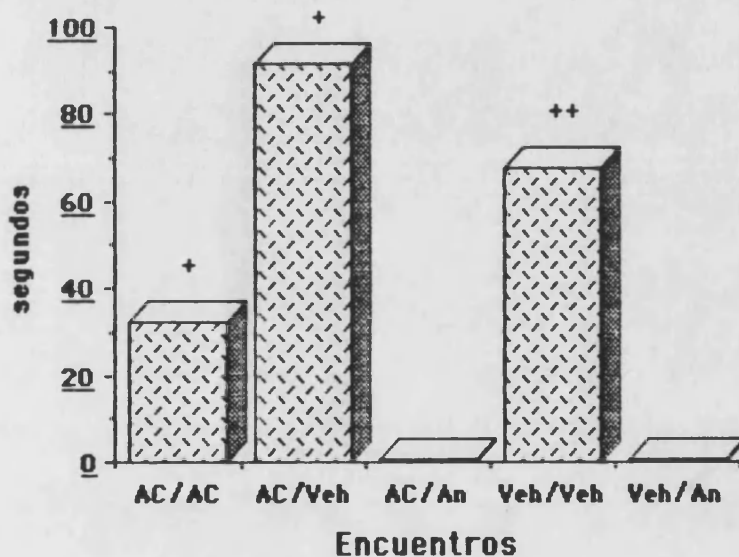
+ Los ratones tratados con AC mostraron mayor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes AC (AC/AC) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.002$ ).

++ Los ratones tratados con AC mostraron mayor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes vehículo (AC/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.05$ ).

+++ Los ratones tratados con vehículo mostraron mayor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) ( $p < 0.002$ ).

#### 4.2.1.10.-INMOVILIDAD

**Gráfica 1-10;** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de ciproterona y los tratados con vehículo dedicaron a Inmovilidad en los diferentes tipos de encuentros



+ Los ratones tratados con AC mostraron mayor inmovilidad en los encuentros con oponentes AC (AC/AC) y con oponentes vehículo (AC/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.002$ ).

++ Los ratones tratados con vehículo mostraron mayor inmovilidad en los encuentros con oponentes vehículo (AC/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (AC/An) ( $p < 0.02$ )

#### 4.2.1.11.-SEXUAL

No se observó conducta sexual en ningún tipo de encuentro.

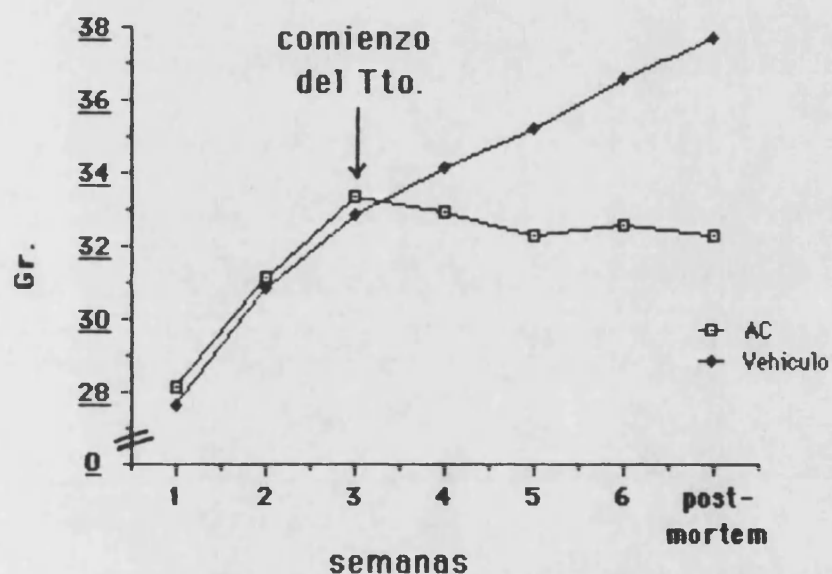
#### 4.2.2.-- PESO CORPORAL

Como puede verse en la gráfica I-11, durante el periodo de adaptación (las 3 primeras semanas), tanto los ratones tratados con AC como los tratados con vehículo aumentaron de peso corporal progresivamente, sin diferencias entre ambos. Tras el comienzo del tratamiento ( en la 3ª semana), se estableció una clara diferencia. Mientras los ratones tratados con vehículo siguieron aumentando de peso, los tratados con AC disminuyeron de peso al principio y después se mantuvieron constantes, hasta el final del experimento. La diferencia entre el peso corporal medio postmortem de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

**Tabla I-3:** Peso corporal medio ( con desviación típica ) de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo, a lo largo del experimento.

Sem. Tto.	1 Sem.	2 Sem.	3 Sem.	4 Sem.	5 Sem.	6 Sem.	Post- mortem
AC	28.12 ±2.14	31.15 ±2.39	33.38 ±2.47	32.90 ±2.82	32.29 ±2.50	32.60 ±2.55	32.37 ±2.60
Vehículo	27.64 ±1.55	30.84 ±2.03	32.87 ±1.93	34.13 ±2.16	35.20 ±2.18	36.59 ±2.20	37.75 ±2.07

**Gráfica I-11:** Peso corporal medio de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo a lo largo del experimento.



#### 4.2.3.- PESO DE ORGANOS SEXUALES ACCESORIOS

En la tabla I-4 se muestran los pesos de los órganos estudiados.

Tal como se esperaba, el antiandrógeno acetato de ciproterona actuó antiandrogénicamente a nivel periférico disminuyendo los pesos de los órganos estudiados: la glándula prepucial y la vesícula seminal.

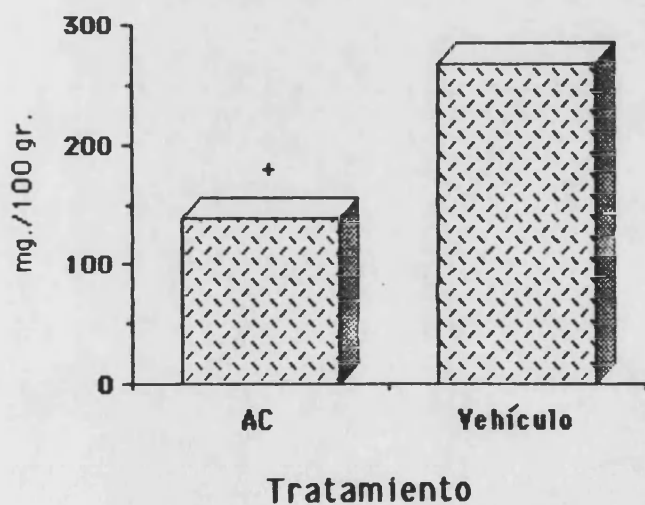
Dicho antiandrógeno disminuyó los pesos de la glándula prepucial derecha con y sin sebo y de la vesícula seminal derecha con y sin fluido. La diferencia entre los ratones tratados con AC y los tratados con vehículo fue estadísticamente significativa en todos los pesos estudiados.

**Tabla I-4.-** Peso relativo medio ( mg/100 gr. de peso corporal ) de los órganos de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo.

Organos Tratamiento	Glándula Prepucial derecha.	Glándula Prepucial derecha sin sebo.	Vesícula Seminal derecha.	Vesícula Seminal derecha sin fluido.
AC	138.82 ± 40.68	107.55 ± 46.26	309.3 ± 75.53	177.19 ± 50.50
Vehículo	266.36 ± 77.59	221.73 ± 71.76	486.42 ± 119.88	278.4 ± 94.59

#### 4.2.3.1.-Glándula prepucial derecha

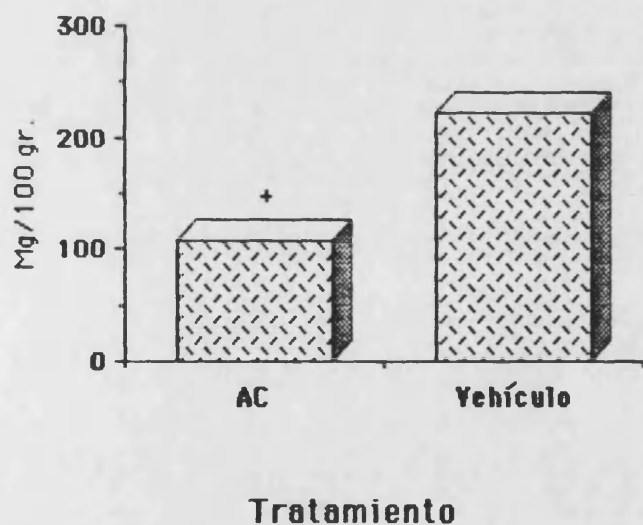
**Gráfica I-12. :** Peso relativo medio de la glándula prepucial derecha de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la glándula prepucial derecha de los ratones tratados con AC fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).

#### 4.2.3.2.- Glándula prepucial derecha sin sebo

**Grafica I-13.-** Peso relativo medio de la glándula prepucial derecha sin sebo de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo.

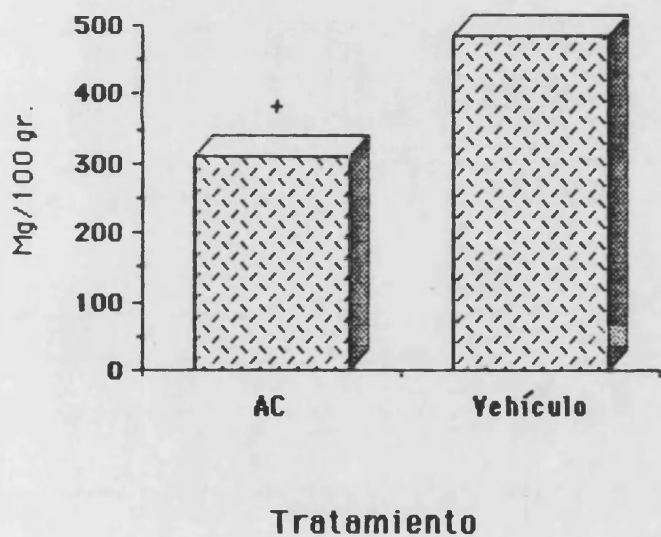


+ El peso relativo medio de la glándula prepucial derecha sin sebo de los ratones tratados con AC fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).



#### 4.2.3.3.-Vesícula seminal derecha

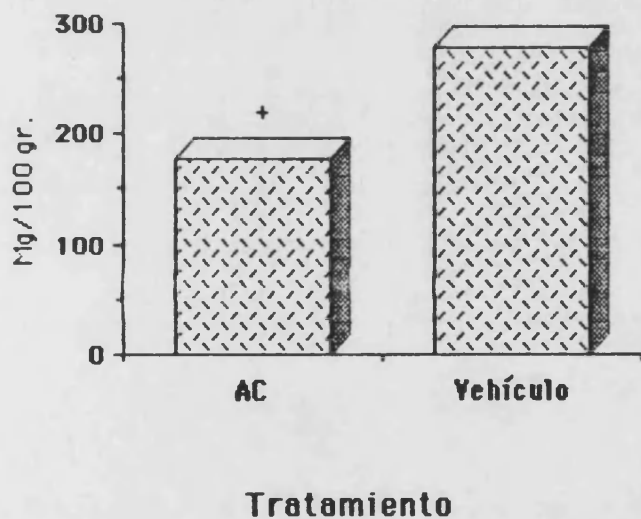
**Gráfica 1-14-** Peso relativo medio de la vesícula seminal derecha de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la vesícula seminal derecha de los ratones tratados con AC fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).

#### 4.2.3.4.-Vesícula seminal derecha sin fluido

Gráfico 1-15.- Peso relativo medio de la vesícula seminal derecha sin fluido de los ratones tratados con AC y de los tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la vesícula seminal derecha sin fluido de los ratones tratados con AC fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).

### 4.3.- DISCUSION

#### 4.3.1.--Acción del Acetato de ciproterona sobre la agresión propiamente dicha

Como se ha señalado en los puntos 4.2.1.6. y 4.2.1.7, (véanse gráficas 1-6 y 1-7), los ratones tratados con AC solamente mostraron, en comparación con los tratados con vehículo, menor nivel de agresión en los encuentros con oponentes tratados igualmente con AC, (aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.). Ello sugiere que dicho antiandrógeno no actúa a nivel central reduciendo la motivación agresiva, en ratones macho.

Por el contrario, los ratones tratados con AC mostraron en encuentros con oponentes anónimos, mayor nivel de agresión que los tratados con vehículo (véase grafica 1-7 en 4.2.1.7.). Estos resultados atribuyen al AC una acción androgénica a nivel central sobre la motivación agresiva y coinciden con experimentos anteriores. En estos, el AC tuvo un efecto androgénico a nivel central, induciendo cierto nivel de agresión en ratones machos castrados (Brain 1981a; Brain y Bowden 1978; 1979; Brain et al. 1976 ), así como en machos castrados tratados con propionato de testosterona (Edwards 1970 ). También se ha observado que el AC mantiene la conducta sexual en ratones macho castrados ( Hall y Luttge 1975). Y que la administración de AC a ratones hembra el día 1 o 20 de vida masculiniza su conducta sexual en la edad adulta (Brain y Poole 1975b; Poole y Brain 1975).

El menor nivel de agresión que los ratones tratados con AC mostraron hacia oponentes AC en comparación con el mostrado hacia oponentes anósmicos y vehículo (véase gráfica 1-6 en 4.2.1.6 y gráfica 1-7 en 4.2.1.7.), sugiere que el AC tiene un efecto reductor sobre los mecanismos periféricos involucrados en la agresión entre-machos. Interpretamos que los oponentes tratados con AC elicitaron menor agresión que los tratados con vehículo o que los anósmicos. Esta suposición está apoyada por la acción antiandrogénica del AC sobre la glándula prepuccial, que como es sabido es la principal fuente de producción de las feromonas promotoras de agresión entre-machos. En un experimento realizado por Nowell y Wouters (1973), los ratones tratados con AC elicitaron menor agresión en machos luchadores, que los controles.

Los resultados obtenidos en nuestro experimento aportan alguna aclaración sobre las contradicciones existentes entre los experimentos realizados con anterioridad y explica que tal contradicción era debida, en gran medida, al tipo de oponente utilizado en los encuentros agresivos.

De tal manera, que solamente aquellos experimentos que han utilizado oponentes AC en los encuentros agresivos, han obtenido una reducción de la agresión (Matte y Fabian 1978; Dettel y Kurischko 1978; Kurischko y Dettel 1977; Martínez et al. 1986), a excepción de Edwards 1970. Y por el contrario, los que han utilizado oponentes anósmicos o no luchadores no han obtenido esta disminución (Brain et al 1976; Brain y Bowden 1978; 1979; Clark y Nowell 1979c; Brain 1981a).

Resumiendo, los resultados obtenidos sugieren que el antiandrógeno AC disminuye la agresión entre-machos inducida por aislamiento, en ratones, actuando sobre los mecanismos periféricos, por lo que tal disminución sólo se observa cuando el oponente está igualmente tratado con el AC. Y también sugieren que dicho antiandrógeno tiene un cierto efecto androgénico a nivel central, aumentador de la motivación agresiva.

#### **4.3.2.- Influencia del tipo de oponente sobre la conducta mostrada en los encuentros agresivos.**

Es evidente que el tipo de oponente utilizado en los test de agresión influyó en la conducta mostrada por los ratones tanto tratados con AC como los tratados con vehículo.

##### **4.3.2.1.-Por los ratones tratados con el acetato de ciproterona.**

Existieron muchas diferencias en la conducta mostrada por los ratones tratados con AC en función del tipo de oponente.

En líneas generales los resultados obtenidos son bastante lógicos. Las mayores diferencias se dieron entre los encuentros con oponentes anósmicos y los encuentros con oponentes AC y vehículo. Estas diferencias se atribuyen a que el oponente anósmico nunca ataca y los otros sí.

Como se ha mostrado en los resultados (4.2.1.), los ratones tratados con AC dedicaron mayor tiempo al cuidado corporal, (véase gráfica I-1 en 4.2.1.1.) y a escarbar (véase gráfica I-2- en 4.2.1.2.) en los encuentros con oponentes anósmicos, si bien, no existieron diferencias en exploración no social (vease grafica I-3 en 4.2.1.3.) Y dedicaron mayor tiempo a investigación social (véase gráfica I-5 en 4.2.1.5.) y menor tiempo a exploración desde una distancia (véase gráfica I-4 en 4.2.1.4.), a evitación y defensa (véase gráfica I-8 en 4.2.1.8. y I-9 en 4.2.1.9.) y a inmovilidad (véase gráfica I-10 en 4.2.1.10) en los encuentros con oponentes anósmicos.

Como se vio ya en el punto 4.2.1. (véase gráfica I-6 en 4.2.1.6.) los ratones tratados con AC mostraron menor amenaza hacia oponentes tratados con AC que hacia oponentes vehículo y anósmicos.

Es muy importante señalar que el nivel de Evitación y defensa mostrado por los ratones tratados con AC, en los diferentes tipos de encuentros, fue inverso al de amenaza y ataque. Es decir, a mayor agresión dirigida hacia un oponente, menor evitación y defensa.

En resumen: el mayor cuidado corporal, escarbar, e investigación social y la menor exploración desde una distancia que los ratones tratados con AC mostraron en los encuentros con oponentes anósmicos se atribuye a que éstos no atacan ni contraatacan. Ello les permite dedicarse a actividades no sociales, tales como cuidado corporal y escarbar. Además no tienen necesidad de observarles desde una distancia puesto que les temen menos y pueden investigarles más socialmente. También, la menor evitación, defensa e inmovilidad mostradas se relaciona con que no reciben ataque, ya que la mayor inmovilidad se observa en los encuentros con oponentes vehículo

Existió una gran diferencia entre utilizar un oponente anósmico o un oponente vehículo en los encuentros agresivos, existiendo diferencias significativas en 6 categorías conductuales. Los ratones tratados con AC mostraron mayor dedicación al cuidado corporal, escarbar, investigación social y menor dedicación a exploración desde una distancia, defensa e inmovilidad en los encuentros con oponentes anósmicos que en los encuentros con oponentes vehículo.

Es interesante anotar que, a excepción de las categorías propiamente agresivas, en las demás categorías de conducta, no existieron diferencias significativas entre la conducta mostrada por los ratones tratados con AC en los encuentros con oponentes AC y la mostrada en los encuentros con oponentes vehículo.

#### **4.3.2.2.- Por los ratones tratados con vehículo**

Como se ha podido ver en los resultados (4.2.1.), el tipo de oponente influyó, en gran medida, en la conducta mostrada por los ratones tratados con vehículo. De las 11 categorías conductuales estudiadas, que realmente fueron 10 ya que no se observó conducta sexual, 6 de ellas variaron significativamente según el tipo de oponente.

Los ratones tratados con vehículo dedicaron mayor tiempo dedicado a escarbar (vease grafica 1-2 en 4.2.1.2.), exploración no social e investigación social (véase gráfica 1-5 en 4.2.1.5.), y menor tiempo a evitación, defensa (véase gráfica 1-6 en 4.2.1.6 y gráfica 1-9 en 4.2.1.9.) e inmovilidad (véase gráfica 1-10 en 4.2.1.10) en los encuentros con oponentes anósmicos. Todas estas diferencias se atribuyen a que el oponente anósmico no ataca.

### 4.3.3.--Comparación entre la conducta mostrada por los ratones tratados con AC y los tratados con vehículo

En líneas generales, existieron pocas diferencias entre la conducta mostrada por los ratones tratados con AC y los tratados con vehículo.

#### En los encuentros con oponentes anósmicos

AC-----anósmico (AC/An)

Vehículo----anósmico (Veh/An)

los ratones tratados con AC mostraron mayor cuidado corporal (véase gráfica I-1 en 4.2.1.1.) y menor exploración no social (véase gráfica I-3 en 4.2.1.3.) que los tratados con vehículo. Por otro lado, como ya se comentó en 4.2.1., los ratones tratados con AC mostraron mayor ataque (véase gráfica I-7 en 4.2.1.7.) que los tratados con vehículo.

#### En encuentros con oponentes vehículo

AC-----Vehículo (AC/Veh)

Vehículo----vehículo (Veh/Veh)

los ratones tratados con AC mostraron menor investigación social (véase gráfica I-5 en 4.2.1.5.) que los tratados con vehículo.



En nuestro experimento, entre los siguientes encuentros:

AC-----AC            (AC/AC)  
 Vehículo-----Vehículo    (Veh/Veh)

La única diferencia, aunque no significativa, entre los ratones tratados con AC y los tratados con vehículo correspondió a las categorías agresivas (amenaza y ataque). Los tratados con AC mostraron menor amenaza y ataque entre sí que los vehículo (véase gráfica 1-6 en 4.2.1.6 y gráfica 1-7 en 4.2.1.7.).

En las demás categorías de conducta, estos resultados no coinciden con los que obtuvimos en un experimento anterior ( Martínez et al. 1986 ), en el que los ratones tratados con AC mostraron, entre sí, menor exploración desde una distancia , evitación y defensa y mayor inmovilidad que los tratados con vehículo.

Con respecto a la inmovilidad, una posible explicación es que la dosis utilizada en el presente experimento (3 mg/cada 3 días) ha sido menor que la utilizada en el anterior ( 10 mg / cada 3 días ). Y con aquella dosis los ratones tratados con AC mostraron una disminución en la actividad motora.

#### **4.3.4.--El peso corporal**

La disminución del peso corporal obtenida tras el tratamiento con el AC coincide con la literatura ( Brain et al. 1974; Hall y Luttge 1975; Matte y Fabian 1978; Prasad y Sheard 1981; Brain 1981; Martinez et al. 1986).

La disminución o, más bien, la detención en el aumento del peso corporal puede atribuirse a una acción antianabólica del acetato de ciproterona.

#### **4.3.5.--El peso de los órganos sexuales accesorios.**

La disminución del peso de la vesícula seminal y de la glándula prepucial tras el tratamiento con AC coincide con la literatura ( Edwards 1970; Brain, et al. 1974; ; Nowell y Wouters 1973; Hall y Luttge 1975; Brain et al. 1976; Brain y Bowden 1979; Brain 1981a; Martinez et al. 1986)

Estos resultados corroboran la acción antiandrogénica del acetato de ciproterona a nivel periférico. Y la disminución del peso de la glándula prepucial atribuye al AC una acción inhibidora sobre la producción de las feromonas promotoras de agresión.

La disminución del peso de los órganos, una vez extraído su producto de secreción ( fluido o sebo), sugiere que el AC produce una atrofia de los órganos a nivel histológico.

## EXPERIMENTO II

" Efecto del antiestrogeno CI-680 sobre la agresión  
entre-machos, en ratones "

## 5.1- PROCEDIMIENTO

En el experimento II se estudió el efecto del antiestrógeno CI-680 sobre la agresión entre-machos, el peso corporal y el peso de órganos dependientes de los andrógenos (glándula prepucial y vesícula seminal).

Los ratones macho que llegaron a nuestro laboratorio a la edad de 21 días fueron alojados en grupos de 9 individuos y utilizados como oponentes anósmicos en los tests de agresión.

Los ratones macho que llegaron a nuestro laboratorio a la edad de 42 días fueron alojados individualmente. Transcurrido un periodo de adaptación, al laboratorio, de 21 días se inició el tratamiento. Para ello, los animales fueron divididos en dos grupos:

A)- Tratados con el CI-680 (n=44)

B)- Tratados con el vehículo (n=44)

Los ratones tratados con el CI-680 recibieron 1.5 mg cada 3 días, a lo largo de 25 días, diluidos en 0.1 ml. de vehículo. Y los ratones tratados con vehículo recibieron 0.1 ml.. Este consistió en agua destilada. El tipo de administración fue subcutánea.

Al día siguiente a la administración de la última dosis, los ratones fueron sometidos a un test de agresión. Se realizaron los siguientes tipos de encuentros agresivos:

<u>animal</u>	<u>animal</u>	
<u>experimental</u>	<u>oponente</u>	
1)- tratado con CI-680-----	tratado con CI-680	( <u>CI/CI</u> )
2)-tratado con CI-680-----	tratado con vehículo	( <u>CI/Veh</u> )
3)-tratado con CI-680-----	anósmico	( <u>CI/An</u> )
4)-tratado con vehículo-----	tratado con vehículo	( <u>Veh/Veh</u> )
5)-tratado con vehículo-----	anósmico	( <u>Veh/An</u> )

Cada tipo de encuentro constó de 11 parejas. Y cada animal fue confrontado en un solo test de agresión, con un solo tipo de oponente. Solamente se estudió la conducta mostrada por el animal experimental.

Al día siguiente a la realización del test de agresión, los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical y se obtuvieron los pesos de la glándula prepuccial derecha, con y sin sebo, y de la vesícula seminal derecha, con y sin fluido.

A lo largo de todo el experimento se constató, semanalmente, el peso corporal.

## 5.2.- RESULTADOS

### 5.2.1.- CONDUCTA MOSTRADA EN LOS ENCUENTROS AGRESIVOS

En las tablas II-1 y II-2 se presentan los resultados obtenidos (medianas y rango) en cada una de las categorías de conducta estudiadas.

**Tabla II-1:** Conducta mostrada por los ratones tratados con Acetato de ciprotrerona, en los diferentes tipos de encuentros.

Encuentros Categorías	CI / CI	CI / Veh	CI / An
Cuidado corporal	3.69 (0----23.34)	3.18 (0----15.76)	4.42 (0----33.53)
Escarbar	17.45 (1.52---70.58)	0 (0----15.77)	10.06 (0----58.34)
Exploración no social	278.09 (236---435.87)	281.32 (197.68---363.07)	289.28 (181.52---369.83)
Exploración desde distancia	8.21 (0.97---22.3)	15.86 (8.02---34.71)	21.33 (4.02---34.87)
Investigación social	185.55 (26.33---234.64)	22.66 (0----199.91)	89.49 (35.13---322.01)
Amenaza	0 (0----76.8)	12.83 (0----127.62)	44.81 (0----130.93)
Ataque	0 (0---54.7)	2.52 (0----43.08)	23.1 (0----126.74)
Evitación/ Huida	9.88 (0.75---107.47)	32.48 (1---126.01)	2.7 (0----11.7)
Defensa/ Sumisión	1.17 (0----58.19)	99.22 (0---243.61)	0 (0----4.41)
Inmovilidad	19.29 (0.17---69.25)	55.25 (0.08---192.11)	15.44 (0.08---73.02)
Sexual	0 (0----0)	0 (0----0)	0 (0----0)

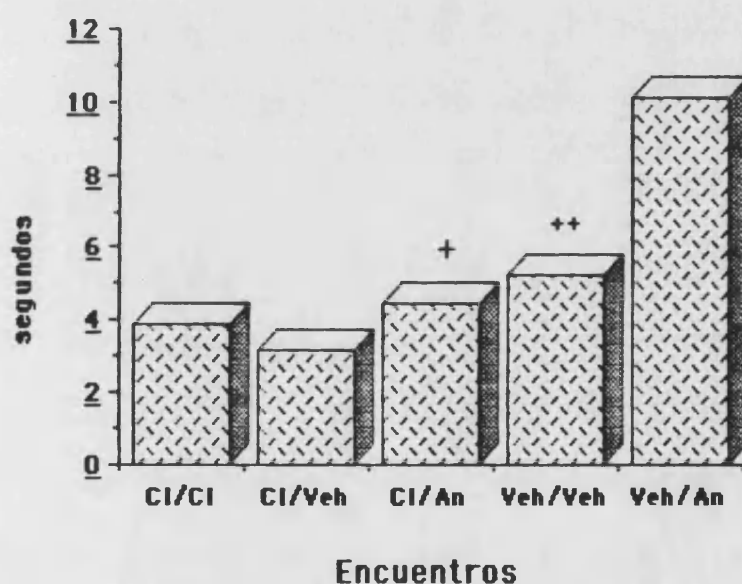
**Tabla II-2:** Conducta mostrada por los ratones tratados con vehículo en los diferentes tipos de encuentros.

Encuentros / Categorías	Veh / Veh	Veh / An
Cuidado corporal	5.22 (0-----27.9)	10.1 (6.87---33.98)
Escarbar	0 (0-----14.21)	14.61 (10.45---23.99)
Exploración no social	279.18 (105.1---459.49)	301.55 (170.13---427.7)
Exploración desde distancia	27.18 (9.36---51.3)	23.92 (2.2---47.27)
Investigación social	37.4 (1.79---142.99)	102.3 (20.68---154.81)
Amenaza	96.44 (35.13---209.76)	101.85 ( 7.87---129.16)
Ataque	55.65 (11.08---173.33)	53.31 (0---142.45)
Evitación/ Huida	6.07 (0-----107.21)	0.65 (0-----9.61)
Defensa/ Sumisión	0 (-----118.75)	0 (0-----0)
Inmovilidad	9.43 (0.62---85.77)	1.42 (0.1---8.07)
Sexual	0 (0-----0)	0 (0-----0)

A continuación, se exponen los resultados obtenidos en cada una de las categorías de conducta. Y se realiza la comparación entre los diferentes tipos de encuentros agresivos.

### 5.2.1.1.-CUIDADO CORPORAL

**Gráfica II-1:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron al Cuidado corporal en los diferentes tipos de encuentros.



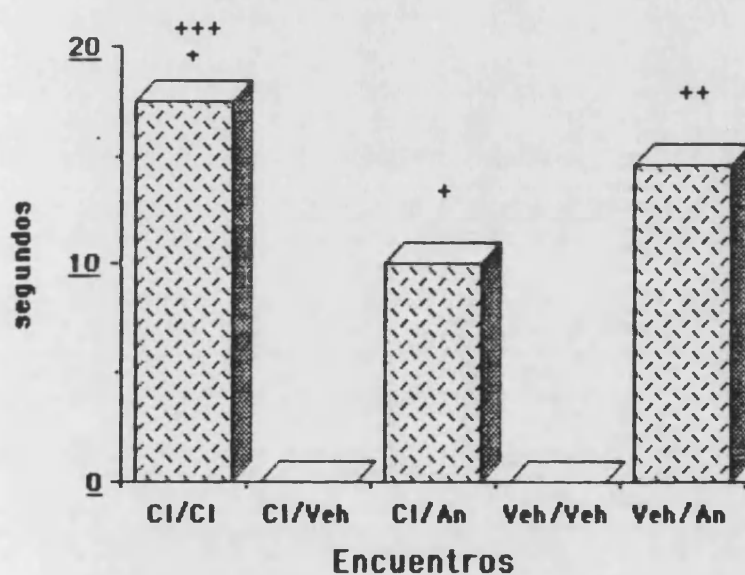
+ En los encuentros con oponentes anósmicos, los ratones tratados con CI/680 (CI/An) dedicaron menor tiempo al cuidado corporal que los ratones tratados con vehículo (Veh/An) ( $p < 0.05$ )

++ Los ratones tratados con vehículo dedicaron menor tiempo al cuidado corporal en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) ( $p < 0.02$ ).



### 5.2.1.2.-ESCARBAR

**Gráfica II-2.** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a escarbar en los diferentes tipos de encuentros.



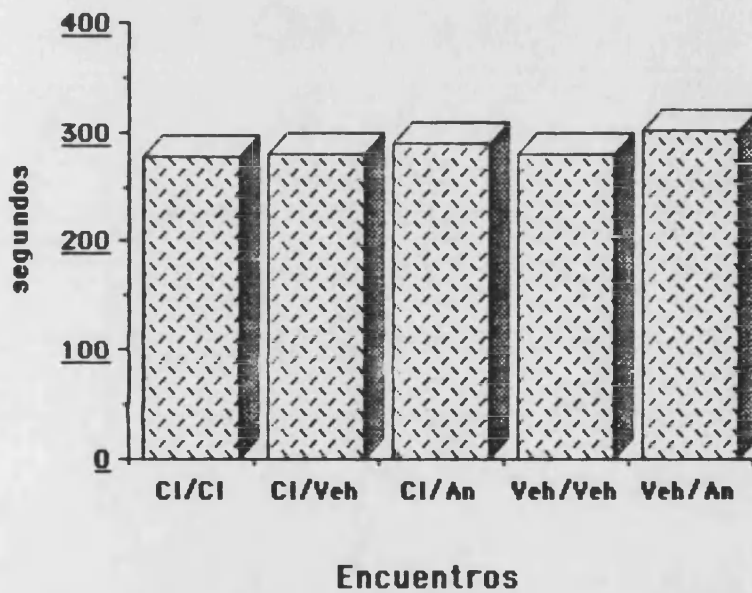
+ Los ratones tratados con CI-680 pasaron mayor tiempo escarbando en los encuentros con oponentes CI (CI/CI) y anósmicos (CI/An) que en los encuentros con oponentes vehículo (CI/Veh) ( $p < 0.002$ ).

++ Los ratones tratados con vehículo pasaron mayor tiempo escarbando en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) que en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.002$ ).

+++ Los ratones tratados con CI-680 dedicaron mayor tiempo a escarbar en encuentros con oponentes CI (CI/CI) del que dedicaron los tratados con vehículo en encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.002$ ).

### 5.2.1.3.-EXPLORACION NO SOCIAL

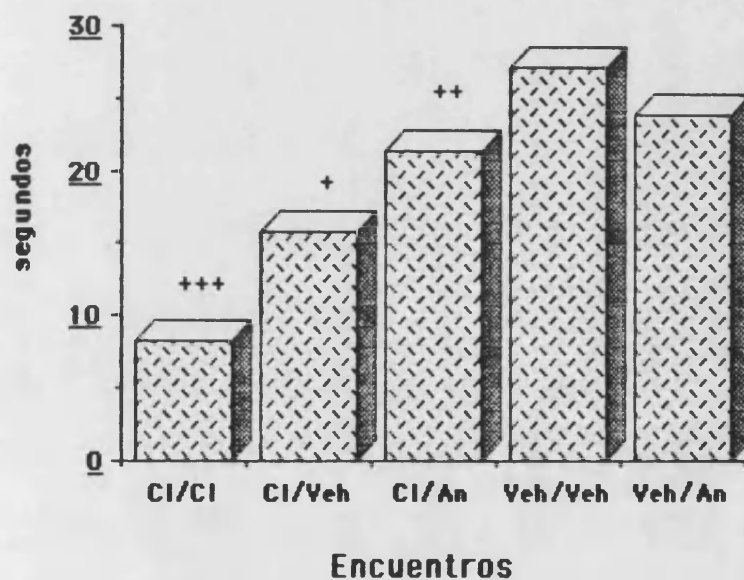
Gráfica II-3.: Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a exploración no social en los diferentes tipos de encuentros.



No existio ninguna diferencia entre los diferentes tipos de encuentros.

#### 5.2.1.4.-EXPLORACION DESDE UNA DISTANCIA

**Grafica II-4:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a exploración desde una distancia en los diferentes tipos de encuentros.



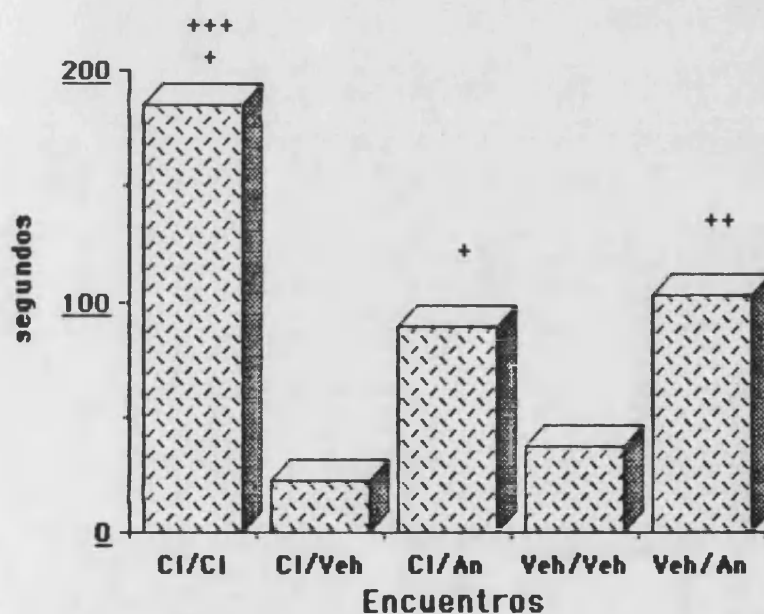
+ Los ratones tratados con CI-680 exploraron más desde una distancia a los oponentes vehículo (CI/Veh) que a los oponentes CI (CI/CI) ( $p < 0.05$ ).

++ Los ratones tratados con CI-680 exploraron más desde una distancia a los oponentes anósmicos (CI/An) que a los oponentes CI (CI/CI) ( $p < 0.02$ ).

+++ Los ratones tratados con CI-680 se exploraron menos desde una distancia (CI/CI) que los tratados con vehículo (Veh/veh) ( $p < 0.002$ ).

### 5.2.1.5.-INVESTIGACION SOCIAL

**Gráfica II-5:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a investigación social en los diferentes tipos de encuentros.



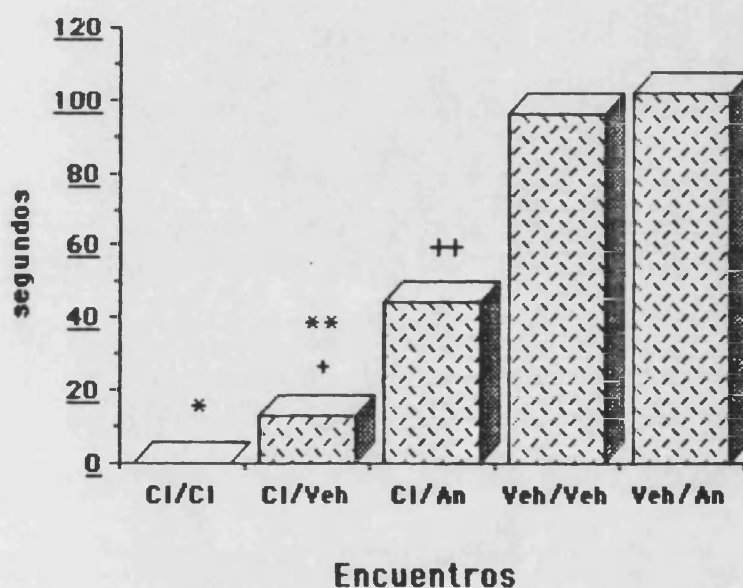
+ Los ratones tratados con CI-680 investigaron más socialmente a los oponentes CI (CI/CI) y anósmicos (CI/An) que a los oponentes vehículo (CI/Veh) ( $p < 0.02$ ).

++ Los ratones tratados con vehículo investigaron más socialmente a los oponentes anósmicos (Veh/An) que a los oponentes vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.02$ ).

+++ Los ratones tratados con CI-680 (CI/CI) se investigaron más socialmente que los tratados con vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.002$ ).

### 5.2.1.6.-AMENAZA

**Gráfica II-6:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a Amenaza en los diferentes tipos de encuentros.



+ Los ratones tratados con CI-680 amenazaron más a los oponentes vehículo (CI/Veh) que a los oponentes CI (CI/CI), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ).

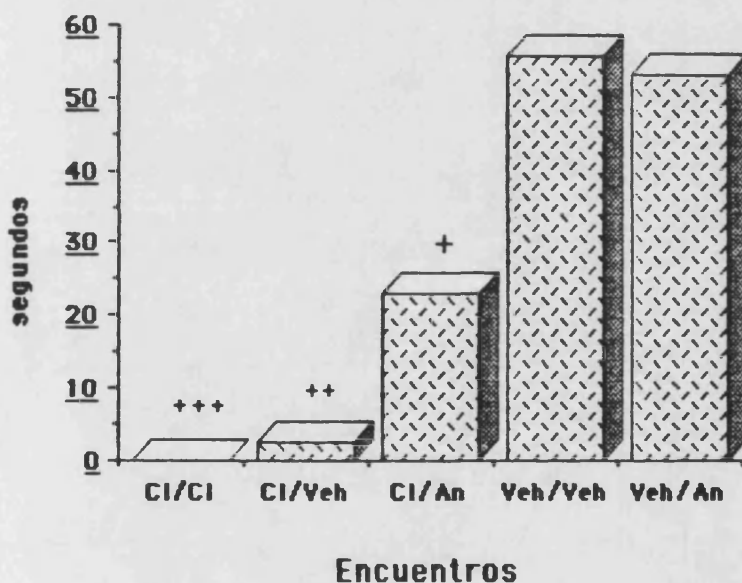
++ Los ratones tratados con CI-680 amenazaron más a los oponentes anósmicos (CI/An) que a los oponentes CI (CI/CI) ( $p < 0.02$ ).

\* Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor amenaza entre sí (CI/CI) en comparación con la que mostraron los ratones tratados con vehículo entre sí (Veh/Veh) ( $p < 0.002$ ).

\*\* En los encuentros con oponentes vehículo, los ratones tratados con CI-680 (CI/Veh) amenazaron menos que los ratones tratados con vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.02$ ).

### 5.2.1.7.-ATAQUE

**Gráfico II-7.:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a Ataque en los diferentes tipos de encuentros.



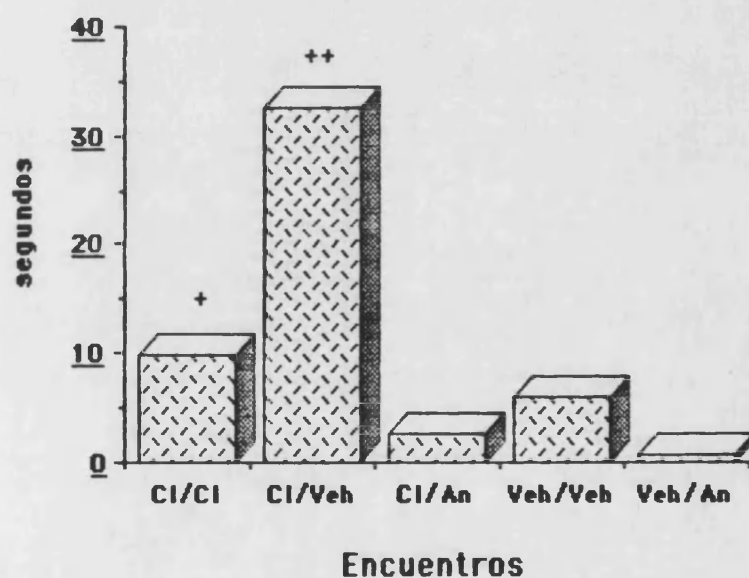
+ Los ratones tratados con CI-680 atacaron más a los oponentes anósmicos (CI/An) que a los oponentes CI (CI/CI), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ).

++ En los encuentros con oponentes vehículo, los ratones tratados con CI-680 (CI/Veh) atacaron menos que los ratones tratados con vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.002$ ).

+++ Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor ataque entre sí (CI/CI) en comparación con el que mostraron los ratones tratados con vehículo (Veh/Veh) ( $p < 0.002$ ).

### 5.2.1.8.-EVITACION / HUIDA

**Gráfica II-8.** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a Evitación /Huida en los diferentes tipos de encuentros.

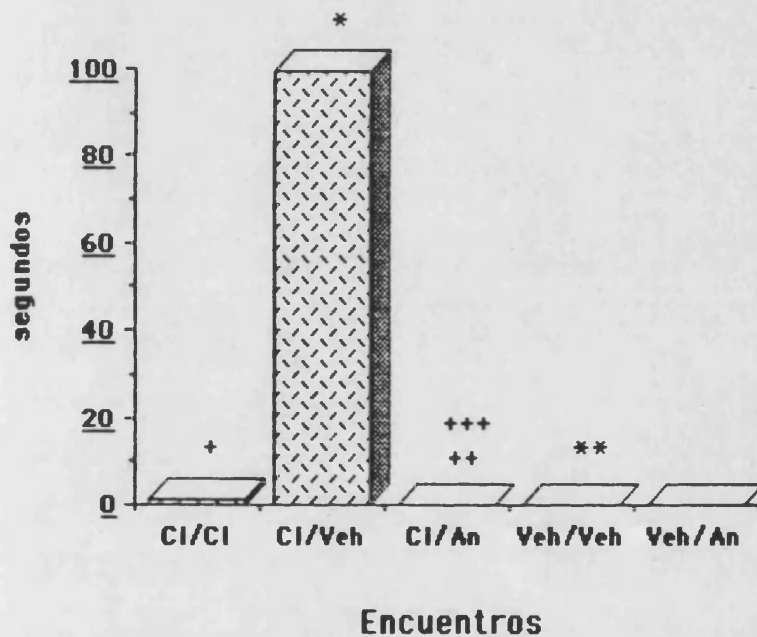


+ Los ratones tratados con CI-680 mostraron mayor evitación y huida en los encuentros con oponentes CI (CI/CI) que en los encuentros con oponentes anósmicos (CI/An) ( $p < 0.05$ ).

++ Los ratones tratados con CI-680 mostraron mayor evitación y huida en los encuentros con oponentes vehículo (CI/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (CI/An) ( $p < 0.02$ ).

### 5.2.1.9.-DEFENSA / SUMISION

**Gráfico II-9:** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a defensa/Sumisión en los diferentes tipos de encuentros.



+ Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes CI (CI/CI) que en los encuentros con oponentes vehículo (CI/Veh) ( $p < 0.02$ ).

++ Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes anósmicos (CI/An) que en los encuentros con oponentes vehículo (CI/Veh) ( $p < 0.002$ ).

+++ Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes anósmicos (CI/An) que en los encuentros con oponentes CI (CI/CI), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ).

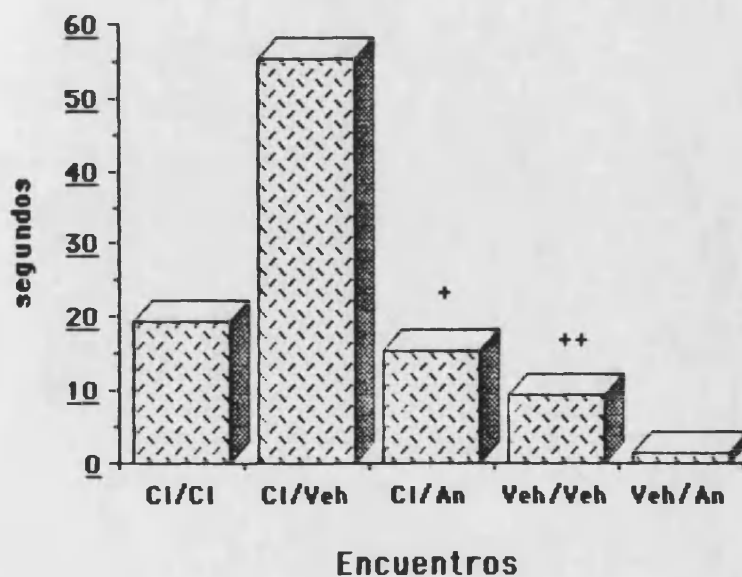


\* En los encuentros con oponentes vehículo, los ratones tratados con CI-680 (CI/Veh) mostraron mayor defensa y sumisión que los ratones tratados con vehículo (Veh-Veh) ( $p < 0.02$ ).

\*\* Los ratones tratados con vehículo mostraron mayor defensa y sumisión en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ).

#### 5.2.1.10.-INMOVILIDAD

**Gráfica II-10.** Medianas del tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo dedicaron a Inmovilidad en los diferentes tipos de encuentros.



+ En los encuentros con oponentes anósmicos, los ratones tratados con CI-680 (CI/An) mostraron mayor inmovilidad que los ratones tratados con vehículo (Veh-An), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p < 0.10$ ).

++ Los ratones tratados con vehículo mostraron mayor inmovilidad en los encuentros con oponentes vehículo (Veh/Veh) que en los encuentros con oponentes anósmicos (Veh/An) ( $p < 0.02$ ).

#### **5.2.1.11.- SEXUAL**

No se observó conducta sexual en ningún tipo de encuentro.

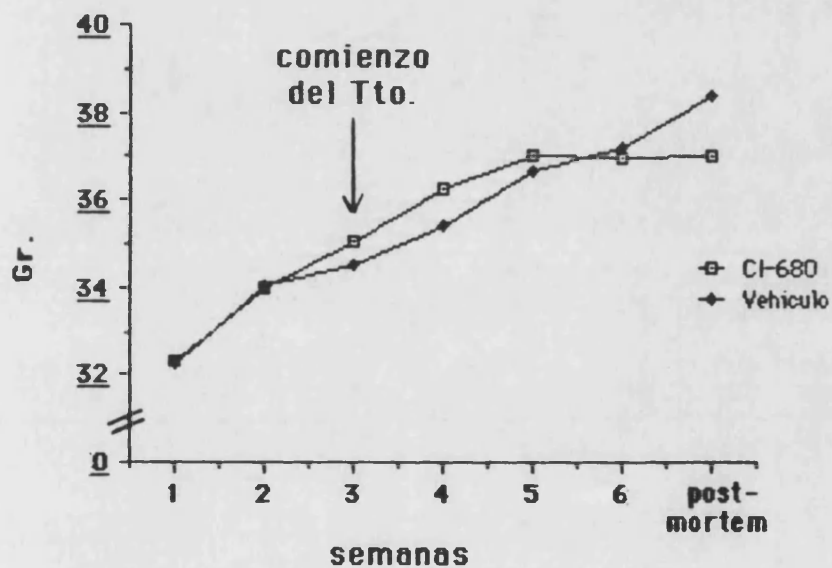
### 5.2.2- PESO CORPORAL

Como puede verse en la gráfica II-11., el peso corporal de los ratones tratados con vehículo aumentó progresivamente a lo largo de todo el experimento. Y el peso corporal de los tratados con CI-680 aumentó progresivamente hasta la 5ª semana, a partir de la cual se mantuvo constante. La diferencia entre el peso corporal postmortem de los ratones tratados con CI-680 y de los tratados con vehículo fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$  para una prueba bilateral).

**Tabla II-3:** Peso corporal medio (con desviación típica) de los ratones tratados con CI-680 y de los tratados con vehículo, a lo largo del experimento.

Sem. Tto.	1 Sem.	2 Sem.	3 Sem.	4 Sem.	5 Sem.	6 Sem.	Post- mortem
CI-680	32.33 ±2.27	34.00 ±2.61	35.06 ±2.84	36.26 ±2.81	37.00 ±2.90	36.96 ±2.90	37.03 ±2.98
Vehículo	32.24 ±2.43	34.05 ±2.61	34.54 ±2.74	35.42 ±2.74	36.65 ±2.94	37.23 ±3.01	38.39 ±3.08

**Gráfica II-11:** Peso corporal medio de los ratones tratados con CI-680 y de los tratados con vehículo, a lo largo del experimento



### 5.2.3.--PESO DE ORGANOS SEXUALES ACCESORIOS

En la tabla II-5 se muestran los pesos de los órganos estudiados.

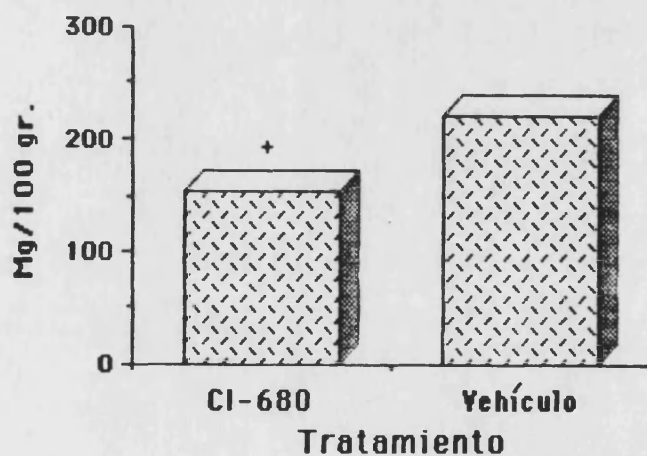
Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor peso de la glándula prepuccial derecha ( con y sin sebo ) y de la vesícula seminal derecha ( con y sin fluido ) que los tratados con vehículo, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas.

**Tabla II-4:** Peso relativo ( mg/100 gr. de peso corporal ) de los órganos de los ratones tratados con CI-680 y de los tratados con vehículo.

Organos Tratamiento	Glándula Prepucial derecha.	Glándula Prepucial derecha sin sebo.	Vesícula Seminal derecha.	Vesícula Seminal derecha sin fluido.
CI-680	152.49 ± 48.12	87.53 ± 27.76	250.92 ± 73.84	128.09 ± 28.93
Vehículo	220.21 ± 51.72	145.26 ± 40.08	432.45 ± 58.36	173.55 ± 33.37

### 5.2.3.1.-Glándula prepucial derecha

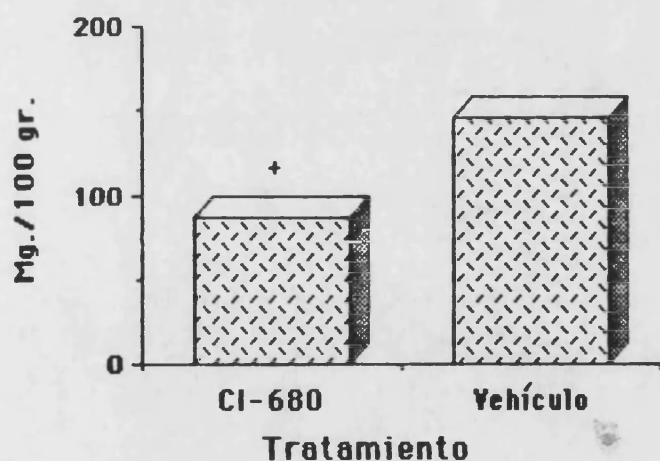
**Gráfica II-12:** Peso relativo medio de la glándula prepucial derecha de los ratones tratados con CI-680 y de los ratones tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la glándula prepucial derecha de los ratones tratados con CI-680 fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).

### 5.2.3.2.-Glándula prepucial derecha sin sebo

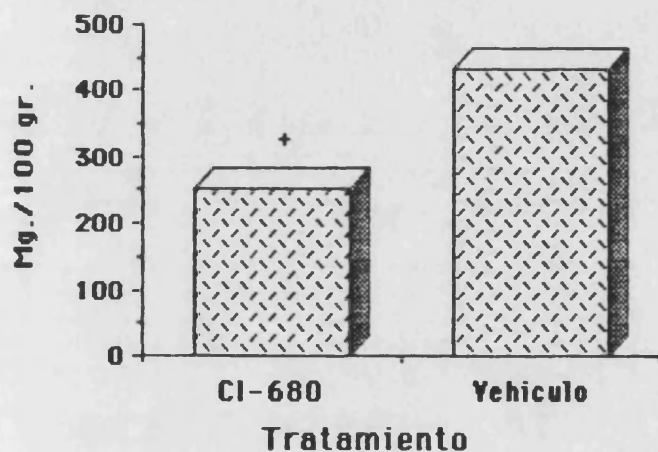
**Grafica II-13:** Peso relativo medio de la glándula prepucial derecha sin sebo de los ratones tratados con CI-680 y de los ratones tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la glándula prepucial derecha sin sebo de los ratones tratados con CI-680 fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).

### 5.2.3.3.-Vesícula seminal derecha

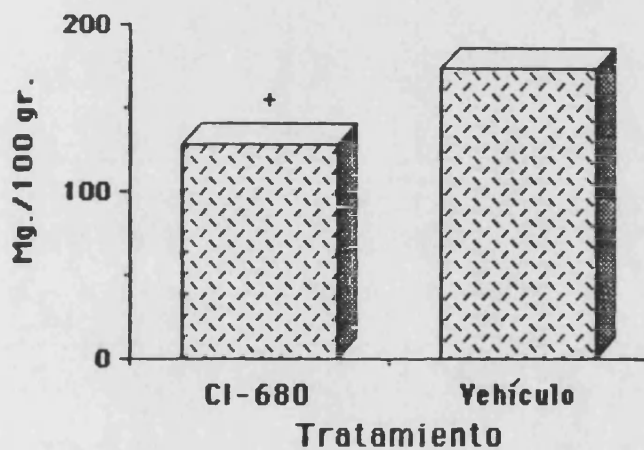
**Gráfica II-14:** Peso relativo medio de la vesícula seminal derecha de los ratones tratados con CI-680 y de los ratones tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la vesícula seminal derecha de los ratones tratados con CI-680 fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).

#### 5.2.3.4.-Vesícula seminal derecha sin fluido

**Gráfica II-15:** Peso relativo medio de la vesícula seminal derecha sin fluido de los ratones tratados con CI-680 y de los ratones tratados con vehículo.



+ El peso relativo medio de la vesícula seminal derecha sin fluido de los ratones tratados con CI-680 fue menor que el de los tratados con vehículo ( $p < 0.001$  para una prueba bilateral).



### 5.3.- DISCUSION

#### 5.3.1.-Acción del CI-680 sobre la agresión propiamente dicha

Como se mostró en el punto 5.2.1., los ratones tratados con CI-680 mostraron menor nivel de agresión que los tratados con vehículo, independientemente del tipo de oponente con el que fueron confrontados (véase gráfica II-6 en 5.2.1.6. y II-7 en 5.2.1.7.). Estos resultados sugieren que dicho antiestrógeno actúa a nivel central reduciendo la motivación agresiva y coinciden con la literatura ( Brain et al 1980; Brain 1981a ).

Por otro lado, los ratones tratados con CI-680 mostraron menor nivel de agresión en encuentros con oponentes CI que con oponentes vehículo y anósmicos, sugiriendo que el CI-680 también actúa sobre los mecanismos periféricos involucrados en la agresión entre-machos (feromonas promotoras de la agresión). Apoya esta suposición el que los ratones tratados con CI-680 tuvieron menor peso de la glándula prepuccial derecha con y sin sebo que los tratados con vehículo.

En resumen, el antiestrógeno CI-680, posiblemente, disminuye la agresión entre-machos, en ratones, reduciendo a nivel central la motivación agresiva y a nivel periférico la producción de feromonas promotoras de la agresión.

### **5.3.2.- Influencia del tipo de oponente sobre la conducta mostrada en los encuentros agresivos.**

Al igual que en el experimento I, el tipo de oponente influyó en la conducta mostrada por los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo en los encuentros agresivos.

#### **5.3.2.1.- Por los ratones tratados con CI-680**

Tal como se vió en el punto 5.2.1., los ratones tratados con CI-680 dedicaron menor tiempo a escarbar (véase gráfico II-2 en 5.2.1.2.) e investigación social (véase gráfica II-5 en 4.2.1.5.) con oponentes vehículo que con oponentes CI o anósmicos. También mostraron tendencia hacia una mayor inmovilidad (véase gráfico II-10 en 4.2.1.10) con oponentes vehículo que con oponentes anósmicos. Estas diferencias se atribuyen a que el oponente vehículo es el que más ataca.

Además, los ratones tratados con CI-680 mostraron mayor exploración desde una distancia (véase gráfica II-4 en 5.2.1.4.) hacia oponentes anósmicos y vehículo que hacia oponentes CI. La diferencia entre el oponente CI y el vehículo es fácil de explicar ya que este último ataca más, pero la diferencia entre CI y anósmico es de difícil interpretación.

Como ya se ha comentado en el apartado 5.3.1., los ratones tratados con CI-680 mostraron menor nivel de agresión (amenaza y ataque) ante oponentes CI que ante oponentes vehículo y anósmicos (véase gráfica II-6 en 5.2.1.6. y gráfica II-7 en 5.2.1.7.). Los ratones tratados con CI-680 mostraron menor evitación y defensa (véase gráfica II-8 en 5.2.1.8. y gráfica II-9 en 5.2.1.9.) con oponentes anósmicos que con oponentes CI y

vehículo. Ello es lógico ya que al no atacar el oponente anósmico no elicitaba estas conductas. Además, los ratones tratados con CI-680 mostraron mayor defensa con oponentes vehículo que con oponentes CI. Posiblemente sea debido a que reciben menor nivel de agresión de los oponentes CI. El mayor nivel de defensa y evitación se observó en los encuentros con oponentes vehículo y se atribuye a que estos oponentes son los que más atacan.

### **5.3.2.2.-- Por los ratones tratados con Vehículo**

La variación en la conducta mostrada por los ratones tratados con vehículo, en función del tipo de oponente, es del todo lógica, ya que mostraron mayor cuidado corporal (véase gráfica II-1 en 5.2.1.1.), escarbar (véase gráfica II-2 en 5.2.1.2.), e investigación social (véase gráfica II-5 en 5.2.1.5.) y menor inmovilidad (véase gráfica II-10 en 5.2.1.1.0) con oponentes anósmicos que con oponentes vehículo. Estas diferencias se atribuyen a que el oponente anósmico no ataca.

Existió una tendencia hacia una mayor defensa y evitación (véase gráfica II-8 en 5.2.1.8 y gráfica II-9 en 5.2.1.9.) en encuentros con oponentes vehículo, pero en general, el nivel de estas categorías fue muy bajo, posiblemente por el alto nivel de luchas que tuvieron lugar entre los ratones tratados con vehículo.

### 5.3.3.--Comparación entre la conducta mostrada por los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo.

Las mayores diferencias entre los ratones tratados con CI-680 y los tratados con vehículo correspondieron a las categorías agresivas.

#### En encuentros con oponentes anósmicos,

CI-----anósmico	(CI/An)
vehículo----anósmico	(Veh/An)

los ratones tratados con CI-680 dedicaron menor tiempo al cuidado corporal (vease gráfica II-1 en 5.2.1.1.), amenaza y ataque (véase gráfica II-6 en 5.2.1.6 y gráfica II-7 en 5.2.1.7.) y mayor tiempo a inmovilidad (véase gráfica II-10 en 5.2.1.10.) que los tratados con vehículo. Si bien la diferencia solamente fue estadísticamente significativa con respecto al cuidado corporal.

#### En los encuentros con oponentes vehículo

CI-----vehículo	(CI/Veh)
Vehículo----vehículo	(Veh/Veh)

los ratones tratados con CI-680 mostraron menor nivel de agresión (amenaza y ataque) (véase gráfica II-6 en 5.2.1.6. y gráfica II-7 en 5.2.1.7.) que los tratados con vehículo. Además, mostraron mayor nivel de evitación y defensa (véase gráfica II-8 en 5.2.1.8. y gráfica II-9 en 5.2.1.9.) que los tratados con vehículo. Estas últimas diferencias se atribuyen a que los

ratones tratados con CI-680 fueron más atacados por los oponentes vehículo que ellos atacaron, mientras que los tratados con vehículo mostraron muchas luchas entre sí.

Y comparando los siguientes tipos de encuentros agresivos:

CI-----CI	(CI/CI)
Vehículo-----vehículo	(Veh/Veh)

Los ratones tratados con CI-680 mostraron, entre sí, menor amenaza y ataque, (véase gráfico II-6 en 5.2.1.6. y II-7 en 5.2.1.7). También dedicaron mayor tiempo a Escarbar (véase gráfico II-2 en 5.2.1.2.) y a investigación social (vease II-5 en 5.2.1.5.) y menor tiempo a exploración desde una distancia (vease II-4 en 5.2.1.4.) en comparación con el que dedicaron los ratones tratados con vehículo. Estas últimas diferencias se atribuyen a las primeras (amenaza y ataque).

#### **5.3.4.- El peso corporal**

La disminución del peso corporal obtenida tras el tratamiento con CI-680 coincide con trabajos previos. ( Brain 1981a)

#### **5.3.5.- El peso de los órganos sexuales accesorios**

La disminución en el peso de la vesícula seminal y la glándula prepucial tras el tratamiento con CI-680 coincide con trabajos previos (Brain 1981a), en los que el CI-680 contrarrestó la habilidad de la testosterona para mantener los pesos de tales órganos sexuales accesorios, en ratones macho castrados. Estos resultados informan de que el CI-680 tiene un cierto efecto antiandrogénico a nivel periférico sobre los órganos sexuales accesorios dependientes de los andrógenos. El 17-B estradiol también actúa antiandrogénicamente sobre la glándula prepucial en ratones macho ( Brain y Homady 1985c).

## 6.-DISCUSION GENERAL

### 6.1- Utilización de diferentes tipos de oponentes, en el estudio del efecto de antihormonas sobre la agresión.

La utilización en los test de agresión de diferentes tipos de oponentes nos ha permitido obtener mayor información referente a la acción de las antihormonas estudiadas (acetato de ciproterona y CI-680) sobre los mecanismos involucrados en la agresión entre-machos.

Los resultados que hemos obtenido con el antiandrógeno acetato de ciproterona coinciden con los resultados, aparentemente contradictorios, obtenidos en la literatura. En nuestro experimento, hemos obtenido desde una reducción de la agresión entre-machos, tras el tratamiento con el acetato de ciproterona, hasta un cierto aumento. Los resultados, en un sentido o en otro, han dependido exclusivamente del tipo de oponente utilizado.

En los encuentros con oponentes tratados con la antihormona, el Acetato de ciproterona redujo la agresión, y coincide con aquellas investigaciones que han utilizado el mismo tipo de oponente (Kurischko y Dettel 1977; Dettel y Kurischko 1978; Matte y Fabian 1978; Martinez et al. 1986), a excepción del experimento realizado por Edwards (1970).

En los encuentros con oponentes vehículo, el Acetato de ciproterona no alteró la agresión, coincidiendo con aquellas investigaciones que informan que este antiandrógeno no reduce la motivación agresiva (Brain et al 1974; Brain y Bowden 1978; 1979; Clark y Nowell 1979; Brain 1981).

Y en los encuentros con oponentes anósmicos, el acetato de ciproterona aumentó la motivación agresiva, coincidiendo con los autores que atribuyen al AC una acción androgénica a nivel central (Edwards 1970; Hall y Luttge 1975; Brain y Poole 1975; Poole y Brain 1975; Brain et al 1976; Brain y Bowden 1978; 1979; Brain 1981; Prasad y Sheard 1981 ).

De tal manera, que si hubieramos utilizado un solo tipo de oponente en los encuentros agresivos, la información obtenida sobre el efecto del acetato de ciproterona en la agresión entre-machos hubiera estado en función del tipo de oponente.

La utilización de diferentes tipos de oponentes, también, nos ha suministrado información adicional sobre el efecto del antiestrógeno CI-680 en la agresión entre-machos.

Por un lado, en los encuentros con oponentes vehículo, este antiestrógeno redujo la motivación agresiva. Sin embargo, en los encuentros con oponentes anósmicos, esta reducción no llegó a ser significativa, a diferencia de trabajos previos ( Brain 1981a ; Brain et al. 1980

Además, la utilización de oponente tratado con la antihormona (CI-680), nos informa que el CI-680 también actúa sobre los mecanismos periféricos, posiblemente reduciendo la producción de las feromonas promotoras de la agresión. Apoya esta sugerencia el que los ratones tratados con CI-680 mostraron una disminución del peso de la glándula prepucial.



En resumen, nuestros resultados informan de la importancia que el tipo de oponente tiene en el estudio del efecto de las antihormonas sobre la agresión entre-machos. Debido a que en esta conducta están implicados tanto mecanismos centrales como periféricos, puede existir confusión a la hora de interpretar los resultados. Un efecto sobre los mecanismos periféricos puede ser interpretado, erróneamente, como un efecto sobre la motivación (Brain 1984 b).

#### 6.2.-Acción del AC y del CI-680 sobre la agresión entre-machos

Nuestros resultados sugieren que el antiestrógeno CI-680 actúa antiestrogénicamente, a nivel central, bloqueando los mecanismos involucrados en la motivación agresiva, y también sugieren, que actúa antiandrogénicamente, a nivel periférico, sobre la producción de las feromonas promotoras de agresión.

Con respecto al antiandrógeno acetato de ciproterona, nuestros resultados sugieren que no bloquea, a nivel central, los mecanismos implicados en la motivación agresiva, y que, a nivel periférico, actúa antiandrogénicamente reduciendo la producción de feromonas promotoras de agresión.

### **6.3.- Cepa estudiada**

Puesto que el tratamiento con un antiandrógeno no fue efectivo en reducir la motivación agresiva, mientras que el tratamiento con un antiestrógeno sí lo fue, consideramos que en la cepa de ratón estudiada (DF1), los andrógenos median la motivación agresiva tras su aromatización a estrógenos. Esta información se suma a la obtenida por Simon y Whalen (1986), en lo referente a los mecanismos por los que los andrógenos activan la motivación agresiva. Consideramos que la cepa DF1 es sensible al sistema estrógeno.

Sin embargo, nos resulta difícil interpretar el efecto aminorador del acetato de ciproterona sobre la motivación agresiva, y que, como se ha reseñado en 3.1., coincide con la literatura.

### **6.4.-Análisis etofarmacológico de los tests de agresión.**

El análisis etofarmacológico empleado en la presente investigación para evaluar la conducta mostrada por los animales durante los encuentros agresivos, nos ofrece una información bastante completa, ya que nos permite obtener información, no solo de las categorías propiamente agresivas (amenaza y ataque), sino también sobre la actividad total del animal. Consideramos que el haber empleado este análisis etofarmacológico nos ha permitido observar como la conducta mostrada por el animal experimental está influida por la del oponente. Esta observación coincide con la obtenida por Brain et al. (1981), si bien estos autores solamente estudiaron las categorías agresivas y consideran que es difícil extrapolar los resultados obtenidos en tests de agresión que han empleado diferentes tipos de oponentes.

De los tres tipos de oponente utilizados (1-tratado con la antihormona; 2-tratado con vehículo y 3- anósmico), el oponente anósmico, (al no atacar) es el que ha propiciado mayores diferencias en la conducta mostrada por los animales, (exceptuando las categorías propiamente agresivas). Hemos observado que, en general, en encuentros con oponentes anósmicos, tanto los animales tratados con las antihormonas como los tratados con vehículo dedicaron mayor tiempo al Cuidado corporal, Escarbar, e Investigación social, y menor tiempo a Exploración desde una distancia, Evitación/Huida, Defensa/sumisión e Inmovilidad.

Estas diferencias se explican en función de que, al no atacar el oponente anósmico, permite realizar actividades no sociales. Además, al no inducir tanto miedo, son los menos explorados desde una distancia y los más investigados socialmente. Y no elicitan evitación y defensa ya que éstas categorías dependen del ataque recibido. Finalmente, la menor inmovilidad mostrada con oponentes anósmicos también es debido a que no atacan, ya que hemos observado que esta categoría está directamente relacionada con el ataque recibido.

Hasta muy recientemente en el estudio de la agresión solamente se evaluaban los parámetros propiamente agresivos, tales como tiempo de latencia al primer ataque, número de ataques, tiempo acumulado de ataque, número de luchas, etc. En la actualidad, se promueve la utilización de análisis etológicos y se intenta aumentar la congruencia metodológica en el estudio de la agresión entre-machos (Poshivalov 1981; Simon et al. 1983; Miczek 1983). Además, se preconiza la necesidad de la integración entre las distintas disciplinas que estudian la agresión (Simon 1983).

## **CONCLUSIONES**

1- El acetato de ciproterona disminuye la agresión entre-machos, en ratones, actuando sobre los mecanismos periféricos involucrados en dicha conducta, reduciendo la producción de las feromonas promotoras de agresión.

2- El antiandrogéno acetato de ciproterona no reduce, a nivel central, la motivación agresiva (agresión entre-machos inducida por aislamiento), en ratones macho de la cepa OF1. Por el contrario, nuestros resultados hacen suponer que este antiandrógeno tiene un cierto efecto androgénico, aumentando tal motivación.

3- El acetato de ciproterona actúa antiandrogénicamente, a nivel periférico, reduciendo los pesos de órganos dependientes de los andrógenos: vesícula seminal y glándula prepucial.

4-Consideramos que el acetato de ciproterona es capaz de bloquear, a nivel periférico, la acción estimuladora de los andrógenos sobre los órganos sexuales accesorios. Y que, a nivel central, no es capaz de bloquear la acción estimuladora de los metabolitos estrogénicos sobre la motivación agresiva.

5- El Acetato de ciproterona impide el normal aumento del peso corporal, probablemente por un efecto antianabólico.

6- El antiestrógeno CI-680 actúa, a nivel central, reduciendo la motivación agresiva (agresión entre-machos, inducida por aislamiento), en ratones macho.

7.-El antiestrógeno CI-680 también actúa, a nivel periférico, sobre los mecanismos implicados en la agresión entre-machos, posiblemente reduciendo la producción de las feromonas promotoras de tal agresión.

8- El CI-680 reduce los pesos de órganos sexuales accesorios dependientes de los andrógenos: vesícula seminal y glándula prepucial, lo que sugiere una acción antiandrogénica.

9- El CI-680 disminuye el peso corporal.

10-El análisis etofarmacológico ofrece información bastante completa sobre la conducta mostrada por los ratones durante los encuentros agresivos y revela que gran parte de la conducta mostrada por el animal experimental está en función de la exhibida por el oponente.

11- Creemos necesaria la utilización de más de un tipo de oponente, en los tests de agresión, para obtener una completa información sobre el efecto de las antihormonas en la agresión.

---

**BIBLIOGRAFIA**

---

## BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, D. B. (1983) Hormone-brain interactions and their influence on agonistic behavior. En: Hormones and aggressive behavior. Edited by Bruce B. Svare. Plenum Press New York and London.
- ALBERTS, J. R., and GALEF, B. G., (1971) Acute anosmia in the rat: a behavioral test of a peripherally-induced olfactory deficit . Physiology and Behavior 6, 619-621.
- ARNOLD, A. P. and BREEDLOVE, S. M. (1985) Organizational and activational effects of sex steroids on brain and Behavior: A reanalysis. Hormones and Behavior 19: 469-498.
- BARFIELD, R. J. (1984) Reproductive hormones and aggressive behavior. In: Biological Perspectives on Aggression Pags. 105-134. Ed. by Alan R. Liss.
- BARKLEY, M.S. and GOLDMAN, B.D. (1977) The effects of castration and silastic implants of testosterone on intermale aggression in the mouse. Hormones and Behavior, 9: 32-48.
- BAUM, M. J. and YREEBURG, J. T. M. (1973) Copulation in castrated male rats following combined treatment with estradiol and dihydrotestosterone. Science 182, 283-285.
- BEACH F.A. and WESTBROOK, W.H. (1968) Morphological and behavioural effects of an "antiandrogen" in male rats. Journal of Endocrinology: 42: 379-382
- BEEMAN E. (1947) The effect of male hormone on aggressive behavior in mice. Physiological Zoology 20: 373.
- BENTON D. (1981) The extrapolation from animals to man: the example of testosterone and aggression. En: Multidisciplinary approaches to aggression research. Edited by P.F. Brain and D. Benton. Elsevier/North-Holland Biomedical Press.

- BERKOWITZ, L. (1981) The concept of aggression. In: Multidisciplinary approaches to Aggression Research. Edited by P. F. Brain and D. Benton. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Chapter 1.
- BEYER, C; MARALI, G.; NAFTOLIN, F.; LARSSON, K. and PEREZ-PALACIOS, G. (1976) Effects of some antiestrogens and aromatase inhibitors on androgen induced sexual behavior in castrated male rats. Hormones and Behavior, 7: 353-363.
- BLOCH, J. G. and DAVIS, M. J. (1966) Antiandrogen implanted in Brain stimulates male reproductive system. Science 155: 593-595.
- BOOTH, J. E. (1978) Effects of the aromatization inhibitor androst-4-ene-3, 6,17-trione on sexual differentiation induced by testosterone in the neonatally castrated rat. Journal of Endocrinology: 79:69-76.
- BOWDEN, N. J. and BRAIN, P. F. (1976) Maintenance of inter-male fighting in castrated "aggressive mice" by sex steroids: a dose-response study. Journal of Endocrinology 71, 90 P.-91 P.
- BOWDEN, N.J. and BRAIN, P.F. (1978) Blockade of testosterone-maintained intermale fighting in albino laboratory mice by an aromatization inhibitor. Physiology and Behavior 20(5): 543-546.
- BRAIN, P. F. (1975) What does individual housing mean to a mouse? Life Sciences. 16: 187-200.
- BRAIN, P. F. (1979) Steroidal influences on aggressiveness. In: Biological psychiatry today. J. Obiols; C. Ballus; E. Gonzalez Monclus and J. Pujol. Amsterdam: Elsevier/North-Holland. Biomedical Press.
- BRAIN, P. F. (1980) Adaptive aspects of hormonal correlates of attack and defence in laboratory mice : A study in ethobiology. In: Adaptive Capabilities of the Nervous System: Recent Progress in Brain Research, Vol. 53, edited by P. S. McConnell et al., pp. 391-414, Elsevier/North-Holland, Amsterdam.



- BRAIN, P. F. (1981a) Diverse action of hormones on "aggression" in animals and man. In: Aggression and violence: A psychobiological and clinical approach. Proc. of the first Saint Vincent Special Conference, editors: I. Valzelli/ I. Morgan. Istituto di Recerche farmacologiche "Mario Negri". Milan, Italia.
- BRAIN, P. F. (1981b) Hormones and aggression in infra-human vertebrates. In P. F. Brain and D. Benton (Eds.), The biology of aggression. Alphen an den Rijn, Netherlands: Sythoff and Noordhoff. International Publishers.
- BRAIN, P. F. (1981c) Differentiating types of attack and defense in rodents. In: Multidisciplinary approaches to aggression research. Edited by P. F. Brain and D. Benton. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Chapter 5.
- BRAIN, P. F. (1983) Pituitary-gonadal influences on intermale aggressive behavior. In: B.B. Svare (Ed.), Hormones and Aggressive Behavior, 3-25, Plenum, New York.
- BRAIN, P. F. (1984a) Biological explanations of human aggression and the resulting therapies offered by such approaches: a critical evaluation. In: Advances in the study of Aggression. Vol. 1. By Academic Preess.
- BRAIN, P. F. (1984b) Comments on laboratory-based "aggression" tests. Animal Behaviour, 32: 4-5.
- BRAIN, P. F. and BENTON, D. (1979) The interpretation of physiological correlates of differential housing in laboratory rats. Life Sciences, 24: 99-116.
- BRAIN, P. F. and BENTON, D. (1983) Conditions of housing, hormones and aggressive behavior. In: B.B. Svare (Ed.), Hormones and Aggressive Behavior, pp. 349-372, Plenum, New York.
- BRAIN, P. F. and BOWDEN, N. J. (1977) Further studies on sex steroid actions on intermale-type fighting in gonadectomized "aggressive" male and neonatally androgenized female TO strain mice. Journal of Endocrinology 72, 40.

- BRAIN P. F. and BOWDEN N. J. (1978) Studies of the blockade of testosterone or oestradiol-17 $\beta$ - maintained fighting in castrated aggressive mice. Endocrinology; 37p-38p.
- BRAIN,P.F. and BOWDEN,N.J. (1979) Sex steroid control of intermale fighting in mice.; Current Developments in Psychopharmacology 5: 403-465.; W.B. Essman and L. Valzelli (Eds.). Spectrum Publications, New York.
- BRAIN, P. F. and GOLDSMITH, J. F. (1975) Influences of a low dose three naturally occurring androgens on intermale fighting in castrated "aggressive" mice. Journal of Endocrinology. 67,50 P-51 P.
- BRAIN, P. F. and HOMADY, M. H. (1985 a) Effects of sex steroids on structure and activity of prepuccial gland in long-term castrated mice: I. Testosterone. IRCS Medical Science,13: 238-239.
- BRAIN, P. F. and HOMADY, H. (1985 b) Effects of sex steroids on structure and activity of the preputial gland in long-term castrated mice: II 5 $\alpha$  dihydortestosterone. IRCS Medical Science, 13: 240-241.
- BRAIN, P. F. and HOMADY, M. H. (1985 c) Effects of sex steroids on structure and activity of the preputial gland in long-term castrated mice: III Oestradiol-17 $\beta$ . IRCS Medical Science, 13: 242-243.
- BRAIN, P. F. and POOLE, A. E. (1974) Some studies on the use of "standard opponents" in intermale aggression testing in 'TT' albino mice. Behaviour, 50, 100-110.
- BRAIN, P. F. and POOLE, A. E. (1975 a) Influences of oestradiol benzoate given alone or in conjunction with dihydrotestosterone on isolation-induced fighting behaviour in castrated TO strain mice. Journal of Endocrinology, 65: 37p-38p.
- BRAIN P. F. and POOLE A. E. (1975 b) Action of neonatally administered cyproterone acetate on masculine behavioural potentialities of male and female TO strain mice. Endocrinology: 3p-4p.

- BRAIN, P. F. and POOLE, A. E. (1976) The role of endocrines in isolation-induced intermale fighting in albino laboratory mice II. Sex steroid influences in aggressive mice. Aggressive Behavior. Vol. 2- pp. 55-76.
- BRAIN P. F. and STANISLAW H. (1982) A reevaluation of the effects of differential housing on physiology and behaviour in male and females mice. Aggressive Behavior 8: 130-132.
- BRAIN, P.F.; BOWDEN, N.J. and KELLEWAY, L.G. (1980) Anti-oestrogenic effects on fighting maintained by testosterone or oestradiol-replacement in castrated mice. Journal of Endocrinology 67:4p.-5p.
- BRAIN, P. F., EVANS, C. M. and POOLE, A. E (1974) Studies on the effects of cyproterone acetate administered in adulthood or in early life on subsequent endocrine function and agonistic behaviour in male albino laboratory mice. Journal of Endocrinology , 61, XLV.
- BRAIN, P. F.; HAUG, M. and KAMIS, A. (1983a) Hormones and different test for Aggression with particular reference to the effects of testosterone metabolites. In: Hormones and Behaviour in higher vertebrates. Ed. by J. Balthazart, E. Prove and R. Gilles. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- BRAIN, P. F.; HOMADY, M. H. and MAINARDI, M. (1983b) Preputial glands, dominance and aggressiveness in mice. Bolletino di Zoologia, 50: 617-621.
- BRAIN, P. F.; PARMIGIANI, S. and CHILDS, G. (1983c) Further studies on "aggression" employing laboratory mice in different situations. Caprara and P. Renzi. Experimental Research on Aggression, Rome.
- BRAIN P.F.; POOLE A.E. and GOLDSMITH J.F. (1975) Influences of a low dose of three naturally occurring androgens on intermale fighting in castrated aggressive mice. Endocrinology, 34p.
- BRAIN, P. F.; BENTON, D.; CHILDS , G. and PARMIGIANI, S. (1981) The effect of the type of opponent in tests of murine aggression. Behavioural Processes 6(4): 319-327.

- BRAIN, P. F., BENTON, D.; J. F. GOLDSMITH and N. J. BOWDEN. (1976) "Influences of cyproterone acetate and ethomoxetryphetol on fighting behaviour and sex accessory weights of castrated testosterone implanted or sham-implanted "aggressive" mice. Journal of Endocrinology, 69: 16p.
- BRAIN, P. F.; HOMADY, M. H.; CASTAÑO, D. and PARMIGIANI, S. (1987) A critical review of the pheromone concept in mammalian behaviour (in press).
- BRONSON, F. H. (1971) Rodent pheromones, Biology of Reproduction, 4: 344.
- BRONSON, F. H. and DESJARDINS, C. (1968) Aggression in adult mice: Modification by neonatal injections of gonadal hormones. Science. 161: 705-706.
- BROWN, R. E. (1985) Effects of social isolation in adulthood on odor preferences and urine-marking in male rats. Behav. Neural Biol., vol. 44, (1): 139-143.
- BRUCE, H. M. (1970) "Pheromones". British Medical Bulletin, 26: 10-13.
- CHAZAL, G.; FAUDON, M.; GOGAN, F. and ROTSZTEIN, W. (1975) Effects of two estradiol antagonists upon estradiol uptake in the rat brain and peripheral tissues. Brain Research, 89, 245-254.
- CHRISTENSEN, L. W. and CLEMENS, L. G. (1974) Intrahypothalamic Implants of Testosterone or Estradiol and Resumption of Masculine Sexual Behavior in Long-term Castrated Male Rats. Endocrinology 95: 984.
- CHRISTENSEN, L. W. and CLEMENS, L. G. (1975) Blockade of testosterone-induced mounting behavior in the male rat with intracranial application of the aromatization inhibitor, androst-1,4,6,-triene-3,17-dione. Endocrinology, 97, 1545-1551.
- CHRISTIE, M. H. and BARFIELD, R. J. (1973) Restoration of social aggression by androgen implanted into brain castrated male rats. American Zoologist. 13: 1267.

- CHRISTIE M. H. and BARFIELD, R. J. (1979) Effects of aromatizable androgens on aggressive behaviour among rats (*Rattus NORVEGICUS*). Journal of Endocrinology, 83(1): 17-26.
- CLARK, C. R. and NOWELL, N. W. (1979a) Binding properties of testosterone receptors in the hypothalamic-preoptic area of the adult male mouse brain. Steroids 33(4): 407-426.
- CLARK, C. R. and NOWELL, N.W. (1979b) The effect of the antiestrogen CI-628 on androgen-induced aggressive behavior in castrated male mice. Hormones and Behavior. 12(3): 205-210.
- CLARK, C. R. and NOWELL, N. V. (1979c) Effect of the antiandrogen cyproterone acetate on neural testosterone binding and on intermale aggressive behaviour in male mice. Journal of Endocrinology: 81(2): 137P-138p.
- CLARK, C. R. and NOWELL, N. W. (1980) The effect of the non-steroidal antiandrogen flutamide on neural receptor binding of testosterone and intermale aggressive behavior in mice. Psychoneuroendocrinology 5(1): 39-45.
- CLARK, J. H.; PECK, E. J. and ANDERSON, J. N. (1974) Oestrogen receptors and antagonism of steroid hormone action. Nature. 251: 446-448.
- CONNOR, J. (1972) Olfactory control of aggressive and sexual behavior in the mouse (*Mus musculus L.*), Psychon. Sci. 27: (1): 1-3.
- COOPER, A. J.; ISMAIL, A. A. A.; PHANJOO, A. L. and LOVE, D. L. (1972) Antiandrogen (cyproterone acetate) therapy in deviant hypersexuality. British Journal of Psychiatry. 120, 59-63.
- DAVIES, T. S. (1974) Cyproterone acetate for male hypersexuality. Journal International Medicine Research, 2, 159-163.
- DORNER. (1983) Hormone-dependent brain development and behaviour. In: Hormones and Behaviour in Higher Vertebrates. Ed. by J. Balthazart, E. Prove and R. Giller Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

- DUYALL, D.; SCHMITT, C. V.; ERPINO, M. J. and RABEDEAU, R. G. (1978) Androgen and concurrent androgen-progesterone maintenance of attack-eliciting characteristics in male mouse urine. Behavioral Biology 22: 343-353.
- EDWARDS, D. A. (1970) Effects of cyproterone acetate on aggressive behaviour and the seminal vesicles of male mice. Journal of Endocrinology, 46: 477-481.
- EDWARDS, D. A. and BURGE K. G. (1971) Estrogenic arousal of aggressive behavior and masculine sexual behavior in male and female mice. Hormones and Behavior 2: 239-245.
- FERGUSON, E. R. and KATZENELLENBOGEN, B. S. (1977) A comparative study of antiestrogen action: temporal patterns of antagonism of estrogen stimulated uterine growth and effects on estrogen receptor levels. Endocrinology 100: 1242-1251.
- FINNEY, HARRY C. and ERPINO, M. J. (1976) Synergistic effect of estradiol benzoate and dihydrotestosterone on aggression in mice. Hormones and Behavior 7(4): 391-400.
- FLANNELLY, K. J.; FLANNELLY, L. and BLANCHARD, R. J. (1984) Adult experience and the expression of aggression: a comparative analysis. In: Biological Perspectives on Aggression, pp. 207-259.
- FLANNELLY, K. J. ; FLANNELLY, L. and PANG, P. (1983) Comparison of procedures used to induce offensive attack in mice. Psychol Rep., vol. 52, pp. 877-878.
- FRISCHKNECHT, H. R.; SIEGFRIED, B. and WASER, P. G. (1985) Postaggression footshock inhibits aggressive behavior in dominant but not in isolated mice. Behavioral Neural Biology, vol. 44, nº. 1, pp. 132-138.
- GANDELMAN, R. (1980) Gonadal Hormones and the induction of intraspecific fighting in mice. Neuroscience and Biobehavioral Reviews vol. 4: pp. 133-140.

- GARATTINI, S. and VALZELLI, L. (1981) Is the isolated animal a possible model for phobia and anxiety? In: Prog. Neuro-Psychopharmacology, vol. 5: 159-165.
- GARATTINI, S.; GIACALONE, E. and VALZELLI, L. (1969) Biochemical changes during isolation-induced aggressiveness in mice. In: Aggressive Behaviour. Ed. by S. Garattini and E. B. Sigg. Excerpta Medica Foundation. Amsterdam.
- GOLDSMITH, J. F.; BRAIN, P. F. and BENTON, D. (1978) Effects of the duration of individual or group housing on behavioural and adrenocortical reactivity in male mice. Physiology and Behavior, 21: 757-760.
- HALL, N. R. and LUTTGE, W. G. (1975) Maintenance of sexual behavior in castrate male S. w. mice using the anti-androgen, cyproterone acetate. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 3: 551-555.
- HAMMOUR H.; GOLDSMITH J.F. and BRAIN P.F. (1982) Effects of sensory communication on development of "isolation-induced" aggression in laboratory mice. Aggressive Behavior 8: 133-136.
- HOMADY, M. H. and BRAIN, P. F. (1982) Effects of marking with preputial gland material on the attack directed towards long-term castrates by isolated males. Aggressive Behavior, 8: 137-140.
- INGERSOLL, D. W. (1986) Latent aggression-promoting properties of mouse bladder urine activated by Heat. Behavioral Neuroscience, vol. 100(5): 783-789.
- INGERSOLL, D. W.; MORLEY, K. T.; BENVENGA, M. and HANDS, C. (1986) An accessory sex gland aggression-promoting chemosignal in male mice. Behavioral Neuroscience, vol. 100. ( 5):. 777-782.
- JEFFCOATE, W. J.; MATTHEWS, R. W.; EDWARDS, C. R. W.; FIELD, L. H. and BESSER, G. M. (1980) The effect of cyproterone acetate on serum testosterone, LH, FSH and prolactin in male sexual offenders. Clinical Endocrinology 13(2); 189-195.
- JONES, R. B. and NOWELL, N. W. (1973) Effects of preputial and coagulating gland secretions upon aggressive behaviour in male

- mice: A confirmation. Journal of Endocrinology 59: 203-204.
- JONES, R. B. and NOWELL, N. W. (1974) Effects of cyproterone acetate upon urinary aversive cues and accessory sex glands in male albino mice. Journal of Endocrinology 62: 167-168.
- JONES, S. E; BRAIN, P. F. (1965) An illustration of simple sequence analysis with reference to the agonistic behaviour of four strains of laboratory mouse. Behav. Processes, vol. 11, nº. 4. pp. 365-388.
- +KAMIS, A. B. and BRAIN, P. F. (1982) Effects of gonadectomy on attack by Swiss-albino mice in two diverse situations. Aggressive Behavior, 8, 191-194.
- KAMIS, A. B. and BRAIN, P. F. (1985) The effects of 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone on different models of "aggression" in swiss albino mice. Sains Malaysiana 14(3): 315-324.
- KENDRECK, K. M. and DREWETT, R. F. (1980) Testosterone-sensitive neurones respond to oestradiol but not do dihydrotestosterone. Nature vol. 286, nº. 5768, letters 67.
- KRSIAK, M. and JANKU, I. (1969) The development of aggressive behaviour in mice by isolation. In: S. Garattini and E. B. Sigg (Editors), Aggressive Behaviour, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, pp. 101-105.
- KURISCHKO, A. and DETTEL, M. (1977) Androgen-dependent fighting behaviour in male mice. Endokrinologie 70 (1): 1-5.
- LASCHET, U. (1973) Antiandrogen in the treatment of Sex Offenders: Mode of Action and Therapeutic Outcome. In: "Contemporary Sexual Behavior" de Zubin y Money. John Hopmim Univ. Press.
- LEE C.T. and INGERSOLL, D. W. (1983) Pheromonal influence on aggressive behavior. In: Hormones and Aggressive Behavior. Edited by Bruce B. Svare. Plenum Press. New York and London.
- LEE, C. T.; LUKTON, A.; BOBOTAS, G. and INGERSOLL, D. W. (1980) Partial purufication of male mus musculus urinary aggression-promoting chemosignal. Aggressive Behavior, 6, 149-160.



- LEVY, J. V. and KING, J. A. (1953) The effects of testosterone propionate on fighting behaviour in young male. C57BL/10 mice. Anatomical Record 117: 562-563.
- LIEBERBURG, I. and MCEWEN, B. S. (1975) Estradiol-17B: A metabolite of testosterone recovered in cell nuclei from limbic areas of adult male rat brains. Brain Research. 91, 171-174.
- LIEBERBURG I. ; WALLACH G. ; AND MCEWEN B.S. (1977) The effects of an inhibitor of aromatization (1,4,6,-androstatriene-3,17-dione) and an antiestrogen (CI-628) on in vivo formed testosterone metabolites recovered from neonatal rat brain tissues and purified cell nuclei. Implications for sexual differentiation of the rat brain. Brain Research 128: 176-181.
- LUTTGE, W. G. (1972) Activation and inhibition of isolation induced intermale fighting behavior in castrate male CD-1 mice treated with steroidal hormones, Hormones and Behavior, 3: 71-81.
- LUTTGE, W. G.; HALL, N. R. and WALLIS, C. J. (1974) Studies on the neuroendocrine, somatic and behavioral effectiveness of testosterone and its 5 $\alpha$  reduced metabolites in Swiss-Welster mice. Physiology and Behavior 13: 553-561.
- MACDONALD P. G. and DOUGHTY C. (1974) Effects of neonatal administration of different androgens in the female rat: correlation between aromatization and the induction of sterilization. Journal of Endocrinology 61: 95-103.
- MACKINTOSH J.H. and GRANT E.C. (1966) The effect of olfactory stimuli on the agonistic behaviour of laboratory mice. Z. Tierpsychol. 23: 584-587.
- MACLUSKY, N. J. and NAFTOLIN, F. (1981) Sexual differentiation of the central nervous system. Science 211, 1294-1303.
- MARTINEZ M., CASTAÑO D., SIMON V., AND BRAIN P.F. (1986) An ethopharmacological assessment on the influences on cyproterone acetate on social interactions in male mice. IRCS Medical Science 14: 44-45.

- MATTE, A. C. and FABIAN, E. (1978) The effect of cyproterone acetate on motor activity, aggression, "emotionality", body weight and testes in wild mice. Andrologia 10: 155-162.
- MATULIOVIS, D. H. (1975) Ultrastructural study of mouse olfactory epithelium following destruction by Zn SO<sub>4</sub> and its subsequent regeneration. Am. J. Anat. 142: 67-90.
- McEWEN, B. S.; LIEBERBURG, I.; CHAPTAL, C. and KREY, L. C. (1977) Aromatization: Important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. Hormones and Behavior 9, 249-263.
- McKINNEY, E. D. and CHRISTIAN, J. J. (1970) Effect of preputialectomy on fighting behavior in mice. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 134: 291-293.
- MEANS L. W.; SYDOW M. and DAVANZO J. P. (1984) The effect of olfactory bulb lesions on agonistic, locomotory and social behavior in mice housed in aggregate. Physiology and Behavior 32: 657-661.
- MORALI, G.; LARSSON, K. and BEYER, C. (1977) Inhibition of testosterone-induced sexual behavior in the castrated male rat by aromatase blockers. Hormones and Behavior 9: 203-213.
- MOYER, K. E. (1976) The Psychobiology of Aggression, Harper and Row, New York. Hagerstown, San Francisco, London.
- MUGFORD, R. A. and NOWELL, N. W. (1970) Pheromones and their effect on aggression in mice. Nature 226: 967-968.
- MUGFORD, R. A. and NOWELL, N. W. (1971) The preputial glands as a source of aggression-promoting odors in mice. Phsyology and Behavior 6, 247-249.
- NAFTOLIN, F. and RYAN, K. J. (1975) The metabolism of androgens in central neuroendocrine tissues. Journal of Steroid Biochemistry 6: 993-997.
- NAFTOLIN, F.; RYAN, K. J. and PETRO, Z. (1972) Aromatization of androstenedione by the diencephalon. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 33: 368-370.

- NEUMANN, F. (1971/2) Use of cyproterone acetate in animal and clinical trials. Gynaecological Investigation, 2: 150-179.
- NEUMANN, F. (1977) Pharmacology and potential use of cyproterone acetate. Hormones and Metabolism Research 9, 1-13.
- NEUMANN, F. and BERSWORDT-WALBRABER. VON. (1965) Effects of the androgen antagonist Cyproterone acetate on the testicular structure, spermatogenesis and accessory sexual glands of testosterone-treated adult hypophysectomized rats. J. Endocrinology 35: 363-371.
- NOWELL, N. W. and WOUTERS, A. (1973) The effect of cyproterone acetate upon aggressive behaviour in the laboratory mouse. Endocrinology 57, xxxvi-xxxvii.
- DETTEL, M. and KURISCHKO, A. (1978) Physiological-endocrinological studies on the aggressive behaviour in male mice. Z. Versuchstierkd 20(4): 186-193.
- PERAKIS A., and STYLIANOPOULU F. (1986) effects of a prenatal androgen peak on rat brain sexual differentiation. Journal of Endocrinology 108: 281-285.
- POOLE, A. E. and BRAIN, P. F. (1975) Effects of neonatal cyproterone acetate administration on isolation-induced fighting behavior and mounting behavior in male and female "TO" strain albino mice. Aggressive Behavior, 1: 165-176.
- POSHIVALOV, V. P. (1977) Inversion of interspecific relations: isolated mice attacks rats. J. Higher Nerv. Act. 27, 1316-1318.
- POSHIVALOV, V. P. (1981) Some characteristics of the aggressive behavior of mice after prolonged isolation: Intraspecific and interspecific aspects. Aggressive Behavior 7(3): 195-204.
- PRASAD, V. and SHEARD, M. H. (1981) Effect of cyproterone acetate on shock-elicited aggression in rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior 15(5): 691-694.

- ROSE, R. M. (1976) Antiandrogen Therapy of Sex Offenders. In: Hormones, Behavior and Psychopathology. Edit. by Edward J. Sachar. Raven Press. New York.
- ROSENZWEIG, S. (1981) Toward a comprehensive definition and classification of aggression. In: Multidisciplinary approaches to Aggression Research. Edited by P. F. Brain and Benton, D. Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Chapter 2.
- SANDNABBA, N. K. (1986) Changes in male odours and urinary marking patterns due to inhibition of aggression in male mice. Behavioural Processes 12: 349-361.
- SAR, M. and STUMPF, W. E. (1973) Effects of progesterone or cyproterone acetate on androgen uptake in the brain, pituitary and peripheral tissues. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 144: 26-29.
- SAYLER, A. (1970) The effect of anti-androgens on aggressive behavior in the gerbil. Physiology and Behavior, 5: 667-671.
- SCHECHTER, D. and GANDELMAN, R. (1981) Intermale aggression in mice: Influence of gonadectomy and prior fighting experience. Aggressive Behavior 7(3): 187-194.
- SHERIDAN P. J.; HOWARD S. M. and GANDELMAN R. (1982) Is testosterone metabolized to estrogen in the forebrain of the Rockland-Swiss mouse?. Brain Research 239(2): 664-667.
- SCHOOT, P. (1980) Effects of dihydrotestosterone and oestradiol on sexual differentiation in male rats. Journal of Endocrinology 84, 397-407.
- SELMANOFF, M. K.; ABREU, E.; GOLDMAN, B. D. and GINSBURG, B. E. (1977) Manipulation of aggressive behavior in adult DBA/2/Bg and C57BL/10/Bg male mice implanted with testosterone in silastic tubing. Hormones and Behavior 8(3): 377-390.
- SIEGEL, S. (1956) Estadística no paramétrica. Editorial Trillas. Mexico.

- SIMON, N. G. (1983) New strategies for aggression research. In: Aggressive Behavior: Genetic and Neural Approaches. Edited by E. C. Simmel, Hahn M. E. and Walters J. K. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. Hillsdale, New Jersey, London.
- SIMON, N. G. and WALEN, R. E. (1986) Hormonal regulation of aggression: Evidence for a relationship among genotype, receptor binding, and Behavioral sensitivity to androgen and estrogen. Aggressive Behavior 12: 255-266.
- SIMON, N. G.; GANDELMAN, R. and HOWARD, S. M. (1981) Mer-25 does not inhibit the activation of aggression by testosterone in adult Rockland-Swiss mice. Psychoneuroendocrinology 6(2): 131-137.
- SIMON, N. G.; GRAY, J. L. and GANDELMAN, R. (1983) An empirically derived scoring system for intermale aggression in mice. Aggressive Behavior 9: 157-166.
- SIMON V. y BRAIN P.F. (1986) Hormonas, agresion y dominancia. Una perspectiva. En: La sociedad naturalizada. Genetica y Conducta. Tirant lo Blanch 225-252.
- SLOB, A. K. and SCHENCK, P. E. (1981) Chemical castration with cyproterone acetate (Androcur) and sexual behavior in the laboratory-housed male stump-tailed macaque. Physiology and Behavior 27(4): 629-636.
- SODERSTEN P.; GRAY G.; DAMASA D. A.; SCHMITH E. R. and DAVIDSON J. M. (1975) Effects of a non-steroidal antiandrogen on sexual behavior and pituitary- gonadal function in the male rat. Endocrinology 96: 1468-1975.
- SOFIA, R. D.; SALAMA, A. I. (1970) Circadian rhythm for experimentally induced aggressive behaviour in mice. Life Science 9, 331-338.
- SZALAY, R.; KRIEG M.; SCHMIDT H. and VOIGHT K. D. (1975) Metabolism and mode of action of androgens in target tissues of male rats. V. Uptake and metabolism of cyproterone acetate and its influence on the uptake and metabolism of testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone in target organs and peripheral tissues. Acta Endocrinol , 80(3): 592-602.

- URRY, R. L.; DOUGHERTY, K. A. and COKETT, A. T. K. (1976) Dose-related effect of testosterone dihydrotestosterone and cyproterone acetate on male organ weights. Surgical Forum, 27: 584-586.
- URSIN H. (1981) Neuroanatomical Basis of Aggression. En: Multidisciplinary approaches to aggression research. Edited by P.F. Brain and D. Benton. Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- VALZELLI, L. (1969) Aggressive behaviour induced by isolation. In: Aggressive behavior, S. Garattini and E. B. Sigg, eds. Amsterdam, Excerpta Medica, 70-76.
- VALZELLI, L. (1973) The "isolation" in mice. Psychopharmacologia (Berlin) 31, 305-320.
- VALZELLI, L. (1983) Psicobiologia de la agresion y la violencia. Editorial Alhambra.
- VAN DE POLL, N. E.; DE JONGE, F.; VAN OYEN, H. G. and VAN PELT, J. (1982) Aggressive behavior in rats: Effects of winning or losing on subsequent aggressive interactions. Behavioural Processes 7: 143-155.
- VANDERBERGH, J. G. (1975) Hormones, Pheromones and Behavior. In: Hormonal correlates of behavior. Edited by Basil E. Eleftheriou and R. L. Sprott. Plenum Press. New York and London.
- VOM SAAL, F. S. (1983) The interaction of circulating oestrogens and androgens in regulating mammalian sexual differentiation. In: Hormones and Behaviour in Higher Vertebrates. Edited by J. Balthazart E. Prove and R. Gilles. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- VOM SAAL, F. S.; GANDELMAN, R. and SVARE, B. (1976) Aggression in male and female mice: Evidence for changed neural sensitivity in response to neonatal but not adult androgen exposure. Physiology and Behavior 17, 53-57.
- VREEBURG, J. T. M.; van der VAART, P. D. M. and van der SCHOOT, P. (1977) Prevention of central defeminization but not masculinization in male rats by inhibition neonatally of estrogen biosynthesis. Journal of Endocrinology 74, 375-382.

- WAHLSTRAND, K.; KNUTSON, J. F. and VIKEN, R. J. (1983) Effects of isolation during development on reactivity and Home-cage agonistic behavior in rats. Aggressive Behavior 9: 29-40.
  
- WALLIS, C. J. and LUTTGE, W. G. (1975) Maintenance of male sexual behaviour by combined treatment with oestrogen and dihydrotestosterone in CD-1 mice. Journal of Endocrinology 66: 257-262.
  
- WHALEN, E. R. and EDWARDS, D. A. (1969) Effects of the anti-androgen Cyproterone Acetate on Mating behavior and Seminal Vesicle Tissue in Male Rats. Endocrinology 84, 155-156.
  
- WHALEN, E. R.; LUTTGE, W. G. and GREN, R. (1969) Effects of the anti-androgen Cyproterone acetate on the Uptake of 1-2-3H-testosterone in Neural and Peripheral Tissues of the Castrate Male Rat. Endocrinology 84: 217-222.
  
- WOLLMAN, A. L. and HAMILTON, J. B. (1968) Local action of the anti-androgen, cyproterone acetate, on a mammalian target organ. Endocrinology, 82: 868-870.
  
- YAHR P. and GERLING S. A. (1978) Aromatization and androgen stimulation of sexual behavior in male and female rats. Hormones and Behavior 10: 128-142.

---

**ANEXOS**

---



Tabla A-1 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de Ciproterona dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes tratados con Acetato de Ciproterona ( AC / AC ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	10.52	2.39	241.67	30.98	15.68	0	2.44	57.29	233.34	0	5.68
2	0	0	165.21	14.67	15.77	0	0	99.96	286.14	0	18.26
3	10.02	14.24	305.44	46.14	15.76	26.52	39.74	115.46	21.88	0	4.79
4	5.79	0	303.93	52.30	5.81	0	0	129.94	93.17	0	9.07
5	4.59	0	294.16	9.94	14.81	56.18	131.78	3.04	3.34	0	82.17
6	4.65	0	230.88	27.82	36.50	25.00	126.20	13.17	35.00	0	100.80
7	46.87	2.50	148.87	31.73	86.33	47.20	66.01	5.05	3.07	0	162.39
8	12.88	0	173.68	14.13	9.54	114.98	98.87	31.78	0	0	144.14
9	53.05	0	309.96	18.36	5.23	58.13	66.50	6.35	2.37	0	80.06
10	3.32	0	253.76	41.65	1.13	97.25	155.01	14.09	1.23	0	32.55
11	28.72	0	249.96	39.39	71.89	126.16	37.60	25.88	13.98	0	6.46

Tabla A-2 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de Ciproterona dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes tratados con vehículo ( AC / Veh ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	0	0	190.09	24.25	1.80	61.23	101.97	44.37	23.64	152.66	0
2	4.70	0	241.39	10.64	37.67	99.79	115.21	14.90	4.25	71.45	0
3	4.15	0	282.70	20.70	8.86	71.54	48.12	37.81	44.52	81.61	0
4	20.59	0	262.53	32.82	1.37	81.15	92.66	4.68	12.51	91.69	0
5	5.42	0	222.43	20.71	0	60.94	147.01	0.57	0	142.92	0
6	0.68	0	168.29	44.12	6.74	60.12	70.81	48.41	49.17	151.67	0
7	7.84	0	188.44	27.79	0.42	142.72	109.19	7.25	0	116.35	0
8	7.63	0	183.00	27.70	4.75	148.30	120.38	7.78	0	100.47	0
9	0	0	302.05	44.90	28.23	7.66	0	98.45	99.62	19.09	0
10	1.52	0	227.32	29.12	3.43	102.99	149.43	0.95	5.88	79.37	0
11	6.15	0	224.60	34.27	22.26	150.87	95.33	1.15	0	65.38	0

Tabla A-3 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con Acetato de Ciproterona dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes anósmicos ( AC / An ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	28.87	24.83	230.17	31.92	1.63	130.83	119.34	10.61	0	21.81	0
2	20.52	1.36	206.08	13.18	63.93	159.77	128.57	6.21	0	0.37	0
3	15.56	8.82	201.65	13.54	13.49	208.21	129.93	8.42	0	0.38	0
4	5.20	1.82	151.04	21.34	32.15	182.33	200.66	5.07	0	0.40	0
5	14.06	21.23	218.42	13.31	57.49	95.55	177.31	2.25	0	0.37	0
6	8.48	44.23	287.63	26.57	61.63	111.08	58.08	0.70	0	1.60	0
7	8.26	1.38	351.43	16.98	11.97	68.78	137.98	2.84	0	0.38	0
8	22.71	0	228.46	11.11	156.55	152.93	19.85	1.38	6.62	0.38	0
9	18.21	18.55	328.62	38.43	21.05	102.77	58.91	3.74	0	9.74	0
10	20.62	32.33	352.50	12.89	78.45	25.92	73.18	2.37	0	1.73	0
11	5.32	0	287.65	17.68	122.29	55.09	42.79	0.63	0	68.55	0

Tabla A-4 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con vehículo dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes tratados con vehículo ( Veh / Veh ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	18.96	0	197.21	12.56	52.27	96.04	145.31	3.02	6.95	67.68	0
2	0	0	127.32	24.93	7.37	41.58	34.56	195.81	78.61	89.84	0
3	22.42	0	232.92	17.94	61.12	140.76	118.57	3.90	1.98	0.4	0
4	0	0	172.05	16.27	10.02	12.39	0	244.01	141.68	3.58	0
5	6.62	0	251.41	13.62	35.59	160.24	128.72	3.42	0	0.38	0
6	13.75	0	221.19	36.14	3.37	63.99	173.43	16.33	1.87	69.94	0
7	1.37	0.75	211.81	24.06	15.03	92.53	101.21	12.30	16.88	124.06	0
8	44.01	0	173.06	37.59	6.79	34.76	116.54	1.72	0	185.53	0
9	4.17	5.78	155.36	54.71	14.14	112.20	102.97	14.65	0.92	35.11	0
10	2.48	0	71.28	32.94	17.79	58.70	44.84	95.89	74.95	201.12	0
11	1.85	0	255.64	63.14	30.07	115.42	101.48	5.08	3.31	24.01	0

Tabla A-5 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con vehículo dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes anósmicos ( Veh / An ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	6.07	13.87	326.26	28.96	10.94	94.36	117.63	1.80	0	0.12	0
2	9.61	0	289.33	52.12	33.03	86.25	117.05	5.35	0	7.27	0
3	4.07	3.37	315.18	13.58	65.24	181.46	16.72	0	0	0.38	0
4	6.48	0	203.42	18.82	23.67	233.02	93.78	14.34	0	6.48	0
5	5.03	0	411.76	39.46	22.60	59.14	46.93	2.72	0	12.35	0
6	11.73	1.89	369.45	14.56	23.30	74.70	103.13	1.17	0	0.08	0
7	8.96	5.29	403.30	4.91	121.23	46.03	9.90	0	0	0.38	0
8	0	5.81	370.48	0.63	139.84	82.99	0	0	0	0.25	0
9	21.42	6.04	288.53	42.13	12.63	64.20	105.83	3.97	0	55.26	0
10	4.59	5.62	379.48	24.59	102.91	76.97	3.22	0.58	0	2.03	0
11	10.69	10.94	370.41	14.96	81.88	93.66	14.25	2.60	0	0.6	0

Tabla A-6 : Peso corporal (en gramos) de los ratones tratados con Acetato de Ciproterona a lo largo del experimento.

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post - Mortem
1	25.4	26.2	27.6	26.8	25.6	25.8	25.6
2	29.6	32.2	33.8	32.6	32.4	32.0	33.4
3	25.4	28.0	29.8	28.8	28.0	29.0	28.8
4	29.6	33.2	35.8	34.6	33.4	34.4	35.0
5	25.2	28.2	29.4	29.6	28.6	29.0	30.4
6	27.8	32.0	35.8	35.4	34.2	34.6	33.8
7	29.2	33.8	37.0	37.4	35.4	36.8	38.4
8	28.6	30.2	33.0	31.4	31.4	32.8	31.8
9	31.4	34.8	37.6	38.8	37.0	36.8	38.2
10	26.0	27.8	31.4	32.6	31.6	31.4	31.0
11	25.8	29.6	32.0	31.0	30.4	31.6	30.8
12	25.4	29.2	31.2	30.4	30.4	29.6	29.8
13	27.0	29.6	31.4	29.0	30.6	30.8	30.2
14	25.8	29.4	32.4	31.6	31.0	31.6	31.8
15	27.8	31.2	34.4	32.8	32.4	33.6	33.2
16	26.6	30.8	34.6	34.0	33.4	31.8	32.0
17	25.0	28.2	32.0	31.0	32.0	30.6	31.2
18	28.0	31.4	33.4	32.8	32.6	32.8	33.0
19	28.8	31.4	33.6	32.8	33.4	33.2	33.6
20	29.0	32.0	35.0	35.6	33.6	33.8	34.0
21	28.8	31.2	34.0	35.4	33.0	32.8	33.0

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post- Mortem
22	21.8	27.2	30.8	30.8	28.4	29.6	28.6
23	27.0	27.6	30.4	30.4	29.6	29.2	27.8
24	29.6	32.0	33.2	32.8	32.4	33.0	32.0
25	30.4	33.4	34.2	33.8	34.4	33.6	34.6
26	32.0	35.8	35.8	35.4	35.2	35.0	34.6
27	30.4	34.0	35.4	34.4	35.0	35.0	35.2
28	27.8	31.2	32.8	32.6	32.6	31.8	31.2
29	29.0	32.4	33.6	34.0	33.6	33.0	32.2
30	31.0	34.2	37.2	36.4	35.6	35.8	34.2
31	31.8	34.4	36.2	36.0	34.4	35.6	35.2
32	30.6	34.8	37.8	37.8	36.0	37.2	36.8
33	31.8	35.6	36.6	36.4	35.0	34.8	34.0
34	31.0	34.6	37.8	38.6	37.2	38.0	37.0
35	28.2	30.0	31.6	33.0	31.6	32.4	31.2
36	28.8	31.4	33.4	34.4	31.4	32.6	33.0
37	28.0	31.2	34.4	33.8	32.2	34.6	32.4
38	28.6	31.0	33.2	33.8	33.4	35.0	33.2
39	25.2	27.0	28.6	28.2	29.0	28.6	28.8
40	25.4	27.8	31.0	28.6	29.0	30.0	31.2
41	26.8	29.8	30.8	28.4	30.4	29.4	29.6
42	29.2	32.0	33.6	32.0	33.0	32.6	33.0
43	28.8	32.8	34.6	31.8	32.6	32.2	31.8
44	32.0	35.0	38.4	38.0	37.4	37.8	37.2

Tabla A-7 : Peso corporal (en gramos) de los ratones tratados con vehículo a lo largo del experimento.

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post - Mortem
1	27.6	28.8	31.4	33.0	35.0	36.0	36.2
2	27.2	28.6	31.2	33.4	34.4	36.2	38.4
3	29.0	31.8	34.2	34.6	35.8	38.2	38.6
4	25.6	26.8	29.4	30.6	31.2	31.8	34.8
5	26.0	28.8	31.2	32.2	33.4	34.2	36.6
6	26.2	29.8	31.4	32.8	33.8	36.4	38.2
7	26.0	29.8	31.2	31.4	32.8	33.8	34.8
8	25.0	29.2	32.2	33.8	34.8	36.4	37.8
9	26.2	29.6	30.8	31.6	32.6	33.4	36.2
10	26.4	28.4	31.6	33.4	35.0	35.8	37.0
11	26.0	27.8	30.8	31.6	33.0	34.0	35.6
12	28.0	32.0	33.4	33.2	34.4	35.8	36.4
13	28.8	31.8	33.6	34.8	36.2	36.8	39.6
14	24.6	27.0	28.0	28.8	31.2	33.2	35.4
15	28.6	32.8	33.4	35.6	36.4	37.4	37.4
16	28.8	29.0	30.0	31.4	33.2	33.8	34.8
17	28.2	33.6	35.6	38.4	39.0	41.8	39.4
18	29.6	32.4	33.8	34.4	33.8	35.6	37.2
19	26.2	29.4	32.8	34.6	35.2	35.8	36.6
20	29.4	34.0	34.0	35.4	37.8	39.8	41.2
21	29.8	32.0	34.4	35.4	35.8	36.8	39.0



Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post- Mortem
22	29.4	34.6	36.0	36.4	37.6	38.8	38.8
23	27.4	27.8	32.6	36.2	38.4	38.0	40.0
24	27.0	29.6	32.4	32.4	33.6	34.4	35.8
25	28.6	31.8	33.4	34.6	35.8	37.8	39.2
26	23.6	28.6	30.6	30.8	31.8	34.0	34.8
27	28.4	31.6	34.8	36.2	37.0	38.2	39.8
28	27.2	30.2	32.6	34.2	34.6	36.4	38.2
29	26.4	30.4	30.4	30.8	30.0	33.2	35.2
30	30.0	34.4	37.4	38.2	38.2	40.8	41.6
31	27.2	30.2	31.4	33.0	33.6	35.4	36.2
32	29.8	33.8	35.8	36.6	36.6	39.0	41.4
33	26.6	31.8	35.0	35.8	36.8	38.0	40.8
34	28.4	31.4	32.0	33.2	34.6	35.8	36.2
35	27.4	32.8	35.6	36.2	37.4	37.8	39.0
36	28.6	30.8	32.6	34.4	34.4	35.6	35.0
37	28.6	31.2	33.2	35.0	35.8	36.4	37.2
38	25.8	29.4	31.8	32.8	33.6	35.4	36.2
39	27.4	30.6	33.4	33.4	35.2	36.0	36.6
40	29.8	34.2	34.2	36.2	37.2	38.4	37.4
41	29.4	33.2	34.8	36.8	38.8	39.6	39.2
42	28.2	30.8	34.2	36.8	38.2	40.4	42.8
43	28.4	32.8	34.8	37.6	38.4	39.6	40.2
44	29.6	31.6	33.0	34.0	36.6	37.2	38.6

Tabla A-8 : Peso relativo ( mg/100gr. de peso corporal ) de organos dependientes de los andrógenos de los ratones tratados con Acetato de Ciproterona.

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
1	83.33	41.66	263.88	145.83
2	131.57	115.13	263.15	144.73
3	136.09	76.92	263.31	153.84
4	119.79	46.87	260.41	83.33
5	110.06	84.90	298.74	169.81
6	212.90	212.90	438.70	251.61
7	103.89	48.70	275.97	162.33
8	98.26	57.80	381.50	199.42
9	156.25	127.84	488.63	269.88
10	118.58	118.58	230.76	118.58
11	118.01	74.53	465.83	301.24
12	102.70	91.89	432.43	221.62
13	147.43	147.43	394.23	176.28
14	112.12	93.93	200.00	109.09
15	185.18	89.50	271.60	172.83
16	225.90	144.57	325.30	219.87
17	159.72	159.72	385.41	201.38
18	125.00	112.17	320.51	214.74
19	77.70	40.54	246.62	114.86
20	200.00	57.57	357.57	263.63
21	245.28	245.28	330.18	235.84

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
22	100.00	68.75	290.62	150.00
23	123.49	102.40	328.31	198.79
24	74.53	74.53	211.18	173.91
25	170.21	170.21	255.31	191.48
26	178.57	127.97	407.73	155.95
27	173.78	115.85	173.78	103.65
28	87.83	84.45	304.05	172.29
29	168.83	165.58	279.22	142.85
30	138.88	111.11	423.61	190.97
31	181.81	139.39	363.63	203.03
32	139.07	135.76	235.09	99.33
33	125.78	69.18	298.74	157.23
34	112.50	43.75	206.25	112.50
35	131.41	99.35	317.30	163.46
36	90.90	72.72	257.57	136.36
37	145.83	145.83	318.45	208.33
38	176.47	167.64	235.29	129.41
39	106.06	96.96	263.63	203.03
40	157.34	122.37	307.69	164.33

Tabla A-9 : Peso relativo ( mg/100gr. de peso corporal ) de organos dependientes de los andrógenos de los ratones tratados con vehículo.

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
1	199.49	148.98	343.43	184.34
2	192.52	152.29	399.42	215.51
3	201.61	120.96	349.46	174.73
4	193.98	185.79	363.38	163.93
5	252.42	242.71	631.06	388.34
6	246.15	230.76	374.35	241.02
7	301.54	257.73	443.29	224.22
8	220.00	152.50	425.00	187.50
9	206.70	145.25	287.70	164.80
10	229.59	176.02	346.93	170.91
11	186.78	114.94	362.06	209.77
12	194.71	175.48	413.46	187.50
13	223.75	193.37	453.03	273.48
14	240.19	240.19	392.15	264.70
15	220.99	185.08	469.61	248.61
16	302.56	215.38	556.41	274.35
17	260.00	254.28	582.85	328.57
18	395.16	327.95	661.29	392.47
19	367.40	325.96	571.82	312.15
20	356.35	301.10	541.43	372.92
21	422.45	350.26	721.92	441.17

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
22	362.14	287.38	684.57	380.84
23	300.99	236.31	542.28	310.94
24	430.05	375.64	629.53	417.09
25	287.29	267.95	616.02	450.27
26	188.52	153.00	420.76	136.61
27	154.45	128.27	345.54	159.68
28	215.51	166.66	591.95	333.33
29	243.09	220.99	464.08	342.54
30	394.59	318.91	608.10	400.00

Tabla A-10 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes tratados con CI-680. ( CI / CI ),

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	0.55	39.40	350.19	6.87	192.51	0	0	9.95	0.37	0.17	0
2	1.68	9.52	335.18	8.12	147.22	0	0	43.03	0	55.24	0
3	0	14.43	236	16.41	26.33	0.89	0	63.02	58.19	4.73	0
4	0.48	2.29	435.87	3.84	147.14	0	0	8.41	0	1.97	0
5	3.44	52.63	253.91	0.97	234.64	0	0	5.77	6.94	41.70	0
6	6.29	37.43	278.09	4.97	232.96	12.97	2.55	5.46	0	19.29	0
7	23.34	34.21	240.62	11.51	222.94	0	0	0.75	1.17	65.47	0
8	14.08	70.58	250.25	8.73	185.55	0	0	1.55	0	69.25	0
9	4	1.52	251.39	19.78	198.68	0	0	47.40	33.31	43.92	0
10	11.38	17.45	298.46	22.30	84.04	76.80	54.70	9.88	12.38	12.63	0
11	3.89	6.74	382.42	8.21	72.53	0	0	107.47	14.56	4.19	0

Tabla A-11 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes tratados con vehículo ( CI / Veh ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	0	0	363.07	15.86	22.66	0	0	16.77	126.38	55.25	0
2	6.01	2.04	320.38	12.74	38.53	2.22	0	32.48	99.22	86.39	0
3	3.30	0	197.68	15.91	13.52	0	0	52.47	243.61	73.50	0
4	3.18	0	208.78	8.02	2.72	79.80	43.08	37.28	25.03	192.11	0
5	0	0	316.67	24.51	17.26	12.83	2.52	39.79	186.34	0.08	0
6	0.90	0	252.27	11.64	0	0	0	126.01	205.01	4.17	0
7	1.45	0	300.13	34.71	1.62	43.86	11.25	40.12	166.66	0.20	0
8	11.56	0	293.68	31.36	34.75	127.62	36.70	2.73	9.74	51.86	0
9	0	0	281.32	28.78	88.12	0	0	5.29	65.49	130.99	0
10	15.76	15.77	211.52	8.09	145.01	56.86	33.63	2.47	0	110.89	0
11	14.19	0	230.25	15	199.91	81.77	14.80	1	0	43.08	0

Tabla A-12 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con CI-680 dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes anósmicos (CI / An ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	7.64	0.48	181.52	4.02	322.01	0	0	6.89	4.41	73.02	0
2	0.98	2.29	369.83	34.87	89.49	44.81	23.10	1.59	0	33.05	0
3	17.52	26.80	289.28	15.87	35.13	129.98	76.10	9.23	0	0.08	0
4	1.12	10.06	305.01	21.42	63.83	110.88	87.29	0	0	0.04	0
5	4.17	19.71	267.93	18.91	253.65	0	0	5.50	0	30.12	0
6	0	0	248.86	29.47	52.68	91.06	103.59	6.12	0.83	67.39	0
7	9.04	6.19	276.68	16.65	62.11	130.93	95.78	2.30	0	0.32	0
8	33.53	58.34	289.60	22.54	155.08	34.38	0	2.70	0	3.84	0
9	0	17.57	366.32	13.43	201.42	0	0	0	0	1.25	0
10	4.42	13.91	232.07	21.33	75.49	98.23	126.74	11.70	0.66	15.44	0
11	9.56	9.42	320.69	24.65	166.18	12.29	0	0	0	57.20	0



Tabla A-13 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con vehículo dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes tratados con vehículo ( Veh / Veh ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	20.14	14.21	316.88	17.62	8.79	106.46	115.29	0	0	0.62	0
2	0	0	157.41	9.36	37.40	144.16	166.38	9.93	1.03	74.33	0
3	27.90	0	459.49	10.91	11.31	70.98	17.61	0	0	1.80	0
4	4.44	0	105.10	38.21	1.79	209.76	173.33	6.07	10.38	50.92	0
5	5.22	0	273.33	29.28	90.83	96.44	55.65	5.67	0	43.57	0
6	0	0	163.03	18.59	37.57	38.13	30.95	107.21	118.75	85.77	0
7	2.42	0	324.24	32.84	40.31	48.84	11.08	37.03	94.39	8.86	0
8	8.23	9.12	234.08	22.99	24.52	207.19	81.29	7.95	0	4.63	0
9	1.15	2.07	321.27	51.30	59.87	59.62	50.05	0.57	5.68	48.43	0
10	5.27	0	279.18	27.18	28.98	126.53	121.63	1.78	0	9.43	0
11	5.42	7.29	285.28	36.26	142.99	84.62	26.71	9.62	0	1.80	0

Tabla A-14 : Tiempo (en segundos) que los ratones tratados con vehículo dedicaron a cada categoría de conducta, en los encuentros con oponentes anósmicos ( Veh / An ).

Sujetos	1 Cuidado corporal	2 Escarbar	3 Explora. no social	4 Explora. distancia	5 Invest. social	6 Amenaza	7 Ataque	8 Evitacion / Huida	9 Defensa/ Sumision	10 Inmovili- dad	11 Sexual
1	13.72	10.45	331.03	42.46	63.57	60.96	80.06	0	0	0.76	0
2	12.96	14.61	353.23	15.95	154.81	9.32	37.70	0	0	1.42	0
3	14.83	11.01	318.02	47.27	43.43	101.85	50.53	9.61	0	3.44	0
4	8.75	23.99	427.77	2.20	128.57	7.87	0	0.65	0	0.20	0
5	10.62	19.81	324.42	21.49	102.30	56.73	53.31	5.25	0	6.07	0
6	33.98	21.65	278.71	23.92	20.68	110.52	100.91	9.42	0	0.20	0
7	10.10	19.95	301.55	19.81	112.29	121.19	12.04	2.77	0	0.30	0
8	9.61	12.81	285.02	25.38	150.22	93	23.86	0	0	0.10	0
9	9.62	10.50	269.79	36.78	42.50	116.82	112.06	0	0	1.92	0
10	8.17	21.01	170.13	22.83	107.13	120.21	142.45	0	0	8.07	0
11	6.87	10.86	267.25	36.89	75.06	129.16	58.78	9.42	0	5.70	0

Tabla A-15 : Peso corporal (en gramos) de los ratones tratados con CI-680 a lo largo del experimento.

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post - Mortem
1	35.4	38.2	39.8	40.2	42.2	43.0	43.6
2	33.4	35.8	38.2	38.8	39.4	39.4	39.6
3	31.0	33.0	33.8	36.4	36.6	38.0	38.6
4	32.0	34.4	36.4	38.4	38.8	38.0	39.8
5	34.6	36.4	38.0	39.2	39.8	37.0	37.6
6	33.0	34.2	34.6	34.8	36.8	35.6	36.0
7	35.0	37.6	40.0	40.0	40.4	41.0	39.8
8	30.6	33.8	35.0	35.2	35.0	35.2	34.8
9	33.0	34.2	36.6	38.0	39.2	38.2	39.0
10	32.8	36.8	36.0	36.6	37.0	36.8	35.6
11	31.4	32.0	33.0	34.2	35.2	34.6	34.6
12	31.0	33.8	34.4	36.4	36.6	35.8	35.6
13	29.6	29.4	31.2	33.2	35.2	36.4	36.6
14	32.8	33.4	34.6	36.2	37.0	36.2	36.6
15	32.4	32.2	33.4	35.0	34.4	34.2	34.8
16	32.2	34.4	34.8	36.0	36.0	36.8	35.6
17	35.2	35.4	37.4	39.0	39.6	38.6	39.6
18	34.4	34.8	36.0	37.8	37.6	38.4	37.8
19	31.8	33.2	33.6	34.4	35.4	35.4	33.8
20	35.2	37.6	38.8	39.6	39.4	39.2	38.0
21	34.8	34.4	35.4	36.4	37.0	36.6	35.0

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post- Mortem
22	29.8	30.8	32.4	34.2	35.8	36.4	35.4
23	29.0	31.2	32.4	35.0	33.0	35.8	35.4
24	33.2	34.8	35.4	36.0	37.4	38.8	36.0
25	37.0	40.4	40.8	41.8	42.2	41.8	43.6
26	32.2	33.4	34.8	36.8	37.4	37.8	38.6
27	32.4	35.2	37.0	38.6	39.2	38.0	38.6
28	30.0	32.4	32.2	32.2	33.4	34.0	33.2
29	34.8	36.6	38.2	40.6	42.2	41.8	43.0
30	31.6	32.4	33.0	34.6	34.6	34.2	34.2
31	36.2	38.2	40.4	41.2	39.8	40.0	40.2
32	31.6	33.0	34.6	36.0	36.0	35.6	37.0
33	27.4	28.2	28.8	30.6	31.2	31.4	31.6
34	34.6	38.0	38.4	39.8	41.4	41.2	40.8
35	30.4	31.0	31.4	32.8	33.2	33.2	34.2
36	30.0	31.2	32.8	34.0	34.6	33.8	33.4
37	29.6	31.6	32.4	33.2	32.6	32.6	33.0
38	32.8	34.8	35.2	36.8	37.2	37.4	37.8
39	31.2	33.6	33.4	35.6	36.8	37.0	37.8
40	31.0	32.0	32.8	32.2	35.4	36.0	37.2
41	35.2	35.0	36.4	37.0	40.0	39.6	39.0
42	28.0	30.8	31.6	33.2	34.8	35.0	35.0
43	28.8	29.8	29.6	29.4	30.2	28.8	30.6
44	34.4	36.8	38.0	38.2	41.2	41.8	41.6

Tabla A-16 : Peso corporal (en gramos) de los ratones tratados con vehículo a lo largo del experimento.

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post - Mortem
1	32.4	32.4	33.6	34.8	35.4	36.2	38.8
2	38.2	39.8	40.0	41.2	43.6	43.6	45.6
3	32.2	32.8	32.4	34.4	33.4	33.6	34.6
4	33.8	36.2	37.4	37.6	38.8	39.8	41.4
5	35.0	37.4	39.2	39.4	41.0	41.2	42.2
6	35.6	36.8	37.6	38.4	39.2	39.6	39.0
7	31.0	32.0	32.2	33.4	34.6	34.8	35.2
8	31.8	34.4	35.6	36.6	37.4	38.0	38.8
9	32.8	35.0	35.0	36.4	38.0	38.6	40.0
10	33.0	33.4	34.4	36.2	36.8	37.0	37.6
11	29.6	32.0	32.2	32.6	34.0	34.2	35.0
12	31.2	33.8	34.8	35.4	36.0	37.4	38.0
13	33.2	34.2	35.0	35.8	36.4	37.2	38.2
14	35.4	38.0	38.0	39.4	40.4	42.0	43.4
15	34.4	37.2	38.8	38.8	39.6	40.0	42.4
16	32.4	33.0	34.6	34.4	36.2	36.6	38.0
17	36.0	38.0	37.8	38.8	40.0	40.2	41.0
18	34.2	36.8	37.8	38.6	40.0	41.0	41.8
19	32.6	32.4	32.8	34.8	37.6	38.0	39.2
20	36.8	38.0	39.6	39.8	41.0	41.4	41.0
21	29.0	31.6	33.2	34.4	35.8	35.8	38.0
22	35.0	38.0	38.6	39.8	41.4	41.8	43.6

Sujetos	1 Semana	2 Semana	3 Semana	4 Semana	5 Semana	6 Semana	Post- Mortem
23	34.2	36.6	37.6	38.8	40.8	40.8	41.6
24	31.4	32.8	32.4	32.6	34.2	34.2	36.0
25	32.4	34.0	34.8	35.8	37.0	38.0	38.8
26	28.8	31.0	31.0	31.8	32.0	32.6	34.0
27	33.2	35.0	35.4	36.8	37.6	38.6	39.6
28	34.8	37.4	36.4	37.0	36.6	37.8	37.6
29	28.4	29.4	30.2	31.2	31.0	32.0	33.0
30	30.0	31.6	32.0	32.6	33.8	34.6	35.4
31	30.6	32.0	31.8	33.0	35.2	35.4	36.4
32	28.8	30.0	31.4	33.4	34.8	35.6	36.8
33	31.0	33.8	34.6	35.6	37.2	37.6	38.3
34	31.2	33.2	33.2	34.2	35.4	35.6	36.4
35	27.6	29.4	29.8	30.6	31.8	31.8	33.2
36	30.0	32.8	31.8	32.6	33.4	34.4	35.8
37	28.4	30.2	30.0	30.2	31.2	31.6	31.2
38	31.6	33.8	34.0	35.2	36.2	36.4	38.2
39	31.4	33.2	33.0	33.2	35.2	34.8	37.0
40	30.8	32.4	32.6	33.2	34.6	35.4	36.6
41	30.0	32.2	32.8	33.4	36.0	37.0	38.6
42	31.6	32.6	33.6	33.4	35.8	36.6	39.2
43	31.4	34.2	33.4	33.4	35.2	36.2	38.2
44	35.4	37.8	37.4	38.8	41.2	43.2	44.0

Tabla A-17 : Peso relativo ( mg/100gr. de peso corporal) de organos dependientes de los andrógenos de los ratones tratados con CI-680.

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
1	82.56	43.57	146.78	94.03
2	111.11	65.65	239.89	121.21
3	145.07	54.40	284.97	121.76
4	145.72	82.91	228.64	128.14
5	167.55	79.78	223.40	125.00
6	122.22	77.77	130.55	72.22
7	185.92	85.42	201.00	113.06
8	54.59	25.86	100.57	83.33
9	107.69	66.66	197.43	128.20
10	87.07	56.17	266.85	126.40
11	141.61	60.69	271.67	106.93
12	92.69	70.22	213.48	112.35
13	232.24	95.62	262.29	133.87
14	122.95	76.50	352.45	144.80
15	270.11	97.70	281.60	160.91
16	157.30	109.55	219.10	134.83
17	174.24	95.95	176.76	70.70
18	166.66	103.17	232.80	108.46
19	186.39	127.21	230.76	109.46
20	163.15	105.26	226.31	134.21
21	122.85	77.14	337.14	157.14

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
22	124.29	73.44	231.63	110.16
23	158.19	118.64	307.90	152.54
24	202.77	75.00	400.00	150.00
25	153.66	52.75	410.55	172.01
26	142.48	72.53	189.11	103.62
27	145.07	95.85	266.83	137.30
28	186.74	45.18	295.18	156.62
29	220.93	86.04	190.69	120.93
30	184.20	102.33	266.08	157.89
31	144.27	109.45	300.99	169.15
32	154.05	140.54	443.24	216.21
33	151.89	104.43	265.82	158.22
34	250.00	120.09	311.27	166.66
35	116.95	137.42	213.45	166.66
36	218.56	83.83	263.47	143.71
37	127.27	93.93	263.63	90.90
38	103.17	76.71	285.71	140.21
39	216.93	140.21	261.90	140.21
40	112.90	88.70	263.44	112.90
41	166.66	146.15	223.07	135.89
42	165.71	57.14	91.42	88.57
43	173.20	94.77	160.13	176.47
44	134.61	110.57	264.42	151.44



-Tabla A-18 : Peso relativo ( mg/100gr. de peso corporal ) de organos dependientes de los andrógenos de los ratones tratados con vehículo.

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
1	224.22	149.48	384.02	141.75
2	168.85	109.64	410.08	146.92
3	199.42	118.49	473.98	170.52
4	181.15	140.09	417.87	137.68
5	186.32	118.48	414.69	149.28
6	158.97	120.51	502.56	205.12
7	235.79	193.18	400.56	153.40
8	226.80	206.18	484.53	195.87
9	257.50	220.00	395.00	172.50
10	164.89	101.06	430.85	172.87
11	171.42	102.85	397.14	182.85
12	239.47	236.84	510.52	257.89
13	246.07	133.50	403.14	183.24
14	145.16	108.29	460.82	170.50
15	238.20	155.66	450.47	195.75
16	150.00	100.00	423.68	144.73
17	278.04	231.70	443.90	131.70
18	287.08	157.89	473.68	165.07
19	173.46	119.89	326.53	158.16
20	224.39	141.46	502.43	239.02
21	171.05	89.47	502.63	200.00

Sujetos	Gl. prepucial derecha	Gl. prepucial derecha sin sebo	Vesicula seminal derecha	Vesicula seminal derecha sin fluido
22	208.71	121.55	355.50	172.01
23	237.98	161.05	382.21	151.44
24	161.11	125.00	452.77	200.00
25	268.04	154.63	458.74	172.68
26	238.23	182.35	629.41	255.88
27	250.00	88.38	292.92	161.61
28	276.59	119.68	430.85	212.76
29	212.12	87.87	415.15	154.54
30	189.26	146.89	418.07	149.71
31	447.80	211.53	513.73	153.84
32	203.80	125.00	459.23	209.23
33	188.14	118.55	409.79	131.44
34	260.98	131.86	351.64	162.08
35	246.98	174.69	433.73	213.85
36	237.43	167.59	427.37	139.66
37	192.30	134.61	384.61	182.69
38	185.86	115.18	476.43	130.89
39	178.37	110.81	440.54	132.43
40	254.09	221.31	346.99	131.14
41	266.83	168.39	481.86	246.11
42	181.12	132.65	364.79	168.36
43	246.07	198.95	426.70	170.15
44	229.54	138.63	465.90	159.09