



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

"Evaluación de la conducta sexual en ratones provenientes de madres tratadas durante la gestación con maca (*Lepidium meyenii*) y aguaje (*Mauritia flexuosa*)"

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Autora

Karen Estefany Silvestre Orosco

Asesor

Dr. Manuel Enrique Gasco Tantachuco

Lima, Perú

2025

Jurado calificador

Presidente: Dra. Maria Victoria Marull Espinoza

Vocal: MSc. Leon Faustino Villegas Vilchez

Secretaria: Mg. Valeria Janice Valverde Bruffau


REPORTE COMPLETO DEL ANÁLISIS DE SIMILITUD (TURNITIN)

Feedback Studio - Google Chrome
ev.turnitin.com/app/carta/es/?o=2729715778&s=1&ro=103&lang=es&u=1165482885

turnitin

1 de 1: Uigict FACI FAVEZ
"Evaluación de la conducta sexual en ratones provenientes d..."

Similitud 8% Marcas de alerta



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

"Evaluación de la conducta sexual en ratones provenientes de madres tratadas durante la gestación con maca (*Lepidium meyenii*) y aguaje (*Mauritia flexuosa*)"

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Autora
Karen Estefany Silvestre Orosco

Asesor
Dr. Manuel Enrique Gasco Tantachuco

Lima, Perú
2025

Informe estándar
Informe en inglés no disponible [Más información](#)

8% Similitud estándar [Filtros](#)

10 Exclusiones →

Fuentes
Mostrar las fuentes solapadas

- 1 Internet **hdl.handle.net** 2%
33 bloques de texto 309 palabra que coinciden
- 2 Internet **www.coursehero.com** <1%
4 bloques de texto 39 palabra que coinciden
- 3 Publicación **"La exposición aguda y crónica a f..."** <1%
2 bloques de texto 20 palabra que coinciden
- 4 Internet **dspace.esPOCH.edu.ec** <1%

Página 1 de 68 15810 palabras 81%

ÍNDICE

	Pág
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I. INTRODUCCIÓN	3
II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	6
2.1. Planteamiento del problema y justificación	6
III. MARCO TEÓRICO	8
3.1. Diferenciación sexual del cerebro en mamíferos	8
3.2. Comportamiento sexual en ratones	9
3.3. Propiedades de la maca	10
3.4. Propiedades del aguaje.....	12
3.5. Efectos transgeneracionales de los fitoestrógenos.....	13
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION	14
V. HIPÓTESIS	14
VI. OBJETIVOS	14
6.1. Generales	14
6.2. Específicos	14
VII. MATERIALES Y METODOS	15
7.1. Animales de experimentación	15
7.2. Modelo experimental	15
7.3. Tratamiento de los extractos naturales	18
7.4. Inducción de la preñez.....	19
7.5. Frotis vaginal.....	20
7.6. Evaluación de la conducta sexual	22
7.7. Evaluación y análisis de los videos	22
7.8. Eutanasia.....	23
7.9. Operacionalización de variables	23
7.10. Consideraciones éticas.....	24
VIII. RESULTADOS	25
8.1. Efecto de los extractos en la conducta sexual	25
IX. DISCUSION	32
X. CONCLUSIONES	48
XI. FORTALEZAS	49
XII. LIMITACIONES	49
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	50
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Número de crías por grupo.....	16
Tabla 2: Características del ciclo estral.....	21
Tabla 3: Operacionalización de variables	23
Tabla 4: Resultados observacionales del grupo control hembras	26
Tabla 5: Resultados observacionales del grupo control machos	26
Tabla 6: Resultados observacionales en hembras de maca roja.....	27
Tabla 7: Resultados observacionales en machos de maca roja	27
Tabla 8: Resultados observacionales en hembras de negra	28
Tabla 9: Resultados observacionales en machos de maca negra.....	28
Tabla 10: Resultados observacionales en hembras aguaje 500mg.....	29
Tabla 11: Resultados observacionales en machos de aguaje 500mg	29
Tabla 12: Resultados observacionales en hembras aguaje 1000mg.....	30
Tabla 13: Resultados observacionales en machos de aguaje 1000mg	30
Tabla 14: Resultados observacionales en hembras estradiol 20ug/kg	31
Tabla 15: Resultados observacionales en machos estradiol 20ug/kg	32
Tabla 16: Resultados observados en machos testosterona 83mg/kg/PC.....	32

RESUMEN

La conducta sexual es un aspecto fundamental del comportamiento animal y puede estar influenciada por diversos factores, entre ellos el entorno prenatal. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la conducta sexual en ratones adultos, nacidos de madres tratadas con maca y aguaje durante la gestación.

Se dividió en 7 grupos de experimentación que incluyó a ratonas preñadas (n=5 por grupo). Estas fueron inoculadas vía oral con maca roja, maca negra, aguaje 500mg/kg, aguaje 1000mg/kg e inyectadas por vía intramuscular con estradiol y testosterona durante el periodo de gestación (del día 15 a 21). Cabe mencionar que con este estudio no se evaluó la tasa de pérdida embrionaria, en caso de que se hubiese dado. Después del nacimiento de sus crías, se esperó hasta que alcanzaran la adultez, lo cual ocurrió tras un periodo de 12 semanas. Luego se procedió a juntar a machos con hembras de acuerdo con el tratamiento recibido y se evaluó si su comportamiento sexual, como el cortejo, la recepción sexual, la persecución, el marcaje territorial y el montaje en los machos, y la lordosis en las hembras, se vio afectado o alterado por el consumo de dichas hormonas. Su evaluación fue mediante videocámaras y registro de datos.

Los resultados revelaron alteraciones, con mayor susceptibilidad en las hembras. En el grupo de maca roja, 4 de 5 hembras mostró alteraciones en su comportamiento sexual, frente a 2 de 5 de los machos. La maca negra afectó a 4 de 5 hembras y a 2 de 5 machos. El aguaje 500mg/kg afectó a 3 de 5 hembras y a 2 de 4 machos no concretó la cópula. En aguaje 1000mg/kg afectó a 4 de 5 hembras y a 3 de 5 de los machos.

La mayor susceptibilidad fue en las hembras, lo que sugiere una posible sensibilidad diferencial del sistema endocrino. Las alteraciones podrían indicar interrupciones en los ejes hipotálamo-hipófisis-gonadal, afectando la producción de estrógenos y progesterona y en machos la incapacidad de cópula.

Este estudio abre nuevas perspectivas de búsqueda, sobre los efectos transgeneracionales del consumo de estas plantas.

Palabras clave: *Lepidium meyenii*, *Mauritia flexuosa*, maca negra, maca roja, monta, cópula, lordosis.

ABSTRACT

Sexual behavior is a fundamental aspect of animal behavior that can be influenced by various factors, including the prenatal environment. In this context, the present research aims to evaluate the sexual behavior in adult mice, from mothers who have been treated with maca and aguaje during gestation (15-21 days).

The mice were divided into 7 groups, each experimental group included pregnant mice (n=5 per group). These were inoculated orally with red maca, black maca, aguaje 500mg/kg, aguaje 1000mg/kg and injected intramuscularly with estradiol and testosterone during the gestation period daily (15-21 days). It is worth mentioning that this study did not evaluate the rate of embryonic loss, in case it had occurred.

After the birth of their offspring, they were allowed to reach adulthood, which occurred after a period of 12 weeks. Then, males and females were brought together, separating them by group according to the treatment received, and it was evaluated if their sexual behavior, such as courtship, sexual reception, harassment or persecution, territorial marking and mounting in males, and lordosis in females, was affected or altered by the consumption of these hormones. It was evaluated by observation through video cameras and data recording.

The results revealed evident alterations, with a greater susceptibility in females. In the red maca group, 80% of the females showed alterations in their behavior, compared to 40% of the males. Black maca affected 80% of the females and 20% of the males, with an additional 60% of males unable to complete copulation. Aguaje 500mg/kg affected 60% of the females, while 40% of the males did not complete copulation. With aguaje 1000mg/kg, 80% of the females and 60% of the males were affected.

The greatest susceptibility was in females, which suggests a possible differential sensitivity of the endocrine system. The alterations could indicate disruptions in the hypothalamic-pituitary-gonadal axes, affecting the production of estrogens and progesterone. In males, the inability to copulate could be related to alterations in testosterone or the function of the central nervous system.

This study opens new avenues of research on the transgenerational effects of the consumption of these plants.

Keywords: *Lepidium meyenii*, *Mauritia flexuosa*, black maca, red maca, mounting, copulation, lordosis.

I. INTRODUCCIÓN

La fecundación humana es un proceso biológico en el que se inicia la diferenciación sexual, fenómeno determinado por la presencia de los cromosomas sexuales X e Y, y que se manifiesta a nivel fisiológico y cromosómico [1]. Esta diferenciación es dinámica y progresiva durante varias etapas del desarrollo embrionario [2].

Hacia la cuarta semana de gestación, emergen las crestas urogenitales, que incluyen las crestas gonadales, las cuales pueden diferenciarse en ovarios o testículos, dando lugar a la diferenciación sexual primaria [2]. Durante la sexta semana del desarrollo, se producen cambios importantes en los conductos de Wolff y Müller, estructuras prenatales que originan los sistemas reproductivos masculino y femenino, respectivamente [3]. Los conductos de Wolff se desarrollan en el sistema reproductor masculino, dando lugar a los conductos deferentes y vesículas seminales, mientras que los conductos de Müller se transforman en las trompas uterinas, el útero y la parte superior de la vagina en el feto femenino [1][4].

En la séptima semana de gestación, el gen determinante del sexo SRY induce la formación de testículos, que secretan testosterona. En ausencia de este gen, se desarrollan ovarios quiescentes en los fetos femeninos [2]. Tanto las gónadas como el cerebro se desarrollan a partir de órganos biopotenciales, durante el periodo crítico prenatal; la testosterona y los estrógenos son hormonas que influyen en la formación de caracteres sexuales masculinos y femeninos, respectivamente.

A partir de la octava semana, las células de Leydig fetales comienzan a producir andrógenos, como la testosterona y la androstenediona, desempeñando un papel esencial en la estabilización del conducto de Wolff y en la masculinización del cerebro y los genitales masculinos [3].

La interrupción de esta producción hormonal ya sea por agentes externos o antiandrógenos, puede afectar la programación sexual [6][7]. Las hormonas

modulan la expresión génica, afectan la estructura de las células nerviosas y pueden influir en comportamientos como la agresión y el apareamiento [7][9].

En investigación biomédica, se utilizan modelos animales para evaluar efectos fisiológicos y conductuales antes de experimentos en humanos ya que los ratones comparten similitudes biológicas con los humanos, lo que permite estudiar los efectos de compuestos hormonales o fitoestrógenos en etapas tempranas del desarrollo. Esto se hace para evaluar la seguridad y eficacia de los tratamientos y ayudar a minimizar los riesgos para los humanos durante las pruebas clínicas.

Durante la gestación de las ratonas, a partir del día 15, las células de Leydig en los testículos del feto macho comienzan a secretar activamente testosterona de origen gonadal, durante la ventana crítica que se extiende hasta aproximadamente el día 18 de gestación donde esta secreción puede ser interrumpida por alguna administración de hormonas o antiandrógenos causados a la madre [5].

La conversión de testosterona en estradiol en el cerebro del ratón macho es fundamental para su masculinización, mientras que en las hembras, la alfa-feto proteína protege el cerebro de la acción del estradiol, permitiendo su feminización [10].

El proceso de masculinización cerebral está mediado por la exposición a niveles adecuados de andrógenos durante una ventana crítica del desarrollo fetal [6][7]. Un déficit en esta exposición hormonal puede provocar un desarrollo cerebral con patrones típicos femeninos, lo cual puede manifestarse en la adultez como alteraciones en la conducta sexual. Este equilibrio hormonal es crucial para la programación neuroendocrina del comportamiento reproductivo [8][27].

Este conocimiento sobre la influencia hormonal en el desarrollo cerebral ha generado preocupación sobre la exposición prenatal a compuestos estrogénicos, incluidos los de origen natural.

En este contexto, surge la necesidad de investigar su impacto en la diferenciación sexual del cerebro fetal, en productos consumidos en la dieta diaria como la maca y el aguaje, ya que estos productos contienen fitoestrógenos con potencial para interferir en esta programación, pudiendo alterar el comportamiento sexual en la descendencia (en su etapa de apareamiento), de cuyas madres recibieron esta terapia de hormonas sexuales durante la gestación.

La maca (*Lepidium meyenii*), está compuesta de alcaloides polifenoles, esteroides, polisacáridos no amiláceos, glucosinolatos, etc. [11] Sin embargo, gracias a sus propiedades farmacológicas, esta planta es reconocida y conocida por mejorar la función reproductiva [12], por ejemplo, la maca gelatinizada a ciertas cantidades de 1,5 o 3,0 gramos por día mejora el deseo sexual en varones, y el extracto de maca mejora el deseo sexual en varones activos al deporte [13].

Asimismo, el fruto más conocido por los pobladores de la Amazonía peruana es el aguaje (*Mauritia flexuosa*); este fruto es rico en β -caroteno, componente presente en el aceite esencial de este fruto [14]. Este fruto posee un elevado contenido de vitamina A, fitoesteroides [14] y también posee propiedades antioxidantes que ayudan a combatir los radicales libres y prevenir el envejecimiento celular. Es excelente para la salud hormonal porque contiene fitoestrógenos, los más conocidos son los lignanos y los flavonoides [14]. Los lignanos ayudan a prevenir diferentes tipos de cáncer y los flavonoides tienen actividad antiinflamatoria y antioxidante [14]. Los fitoestrógenos tienen efectos similares al estrógeno que ayudan a reducir los sofocos y la sudoración en mujeres menopáusicas [15][16].

Sin embargo, se recomienda precaución en mujeres embarazadas, ya que las investigaciones sugieren que pueden tener efectos potenciales sobre el desarrollo fetal, esto debido a que los fetos o recién nacidos son sensibles a compuestos estrogénicos en comparación con los adultos. Un estudio realizado con ratas hembra que recibieron tratamiento con fitoestrógenos presentes en la genisteína (fitoestrógeno derivado de la soya), demostró que estas hormonas provocan la desfeminización del cerebro, que a largo plazo ocasiona disfunciones en el comportamiento sexual de ratas [16].

Si bien es cierto que, al igual que el aguaje, la soya también presenta fitoestrógenos, aún no se ha demostrado qué efectos causan el aguaje o la maca en los ratones recién nacidos, en cuanto a su etapa reproductiva; es por ello por lo que antes de consumir productos que contienen fitohormonas, debe ser recomendado o bajo seguimiento por un médico [16].

Este estudio evalúa los efectos de la administración de maca (*Lepidium meyenii*) y aguaje (*Mauritia flexuosa*) durante la gestación en ratonas (días 15 al 21), sobre la conducta sexual de sus crías adultas (2.5 – 3 meses). Se analiza la receptividad sexual femenina (lordosis) y la capacidad de cortejo y cópula en machos, con el fin de identificar posibles alteraciones atribuibles a la exposición prenatal a fitoestrógenos [17][18]. Este enfoque permite explorar si compuestos naturales comúnmente utilizados por la población podrían interferir en la programación neuroendocrina del comportamiento sexual, aportando evidencia experimental que respalde o cuestione su inocuidad durante etapas críticas del desarrollo fetal.

II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1. Planteamiento del problema y justificación

A pesar del reconocimiento tradicional de la maca (*Lepidium meyenii*) y el aguaje (*Mauritia flexuosa*) como alimentos funcionales con beneficios sobre

la salud hormonal y reproductiva, su uso durante el embarazo plantea dudas que aún no han sido suficientemente exploradas en la literatura científica.

En el caso de la maca, los estudios en animales adultos han mostrado efectos positivos en la libido, la fertilidad y el equilibrio hormonal [12][13][19]. Sin embargo, la evidencia sobre sus efectos durante la gestación es limitada y contradictoria. Algunos reportes sugieren que no produce efectos teratogénicos evidentes ni altera los niveles de estradiol [13], pero tampoco se ha evaluado con claridad su impacto sobre el desarrollo neuroendocrino fetal, ni sobre la conducta sexual de la descendencia. Esto representa una omisión crítica si se considera que los procesos de masculinización y feminización cerebral dependen estrechamente de la exposición hormonal durante periodos específicos del desarrollo prenatal [6][10]. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración aguda y diaria de maca en ratas macho produjo un pequeño cambio en la latencia de la eyaculación, lo que sugiere que la maca puede tener un efecto sutil pero significativo en aspectos de la conducta sexual [20].

El aguaje, por su parte, es una fuente rica en fitoestrógenos naturales como β -sitosterol, lignanos y flavonoides [14], compuestos con actividad estrogénica que pueden atravesar la barrera placentaria e influir en la expresión génica en tejidos sensibles, como el sistema nervioso central en desarrollo [15][22]. La evidencia proveniente de otros fitoestrógenos, como la genistéina, ha demostrado que su exposición prenatal puede inducir desfeminización o masculinización atípica, alterando la conducta sexual en la adultez [16]. No obstante, el efecto específico del aguaje en este contexto aún no ha sido investigado experimentalmente.

La ausencia de estudios controlados que evalúen los efectos del consumo de maca y aguaje durante la gestación sobre la diferenciación sexual del cerebro y la conducta reproductiva de la descendencia constituye una brecha importante en el conocimiento. Esta situación es particularmente preocupante en países donde ambos productos son de uso frecuente, incluso

en mujeres gestantes, y donde su consumo está además respaldado por una creciente industria de exportación [25][26]. En el año 2024 se exportó en los tres primeros trimestres, US\$ 4.13 millones de maca en diversas presentaciones [23] y en el año 2020, Perú exportó 24.5 millones de dólares en pulpa de aguaje, lo que resalta la relevancia económica de estos productos a nivel nacional e internacional [25][26].

Investigaciones previas han sugerido que la exposición prenatal a fitoestrógenos puede alterar la programación hormonal y el comportamiento sexual de los neonatos [15][16][22]. Por ello, surge la necesidad de investigar si la exposición prenatal a estas sustancias puede inducir alteraciones en los mecanismos naturales de feminización o masculinización cerebral, que luego se manifiesten en la conducta sexual adulta.

Además, se ha observado que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel crucial en la metabolización de fitoestrógenos, lo que podría influir en la magnitud de sus efectos en el huésped [22].

A través de un modelo murino, resulta necesario investigar si la exposición prenatal a estas sustancias puede inducir alteraciones en los mecanismos naturales de feminización o masculinización cerebral, que se manifiesten posteriormente en la conducta sexual adulta. Comprender esta problemática permitirá fundamentar decisiones informadas sobre el uso de estos productos naturales durante el embarazo y abrir nuevas líneas de investigación sobre sus posibles efectos transgeneracionales.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. Diferenciación sexual del cerebro en mamíferos

La diferenciación sexual del cerebro en mamíferos es un proceso crítico que determina no solo las características físicas, sino también las conductuales y psicológicas de los individuos. Este proceso se lleva a cabo principalmente a

través de la acción de hormonas esteroides, que juegan un papel fundamental en la masculinización y feminización del cerebro durante el desarrollo prenatal y postnatal.

La masculinización del cerebro ocurre principalmente debido a la acción de la testosterona, que se produce en grandes cantidades durante la segunda mitad del embarazo en fetos masculinos [24]. Este aumento repentino de testosterona induce cambios en la estructura y función del cerebro, promoviendo el desarrollo de características neuronales y conductuales típicamente masculinas. Por ejemplo, se ha observado que la testosterona influye en la formación de circuitos neuronales que regulan el comportamiento sexual y la agresión, así como en la preferencia por ciertos tipos de juegos en la infancia, donde los niños tienden a mostrar un comportamiento más activo y exploratorio [25].

En contraste, la feminización del cerebro se produce en ausencia de testosterona. En fetos femeninos, la falta de esta hormona permite el desarrollo de un cerebro que favorece características típicamente femeninas. Durante el desarrollo prepuberal, el estrógeno también juega un papel crucial en la consolidación de estas características neuronales y conductuales. Las investigaciones han demostrado que el estrógeno puede influir en la receptividad sexual y en la formación de vínculos sociales, aspectos que son más prominentes en las hembras [25].

3.2. Comportamiento sexual en ratones

La reproducción sexual en animales vertebrados como ratones se da mediante diferentes conductas sexuales para concretar la atracción del sexo opuesto y con ello llevarse a cabo el apareamiento [26].

Tanto los ratones macho como las hembras tienen diferentes comportamientos y posturas al momento del apareamiento. Los ratones macho empiezan la exploración física hacia las hembras en celo, puesto que en esa etapa están más receptivas. Usualmente, se acerca a la hembra y

olfatea su área genital, y se da el conocido 'marcaje territorial', donde el macho marca su territorio [28]. Otro comportamiento es el de generar vocalizaciones ultrasónicas, con una característica particular semejante a los cantos de los pájaros, con el fin de cortejar a la hembra [26]. Una vez que lo consigue, el macho coloca las patas sobre la parte posterior de la hembra, acto conocido como 'montaje' [28], y con ello se da la intromisión para poder concretar con la fecundación.

En el caso de las ratonas, su aceptación al macho depende de los niveles de estradiol, limitada a la fase estral (4-5 días) en que se encuentre. El comportamiento de las hembras hacia los machos es aquel que define si es que se dará el apareamiento. El ratón hembra emite feromonas, que atraen al macho, así como también emite saltos y dardos [26].

Si el macho logra conquistar a la hembra, esta toma una postura receptiva de arqueamiento de espalda, llamada 'lordosis', que permitirá la intromisión, y con ello la eyaculación, que se da después de varias rondas de intromisión.

Todo este proceso del comportamiento de las hembras, al igual que de los machos, se da por el olfato, que lleva señales a la amígdala medial y luego al hipotálamo ventromedial, que es el que permite el comportamiento de lordosis.

3.3. Propiedades de la maca

La maca (*Lepidium meyenii*) es una planta originaria de la región andina de Perú, donde ha sido cultivada durante siglos por sus usos alimenticios y medicinales. Su raíz, que es la parte más consumida, se caracteriza por ser rica en nutrientes esenciales, lo que la convierte en un super alimento [29][17]. La composición nutricional de la maca incluye una variedad de carbohidratos, proteínas, y grasas, así como un perfil destacado de vitaminas (como B1, B2, B6 y C) y minerales (incluyendo calcio, hierro, magnesio y zinc), asimismo ha sido tradicionalmente utilizada por los pueblos andinos para aumentar la energía, la resistencia física y el rendimiento atlético. Estudios

preliminares sugieren que la suplementación con maca puede influir positivamente en valores de resistencia y energía, posiblemente debido a su contenido de carbohidratos complejos y aminoácidos [29]. Esto ha llevado a la popularidad de la maca entre deportistas y personas activas que buscan optimizar su rendimiento físico y reducir la fatiga, lo que resalta su potencial como un ergogénico natural [17].

Sin embargo, una de las características más reconocidas de la maca es su capacidad para mejorar la libido. Diversos estudios han mostrado que el consumo regular de maca puede conducir a un aumento en el deseo sexual tanto en hombres como en mujeres. Se ha comprobado que la maca interactúa con el sistema endocrino, favoreciendo el equilibrio hormonal que influye en la función sexual [17]. Esta propiedad ha llevado al uso de maca como un remedio natural para la disfunción sexual y los problemas de fertilidad en ambos sexos.

La maca también se ha estudiado por su capacidad para ayudar en la regulación hormonal, lo cual resulta especialmente beneficioso para las mujeres durante la menopausia [30]. La raíz de maca contiene fitoquímicos que pueden tener efectos equilibrantes sobre los niveles hormonales, lo que puede resultar en la reducción de síntomas como sofocos, cambios de humor, y alteraciones del sueño [17]. Investigaciones sugieren que la maca ayuda a mejorar la salud reproductiva de las mujeres y a mitigar algunos de los efectos negativos asociados con la disminución de hormonas durante la menopausia [30].

Además de sus propiedades mencionadas, la maca también es reconocida por sus propiedades antioxidantes, lo que la convierte en un alimento funcional valioso en la prevención de enfermedades crónicas. Los antioxidantes presentes en la maca ayudan a combatir el estrés oxidativo y el daño celular, contribuyendo así a un mejor estado general de salud [29]. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la maca puede tener efectos positivos sobre el estado anímico, ayudando a reducir la ansiedad y mejorar la memoria y la concentración, lo que la hace atractiva para aquellos que

buscan un suplemento que apoye no solo la salud física, sino también la salud mental [17].

3.4. Propiedades del aguaje

El aguaje (*Mauritia flexuosa*), también conocido como "buriti", es un fruto consumido principalmente en la región amazónica, resaltando por su singularidad en sabor y textura [14][31]. Este fruto es reconocido por su completa composición nutricional, que incluye una alta concentración de vitamina A, así como vitaminas C y E, y minerales como hierro y calcio. Su distintivo color naranja se debe a su elevado contenido de carotenoides, los cuales actúan como potentes antioxidantes. Además, el aguaje es rico en ácidos grasos esenciales que, junto con su fibra dietética, lo convierten en un componente valioso en la dieta.

Los carotenoides presentes en el aguaje, como el betacaroteno, presentan propiedades antioxidantes que pueden ayudar a neutralizar radicales libres en el organismo [14]. Esto sugiere que el consumo de aguaje podría contribuir a la prevención de enfermedades crónicas relacionadas con el estrés oxidativo. Los estudios han mostrado que los antioxidantes son importantes en la reducción de la inflamación y pueden tener un papel en la mejora de la salud ocular, cardiovascular y en el fortalecimiento del sistema inmunológico [31].

El uso medicinal del aguaje no se limita a la ingesta, ya que su aceite también se aplica tópicamente para tratar problemas dérmicos como quemaduras, cortes, y sequedad.

El aguaje ha sido asociado con beneficios para la salud reproductiva, especialmente en mujeres. Este fruto puede tener efectos positivos en el equilibrio hormonal, debido a su rico contenido en fitoquímicos que imitan la acción de los estrógenos. Esto puede ser particularmente relevante para aquellas mujeres que experimentan síntomas relacionados con la menopausia, como los sofocos y las alteraciones del estado de ánimo. Los

efectos de los fitoestrógenos presentes en el aguaje también han generado interés en la investigación sobre su potencial en tratamientos de fertilidad [14][31].

3.5. Efectos transgeneracionales de los fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos naturales presentes en diversas plantas que tienen la capacidad de interactuar con los receptores de estrógeno en el organismo [32]. Estas sustancias, que pueden ser clasificadas en isoflavonas, lignanos y cumestanos, se encuentran en alimentos como la soja, la linaza y el aguaje [33]. Se ha documentado que los fitoestrógenos pueden contribuir al equilibrio hormonal, ofreciendo beneficios para la salud, especialmente en el contexto de la menopausia y la salud reproductiva, mejoras en la salud ósea y cardiovascular, y un posible papel en la reducción del riesgo de ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de mama [33]. Sin embargo, su impacto va más allá de la salud individual, ya que se ha comenzado a investigar su efecto en generaciones futuras.

Estos beneficios se deben a su capacidad para modulación hormonal y efectos antioxidantes. El “buriti”, un fruto rico en fitoestrógenos destaca sus propiedades nutricionales y su potencial para mejorar la salud humana, así como su relevancia en la dieta de las comunidades de la Amazonía [33].

Los fitoestrógenos ejercen su acción a través de mecanismos de ligadura y activación de los receptores de estrógeno, que pueden influir en la expresión génica y la actividad celular. Esto no solo tiene un efecto directo sobre los organismos expuestos a estos compuestos, sino que también se ha sugerido que pueden tener efectos duraderos en las generaciones siguientes. Esto implica que los cambios epigenéticos inducidos por el consumo de fitoestrógenos pueden ser transmitidos a la descendencia, afectando su desarrollo y salud de manera transgeneracional [34].

Los estudios sobre los efectos transgeneracionales de los fitoestrógenos indican que la exposición a estos compuestos durante períodos críticos de

desarrollo, como la gestación y la lactancia, puede tener implicaciones significativas para la salud de las generaciones futuras [35]. Por ejemplo, la exposición materna a fitoestrógenos puede influir en el desarrollo del sistema reproductivo y en la susceptibilidad a enfermedades hormonales en la descendencia. Las investigaciones sobre el buriti han comenzado a explorar estos efectos, proporcionando un nuevo enfoque para comprender cómo los fitoquímicos pueden tener un impacto duradero [34][33].

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿El consumo de los productos naturales como la maca o el aguaje durante la gestación (15-21 días) de la ratona, afectará la conducta sexual de sus crías cuando estas sean adultas?

V. HIPOTESIS

- El efecto de administrar extracto hidroalcohólico atomizado de maca roja, negra y la pulpa de aguaje durante la gestación en ratones hembra afectará la masculinización y feminización del cerebro de las crías en edad adulta y por ende su conducta sexual.

VI. OBJETIVOS

6.1. Generales

- Evaluar la conducta sexual en ratones adultos, provenientes de madres que han sido tratadas con maca y aguaje durante la gestación (15-21 días).

6.2. Específicos

- Comparar el comportamiento sexual entre grupos tratados y establecer diferencias significativas en la conducta sexual de ratones.
- Observar y registrar la presencia o ausencia de conductas sexuales clave (como cortejo, monta y aceptación sexual) en ratones adultos de cada grupo de tratamiento.

VII. MATERIALES Y METODOS

7.1. Animales de experimentación

Se utilizaron ratones macho y hembras adultas de la cepa Balb, con un peso promedio de 30 g y una edad de 3 meses (edad adulta). Estos animales fueron obtenidos del bioterio central de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Anexo N°2).

Las condiciones en las que fueron mantenidos los ratones incluyeron una humedad del 80 a 85%, una temperatura de 20 a 22 °C y un ciclo de luz: oscuridad de 12:12 h. Además, se les proporcionó comida estándar del laboratorio Purina y agua ad libitum [36].

7.2. Modelo experimental

Para evaluar el objetivo del presente proyecto se formaron los siguientes 7 grupos:

Se utilizaron 5 hembras preñadas por cada grupo de experimentación, donde los grupos fueron los siguientes: grupo control, maca roja, maca negra, aguaje 500 mg/kg, aguaje 1000 mg/kg, grupo con estradiol y grupo con testosterona.

- **Grupo control:** No recibió ningún tratamiento, solo 0.5 ml/día de agua destilada vía oral.

- **Grupo A:** Recibió 166.6 mg de extracto hidroalcohólico atomizado de maca roja por kilogramo de peso.
- **Grupo B:** Recibió 166.6 mg de extracto hidroalcohólico atomizado de maca negra por kilogramo de peso.
- **Grupo C:** Recibió extracto acuoso del mesocarpo de aguaje en dosis de 500 mg/kg.
- **Grupo D:** Recibió extracto acuoso del mesocarpo de aguaje en dosis de 1000 mg/kg.
- **Grupo E:** Recibió tratamiento con estradiol (20 ug/Kg PC). [37]
- **Grupo F:** Recibió tratamiento con testosterona (83 mg/Kg PC). [38]

Cabe resaltar, que la dosis utilizada en este estudio se ha establecido en función de trabajos anteriores y no es extrapolable a los seres humanos. Sin embargo, este estudio puede servir como base para futuros estudios observacionales en humanos.

Durante el experimento, y tras el periodo de gestación, las hembras parieron un número variable de crías. El número total de crías se registró tras el destete (día 21 posnatal), momento en el que fueron manipuladas por primera vez para su conteo y selección. Se obtuvo la siguiente distribución por grupo:

TRATAMIENTO	HEMBRAS	MACHOS
GRUPO CONTROL	7	12
MACA ROJA	12	9
MACA NEGRA	17	9

AGUAJE 500 mg	10	9
AGUAJE 1000 mg	15	12
ESTRADIOL	5	6
TESTOSTERONA	-	22

Tabla 1. Número de crías por grupo

Sin embargo, algunas camadas presentaron pérdidas parciales o totales durante la lactancia, lo que se atribuye a conductas naturales de canibalismo por parte de las madres, fenómeno que puede presentarse de forma espontánea, especialmente en ratonas primerizas o en condiciones de estrés [78]. Adicionalmente, se registraron muertes asociadas al derrame accidental de agua en algunas jaulas, debido al mal funcionamiento de los bebederos ocasionado por manipulación de las ratonas, lo que generó exceso de humedad y provocó hipotermia en algunos neonatos. Estas pérdidas ocurrieron antes del primer contacto o manipulación experimental de las crías.

Para la fase de evaluación conductual se eligieron 5 crías hembras y 5 crías machos por grupo, siempre que el número lo permitió. Esta decisión metodológica se basó en la necesidad de mantener una muestra equilibrada y comparable entre todos los grupos, especialmente porque en los grupos control y estradiol hubo una menor cantidad de crías viables. El tamaño muestral fue determinado en función de criterios éticos y prácticos, considerando los principios de reducción, reemplazo y refinamiento (3Rs) establecidos para investigación en animales [78]. Estudios similares de comportamiento han utilizado entre 6 y 8 animales por grupo, por lo que el uso de 5 crías por sexo en este trabajo representa una ligera reducción, sin comprometer el análisis exploratorio del objetivo planteado [79][80].

La selección fue aleatoria y se realizó al momento del destete donde se enumeró a las crías.

Las crías no seleccionadas fueron sometidas a eutanasia humanitaria según los lineamientos de la “Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio – ratón” (MINSA, 2008) [78].

7.3. Tratamiento de los extractos naturales

Desde el primer día hasta el vigésimo primer día de gestación, las ratonas preñadas fueron tratadas con extractos de maca negra, maca roja y aguaje:

- **Extractos de maca**

Se utilizó maca atomizada en polvo de las variedades roja y negra de marca “Juvens”, en presentación de sachet individuales de 3 gramos. Según la información impresa en el empaque del producto (Juvens, 2025) por el fabricante, esta maca se encuentra vehiculizada con maltodextrina en una proporción aproximada de 1:1 en peso, es decir, por cada kilogramo de producto se utiliza 1 kg de maca y 1 kg de maltodextrina [76].

Dado que los sachet provienen de la misma formulación industrial, se asume que dicha proporción se mantiene, por lo que cada unidad de 3 g contendría aproximadamente 1.5 g de maca atomizada y 1.5 g de maltodextrina.

Este producto es ampliamente utilizado en los estudios de investigación del laboratorio de Endocrinología y Reproducción de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

La dosis de maca se tomó en función de estudios previos [39] con resultados óptimos y se administró 166.6 mg por kilogramo de peso corporal. Esta dosis fue ajustada al peso promedio de los ratones, para asegurar que los animales reciban la cantidad adecuada de extracto.

La maca contiene varios principios activos, como la macamidas, polifenoles y flavonoides [40], aunque en esta presentación comercial no se cuenta con una estandarización cuantitativa del contenido de estos principios activos, como ocurre en los extractos hidroalcohólicos. Aun así, se considera que la formulación utilizada refleja de manera representativa el patrón real de consumo de maca en polvo en la población humana [41].

Estos extractos se administraron diariamente durante el periodo de gestación, vía oral mediante una sonda orogástrica N°18.

- **Pulpa de aguaje**

El extracto de aguaje se obtuvo extrayendo únicamente la pulpa del fruto y mezclándola con agua destilada. Se utilizó solo el extracto acuoso del mesocarpo, se tomó en función a estudios previos [42], y por ello se administró dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de peso corporal, teniendo en cuenta que un ratón pesa entre 18 - 30 g. Se utilizaron dos grupos de aguaje y se administró a las hembras preñadas.

Este extracto también se administró vía oral mediante una sonda orogástrica N°18.

Cabe señalar que estos animales recibieron el aporte adecuado y las cantidades necesarias en función de su peso corporal, ya que administrar el extracto a través de una sonda orogástrica es una forma segura y eficaz de garantizar que el extracto llegue al estómago del ratón y se absorba correctamente, ya que estos, por su condición anatómica, fisiológica y digestiva, no tienen la capacidad de regurgitar [43].

7.4. Inducción de la preñez

Se colocó a una ratona en fase de proestro en una jaula junto a un macho de fertilidad comprobada, permaneciendo juntos durante toda la noche. Al día siguiente, se procedió a realizar un frotis vaginal para verificar la presencia

del tapón en la cavidad vaginal, un indicador de que había ocurrido la copula. Posteriormente, la muestra se examinó bajo un microscopio óptico para detectar la presencia de espermatozoides. Cabe mencionar que no se utilizó el mismo macho para todas las hembras de distintos grupos. Se usaron diferentes machos reproductores para evitar sesgo.

Este procedimiento permitió determinar si las ratonas habían quedado preñadas y, por lo tanto, si están listas para ser tratadas con los extractos de maca y aguaje durante su gestación. La observación cuidadosa de los resultados del frotis vaginal fue esencial para asegurar que el experimento se haya llevado a cabo correctamente.

Es importante destacar que el uso de un macho de fertilidad comprobada es fundamental para garantizar la validez del experimento. De esta manera, se puede estar seguro de que cualquier resultado obtenido se debe a los efectos de los extractos administrados y no a problemas de fertilidad del macho.

7.5. Frotis vaginal

En el marco de esta investigación, se llevó a cabo un análisis detallado del ciclo estral del ratón hembra. Utilizando frotis vaginales, se determinó con precisión la fase en la que se encontraban, para asegurar que el apareamiento con los machos ocurriera durante los períodos de proestro, donde son más receptivas. Este proceso se llevó a cabo entre las 7 am y 11 am, de todos los días.

El frotis se realizaba con una pipeta de 50 μ L con agua estéril, a una profundidad de 1,5 mm. El procedimiento consistía en la aspiración de la pipeta, una sola vez para evitar la pseudopreñez, y se depositaba en la lámina portaobjetos que luego era llevada al microscopio [44], donde se observaba en qué fase del ciclo estral se encontraban. El ciclo estral dura de 4 a 5 días y consta de cuatro fases [44].

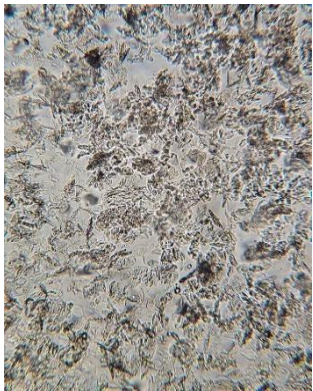
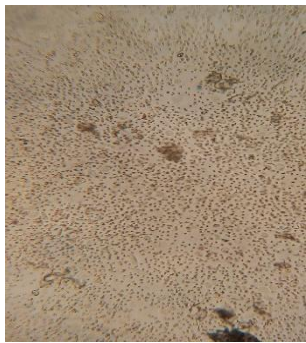
CICLO ESTRAL	CARACTERISTICAS	IMAGEN
PROESTRO	<p>Fase preovulatoria</p> <p>Duración: 12 - 14 horas</p> <p>Células fusionadas y nucleadas.</p> <p>Presencia de pocos leucocitos.</p> <p>Mayor nivel de feromonas.</p>	
ESTRO	<p>Fase ovulatoria.</p> <p>Duración: 12 - 48 horas</p> <p>Células cornificadas y anucleadas.</p> <p>Ausencia de leucocitos.</p> <p>Secreción lechosa.</p> <p>En las primeras horas, más receptivas al macho.</p>	
METAESTRO	<p>Duración: hasta 24 horas</p> <p>Células cornificadas, nucleadas.</p> <p>Presencia de leucocitos.</p> <p>Menos receptiva al macho.</p>	
DIESTRO	<p>Duración: 48 - 72 horas.</p> <p>Células anucleadas.</p> <p>Predominan los leucocitos.</p> <p>No es receptiva al macho.</p>	

TABLA 2. Características del ciclo estral. Imágenes: Propias

7.6. Evaluación de la conducta sexual

Se llevó a cabo una evaluación detallada de la conducta sexual de las crías de ratones macho y hembras una vez que alcanzaron la edad adulta (3 meses). Para ello, se encerró a cada macho con una hembra en proestro toda la noche y se utilizó una videocámara para registrar su comportamiento. Se evaluaron aspectos como el cortejo, la monta, la intromisión por parte de los ratones macho.

En el caso de las hembras se evaluó si adoptan una postura de lordosis frente al macho y si son receptivas al mismo [45].

Para evaluar la conducta sexual, los animales fueron observados durante la fase oscura del ciclo luz: oscuridad (12:12 horas), utilizando luz roja tenue para permitir la grabación sin alterar el comportamiento natural de los ratones, dado que esta longitud de onda no interfiere con su ritmo circadiano ni afecta su percepción visual [46].

Cabe señalar que el estudio no fue ciego, ya que la investigadora principal debía conocer el grupo experimental al que pertenecía cada cría, para la realización de procedimientos como el frotis vaginal y el emparejamiento controlado con machos o hembras.

7.7. Evaluación y análisis de los videos

La evaluación y análisis de los videos utilizados sobre la conducta de los ratones es una parte crucial del proceso de esta investigación. Los videos proporcionaron una fuente valiosa de información sobre el comportamiento de los animales y gracias a ello se pudo observar y registrar con precisión las conductas de interés.

Para ello, se revisó cuidadosamente cada video para tener la seguridad de que cumpla con los estándares de calidad necesarios en términos de imagen, duración y ángulo de toma.

Se colocó una videocámara de la marca “VTA”, en la parte frontal de cada jaula que es de material transparente, durante la noche, para observar el comportamiento de las crías adultas.

Al día siguiente en un tiempo determinado, 3 crías hembras en periodo de receptividad, eran encerradas en las jaulas especiales para evaluar monta, para evaluación, con sus respectivos machos de otras camadas, no tratados; luego de la evaluación se les regresaba a sus jaulas de crianzas (Anexo N°3 y 6).

Los resultados de esta evaluación fueron grabados y registrados diariamente, en el software VMS de la cámara “VTA”, y además se utilizó un cuaderno de laboratorio, dónde se anotaba los resultados observados.

7.8. Eutanasia

Después de la evaluación de los animales, estos eran sometidos a eutanasia, mediante la administración de dos dosis de Halatal (pentobarbital sódico), que actúa deprimiendo el sistema cardiovascular respiratorio. La primera dosis, para favorecer el sueño del animal (26 mg de pentobarbital sódico /kg de peso del animal), una vez inducido el sueño, se le aplicaba una segunda dosis similar, para inducir el paro cardiorrespiratorio [47]. Este procedimiento era realizado porque los ratones ya habían recibido tratamiento previo, necesario solo para esta experimentación.

7.9. Operacionalización de variables

Las diferentes variables analizadas se detallan en la **Tabla 3**. Estas variables fueron evaluadas en los diferentes grupos de acuerdo con el tratamiento recibido, para así poder conocer cuál de estos productos alteran su conducta sexual.

Tabla 3: Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
-----------	-----------------------	------------------------	------------------	--------------------	-------------

Marcaje territorial	Comportamiento mediante el cual los ratones macho delimitan áreas como propias para advertir a otros ratones.	Medido a través de la observación directa del comportamiento de marcaje, registrando si este se presenta o no durante el periodo de evaluación.	Cualitativa	Escala nominal (presencia o ausencia de marcaje).	videocámara
Lordosis	Comportamiento sexual de la hembra caracterizado por el arqueado del dorso o inmovilización, que facilita la cópula e indica receptividad ante el macho.	Medido a través de la observación directa y el registro de la postura de la hembra durante la cópula.	Cualitativa	Nominal (presencia/ausencia)	Videocámara
Tapón vaginal	Secreción que se forma en la vagina de la hembra tras la cópula, compuesta por espermatozoides y masa gelatinosa.	Observación directa de la presencia de una masa gelatinosa blanquecina.	Cualitativa	Nominal (presencia/ausencia)	Observación directa

7.10. Consideraciones éticas

El proyecto fue enviado al Comité de Ética Institucional de Investigación Animal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, para su correspondiente evaluación. El estudio fue iniciado cuando se recibió la carta de aprobación del comité de ética.

El cuidado y manejo de los animales de laboratorio se basó en la “Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón” (MINSAL,2008).

VIII. RESULTADOS

8.1. Efecto de los extractos en la conducta sexual

- Grupo control:

El experimento se llevó a cabo utilizando tres jaulas por noche, en las cuales se colocó un ratón hembra junto a un macho. Al día siguiente, se realizó un frotis vaginal para verificar la presencia del tapón vaginal, lo que, de encontrarse, se registraba como el día 1 de gestación. Durante el periodo comprendido entre el día 15 y el día 21 de gestación, se administró 0.5 ml/día de agua destilada a las hembras mediante sonda orogástrica.

Una vez que nacieron las crías, se esperó un periodo de tres meses antes de proceder con la evaluación. Transcurrido este tiempo, se colocó una hembra del grupo control con un macho del grupo control en su respectiva jaula que estaba equipada con una cámara que grababa durante toda la noche.

En particular, se observó que las hembras presentaban una postura de arqueamiento de la espalda, conocida como 'lordosis', y se mostraron receptivas frente a los machos. Estos últimos, a su vez, exhibieron conductas de marcaje territorial y montas, que culminaron en el acto de la cópula.

RATONA	COMPORTAMIENTO	TAPON VAGINAL
1	Receptiva frente al macho	Si
2	Lordosis, receptividad frente al macho	Si
3	Indiferente frente al macho	No
4	Receptiva frente al macho	Si
5	Lordosis, receptividad frente al macho	Si

Tabla 4. Resultados observacionales del grupo control hembras

RATON	COMPORTAMIENTO
1	Marcaje territorial, monta, copula
2	Marcaje territorial, monta, copula
3	Marcaje territorial, monta, copula
4	Marcaje territorial, monta
5	Marcaje territorial, monta, copula

Tabla 5. Resultados observacionales del grupo control machos

- Grupo A (Maca roja)

El experimento se llevó a cabo utilizando tres jaulas por noche, en cada una de las cuales se colocó un ratón hembra junto a un macho. Al día siguiente, se realizó un frotis vaginal para verificar la presencia del tapón vaginal, lo que, de encontrarse, se registraba como el día 1 de gestación. Durante el periodo comprendido entre el día 15 al 21 de gestación, se administró 166.6 mg/kg/PC de maca roja a las hembras, mediante sonda orogástrica.

Una vez que nacieron las crías, se esperó un periodo de tres meses antes de proceder con la evaluación. Transcurrido este tiempo, se colocó una hembra cuya madre fue tratada con maca roja, con un macho que no había recibido ningún tratamiento, en su respectiva jaula que estaba equipada con una cámara que grababa durante toda la noche. De la misma manera se encerró un macho cuya madre fue tratada con maca

roja, con una hembra que no había recibido ningún tratamiento, en sus respectivas jaulas durante toda la noche.

Los resultados son como lo indican las siguientes tablas:

RATONA	COMPORTAMIENTO	TAPON VAGINAL
1	Agresiva frente al macho	No
2	Pelea con el macho	No
3	Indiferente frente al macho	No
4	Receptiva, lordosis	Si
5	Agresiva, pero se concretó la copula	Si

Tabla 6. Resultados observacionales en hembras de maca roja.

RATON	COMPORTAMIENTO
1	Marcaje territorial, monta, cópula
2	Permaneció en estado de reposo toda la noche
3	Realizó monta, pero no hubo cópula.
4	Intento de cópula
5	Monta, pero no cópula.

Tabla 7. Resultados observacionales en machos de maca roja.

- Grupo B (Maca negra)

El experimento se llevó a cabo utilizando tres jaulas por noche, en las cuales se colocó un ratón hembra en proestro junto a un macho de fertilidad comprobada. Al día siguiente, se realizó frotis vaginal para verificar la presencia de espermatozoides o si había tapón vaginal, lo que, de encontrarse, se registraba como el día 1 de gestación. Durante el periodo comprendido entre el día 15 al 21 de gestación, se administró 166.6 mg/kg/PC de maca negra a las hembras, por sonda orogástrica.

Una vez que nacieron las crías, se esperó un periodo de tres meses, (tiempo necesario para que estas sean adultas), antes de proceder con la

evaluación. Transcurrido este tiempo, se colocó una hembra cuya madre fue tratada con maca negra, con un macho que no había recibido ningún tratamiento, en su respectiva jaula que estaba equipada con una cámara que grababa durante toda la noche. De la misma manera se encerró un macho cuya madre fue tratada con maca negra, con una hembra que no había recibido ningún tratamiento, en sus respectivas jaulas durante toda la noche.

Los resultados son como lo indican las siguientes tablas:

RATONA	COMPORTAMIENTO	TAPON VAGINAL
1	Receptiva al macho, lordosis	Si
2	Muy agresiva, nada receptiva	No
3	Intentó montar al macho	No
4	Intentó montar al macho	No
5	No receptiva, monta al macho	No

Tabla 8. Resultados observacionales en hembras de negra.

RATON	COMPORTAMIENTO
1	Marcaje territorial, monta, cópula
2	Permaneció en estado de reposo toda la noche
3	Realizó monta, pero no hubo cópula
4	Intento de cópula
5	Monta, pero no copula

Tabla 9. Resultados observacionales en machos de maca negra

- **Grupo C (Aguaje 500mg/kg)**

El experimento se llevó a cabo utilizando tres jaulas por noche, en las cuales se colocó un ratón hembra en proestro junto a un macho de fertilidad comprobada. Al día siguiente, se realizó frotis vaginal para verificar la presencia de espermatozoides o la presencia del tapón

vaginal, lo que, de encontrarse, se registraba como el día 1 de gestación. Durante el periodo comprendido entre el día 15 al 21 de gestación, se administró 500 mg/kg/PC de aguaje a las hembras, mediante sonda orogástrica.

Una vez que nacieron las crías, se esperó un periodo de tres meses, transcurrido este tiempo, se colocó una hembra cuya madre fue tratada con aguaje 500 mg, con un macho que no había recibido ningún tratamiento, en su respectiva jaula que estaba equipada con una cámara que grababa durante toda la noche. De la misma manera se encerró un macho cuya madre fue tratada con aguaje 500 mg, con una hembra que no había recibido ningún tratamiento, en sus respectivas jaulas durante toda la noche.

Los resultados son como lo indican las siguientes tablas:

RATONA	COMPORTAMIENTO	TAPON VAGINAL
1	Postura de lordosis, receptiva	Si
2	Poco receptiva	No
3	Hubo monta, receptiva	Si
4	Olfatea al macho, quiere montarlo	No
5	Agresiva	Si

Tabla 10. Resultados observacionales en hembras aguaje 500mg.

RATON	COMPORTAMIENTO
1	Marcaje territorial, monta, cópula
2	Monta, no copula
3	Hubo monta y cópula
4	Monta, pero no copula
5	Cortejo, monta, intromisión

Tabla 11. Resultados observacionales en machos de aguaje 500mg.

- **Grupo D (Aguaje 1000 mg/kg)**

El experimento se llevó a cabo utilizando tres jaulas por noche, en las cuales se colocó un ratón hembra en proestro junto a un macho de fertilidad comprobada. Al día siguiente, se realizó un frotis vaginal para verificar la presencia del tapón vaginal, lo que, de encontrarse, se registraba como el día 1 de gestación. Durante el periodo comprendido entre el día 15 al 21 de gestación, se administró 1000 mg/kg/PC de aguaje a las hembras, mediante sonda orogástrica.

Una vez que nacieron las crías, se esperó un periodo de tres meses, transcurrido este tiempo, se colocó una hembra cuya madre fue tratada con aguaje 1000 mg, con un macho que no había recibido ningún tratamiento, en su respectiva jaula que estaba equipada con una cámara que grababa durante toda la noche. De la misma manera se encerró un macho cuya madre fue tratada con aguaje 1000 mg, con una hembra que no había recibido ningún tratamiento, en sus respectivas jaulas durante toda la noche.

Los resultados son como lo indican las siguientes tablas:

RATONA	COMPORTAMIENTO	TAPON VAGINAL
1	Indiferente al macho, no lordosis	No
2	Agresiva	No
3	Se dejó montar.	No
4	Intento montar al macho.	No
5	Agresiva, no se dejó montar.	No

Tabla 12. Resultados observacionales en hembras aguaje 1000mg.

RATON	COMPORTAMIENTO
1	Cortejo, monta, intromisión
2	Estado de reposo durante la noche.

3	Cortejo, monta, intromisión
4	Estado de reposo durante la noche, no monta.
5	No monta, no cortejo, estado de reposo.

Tabla 13. Resultados observacionales en machos de aguaje 1000mg.

- **Grupo E (Estradiol)**

El experimento se llevó a cabo utilizando tres jaulas por noche, en las cuales se colocó un ratón hembra en proestro junto a un macho de fertilidad comprobada. Al día siguiente, se realizó el frotis vaginal para verificar la presencia de espermatozoides o si había tapón vaginal, lo que de encontrarse, se registraba como el día 1 de gestación. Durante el periodo comprendido entre el día 15 al 21 de gestación, se administró 20 ug/kg/PC de estradiol a las hembras preñadas, vía intramuscular.

Una vez que nacieron las crías, se esperó un periodo de tres meses, transcurrido este tiempo, se colocó una hembra cuya madre fue tratada con estradiol 20 ug/kg/Pc, con un macho que no había recibido ningún tratamiento, en su respectiva jaula que estaba equipada con una cámara que grababa durante toda la noche. De la misma manera se encerró un macho cuya madre fue tratada con estradiol, con una hembra que no había recibido ningún tratamiento, en sus respectivas jaulas durante toda la noche.

Los resultados son como lo indican las siguientes tablas:

RATONA	COMPORTAMIENTO	TAPON VAGINAL
1	No hubo monta, indiferente al macho	No
2	Muy agresiva al macho	No
3	No hubo monta	No
4	Estado de reposo durante la noche	No
5	Agresiva	No

Tabla 14. Resultados observacionales en hembras estradiol 20ug/kg.

RATON	COMPORTAMIENTO
1	Monta, intromisión
2	Estado de reposo
3	Hubo monta, no cópula, no intromisión.
4	Intento montar, estado de reposo la mayoría del tiempo.
5	Estado de reposo

Tabla 15. Resultados observacionales en machos estradiol 20ug/kg.

- **Grupo F (Enantato de testosterona)**

Se evaluó a las crías de las ratonas madres, que habían sido tratadas con enantato de testosterona 83 mg/kg/PC durante la gestación. En este grupo las crías solo resultaron ser todos machos, a los cuales se les encerró durante toda la noche con hembras en proestro, que no habían recibido ningún tratamiento y el resultado fue el siguiente:

RATON	COMPORTAMIENTO
1	No hubo monta, permaneció en estado de reposo durante la Noche
2	Indiferente a la hembra
3	Estado de cansancio
4	No hubo monta, estado de reposo
5	Intento de monta por pocos segundos durante la noche

Tabla 16. Resultados observados en machos de testosterona 83mg/kg/PC.

IX. DISCUSIÓN

- **Tratamiento con maca roja**

En el presente estudio se evaluó la conducta sexual de las crías de madres que fueron tratadas con maca roja durante la gestación.

Se evaluó el comportamiento reproductivo de cinco crías a la edad de 3 meses después del nacimiento. Al ser expuestas a machos no tratados, las hembras mostraron un comportamiento agresivo, evidenciando indiferencia hacia el cortejo y la monta, lo que sugiere una posible alteración en la feminización del cerebro. Sin embargo, una de las hembras mostró receptividad y los comportamientos típicos de lordosis, lo que culminó en la monta y cópula.

Estos resultados son particularmente interesantes en el contexto de la programación hormonal y la diferenciación sexual del cerebro. La exposición prenatal a fitoestrógenos, como los presentes en la maca roja, puede influir en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) (Anexo N°1) [48], afectando la producción de esteroides gonadales y, por ende, la feminización del cerebro. En este caso, el tratamiento con maca roja podría haber alterado el equilibrio hormonal, llevando a un estado de desfeminización que se manifiesta en comportamientos agresivos y una falta de receptividad sexual en la mayoría de las crías [48]. Por otro lado, el hecho de que una de las hembras haya mostrado receptividad y comportamientos de lordosis indica que, a pesar de la exposición a la maca roja, puede haber mecanismos compensatorios o variaciones individuales que permiten la expresión de comportamientos típicamente femeninos. Esto resalta la complejidad de la interacción entre factores hormonales, genéticos y ambientales en la programación del comportamiento sexual.

Además, diversos estudios realizados, han demostrado que la inhibición de la metilación del ADN mediada por metiltransferasa (Dnmt) puede masculinizar el comportamiento en hembras, lo que sugiere que la regulación epigenética desempeña un papel crucial en la diferenciación sexual del cerebro [49]. La actividad de Dnmt y la metilación del ADN regiones cerebrales clave, como el área preóptica (POA), son esenciales para establecer las diferencias de comportamiento entre machos y hembras. En este sentido, la exposición a fitoestrógenos podría estar

afectando la metilación del ADN y, por ende, la expresión de genes relacionados con la feminización y el comportamiento sexual [48][49].

Por el contrario, se observó que solo uno de los cinco ratones macho mostró una respuesta sexual plena, que incluyó marcaje territorial, monta y cópula, mientras que el resto exhibió una variedad de comportamientos no receptivos o completamente inactivos. Este comportamiento sugiere que, a pesar del tratamiento prenatal, este individuo pudo haber mantenido una producción hormonal adecuada o tener un perfil genético que favoreció la expresión de comportamientos masculinos típicos.

Los otros ratones mostraron respuestas menos típicas, desde la inactividad total (ratón 2) hasta montas sin cópula (ratones 3, 4 y 5), como lo muestra la *Tabla 6*. Estas diferencias podrían atribuirse a una serie de factores, como influencias prenatales, en este caso por parte de la maca roja, como compuesto fitoestrogénico, tiene el potencial de interferir con la regulación hormonal normal durante el desarrollo prenatal. Esta interferencia puede afectar la programación sexual del cerebro de los machos, llevándolos a mostrar comportamientos menos típicos de cortejo. En entornos donde se altera la exposición hormonal a andrógenos, los machos pueden no desarrollar los patrones de conducta esperados, que incluyen tanto el cortejo como la cópula. [48] La falta de conductas de cortejo, o el hecho de que algunos solo presentaron montas sin cópula, sugiere que la programación sexual fue interrumpida, lo que a su vez afecta la implementación de comportamientos sexuales típicos y efectivos en estas condiciones. Los estudios anteriores han demostrado que una exposición prenatal a disruptores endocrinos puede interferir con las señales hormonales, afectando así la capacidad de los machos para realizar acción de cortejo y cópula con éxito [48][49].

- **Tratamiento con maca negra**

Los resultados del estudio a las 5 crías hembras de ratonas que recibieron 166.6 mg/kg/PC de maca negra entre los días 15 y 21 de gestación, mostraron diferentes comportamientos. Se observó (Tabla 7), que la ratona 1 mostró receptividad al macho, a través del comportamiento de lordosis observándose así el tapón vaginal, indicativa que se concretó la copula, esto indica que los aspectos de la femineidad permanecieron intactos, probablemente debido a la naturaleza compleja del efecto de la maca negra en la regulación endocrina.

Sin embargo, la ratona 2, que mostró un comportamiento agresivo y no receptivo, así como las ratonas 3 y 4, que intentaron montar al macho, parecen evidenciar una respuesta inexplicablemente masculina en un contexto donde, típicamente, se esperaría un comportamiento receptivo por parte de hembras. Estos comportamientos pueden atribuirse a la influencia de los fitoestrógenos presentes en la maca negra, que podrían haber alterado el equilibrio hormonal durante un período crítico de desarrollo, afectando la programación sexual del cerebro.

La maca negra es conocida por su capacidad para promover la producción de testosterona y mejorar la libido, especialmente en hombres [17]. La combinación de fitoestrógenos y otros compuestos bioactivos en la maca negra puede crear un entorno hormonalmente favorable que promueva características típicamente masculinas y agresivas en las crías [50].

La agresividad manifestada por la ratona 2 también resalta la capacidad de la maca negra para provocar cambios de comportamiento que caen fuera de los parámetros típicos, lo cual puede reflejar una alteración significativa en la programación cerebral de estas crías.

A nivel molecular, los compuestos en la maca negra, como los glucosinolatos, tienen el potencial de modular la actividad de las hormonas sexuales, lo que a su vez puede influir en la diferenciación sexual del cerebro durante fases críticas de desarrollo [50].

Los resultados obtenidos de los ratones macho expuestos a maca negra ofrecen una visión interesante sobre cómo los compuestos de esta planta pueden influir en el comportamiento reproductivo. El ratón 1, que mostró marcaje territorial, monta y cópula, indica que la maca negra puede estimular efectivamente la libido y el comportamiento agresivo en condiciones ideales. Este tipo de actividad es representativa de una función sexual saludable, donde el marcaje territorial sugiere dominancia y disposición para reproducirse, algo que varios estudios han relacionado con el aumento de testosterona [6][28]. Investigaciones distintas han señalado que la maca negra incrementa la producción de testosterona y mejora las funciones reproductivas, apoyando la idea de que su uso puede ser ventajoso para mejorar la actividad sexual en machos [17][36].

Sin embargo, el comportamiento del ratón 2, que permaneció en reposo toda la noche, pone de manifiesto que no todos los individuos responden de manera uniforme a la maca negra.

Los comportamientos de los ratones 3 y 4, que realizaron montas sin cópula y un intento de cópula respectivamente, sugieren una motivación sexual presente, pero con potenciales inhibiciones en la realización del acto copulativo. Esto puede inducir a pensar que, aunque la maca negra pueda estimular la actividad sexual, otros factores contextuales, como el entorno social o factores de estrés, pueden interferir en la culminación del comportamiento sexual.

El ratón 5, que también mostró monta sin cópula, refuerza esta idea sobre la complejidad de las interacciones sociales y sexuales. El comportamiento de monta es un claro indicativo de excitación sexual, pero como se ha documentado en investigaciones sobre el comportamiento reproductivo, la finalización exitosa de la cópula puede verse afectada por varios factores sociales, incluyendo la interacción con otros machos y la presencia de hembras receptivas [51].

Este estudio subraya la necesidad de prestar atención a las variedades de maca utilizadas esto plantea preguntas sobre la seguridad y los efectos a largo plazo de los suplementos de maca en poblaciones humanas, especialmente durante períodos sensibles como el embarazo.

- **Tratamiento con Aguaje 500mg**

Los resultados presentados revelan una variabilidad en el comportamiento de las crías de ratones cuyas madres recibieron 500 mg de aguaje durante la gestación. La presencia de comportamientos contrastantes, como la lordosis (indicativo de receptividad sexual), la falta de receptividad, la aceptación de la monta, el comportamiento de "monta" hacia el macho y la agresividad, sugiere una disrupción potencial en el desarrollo hormonal y conductual de las crías.

La clave para interpretar estos hallazgos radica en la composición fitoestrogénica del aguaje. Los fitoestrógenos, al imitar la acción de los estrógenos endógenos, pueden interactuar con los receptores hormonales durante períodos críticos del desarrollo, afectando la diferenciación sexual del cerebro y, consecuentemente, el comportamiento [52].

La variabilidad observada podría explicarse por diferencias individuales en la sensibilidad a los fitoestrógenos, influenciadas por factores genéticos, epigenéticos y metabólicos. Es posible que algunas crías (ver Tabla 9) hayan metabolizado los compuestos del aguaje de manera diferente, resultando en una exposición variable a los compuestos activos. Además, la dosis y el momento de la exposición durante la gestación son factores críticos. Diferentes etapas del desarrollo embrionario y fetal pueden ser más susceptibles a la influencia de los fitoestrógenos, llevando a efectos divergentes en el comportamiento de las crías [52] [53].

La presencia de agresividad como la ratona 5, es particularmente intrigante. Si bien la lordosis y la receptividad sugieren una feminización inducida por los fitoestrógenos, la agresividad podría indicar una alteración en el equilibrio hormonal que involucra otras hormonas, como los andrógenos, o una disrupción en las vías neuronales que regulan el comportamiento agresivo. En este sentido, es importante considerar que los fitoestrógenos pueden tener efectos complejos y no siempre predecibles en el sistema endocrino.

Para contextualizar estos hallazgos, es crucial considerar la literatura existente sobre los efectos de los fitoestrógenos en el desarrollo. Numerosos estudios han demostrado que la exposición prenatal a fitoestrógenos puede alterar el desarrollo reproductivo y el comportamiento en roedores [52].

En el caso de las crías macho algunos ratones presentan una variedad de comportamientos reproductivos, incluyendo marcaje territorial, monta, cópula y cortejo, mientras que otros muestran solo alguno de estos comportamientos. Por ejemplo, el ratón 1, presenta marcaje territorial, monta y cópula, lo que podría indicar un comportamiento reproductivo completo y exitoso, por el contrario, el ratón 2 y 4, ambos muestran monta pero no copulan, lo que puede indicar un posible problema en la receptividad de la hembra o una falta de éxito en la etapa de copulación, lo que podría ser relevante para entender la eficacia del tratamiento con aguaje en el contexto reproductivo.

El ratón 3, muestra monta y copula, lo que indica una función reproductiva efectiva y el ratón 5, presenta cortejo, monta e intromisión, lo que sugiere un alto nivel de actividad sexual y podría implicar un aumento en la capacidad de apareamiento. Este comportamiento es interesante porque la intromisión es un paso crucial en la reproducción efectiva, sugiriendo que la sustancia podría estar promoviendo naturalmente esos comportamientos.

Los efectos del aguaje en la función reproductiva han sido evaluados en diversos estudios. Por ejemplo, se ha documentado que algunos compuestos presentes en el aguaje pueden influir en los niveles hormonales, lo que a su vez puede mejorar el comportamiento sexual y reproductivo en diferentes especies [14][31].

- **Tratamiento con aguaje 1000mg**

Los resultados del tratamiento con aguaje 1000mg a las crías, tanto en hembras como machos, es decir el enfoque en el proestro de las hembras y el comportamiento de cortejo y monta en machos es fundamental para comprender la influencia del aguaje en el desarrollo hormonal y conductual de las crías.

Los resultados observados en las crías hembras indican una notable variabilidad en su comportamiento hacia los machos. La indiferencia hacia el macho observada en la ratona 1, así como la agresividad en las ratonas 2 y 5, podrían sugerir alteraciones en el desarrollo de su comportamiento estral y en la receptividad sexual, posiblemente influenciadas por el tratamiento previo con aguaje. Algunos estudios previos han demostrado que la exposición a ciertos fitoquímicos puede influir en el perfil hormonal y en la conducta sexual de los roedores. Por ejemplo, un estudio señala que las interrupciones en la exposición hormonal durante etapas críticas pueden llevar a comportamientos sexuales atípicos en las hembras [54].

Por otro lado, la respuesta positiva al cortejo en ratona 3 y el intento de montar en ratona 4 sugieren que, aunque hubo efectos adversos en algunas hembras, otras pudieron haber desarrollado una respuesta sexual normal o incluso más activa. Esta variabilidad puede estar relacionada con la genética, el ambiente y las condiciones maternas durante el tratamiento. Además, la genética y el ambiente influyen en el

comportamiento social y sexual de los roedores, indicando que estos factores pueden interactuar de manera compleja [55].

De acuerdo con la teoría de la organización sexual del cerebro, si las hembras embrionarias son expuestas a niveles elevados de estrógenos, puede resultar en un "cerebro masculinizado", lo que podría explicar la agresividad y la indiferencia al cortejo observados en algunas de las crías hembras. Este comportamiento puede estar vinculado a alteraciones en las áreas cerebrales responsables de la regulación del comportamiento sexual y social, como el hipotálamo, que es sensible a los niveles hormonales durante el desarrollo [56].

En relación con los machos, los resultados muestran que los ratones 1 y 3 fueron activos en cortejo, monta e intromisión, lo que indica una función sexual normal, mientras que los ratones 2, 4 y 5 presentaron comportamientos de reposo y falta de interés. Esto podría señalar que, al igual que con las hembras, la exposición al aguaje pudo haber dado lugar a diferencias en el comportamiento sexual masculino. La respuesta sexual en machos puede estar influenciada por el desarrollo hormonal y las experiencias previas, ya que se ha demostrado que factores como la exposición a feromonas y la interacción social afectan significativamente la conducta sexual [57].

Adicionalmente, la baja actividad en machos como el ratón 4 y 5 podría reflejar efectos de inhibición o alteraciones en la producción de testosterona, que es fundamental para el comportamiento masculino. Estudios respaldan la teoría de que la exposición a compuestos bioactivos puede tener implicaciones duraderas en la regulación hormonal y en la conducta sexual [50].

- **Tratamiento con estradiol**

El experimento realizado sobre la influencia del tratamiento con estradiol (20 µg/kg/PC) durante la gestación en el comportamiento sexual de las crías cuando estas fueron adultas, tuvo un impacto significativo en la activación y regulación de los circuitos neuronales relacionados con la conducta sexual.

Los resultados revelan una notable variabilidad en el comportamiento de las ratonas, como la ratona 1 y 3, que mostraron indiferencia hacia el macho y sin montas, mientras que otras, como la ratona 2 y 5, fueron muy agresivas. Este comportamiento agresivo en hembras expuestas a estrógenos puede sugerir una alteración en su desarrollo hormonal, lo que puede influir en su comportamiento social. Estudios recientes han mostrado que la exposición a hormonas sexuales durante el desarrollo prenatal puede llevar a cambios permanentes en la neurobiología de las hembras, afectando su conducta de receptividad y agresividad [58]. La agresividad observada pudiera ser el resultado de un desequilibrio hormonal que, en lugar de fomentar el comportamiento receptivo, promueve un perfil más agresivo que puede interferir con la interacción con machos.

La exposición prenatal al estradiol influye en la organización sexual del cerebro en las crías. Según la teoría de la organización sexual, las hormonas sexuales moldean estructuras cerebrales durante los periodos críticos de desarrollo. El estrógeno puede feminizar el desarrollo neurobiológico de las hembras y, potencialmente, masculinizar el comportamiento de los machos, dependiendo de su cantidad y momento de exposición [59]. Las crías que han estado expuestas a niveles elevados de estrógenos durante la gestación pueden mostrar distintos patrones de conducta sexual. Cuando las crías están expuestas a niveles elevados de estrógenos durante la gestación, se activan una serie de procesos que alteran de forma duradera la configuración neural, lo que puede modificar patrones de conducta sexual en la adultez [49]. Un exceso de estrógenos puede llevar a una reorganización de las redes neuronales,

alterando la arquitectura de circuitos implicados en el procesamiento de estímulos sociales y sexuales. Esto puede resultar en circuitos menos sensibles o incluso “desajustados” para responder a señales de cortejo. En el caso de las hembras, esto podría traducirse en una menor receptividad al cortejo masculino, comportamientos agresivos o incluso indiferencia hacia los machos, como se observó en este experimento [49][67].

Para los machos, la exposición a estrógenos puede conducir a una disminución en el cortejo y la actividad sexual, afectando su capacidad para montar adecuadamente. Este fenómeno ha sido documentado en estudios previos, donde se ha visto que un exceso de estrógenos puede inhibir la actividad sexual en machos, ya que ejercen un efecto de retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis, lo que reduce la secreción de la hormona luteinizante (LH). Esta hormona es esencial para estimular la producción de testosterona en las células de Leydig de los testículos. Por lo tanto, niveles elevados de estrógenos pueden llevar a una disminución en los niveles de testosterona, lo que a su vez afecta la libido y la función eréctil [60].

Por el lado de los machos, las observaciones muestran que el ratón 1 tuvo un comportamiento de monta e intromisión, lo que indica una función sexual activa. Sin embargo, el comportamiento de reposo en ratones como el ratón 2 y 5, así como la falta de cópula en el ratón 3, pueden reflejar efectos de la feminización o cambios en la disponibilidad de la testosterona como consecuencia de la exposición prenatal al estrógeno. Investigaciones previas han demostrado que una exposición excesiva a estrógenos en machos puede reducir su agresividad y actividad sexual, afectando su capacidad de cortejo y cópula [59] [60].

La falta de actividad en los machos puede interpretarse como una posible feminización del comportamiento en las crías. De acuerdo con la teoría

de la organización sexual del cerebro, la exposición a hormonas durante el desarrollo prenatal establece patrones de comportamiento que pueden ser difíciles de revertir en etapas posteriores de la vida [61]. Esto puede resultar en la incapacidad de los machos para responder adecuadamente a las hembras, como ocurre en el ratón 4, que muestra intentos de montar, pero mantiene un estado de reposo la mayor parte del tiempo, sugiriendo un posible desajuste en su respuesta a las señales de hembras.

- **Tratamiento con enantato de testosterona**

Los resultados obtenidos de las crías de las ratonas que fueron tratadas con enantato de testosterona (83 mg/kg/PC) durante la gestación ofrecen información interesante sobre cómo las alteraciones hormonales prenatales pueden influir en el comportamiento sexual posterior de los machos. En este grupo, todas las crías resultaron ser machos y, a pesar de la posibilidad de interacción con hembras en proestro, los resultados sugieren un marcado efecto sobre su comportamiento sexual, manifestado en la baja actividad de cortejo y la incapacidad de montar.

Un hallazgo notable es que el ratón 1 no mostró ningún comportamiento de monta y permaneció en estado de reposo durante toda la noche. Este comportamiento podría reflejar una programación sexual alterada como resultado del tratamiento prenatal con testosterona. Estudios recientes han demostrado que la exposición prenatal a andrógenos puede llevar a un desarrollo diferente de las áreas cerebrales responsables del comportamiento sexual, afectando tanto la motivación como la respuesta a hembras [62]. Según investigaciones llevadas a cabo, la testosterona en el entorno prenatal puede influir en el desarrollo de circuitos neuronales en machos, afectando su comportamiento de cortejo y montas a lo largo de su vida [63].

La testosterona tiene un papel crítico en la organización sexual del cerebro. Cuando una madre es tratada con testosterona durante el embarazo, sus crías pueden experimentar un desarrollo cerebral que favorece características típicamente masculinas, incluso si las crías son hembras [64]. Este fenómeno puede llevar a cambios en la estructura y la función de áreas cerebrales relacionadas con la reproducción y el comportamiento social. Estudios recientes han demostrado que una exposición prenatal excesiva a andrógenos puede resultar en un comportamiento más agresivo y menos receptivo entre las hembras [65].

El ratón 2, que se mostró indiferente hacia la hembra, refuerza esta idea de que la exposición a niveles elevados de andrógenos puede interferir con la función neurológica relacionada con la receptividad y el interés sexual. Análisis recientes, que abordan cómo la exposición a niveles excesivos de andrógenos puede modificar la función de circuitos cerebrales relacionados con la percepción social y la motivación sexual [63][68], han sugerido que la indiferencia en machos a la hora de interactuar con hembras puede ser resultado de un exceso de andrógenos que, en lugar de promover el comportamiento de cortejo, inhibe esa respuesta al alterar la percepción social y emocional, lo que es conocido con un “Down regulation” [69][70].

El comportamiento de estado de cansancio observado en el ratón 3 podría interpretarse como un indicativo de alteraciones generales en el bienestar o la energía del individuo. El ratón 4 también mostró un estado de reposo y ausencia de montas, lo que sugiere que, a pesar de estar anticipando una oportunidad reproductiva, no se sentía motivado o capaz de participar activamente. El estado de reposo en estos machos puede sugerir una desregulación en los sistemas neuroendocrinos que controlan la excitación sexual. Según estudios, se ha demostrado que la programación sexual en machos puede ser alterada por niveles

desproporcionados de hormonas durante períodos críticos, resultando en comportamientos sexuales disminuidos o inapropiados [65].

Finalmente, el ratón 5, que intentó montar por breves momentos, indica que puede haber algún nivel de instinto sexual presente, aunque no se llevó a cabo el cortejo de manera efectiva. Esto podría reflejar que, aunque la testosterona en exceso puede limitar la motivación para la actividad sexual, las respuestas instintivas pueden aún estar presentes, pero inhibidas por la influencia del entorno hormonal prenatal.

Las crías de ratones expuestas a testosterona durante la gestación pueden presentar un aumento en la agresividad y la territorialidad, especialmente en machos. Este comportamiento puede influir en la dinámica social y en la forma en que interactúan con otros individuos, tanto de su especie como de otras. Un estudio documentó que la exposición prenatal a andrógenos afecta la forma en que los machos interactúan con otros machos y hembras, aumentando comportamientos competitivos y reduciendo la cooperación o la formación de vínculos sociales [66].

- **Comparación del impacto de los extractos naturales con los tratamientos hormonales.**

Los tratamientos con extractos naturales como la maca (*Lepidium meyenii*) y el aguaje (*Mauritia flexuosa*) han sido explorados por su potencial efecto en la modulación hormonal, particularmente en relación con el estradiol y la testosterona, que han servido como controles en este y en diversos estudios. La comparación entre estos tratamientos naturales y las terapias hormonales es fundamental para determinar su eficacia y mecanismos de acción.

Los resultados del presente estudio indican que la exposición prenatal a extractos naturales de maca (roja y negra) y aguaje produce alteraciones en el comportamiento sexual de los ratones, que, en ciertos aspectos, se asemejan a los inducidos por tratamientos hormonales con estradiol y testosterona.

En el caso de la maca roja, la predominancia de conductas agresivas y la evidente falta de receptividad en la mayoría de las hembras sugieren una alteración en la feminización del cerebro [10]. Dicho efecto guarda similitud con hallazgos de estudios recientes en los que una exposición prenatal elevada a estrógenos resultó en un patrón de comportamiento agresivo y una disminución en la receptividad sexual, lo que indica que los fitoestrógenos presentes en la maca podrían modular el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal de forma comparable a lo que ocurre con el estradiol [10][49][56][71].

Por otro lado, el tratamiento con maca negra mostró una dualidad en la respuesta conductual, ya que algunas hembras exhibieron comportamientos receptivos y manifestaron lordosis, mientras que otras mostraron respuestas inusuales, con intentos de montar y actitudes agresivas, rememorando la influencia de la testosterona en la expresión de conductas masculinas. De manera análoga, los ratones macho tratados con testosterona presentaron una disminución en la actividad de cortejo, lo que coincide con los comportamientos atípicos observados en algunos individuos expuestos a maca negra. Estudios recientes han demostrado que una sobreexposición prenatal a andrógenos puede reconfigurar las áreas cerebrales responsables de la conducta sexual, conduciendo a una inhibición en la respuesta sexual, lo que refuerza la similitud entre los efectos de la maca negra y la testosterona [72][73].

En cuanto al aguaje, los tratamientos con dosis de 500 y 1000 mg produjeron una notable variabilidad en el comportamiento de hembras y

machos, abarcando desde respuestas receptivas y conductas de cortejo hasta manifestaciones de agresividad o inactividad. Esta variabilidad es comparable a la heterogeneidad observada en los grupos hormonales, donde la respuesta al estradiol y la testosterona varió en función de factores individuales y dosis aplicadas. Estudios recientes han evidenciado que los fitoestrógenos y otros compuestos bioactivos presentes en extractos naturales pueden modular los sistemas neuroendocrinos de manera compleja, generando efectos que, en determinados casos, se asemejan a la acción directa de las hormonas sexuales, pero con una mayor variabilidad en la respuesta [74].

Cabe señalar que, si bien los efectos observados se han generado en un modelo animal, la extrapolación teórica a humanos puede realizarse mediante la fórmula de conversión por superficie corporal recomendada por la FDA [77]. Esta metodología permite estimar la dosis humana equivalente (HED, por sus siglas en inglés) a partir de la dosis utilizada en animales, considerando el metabolismo relativo por especie [77]. En el caso de los ratones, cuyo factor de conversión (K_m) es 3, y el del humano adulto promedio es 37, la fórmula aplicada es:

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{Animal dose (mg/kg)} \times \left(\frac{K_m \text{ animal}}{K_m \text{ humano}} \right)$$

De esta manera, las dosis utilizadas de 500 y 1000 mg/kg en ratonas se traducen en dosis humanas equivalentes aproximadas de 40.5 mg/kg y 81.1 mg/kg, respectivamente. Para una mujer gestante de un peso promedio de 60 kg, estas equivalencias representan una dosis total diaria estimada de 2.4 g (para aguaje 500mg/kg) y 4.9 g (para aguaje 1000mg/kg) de extracto de pulpa de aguaje, teniendo en cuenta que en este estudio se comprobó que, a mayor concentración de aguaje, mayor que el efecto en las crías en su etapa reproductiva. No obstante, es fundamental aclarar que esta conversión es meramente teórica y no implica que dichos valores sean seguros o nocivos en humanos, ya que no existen ensayos clínicos controlados que evalúen estos efectos en

mujeres embarazadas [16]. Por lo tanto, se recomienda cautela en el consumo frecuente o concentrado de productos con alto contenido fitoestrogénico durante la gestación.

X. CONCLUSIONES

- Se confirmó que la administración prenatal de extractos de maca y aguaje durante los días 15 al 21 de gestación en ratonas produce alteraciones en la conducta sexual de sus crías adultas, con mayor afectación en las hembras. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que los fitoestrógenos presentes en dichos extractos interfieren con el proceso natural de desarrollo del sistema neuroendocrino durante la gestación, modificando la programación hormonal que regula la conducta sexual en la adultez.
- En las hembras, todas las del grupo tratado con estradiol (5 de 5) presentaron alteraciones en su conducta sexual. También se observaron alteraciones en 4 de 5 hembras de los grupos tratados con aguaje 1000 mg/kg y maca negra. En los machos, los del grupo testosterona (5 de 5) mostraron inhibición completa de la conducta sexual, mientras que 3 de 5 machos en los grupos aguaje 1000 mg/kg y maca roja también mostraron conductas alteradas. Estos resultados indican que, si bien los tratamientos con hormonas sintéticas produjeron efectos más severos, los extractos naturales también generaron alteraciones relevantes cuando se administraron durante la gestación.
- La evaluación mediante observación directa y análisis de video permitió registrar la presencia o ausencia de eventos clave como cortejo, monta, intromisión y lordosis. En varios grupos tratados, especialmente aquellos expuestos a aguaje 1000 mg/kg, estradiol y testosterona. Este método permitió evidenciar que la exposición prenatal a compuestos

con actividad hormonal puede interferir con la expresión natural de la conducta sexual en la adultez.

XI. FORTALEZAS

- Este es el primer estudio que evalúa de manera directa y sistemática los efectos prenatales de los extractos de maca y aguaje sobre la conducta sexual en la descendencia de roedores.
- Los hallazgos en este estudio no solo aportan a la comprensión de la biología del comportamiento en roedores, sino que también abren la puerta a explorar cómo los fitoquímicos pueden influir en la reproducción y el comportamiento a largo plazo en mamíferos.
- La metodología empleada, basada en observación conductual y análisis comparativo, aporta un modelo útil para estudios toxicológicos y farmacodinámicos en animales, lo que puede ser aplicado en la investigación y desarrollo de nuevos productos naturales de uso terapéutico.

XII. LIMITACIONES

- Aunque este estudio aporta evidencia valiosa, se requiere realizar investigaciones adicionales que incluyan análisis hormonales y genéticos más detallados para comprender mejor la relación exacta entre la exposición prenatal a fitoestrógenos y la programación neuroendocrina del cerebro sexual.
- Número reducido de animales por grupo experimental ($n = 5$ por sexo), lo cual puede restringir la generalización de los resultados y disminuir la potencia estadística para detectar diferencias significativas. Si bien se siguieron lineamientos éticos que recomiendan el uso mínimo necesario de animales, un mayor tamaño muestral podría haber

proporcionado resultados más robustos y representativos, así como permitir análisis estadísticos más complejos.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aatsha PA, Arbor TC, Krishan K. Embryology, Sexual Development. StatPearls Publishing; 2022
2. Rey R, Josso N, Racine C. Sexual Differentiation. MDText.com; 2020
3. Ortiz, M. S., et al. "Evolución Del Descenso Testicular En Embriones y Fetos Humanos." Revista Argentina de Anatomía Online 2016, Vol. VII, No 2, Pp. 57 - 63, 2016.
4. Wilson D, Bordoni B. Embryology, Mullerian Ducts (Paramesonephric Ducts). StatPearls Publishing; 2023.
5. Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation. Biol Reprod [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 4];99(1):101–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/biolre/joy059>
6. Pelayo Baeza FJ, Carabaño Aguado I, Sanz Santaefemia FJ, La Orden Izquierdo E. Genitales ambiguos. Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2011 [citado el 9 de julio de 2023];13(51):419–33. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322011000300009&script=sci_arttext
7. McCarthy MM. How it's Made: Organisational Effects of Hormones on the Developing Brain: Organisational effects of hormones on the developing brain. J Neuroendocrinol [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 4];22(7):736–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02021.x>
8. Adamczewska D, Słowikowska-Hilczner J, Walczak-Jędrzejowska R. The fate of Leydig cells in men with spermatogenic failure. Life (Basel) [Internet]. 2022 [citado el 9 de julio de 2023];12(4):570. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/570>

9. Balthazart J, Ball GF. Male sexual behavior and hormones in non-mammalian vertebrates. En: Encyclopedia of Animal Behavior. Elsevier; 2019. p. 373–87
10. Swaab DF, Wolff SEC, Bao A-M. Sexual differentiation of the human hypothalamus: Relationship to gender identity and sexual orientation. Handb Clin Neurol [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 16];181:427–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238476/>
11. Wang S, Zhu F. Chemical composition and health effects of maca (*Lepidium meyenii*). Food Chem [Internet]. 2019;288:422–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.02.071>
12. Tafuri, S., Cocchia, N., Vassetti, A., Carotenuto, D., Esposito, L., Maruccio, L. Ciani, F. (2021). *Lepidium meyenii* (Maca) in male reproduction. Natural Product Research, 35(22), 4550–4559. doi:10.1080/14786419.2019.169857
13. Lee HW, Lee MS, Qu F, Lee J-W, Kim E. Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) on semen quality parameters: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol [Internet]. 2022;13:934740. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.934740>
14. Pereira Freire JA, Barros KBNT, Lima LKF, Martins JM, Araújo Y de C, da Silva Oliveira GL, et al. Phytochemistry profile, nutritional properties and pharmacological activities of *Mauritia flexuosa*: Pharmacological uses of *Mauritia flexuosa*.... J Food Sci [Internet]. 2016;81(11):R2611–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1750-3841.13529>
15. Guerrón Enríquez SX, Cano Hernández LK, Sigcha Báez JC. Beneficios de los alimentos con fitoestrógenos en mujeres menopáusicas; Centro de Salud Tulcán Sur 2020. Dilemas contemp: educ política valores [Internet]. 2021 [citado el 10 de julio de 2023];9(1). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-78902021000700063&script=sci_arttext
16. Todaka E, Sakurai K, Fukata H, Miyagawa H, Uzuki M, Omori M, et al. Fetal exposure to phytoestrogens--the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. Environ Res [Internet]. 2005;99(2):195–203.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935104002282>

17. Gonzales GF, Villaorduña L, Gasco M, Rubio J, Gonzales C. Maca (*Lepidium meyenii* Walp), una revisión sobre sus propiedades biológicas. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 24];31(1):100–10. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100015&lng=es
18. Calanni-Pileri M, Weitzel JM, Langhammer M, Michaelis M. Higher quality rather than superior quantity of oocytes determine the amount of fertilizable oocytes in two outbred Dummerstorf high-fertility mouse lines. Reprod Domest Anim [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 16];57(10):1198–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35765745/>
19. Ibrahim RM, Elmasry GF, Refaey RH, El-Shiekh RA. *Lepidium meyenii* (maca) roots: UPLC-HRMS, molecular docking, and molecular dynamics. ACS Omega [Internet]. 2022;7(20):17339–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.2c013>
20. Zheng BL, He K, Kim CH, Rogers L, Shao Y, Huang ZY, et al. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. Urology [Internet]. 2000;55(4):598–602. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042959900549X>
21. Beharry S, Heinrich M. Is the hype around the reproductive health claims of maca (*Lepidium meyenii* Walp.) justified? J Ethnopharmacol [Internet]. 2017;211:126–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.08.003>
22. Rosenfeld CS. Effects of phytoestrogens on the developing brain, gut Microbiota, and risk for neurobehavioral disorders. Front Nutr [Internet]. 2019;6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2019.00142>

23. Presentaciones en extracto y en seco de la maca peruana destacaron en las exportaciones del primer trimestre del año [Internet]. Agraria.pe; 2025 [cited 2025 Jan 18]. Available from: <https://agraria.pe/noticias/presentaciones-en-extracto-y-en-seco-de-la-maca-peruana-dest-35970>
24. Swaab DF, Wolff SEC, Bao A-M. Sexual differentiation of the human hypothalamus: Relationship to gender identity and sexual orientation. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2021;181:427–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00031-2>
25. Bakker J. The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2022;34(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jne.13050>
26. Mhaouty-Kodja S, Naulé L, Capela D. Sexual behavior: From hormonal regulation to endocrine disruption. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2018;107(4):400–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000494558>
27. Joel D, Berman Z, Tavor I, Wexler N, Gaber O, Stein Y, et al. Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015;112(50):15468–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1509654112>
28. Li M-J, Institute of Neuroscience, State Key Laboratory of Neuroscience, CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China, Xu X-H, University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China, Shanghai Center for Brain Science and Brain-Inspired Intelligence Technology, Shanghai 200031, China. Neural representation of sexual satiety in mice. *Zool Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 26];44(3):522–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2023.110>
29. Minich DM, Ross K, Frame J, Fahoum M, Warner W, Meissner HO. Not all maca is created equal: A review of colors, nutrition, phytochemicals, and

- clinical uses. *Nutrients* [Internet]. 2024;16(4):530. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu16040530>
30. Lee MS, Shin B-C, Yang EJ, Lim H-J, Ernst E. Maca (*Lepidium meyenii*) for treatment of menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas* [Internet]. 2011;70(3):227–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.07.017>
31. Barboza NL, Cruz JM dos A, Corrêa RF, Lamarão CV, Lima AR, Inada NM, et al. Buriti (*Mauritia flexuosa* L. f.): An Amazonian fruit with potential health benefits. *Food Res Int* [Internet]. 2022;159(111654):111654. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996922007128>
32. Hernández-Elizondo J, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Feriche B, Velasco J, Olea-Serrano F. Estimación de la ingesta de fitoestrógenos en población femenina. *Nutricion Hospitalaria* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 23];24(4):445–51. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112009000400008&script=sci_arttext
33. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019;7(3):495–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2019.086>
34. Guerrero-Bosagna CM, Skinner MK. Environmental epigenetics and phytoestrogen/phytochemical exposures. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2014;139:270–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.011>
35. Canivenc-Lavier M-C, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and health effects. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(2):317. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020317>
36. Rubio J, Riqueros MI, Gasco M, Yucra S, Miranda S, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) reversed the lead acetate induced—Damage on reproductive function in male rats. *Food Chem Toxicol.* el 1 de julio de 2006;44(7):1114–22.

37. Martínez-Mota L, Herrera-Pérez JJ, Nazario M, Fernández-Guasti A. Participación de las hormonas gonadales en el efecto de los fármacos antidepresivos en la rata macho. *Salud Mental* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jan 30];35(5):359–66. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000500002
38. Sadowska-Krępa E, Kłapcińska B, Jagsz S, Sobczak A, Chrapusta SJ, Chalimoniuk M, et al. High-dose testosterone propionate treatment reverses the effects of endurance training on myocardial antioxidant defenses in adolescent male rats. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. 2011;11(2):118–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12012-011-9105-3>
39. Gonzales C, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J, Gonzales GF. Effects of different varieties of Maca (*Lepidium meyenii*) on bone structure in ovariectomized rats. *Forsch Komplementmed*. 2010; 17(3):137-43.
40. Sifuentes-Penagos G, León-Vásquez S, Paucar-Menacho LM. Study of Maca (*Lepidium meyenii* Walp.), Andean crop with therapeutic properties. *Sci Agropecu* [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 31];6(2):131–40. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-99172015000200007
41. Valladolid ©. Andrés. Año 1, N° 9 Setiembre 2015 [Internet]. Gob.pe. [cited 2024 Jan 25]. Available from: https://www.indecopi.gob.pe/documents/20791/202940/09.-Boletin9_MACA.pdf/bacff930-5316-4e23-b632-d33af68f163c
42. Admin A, Campos-Correa KE, Gutiérrez-Landa CJ. Actividad estrogénica del extracto hidroalcohólico del fruto de aguaje *mauritia flexuosa* I en ratas ovariectomizadas. *Investigación Materno Perinatal* [Internet]. 2018 [citado el 10 de julio de 2023];2(1):14–8. Disponible

43. Horn CC, Kimball BA, Wang H, Kaus J, Dienel S, Nagy A, et al. Why can't rodents vomit? A comparative behavioral, anatomical, and physiological study. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 25];8(4):e60537. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060537>
44. Estrus cycle monitoring in mice [Internet]. Queensu.ca. [cited 2025 Jan 6]. Available from: <https://www.queensu.ca/animals-in-science/policies-procedures/sop/mice/7-25>
45. Johansen JA, Clemens LG, Nunez AA. Characterization of copulatory behavior in female mice: Evidence for paced mating. *Physiol Behav* [Internet]. 2008 [citado el 26 de octubre de 2023];95(3):425–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.004>
46. Zhang Z, Wang H-J, Wang D-R, Qu W-M, Huang Z-L. Red light at intensities above 10 lx alters sleep–wake behavior in mice. *Light Sci Appl* [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 31];6(5):e16231–e16231. Available from: <https://www.nature.com/articles/lisa2016231>
47. Agrovvet . La temperatura y tomar las provisiones para mantenerla. Anestésico general de tipo barbitúrico [Internet]. Agrovvetmarket.com. [cited 2025 Jan 31]. Available from: <https://www.agrovvetmarket.com/productos-veterinarios/documento/penta-hypnol-pentobarbital/inserto>
48. Gonzalez B, Ratner LD, Scerbo MJ, Di Giorgio NP, Poutanen M, Huhtaniemi IT, et al. Elevated hypothalamic aromatization at the onset of precocious puberty in transgenic female mice hypersecreting human chorionic gonadotropin: Effect of androgens. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2014;390(1–2):102–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720714001233>
49. Nugent BM, Wright CL, Shetty AC, Hodes GE, Lenz KM, Mahurkar A, et al. Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation. *Nat Neurosci* [Internet]. 2015;18(5):690–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3988>

50. Shang R-G, Yang P, Wang B-Y, Zhao Z-L. Transcriptome analysis of maca (*Lepidium meyenii*) root at different developmental stages. *Appl Plant Sci* [Internet]. 2018;6(12):e01206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/aps3.1206>
51. Bentefour Y, Bakker J. Stress during pubertal development affects female sociosexual behavior in mice. *Nat Commun* [Internet]. 2024;15(1):3610. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-47300-w>
52. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2020;21(1):127–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>
53. Wyse J, Latif S, Gurusinghe S, McCormick J, Weston LA, Stephen CP. Phytoestrogens: A review of their impacts on reproductive physiology and other effects upon grazing livestock. *Animals (Basel)* [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 11];12(19):2709. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/19/2709>
54. Hines, M. (2011). Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(2), 170–182. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.02.006>
55. Hernandez, L. M., Blazer, D. G., & Institute of Medicine (US) Committee on Assessing Interactions Among Social, Behavioral, and Genetic Factors. (2006). *Animal models*. National Academies Press.
56. Bakker J. The Sexual Differentiation of the Human Brain: Role of Sex Hormones Versus Sex Chromosomes [Internet]. Available from: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/234696/1/Bakker2019_Chapter_TheSexualDifferentiationOfTheH.pdf
57. Moncho-Bogani J, Martinez-Garcia F, Novejarque A, Lanuza E. Attraction to sexual pheromones and associated odorants in female mice involves activation of the reward system and basolateral amygdala. *Eur J Neurosci*

- [Internet]. 2005;21(8):2186–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04036.x>
58. Scielo.cl. [cited 2025 Mar 19]. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000100015
59. Moenter SM, Starrett JR. Estradiol action in the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2024;36(10):e13390. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jne.13390>
60. Hammes SR, Levin ER. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest* [Internet]. 2019;129(5):1818–26. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/125755>
61. Wong Carriera A, Álvarez González MÁ. Hormonas, cerebro y conducta. Notas para la práctica de la Psicología en la Endocrinología. *Rev Cuba Endocrinol* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 20];24(1):57–69. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532013000100006
62. Witham EA, Meadows JD, Shojaei S, Kauffman AS, Mellon PL. Prenatal exposure to low levels of androgen accelerates female puberty onset and reproductive senescence in mice. *Endocrinology* [Internet]. 2012;153(9):4522–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1283>
63. Martel MM, Roberts BA. Prenatal testosterone increases sensitivity to prenatal stressors in males with disruptive behavior disorders. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2014;44:11–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2014.05.001>
64. Kallak TK, Hellgren C, Skalkidou A, Sandelin-Francke L, Ubhayasekhara K, Bergquist J, et al. Maternal and female fetal testosterone levels are associated with maternal age and gestational weight gain. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017;177(4):379–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-17-0207>
65. Quiñones-Labernik P, Blocklinger KL, Bruce MR, Ferri SL. Excess neonatal testosterone causes male-specific social and fear memory deficits in wild-

- type mice [Internet]. bioRxiv.org. 2025. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2023.10.18.562939>
66. Liu D, Chen W, Zhong Q. Multisystem health consequences of prenatal hyperandrogenism in offspring. Clin Exp Obstet Gynecol [Internet]. 2024;51(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.31083/j.ceog5110223>
67. Luine VN. Estradiol and cognitive function: past, present and future. Horm Behav [Internet]. 2014;66(4):602–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>
68. Donaldson NM, Prescott M, Ruddenklau A, Campbell RE, Desroziers E. Maternal androgen excess significantly impairs sexual behavior in male and female mouse offspring: Perspective for a biological origin of sexual dysfunction in PCOS. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2023;14:1116482. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1116482>
69. Cunningham RL, Lumia AR, McGinnis MY. Androgen receptors, sex behavior, and aggression. Neuroendocrinology [Internet]. 2012;96(2):131–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000337663>
70. Sheng JA, Tan SML, Hale TM, Handa RJ. Androgens and their role in regulating sex differences in the hypothalamic/pituitary/adrenal axis stress response and stress-related behaviors. Androg Clin Res Ther [Internet]. 2021;2(1):261–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/andro.2021.0021>
71. Ybañez-Julca RO, Asunción-Alvarez D, Palacios J, Nwokocha CR. Maca extracts and estrogen replacement therapy in ovariectomized rats exposed at high altitude. Reprod Med Biol [Internet]. 2021;20(1):88–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12357>
72. Kung KTF, Louie K, Spencer D, Hines M. Prenatal androgen exposure and sex-typical play behaviour: A meta-analysis of classic congenital adrenal hyperplasia studies. Neurosci Biobehav Rev [Internet].

2024;159(105616):105616. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105616>

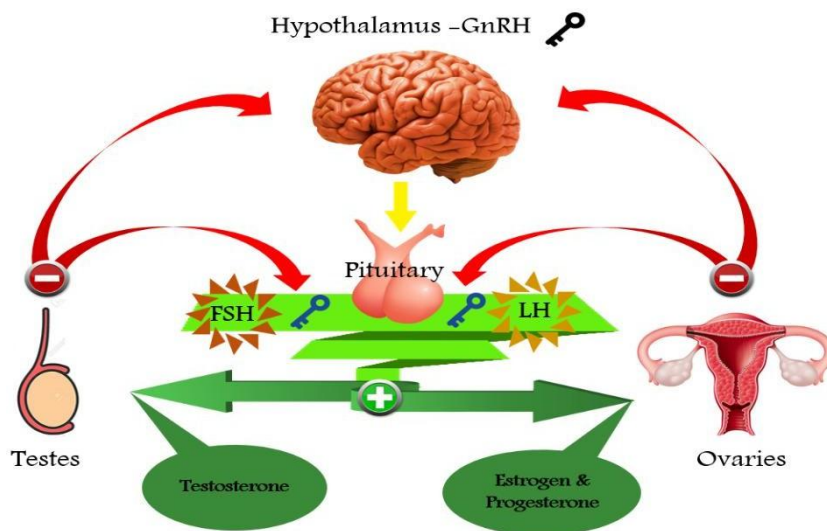
73. Donaldson NM, Prescott M, Ruddenklau A, Campbell RE, Desroziere E. Maternal androgen excess significantly impairs sexual behavior in male and female mouse offspring: Perspective for a biological origin of sexual dysfunction in PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1116482. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1116482>
74. Szukiewicz D. Insight into the potential mechanisms of endocrine disruption by dietary phytoestrogens in the context of the etiopathogenesis of endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(15). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241512195>
75. Saleh AA, Hassanine NNAM, Taha TK, Rashad AMA, Sharaby MA. Molecular regulation and genetic basis of gonadotropin-releasing hormone genes: A review. *Appl Vet Res* [Internet]. 2023;2(4):2023017. Available from: <http://dx.doi.org/10.31893/avr.2023017>
76. Juvens. (2025). Maca roja y negra atomizada – presentación sachet 3 g. Lima, Perú: Juvens Perú SAC.
77. Shin J-W, Seol I-C, Son C. Interpretation of animal dose and human equivalent dose for drug development. 2010 [citado el 12 de julio de 2025];31:1–7. Disponible en: [https://www.ikom.org/upload/31-3%2001%20\[01-07\].pdf](https://www.ikom.org/upload/31-3%2001%20[01-07].pdf)
78. INS, *GUÍA DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO: RATÓN*. Gob.Pe. Retrieved July 22, 2025, from https://bvs.minsa.gob.pe/local/INS/962_INS68.pdf
79. Gasco M, Aguilar J, Gonzales GF. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and

DNA quantification in adult male rats. *Andrologia* [Internet]. 2007;39(4):151–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00783.x>

80. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernández G, Yucra S, Rubio J, et al. Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2005;3(1):5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-3-5>

ANEXOS

Anexo N°1. Eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal [75]



Anexo N° 2. Peso del ratón



Anexo N°3. Monta visto en la cámara de video



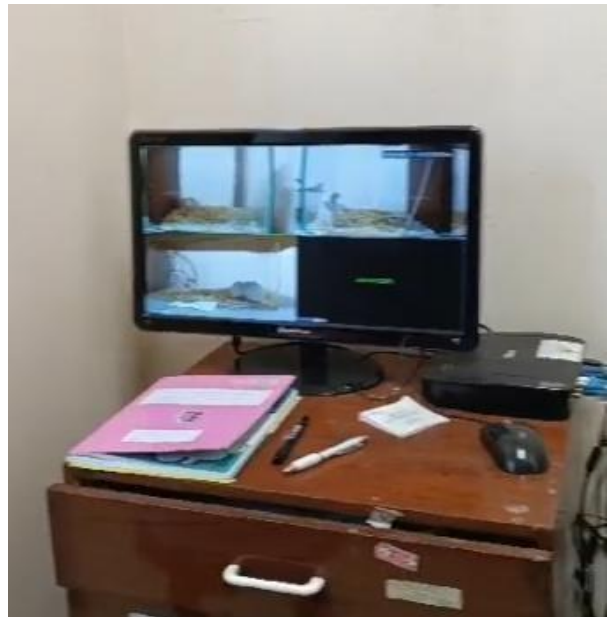
Anexo N°4. Tapón vaginal



Anexo N°5. Presencia de espermatozoides



Anexo N°6. Jaula con la instalación de las cámaras y revisión de las cámaras realizadas en la mañana.



Anexo N°7. Agresión por parte del macho al no dejarse montar la hembra de maca negra.

