



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

PARTICIPACIÓN DE LA TESTOSTERONA EN LA
PLASTICIDAD NEURONAL DE ROEDORES (RATÓN/RATA):
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Tesis que para obtener el título de

LICENCIADA EN BIOLOGÍA

PRESENTA:
ALICIA REYES NAVA

DIRECTORA: DRA. ADRIANA BERENICE SILVA GÓMEZ

NOVIEMBRE 2022



Índice

1. Resumen	5
2. Introducción	6
2.1 Anatomía del hipocampo	7
2.2 Plasticidad neuronal	8
2.2.1 Plasticidad neuronal y memoria	10
2.3 Andrógenos	12
2.4 Testosterona	12
2.4.1 Relación entre la testosterona y la plasticidad	13
3. Justificación	13
4. Objetivo	14
5. Objetivos particulares	14
6. Pregunta de investigación	15
6.1 Componentes de la pregunta de investigación	15
7. Metodología	15
7.1 Estrategia de búsqueda	16
7.1.1 Bases de datos	16
7.1.2 Términos de búsqueda y cadenas de búsqueda	17
7.1.3 Cadenas de búsqueda	18
7.2 Recopilación de datos: Biblioteca	25
7.3 Base de datos 1 (Título).....	25
7.3.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	26
7.4 Base de datos 2 (resumen)	27
7.4.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	27
7.4 Base de datos 3 (Texto completo)	28
7.4.1 Criterios de elegibilidad.....	29
7.5 Búsqueda Manual.....	30
7.5.1 Base de datos 4 (Búsqueda manual).....	30
7.6 Casos límite.....	31
7.7 Base de datos 5 (Estudios incluidos).....	31
7.7.1 Síntesis: Evaluación de la Plasticidad neuronal.....	31
7.8 Evaluación de la calidad de los estudios.....	32
7.9 Extracción de datos.....	33

7. 10 Base de datos 6 (extracción de datos/análisis)	33
7. 11 Metaanálisis.....	34
8. Resultados.....	35
Búsqueda, recuperación, selección y evaluación de la evidencia	35
8.1 Identificación.....	35
8.2 Proyección.....	39
8.2.1 Base de datos 1: Título	39
8.2.2 Base de datos 2: Resumen	40
8.3 Elegibilidad	40
8.3.1 Base de datos 3: Texto completo	40
8.3.2 Base de datos 4: Búsqueda manual.....	41
8.4 Inclusión	41
8.4.1 Base de datos 5: Estudios incluidos	41
8.4.1.1 Especie.....	42
8.4.1.1 Cepa.....	43
8.4.1.2 Método de tratamiento hormonal	43
8.4.1.3 Evaluación de la plasticidad.....	44
8.5 Síntesis: Evaluación de la Plasticidad neuronal	45
8.5.1 Plasticidad y comportamiento	45
8.5.2 Plasticidad y morfología	50
8.5.3 Plasticidad y cambios fisiológicos	51
8.5.4 Plasticidad y cambios moleculares	51
8.6 Evaluación de la calidad de los estudios	52
8.6.1 Calidad del diseño experimental.....	52
8.6.2 Identificación del riesgo de sesgo	52
8.7 Base de datos 6 (análisis)	54
8.8 Metaanálisis	55
Análisis de heterogeneidad y combinación de datos	55
8.8.1 Análisis de subgrupos	56
8.8.2 Análisis de sensibilidad	57
8.8.3 Análisis del sesgo de publicación	58
9. Discusión.....	59
9.1 Síntesis: Evaluación de la plasticidad	60

9.1.1 Plasticidad y comportamiento	60
9.1.2 Plasticidad y morfología	63
9.1.3 Plasticidad y fisiología	64
9.1.4 Plasticidad y cambios moleculares	64
9.2 Metanálisis	65
9.2.1 Razones de heterogeneidad	65
9.2.2 Sesgo de publicación	67
10. Conclusiones	68
12. Anexos	80

1. Resumen

El hipocampo es considerado como una estructura sensible a los estímulos ambientales que promueven procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria. En los últimos años, se ha demostrado que esta región es dimórfica y se encuentra influenciada por hormonas sexuales. Se sugiere un papel importante de la testosterona en la plasticidad neuronal del hipocampo de roedores macho (rata/ratón), sin embargo, los estudios son escasos y presentan una variedad de protocolos que dificultan concluir al respecto. A partir de esto, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios que analizaron la participación de la testosterona y su metabolito, dihidrotestosterona, en cuatro categorías de evaluación de neuroplasticidad a nivel del hipocampo: 1) plasticidad y comportamiento, 2) plasticidad y morfología neuronal, 3) plasticidad y fisiología neuronal y 4) plasticidad y mecanismos celulares y moleculares. El metaanálisis en la categoría de plasticidad y comportamiento, reveló que la presencia de testosterona se asoció positivamente en la mejora del rendimiento de los roedores macho. Este trabajo apoya el importante papel que desempeña la testosterona en la expresión de plasticidad neuronal en la región cerebral del hipocampo. Sin embargo, esta evidencia se encuentra limitada por la amplia gama de diseños experimentales utilizados debido a que este efecto se reporta principalmente a nivel de comportamiento, dejando sin explicación los mecanismos fundamentales que se llevan a cabo en las células para provocar plasticidad neuronal a partir de la actividad de la testosterona.

Palabras clave: hipocampo, neuroplasticidad, testosterona, dihidrotestosterona, rata, ratón, memoria.

2. Introducción

Durante los últimas décadas se ha demostrado que en los mamíferos, el hipocampo es una estructura dinámica y sensible a los cambios en su conectividad y eficacia sináptica, y es, el principal núcleo que regula los procesos cognitivos (Mohamed & Elnegrís, 2012). Al ser una estructura altamente dinámica requiere reorganizarse y adaptarse a estímulos ambientales durante procesos como aprendizaje y memoria tanto en individuos en desarrollo como en individuos de etapa adulta, lo que se conoce como neuroplasticidad. Esta capacidad que tiene el hipocampo de reorganización indica que tanto los patrones espaciales como los patrones temporales de la actividad de las neuronas presinápticas y postsinápticas, regulan la eficacia de la transmisión sináptica (Gómez-Palacio & Escobar, 2013). Estas formas de plasticidad neuronal incluyen una gran variedad de modificaciones estructurales y funcionales en el hipocampo, que se logran desde segundos hasta incluso años. La evidencia obtenida en los últimos años, ha demostrado que algunos de los atributos funcionales que tiene el hipocampo es que es sexualmente dimórfico y está influenciado por esteroides gonadales (Andrade, 2000). Al respecto, la exposición a andrógenos circulantes durante el desarrollo de los individuos macho, genera cambios en la fisiología y en la morfología de neuronas de la región CA1, CA3 y giro dentado del hipocampo (Allen et al., 2015). Uno de los andrógenos más abundantes en el torrente sanguíneo y sintetizado también en el cerebro, es la testosterona. El efecto de la testosterona se encuentra mediado por la actividad de los receptores a andrógenos en el encéfalo (Leranth et al., 2003), siendo el hipocampo de los roedores macho el núcleo que expresa dichos receptores con mayor abundancia. Actualmente se ha demostrado que la testosterona ejerce efectos a corto y a largo plazo, los cuales se relacionan con la modulación de la plasticidad sináptica (Wagner, 2018), con la potenciación a largo plazo (LTP), con el aumento o la disminución de la expresión del sitio de actividad sináptica, con modificaciones morfológicas en las dendritas de las células piramidales, así como con cambios postraduccionales; estos últimos son mecanismos involucrados en la adquisición de los procesos de aprendizaje y memoria.

2.1 Anatomía del hipocampo

El hipocampo juega un papel importante en aspectos relacionados con la memoria y el aprendizaje, ésta región se divide en las áreas denominadas *Cornu Ammonis*: CA1, CA2, CA3 y CA4 (Mohamed & Elnegris, 2012), la *Circunvolación Dentada* (DG) y el complejo subicular (Squire y Zola, 1996). Estas regiones del hipocampo, están interconectadas por el llamado circuito trisináptico (DG, CA1, CA3) (Figura 1).

Las áreas CA1-CA3 del hipocampo, están constituidas por tres láminas: el *estrato oriens*, el *estrato piramidal* que consta de los cuerpos celulares de las neuronas piramidales y el *estrato radiatum*. Mientras que el DG se constituye por: el estrato molecular, el estrato granuloso y el estrato multiforme (Von Bohlen und Halbach & Von Bohlen und Halbach, 2017).

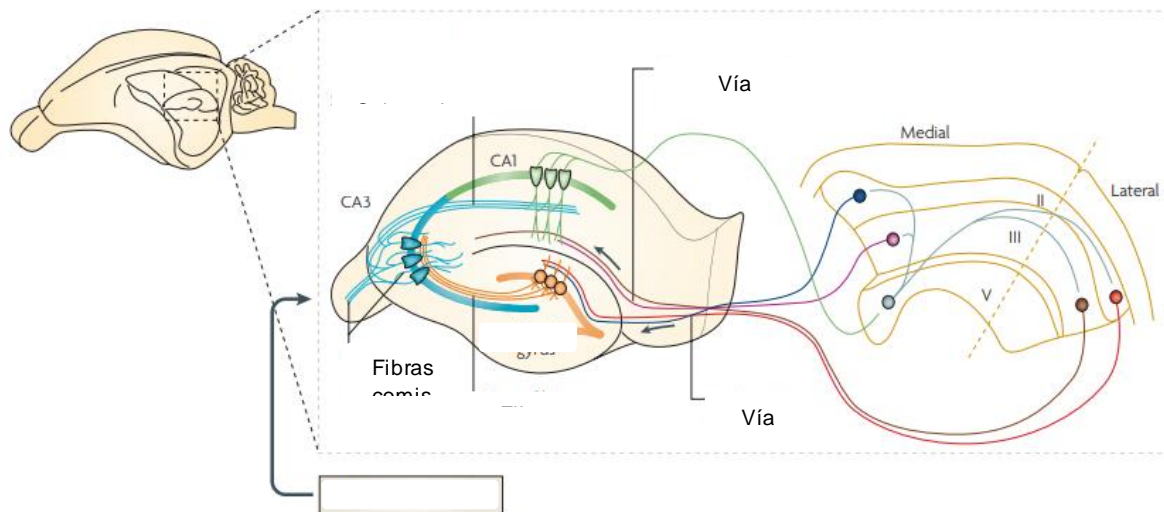


Figura 1. Anatomía del hipocampo. El diagrama muestra las vías de señalización que inervan el hipocampo para formar el circuito trisináptico (Tomado y modificado de Neves et al., 2008).

Las neuronas dominantes en el hipocampo son las células piramidales (El Falougy et al., 2008), su tamaño y su densidad son variables en toda la región del hipocampo pero concentran un gran número de espinas dendríticas (Leranth et al, 2003). Se consideran a las espinas dendríticas como sitios principales de transmisión excitadora y como estructuras dinámicas. De acuerdo a diferentes estudios, se han reportado modificaciones en las espinas dendríticas en condiciones fisiológicas derivados de procesos de aprendizaje y memoria (Leranth et al., 2003; Jacome et al., 2006;

Mohaddes et al., 2009; Wagner et al, 2018). Dado que el hipocampo es capaz de almacenar información durante un tiempo determinado, recurre a cambios plásticos que permiten una reorganización de las estructuras del hipocampo durante varias horas o más (Von Bohlen und Halbach & Von Bohlen und Halbach, 2017) para la expresión de dichos eventos cognitivos.

2.2 Plasticidad neuronal

La *neuroplasticidad* o *plasticidad neuronal* es la capacidad que tiene el sistema nervioso para modificarse mediante cambios estructurales y funcionales. El efecto de neuroplasticidad es reorganizar las funciones de las neuronas para permitir una rápida adaptación y autorreparación, lo que se puede traducirse en procesos de aprendizaje y memoria en todos los niveles del sistema nervioso (Kania et al., 2017).

La plasticidad neuronal permite organizar nuevas conexiones interneurales (sinaptogénesis), reemplazar neuronas que no sean funcionales (neurodegeneración) por nuevas células funcionales (neurogénesis), estos mecanismos de plasticidad dan como resultado una integración en redes neuronales complejas. Así mismo, comprende una gran base neuroquímica a través de diferentes mecanismos postraduccionales (corto plazo) y cambios en la expresión génica (largo plazo).

La sinaptogénesis es un mecanismo de plasticidad, que da como resultado la formación de nuevas conexiones neuronales, esto ocurre cuando un cono de crecimiento alcanza su objetivo y se transforma en la terminal presináptica, un proceso que requiere una reorganización estructural (Petzoldt et al., 2014).

Mientras que, la neurogénesis adulta es el proceso que da origen al nacimiento de nuevas neuronas en la etapa adulta de los individuos (figura 2), estas nuevas células pueden diferenciarse gracias a los estímulos subyacentes del aprendizaje y la memoria y se originan principalmente en la zona subgranular de la circunvolución dentada del hipocampo (Abbott & Nigussie, 2019).

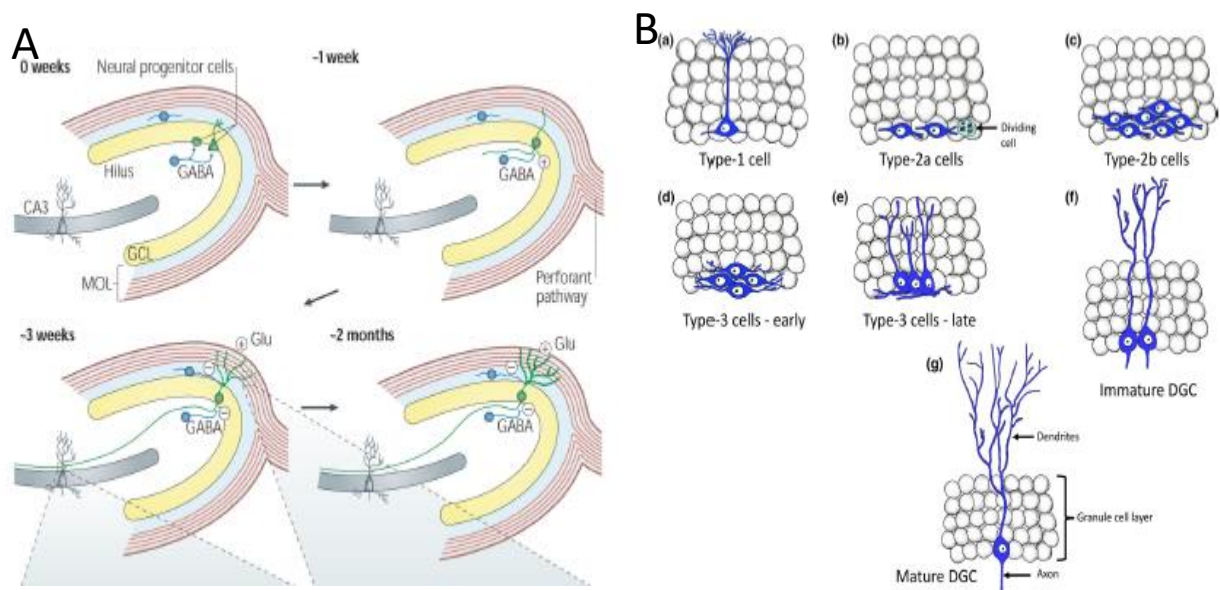


Figura 2. Neurogénesis hipocampal adulta. A) Proliferación de células granulares dentadas (DGC) en organismos adultos a partir de una célula neuronal progenitora; después de la semana 1 las DGC (mostradas en verde) extienden su dendrita en hacia las capas granulares (GCL) y su axón se proyecta hacia el hilus de la región CA3. Durante la tercera semana las DGC reciben glutamato de la vía perforante, iniciando sinapsis eferentes como aferentes. Alrededor de los 2 meses, las propiedades estructurales y fisiológicas básicas de las DGC se presentan como células maduras. B) a. célula progenitora temprana inactiva, b. células progenitoras intermedia que experimenta división celular, c. células progenitoras intermedias que han iniciado la especificación del destino, d. células tempranas que continúan experimentando especificación del destino, e. células tardías que se diferencian en DGC, f. DGC inmadura que experimenta morfogénesis, g. DGC madura (Tomado y modificado de Deng et al., 2010; Abbott & Nigussie, 2019).

Una de las modificaciones recurrentes durante los procesos cognitivos ocurre durante las sinapsis, lo que se conoce como plasticidad sináptica. La plasticidad sináptica es el cambio dependiente de la actividad en la fuerza de la conexión neuronal (Magee & Grienberg, 2020) o el cambio en la eficacia de la transmisión sináptica en sinapsis preexistentes (Citri & Malenka, 2007) y es propuesta cómo una característica importante de las sinapsis del hipocampo (Neves et al., 2008). Estas modificaciones producidas por la plasticidad sináptica pueden desarrollarse a corto plazo o a largo plazo. Las formas de plasticidad a corto plazo, juegan un papel importante en las adaptaciones a corto plazo de las entradas sensoriales, los cambios transitorios en los estados de comportamiento y las formas de memoria de corta duración (Citri &

Malenka, 2007) a través de las modificaciones producidas por la liberación de neurotransmisores. Mientras que las formas de plasticidad a largo plazo, involucran modificaciones duraderas de los circuitos neuronales en los patrones de actividad espacio-temporales derivados de la experiencia.

Bliss et al., (1973), informaron que la activación repetitiva de las sinapsis excitatorias en el hipocampo desencadenan una potenciación en la fuerza sináptica con una duración de horas o incluso días, lo que fue denominado como Potenciación a Largo Plazo (LTP). Las sinapsis que muestran LTP también pueden expresar otra forma de plasticidad, conocida como Depresión a Largo Plazo (LTD), que involucra una disminución de la fuerza sináptica. Estas formas de plasticidad son las más observadas en el área del hipocampo principalmente en la región CA1 por la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDAr) y ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Tanto la LTP y LTD representan mecanismos celulares del aprendizaje y la memoria (figura 3).

2.2.1 Plasticidad neuronal y memoria

La plasticidad neuronal dependiente de la actividad se induce en las sinapsis durante la formación de la memoria y es necesaria para el almacenamiento de la información subyacente al tipo de memoria mediada por el área cerebral en la que se ubica (Martin et al., 2000), por tanto, es necesaria para la adquisición del aprendizaje como la memoria.

McHugh et al., (2008) mencionan, que la memoria a corto plazo, se reconoce como el lugar para el almacenamiento de nueva información, este tipo de memoria está relacionada con el hipocampo, mientras que la memoria a largo plazo, principalmente la memoria implícita, se reconoce como la recuperación consciente de las experiencias dependientes de la LTP en el hipocampo.

Específicamente, la formación del hipocampo está implicada en la memoria episódica y espacial (Rolls, 2000) y se considera que la adquisición de memoria para una nueva experiencia, va a depender de la información que se almacena tanto en el hipocampo como en la neocorteza (Squire et al., 2015).

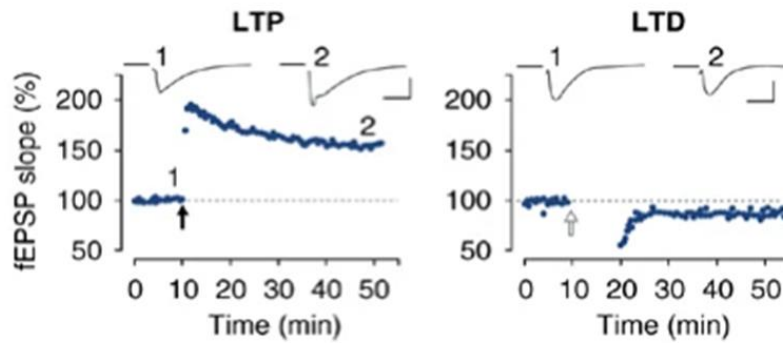
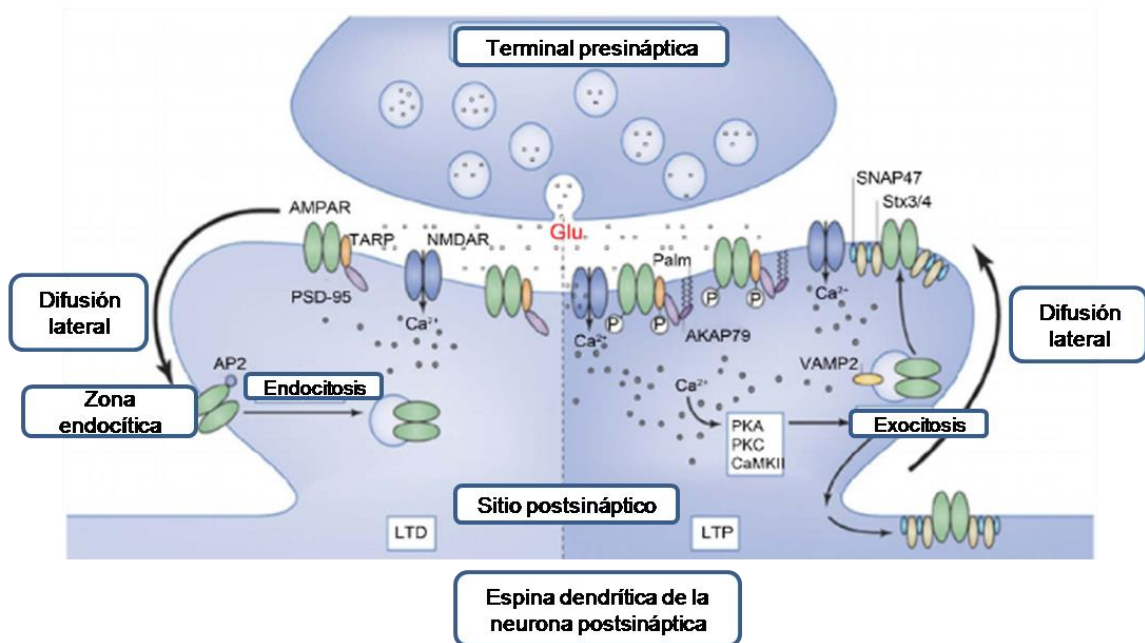
a**b**

Figura 3. Modelo de los mecanismos de plasticidad sináptica en el hipocampo, LTP y LTD dependientes de NMDAR y AMPAR. a) Experimento que ilustra la LTP y LTD en CA1 del hipocampo. La fuerza sináptica se define como la pendiente inicial del potencial postsináptico excitatorio (fEPSP) en función del tiempo. El lado izquierdo indica una LTP producida por estimulación tetánica de alta frecuencia (fleche negra). El lado derecho indica una LTD producida por estimulación de baja frecuencia. b) La terminación presináptica libera glutamato (Glu) y otros co-transmisores desde los terminales presinápticas por excitosis. El Glu liberado actúa de forma postsináptica en los receptores AMPA y NMDA, liberando Ca^{2+} al espacio citoplásmico lo que provoca la fosforilación del AMPAR y la consecuente inducción de LTP en la espina dendrítica de la neurona postsináptica. El Ca^{2+} liberado es utilizado también, en la internalización de AMPAR inducido para el establecimiento de la LTD (Tomado y modificado de Citri & Malenka, 2007; Kania et al., 2017).

2.3 Andr6genos

El hipocampo presenta diformismo sexual (Andrade et al., 2000) como resultado de la exposici6n de hormonas sexuales, como los andr6genos, durante el desarrollo de individuos macho (Isgor & Segelau, 1998). Se ha demostrado en estudios morfol6gicos que tanto los andr6genos como los estr6genos intervienen y modulan la estructura del hipocampo en machos debido a que el hipocampo de la rata macho es rico en c6lulas que expresan receptores de andr6genos (Leranth et al., 2003). Fisiol6gicamente, los andr6genos participan en diferentes mecanismos del metabolismo neuronal como son la diferenciaci6n neuronal, la neuroprotecci6n, la supervivencia y el desarrollo neuronal (Hammond et al., 2001). Los andr6genos, principalmente la testosterona y su metabolito 5 α -dihidrotestosterona (DHT), inducen cambios en los circuitos neuronales al modificar el n6mero de sinapsis espinales excitatorias de manera paracrina y espec6fica del sexo (Fester & Runa, 2014), su participaci6n por tanto, es importante durante los procesos cognitivos de los machos.

2.4 Testosterona

La testosterona, es el andr6geno predominante que circula en el torrente sangu6neo. En los tejidos diana de los andr6genos, la testosterona se metaboliza en una gran variedad de metabolitos biol6gicamente activos, incluida la 5 α dihidrotestosterona (DHT), a trav6s de las acciones de la 5 α -reductasa, as6 como el estradiol a trav6s de la citocromo P450-aromatasa (Kuwahara et al, 2021).

A menudo se considera que la testosterona es principalmente una hormona sexual masculina, sin embargo, est6 presente tanto en mujeres como en hombres y ejerce importantes efectos fisiol6gicos en ambos sexos (Hammes & Levin, 2019). La mayor parte de la testosterona circulante es sintetizada por las c6lulas de Leydig de los test6culos en los hombres (Celec et al., 2015), pero tambi6n su bios6ntesis ocurre en las gl6ndulas suprarrenales en ambos sexos. Adem6s de los 6rganos y estructuras cl6sicas, la bios6ntesis de esteroides tambi6n puede producirse en el cerebro, por medio de la *s6ntesis de novo* del colesterol (Mellon et al., 2001) o a trav6s de un metabolismo local por intermediarios de esteroides circundantes.

2.4.1 Relación entre la testosterona y la plasticidad

La testosterona induce cambios morfológicos y modula la estructura del hipocampo de los roedores machos. Meyer et al. (1978) demostraron que en la región CA1 del hipocampo, la densidad dendrítica alcanza un punto máximo en la pubertad de ratones macho, en presencia de una alta tasa de niveles de testosterona. Además, la testosterona y sus metabolitos, influyen en la neurogénesis hipocampal de roedores macho adultos (Spritzer & Galea, 2007), por tanto, la disminución de este andrógeno promueve una reducción de la neurogénesis adulta relacionada con un deterioro de la memoria a largo plazo (Winocur et al., 2006).

La gonadectomía en ratas macho adultas afecta de manera significativa las pruebas de rendimiento espacial (Daniel et al., 2003) y la memoria de trabajo (Kritzer et al., 2001), estos procesos son dependientes del hipocampo. Al disminuir los niveles de testosterona se ve afectada la estructura de los ejes dendríticos del hipocampo, que provocan una retracción de espinas dendríticas y una disminución de la actividad sináptica, afectando los procesos de aprendizaje y memoria. Sin embargo, también existe un efecto negativo de la administración de testosterona en la potenciación a largo plazo (LTP) en la región CA1 de ratas macho castradas adultas (Harley et al., 2000) relacionado con los receptores a andrógenos y estrógenos (Leranth et al., 2003). Estos hallazgos demuestran que existe una participación de la testosterona y sus metabolitos sobre la plasticidad neuronal inducida en el hipocampo de individuos macho.

3. Justificación

En las últimas décadas se ha demostrado que las hormonas sexuales como el estradiol, la progesterona y los andrógenos, son sintetizadas en el cerebro y que participan en los procesos que se llevan a cabo en el cerebro. Se cree que los procesos de aprendizaje y de memoria se basan en la neuroplasticidad y que esta plasticidad puede estar inducida por las hormonas sexuales (Ratner et al., 2019) tanto en roedores machos como en hembras (Foster et al., 2019). El hipocampo es una región sensible a la expresión de los procesos cognitivos establecidos de acuerdo a un dimorfismo sexual debido a que es una estructura que se encuentra diferenciada sexualmente por la presencia de andrógenos y estrógenos. Numerosas investigaciones

se han realizado en modelos animales, para dilucidar el efecto que tienen los estrógenos en la modulación de la facilitación del aprendizaje y la adquisición de la memoria. Sin embargo, pocas investigaciones se dirigen a entender el efecto de los andrógenos como la testosterona en la plasticidad neuronal del hipocampo. Los niveles de andrógenos circulantes en machos encuentran su pico durante la etapa neonatal, mientras que a partir de la etapa adulta van en decremento. Actualmente la forma en que se consolidan los cambios conductuales en el aprendizaje y la memoria relacionados con la edad, han sido de gran interés, diversos autores han enfocado sus estudios en la explicación y posibles tratamientos para alteraciones fisiológicas y enfermedades neurodegenerativas en los varones. Por tanto, se requiere analizar cuáles son los hallazgos científicos reportados y la calidad de estos, sobre la participación de la testosterona en los mecanismos dedicados a generar plasticidad neuronal en el hipocampo, como la neurogénesis, la espinogénesis, la potenciación a largo plazo (LTP), así como el efecto en los mecanismos de aprendizaje y memoria. El presente trabajo llevará a cabo un metaanálisis de estudios sobre el efecto de la testosterona para promover la plasticidad neuronal en el hipocampo de roedores (ratón/rata) macho adultos.

4. Objetivo

Analizar mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de artículos científicos, el avance científico en el entendimiento de los cambios moleculares, celulares y de comportamiento que ejerce la testosterona para promover plasticidad neuronal en el hipocampo de roedores (ratón/rata) macho adultos.

5. Objetivos particulares

- Identificar artículos científicos relacionados con el efecto de la testosterona en la plasticidad neuronal del hipocampo de roedores (rata/ratón) macho adultos en las bases de datos ScienceDirect, Scopus y SciFinder.
- Seleccionar los artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión en el título, resumen y texto completo.
- Construir bases de datos que contenga la información relevante de los artículos científicos identificados.

- Analizar la calidad de los estudios seleccionados mediante la calidad del diseño experimental y el riesgo de sesgo.
- Clasificar los artículos de acuerdo a las categorías de plasticidad neuronal establecidas y analizar el efecto de la testosterona sobre la plasticidad neuronal del hipocampo de roedores (rata/ratón) macho adultos.
- Extraer los datos subyacentes de los artículos científicos seleccionados para crear una base de datos que resuma los resultados de cada artículo.
- Realizar un metaanálisis para identificar el grado de heterogeneidad y combinación de los resultados.
- Evaluar los resultados e identificar los hallazgos principales del metanálisis.

6. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los cambios moleculares, celulares y de comportamiento que induce la testosterona para promover plasticidad neuronal en el hipocampo de roedores (rata/ratón) macho adultos?

6.1 Componentes de la pregunta de investigación

Population/Población- Modelos animales: roedores rata/ratón.

Exposure/Exposición- Administración de testosterona (Mecanismo de acción de la testosterona/efectos). También considerar principales metabolitos: dihidrotestosterona.

Comparator/Comparador- Sin intervención- (posiblemente considerar estrógenos-otros andrógenos).

Outcomes/Resultados- Todos los procesos relacionados con plasticidad neuronal en los que participe la testosterona.

7. Metodología

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo a los estándares PRISMA (2020) para revisiones sistemáticas y metaanálisis. Cada actividad de la revisión, se llevó a cabo de acuerdo al esquema de trabajo que se observa en la Figura 4.

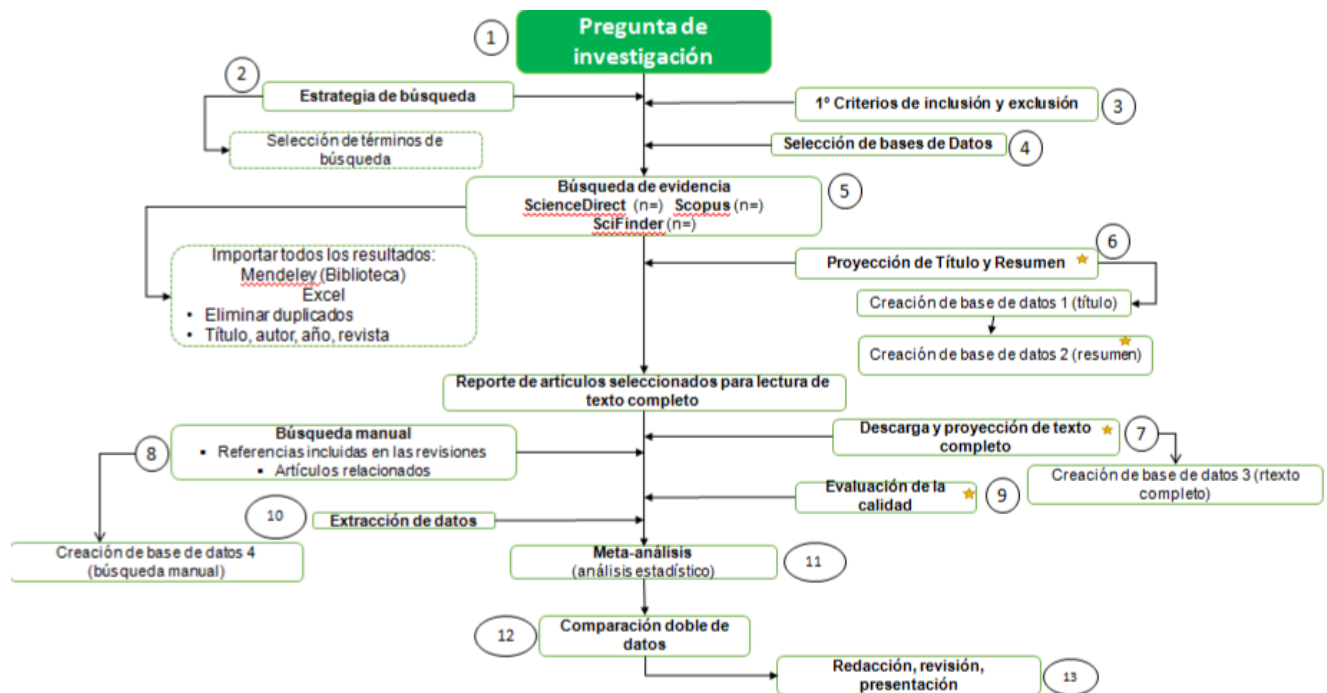


Figura 4. Diagrama de trabajo para el desarrollo del metaanálisis.



Indica el momento en el que 3 revisores trabajaron de forma independiente.

7.1 Estrategia de búsqueda

7.1.1 Bases de datos

La búsqueda de evidencia bibliográfica tuvo como objetivo incluir las siguientes bases de datos científicos (Figura 5):

ScienceDirect (Elsevier): Mediante suscripción, ofrece en línea, títulos de publicaciones periódicas de investigación científica, técnica y médica. Contiene más de 2500 revistas revisadas por pares con actualizaciones constantes (<https://sciencedirect.bibliotecabuap.elogim.com>).

Scopus: Base de datos de referencias bibliográficas y citas de literatura científica (Elsevier), de literatura peer- review, fuentes Web de calidad. Contiene 3.700 revistas indexadas de Gold Open Access, más de 210.000 libros, más de 8 millones de actas de congresos y más de 8 millones de documentos en open Access

(<https://scopus.bibliotecabuap.elogim.com>).

SciFinder: Chemical Abstracts Service (CAS)- Es uno de los buscadores de información en el área de química más importantes del mundo. Se conforma de varias bases de datos: CAPlus, CAS Registry, CasReact, CHEMLIST, CHEMCATS, MARPAT. Permite la búsqueda por diferentes opciones, incluida una interfase de búsqueda por fórmula molecular. Temáticas: Química, Biología, Bioquímica y Farmacia

[file:///s://scifindercas.bibliotecabuap.elogim.com/"htt](file:///s://scifindercas.bibliotecabuap.elogim.com/)

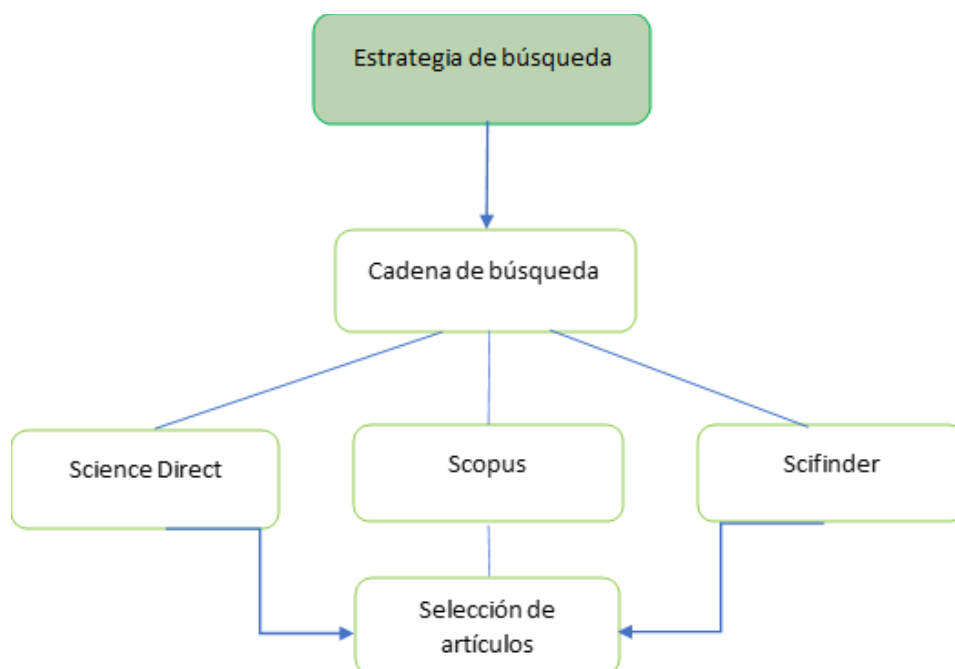


Figura 5. Esquema de búsqueda para la selección de información.

7.1.2 Términos de búsqueda y cadenas de búsqueda

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda de información, se seleccionaron en función de la técnica PICO/PECO:

Término de búsqueda			
Población	Intervención/Exposición	Comparador	Resultado
Ratón / Rata	Testosterona	Otros andrógenos	Plasticidad neuronal

Para la búsqueda de evidencia se realizó un ejercicio de alcance para probar diferentes términos alternativos, (derivados de los términos seleccionados de PICO/PECO) que se categorizaron de la siguiente manera:

- *Hormones*: testosterone, androgens
- *Mechanism*: synaptic plasticity, synaptogenesis, neurogenesis, spinogenesis, dendritic elongation, retraction dendritic spines, long-term potentiation, long-term depression.
- *Area*: hippocampus
- *Structure*: dendrite, dendritic spine
- *Process*: memory, cognition
- *Experimental model*: orchietomy
- *Species*: rat, mouse
- *Sex*: male
- *Age*: adult

Los términos dentro de cada categoría se seleccionaron y se combinaron para formar diferentes cadenas de búsqueda, las categorías se combinaron utilizando el operador booleano "AND". Se aplicó restricción del idioma a inglés y tipo de documento a artículo de investigación, pero no se aplicaron restricciones de tiempo. Las cadenas de búsqueda se formaron de acuerdo a cada base de datos científicos y fueron organizadas en las tablas que se presentan más adelante.

7.1.3 Cadenas de búsqueda

- Science Direct

La búsqueda de evidencia que se realizó en la base de datos de ScienceDirect, se conformó de más de 6 términos, incluyendo sinónimos con ayuda del operador booleano "OR", cada cadena de búsqueda se dividió en las siguientes categorías: *mecanismo*, *estructura*, *modelo experimental* y *procesos*.

Tabla 1. ScienceDirect: Cadena de búsqueda para la palabra: *especie rata*.

Cadena de búsqueda: Rata
Mecanismo
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND (Sinaptic plasticity OR Synaptogenesis) AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND neurogenesis AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND spinogenesis AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND dendritic elongation AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND dendritic retraction AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND retraction dendritic spines AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND (long-term potentiation OR LTP) AND hippocampus AND rat AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND (long-term depression OR LTD) AND hippocampus AND rat AND male AND adult
Estructura
(Testosterone OR androgens) AND dendrite AND hippocampus AND rat AND male
(Testosterone OR androgens) AND dendritic spine AND hippocampus AND rat AND male
Modelo experimental
(Testosterone OR androgens) AND hippocampus AND orchietomy AND rat AND adult
Procesos
(Testosterone OR androgens) AND memory AND hippocampus AND rat AND male
(Testosterone OR androgens) AND cognition AND hippocampus AND rat AND male

Así mismo, la búsqueda se dividió de acuerdo a la categoría de *especie*, iniciando cada combinación con la especie *rata*, como se observa en la tabla 1. En el caso de la tabla 2, se muestra la búsqueda de evidencia con la *especie ratón*.

Tabla 2. ScienceDirect: Cadena de búsqueda para ratón.

Cadena de búsqueda: Ratón
Mecanismo
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND (Synaptic plasticity OR Synaptogenesis) AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND neurogenesis AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND spinogenesis AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND dendritic elongation AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND dendritic retraction AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND retraction dendritic spines AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND (long-term potentiation OR LTP) AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
(Testosterone OR androgens OR dihydrotestosterone) AND (long-term depression OR LTD) AND hippocampus AND mouse AND male AND adult
Estructura
(Testosterone OR androgens) AND dendrite AND hippocampus AND mouse AND male
(Testosterone OR androgens) AND dendritic spine AND hippocampus AND mouse AND male
Modelo experimental
(Testosterone OR androgens) AND hippocampus AND orchietomy AND mouse AND adult

Proceso
(Testosterone OR androgens) AND memory AND hippocampus AND mouse AND male
(Testosterone OR androgens) AND cognition AND hippocampus AND mouse AND male

- Scopus

Las cadenas de búsqueda para la base de datos de Scopus se realizó incluyendo más de 6 términos o palabras clave, que permitieran el alcance de resultados relevantes para este trabajo. Para los sinónimos relacionados también se empleó el operador booleano “OR”.

Tabla 3. Scopus: Cadena de búsqueda para rata.

Cadena de búsqueda: Rata
Mecanismo
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (synaptogenesis) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (neurogenesis OR spinogenesis) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (long-term ANDpotentiation ORltp) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (long-term ANDdepression Orltd)AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))
Estructura
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (dendrite) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))

(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (dendriticAND spine) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))
Modelo experimental
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (orchiectomy) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (adult))
Procesos
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (memory) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (cognition) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (rat) AND TITLE-ABS-KEY (male))

De igual manera, se dividió la búsqueda por *especie*, se presenta la cadena de búsqueda de la especie *ratón* en la tabla 4, dividido por las categorías: *mecanismo*, *estructura*, *modelo experimental* y *proceso*.

Tabla 4. Scopus: Cadena de búsqueda para *ratón*.

Cadena de búsqueda: Ratón
Mecanismo
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (synaptogenesis) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (neurogenesis OR spinogenesis) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (long-term ANDpotetiation OR ltp) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))

(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (long-term ANDdepression ORltd)AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))
Estructura
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (dendrite) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (dendritic AND spine)AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))
Modelo experimental
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (orchietomy) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (adult))
Procesos
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (memory) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))
(TITLE-ABS-KEY (testosteroneOR androgens) AND TITLE-ABS-KEY (cognition) AND TITLE-ABS-KEY (hippocampus) AND TITLE-ABS-KEY (mouse) AND TITLE-ABS-KEY (male))

- SciFinder

En el caso de la base de datos SciFinder, la búsqueda se realizó de manera concisa empleando 4 términos o palabras clave, de acuerdo a las características que cubre esta base de datos. Se utilizó el operador booleano “OR”, como en las anteriores bases de datos, se seleccionó el filtro de idioma -inglés- y el filtro “incluye todas las palabras clave”. También se dividió la búsqueda exclusiva para rata (Tabla 5) y para ratón (Tabla 6), con las siguientes categorías: *mecanismo*, *estructura* y *proceso*.

Tabla 5. SciFinder: Cadena de búsqueda para rata.

Cadena de búsqueda: Rata			
Mecanismo			
Búsqueda 1	(testosterone OR androgens)	AND	synaptic plasticity AND rat
Búsqueda 2	(testosterone OR androgens)	AND	neurogenesis AND rat
Búsqueda 3	(testosterone OR androgens)	AND	spinogenesis AND rat
Estructura			
Búsqueda 4	(testosterone OR androgens)	AND	dendrite AND rat
Búsqueda 5	(testosterone OR androgens)	AND	dendritic spine AND rat
Procesos			
Búsqueda 6	(testosterone OR androgens)	AND	memory AND rat
Búsqueda 7	(testosterone OR androgens)	AND	cognition AND rat

Tabla 6. SciFinder: Cadena de búsqueda para ratón.

Cadena de búsqueda: Ratón			
Mecanismo			
Búsqueda 1	(testosterone OR androgens)	AND	synaptic plasticity AND mouse
Búsqueda 2	(testosterone OR androgens)	AND	neurogenesis AND mouse
Búsqueda 3	(testosterone OR androgens)	AND	spinogenesis AND mouse

Estructura			
Búsqueda 4	(testosterone OR androgens) AND dendrite AND mouse		
Búsqueda 5	(testosterone OR androgens) AND dendritic spine AND mouse		
Procesos			
Búsqueda 6	(testosterone OR androgens) AND memory AND mouse		
Búsqueda 7	(testosterone OR androgens) AND cognition AND mouse		

En el proceso de búsqueda de evidencia para las bases de datos ScienceDirect y Scopus una vez que se obtuvieron los resultados se aplicó el filtro tipo de artículo: artículo de investigación para ser seleccionados. En el caso de la base de datos SciFinder el filtro artículo de investigación, no se aplicó por las características de la base de datos, por tanto, se realizó de manera manual la selección.

7.2 Recopilación de datos: Biblioteca

Todos los resultados extraídos de la búsqueda de evidencia en las diferentes bases de datos (ScienceDirect, Scopus, SciFinder) se importaron a la biblioteca MENDELEY, donde se organizaron alfabéticamente por título para llevar a cabo la eliminación de todos los artículos duplicados (todos los artículos que tengan el mismo título, autor, año y publicados en la misma revista).

7.3 Base de datos 1 (Título)

Se seleccionaron los artículos encontrados en las bases de datos de ScienceDirect, Scopus y SciFinder que coincidían con alguno o con todos los términos de búsqueda exclusivamente en el título de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión, esta selección se llevó a cabo con el software Rayyan ([Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews](#)).

7.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- ◇ Tipo de artículo: Artículo de investigación
- ◇ Palabras clave que se encuentren en el título o sus sinónimos
- ◇ Especie: rata o ratón (si aparece en el título)
- ◇ Estructura: Hipocampo (o haciendo referencia a esta estructura)
- ◇ Sexo: Macho (o aceptar sino está definido en el título)
- ◇ Artículos relevantes para la revisión
- ◇ Disponibilidad de resumen

Exclusión

- ◆ Artículos de revisión, casos clínicos, capítulos de libro
- ◆ Palabras clave que no se encuentren en el título (o sus sinónimos)
- ◆ Especie: Humano u otros modelos animales (ejemplo: hámster, mono, pez)
- ◆ Estructura: diferente a hipocampo (corteza prefrontal o amígdala, por ejemplo)
- ◆ Sexo: Hembra
- ◆ Artículos irrelevantes para la revisión
- ◆ Resumen no disponible

Con los artículos seleccionados se creó la base de datos 1 denominada título (Figura 6), se importó la información en hojas de cálculo de Excel, relacionada con la cita de cada artículo, organizado de la siguiente manera:

- Número de artículo
- Título del artículo
- Autor/Autores
- Año de publicación
- Revista
- Datos generales (volumen, issue, páginas)
- DOI
- URL
- Resumen

7. 4 Base de datos 2 (resumen)

Una vez seleccionados los artículos a partir del título, se realizó una revisión de los resúmenes de cada uno (figura 6), para ello se establecieron nuevamente criterios de inclusión y exclusión para definir cuáles de estos artículos serían aceptados para este estudio y cuales rechazados.

7. 4.1 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- ◇ Tipo de artículo: Artículo de investigación
- ◇ Palabras clave que se encuentren en el resumen o sus sinónimos
- ◇ Especie: rata o ratón
- ◇ Estructura: Hipocampo (o haciendo referencia a esta estructura)
- ◇ Sexo: Macho
- ◇ Edad: adulto
- ◇ Modelo experimental: orquiectomía/reemplazo hormonal
- ◇ Artículos relevantes para la revisión
- ◇ Disponibilidad de resumen

Exclusión

- ◆ Artículos de revisión, casos clínicos, capítulos de libro
- ◆ Palabras clave que no se encuentren en el resumen (o sus sinónimos)
- ◆ Especie: Humano u otros modelos animales (ejemplo: hámster, mono, pez)
- ◆ Estructura: diferente a hipocampo (ejemplo: corteza prefrontal, amígdala)
- ◆ Sexo: Hembra
- ◆ Edad: prepuberal, puberal, viejo
- ◆ Modelo experimental: Sin tratamiento quirúrgico o farmacológico/ sin manipulación
- ◆ Artículos irrelevantes para la revisión
- ◆ Resumen no disponible

Nuevamente se utilizó la herramienta Rayyan ([Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews](#)), se creó la Base de datos 2 denominada “resumen” con los artículos seleccionados y la información siguiente se importó en hojas de cálculo de Excel:

- Número de artículo
- Título
- Autor/Autores
- Año de publicación
- Revista
- Datos generales (volumen, issue, páginas)
- URL
- DOI
- Resumen

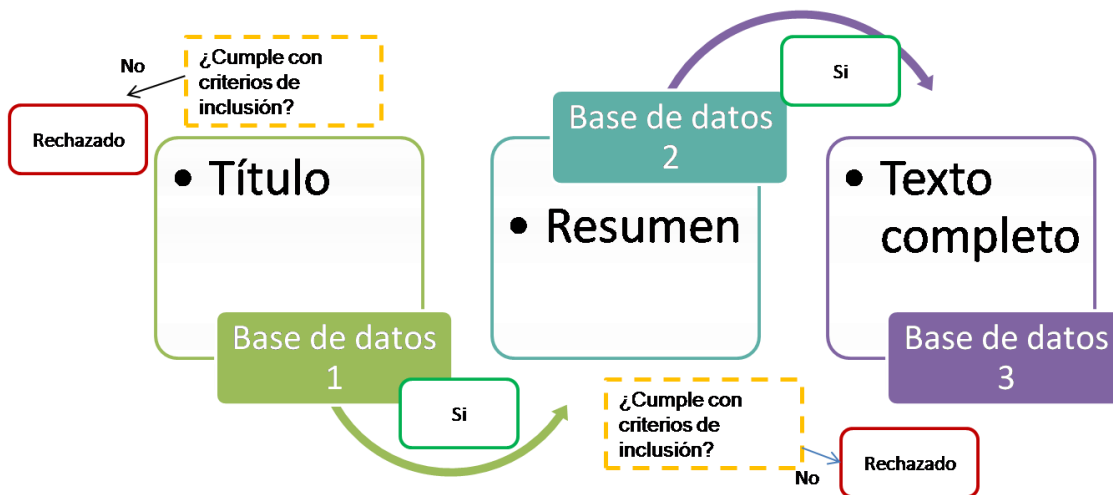


Figura 6. Diagrama de trabajo para la creación de las bases de datos (selección de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión).

7.4 Base de datos 3 (Texto completo)

Se realizó la búsqueda del texto completo de los artículos seleccionados en la base de datos 2 a través de las bases de datos SciFinder, Scopus y Science Direct, posterior a ello se llevó a cabo la lectura de texto en donde se analizó la metodología empleada por los autores y se seleccionaron los estudios que coincidían con los criterios de

inclusión; se rechazaron los estudios de acuerdo a los criterios de exclusión. Esta evaluación se realizó con la herramienta Rayyan a partir de la cual se importaron los resultados a una hoja de cálculo de Excel para crear la base de datos 3 denominada “texto completo”, que contenía la información descrita en las anteriores bases de datos.

7.4.1 Criterios de elegibilidad

Inclusión

- ✓ Tipo de artículo: Artículo de investigación
- ✓ Modelo animal: Rata o ratón macho adulto (adulto caracterizado por peso ≥ 200 gr o edad > 59 días)
- ✓ Modelo experimental: Orquiectomía / con o sin reemplazo hormonal (diferentes vías de administración sistémica, inyección o implantes)
- ✓ Estructura: Hipocampo
- ✓ Pruebas conductuales para evaluación: todas las relacionadas con aprendizaje y memoria / sin condicionamiento o refuerzo negativo
- ✓ Evaluación dirigida a cualquier nivel de plasticidad: Mecanismos de neurogénesis, espinogénesis, elongación dendrítica, retracción dendrítica, retracción de espinas dendríticas, poda sináptica, potenciación a largo plazo, / Nivel molecular: sinaptogénesis, cambios en la expresión de proteínas relacionadas con la sinapsis (incremento en la expresión de proteínas o receptores de membrana).
- ✓ Artículos relevantes para la revisión
- ✓ Texto completo disponible

Exclusión

- ✗ Tipo de artículo: Artículo de revisión, casos clínicos
- ✗ Modelo animal: Rata o ratón macho no adulto (peso < 200 g o edad < 60 días)
- ✗ Modelo experimental: Sin orquiectomía / administración hormonal local (inyección o microinyección intrahipocampal o similares).
- ✗ Estructura: diferente a Hipocampo.
- ✗ Pruebas conductuales para evaluación: no relacionadas con aprendizaje y memoria / con condicionamiento o refuerzo negativo.

- × Evaluación que no sea dirigida a cualquier nivel de plasticidad: Mecanismos de neurogénesis, espinogénesis, elongación dendrítica, retracción dendrítica, retracción de espinas dendríticas o poda sináptica, potenciación a largo plazo / Nivel molecular: sinaptogénesis, cambios en la expresión de proteínas relacionadas con la sinapsis (incremento en la expresión de proteínas o receptores de membrana).
- × Artículos no relevantes para la revisión
- × Texto completo no disponible

7.5 Búsqueda Manual

Se realizó una búsqueda manual explícita para la recuperación de los estudios que no se incluyeron en la búsqueda inicial, debido a que pudieron ser descartados en los resultados filtrados en las bases de datos utilizadas. Esta búsqueda se llevó a cabo con el método de búsqueda en las listas de referencias de los artículos incluidos, a través de un rastreo de todos los artículos citados en las bases de datos utilizadas anteriormente (Scopus, SciFinder, Science Direct), incluyendo Google Academic, para aumentar el rendimiento de búsqueda.

7.5.1 Base de datos 4 (Búsqueda manual)

Los artículos relevantes que fueron seleccionados en la búsqueda manual se sometieron a una revisión adicional según los criterios de inclusión y exclusión utilizados para las anteriores bases de datos, siguiendo los mismos registros de título, resumen y texto completo, este proceso se realizó implementando nuevamente la herramienta Rayyan para una selección exhaustiva. Los estudios seleccionados se importaron a una hoja de cálculo de Excel, con la información utilizada en las otras bases de datos:

- Número de artículo
- Título
- Autor/Autores
- Año de publicación
- Revista

- Datos generales (volumen, issue, páginas)
- URL
- DOI
- Resumen
- Etiqueta de inclusión/exclusión

7.6 Casos límite

Durante la selección de la literatura se encontraron estudios particulares determinados como casos límite, estos son estudios que incumplieron parcialmente con los criterios de inclusión, sin embargo, pueden ser tomados en cuenta después de ser analizados y demostrando su importancia en el impacto de los resultados finales. Para determinar la inclusión de algunos casos límite, se realizó una breve discusión entre tres revisores, para llegar a un acuerdo en la decisión final con base a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.

7.7 Base de datos 5 (Estudios incluidos)

Se creó una base de datos general en hojas de cálculo de Excel con todos los estudios incluidos en este trabajo, manteniendo el mismo formato (Número de artículo-identificador de artículo, título, autor/autores, año de publicación, DOI), también se incluyeron los datos del diseño experimental: cepa, número de individuos, edad, peso, grupo control, grupo experimental, tratamiento hormonal y tarea/prueba, para su registro y reporte en el proceso de extracción de datos.

Se agruparon los parámetros de grupo experimental-dosis y el método de evaluación conductual para cada artículo. Se organizó con su identificador (ID), por clave de color (especie) dentro de la base de datos 5. El identificador se clasificó en a, b y c si se encontraron dos o más experimentos (con diferentes grupos experimentales) en un mismo artículo, estos fueron tomados como trabajos independientes para el análisis.

7.7.1 Síntesis: Evaluación de la Plasticidad neuronal

Para el análisis de los resultados obtenidos a partir de esta base de datos, se agruparon los estudios incluidos en las siguientes categorías:

- Plasticidad y comportamiento
- Plasticidad y morfología
- Plasticidad y cambios fisiológicos
- Plasticidad y cambios moleculares

7.8 Evaluación de la calidad de los estudios

Para determinar la calidad de los estudios incluidos en este trabajo se realizaron dos evaluaciones: 1) evaluación de la calidad del diseño metodológico, de acuerdo a la lista de verificación “ESCALA ARRIVE (2.0)”, donde se evaluaron 10 ítems (tabla 7) y 2) evaluación del riesgo de sesgo de acuerdo a la guía Cochrane (software RevMan 5.4, 2020), donde se evaluaron 6 dominios (tabla 8). Se definió la aceptación o el rechazo para el análisis estadístico (la descripción de los ítems y los dominios se muestran en el

anexo

7

:https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BE1C41A7F-2D2E-47D9-8F28-6B5172924996%7D&file=%C3%8Dtems-Evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20Calidad%20de%20los%20estudios.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667276547172&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=e7d44674-3e03-4771-a138-ce78b206cc17

[my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BE1C41A7F-2D2E-47D9-8F28-6B5172924996%7D&file=%C3%8Dtems-Evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20Calidad%20de%20los%20estudios.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667276547172&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=e7d44674-3e03-4771-a138-ce78b206cc17](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BE1C41A7F-2D2E-47D9-8F28-6B5172924996%7D&file=%C3%8Dtems-Evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20Calidad%20de%20los%20estudios.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667276547172&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=e7d44674-3e03-4771-a138-ce78b206cc17)

Tabla 7. Descripción de los ítems evaluados para la calidad del diseño experimental de los estudios incluidos.

ítem	Categoría
1	Diseño de estudio
2	Tamaño de muestra
3	Criterios de inclusión /exclusión (grupos experimentales)
4	Aleatorización

5	Cegador
6	Medidas de resultados
7	Métodos estadísticos
8	Animales de experimentación
9	Procedimientos experimentales
10	Resultados

Tabla 8. Descripción de los dominios evaluados para determinar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

No.	Dominio
1	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
2	Enmascaramiento de investigadores, personal implicado en el estudio o participantes en el estudio (sesgo de realización)
3	Enmascaramiento de la evaluación o medida de los resultados (sesgo de detección)
4	Datos de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)
5	Descripción selectiva de los resultados (sesgo de descripción selectiva de los resultados)
6	Otros sesgos- Criterios de inclusión/exclusión y diseño metodológico

7. 9 Extracción de datos

Se realizó una extracción estructurada de los datos proporcionados por cada artículo, para el caso de los datos presentados en gráficos se utilizó el digitalizador WebPlotDigitizer (Versión: 4.5, 2021) para extraer los datos numéricos subyacentes (media y desviación estándar), estos datos fueron exportados en hojas de cálculo de Excel para cada estudio incluido.

7. 10 Base de datos 6 (extracción de datos/análisis)

Para la creación de la base de datos 6, se reportaron en una hoja de Excel por cada estudio con su identificador (cita), las gráficas o figuras que contiene la información y

los valores extraídos (grupo control, grupo experimental, n, media y desviación estándar). Finalmente, de acuerdo a las 4 categorías descritas en la Síntesis: Evaluación de la Plasticidad neuronal, se seleccionó la categoría de “Plasticidad y memoria”, por contener la mayoría de estudios incluidos donde se describió la agrupación de los estudios por cada variable seleccionada, su etiqueta o ID y los datos extraídos, para su posterior análisis.

*En el caso de los estudios con más de una dosis de testosterona, se seleccionó la dosis de 500 µg/sujeto, porque se ha demostrado que mejoró la adquisición de la tarea Reconocimiento de colocación de objetos (OP) y además ha incrementado la densidad de espinas dendríticas (Jacome et al., 2016).

7. 11 Metaanálisis

Para el análisis estadístico se utilizó el software Review Manager 5.4 (2020), donde se determinó el tipo de datos como continuos, utilizando un modelo de análisis de efectos aleatorios (Método DerSimonian and Laird), determinado por la diferencia de medias.

- Análisis de heterogeneidad y combinación de resultados

La combinación de resultados se determinó de acuerdo a la categoría de “Plasticidad y memoria”, donde se realizó un análisis general de cada estudio incluido reportado en la base de datos 6, aplicando un intervalo de confianza del 95%. De la misma forma se evaluó el grado de heterogeneidad para valorar hasta qué grado estos estudios se pueden resumir en una única medida.

- Análisis de subgrupos: Evaluación de la memoria

Para evaluar la sospecha de motivos de heterogeneidad entre los grupos (CTRL/SHAM Y GDX-T) se realizó un análisis de subgrupos de acuerdo a las siguientes subcategorías de evaluación:

- a) Latencia de escape
- b) Número de aciertos
- c) Sesiones para alcanzar el criterio
- d) Estrategia de memoria Trabajo/Respuesta
- f) Objeto novedoso
- g) Objeto familiar

- Análisis de sensibilidad

Para estudiar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto del resultado final obtenido, se realizó un análisis de sensibilidad, donde se excluyó un artículo al azar y se repitió el metaanálisis general, tantas veces como los estudios que fueron seleccionados.

8. Resultados

Búsqueda, recuperación, selección y evaluación de la evidencia

En la figura 7 se muestra la información relacionada con el número total de artículos analizados en las diferentes etapas del proceso de selección (identificación, proyección, elegibilidad e inclusión) del presente estudio.

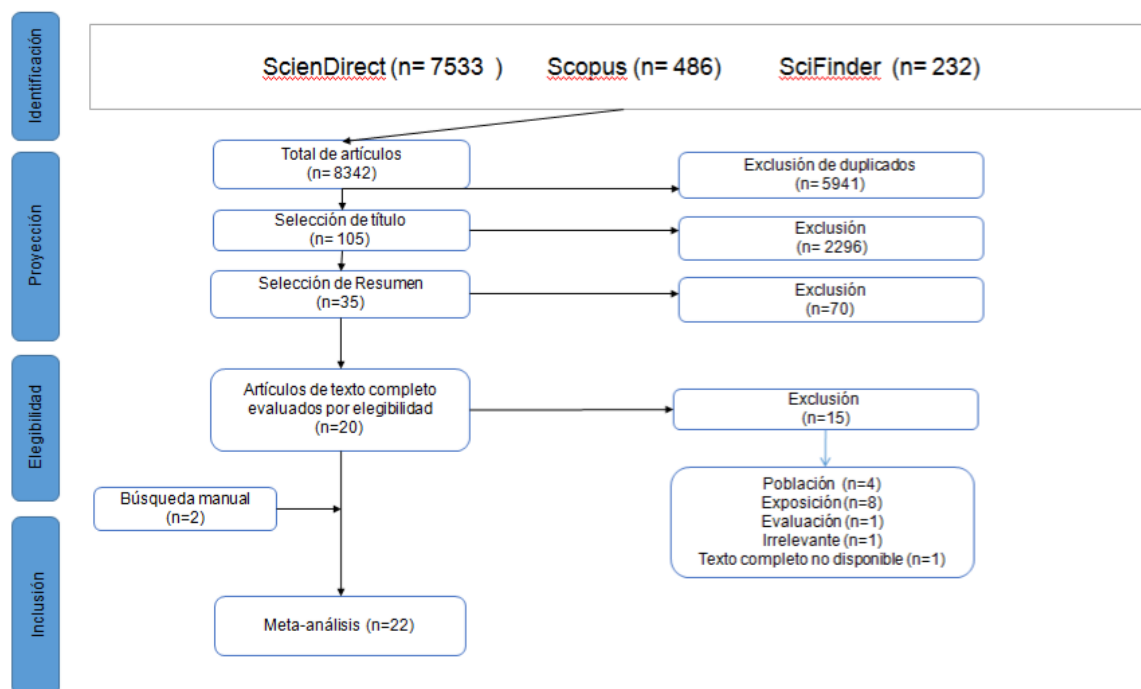


Figura 7. Diagrama PRISMA modificado de la proyección y selección de los artículos incluidos en este trabajo (Page et al., 2021).

8.1 Identificación

Los resultados de la búsqueda de evidencia para cada base de datos, de acuerdo con la especie (rata y ratón) se registraron de manera individual para cada base de datos. Por tanto, se muestran los resultados de la suma de la búsqueda de evidencia individual para ambas especies.

La tabla 9 muestra el número de artículos encontrados en la base de datos ScienceDirect de acuerdo con los términos de búsqueda y a las cadenas de búsqueda que se aplicaron, en donde se observa el número de artículos totales (general) y además se muestra el número de artículos seleccionados después del filtro “artículo de investigación”. Finalmente se muestra el número de artículos seleccionados incluidos en el presente estudio.

Tabla 9. Número de artículos encontrados en la base de datos ScienceDirect para cada cadena de búsqueda y el número total de los artículos seleccionados.

ScienceDirect		
#	General	Artículos de investigación
Búsqueda 1	1445	466
Búsqueda 2	2112	848
Búsqueda 3	134	52
Búsqueda 4	502	74
Búsqueda 5	396	61
Búsqueda 6	291	36
Búsqueda 7	1227	304
Búsqueda 8	4700	1488
Búsqueda 9	2486	734
Búsqueda 10	2223	653
Búsqueda 11	173	63
Búsqueda 12	7103	2315
Búsqueda 13	3318	459
TOTAL SELECCIONADOS		7533

La tabla 10 muestra el resultado de la búsqueda de información, llevada a cabo en la base de datos de Scopus, donde se observa el número de artículos encontrados de acuerdo a cada cadena de búsqueda sin aplicar el filtro (general), el número de

artículos aplicando el filtro “artículo de investigación” y los artículos totales seleccionados.

Tabla 10. Número de artículos encontrados en la base de datos Scopus para cada cadena de búsqueda y el número total de los artículos seleccionados.

Scopus		
#	General	Artículo de Investigación
Búsqueda 1	12	7
Búsqueda 2	73	57
Búsqueda 3	38	28
Búsqueda 4	30	25
Búsqueda 5	61	45
Búsqueda 6	49	34
Búsqueda 7	55	54
Búsqueda 8	206	167
Búsqueda 9	98	69
TOTAL SELECCIONADOS		486

En la tabla 11, se muestran los resultados de la búsqueda de evidencia para la base de datos SciFinder, donde se observa el número de artículos para cada frase de búsqueda sin filtro (general), así mismo el número de artículos seleccionados de manera manual empleando un filtro por tipo de artículo (artículo de investigación) y el número de artículos totales seleccionados.

Tabla 11. Número de artículos encontrados en la base de datos SciFinder para cada cadena de búsqueda y el número total de los artículos seleccionados.

ScieFinder		
#	General	Artículo de

		investigación
Búsqueda 1	300	72
Búsqueda 2	55	18
Búsqueda 3	12	8
Búsqueda 4	173	23
Búsqueda 5	83	4
Búsqueda 6	244	59
Búsqueda 7	232	48
TOTAL SELECCIONADOS		232

Finalmente, los artículos totales seleccionados de cada base de datos (ScienceDirect, Scopus, SciFinder) se importaron a la biblioteca de MENDELEY, donde se realizó la eliminación de los artículos duplicados; en la figura 8 se muestra los artículos importados (todos los artículos totales seleccionados), los artículos identificados como duplicados, que fueron eliminados, y los artículos finales que se revisaron y se utilizaron para crear la base de datos 1 (título).

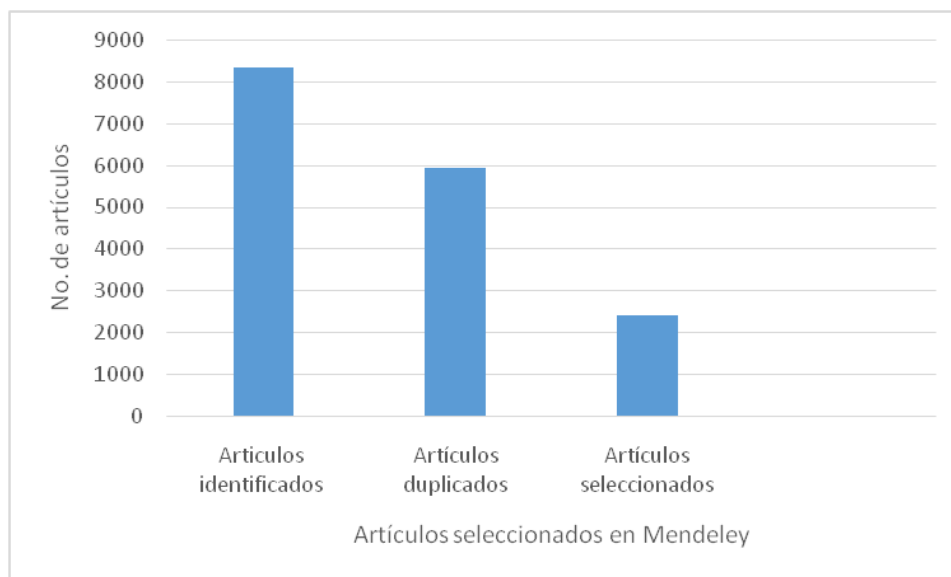


Figura 8. Número de artículos totales seleccionados e importados a la biblioteca de MENDELEY (n= 8342), el número total de duplicados (n= 5941) y el número total de artículos seleccionados de acuerdo a criterios de inclusión (n= 2401).

8.2 Proyección

8.2.1 Base de datos 1: Título

De los artículos seleccionados en la biblioteca de MENDELEY, el análisis mostró que 2296 artículos no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en el título, por lo que fueron descartados, por tanto, solo se contó con un total de 105 artículos que si cumplieron con los criterios de inclusión (figura 9). Estos artículos están contenidos en la base de datos 1 (título):

[https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/doc2.aspx?sourcedoc=%7B44D0FAAC-BFD2-43BE-9D81-615FE2EA3CCE%7D&file=BD1%20\(T%C3%ADtulo\).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&ct=1667275438053&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=913e6450-4748-41a8-aba7-b55cfc20747e](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/doc2.aspx?sourcedoc=%7B44D0FAAC-BFD2-43BE-9D81-615FE2EA3CCE%7D&file=BD1%20(T%C3%ADtulo).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&ct=1667275438053&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=913e6450-4748-41a8-aba7-b55cfc20747e)

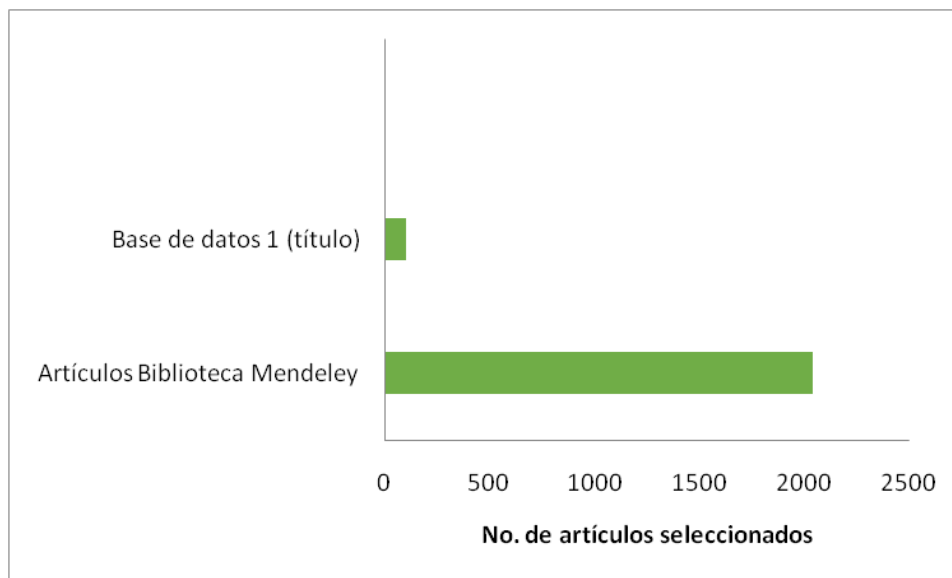


Figura 9. Número de artículos de la biblioteca MENDELEY; artículos seleccionados n= 2401, artículos que conforman la base de datos 1 (título) n=35.

8.2.2 Base de datos 2: Resumen

De los 105 artículos que conformaron la base de datos 1, el análisis muestra que solo 35 artículos cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, mientras que se descartaron 70 artículos que no cumplieron con estos criterios (figura 7). Los artículos incluidos se concentraron en la base de datos 2 (resumen) (liga de acceso: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BC5D1607C-81D6-4266-9437-90A6379DC1B4%7D&file=base%20de%20datos%203.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275470615&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=18fe4b43-1e45-4488-b2bc-6d3249f53ca3).

8.3 Elegibilidad

8.3.1 Base de datos 3: Texto completo

Se realizó la búsqueda y la revisión del texto completo de los artículos incluidos en la base de datos 2, de los 35 artículos que la constituyen, 15 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión, mientras que solo 20 artículos fueron aceptados para el análisis, como se muestra en la figura 7. Estos artículos se concentraron en la base de datos 3 (texto completo):

https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BC5D1607C-81D6-4266-9437-90A6379DC1B4%7D&file=base%20de%20datos%203.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275470615&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=18fe4b43-1e45-4488-b2bc-6d3249f53ca3

8.3.2 Base de datos 4: Búsqueda manual

De acuerdo al método de búsqueda en las listas de referencias de los artículos incluidos, se seleccionaron 4 artículos para revisión de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión y solo 2 artículos cumplieron con estos criterios y se concentraron en la base de datos 4 (búsqueda manual):

https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BD44BBDC1-1ED9-4361-8CD1-6C1AEA4EBE1F%7D&file=Libro%201.xlsx&action=editnew&mobileredirect=true&wdNewAndOpenCt=1667276198973&ct=1667276199551&wdPreviousSession=abfea770-ed3-4b17-94ea-49a2360acfb1&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.NEW&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&cid=dc4ef689-fc02-482d-a410-677fa5a9a31c

8.4 Inclusión

8.4.1 Base de datos 5: Estudios incluidos

Los artículos seleccionados en las bases de datos 3 y 4, se concentraron en la base de datos 5 (artículos incluidos):

[https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BBBD900414-FDFC-4D61-A62C-28B956DE0F26%7D&file=base%20de%20datos%205%20\(estudios%20incluidos\).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275477360&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=d43b650a-2497-427c-ae85-20f5ac0c7efb](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BBBD900414-FDFC-4D61-A62C-28B956DE0F26%7D&file=base%20de%20datos%205%20(estudios%20incluidos).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275477360&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=d43b650a-2497-427c-ae85-20f5ac0c7efb)

De acuerdo al año de publicación el análisis mostró que no se tienen más de 3 artículos publicados por año en el periodo del año 2000 al 2020 (figura 10).

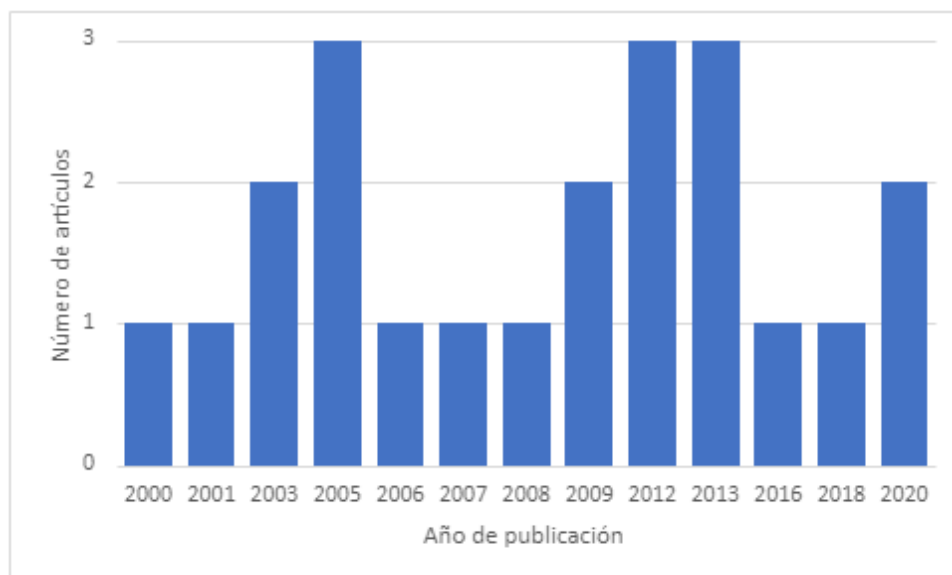


Figura 10. Número de artículos por año del periodo 2000-2022, seleccionados para llevar a cabo la revisión sistemática.

De los artículos seleccionados, se realizó un análisis por variable considerada en los criterios de inclusión.

8.4.1.1 Especie

De acuerdo a la especie, el análisis reportó que solo 2 artículos se realizaron en ratón y 20 artículos fueron realizados en rata (figura 11) lo que nos muestra que la rata es la especie más utilizada para estudiar la relación entre testosterona y plasticidad.

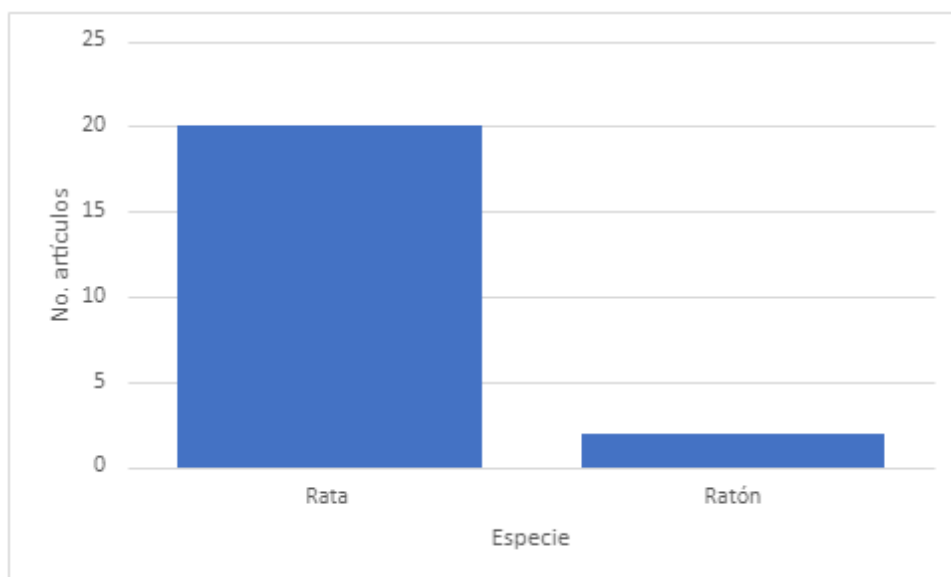


Figura 11. Número total de artículos por especie de roedor considerado en la presente revisión sistemática.

8.4.1.1 Cepa

De los 2 artículos identificados con especie de ratón, solo se identificó una cepa: C57BL/6J. En el caso de los 20 artículos que utilizaron ratas se identificaron las cepas: *Wistar*, *Sprague Dawley*, *Long Evans* y *Fischer 344*, de las cuales la más utilizada fue la cepa *Sprague Dawley* (11 artículos), estos datos fueron concentrados en la tabla 12.

Tabla 12. Cepas de ratón y rata identificadas en la base de datos 5. Las letras a, b y c representan los estudios que realizaron dos o más experimentos (con diferentes grupos experimentales).

Cepa	ID artículo
C57BL/6J	2-a, 2-b, 16-a
Wistar	5-a, 7-a, 12-a, 12-b, 13-a, 14-a, 14-b
Sprague Dawley	1-a, 3-a, 6-a, 6-b, 6- c, 8-a, 9-, 10-a, 11-a, 11-b,15-a, 17-a,19-a, 19-b, 21-a, 21-b
Long Evans	4-a, 4-b, 20-a, 20-b, 20-c
Fischer 344	22-a, 22-b

8.4.1.2 Método de tratamiento hormonal

Se identificaron 5 diferentes métodos de tratamiento hormonal, el tratamiento más utilizado es el implante subcutáneo de liberación lenta, el cual se identificó en 9 artículos, el segundo método más utilizado fue la inyección subcutánea identificado en 8 artículos, 2 artículos utilizaron inyección subcutánea al nivel de las vértebras cervicales, mientras que en 1 artículo se muestra que se utilizó inyección intramuscular y en otro artículo se utilizó inyección intraperitoneal (tabla 13). Para el caso de 2 artículos no se administró un tratamiento hormonal, pero sí se evaluó la concentración hormonal.

Tabla 13. Método de tratamiento hormonal identificado en la base de datos 6.

Método	ID artículo
Implantesubcutáneo	1-a, 2-a, 2-b, 3-a, 4-a, 4-b, 7-a, 9-a, 11-a, 11-b, 17-a, 18-a,
Inyección intramuscular	5-a
Inyección subcutánea en la nuca	6-a, 6-b, 6-c, 8-a
Inyección subcutánea	10-a, 13-a, 15-a, 16-a, 19-a, 19-b, 20-a, 20-b, 20-c, 21-a, 21-b, 22-a, 22-b
Inyección intraperitoneal	14-b
Sin tratamiento	12-a, 12-b, 14-a

8.4.1.3 Evaluación de la plasticidad

Se identificaron diferentes diseños experimentales para evaluar la plasticidad neuronal en los roedores, de acuerdo a la tabla 14 se puede observar que el método más utilizado por 5 artículos es la prueba del Laberinto acuático de Morris (MWM), mientras que se muestra una variedad de métodos utilizados por más artículos (para mayor descripción se concentra la información en la base de datos 5).

Tabla 14. Método de evaluación de la plasticidad neuronal.

Tarea/Prueba/ otro método	ID artículo
NOR (Reconocimiento de objetos nuevos)	1-a
OP (Reconocimiento de colocación de objetos)	6-a
OMLT (Memoria de ubicación de objetos)	11-a, 11-b, 21-b
DMTP (Emparejamiento retardado)	2-a, 2-b, 17-a
Laberinto T	3-a, 9-a, 20-a

Laberinto Y	4-a, 4-b
MWM (Laberinto acuático de Morris)	5-a, 12-a, 12-b, 14-b, 17-a, 20-b, 20-c
Laberinto en cruz elevado	22-a, 22-b
Otro método	7-a, 21-a, 6-b, 6-c, 8-a, 10-a, 13-a, 15-a, 16-a, 18-a, 19-a, 19-b, 22-a, 22-b

8.5 Síntesis: Evaluación de la Plasticidad neuronal

De acuerdo al diseño experimental de los estudios incluidos, se consideraron 4 categorías: Plasticidad y comportamiento; Plasticidad y morfología; Plasticidad y cambios moleculares; Plasticidad y cambios fisiológicos. En esta revisión, de acuerdo a la descripción se incluyó la validez del estudio (tabla 15).

8.5.1 Plasticidad y comportamiento

Esta categoría incluye artículos que evalúan diferentes estrategias de memoria que utilizan roedores macho adultos en la ejecución de una tarea. Se incluyen 12 artículos considerados con una validez alta y 2 artículos con una validez media, debido a una incompleta descripción en su diseño experimental. Estos estudios describieron un diseño experimental aleatorizado con diferentes grupos experimentales: Control/intacto (CTRL), gonadectomía simulada (SHAM), gonadectomía (GDX), gonadectomía con testosterona (GDX-T) y gonadectomía con dihidrotestosterona (GDX-DHT) (los datos analizados se concentran en la base de datos 5 y 6).

Trece de estos estudios emplearon el uso de ratas macho adultas, mientras que solo un artículo reporta datos con ratones (*C57BL/6J*) macho adultos. Benice et al. (2009; experimentos con número de identificador 2-a y 2-b), demostró que la administración de dihidrotestosterona (DHT) promovió la recuperación de la memoria espacial después de un intervalo de retención de 24 horas, en la prueba de emparejamiento retardado (DMTP), mientras que Sandstrom et al., (2006, experimento con número identificador 17-a) observó que el deterioro de la capacidad de memoria en ratas gonadectomizadas en la misma prueba, se revierte por la suplementación hormonal.

También se incluyen 5 artículos que evaluaron la memoria de referencia en la tarea del Laberinto acuático de Morris. Los resultados reportados en cuatro artículos (Mohaddes et al., 2009 con número de identificador 12-a y 12-b; Naser et al., 2005 identificado como 14-b; Sandstrom et al., 2006 con número identificador 17-a y Spritzer et al., 2013 con número de identificador 20-b y 20-c) mostraron que no hubo una diferencia significativa en la latencia de escape analizada por efecto de testosterona, mientras que Hoddosy et al. (2012; experimento con número de identificador 5-a) reportaron un menor tiempo de latencia de escape en individuos castrados con reemplazo de testosterona.

Tabla 15. Descripción de las categorías usadas para organizar los estudios incluidos de acuerdo a la forma de evaluación del aprendizaje y memoria espacial en roedores (rata y ratón) machos adultos.

Categoría de estudio	Descripción	Estudios incluidos- validez		
		Alta	Media	Baja
1. Plasticidad y comportamiento	<p>Estudios incluidos que examinan las estrategias de memoria espacial que utilizan los roedores a través de diferentes pruebas: MWM, laberinto de Barnes, RAM-DMTP, laberinto T-Y- Cruz.</p> <p>Así como las estrategias de reconocimiento y ubicación de objetos (OLMT, OP, NOR).</p>	<p>Aubele et al., 2008; Gibbs, 2005; Hodosy et al., 2012; Jacome et al., 2016; Jimenéz et al., 2020; Kritzer et al., 2001; McConnell et al., 2012; Mohhades et al., 2009; Sandstrom et al., 2006; Spritzer et al., 2013; Wagner et al., 2013, Zhang et al., 2020</p>	<p>Benice et al., 2009; Hawley et al., 2013;</p>	
2. Plasticidad y morfología	<p>Estudios incluidos que evalúan los cambios morfológicos en los sitios de establecimiento de conexiones organizadas de la región del hipocampo.</p>	<p>Jacome et al., 2016; Kovacs et al., 2003; Leranthe et al., 2003; Mohhades & Elnegris; 2012; Spritzer & Galea, 2007.</p>		
3. Plasticidad y cambios fisiológicos	<p>Estudios incluidos que examinan los cambios en el funcionamiento de mecanismos de almacenamiento de memoria en el</p>	<p>Sakata et al., 2000</p>		<p>Skucas et al., 2013</p>

hipocampo.

4. Plasticidad y cambios moleculares

Estudios incluidos que analizan los cambios producidos a nivel molecular y en la expresión de proteínas en el hipocampo.

Romeo et al., 2005,
Zhang et al., 2020

Para evaluar la memoria espacial, tres trabajos implementaron la prueba en el laberinto en T a partir de la cual, mostraron que los animales tratados con testosterona (GDX-T) tienen un mejor desempeño respecto de los animales gonadectomizados (GDX/SHAM) (Gibbs, 2005 en su experimento con número de identificador 3-a; Spritzer et al., 2013 en el experimento con identificador 20-a). Por otro lado, se evaluó la estrategia de memoria de lugar y la respuesta motora (Kritzer et al., 2001 en el experimento con el número identificador 9-a) y no se mostró una preferencia de estrategia para resolver la prueba en los animales que recibieron un tratamiento de T (GDX-T 0.250 mg, GDX-T 0.500 mg) diferente del grupo control; además se observó una preferencia de respuesta motora en el grupo castrado que recibió una dosis de testosterona baja (GDX-T 0.125 mg). Por su parte, Zhang et al. (2020) en el experimento con número de identificador 22-a relacionado con una prueba de memoria de lugar, reportaron que las ratas gonadectomizadas que recibieron una dosis alta de testosterona (GDX-T 0.500 mg) mostraron un aumento en el número de aciertos en el laberinto en cruz elevado, mientras que las ratas gonadectomizadas que recibieron un tratamiento de 0.125 mg de T, mostraron un aumento en el número de aciertos en la tarea de respuesta (experimento con número de identificador 22-b).

En cuanto a la memoria de trabajo, el reemplazo hormonal de testosterona con dosis de 0.125 y 0.500 mg) promueve un mejor rendimiento en la memoria de trabajo en comparación con el grupo castrado (GDX-aceite) sin cambios en la memoria de reconocimiento espacial entre los diferentes grupos experimentales (Wagner et al., 2018; experimento con número de identificador 21-a). Aunado a esto, se demostró que la dosis alta de testosterona (GDX-T .500 mg) estimula la exploración de los animales, lo cual es evidente con un incremento en el número de entradas al brazo asociado con un entorno novedoso a las 48 horas de tratamiento (experimento con número de identificador 4-b) aun cuando todos los grupos experimentales expresaron un mayor porcentaje de entradas asociadas al nuevo entorno a las 24 horas (experimento con número de identificador 4-a) (Hawlkey et al., 2013).

En las pruebas NOR, Aubele et al. (2008; experimento 1-a), encontraron que el grupo control (SHAM) y el grupo con gonadectomizado sin reemplazo hormonal expresan semejante tiempo de exploración de los objetos novedosos y familiares, mientras que los animales castrados con reemplazo hormonal muestran una preferencia por el objeto familiar. Este resultado es semejante a lo reportado por Jacome et al. (2016) en su experimento con el número de identificador 6-a, quien menciona que el grupo con reemplazo hormonal (GDX-T) muestra un mayor tiempo dedicado a explorar la nueva localización en la prueba OP, y a lo reportado por McConnell et al., (2012; experimentos con número de identificador 11-a y 11-b) y Wagner et al., (2018; experimento con número de identificador 21-b) quienes utilizaron la prueba de Memoria de ubicación de objetos (OMLT) y observaron que los animales con tratamiento hormonal tuvieron una preferencia de mayor tiempo de exploración en el objeto con nueva ubicación.

8.5.2 Plasticidad y morfología

En cuanto a resultados que expresan una relación entre morfología y plasticidad neuronal, se encontraron cinco artículos que analizan los cambios estructurales en la región del hipocampo de ratas macho adultas. Estos artículos mostraron tener una alta validez, debido al diseño experimental usado (diferentes grupos experimentales: CTRL, GDX, GDX-Veh, GDX-T, GDX-DHT) (los datos analizados se concentran en la base de datos 6).

Se evaluó la densidad de espinas dendríticas de la región CA1 del hipocampo de ratas *Sprague Dawley*, las ratas gonadectomizadas muestran una disminución en este parámetro respecto de las ratas control o con reemplazo hormonal. Este cambio se presentó en el área apical y basilar de las neuronas CA1 del hipocampo de ratas macho adultas (Jacome et al., 2016). No obstante, Kovacs et al., (2003) mostraron que el efecto de la gonadectomía es revertido por la administración de testosterona y de su metabolito DHT (Leranth et al., 2003).

Aunado a esto, se demostró que el tratamiento con testosterona por 30 días en ratas albinas *Wistar*, revierte la disminución del grosor de la capa piramidal y el

aumento en la expresión de células apoptóticas en el hipocampo, provocado por la gonadectomía (Mohhamed & Elnegris, 2012) y que diferentes dosis de T o de sus metabolitos en ratas gonadetomizadas (GDX-T 0.25 mg, 0.50 mg, 1 mg) muestran un efecto diferenciado en la neurogenesis, siendo la dosis más alta, la que provoca un aumento significativo en la neurogenesis hipocampal (Spritzer & Galea, 2007; experimentos con número de identificador 19-a y 19-b).

8.5.3 Plasticidad y cambios fisiológicos

En esta categoría se tienen dos artículos que analizan los cambios en el funcionamiento de los mecanismos de almacenamiento de memoria en el hipocampo de roedores macho adultos. Se observó que el artículo de Sakata et al., (2000) tiene una validez alta, mientras que el artículo de Skucas et al., (2013) presenta una validez baja, debido a la incompleta descripción del modelo animal y del diseño experimental, lo que impide la repetibilidad experimental. En ambos estudios, el diseño experimental fue aleatorizado, el muestreo se realizó en organismos con reemplazo hormonal a base de DHT y T (GDX-DHT/GDX-T) mientras que el método de evaluación de plasticidad neuronal fue a través de pruebas de electrofisiología (los resultados se pueden encontrar en la base de datos 6). Sakata et al. (2000; experimento con número de identificador 16-a), encontraron que la administración de testosterona, suprime la facilitación de pulso emparejado (FPP) y el deterioro de la potenciación (LTP) en neurona del hipocampo de la región CA1.

8.5.4 Plasticidad y cambios moleculares

Esta categoría incluye dos artículos donde se analizaron los cambios producidos a nivel molecular en el hipocampo de ratas adultas. Se consideró que estos artículos tenían validez alta y su diseño fue experimental aleatorizado. El diseño experimental consta de un grupo control (GDX-aceite de sésamo) y dos grupos experimentales (GDX-DHT/GDX-T) (los resultados se pueden encontrar en el anexo 6). Al respecto, se encontró un aumento significativo del receptor NMDA por el efecto del andrógeno en el estrato *oriens* y el estrato *radiatum* del área CA1 del hipocampo de ratas *Sprague-Dawley* adultas castradas, sin cambios en otras

regiones del mismo hipocampo (Romeo et al., 2005, experimento con número de identificador 15a) y que la dosis de 0.500mg de testosterona provoca el aumento en la expresión de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) total del hipocampo de ratas Fischer 344 macho adultas (Zhang et al., 2020; experimento con número de identificador 22-a).

8.6 Evaluación de la calidad de los estudios

8.6.1 Calidad del diseño experimental

La calidad de los estudios fue evaluada de acuerdo a su diseño experimental según la Escala ARRIVE, de acuerdo al análisis realizado se muestra que 18 artículos tuvieron una alta validez en las 4 categorías cumpliendo con los ítems al 100%. Mientras que 2 artículos se encontraron con una validez media por no especificar características en el diseño de estudio (tabla 15). Sin embargo, solo un artículo tuvo que ser excluido del análisis por no permitir repetibilidad, esta evaluación se concentra en el archivo ítems-Evaluación de la calidad de los estudios:

https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BE1C41A7F-2D2E-47D9-8F28-6B5172924996%7D&file=%C3%8Dtems-Evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20Calidad%20de%20los%20estudios.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667276547172&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=e7d44674-3e03-4771-a138-ce78b206cc17

8.6.2 Identificación del riesgo de sesgo

La clasificación como bajo riesgo de sesgo se alcanzó en el 100% de los estudios en el dominio “sesgo de realización”, en cuanto a los dominios de “sesgo de selección y sesgo de desgaste” se tuvo el 95%, mientras que en el dominio de “sesgo de selección” se obtuvo el 90% y en los dominios de “sesgo de descripción selectiva de resultados y otros sesgos” se obtuvo un valor del 87.5% (figura 12).

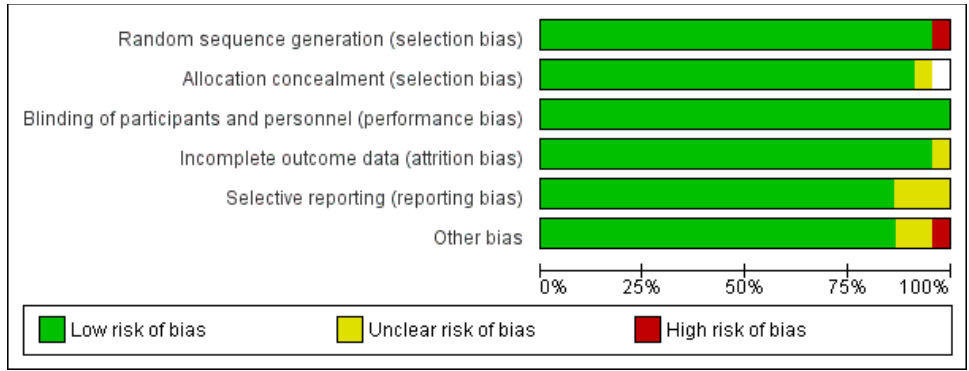


Figura 12. Gráfica que representa el riesgo de sesgo

El 75% de los artículos incluidos en el análisis (n=22) alcanzó los 6 dominios clasificados como bajo riesgo de sesgo, lo que indica un sesgo poco probable que altere los resultados. El resumen del riesgo del sesgo para cada artículo se muestra en la figura (13).

Author (Year)	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aubele et al., 2008	●	●	●	●	●	●
Benice & Raber, 2009	●	●	●	●	●	?
Gibbs, 2007	●	●	●	●	●	●
Hawley et al., 2013	●	●	●	●	●	?
Hodosy et al., 2012	●	●	●	●	●	●
Jacome et al., 2016	●	●	●	●	●	●
Jimenez et al., 2020	●	●	●	●	●	●
Kovacs et al., 2003	●	?	●	●	●	●
Kritzer et al., 2001	●	●	●	●	?	●
Leranth et al., 2003	●	●	●	●	●	●
McConnell et al., 2012	●	●	●	●	●	●
Mohaddes et al., 2009	●	●	●	●	●	●
Mohamed & Elnegris, 2012	●	●	●	●	?	●
Naser et al., 2005	●	●	●	?	●	●
Romeo et al., 2005	●	●	●	●	●	●
Sakata et al., 2000	●	●	●	●	●	●
Sandstrom et al., 2006	●	●	●	●	●	●
Skucas et al., 2013	●	●	●	●	●	●
Spritzer & Galea, 2007	●	●	●	●	●	●
Spritzer et al., 2013	●	●	●	●	?	●
Wagner et al., 2018	●	●	●	●	●	●
Zhang et al., 2020	●	●	●	●	●	●

Figura 13. Resumen del riesgo de sesgo para cada artículo incluido en el presente trabajo.

8.7 Base de datos 6 (análisis)

La extracción de datos subyacentes de cada artículo (n=21) se concentró en la base de datos 6 denominada Análisis (liga de acceso: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7B26C526D7-981B-46C0-8764-15DC1640CE67%7D&file=Base%20de%20datos%206.xlsx&action=default&mobileRedirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275482483&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=44dd4be6-e39d-4315-b5dc-7fef943ce520).

De acuerdo a la evaluación de la calidad de los estudios, el artículo elaborado por Skucas et al. (2013) no se incluyó en esta base de datos.

En la categoría de plasticidad y comportamiento se identificaron diferentes métodos de evaluación de la plasticidad neuronal en los artículos incluidos en el presente estudio para el análisis General (n=14) como se observa en la tabla 16, estos resultados se agruparon y fueron utilizados en el desarrollo del metaanálisis.

Tabla 16. Número de artículos por cada método de evaluación de la memoria encontrados en esta revisión.

<i>Método de evaluación</i>	Número de artículos
<i>Número de aciertos</i>	3
<i>Sesiones para alcanzar el criterio</i>	2
<i>Estrategia de memoria de trabajo o Memoria de Referencia</i>	1
<i>Ensayo de prueba</i>	4
<i>Latencia de escape</i>	4

8.8 Metaanálisis

Análisis de heterogeneidad y combinación de datos

Los datos extraídos de la categoría de Plasticidad y comportamiento fueron analizados para determinar la posible combinación de los datos (figura 14). El análisis (figura 15) mostró un alto grado de heterogeneidad ($I^2 = 98\%$) lo que indica que los estudios no pueden combinarse. Sin embargo, la estimación global del efecto no es estadísticamente significativa ($P=0.82$), donde el tamaño del efecto medio (diferencia de medias) fue de $r=-0.06$ (IC 95%: -0.59, 0.46).

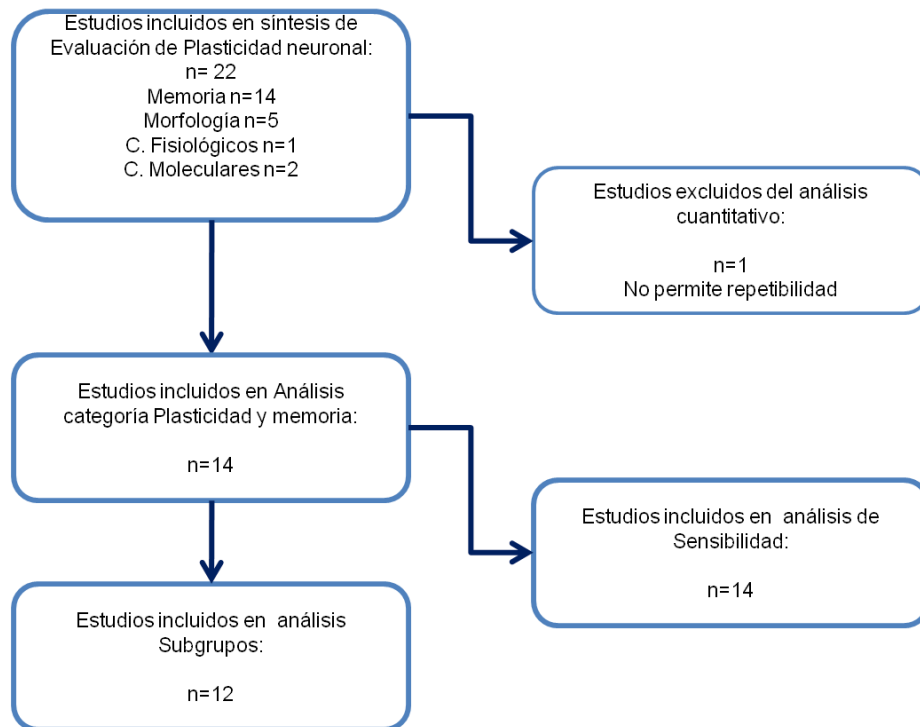


Figura 14. Diagrama de trabajo del análisis de los artículos incluidos en el presente trabajo.

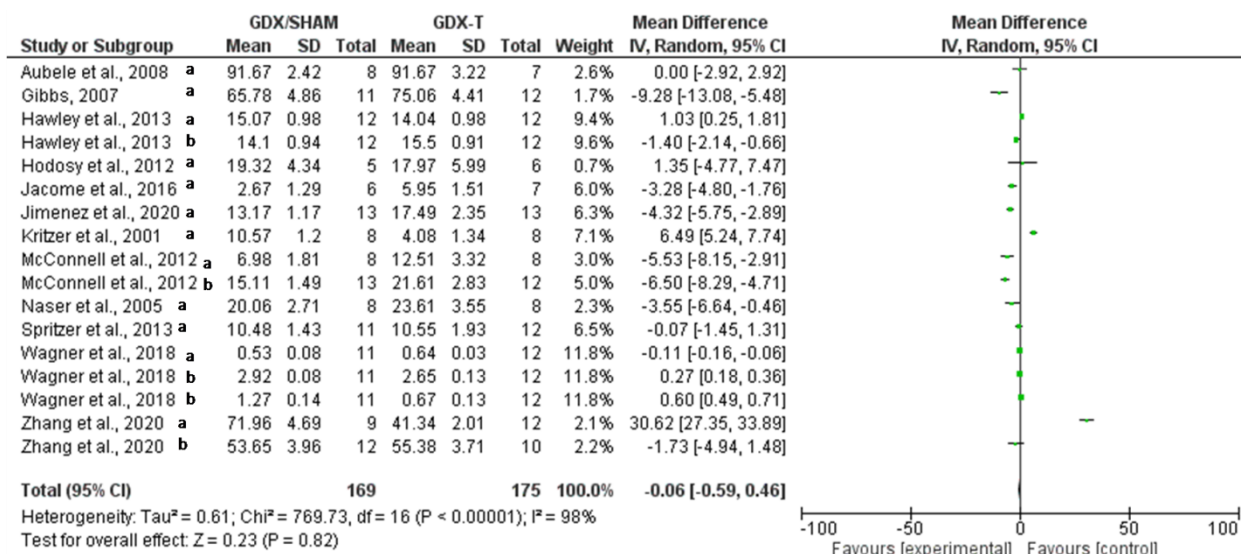


Figura 15. Diagrama de bosque General de modelo de efectos aleatorios para la comparación del grupo CTRL/SHAM y el grupo GDX-T.

8.8.1 Análisis de subgrupos

La prueba de diferencias de subgrupos (figura 16) indicó que existe un efecto de subgrupo estadísticamente significativo ($P = 0.007$), lo que indica que el efecto de la forma de evaluación de la memoria modifica de manera significativa el efecto del tratamiento con testosterona o DHT (GDX-T/GDX-DHT) en comparación con el grupo control (GDX/SHAM). Este efecto favorece al tratamiento hormonal sobre los grupos control en las diferentes pruebas de evaluación de la plasticidad (subgrupos).

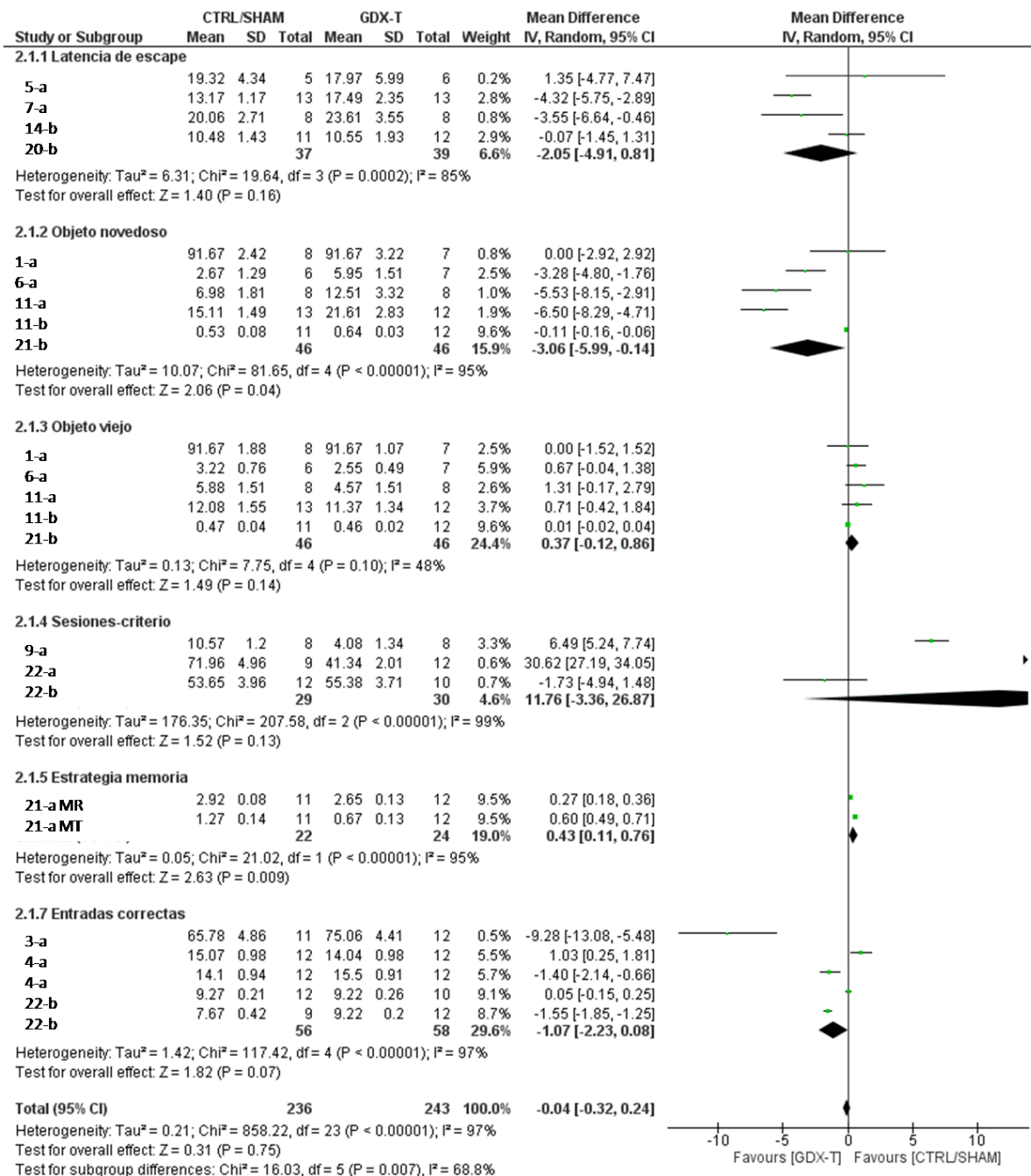


Figura 16. Diagrama de bosque de subgrupos de modelo de efectos aleatorios para la comparación del grupo CTRL/SHAM y el grupo GDX-T.

8.8.2 Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad se replicó por cada artículo incluido en el análisis plasticidad y memoria, para la mayoría de los estudios eliminados arrojaron un

mismo resultado sin significancia estadística ($p > 0.6$) y con una alta heterogeneidad ($I^2 > 97\%$). Sin embargo, dos estudios que se eliminaron en el proceso alteraron los resultados como se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados del Análisis de sensibilidad. Resultados de los estudios excluidos que modificaron el valor de p.

ID estudios	Peso (%)	r	[IC 95%]	P	I^2
Kritzer et al. (2001): experimento con número de identificador 9-a	7.1%	6.49	[5.24, 7.74]	0.04	98%
Zhang et al. (2020): experimento con número de identificador 22-a	2.1%	30.62	[27.35, 33.89]	0.02	97%

8.8.3 Análisis del sesgo de publicación

En la figura 17 se observa una tendencia a la ubicación de un mayor número de estudios en el lado izquierdo del gráfico de embudo de la relación existente del tamaño del efecto y el error estándar, por lo tanto, el gráfico es asimétrico, lo que indica que se detectó un sesgo de publicación.

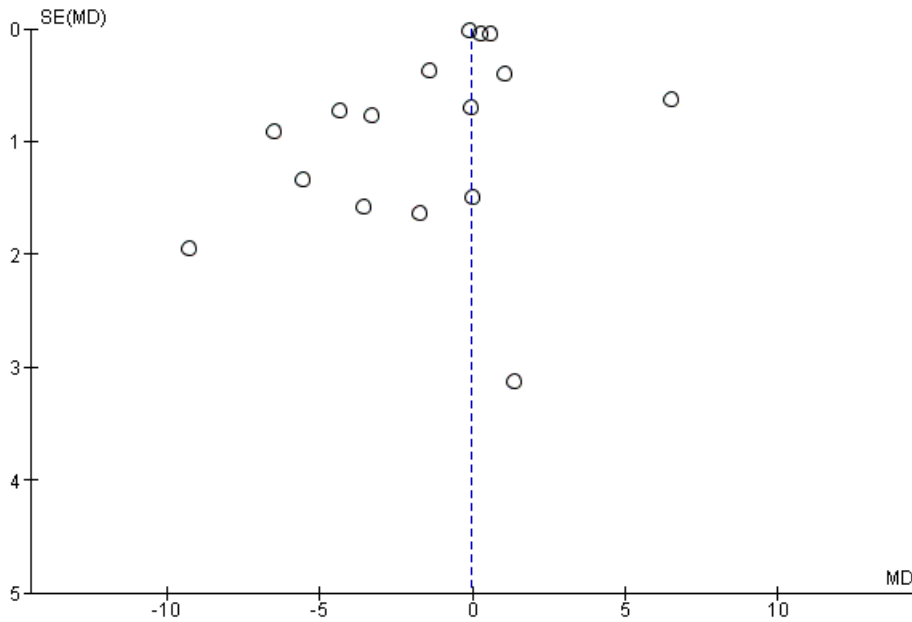


Figura 17. Gráfico de embudo del sesgo de publicación para la comparación del grupo CTRL/SHAM y el grupo GDX-T.

9. Discusión

Para el presente estudio y de acuerdo a los criterios de inclusión, se seleccionaron 22 artículos publicados en el periodo comprendido del año 2000 al año 2020 para analizar el papel de la testosterona en la plasticidad neuronal en el hipocampo de ratones y ratas macho adultos. Estos estudios se categorizaron en 4 categorías de plasticidad neuronal: Plasticidad y comportamiento con 13 artículos incluidos, Plasticidad y morfología con 5 artículos incluidos, Plasticidad y fisiología con 1 artículo incluido y un artículo excluido, Plasticidad y cambios moleculares con 2 artículos incluidos. De estos artículos incluidos se identificaron las especies y cepas utilizadas, siendo la rata Sprague Dawley el modelo animal más utilizado para evaluar plasticidad neuronal. También se identificó la vía de administración del tratamiento con testosterona y el método de la evaluación de la plasticidad neuronal, siendo principalmente las tareas de laberintos que evalúan capacidad de aprendizaje y memoria, las más utilizadas.

Los resultados obtenidos en el proceso de búsqueda y selección de artículos científicos en la base de datos Science Direct arrojó 7533 artículos, mientras que

en la base de datos Scopus se obtuvieron 486 artículos y en la base de datos SciFinder solo arrojó 232 artículos. La diferencia entre los artículos encontrados en las diferentes bases de datos, puede deberse a que Science Direct cuenta con más de 2500 revistas científicas donde su contenido es de 19 millones de artículos y capítulos publicados (Elsevier, 2022); además, dispone de una amplia gama de suscripciones, así como de contenido de Open Access (Alvite & Rodríguez, 2004). Además, esta base permite la búsqueda avanzada a través de campos específicos, tipo de documento, periodo de tiempo definido e idioma, mientras que Scopus, perteneciente también a Elsevier, cuenta con un mayor contenido de revistas indexadas, 3700 revistas científicas (Scopus, 2022) teniendo con ello la posibilidad de acceso a referencias bibliográficas completas (Codina, 2005); sus campos de búsqueda avanzada muestran características similares a ScienceDirect, pero cuenta con menos filtros de búsqueda y por tanto resultó menos eficiente la búsqueda con las cadenas empleadas en este estudio. Al pertenecer ambas bases de datos a Elsevier (ScienceDirect y Scopus), la búsqueda pudo limitarse, por esta razón se utilizó SciFinder, una tercera base de datos que proporcionó una revisión más compleja. SciFinder, es un recurso del Chemical Abstracts Service (CAS), es una base de datos seleccionada de información química y bibliográfica que cubre varios campos científicos y biomédicos (Gabrielson, 2018), cuenta con 47 millones de registros y 50,000 revistas científicas por acceso a 7 bases de datos (SciFinder, 2022); de acuerdo a sus características de búsqueda por campos de tema, autor y journal, se realizó una selección de artículos científicos diferente a las otras bases de datos, con una discriminación manual de tipo de artículo, lo que se vio reflejado en los resultados.

9.1 Síntesis: Evaluación de la plasticidad

9.1.1 Plasticidad y comportamiento

Como ya hemos mencionado, la neuroplasticidad dependiente de la actividad es clave en los procesos de aprendizaje y memoria. A lo largo de los años, muchos de estos procesos se han descrito en modelos animales y a partir de diseños experimentales, siendo las pruebas de aprendizaje las más utilizadas. En esta

categoría se describen 14 estudios que evalúan las diferentes estrategias espaciales, relacionadas con el hipocampo, que utilizan los roedores machos adultos castrados y con exposición a T, para generar dicho conocimiento.

En humanos, la red del hipocampo es necesaria para la memoria episódica, mientras que en roedores es relevante para la memoria espacial (Tan et al., 2016); este tipo de memoria espacial, se relaciona con eventos que ocurrieron en un determinado lugar y tiempo. Baram et al. (2019) mencionan que la forma del procesamiento de esta información espacial se basa en dos estrategias, la primera no dependiente del hipocampo denominada egocéntrica (orientación propia del espacio) y la segunda dependiente del hipocampo denominada aloecéntrica (orientación del espacio exterior basada en señales externas).

Para evaluar los mecanismos neuronales y las características de la memoria espacial en roedores uno de los instrumentos más implementados en la investigación es el laberinto acuático de Morris (MWM). Este laberinto propicia que los animales eviten usar claves no espaciales (como el olor) para realizar la tarea (Vicens et al., 2003). Interesantemente, en el presente trabajo se identificaron 5 estudios que utilizaron esta prueba para evaluar a nivel conductual la plasticidad neuronal.

Los estudios realizados por Mohhades et al. (2009), Nasser et al. (2005), Sandstrom et al. (2006) y Spritzer et al. (2013) no encontraron resultados estadísticamente significativos entre los grupos experimentales en la medición de la latencia de escape. Mientras que Hoddosy et al. (2012) reportaron resultados estadísticamente significativos entre el grupo GDX y el tratado con T. Estos resultados sugieren que la castración no afecta las habilidades espaciales y que el suplemento con testosterona tampoco influye en estas estrategias espaciales en las ratas machos. En general, los resultados son controversiales, ya que Sandstrom et al. (2006) menciona que la castración de ratas macho deteriora la memoria espacial y que el tratamiento de reemplazo hormonal contrarresta estos efectos, afectando la memoria de trabajo, pero no la de referencia.

A diferencia de lo reportado por Mohhades et al. (2009), quienes mencionan que los niveles de testosterona en la región CA1 del hipocampo de las ratas de

estudio, no disminuyeron después de la castración, Naghdi et al. (2001) reportaron que los cambios en los tiempos de latencia son dependientes de la dosis inyectadas con T y que la administración hormonal intrahipocampal provocó la expresión de niveles suprafisiológicos de esta hormona. No obstante, los restantes estudios reportaron niveles superiores de testosterona en el hipocampo de las ratas castradas con tratamiento hormonal en los primeros días post-castración.

Otra tarea de habilidad espacial analizada fue la prueba de emparejamiento retardado en el laberinto en T (por sus siglas en inglés DMTP), esta prueba se utiliza para evaluar la estrategia de memoria de trabajo espacial después de aumentar intervalos de retraso entre el aprendizaje y la recuperación. Benice & Raber (2009), reportaron que la administración de DHT en el grupo castrado mejoró el rendimiento de la tarea espacial con un intervalo de retención de 24 horas (periodo de retención más largo), mientras que Sandstrom et al. (2006) quienes utilizaron esta prueba y reportaron datos similares, utilizaron intervalos de retención de 10 y 60 minutos, variable que influyó en la memoria de trabajo.

Estudios similares en ratas hembra demostraron que la administración de esteroides, como el estradiol, mejora significativamente la adquisición de emparejamiento retardado (DMP) (Gibbs et al., 2004), pero sin efecto sobre la memoria de trabajo, indicando que mejora el aprendizaje, lo que sugiere que la respuesta a esta tarea es dependiente de la hormona gonadal y el modelo experimental.

También se analizaron tres estudios (Kritzer et al., 2001; Gibbs, 2005; Spritzer et al., 2013) que utilizaron como prueba de habilidad espacial el laberinto en T y un artículo que utilizó el laberinto en Y (Hawley et al., 2013). Estos dos laberintos espaciales (laberinto T y laberinto Y), son laberintos de dos opciones que permiten evaluar la conducta exploratoria y el aprendizaje espacial, principalmente, en roedores. De acuerdo a Aguayo et al. (2016), estas tareas espaciales se basan en una tendencia natural de responder de forma sucesiva ante dos o más alternativas espaciales, lo que permite al roedor explorar secuencialmente lugares en un ambiente determinado, estrategia denominada como alternancia espacial. Los estudios determinaron que la administración de testosterona en ratas machos,

influye en el desempeño de la tarea realizada, en donde los grupos GDX-T obtuvieron un mayor número de aciertos, favoreciendo la exploración del entorno novedoso. Sin embargo, en el estudio que utilizó el laberinto en Y, todos los grupos experimentales demostraron una preferencia por el entorno novedoso, lo que indica que ni la castración ni la administración de andrógenos tiene un efecto sobre la realización de esta tarea. En relación a estos datos, se ha reportado que el desarrollo de la conducta de alternancia espacial se correlaciona con la maduración del hipocampo (Dumas, 2004) y que esta maduración hipocampal se encuentra expresada en función de las hormonas. Además, es dependiente de la dosis ya que una dosis alta de T (0.500 mg/rata) mejoró el desempeño en el laberinto en cruz de las ratas que se sometieron a la prueba de lugar, mientras que las ratas con dosis más bajas de T (0.125 mg/rata) optaron por una tarea de respuesta (Zhang et al., 2020).

9.1.2 Plasticidad y morfología

El hipocampo es una estructura del SNC que cambia morfológicamente y funcionalmente a partir de procesos de aprendizaje y memoria. La reorganización de la conectividad del hipocampo se puede ver a través de cambios en las estructuras denominadas *espinas dendríticas* y bajo diversas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas (Von Bohlen und Halbach & Von Bohlen und Halbach, 2018). Los estudios incluidos en el presente trabajo, muestran que la testosterona y la DHT promueven un incremento en la expresión de espinas dendríticas en la región CA1 del hipocampo, región sensible a esta hormona (Jacome et al., 2016; Kovacs et al., 2003; y Leranth et al., 2003) debido a que expresa una gran cantidad de receptores a andrógenos (Tabori et al., 2005). Este efecto se observa tanto en ratones machos silvestres orquiectomizados como en ratones transgénicos *thy1* en quienes la testosterona revierte el efecto de la castración (Li et al., 2012). De acuerdo a esto, no solamente la testosterona si no también la dihidrotestosterona, modula la espinogénesis (Ooshi et al., 2012).

El giro dentado es una de las regiones del cerebro con la capacidad de generar nuevas neuronas a lo largo de la vida postnatal (Von Bohlen und Halbach & Von

Bohlen und Halbach, 2018; Babcock et al., 2021), proceso denominado neurogénesis, el cual es sensible al entorno (Fares et al., 2019) y necesario para la adquisición del aprendizaje y el establecimiento de la memoria. Este fenómeno se expresa con un incremento significativo por efecto de testosterona y de su metabolito DHT en organismos castrados (Spritzer & Galea 2007).

Estos hallazgos son apoyados por estudios realizados en mamíferos, que coinciden en que los machos reproductivamente activos que expresan altos niveles de andrógenos circulantes, presentan una tasa mayor de supervivencia celular en comparación con machos castrados o reproductivamente inactivos (Galea & McEwen, 1999; Ormerod & Galea, 2003) y que la neurogénesis adulta disminuye en relación con la edad (Babcock et al., 2021).

9.1.3 Plasticidad y fisiología

Una de las formas de plasticidad sináptica es la potenciación a largo plazo (LTP), este mecanismo se expresa para promover el aprendizaje y la formación de memoria (Maren & Baudry, 1995), y puede ser potenciado (Smith et al., 2002) o inhibido (Harley et al., 2000) en la región CA1, por efecto de la testosterona.

9.1.4 Plasticidad y cambios moleculares

En el adulto, existen patrones particulares de actividad nerviosa relacionada con las entradas presinápticas y con las células postsinápticas que inducen cambios sinápticos a corto plazo y a largo plazo (Larkman & Jack, 1995) a partir de un conjunto de señales moleculares que se utilizan como mediadores de las diferentes formas de plasticidad sináptica.

Zhang et al. (2020), evaluaron la concentración del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) en el hipocampo de ratas macho después de una prueba de aprendizaje y memoria. Este factor neurotrófico, pertenece a una pequeña familia de proteínas llamadas neurotrofinas y cuya transcripción y secreción se encuentra impulsada por la actividad sináptica (Leal et al., 2017). Los estudios sugieren la participación del BDNF en la inducción de LTP en el hipocampo (Chen et al., 1999; Panja & Bramham, 2014), lo que finalmente, provoca modificaciones en el número de sinapsis (Katz & Shatz, 1996) y en la morfología dendrítica. Además, se ha

observado que el BDNF presenta un incremento en concentración en el hipocampo de organismos tratados con testosterona y una disminución por efecto de la castración (Shin et al., 2016; Fainanta et al., 2019), sin embargo, este efecto depende de la región del hipocampo que se estudie (Skucas et al., 2013; Li et al., 2012).

Por otro lado, se ha establecido una relación entre los receptores NMDA en el hipocampo y el DHT. Este receptor ionotrópico glutamatérgico, es fundamental para integrar una señalización compleja de transducción en las neuronas (Pagano et al., 2021) para mediar las respuestas de plasticidad sináptica. Romeo et al. (2015) demostraron que el tratamiento con DHT promueve un incremento en la densidad de los receptores NMDA en la región CA1 del hipocampo y en la espinogénesis en ratas macho de la región CA1 del hipocampo. De acuerdo con McCarthy et al. (2018), esta relación se encuentra mediada por el factor BDNF que modula la expresión de los receptores a través de una señalización en la que participan el BDNF y la testosterona o DHT en el hipocampo de ratones machos.

9.2 Metanálisis

En la categoría de *Plasticidad y comportamiento* se examinaron diferentes estrategias de memoria utilizadas para determinar el desarrollo de plasticidad neuronal en los roedores. El análisis realizado en esta categoría, demostró que el estudio no es homogéneo. Su alto grado de heterogeneidad (98%, figura 14), indicó que no es posible combinar los estudios incluidos, este resultado se relaciona con lo observado en los resultados presentados en la Síntesis: Evaluación de la plasticidad neuronal (base de datos 5), descritos anteriormente, donde se muestra una amplia diferencia entre los estudios. Para corroborar estos datos, el análisis de subgrupos (figura 16) demostró que el método de evaluación influye en el grado de heterogeneidad.

9.2.1 Razones de heterogeneidad

Diseño experimental. Los resultados presentados en la tabla 14, mostraron una variedad de pruebas realizadas por los roedores para evaluar el aprendizaje y memoria (plasticidad neuronal): prueba de reconocimiento y ubicación de objetos

(ejemplo McConnell et al., 2012; Wagner et al., 2018), laberinto acuático de Morris (MWM) (ejemplo Hodosy et al.; 2012), laberinto en cruz elevado (ejemplo Zhang et al., 2020), laberinto en Y (ejemplo Gibbs, 2005), laberinto en T, laberinto de Barnes y laberinto radial de 8 brazos. En cada una de estas pruebas se utilizaron también diferentes dimensiones, materiales y recompensas.

Cepa de ratones o ratas. Las ratas Sprague Dawley son ampliamente utilizadas para las pruebas de conducta relacionadas con la investigación de la memoria espacial, por ser tranquilas y de fácil manipulación (DeCS, 2017). No obstante, se utilizan también ratas Wistar, ratas Long Evans (Spritzer et al., 2013; Hawley et al., 2013) y ratas de la cepa F344 (Zhang et al., 2020).

Tamaño de muestra. Cada estudio incluido, integró un tamaño de muestra diferente por grupo experimental, siendo 5 individuos macho la n más pequeña (Hodosy et al., 2012) y con 15 la n más grande (Wagner et al., 2018). En el análisis, la influencia del tamaño de muestra de cada estudio otorga un peso que se refleja como el tamaño del efecto observado (Fau & Nabzo, 2020).

Grupo control. Los resultados presentados de cada estudio, mostraron que el grupo control utilizado en la mayoría de los estudios incluidos fue el grupo SHAM sin o con una dosis de placebo para igualar las condiciones de los grupos experimentales (Aubele et al, 2008; Hawley et al., 2016; Spritzer et al., 2013; Wagner et al., 2018). La cirugía simulada puede promover cambios en el comportamiento de los individuos y por tanto, el grupo control “tradicional” (machos intactos) se usa en diversos diseños experimentales (Gibbs, 2005; Naser et al., 2005; Jiménez et al., 2020), pero solo en un estudio se administró un placebo (ejemplo Hodosy et al., 2012).

Tipos y características de la exposición (tratamiento hormonal). El diseño experimental utilizado en cada estudio, incluyó una variedad de métodos de administración hormonal, desde implantes y cápsula (Gibbs, 2005; Hawley et al., 2016; Jiménez et al., 2020; Kritzer et al., 2001) para una liberación lenta que permita igualar las condiciones fisiológicas de la rata. También la testosterona se administró a través de una inyección intramuscular (Hodosy et al., 2012) e intraperitoneal (Naser et al., 2005) para una actividad lenta y una inyección

subcutánea en la nuca (Jacome et al., 2016) que facilita la difusión de la hormona en el encéfalo.

La dosis de administración también fue variable entre los estudios, lo que puede reflejarse en el desempeño de las tareas o prueba realizadas entre los estudios. En los experimentos realizados con inyecciones se utilizó una dosis de 500 µg/kg, mientras que para los realizados con cápsulas se reportó otra dosis (base de datos 5), lo que sugiere un efecto dependiente de la dosis-respuesta.

Escala de tiempo. Tanto la duración del tratamiento hormonal como la duración de las pruebas realizadas en cada estudio, presentan una amplia gama de variaciones. El tratamiento de menor duración, fue con el método de liberación rápida y su duración solo fue de un día (Jacome et al., 2016), por otro lado el tratamiento con mayor duración fue de 70 días (Jiménez et al., 2020). Por otro lado, la duración de la prueba también reporta variaciones en sus periodos de ensayo, prueba-prueba y sus tiempos de retención lo que sugiere que la respuesta de los roedores depende de los periodos de tiempo de adquisición, pruebas y tratamientos.

9.2.2 Sesgo de publicación

En el metaanálisis, el sesgo de publicación alude a que los artículos científicos publicados no reflejan fielmente la totalidad de las investigaciones realizadas (Fau & Nabzo, 2020). Se han identificado varios determinantes para el sesgo de publicación, sin embargo, se han descrito dos variables influyentes: la significación estadística del resultado y el tamaño de la muestra (Easterbrook et al., 1991; Delgado-Rodríguez & Sillero-Arenas, 2017).

El análisis de sesgo de publicación arrojó un gráfico asimétrico, con tendencia al lado izquierdo. Este resultado demuestra la existencia de un sesgo en relación con el tamaño de muestra. En el eje X observamos el parámetro de cada estudio y en el eje Y observamos el error estándar del parámetro. Lo que nos indica que los estudios con mayor error estándar se encuentran en el lado izquierdo y no en el lado derecho, de acuerdo a esto los estudios pequeños sugieren un efecto más

fuerte en el tratamiento con administración de testosterona que los estudios grandes.

Este hecho se basa en que la precisión en la estimación del efecto del tratamiento subyacente aumentará a medida que el tamaño de muestra de los estudios aumente (Siddaway et al., 2018; Fau & Nabzo, 2020). Sin embargo, la presencia de una asimetría en el gráfico, no precisa ser exclusiva de un sesgo de publicación, también puede deberse a la heterogeneidad entre los estudios (diferente número de eventos) o bien a la heterogeneidad metodológica entre los estudios (Nguyen & Singh, 2018), lo que también está relacionado con los resultados presentes en este estudio.

En resumen, los resultados de esta revisión y metaanálisis muestran que la base de evidencia para el efecto de la testosterona en la plasticidad neuronal del hipocampo de roedores se encuentra a favor del tratamiento hormonal y es dependiente de la región del hipocampo. Los efectos de la testosterona sobre la plasticidad neuronal se han investigado a diferentes niveles desde lo molecular hasta la evidencia basada en el comportamiento de los roedores (rata/ratón) en relación con el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, se encuentra limitada por la amplia gama de diseños experimentales para evidenciar este mecanismo debido a que: 1) el efecto se reporta a través del comportamiento o conducta de los roedores y 2) a que las escalas de tiempo y las características del expositor pueden influenciar los resultados. Con ello se ha demostrado que la mayoría de estos resultados son sugerencias de mecanismos dependientes de andrógenos, por lo que aún se requiere llevar a cabo más investigación para dilucidar estos posibles mecanismos.

10. Conclusiones

1. La participación de la testosterona sobre la plasticidad neuronal del hipocampo de roedores adultos (rata/ratón) se ha reportado en diferentes niveles de evaluación desde lo molecular hasta la conducta en la memoria y aprendizaje.
2. Los resultados en el presente trabajo han demostrado que hasta la fecha el método para estudiar la participación de la testosterona sobre la plasticidad

neuronal del hipocampo de roedores (rata/ratón) adultos es la evaluación a través de tareas y/o pruebas de la conducta dirigida a generar aprendizaje y memoria.

3. La especie rata es la más utilizada para el estudio de la participación de la testosterona sobre la plasticidad neuronal siendo la cepa Sprague Dawley la de mayor uso.

4. El tratamiento hormonal (administración de testosterona/DHT) más utilizado en los estudios encontrados es el implante subcutáneo de liberación lenta.

5. La prueba más utilizada para evaluar la presencia de plasticidad neuronal del hipocampo en rata o ratón adultos de laboratorio es el laberinto acuático de Morris.

6. Las escalas de tiempo y las características de la exposición determinan los resultados de la participación de la testosterona sobre la plasticidad neuronal del hipocampo de roedores adultos (rata/ratón).

7. De acuerdo con los resultados analizados aún no se han esclarecido los mecanismos por el cual la testosterona puede promover plasticidad neuronal en el hipocampo, solo se hace referencia a una dependencia de los receptores de andrógenos.

8. Existe una amplia gama de diseños experimentales para determinar la participación de la testosterona en procesos cognitivos dependientes del hipocampo de roedores (rata/ratón) adultos.

11. Referencias

Abbott, L., Nigussie, F. (2019). Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. doi:10.1111/ahe.12496

Aguayo, A., Sánchez, H., & Casasola, C. (2016). Alternancia espacial: el laberinto en forma de T, sus procedimientos y procesos. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 17(5), 36-48.

Allen, K., Purves-Tyson, T., Fung, S., & Shannon Weickert, C. (2015). The effect of adolescent testosterone on hippocampal BDNF and TrkB mRNA expression: Relationship with cell proliferation. *BMC Neuroscience*, 16(1).

- Alvite, M., Rodríguez, B. (2004). Análisis de la distribución de contenidos electrónicos de ScienceDirect. *El profesional de la información*, 13(5), 353-360.
- Andrade, J., Madeira, M., & Paula-Barbosa, M. (2000). Sexual dimorphism in the subiculum of the rat hippocampal formation. *Brain Research*, 875, 125-137.
- Aubele, T., Kaufman, R., Montalmant, F., & Kritzer, M. (2008). Effects of gonadectomy and hormone replacement on a spontaneous novel object recognition task in adult male rats. *Hormones and Behavior*, 54(2), 244-252.
- Babcock, K., Page, J., Fallon, J., & Webb, A. (2021). Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. *Stem cell reports*, 16(4), 681–693. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.01.019>
- Baram, T., Donato, F., & Holmes, G. (2019). Construction and disruption of spatial memory networks during development. *Learning & Memory*, 26(7), 206–218. doi:10.1101/lm.049239.118
- Benice, T., Raber, J. (2009). Dihydrotestosterone modulates spatial working-memory performance in male mice. *Journal of Neurochemistry*, 163(4), 1333-1338.
- Bliss, T., Gardner-Medwin A. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232, 357–374.
- Celec, P., OstatnĀkovĀj, D., & Hodosy, J. (2015). On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in Neuroscience*, 9 (12): 1-17. doi:10.3389/fnins.2015.00012
- Chen, G., Kolbeck, R., Barde, Y.-A., Bonhoeffer, T., & Kossel, A. (1999). Relative Contribution of Endogenous Neurotrophins in Hippocampal Long-Term Potentiation. *The Journal of Neuroscience*, 19(18), 7983–7990. doi:10.1523/jneurosci.19-18-07983.1999

- Citri, A., Malenka, R. (2007). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology REVIEWS*, 33, 18–41
- Codina, L. (2005). Scopus: el mayor navegador científico de la web. *El profesional de la información*, 14(1).
- Daniel, J., Winsauer, P., & Moerschbaecher, J. (2003). Castration in rats impairs performance during acquisition of a working memory task and exacerbates deficits in working memory produced by scopolamine and mecamylamine. *Psychopharmacology*, 170(3), 294–300. doi:10.1007/s00213-003-1537-4
- Delgado-Rodríguez, M., Sillero-Arenas, M. (2017). Systematic review and meta-analysis. *Medicina Intensiva*. doi:10.1016/j.medin.2017.10.003
- Deng, W., Aimone, J., & Gage, F. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(5), 339–350. doi:10.1038/nrn2822
- Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. (2017). Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. [Actualizado 2017 May 18; citado 2017 Jun 13]. <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
- Dumas, T. (2004). Early eyelid opening enhances spontaneous alternation and accelerates the development of perforant path synaptic strength in the hippocampus of juvenile rats. *Developmental Psychobiology*, 45(1), 1–9. doi:10.1002/dev.20011
- Easterbrook, P., Gopalan, R., Berlin, J., & Matthews, D. (1991). Publication bias in clinical research. *The Lancet*, 337(8746), 867–872. doi:10.1016/0140-6736(91)90201-y
- El Falougy, H., Kubikova, E., & Benuska, J. (2008). The microscopical structure of the hippocampus in the rat. *Bratisl Lek Listy*, 109,106–110.
- Elsevier. (2022, 10 de septiembre).
- <https://sciencedirect.bibliotecabuap.elogim.com>.

- Fainanta, T., Jaroenporn, S., Wititsuwankul, P., & Malaivijitnond, S. (2019). Chronological Molecular Changes in Neuronal Communication in Androgen-Deficient Rats. *Journal of Molecular Neuroscience*. doi:10.1007/s12031-019-01335-7
- Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., & Fares, Y. (2019). Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *The International journal of neuroscience*, 129(6), 598–611.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1545771>
- Fau, C., Nabzo, S. (2020). Metaanálisis: bases conceptuales, análisis e interpretación estadística. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 94 (6), 260-273.
- Fester, L., Rune, G. M. (2015). Sexual neurosteroids and synaptic plasticity in the hippocampus. *Brain Research*, 1621, 162–169.
doi:10.1016/j.brainres.2014.10.03
- Foster, T. (2012). Role of estrogen receptor alpha and beta expression and signaling on cognitive function during aging. *Hippocampus*, 22(4), 656–669.
10.1002/hipo.20935
- Gabrielson, S. W. (2018). SciFinder. *Journal of the Medical Library Association*, 106(4). doi:10.5195/jmla.2018.515
- Galea, L., McEwen, B. (1999). Sex and seasonal changes in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuroscience*, 89(3), 955–964. doi:10.1016/s0306-4522(98)00345-5
- Gibbs, R. B. (2005). Testosterone and estradiol produce different effects on cognitive performance in male rats. *Hormones and Behavior*, 48(3), 268-277.
- Gibbs, R. B., Gabor, R., Cox, T., & Johnson, D. (2004). Effects of raloxifene and estradiol on hippocampal acetylcholine release and spatial learning in the

rat. *Psychoneuroendocrinology*, 29(6), 741–748. doi:10.1016/s0306-4530(03)00118-5

Gómez-Palacio, A., Escobar, M. (2013). Neurotrophins and Synaptic Plasticity. *Curr Topics Behav Neurosci*, 15, 117-136.

Hammes, S., Levin, E. (2019). Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest*, 129 (5), 1818-1826. doi.org/10.1172/JCI125755.

Hammond, J., Le, Q., Goodyer, C., Gelfand, M., Trifiro, M., & LeBlanc, A. (2001). Testosterone mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J Neurochem*, 77, 1319–1326.

Harley, C., Malsbury, C., Squires, A., & Brown, R. (2000). Testosterone decreases CA1 plasticity in vivo in gonadectomized male rats. *Hippocampus*, 10(6), 693–697. doi:10.1002/1098-1063(2000)10:6<693::aid-hipo1007>3.0.co;2-g

Hawley, W., Grissom, E., Martin, R., Halmos, M., Bart, C., & Dohanich, G. (2013). Testosterone modulates spatial recognition memory in male rats. *Hormones and behavior*; 63(4),559-565.

Hodosy, J., Ostatnikova, D., Riljak, V., Myslivecek, J., & Celec, P. (2012). The effect of rapid and depot testosterone and estradiol on spatial performance in water maze. *Central European Journal of Biology*, 7(4), 596-602.

Isgor, C., Sengelaub, D. R. (1998). Prenatal Gonadal Steroids Affect Adult Spatial Behavior, CA1 and CA3 Pyramidal Cell Morphology in Rats. *Hormones and Behavior*, 34(2), 183–198. doi:10.1006/hbeh.1998.1477

Jacome, L., Barateli, K., Buitrago, D, Lema, F., Frankfurt, M., & Luine, V. (2016). Gonadal hormones rapidly enhance spatial memory and increase hippocampal spine density in male rats. *Endocrinology*, 157(4),1357-1362.

- Jiménez-Rubio, G., Herrera-Perez, J., Martínez-Becerril, H., Marquez-Baltazar, M., & Martínez-Mota, L. (2020). Age-dependent effects of testosterone on spatial memory in male rats. *Hormones and Behavior*, 122,104748-104748.
- Kania, B., Wrońska, D., & Zięba, D. (2017) Introduction to Neural Plasticity Mechanism. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 7, 41-49. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2017.72005>
- Katz, L., Shatz, C. (1996). Synaptic Activity and the Construction of Cortical Circuits. *Science*, 274(5290), 1133–1138. doi:10.1126/science.274.5290.1133
- Kawahara, N., Nicholson, K., Issacs, L., & MacLusky, N. (2021). Androgen Effects on Neural Plasticity. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 2(1), 2016-230.
- Kovacs, E., MacLusky, N., & Leranth, C. (2003). Effects of testosterone on hippocampal CA1 spine synaptic density in the male rat are inhibited by fimbria/fornix transection. *Neuroscience*, 122(3), 807-810.
- Kritzer, M., McLaughlin, P., Smirlis, T., & Robinson, J. (2001). Gonadectomy Impairs T-Maze Acquisition in Adult Male Rats. *Hormones and Behavior*, 39(2), 167-174.
- Larkman, A., Jack, J. (1995). Synaptic plasticity: hippocampal LTP. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(3), 324–334. doi:10.1016/0959-4388(95)80045-x
- Leal, G., Bramham, C. R., & Duarte, C. (2017). BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity. *Neurotrophins*, 153–195. doi:10.1016/bs.vh.2016.10.004
- Leranth, C. Petnehazy, O., & Maclusky, N. (2003). Brief Communication Gonadal Hormones Affect Spine Synaptic Density in the CA1 Hippocampal Subfield of Male Rats. *The Journal of Neuroscience*, 23(5), 29-32.
- Li, M., Masugi-Tokit, M., Takanami, K., Yamada, S., & Kawata, M. (2012). Testosterone has sublayer-specific effects on dendritic spine maturation

mediated by BDNF and PSD-95 in pyramidal neurons in the hippocampus CA1 area. *Brain Res*, 1484, 76-84.

Magee, J., Grienberger, C. (2020). Synaptic Plasticity Forms and Functions. *Annual Review of Neuroscience*, 43(1). doi:10.1146/annurev-neuro-090919-022842

Maren, S., Baudry, M. (1995). Properties and Mechanisms of Long-Term Synaptic Plasticity in the Mammalian Brain: Relationships to Learning and Memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63(1), 1–18. doi:10.1006/nlme.1995.1001

Martin, S., Grimwood, P., & Morris, R. (2000). Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 649–711. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.649

McConnell, S., Alla, J., Wheat, E., Romeo, R., McEwen, B., & Thornton, J. (2012). The role of testicular hormones and luteinizing hormone in spatial memory in adult male rats. *Hormones and Behavior*, 61(4), 479-486.

McHugh, S., Niewoehner, B., Rawlins, J., & Bannerman, D. (2008). Dorsal hippocampal *N*-methyl-d-aspartate receptors underlie spatial working memory performance during non-matching to place testing on the T-maze. *Behav Brain Res*, 186, 41–47.

Mellon, S., Griffin, L., & Compagnone, N. (2001). Biosynthesis and action of neurosteroids. *Brain Research Reviews*, 37(1-3), 3–12. doi:10.1016/s0165-0173(01)00109-6

Meyer, G., Ferres-Torres, R., & Mas, M. (1978). The effects of puberty and castration on hippocampal dendritic spines of mice. *A Golgi study. Brain Res*, 155, 108-112.

Mohaddes, G., Naghdi, N., Khamnei, S., Khatami, S. & Haeri, A. (2009). Effect of spatial learning on hippocampal testosterone in intact and castrated male rats. *Iranian Biomedical Journal*, 13(1), 49-58.

- Mohamed, D., Elnegris, H. (2012). Effect of experimental orchietomy on hippocampus of adult albino rat and the role of testosterone supplementation: A histological and immunohistochemical study. *Egyptian Journal of Histology*, 35(2):315-325.
- Naghdi, N., Nafisy, N., & Majlessi, N. (2001). The effects of intrahippocampal testosterone and flutamide on spatial localization in the Morris water maze. *Brain Research*, 897(1-2), 44–51. doi:10.1016/s0006-8993(00)03261-3.
- Naser, N., Gisou, M., Saeed, K., & Keivan, K. (2005). The effects of testosterone administration or depletion on spatial learning in adult male rats. *Internet Journal of Neurology*, 5(1).
- Neves, G., Cooke, S., & Bliss, T. (2008). Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 65–75. doi:10.1038/nrn2303
- Nguyen, N., Singh, S. (2018). A Primer on Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Seminars in Liver Disease*, 38(02), 103–111. doi:10.1055/s-0038-1655776
- Ooishi, Y., Kawato, S., Hojo, Y., Hatanaka, Y., Higo, S., Murakami, G., Komatsuzaki, Y., Ogiue-Ikeda, M., Kimoto, T., & Mukai, H. (2012). Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus by hippocampus-derived estrogen and androgen. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 131(1-2), 37–51. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.10.004>
- Ormerod, B., Galea, L. (2003). Reproductive status influences the survival of new cells in the dentate gyrus of adult male meadow voles. *Neuroscience Letters*, 346(1-2), 25–28. doi:10.1016/s0304-3940(03)00546-9
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). [Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews](#). *Systematic Reviews*, 5, 210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

- Pagano, J., Giona, F., Beretta, S., Verpelli, C., & Sala, C. (2021). N-methyl-d-aspartate receptor function in neuronal and synaptic development and signaling. *Current Opinion in Pharmacology*, 56, 93–101. doi:10.1016/j.coph.2020.12.006
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P. *et al.* (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*, 10, 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Panja, D., Bramham, C. R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, 76, 664–676. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06
- Petzoldt, A., Sigrist, S. (2014). Synaptogenesis. *Current Biology*, 24(22), 1076–1080.
- Ratner, A., Hancock, B., & Ré, C. (2019). The Role of Massively Multi-Task and Weak Supervision in Software 2.0. *CIDR*.
- Rohatgi, A. (2022). WebPlotDigitizer (Version: 4.6) [software]. Disponible en: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer>
- Rolls, E. (2000). Memory systems in the brain. *Annu Rev Psychol*, 51, 599–630
- Romeo, R., Staub, D., Jasnow, A., Karatsoreos, I., Thornton, J., & McEwen, B. (2005). Dihydrotestosterone increases hippocampal N-methyl-D-aspartate binding but does not affect choline acetyltransferase cell number in the forebrain or choline transporter levels in the CA1 region of adult male rats. *Endocrinology*, 146(4), 2091-2097.
- Sakata, K., Tokue, A., & Kawai, N. (2000). Altered synaptic transmission in the hippocampus of the castrated male mouse is reversed by testosterone replacement. *The journal of urology*, 163(4), 1333-1338.
- Sandstrom, N., Kim, J., & Wasserman, M. (2006). Testosterone modulates performance on a spatial working memory task in male rats. *Hormones and Behavior*, 50(1), 18-26.

SciFinder. A CAS solution. (2022).
<file:///s://scifindercas.bibliotecabuap.elogim.com/>

Scopus. (2022). <https://scopus.bibliotecabuap.elogim.com>

Shin, M., Chung, K., Ko, I., Kim, S., Jin, J., Kim, S., & Kim, K. (2016). Effects of surgical and chemical castration on spatial learning ability in relation to cell proliferation and apoptosis in hippocampus. *International Urology and Nephrology*, 48(4), 517–527. doi:10.1007/s11255-015-1200-0

Siddaway, A., Wood, A., & Hedges, L. (2018). How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology*, 70(1). doi:10.1146/annurev-psych-010418-102803

Skucas, V., Duffy, A., Harte-Hargrove, L., Magagna-Poveda, A., Radman, T., Chakraborty, G., Schroeder, C., MacLusky, N., & Scharfman, H. (2013). Testosterone depletion in adult male rats increases mossy fiber transmission, LTP, and sprouting in area CA3 of hippocampus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(6):2338-2355.

Smith, M., Jones, L., & Wilson, M. (2002). Sex differences in hippocampal slice excitability: role of testosterone. *Neuroscience*, 109(3), 517–530. doi:10.1016/s0306-4522(01)00490-0

Spritzer, M., Fox, E., Larsen, G., Batson, C., Wagner, B., & Maher, J. (2013). Testosterone influences spatial strategy preferences among adult male rats. *Hormones and Behavior*, 63(5), 800-812.

Spritzer, M., Galea, L. (2007). Testosterone and dihydrotestosterone, but not estradiol, enhance survival of new hippocampal neurons in adult male rats. *Developmental neurobiology*, 67(10), 1321-1333.

Squire, L., Genzel, L., Wixted J., & Morris R. (2015). Memory consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7.

- Squire, L., Zola, S. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515–13522. doi:10.1073/pnas.93.24.13515
- Tabori, N., Stewart, L., Znamensky, V., Romeo, R., Alves, S., McEwen, B., & Milner, T. (2005). Ultrastructural evidence that androgen receptors are located at extranuclear sites in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*, 130,151–163.
- Tan, H., Wills, T., & Cacucci, F. (2016). The development of spatial and memory circuits in the rat. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 8(3). doi:10.1002/wcs.1424
- Vincens, P., Redolat, R., & Carrasco., M. (2003). Aprendizaje espacial y laberinto de agua: Metodología y aplicaciones. *Psicothema*, 15(4), 539-544.
- Von Bohlen und Halbach, O., Von Bohlen und Halbach, V. (2018). BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. *Cell and Tissue Research*. doi:10.1007/s00441-017-2782-x
- Wagner, B., Cullen, B., Miller, L., Braddick, V., Batson, C., & Spritzer, M. (2018). Effects of testosterone dose on spatial memory among castrated adult male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 89,120-130.
- Winocur, G., Wojtowicz, J., Sekeres, M., Snyder, J., & Wang, S. (2006). Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus*, 16(3), 296–304. doi:10.1002/hipo.20163
- Zhang, K., Ramdev, R., Tuta, N., & Spritzer, M. (2020). Dose-dependent effects of testosterone on spatial learning strategies and brain-derived neurotrophic factor in male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 121, 104850.

12. Anexos

Anexo 1. Base de datos 1 Título (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/doc2.aspx?sourcedoc=%7B44D0FAAC-BFD2-43BE-9D81-615FE2EA3CCE%7D&file=BD1%20\(T%C3%ADtulo\).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&ct=1667275438053&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=913e6450-4748-41a8-aba7-b55cfc20747e](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/doc2.aspx?sourcedoc=%7B44D0FAAC-BFD2-43BE-9D81-615FE2EA3CCE%7D&file=BD1%20(T%C3%ADtulo).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&ct=1667275438053&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=913e6450-4748-41a8-aba7-b55cfc20747e)

Anexo 2. Base de datos 2 Resumen (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7B6BB7C212-9B30-4660-9BDE-D4112CAE455E%7D&file=Base%20de%20datos%20%20\(resumen\)%20TEXTO%20COMPLETO.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275447504&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=7c66e26e-1a15-489c-a33d-2c1f38d7984b](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7B6BB7C212-9B30-4660-9BDE-D4112CAE455E%7D&file=Base%20de%20datos%20%20(resumen)%20TEXTO%20COMPLETO.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275447504&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=7c66e26e-1a15-489c-a33d-2c1f38d7984b)

Anexo 3. Base de datos 3 Texto completo (link web): https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BC5D1607C-81D6-4266-9437-90A6379DC1B4%7D&file=base%20de%20datos%203.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275470615&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=18fe4b43-1e45-4488-b2bc-6d3249f53ca3

Anexo 4. Base de datos 4 Búsqueda manual (link web): https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BD44BBDC1-1ED9-4361-8CD1-

[6C1AEA4EBE1F%7D&file=Libro%201.xlsx&action=editnew&mobileredirect=true&wdNewAndOpenCt=1667276198973&ct=1667276199551&wdPreviousSession=abfea770-ed3-4b17-94ea-49a2360acfb1&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.NEW&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&cid=dc4ef689-fc02-482d-a410-677fa5a9a31c](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7C1AEA4EBE1F%7D&file=Libro%201.xlsx&action=editnew&mobileredirect=true&wdNewAndOpenCt=1667276198973&ct=1667276199551&wdPreviousSession=abfea770-ed3-4b17-94ea-49a2360acfb1&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.NEW&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&cid=dc4ef689-fc02-482d-a410-677fa5a9a31c)

Anexo 5. Base de datos 5 Estudios incluidos (link web): [https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BBD900414-FDFC-4D61-A62C-28B956DE0F26%7D&file=base%20de%20datos%205%20\(estudios%20incluidos\).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275477360&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=d43b650a-2497-427c-ae85-20f5ac0c7efb](https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BBD900414-FDFC-4D61-A62C-28B956DE0F26%7D&file=base%20de%20datos%205%20(estudios%20incluidos).xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275477360&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=d43b650a-2497-427c-ae85-20f5ac0c7efb)

Anexo 6. Base de datos 6 Extracción de datos (link web): https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7B26C526D7-981B-46C0-8764-15DC1640CE67%7D&file=Base%20de%20datos%206.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667275482483&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=44dd4be6-e39d-4315-b5dc-7fef943ce520

Anexo 7. Evaluación de calidad de los estudios (link web): https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/alicia_reyesn_alumno_buap_mx/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BE1C41A7F-2D2E-47D9-8F28-6B5172924996%7D&file=%C3%8Dtems-Evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20Calidad%20de%20los%20estudios.xlsx&action=default&mobileredirect=true&DefaultItemOpen=1&login_hint=alicia.reyesn%40alumno.buap.mx&ct=1667276547172&wdOrigin=OFFICECOM-WEB.START.EDGEWORTH&cid=e7d44674-3e03-4771-a138-ce78b206cc17