

**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS  
DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES



**Efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la anatomía genital y parametros conductuales de la rata macho alrededor de la pubertad**

**Trabajo para titulación en la modalidad de:**

**TESIS**

**Que para obtener el grado de:  
LICENCIADO EN BIOLOGIA**

**Presenta:**

**KORAL ELIZABETH RIVERA SÁNCHEZ**

**Las Agujas, Zapopan, Jal., Diciembre del 2003**



CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

COORDINACIÓN DE CARRERA DE LA LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

COMITÉ DE TITULACIÓN

**C. KORAL ELIZABETH RIVERA SÁNCHEZ  
PRESENTE.**

Manifiestamos a Usted que con esta fecha ha sido aprobado su tema de titulación en la modalidad de **TESIS E INFORMES** opción Tesis con el título "Efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la anatomía genital y parámetros conductuales de la rata macho alrededor de la pubertad", para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos que ha sido aceptado/a como Director de dicho trabajo el/la **DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ.**

**ATENTAMENTE  
"PIENSA Y TRABAJA"**

Las Agujas, Zapopan, Jal., 07 de enero del 2003



**DRA. MÓNICA ELIZABETH RIOJAS LÓPEZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE  
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

**M.C. LETICIA HERNÁNDEZ LÓPEZ  
SECRETARIO DEL COMITÉ DE TITULACIÓN**

c.c.p. **DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ.**- Director del Trabajo.  
c.c.p. Expediente del alumno

MERL/LHL/mam

Km. 15.5 Carretera Guadalajara - Nogales  
Predio "Las Agujas", Nextipac, C.P. 45110 • AP 39-82  
Tels (91-3) 682-0248 682-0374 Fax. 6820120  
Zapopan, Jalisco, México

C. DRA. MONICA ELIZABETH RIOJAS LOPEZ  
PRESIDENTE DEL COMITE DE TITULACION  
DE LA DIVISION DE CIENCIAS BIOLOGICAS Y AMBIENTALES  
DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente, nos permitimos informar a Usted, que habiendo revisado el trabajo de Titulación por Tesis que realizó la pasante: **Koral Elizabeth Rivera Sánchez** código **394430682** con el título: **"Efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la anatomía genital y parámetros conductuales de la rata macho alrededor de la pubertad"** consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorización de impresión y, en su caso, programación de fecha de examen respectivo.

Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva brindar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Las Agujas, Zapopan, Jal., 28 de Noviembre de 2003

EL DIRECTOR DE TESIS

  
DRA. MARISELA HERNÁNDEZ GLEZ



COORDINACION DE LA CARRERA DE  
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

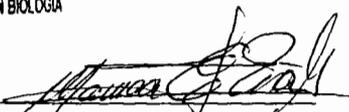
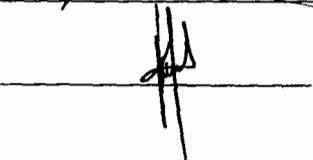
SINODALES

1.- M. MÓNICA UREÑA GUERRERO

2.- DR. MIGUEL ANGEL GUEVARA PEREZ

3.- BIOL. CARMEN CECILIA GOMEZ RODILES

SUPL. DR. HECTOR MARTÍNEZ SÁNCHEZ

## CREDITOS

La presente tesis fue realizada en el Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta Reproductiva a cargo de la Dra. Marisela Hernández González, del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

La tesis fue dirigida por la Dra. Marisela Hernández González. Los revisores fueron la M. en C. Mónica Ureña Guerrero, el Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez, la Biol. Carmen Cecilia Gómez Rodiles y el Dr. Héctor Martínez Sánchez.

## AGRADECIMIENTOS

A la directora del presente trabajo, la Dra. Marisela Hernández González por su dedicación, paciencia y por enseñarme lo hermosa que es la ciencia.

A mi padre Raúl que me alentó en todo momento, gracias por confiar en mi.

A mis hermanos Hugo y Carolina por su cariño y comprensión.

A mis amigos, gracias por darme su apoyo.

Al Dr. Miguel Angel Guevara, por su gran apoyo académico y por su amistad.

A mis compañeros de laboratorio.

A la Dra. Martha Oropeza y la Dra. Marcela Arteaga Silva por su gran apoyo en la realización y descripción del trabajo histológico.

A la Universidad de Guadalajara por darme la oportunidad de formarme como profesionista.

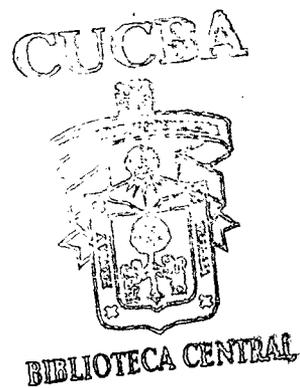
Al Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara y a todos sus miembros; investigadores y compañeros de trabajo que siempre me brindaron su apoyo.

A mis sinodales por su tiempo y comentarios dedicados a la revisión de este trabajo.

**DEDICATORIAS**

A la memoria de mi madre

A mis amigos por su apoyo incondicional



# ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	i
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES	
Pubertad en la rata.....	4
Índices de maduración sexual relacionados con la pubertad	
• Niveles hormonales.....	5
• Separación Prepucial.....	7
• Espinas Peneanas.....	8
• Acicalamiento genital.....	9
• Erecciones peneanas.....	11
La conducta sexual de la rata macho	
• Motivación sexual.....	12
• Ejecución sexual.....	15
Consumo de alcohol.....	16
La rata como modelo experimental en la exposición al alcohol.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA	
• Sujetos.....	22
• Registros conductuales.....	23
• Separación Prepucial.....	23
• Extracción de órganos reproductores.....	24
• Medición y peso de órganos reproductores.....	24
• Análisis histológico.....	25
• Análisis estadístico.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47

## ABREVIATURAS

AG	Acicalamiento Genital
APOM	Área Preóptica Medial
ATV	Área Tegmental Ventral
DA	Dopamina
EPE	Erecciones Peneanas Espontáneas
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GA	Grupo Alcohol
GAA	Grupo Alcohol-Azúcar
GC	Grupo Control
GV	Grupo Vehículo
LH	Hormona Luteinizante
LHRH	Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante
SNC	Sistema Nervioso Central
SP	Separación Prepuccial
T	Testosterona

## RESUMEN

Numerosos estudios han reportado el efecto nocivo que ejerce el alcohol sobre la capacidad reproductiva de los individuos, sobre todo en los niveles hormonales, así como en las características histológicas y anatómicas de los órganos reproductores. Sin embargo, pocos estudios se han enfocado a determinar el efecto del consumo de alcohol sobre parámetros relacionados con la maduración sexual, tales como el acicalamiento genital (AG), las erecciones peneanas espontáneas (EPE) y la ejecución de la conducta sexual. Se ha descrito que las ratas inmaduras son mucho más susceptibles que los adultos al efecto del alcohol, sin embargo, en un estudio previo se encontró que el consumo crónico de alcohol desde el destete hasta la pubertad adelanta el inicio del AG e induce un adelanto en el inicio y mayor eficacia de la conducta sexual de la rata macho. Con el fin de dilucidar si el efecto facilitador del alcohol sobre la conducta sexual resultó de un adelanto en la secreción hormonal en esta etapa crítica del desarrollo, en el presente estudio evaluamos el efecto del alcohol sobre otros índices de maduración sexual que son dependientes de andrógenos: las EPE, la separación prepucial, las espinas peneanas y el peso y tamaño de órganos reproductores. Utilizamos 40 ratas macho que desde el destete hasta los 48 días de edad fueron alojadas en grupos de 5 sujetos a los que se les colocó un bebedero con uno de las siguientes líquidos: grupo control (GC): agua natural; grupo Alcohol (GA): solución de alcohol al 6%; grupo vehículo (GV): solución azucarada al 2% y grupo alcohol-azúcar (GAA): alcohol al 6% más 2% de azúcar. Desde el día 25 hasta el día 47 de edad, se registró cada tercer día la ocurrencia de AG y EPE; a partir del día 35 se observó diariamente la ocurrencia de la separación prepucial y al día 48 se sacrificaron las ratas, se extrajeron los órganos reproductores y se realizó la perfusión del pene erecto. Se encontró que sólo los sujetos del GAA presentaron a los 29-31 días un pico temprano de duración de AG así como un pico temprano a los 39 días en la frecuencia y duración de EPE. Los sujetos del GAA fueron también los que presentaron la ocurrencia más temprana de separación prepucial (a los 43 días en promedio), en tanto que los sujetos del GC y GV la presentaron a los 45.5 días en promedio. El consumo crónico de alcohol durante esta etapa del desarrollo no afectó el peso y tamaño de vesículas seminales, próstata ni testículos, así como tampoco afectó el número de espinas peneanas. Estos resultados muestran que la

solución azucarada de alcohol ejerce un efecto facilitador sólo sobre algunos índices de maduración sexual, como las EPE y la separación prepucial, sin embargo, al no afectar otros parámetros dependientes de andrógenos, como el peso y tamaño de órganos reproductores y número de espinas peneanas, es probable que tal efecto facilitador resulte de la acción directa sobre los sustratos neurales implicados en la motivación sexual, más que de un adelanto en la secreción de andrógenos, o tal vez una combinación de ambos procesos. Ya que se ha descrito que tanto la ingesta de alcohol como de sustancias agradables (como el azúcar) inducen incrementos en la concentración de dopamina en estructuras cerebrales relacionadas con la motivación, es probable que al combinar ambas sustancias estas ejerzan un efecto aditivo a nivel cerebral, facilitando o potenciando de alguna manera la funcionalidad de los circuitos neurales implicados en la motivación y/o ejecución sexual lo que llevaría a su vez, a una manifestación temprana de las EPE y separación prepucial sin afectar las características anatómicas de los órganos reproductores.

## INTRODUCCION

El alcoholismo se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial, su incidencia en etapas cada vez más tempranas de la vida; las limitaciones que acarrea en el desempeño laboral, social y familiar de quien lo padece; y la gran proporción de víctimas por actos violentos relacionados con el alcohol; agudizan la problemática del alcoholismo, que se incrementa año tras año (Brisman y Bergman, 1998).

El consumo elevado de alcohol tiene efectos adversos sobre la salud del individuo, produciendo en el contexto reproductivo irregularidades menstruales, anovulación, disfunción de la fase lútea, amenorrea recurrente, menopausia temprana y aumento del riesgo de abortos espontáneos en mujeres; mientras que en hombres alcohólicos se ha reportado disfunción endócrina, especialmente atrofia testicular prostática, impotencia y falta de interés sexual (Jones y Jones, 1976; Van Thiel y Gavalier, 1990; Gavalier y Van Thiel, 1992).

En ratas hembra, se tienen varios indicadores morfológicos y conductuales del comienzo de la pubertad, como es la apertura vaginal, el estro vaginal y el estro conductual, sin embargo, en machos ha sido mucho más difícil evaluar la maduración sexual, debido a la falta de indicadores anatómicos y/o conductuales que permitan monitorear fácilmente el comienzo de la pubertad (Ojeda y Urbanski, 1994).

En ratas macho, la progresión de la pubertad puede seguirse mediante parámetros morfológicos como el número de células de Sertoli y de células germinales dentro de los testículos; crecimiento y descenso testicular; separación prepucial, así como cambios en los niveles hormonales y su control por el eje hipotálamo-hipófisis (Korenbrodt y cols., 1977; Moore, 1986a; Ojeda y Urbanski, 1994). Entre los otros índices de maduración sexual que

se presentan alrededor de la pubertad, se encuentra el autoacicalamiento genital (AG) y las erecciones peneanas (EP). Las EP que se presentan en ratas macho aisladas o en grupo, pero sin ningún tipo de estímulo sexual proveniente de una hembra ya sea visual, olfatorio o auditivo, se denominan erecciones peneanas espontáneas (EPE). Las EP se caracterizan por la extensión del glande fuera del prepucio, y generalmente son precedidas por un AG (Hernández-González, 2000).

En la rata, el alcohol retrasa el comienzo de la pubertad debido a una acción primaria sobre el hipotálamo que produce un decremento en los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (Chapin y cols., 1980; Ching y cols., 1988).

La gran mayoría de estudios que apoyan el efecto adverso del alcohol sobre la capacidad reproductiva de los individuos, se basan en la medición de niveles hormonales, así como en las características histológicas y anatómicas de los órganos reproductivos, sobre todo de sujetos adultos. Sin embargo, pocos estudios se han enfocado a determinar el efecto del consumo de alcohol sobre la libido sexual (en humanos) o parámetros indicadores de motivación sexual (en el caso de los animales), así como de la ejecución misma de la conducta sexual.

Por otro lado, existen también varias evidencias que apoyan el hecho de que el consumo de alcohol a edades tempranas (infancia y pubertad) tiene efectos y repercusiones más graves, siendo las ratas inmaduras mucho más susceptibles que los adultos al efecto del alcohol en los parámetros endócrinos reproductivos (Hill y cols., 1982; Barron y cols., 1991; Ehlers y Slawecki, 2000; Kelly y cols., 2000).

Existen pocos estudios que hayan evaluado los efectos del alcohol sobre el inicio de la pubertad en ratas macho a través de parámetros conductuales relacionados con la maduración sexual e inicio de la pubertad, como el AG, las EPE, la separación prepucial y

el desarrollo de las espinas peneanas, los cuales son en su mayoría, dependientes de andrógenos (Hernández-González, 2000).

Hernández-González (2000) reportó que la ingesta crónica de alcohol desde el destete hasta la pubertad afecta el desarrollo normal de los patrones de acicalamiento genital en la rata macho, lo cual se ve reflejado por una manifestación temprana de los valores máximos de frecuencia y duración del acicalamiento genital y por un inicio temprano y una mejor ejecución de la conducta sexual. En ese estudio, se sugirió que el adelanto de la conducta sexual puede resultar del efecto supresor que ejerce el alcohol sobre el sistema opioide, el cual a su vez dejaría de inhibir la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas, por lo que se adelantaría la secreción de la hormona luteinizante y folículo estimulante, lo que llevaría a la secreción temprana de andrógenos, y por consecuencia el inicio temprano de la conducta sexual en los machos alcoholizados.

Ya que el desarrollo de las espinas peneanas, la separación prepucial y el tamaño y peso de próstata, vesículas seminales y testículos es dependiente de andrógenos, en este estudio son considerados como parámetros indirectos de los niveles hormonales para evaluar el efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la maduración sexual.

## ANTECEDENTES

### PUBERTAD EN LA RATA

El desarrollo de la rata macho se caracteriza por presentar cuatro fases: periodo neonatal, que comprende la primer semana después del nacimiento; periodo infantil, que se extiende hasta el día ocho postnatal; periodo juvenil, que dura hasta aproximadamente el día 35; y periodo peripuberal, que se extiende hasta el día 55 a 60 postnatal. Se ha reportado que en la rata, la pubertad se presenta aproximadamente a los 40-42 días de edad, es decir, dentro del periodo peripuberal (Clegg, 1960). La pubertad se define como un proceso fisiológico caracterizado por el inicio de la actividad de las glándulas reproductoras y la manifestación de los caracteres secundarios accesorios (Diccionario Larousee, 1996).

En la rata hembra, existen varios indicadores morfológicos y conductuales del comienzo de la pubertad, como es la apertura vaginal, manifestación del estro vaginal (células cornificadas que predominan en un lavado vaginal) y el estro conductual (actos receptivos y proceptivos que indican la aceptación del macho) (Ramírez, 1973; Ojeda y cols., 1980a y 1980b). Sin embargo, en ratas macho, ha sido más difícil evaluar el comienzo de la pubertad debido a la falta de indicadores morfológicos y/o conductuales que permitan determinar fácilmente este periodo. La progresión de la pubertad en ratas macho puede ser monitoreada por diversos parámetros morfológicos (como el número de células de Sertoli y células germinales dentro de los testículos, crecimiento y descenso testicular y separación prepucial) y fisiológicos (cambios en los niveles hormonales y su control por el eje hipotámico-hipofisario) (Korenbrodt y cols., 1977; Moore, 1986a; Anderson y cols., 1987; Cicero y cols., 1990; Ojeda y Urbanski, 1994). A la fecha existen

muy pocos estudios enfocados a evaluar los parámetros conductuales independientemente de la conducta sexual relacionada con la pubertad en la rata macho.

## **INDICES DE MADURACIÓN SEXUAL RELACIONADOS CON LA PUBERTAD.**

### **Niveles Hormonales**

Las hormonas sexuales tienen un efecto organizador sobre el desarrollo anatómico y funcional del Sistema Nervioso Central (SNC) durante el periodo crítico gestacional de diferenciación sexual y pueden ejercer un efecto activador sobre los sistemas fisiológicos ya formados (Juárez y Barrios de Tomasi, 1999). Las hormonas sexuales están asociadas con la determinación sexual, concepción, desarrollo fetal, nacimiento, pubertad, capacidad reproductiva y lactancia. Además, integran señales hormonales y neuronales entre el SNC, la pituitaria y los órganos blanco (Debeljuk y cols., 1972; Odell y cols., 1973).

Se ha establecido que la glándula pituitaria de la rata tiene actividad gonadotrófica en edad temprana. Así, los niveles de la Hormona Folículo Estimulante (FSH) y la Hormona Luteinizante (LH) en la adenohipófisis, además del contenido de la Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante (LH-RH) en el hipotálamo, se incrementan progresivamente en el periodo durante el cual ocurre la apertura vaginal en la rata hembra; y durante el rápido incremento testicular en la rata macho (Debeljuk y cols., 1972).

Se ha establecido que la secreción de FSH en machos desencadena la maduración testicular y la espermatogénesis de (Steinberger, 1971; Debeljuk y cols., 1972; Odell y cols., 1973; Odell y Swerdolf, 1976; Ketelslegers y cols., 1978; Huhtaniemi y cols., 1982), en tanto que la LH estimula la secreción de Testosterona (T) por una acción directa en las células intersticiales (Russo y Sacerdote, 1971; Debeljuk y cols., 1972; Odell y cols., 1973; Chemes y cols., 1976; Odell y Swerdolf, 1976; Ketelslegers y cols., 1978; Huhtaniemi y

cols., 1982). Los niveles de T aumentan alrededor de la primera semana de vida y alcanzan los niveles más altos entre los días 50 y 60 de edad (Figura 1) (Resko y col., 1968; Grota, 1971; Döhler y Wuttke, 1975; Moger, 1977; Ketelslegers y col., 1978; Piacsek, y Goodspeed, 1978;). Los niveles máximos de LH se presentan entre los días 35 y 45 de edad (Ojeda y Urbanski, 1994) y los niveles máximos de FSH se presentan entre los días 25 y 35 de edad (figura 2) (Debeljuk y cols., 1972; Döhler y Wuttke, 1975; Ojeda y Urbanski, 1994).

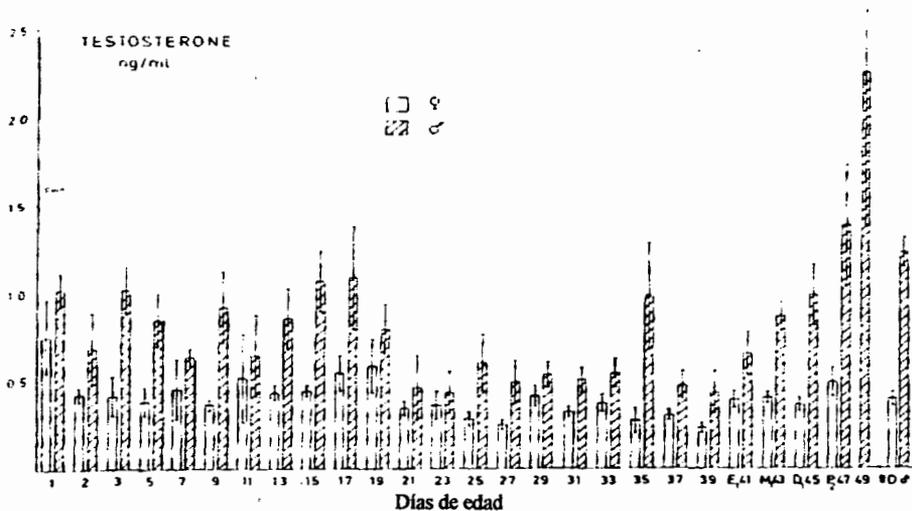


Fig. 1 Niveles séricos de Testosterona en hembras y machos (E<sub>1</sub>= día de apertura vaginal, M<sub>1</sub>= primer metaestro, D<sub>1</sub>= primer diestro, P<sub>2</sub>= siguiente proestro). Tomado de Döhler y Wuttke, 1975

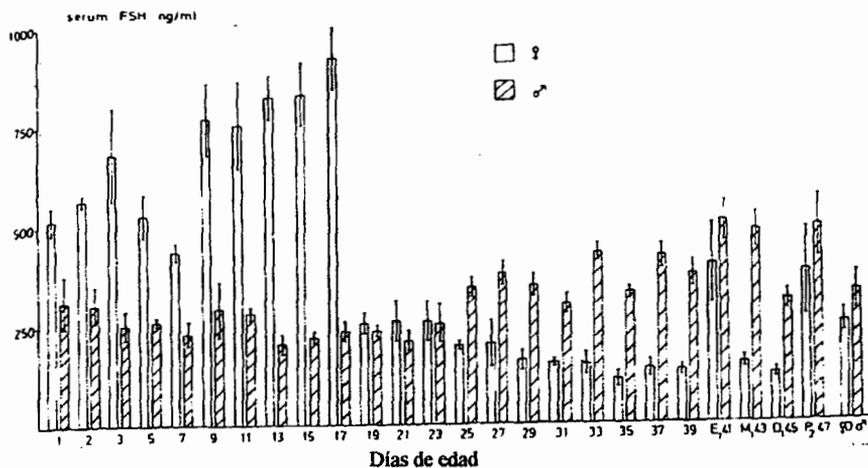


Fig. 2 Niveles séricos de FSH en hembras y machos (E<sub>1</sub>= día de apertura vaginal, M<sub>1</sub>= primer metaestro, D<sub>1</sub>= primer diestro, P<sub>2</sub>= siguiente proestro). Tomado de Döhler y Wuttke, 1975

### Separación Prepucial

En la etapa peripuberal, el prepucio del pene comienza a retraerse gradualmente a partir del día 41 al día 47 aproximadamente, que es cuando se presenta la separación prepucial completa (Lyons y cols., 1942; Korenbrot y cols., 1977; Hernández-González, 2000). Aparentemente, la separación prepucial es un requisito morfológico que permite que se pueda formar la copa, ensanchamiento de la punta del pene que ocurre durante la eyaculación (Sachs y Meisel, 1979). Sachs y Meisel (1979) describieron que algunos machos pueden presentar patrones de monta e intromisión, previos a la separación prepucial, aunque ningún macho presenta patrones de eyaculación, antes de la separación prepucial. Korenbrot y colaboradores (1977) observaron que la separación prepucial puede retrasarse o suprimirse por la castración. Por otro lado, se ha descrito que los niveles

sanguíneos de testosterona y dihidrotestosterona se encuentran elevados alrededor del periodo de la separación prepucial (día 51 a 65 postnatal), por lo que se ha sugerido que la separación prepucial es un evento dependiente de andrógenos.

### **Espinas Peneanas**

El glande del pene está equipado con proyecciones que toman la forma de picos o espinas; estas proyecciones son células queratinizadas o cornificadas que tienen un arreglo paralelo al eje del glande y son dirigidas hacia la base del pene (Hooper, 1961). La densidad y talla de las espinas, se incrementa gradualmente a partir del extremo distal al proximal del glande, proyectándose ligeramente al exterior cuando el glande esta erecto (Hooper, 1961; Sachs y cols., 1984; Taylor y cols., 1983a y 1983b).

No se ha logrado precisar el tiempo de aparición de las espinas peneanas, sin embargo, diferentes estudios sugieren que al ser dependientes de andrógenos, comienzan a desarrollarse o incrementarse alrededor de la pubertad. (Taylor y col., 1983b; Sachs y col., 1984).

Se han formulado dos hipótesis con respecto a la función de las espinas peneanas:

1) *la estimulación vaginal durante la cópula* para provocar ovulación o el estado progestacional de la hembra, al estimular receptores dentro del cervix y tejido vaginal, lo cual es facilitado por el contacto vagina-pene y los movimientos intravaginales que caracterizan a las respuestas de intromisión y eyaculación del macho (Aronson y Cooper, 1967; McGill, 1970; Phoenix y cols., 1976; Terkel y Sawyer, 1978; Baumgardner y Dewsbury, 1980; Hendricks y Blake, 1981; Sachs, 1983; O'Hanlon y Sachs, 1986); y 2) *la remoción del tapón seminal* que otros machos hayan depositado en eyaculaciones previas

(Mosig y Dewsbury, 1970; Milligan, 1979; Dewsbury, 1981; Sachs, 1982 y 1983; Hart, 1983; Wallach y Hart, 1983; Sachs y cols., 1984), con lo cual asegura su propia progenie.

Diversos estudios han demostrado que cuando los machos son castrados, se produce regresión y desorganización de las espinas peneanas del glande, las cuales pueden llegar a desaparecer (Phoenix y cols., 1976; Taylor y cols., 1983a). Tras la exposición a andrógenos, las espinas gradualmente reaparecen, por lo que se concluye que las espinas peneanas son dependientes de andrógenos o sus metabolitos (Inano e Iamaoki, 1966; Beach y Nucci, 1970; Feder, 1971; Bermant y Davidson, 1974; Baumgardner y Dewsbury, 1980; Taylor y cols., 1983a y 1983b; O'Hanlon y Sachs, 1986).

### **Acicalamiento genital**

Una de las conductas más sobresalientes de la rata, es el acicalamiento, un complejo acto motor que aparece durante las primeras tres semanas de vida extrauterina, que se caracteriza por el lamido de las diferentes partes del cuerpo, incluyendo el aseo de piel y pelo (Sachs, 1988; Sachs y col., 1988; Eguibar y cols., 2002). El primer componente en aparecer es el de manos-boca, que consiste en pasar las patas anteriores sobre la boca para ensalivarlas. Progresivamente se establecen los componentes de movimiento manos-vibrisas, consistente en giros elípticos cortos y manos-orejas, caracterizados por giros elípticos amplios. Para el día 12 de vida postnatal aparecen los componentes de aseo del cuerpo, mismos que terminan de establecerse entre los días 15 y 18 de vida; entre los días 18 y 20, etapa cercana al destete del animal, surgen los componentes caudales, como son aseo de patas y cola (Eguibar y cols., 2002).

Alrededor de la pubertad se presenta el autoacicalamiento genital (AG) (lamido de los testículos, pene y región anogenital), que se incrementa desde el destete hasta los inicios

de la pubertad, alcanzando su mayor manifestación aproximadamente a los días 46-48 de edad (Moore, 1986a y 1986b; Sachs, 1988; Hernández-González, 2000), para posteriormente disminuir y presentarse sólo ocasionalmente en el contexto social o aislado del animal. No obstante, a pesar de su muy baja ocurrencia en los sujetos adultos, se ha descrito que en el contexto copulatorio el autoacicalamiento genital ocurre muy frecuentemente, presentándose casi invariablemente después de cada intromisión y eyaculación que realiza la rata macho, de tal manera que se ha propuesto que el autoacicalamiento genital durante la cópula funciona como una fuente de autoestimulación para alcanzar el umbral eyaculatorio (Sachs, 1988; Meisel y Sachs, 1994).

El desarrollo del AG es regulado tanto por los niveles hormonales, (Moore y Chadwick-Dias, 1986), como por el contexto en que se encuentre la rata macho (Moore, 1986a y 1986b; Sachs y cols., 1988).

Se ha mostrado que la estimulación anogenital que reciben las ratas macho durante el desarrollo juega un papel importante en la conducta copulatoria (Moore y Chadwick-Dias, 1986; Argiolas y cols., 1988; Moore, 1988; Moore, 1992). Además, promueve algunos cambios fisiológicos como es el incremento de los órganos sexuales accesorios, asociados con el inicio de la pubertad (Moore y Rogers, 1984; Moore, 1986b) por lo que los machos que reciben menos lamido anogenital por parte de su madre cuando son crías, desarrollan vesículas seminales de menor peso y copulan con menor eficiencia que los machos estimulados adecuadamente (Moore, 1984 y 1992).

De forma similar, machos a los que se les impide el AG desde el destete hasta la pubertad, mediante un collar que les impide lamer la región anogenital presentan menor desarrollo de testículos y disminución del peso y tamaño de vesículas seminales y próstata (Moore, 1984).

## Erecciones Peneanas

Fuera del contexto de la cópula, y en una estrecha relación con el AG se presentan las erecciones peneanas (EP) que se definen como la extensión del glande por fuera del prepucio como resultado de la rigidez o tumescencia del pene (Moore y Rogers, 1984; Moore, 1986a; Benson, 1988; Hernández-González y Juárez, 2000). Las EP que ocurren en ratas aisladas o en grupo, pero en ausencia de cualquier estímulo sexual procedente de una hembra (visual, olfatorio o auditivo), se denominan erecciones peneanas espontáneas (EPE), las cuales coinciden o son rápidamente seguidas por AG (Holmerg y cols., 1985; Heaton y Varrin, 1991; Meisel y Sachs, 1994), pero que en machos adultos son muy infrecuentes. En un estudio previo, se encontró que el AG y las EPE siguen un patrón de desarrollo diferente en la rata, alrededor de la pubertad, de tal manera que la edad promedio de inicio del AG es aproximadamente a los 27 días de edad y alcanza sus valores máximos desde los 39 días de edad, en tanto que las EPE inician hasta aproximadamente a los 45 días y alcanzan sus valores máximos a los 47-49 días de edad para después disminuir de forma gradual, hasta que en la edad adulta estas conductas son prácticamente raras (Hernández-González, 2000).

Durante la interacción copulatoria, deben ocurrir ciertos reflejos peneanos para que sean factibles las respuestas de intromisión, que incluyen las erecciones, la copa ó ensanchamiento de la punta del glande para facilitar el depósito del tapón seminal en la vagina de la hembra, así como el estímulo de la superficie vaginal por las espinas que se encuentran en el borde del glande; y flips (dorsoflexiones) que se pueden describir como latiguesos rápidos cuya función es localizar el orificio vaginal (Hart, 1968; Sachs y Barfield, 1976; Sachs y Garinello, 1978; Hart, 1983; Sachs y cols., 1984). Ya que estas respuestas no se pueden observar con facilidad durante la cópula, Hart (1968) diseñó una

estrategia que consiste en colocar a la rata macho en posición supina, el prepucio del pene es retraído y mantenido en esta posición con una ligera presión en la base, hasta que de forma espontánea se presentan los reflejos peneanos (primero las erecciones, luego los flips y por último la copa). En machos prepúberes se ha encontrado una estrecha relación entre los niveles de andrógenos (como la testosterona) y el desarrollo de los reflejos peneanos (Hart, 1967; Rodgers y Alheid, 1972; Döhler y Wuttke, 1975; Södersten y cols., 1977; Davidson y cols., 1978).

## **LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO**

### **Motivación sexual**

La conducta sexual es una conducta motivada típica de la especie que, al igual que otras conductas motivadas (como la ingesta, la bebida, etc.), es dependiente de diferentes estímulos sensoriales internos y externos (Hernández-González, 2002).

El contacto genital que caracteriza a la cópula generalmente es precedido por una variedad de conductas precopulatorias o de cortejo. A través de ellas, el macho puede reconocer que la hembra es el sujeto adecuado con el cual puede iniciar la cópula. El cortejo principia y mantiene el interés sexual de la pareja al recibir los estímulos adecuados y permite la interacción consumatoria del macho y la hembra de una misma especie en el tiempo idóneo para que el apareamiento resulte exitoso. En la rata macho, el cortejo es muy breve (dura unos cuantos segundos), incluye la orientación del macho hacia la hembra y a menudo se basa en la expresión de patrones conductuales asociados con la función olfativa como son la exploración olfatoria y gustativa de la región anogenital de la pareja, el marcaje y la exploración de la orina. El macho también puede empujar o frotarse contra la hembra, o moverse por arriba o debajo de su dorso. Tanto el macho como la hembra pueden

emitir vocalizaciones ultrasónicas durante este periodo, las cuales probablemente aumentan la excitación sexual de la pareja y de si mismos (Dewsbury, 1979; McIntosh y cols., 1984; Meisel y Sachs, 1994).

La conducta de la hembra juega un papel importante para el inicio de la interacción sexual; ésta incluye olfateo y presentación hacia el macho, brincos rápidos y espasmódicos con las patas traseras rígidas e inclinadas (darting), orientación de los cuartos traseros hacia el macho y movimiento rápidos de cabeza que dan como resultado la vibración de las orejas, respuestas que en conjunto constituyen una conducta de señalamiento sexual muy significativa para el macho (Larsson, 1979).

La duración de la conducta precopulatoria estimada a través de la latencia de monta y la latencia de intromisión (tiempo que transcurre desde la introducción de la hembra a la caja en que se encuentra el macho, hasta que se realiza la primer monta o intromisión, respectivamente), proporciona una estimación del estado motivacional del macho. En pruebas en que la rata macho tiene acceso libre a la hembra, los actos conductuales que preceden a la copulación misma, son mantenidos por un estado fisiológico que hace que el macho busque el contacto sexual con la hembra; así, la conducta de orientación hacia la hembra y la persecución, se han considerado en diversos trabajos como indicadores de la motivación sexual del macho (Shimura y Shimokochi, 1990; Shimura y cols., 1994).

Sachs y Barfield (1976) definieron el arousal sexual como la magnitud de excitación sexual momentánea del animal en relación a un umbral. Empleando de manera equivalente los términos de arousal sexual y excitación sexual. De este modo, la aproximación de la excitación sexual a un umbral (por ejemplo para iniciar la cópula o para lograr la eyaculación) es determinada por la excitabilidad intrínseca del macho y por fuentes de estimulación externas (Sachs y Barfield, 1976).

Las condiciones que facilitan la excitación sexual en las ratas macho incluyen la presencia de una hembra y otros estímulos asociados con el apareamiento, como estímulos genitales y prioceptivos durante la ejecución de los actos copulatorios, algunos estímulos ambientales que incrementan la intensidad de respuesta sexual del macho (como la hora del día, la luz, la manipulación previa del sujeto, etc.) (Larsson, 1979) además de la acción de algunas hormonas gonadales como la testosterona (Everitt y Stacy, 1987). Así, la orientación del macho hacia la hembra, el olfateo, la exploración anogenital, la persecución y las respuestas de monta forman parte de la cadena de conductas apetitivas que conducen a los actos copulatorios de intromisión y eyaculación. Aunque las intromisiones son respuestas preliminares en la secuencia conductual que da lugar a la eyaculación, de acuerdo con la definición de Bermant (1965), adoptada también por Kurtz y Adler (1973), las intromisiones por sí mismas pueden considerarse como respuestas consumatorias en las cuales los movimientos pélvicos iniciales antes de la inserción permiten localizar el orificio vaginal, por lo tanto, se clasifica a la ejecución de tales movimientos como conducta apetitiva, por otro lado, el movimiento pélvico profundo y la conducta de retiramiento de la intromisión constituyen partes del componente consumatorio.

Entre las numerosas estructuras cerebrales implicadas en la motivación sexual, se incluye el área preóptica medial (APOm), el hipocampo, el septum, la amígdala, el núcleo accumbens, el hipotálamo y la corteza prefrontal, todas ellas caracterizadas por recibir inervación dopaminérgica desde el área tegmental ventral (ATV), formando parte del denominado sistema dopaminérgico mesolímbico (Larsson, 1962 y 1964; Harris y Sachs, 1975; Eibergen y Caggiula, 1973; Oomura y cols., 1983; Horio y cols., 1986; Paredes y cols., 1993; Meisel y Sachs, 1994). En ratas, la dopamina (DA) ha sido implicada en la búsqueda de novedad (Dellu y cols., 1997) y se ha identificado como parte del circuito

cerebral involucrado en los procesos de reforzamiento y de asignación de valor a los estímulos (Kalivas y cols., 1993), incluyendo entre estos estímulos una pareja sexual, comida o consumo de drogas, de manera que la DA juega un papel importante en la translación de la motivación a la ejecución de los actos necesarios para lograr la meta. Se ha descrito que la búsqueda y ejecución sexual de la rata macho se asocia a incrementos en los niveles de DA en estructuras cerebrales relacionadas con la motivación y ejecución sexual (Pfaus y cols., 1990; Pleim y cols., 1990; Damsma y cols., 1992; Fumero y cols., 1994; Fiorino y Phillips, 1999), que la DA en el APOm ejerce importantes efectos facilitadores sobre los reflejos sexuales (Hull y cols., 1992) y que antagonistas dopaminérgicos, como el haloperidol, disminuyen la motivación sexual de ratas macho hacia la hembra receptiva (López y Ettenberg, 2001).

### **Ejecución sexual**

Las acciones de cortejo terminan cuando el macho es capaz de ejecutar respuestas motoras que permiten el contacto corporal y genital con la hembra. Al igual que en otros mamíferos, la rata macho trepa sobre la hembra, sujeta y palpa sus flancos con las patas delanteras realizando movimientos pélvicos rítmicos y alternantes, de este modo ejecuta las montas, intromisiones y eyaculaciones (Meisel y Sachs, 1994).

En cuanto a las estructuras neurales involucradas en la ejecución sexual, se ha descrito que la erección y movimientos peneanos, así como los movimientos pélvicos característicos de las respuestas copulatorias, son mediados por mecanismos reflejos localizados a nivel lumbo-sacro de la médula espinal (Hart y Kitchell, 1966; Hart, 1967 y 1968; Sachs y Garinello, 1980) y el tallo cerebral (Hart y Leedy, 1985; Benson, 1988; Meisel y Sachs, 1994). También se tiene evidencia de la participación de varias estructuras

supraespinales que modulan la ejecución sexual, entre ellas el APOm, el ATV (Swanson y cols., 1987) y el núcleo reticular paragigantocelular (Marson y Mckenna, 1990).

## CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol se ha convertido en un problema mundial, cuya práctica se presenta en etapas cada vez más tempranas de la vida. Esta práctica limita el desempeño laboral, social y familiar de quien lo padece y de su familia (Brisman y Bergman, 1998).

A bajas dosis el alcohol produce euforia moderada y tiene un efecto ansiolítico, es decir, reduce la sensación de ansiedad; a dosis altas provoca incoordinación y sedación (Koob y cols., 1984). Se ha demostrado que el consumo elevado de alcohol puede ejercer efectos adversos sobre la salud del individuo, tales como alteraciones reproductivas, en mujeres que se manifiestan con irregularidades menstruales, anovulación, disfunción de la fase lútea, amenorrea recurrente, desarrollo de menopausia temprana y aumento en el riesgo de abortos espontáneos (Jones y Jones, 1976). En hombres alcohólicos se presentan disfunción endócrina, especialmente atrofia testicular prostática, impotencia y falta de interés sexual (Van Thiel y Gaveler, 1990; Gaveler y Van Thiel, 1992). Estas alteraciones pueden reflejar los efectos del alcohol sobre la reducción del fluido intersticial testicular, en la síntesis y secreción de testosterona, o reducción del número de receptores para andrógenos en tejidos sensibles a esteroides (Adams y cols., 1990; Hilakivi y Dess, 1991).

## La rata como modelo experimental en la exposición al alcohol.

Como modelo experimental, la rata es una especie muy conveniente para su uso en los estudios de efectos del consumo de alcohol y desarrollo sexual, ya que su ciclo reproductivo es corto, tienen un crecimiento rápido, son fáciles de manejar y muchos de los resultados obtenidos pueden ser extrapolados a otras especies, incluida la humana (Ojeda y Urbanski, 1994).

Se sabe que la exposición prenatal de la rata al alcohol está relacionada con algunas alteraciones fisiológicas y conductuales, tales como déficit en la lactancia e ingesta de alimentos (Barron y cols., 1991), reducción en la latencia de sueño (Hill y cols., 1982; Creighton y Rudeen, 1991; Ehlers y Slawewski, 2000), en ratas infantiles reduce la emisión de vocalizaciones ultrasónicas (Kelly y cols., 2000), aprendizaje social tardío e incremento en los niveles de  $\beta$ -endorfinas (Meyer y Riley, 1986; Kelly y cols., 2000). Durante el desarrollo se reducen los periodos de juego en los machos, pero aumenta en hembras (lo cual sugiere una alteración en el desarrollo normal de los patrones hormonales sexuales), que además se muestran agresivas (Royalty, 1990). En hembras, la exposición al alcohol tras el destete produce un adelanto en la apertura vaginal, sin repercutir en el peso corporal, ni en el inicio de la conducta sexual (Bo y cols., 1982; Anderson y cols., 1987; Cicero y cols., 1990; Dess y Skelley, 1990; Juárez y cols., 2000).

En el macho adulto el alcohol desencadena deficiencias reproductivas, que pueden afectar a la progenie debido a que el alcohol provoca anomalías en el esperma durante su desarrollo y transporte al epidídimo (Anderson y cols., 1981; Willis y cols., 1983; Abel y Moore, 1987; Lamb, 1988; Cicero, 1990).

La exposición al alcohol puede afectar la conducta copulatoria, los niveles hormonales y diversos parámetros morfológicos en la rata macho adulta. La latencia de monta, la latencia eyaculatoria y el número de intromisiones y eyaculaciones se pueden hacer más lentos (Pfaus y Pinel, 1989; Scott y cols., 1994). Cicero y colaboradores (1990) reportaron una disminución paralela de testosterona y del peso de las vesículas seminales.

A pesar de que la gran mayoría de estudios reportan un efecto adverso del alcohol sobre los índices reproductivos, existen también unos cuantos estudios que sugieren que el alcohol, sobre todo en el periodo alrededor de la pubertad, no ejerce efectos tan drásticos, tal es el caso de Anderson y colaboradores (1987), quienes mostraron que el consumo crónico de alcohol en ratones prepúberes no afecta la estereoidogénesis testicular ni la producción de testosterona a nivel testicular. Igualmente, Hernández-González y Juárez (2000) mostraron que el alcohol en ratas prepúberes ejerce un efecto facilitador sobre la ocurrencia del acicalamiento genital, así como un inicio temprano y mayor eficacia de la conducta sexual cuando la rata macho alcanza la edad adulta.

Los efectos del alcohol también han sido evaluados en función de la síntesis y liberación de varios neurotransmisores. Se sabe que el sistema serotoninérgico se encuentra en una etapa crítica de desarrollo durante las primeras 2 a 3 semanas de vida y que la exposición al alcohol afecta este sistema de neurotransmisión (Barron y cols., 1991).

Además, se ha propuesto que la exposición al alcohol produce aumento en la síntesis y liberación de los opioides endógenos, los cuales pueden ejercer un efecto de retardo en la secreción de gonadotropinas durante la pubertad y afectar los mecanismos reguladores de la maduración del SNC (Sirinathsinghji y cols., 1985).

El alcohol puede ejercer efectos sobre el sistema dopaminérgico. Se ha reportado que la concentración de DA en el SNC aumenta tras la exposición de alcohol, aunque a

dosis altas la síntesis de DA permanece elevada, su liberación se inhibe. Esta habilidad del etanol de alterar la síntesis de DA en áreas específicas del cerebro puede ser el resultado de su afinidad con el auto receptor de DA (Heaton y Varrin, 1991). Se ha descrito también que el alcohol estimula la actividad de las neuronas que liberan DA en el ATV y por lo tanto, aumenta la transmisión de señales mediadas por DA en el núcleo accumbens, llevando así a un aumento en la concentración extracelular de dicho neurotransmisor en esta estructura (Di Chiara e Imperato, 1985; Gessa y cols., 1985; Imperato y Di Chiara, 1986; Di Chiara, 1997; Cooper, 2002; Tizabi y cols., 2002; Kiiianmaa y cols., 2003), lo que ejerce efectos adversos al disminuir la motivación sexual de ratas macho adultas (Scott y cols., 1994).



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conoce que la exposición al alcohol antes y después del nacimiento ó en machos adultos provoca una serie de alteraciones reproductivas tales como disminución del tamaño y peso de órganos sexuales, disminución de niveles hormonales, alteraciones conductuales y disminución de la eficiencia sexual. Sin embargo, en un estudio realizado con machos, se reportó que el consumo crónico de alcohol tras el destete y hasta la pubertad, provoca el desarrollo precoz de pubertad, lo que se ha asociado con el inicio temprano y mayor eficiencia de la conducta sexual. Es probable que esta facilitación de la conducta sexual en los machos alcoholizados, sea el resultado de un adelanto en la secreción de andrógenos, lo cual puede provocar el desarrollo precoz de la conducta sexual. Ya que ciertos índices de maduración sexual, que ocurren alrededor de la pubertad son dependientes de andrógenos, en el presente estudio se pretende determinar si la ingesta crónica de alcohol en ratas juveniles adelanta el inicio y la ocurrencia de tales parámetros relacionados con la pubertad, como el acicalamiento genital, las erecciones peneanas espontáneas y la separación prepucial; y si el alcohol ejerce un efecto directo sobre los órganos genitales (tamaño y peso de próstata, vesículas seminales y testículos, así como morfología y número de espinas peneanas). Los resultados darían una evidencia indirecta de si el efecto facilitador que ejerce el alcohol sobre la conducta sexual, resulta de la secreción temprana de andrógenos en este periodo crítico del desarrollo sexual de la rata macho.

## **HIPÓTESIS**

El consumo crónico de alcohol desde el destete hasta después de la pubertad adelanta el inicio de la madurez sexual, lo cual será indicado por un incremento en la frecuencia y duración del acicalamiento genital y las erecciones peneanas espontáneas, el adelanto de la separación prepucial y el aumento en el número de espinas peneanas de ratas macho jóvenes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el efecto de la ingesta crónica de alcohol sobre la anatomía genital y parámetros conductuales de la rata macho alrededor de la pubertad.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

- 1) Determinar si el consumo crónico de alcohol en ratas macho prepúberes, facilita la ocurrencia de acicalamiento genital, erecciones peneanas espontáneas y la separación prepucial.
- 2) Determinar si el consumo crónico de alcohol en ratas macho prepúberes se asocia con un mayor peso y tamaño de órganos genitales (próstata, testículos y vesículas seminales), así como con un aumento en el número de espinas peneanas.

## MATERIAL Y METODO

### Animales de experimentación

Se utilizaron 40 ratas macho Wistar procedentes del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Desde su nacimiento, los machos fueron hospedados junto con su madre en cajas colectivas de acrílico transparente con una cama de aserrín con agua y comida *ad-libitum*. El día 22 postnatal, los críos fueron destetados y sexados; y los machos se hospedaron en cajas de acrílico (5 sujetos por caja). Los sujetos permanecieron en un cuarto de registro durante todo el experimento, bajo un ciclo invertido de luz oscuridad de 12 h luz/12 h oscuridad y a una temperatura de  $24 \pm 2$  °C. Los machos fueron asignados a 4 grupos de 10 sujetos cada uno.

Grupo control (GC): se les colocó un bebedero con agua.

Grupo vehículo (GV): se les colocó un bebedero con una solución al 2% de azúcar.

Grupo alcohol (GA): se les colocó un bebedero con una solución de alcohol etílico absoluto al 6%.

Grupo alcohol azúcar (GAA): se les colocó un bebedero con una solución azucarada de alcohol etílico absoluto al 6% y azúcar al 2%.

Diariamente, a partir del día 22 hasta el día 47 postnatal, se midió el volumen de líquido ingerido y se registro el peso corporal de cada sujeto cada 5 días.

## **Registros conductuales**

Los registros conductuales se realizaron cada tercer día, desde las 11:00 h a 13:00 h de la fase oscura del ciclo invertido y se realizaron desde el día 25 hasta los 47 días de edad. Durante el registro conductual, el observador permaneció sentado aproximadamente a una distancia de medio metro de la caja de acrílico donde estaban los machos. Para ello, cada animal fue marcado en la cola para la fácil identificación de cada sujeto y se registró la frecuencia y la duración de las siguientes conductas:

1) Acicalamiento genital (AG), cuando cada macho se autoacicala los testículos y/o el pene.

2) Erecciones peneanas espontáneas (EPE), cuando el macho ejecuta ligeros movimientos pélvicos (menos vigorosos que los de la monta), adopta una posición sentada y se observa claramente la extrusión del glande del pene desde el prepucio, lo cual coincide, o es seguido, por el acicalamiento del pene.

## **Separación prepucial**

Para detectar la ocurrencia de la separación prepucial las observaciones se efectuaron desde día 30 postnatal. Tal revisión se realizó colocando a la rata macho en posición supina, haciendo una ligera retracción del prepucio con los dedos sin forzar ni aplicar presión. Este procedimiento se realizó cada día hasta que se detectó la separación completa del prepucio, la cual se considera que ha ocurrido cuando se logra observar la totalidad de la superficie dorsal y aproximadamente la mitad de la superficie ventral del glande del pene (Sachs y Meisel, 1979).

## **Extracción de órganos genitales**

Al término de los registros conductuales (día 48 postnatal), cada macho recibió una sobredosis de anestésico (Pentobarbital sódico), inyectado por vía intraperitoneal y se colocó en posición supina. Para la obtención del pene erecto, se utilizó la técnica descrita por Sachs y colaboradores (1984). Con los dedos se hizo una retracción del prepucio, cuidando de no tocarlo para no dañar las espinas, se pinzó el pene en su región más proximal y con una jeringa de insulina se perfundió con formol al 10% a través de la arteria dorsal hasta observar la formación de la copa (aproximadamente 200  $\mu$ l). Inmediatamente se ligó el pene, se cortó por debajo de la ligadura y se colocó en formol al 10% para su posterior procesamiento histológico. A continuación se realizó una incisión sobre la línea media desde la inserción peneana hasta el diafragma para exponer la cavidad abdominal y se extrajo el aparato reproductor masculino completo: próstata, vesículas seminales, epidídimo, conductos deferentes y testículos.

Subsecuentemente se realizó la disección de las vesículas seminales, de los lóbulos de la próstata ventral, y de los testículos, cuidando de no romper la túnica albugínea.

## **Medición y peso de órganos**

Se midió el tamaño de los testículos a partir del eje longitudinal y eje transversal en mm. Después se pesaron por pares en una balanza analítica los testículos y las vesículas seminales, así como la próstata. En el caso de las vesículas seminales, se eliminó el exceso de líquido. En los tres casos se registró el peso húmedo y el peso seco. Para ello, los tejidos fueron mantenidos a temperatura ambiente hasta por 1-2 semanas (el peso seco se consideró cuando luego de 2 a 3 mediciones, el peso ya no varió).

### **Análisis histológico.**

Para su procesamiento histológico el pene se dividió en dos y ambas mitades (proximal y distal) se incluyeron en el mismo bloque de parafina, cuidando de que quedaran paralelos para que los cortes fueron equivalentes. Se hicieron cortes transversales de 10  $\mu\text{m}$  de grosor y las preparaciones fijas se tificaron con hematoxilina-eosina. Se contó el número de espinas por circunferencia observando dos cortes representativos de cada mitad peneana (cuatro cortes por pene). Se consideró el promedio del número de espinas de dos cortes representativos de la parte proximal y de la parte distal por cada rata.

### **Volumen de líquidos ingeridos y consumo de alcohol**

Para tener una estimación de la cantidad de alcohol consumida por los sujetos en diferentes días, se efectuó una conversión de los mililitros (ml) de solución de alcohol ingeridos a gramos por kilogramo de peso corporal.

1 ml OH al 100% pesa = 0.8g

$$\begin{array}{r} 100\% \text{ ---- } 0.8\text{g} \\ 6\% \text{ ---- } X \\ \hline 0.048\text{g} \end{array}$$

1 ml OH al 6% pesa = 0.048g.

Para saber cuanto OH total consumió el sujeto se realiza lo siguiente:

(ml de líquido ingerido) (0.048) = peso total de OH consumido por sujeto (X)

Para obtener la dosis que consumió el sujeto en relación a su peso se realiza lo siguiente:

$$\frac{X}{\text{Kg de peso de la rata}} = \text{g/Kg de OH ingerido en 24 h}$$

(Juárez y Barrios de Tomasi, 1999)

## Análisis estadístico

Para analizar la frecuencia y duración del AG, los datos correspondientes a cada dos días de registro se sumaron, de modo que se tuvieron seis intervalos de edad de los 12 días de registro (25-27, 29-31, 33-35, 37-39, 41-43 y 47-49 días de edad). En el caso de las EPE, se sumaron los datos de 2 horas de frecuencia y duración correspondientes a cada día de registro (37, 39, 41, 43, 45 y 47 días de edad). Para determinar si el tratamiento afectó la frecuencia y duración de estos parámetros conductuales a lo largo del desarrollo, a estos datos se aplicó un ANOVA de una vía (análisis entre grupos) en cada intervalo de edad (para el AG) o en cada día de edad (para las EPE). Cuando este análisis indicó diferencias, se aplicó una prueba *a posteriori*, se aplicó también una ANOVA de una vía (análisis entre grupos) para determinar si hubo diferencias en la ocurrencia de la separación prepucial, así como el tamaño y peso de las vesículas seminales, próstata y testículos y el número de espinas peneanas. Se utilizó la prueba *a posteriori* de Duncan y un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

### Acicalamiento genital

En la figura 3 se muestra el patrón de desarrollo de la frecuencia del AG que los sujetos de los diferentes grupos mostraron en los seis intervalos de edad. Los sujetos del GC mostraron una frecuencia de AG mayor en los intervalos de 33-35 y 37-39 días de edad. En términos generales, los sujetos del GV y del GA mostraron un incremento gradual de la frecuencia de AG a través de los días, alcanzando valores máximos a los 45-47 días de edad. El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre grupos sólo en dos intervalos de edad, en los cuales, los sujetos del GAA mostraron dos picos tempranos de mayor frecuencia de AG; uno en el intervalo de 33-35 días de edad [ $F(3,36) = 2.55, p < 0.05$ ] y otro en el intervalo de 37-39 días de edad [ $F(3,36) = 2.44, p < 0.05$ ] respecto al GV.

En relación a la duración de esta conducta, como se puede apreciar en la figura 4, el típico incremento gradual conforme los sujetos se acercan a la pubertad no fue muy evidente. El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre grupos sólo en el intervalo de 29-31 días de edad, donde el GAA mostró un pico temprano de duración de AG [ $F(3,36) = 2.75, p < 0.05$ ] respecto al GC, GA y GV. Aunque desde el intervalo 25-27 días de edad los sujetos del GAA mostraron una tendencia a mostrar una mayor duración de AG, esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa respecto a los otros grupos.

### Frecuencia de Acicalamiento Genial (AG)

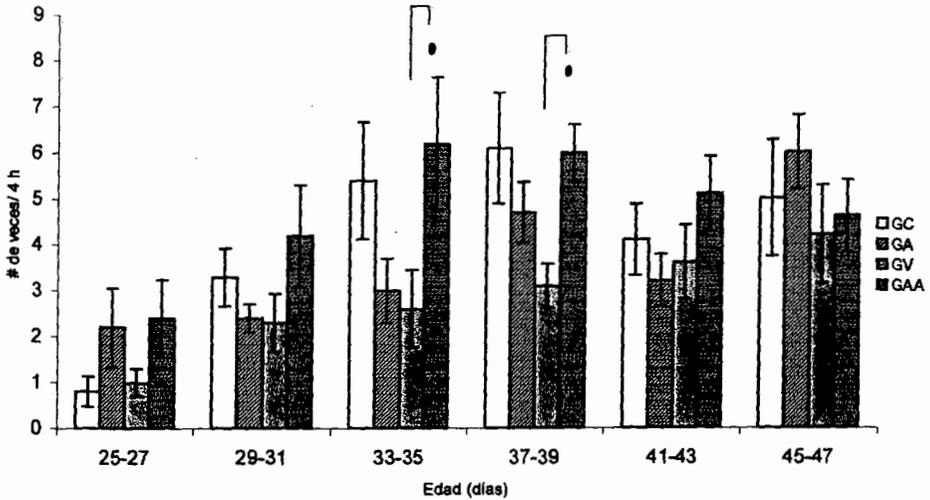


Fig. 3 Desarrollo de la conducta de AG a través de los días de registro en los diferentes grupos. Los datos de cada uno de los seis intervalos de edad fueron obtenidos al sumar la frecuencia de AG de todos los sujetos en cada intervalo. Los resultados son medias  $\pm$  ES. ANOVA de una vía (análisis entre grupos) y prueba de Duncan.

- $p < 0.05$  significativamente mayor respecto al GV de los intervalos 33-35 y 37-39

## Duración de Acicalamiento Genital (AG)

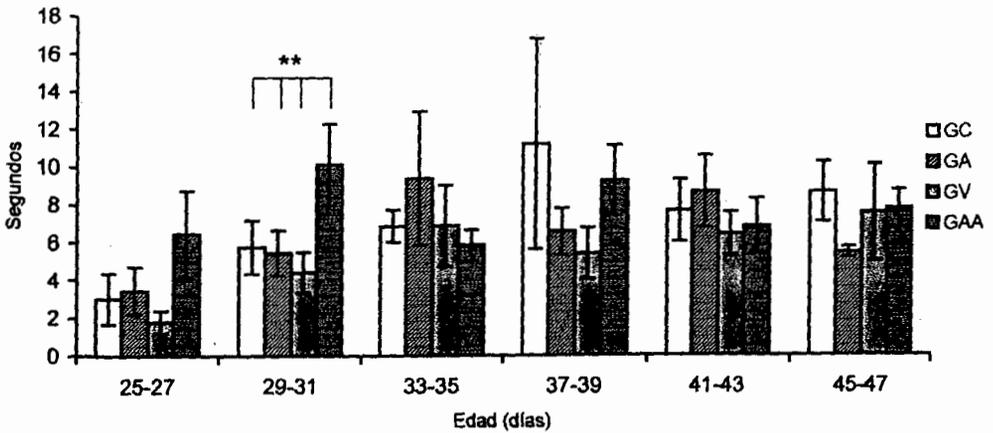


Fig. 4 Desarrollo de la duración del AG a través de los días de registro en los diferentes grupos. Los datos de cada uno de los seis intervalos de edad fueron obtenidos al sumar la duración de todos los eventos de AG ejecutados por los sujetos en cada intervalo de edad. Los resultados son medias  $\pm$  ES. ANOVA de una vía (entre grupos) y prueba de Duncan. \*\*  $p < 0.05$  significativamente mayor respecto a GC, GV, y GA en el intervalo de 29-31 días de edad

### Erecciones peneanas espontáneas

Con el propósito de hacer más detallado el análisis de las EPE, se consideraron los valores de frecuencia y duración de esta conducta día por día a partir del día 37 postnatal. En la figura 5 se muestra el patrón de desarrollo de la frecuencia de las EPE que los sujetos de los diferentes grupos mostraron en los seis días de edad. En términos generales, los sujetos de todos los grupos mostraron un incremento gradual de la frecuencia de EPE a través de los días, alcanzando valores máximos a los 47 días de edad, a excepción de los sujetos del GAA, los cuales mostraron un pico temprano de mayor frecuencia de EPE a los 39 días de edad respecto a los sujetos del GC, GV y GA [ $F(3,36) = 5.27$ ,  $p < 0.05$ ].

Aunque los sujetos del GAA mostraron una tendencia a mostrar otro pico temprano de mayor frecuencia de EPE a los 43 días y el GA igualmente mostró tal tendencia a los 45 días de edad, estas diferencias no alcanzaron la diferencia significativa.

### Frecuencia de Erecciones Peneanas Espontáneas (EPE)

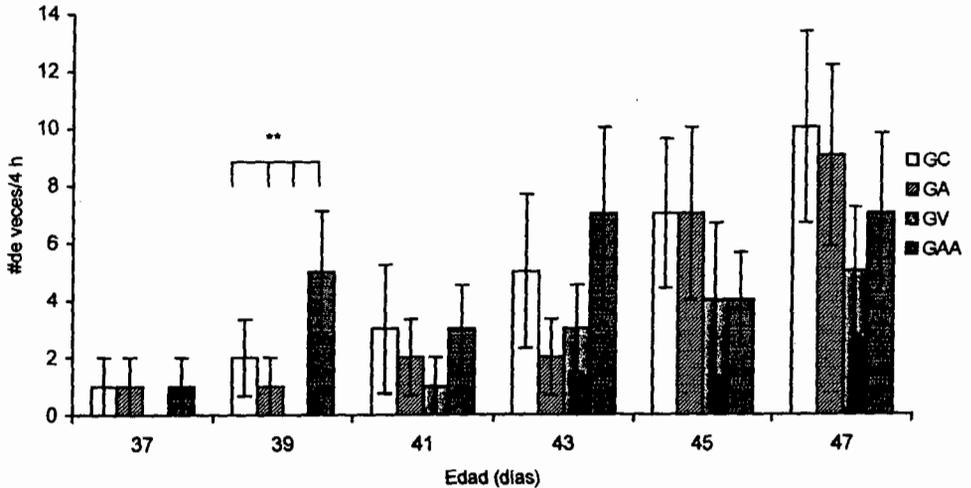


Fig. 5 Desarrollo de la frecuencia de EPE a través de los días de registro en los diferentes grupos. Los datos de cada uno de los seis intervalos de edad fueron obtenidos al sumar la frecuencia de EPE de todos los sujetos en los días incluidos en cada intervalo. Nótese que los sujetos del GV no mostraron la conducta los días 37 y 39. Los resultados son medias  $\pm$  ES. ANOVA de una vía (entre grupos) y prueba de Duncan.

\*\*  $p < 0.05$  significativamente mayor respecto a GC, GV y GA de ese mismo día.

El patrón de desarrollo de la duración de EPE mostró un incremento gradual respecto a la edad, de manera que sobre todo los sujetos del GC, GA y GV alcanzaron los máximos valores de duración de esta conducta a los 47 días de edad, no obstante, al igual que en el caso de la frecuencia, el GAA mostró un pico temprano de mayor duración de EPE a los 39 días de edad [ $F(3,36) = 3.78, p < 0.01$ ] respecto al GV, GA y GC (Fig. 6). En

el día 43 se siguió mostrando la tendencia a una mayor duración de EPE en el GAA y en el día 45 en el GA, aunque no alcanzaron la significancia estadística.

### Duración de Erecciones Peneanas Espontáneas (EPE)

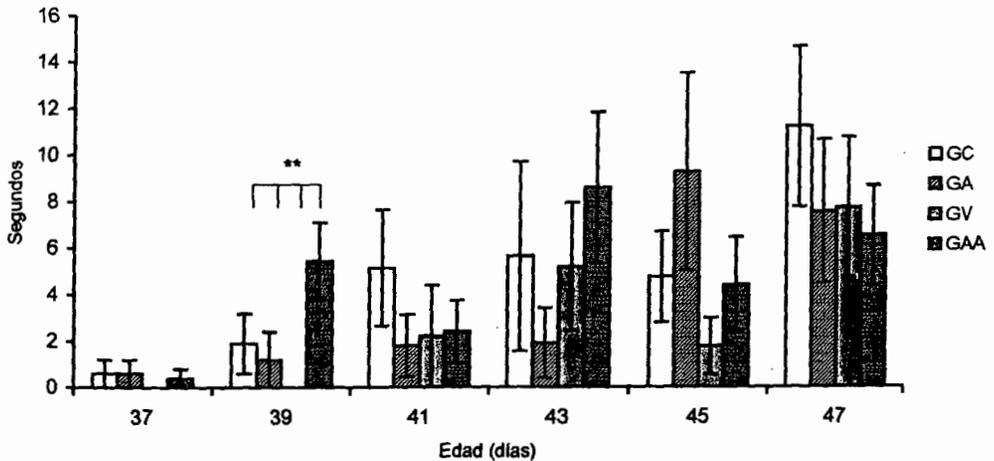


Fig. 6 Desarrollo de la duración de EPE a través de los días de registro en los diferentes grupos. Los datos de cada uno de los seis intervalos de edad fueron obtenidos al sumar la duración de todos los eventos de EPE ejecutados por cada sujeto en cada intervalo. Nótese que los sujetos del GV no presentaron esta conducta los días 37 y 39. Los resultados son medias  $\pm$  ES. ANOVA de una vía (entre grupos) y una prueba de Duncan.

\*\*  $p < 0.05$  significativamente mayor respecto a GC, GV y GA de ese mismo día.

### Separación prepucial

El análisis de varianza mostró diferencias significativas entre grupos [ $F(3,31) = 3.44$ ,  $p < 0.02$ ], donde la prueba *a posteriori* de Duncan permitió determinar que la principal diferencia en la ocurrencia de la separación prepucial se dio en el GAA respecto a los GC y GV. En promedio, los sujetos del GAA presentaron la separación prepucial completa a los 43 días de edad, respecto a los sujetos del GC y GV que la presentaron en

promedio a los 45.5 días de edad. Aunque los sujetos del GA mostraron una tendencia a que ocurriera más temprano esta separación prepucial (a los 44 días, aproximadamente), no se alcanzó la diferencia significativa respecto a los otros grupos (Fig. 7).

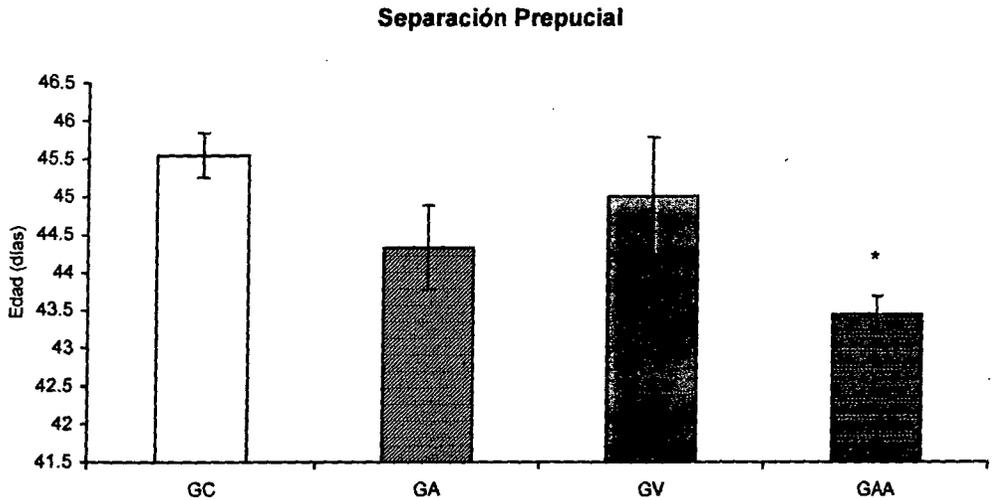


Fig. 7 Edad promedio en que ocurrió la separación prepucial en los sujetos de los diferentes grupos. Los resultados son Media  $\pm$  ES. ANOVA de una vía (entre grupos) y prueba de Duncan \*  $p < 0.02$  significativamente menor respecto a GC y GV

### Espinas peneanas

En la tabla 1 se presentan los resultados del promedio del número de espinas peneanas de dos cortes transversales de la región distal y proximal del pene de cada rata, pertenecientes a los diferentes grupos. Los cortes transversales fueron examinados con microscopio de luz a una amplificación de 40x con el fin de realizar un adecuado análisis cuantitativo.

En términos generales, la constitución del tejido peneano fue muy similar entre los grupos, el grosor de la dermis y epidermis fue homogénea (Fig. 8). La densidad de espinas peneanas fue relativamente mayor en la porción proximal del glande, aunque la diferencia no fue significativa.

Tabla 1. Media  $\pm$  ES del número de espinas peneanas en la porción distal y proximal del pene en los cuatro grupos.

GRUPOS	PORCION PROXIMAL	PORCION DISTAL
GC	243.80 $\pm$ 16.90	174.90 $\pm$ 18.53
GA	234.55 $\pm$ 13.80	156.66 $\pm$ 18.20
GV	166.33 $\pm$ 28.13	181.55 $\pm$ 21.82
GAA	187.62 $\pm$ 26.47	142.25 $\pm$ 27.45

□



Fig. 8 Fotografía tomada de microscopio óptico de un corte transversal de la parte proximal del glande de una rata macho, a 800 aumentos. Obsérvese las tres espinas peneanas que sobresalen a la superficie del glande.

### Medición de peso y tamaño de órganos reproductores

Con el análisis de varianza no se encontraron diferencias entre grupos en el peso seco y húmedo de la próstata, vesículas seminales y testículos extraídos al día 48 postnatal de los sujetos (Tabla 2), ni tampoco hubo diferencias entre grupos en el ancho y largo de los testículos (Tabla 3).

Tabla 2 Media  $\pm$  ES del peso húmedo (PH) y peso seco (PS) (g) de testículos, próstata y vesículas seminales al día 48 postnatal entre los diferentes grupos.

GRUPOS	TESTÍCULOS		PRÓSTATA		VESÍCULAS SEMINALES	
	PS	PH	PS	PH	PS	PH
GC	0.25 $\pm$ 0.01	2.09 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.009	0.10 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.002
GA	0.27 $\pm$ 0.01	1.89 $\pm$ 0.09	0.01 $\pm$ 0.002	0.14 $\pm$ 0.04	0.14 $\pm$ 0.06	0.01 $\pm$ 0.002
GV	0.30 $\pm$ 0.008	2.04 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.003	0.11 $\pm$ 0.01	0.19 $\pm$ 0.07	0.03 $\pm$ 0.01
GAA	0.26 $\pm$ 0.01	1.90 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.002	0.10 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.002

Tabla 3 Media  $\pm$  ER del ancho y largo (en mm) de los testículos al día 48 postnatal entre los diferentes grupos.

GRUPOS	LARGO	ANCHO
GC	18.27 $\pm$ 0.43	10.05 $\pm$ 0.43
GA	17.98 $\pm$ 0.38	9.91 $\pm$ 0.32
GV	17.98 $\pm$ 0.30	10.56 $\pm$ 0.12
GAA	17.17 $\pm$ 0.20	10.09 $\pm$ 0.20

### **Peso corporal**

Los sujetos de los diferentes grupos mostraron un incremento gradual del peso corporal en relación a la edad independientemente del tratamiento, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos

Tabla 4 Media  $\pm$  ES del peso corporal (g) de los sujetos pertenecientes a los diferentes grupos a través de los días, desde el día 22 hasta el día 48 postnatal

GRUPOS	DIAS DE REGISTRO				
	22	30	36	42	48
GC	47.5 $\pm$ 2.2	94.6 $\pm$ 4.7	135.4 $\pm$ 5.6	173.7 $\pm$ 8.6	202.5 $\pm$ 6.6
GA	47.3 $\pm$ 3.2	81.4 $\pm$ 6.1	126.3 $\pm$ 7.7	160.3 $\pm$ 9.7	187.1 $\pm$ 9.7
GV	50.9 $\pm$ 4.5	88.6 $\pm$ 1.2	130.2 $\pm$ 3.7	164.0 $\pm$ 7.6	192.4 $\pm$ 19.5
GAA	52.4 $\pm$ 2.5	100.7 $\pm$ 4.8	134.1 $\pm$ 7.6	164.7 $\pm$ 7.5	184.8 $\pm$ 7.6

### **Volumen de líquidos ingeridos y consumo de alcohol**

El volumen de los diferentes líquidos ingeridos por los sujetos correspondientes a cada grupo, se muestra en la tabla 5. En términos generales, se observa que los sujetos de los 4 grupos presentaron un incremento gradual en el consumo de líquido ingerido conforme avanzaba la edad. Los sujetos del GV mostraron una tendencia a tener un mayor consumo de la solución de agua-azúcar a comparación de los sujetos que sólo consumieron agua o soluciones de alcohol a través de los diferentes días.

Tabla 5. Valor promedio de los líquidos ingeridos (en ml) por los sujetos pertenecientes a los diferentes grupos en los diferentes días de registro (n = 10 en todos los grupos).

GRUPOS	DIAS DE REGISTRO				
	22	30	36	42	48
GC	10.60	30.40	41.40	43.70	54.60
GA	9.80	22.00	33.40	32.00	43.00
GV	25.90	56.90	68.00	66.70	90.70
GAA	10.50	24.50	34.90	40.90	47.90

Respecto al consumo de alcohol, en g/Kg de peso corporal, se encontró que los sujetos tanto del GA como del GAA mostraron un consumo de alcohol similar y no se observan diferencias entre ambos grupos en los diferentes días registrados (tabla 6).

Tabla 6. Valor promedio de OH ingerido (g/ kg de peso) por los sujetos del GA y GAA (n = 10 en ambos grupos).

GRUPOS	DIAS DE REGISTRO				
	22	30	36	42	48
GA	10.00	13.03	12.69	9.56	11.01
GAA	9.69	12.12	12.50	11.97	12.49

## DISCUSION

Este estudio muestra que el consumo crónico de una solución azucarada de alcohol desde el destete hasta la pubertad adelanta el inicio de algunos parámetros indicadores de maduración sexual en la rata macho, tal es el caso de la ocurrencia de EPE y separación prepucial.

Se observó que aunque los sujetos del GAA presentaron dos picos tempranos en la frecuencia de AG, el patrón de desarrollo fue similar al manifestado por el GC, un pico ocurrió entre los 33-35 días y otro entre los 37-39 días de edad en ambos grupos. No obstante la similitud con el GC en la frecuencia de esta conducta, los sujetos del GAA sí mostraron un claro adelanto en la mayor duración del acicalamiento genital a los 29-31 días. Los sujetos del GA sólo mostraron una tendencia de incremento a los 33-35 días de edad. Estos resultados contrastan con los obtenidos en un estudio previo (Hernández-González y Juárez, 2000), en el que el pico de máxima frecuencia y duración de acicalamiento genital de los sujetos control se encontró hasta los 45-47 días de edad y el de los sujetos alcoholizados por el día 35; mientras que en este estudio sólo se detectó un adelanto en el pico de máxima duración en el GAA entre los 29-31 días pero ningún adelanto en el GA.

Los efectos facilitadores más claros de la solución azucarada de alcohol fueron obtenidos en relación a la ocurrencia de las EPE y en la separación prepucial. Se ha descrito que en ratas Wistar, las EPE comienzan a ocurrir desde los 39 días de edad, muestran un incremento gradual conforme avanza la edad y alcanzan los máximos valores a los 47 días de edad (Hernández-González, 2000). En este trabajo, sobre todo los sujetos del GAA mostraron un pico temprano de mayor frecuencia y duración de EPE desde los 39 y 43 días

de edad, en tanto que en el GA se encontró la mayor duración y frecuencia de EPE a los 45 días de edad y en el GC y GV hasta los 47 días de edad. Similarmente, sólo los sujetos del GAA y GA mostraron la separación prepucial más temprano respecto a los otros grupos (a los 43 y 44 días respectivamente), en tanto que en los sujetos del GC y GV la separación prepucial ocurrió un poco más tarde (a los 45.5 días, en promedio). Sachs y Meisel en 1979 y Korenbrot y colaboradores en 1977 reportaron que en ratas Long-Evans, la separación prepucial completa ocurre a los 45 días de edad. Aunque estos resultados fueron realizados en diferentes cepas, nos dan una idea de la edad aproximada a la cual ocurre la separación prepucial en el desarrollo normal de la rata, y nos permite comparar nuestros resultados. Por otro lado, se ha descrito que los machos son incapaces de manifestar respuestas de intromisión y eyaculación antes de que ocurra la separación prepucial (Sachs y Meisel, 1979). En el presente estudio se encontró una concordancia en relación a la ocurrencia de las EPE con la ocurrencia de la separación prepucial en todos los grupos, de tal manera que, los sujetos del GC y GV que presentaron la separación prepucial hasta los 45.5 días de edad, presentaron también los valores máximos de EPE hasta los 47 días de edad, mientras que los sujetos del GAA que experimentaron la separación prepucial más temprana, fueron también los sujetos con mayor frecuencia y duración de EPE a edades más tempranas, por lo que en su conjunto, estos resultados apuntan al hecho de que la mayor ocurrencia de EPE se asocia con una separación prepucial completa más temprana.

Sachs y Meisel en 1979 encontraron que la ocurrencia de la separación prepucial, así como de las intromisiones, eyaculaciones y reflejos genitales ex-cópula no dependía de que se alcanzaran los valores séricos máximos de testosterona (9.2 ng/ml a los 49-50 días de edad), pero sí de que se detectaran al menos valores de 3 ng/ml a nivel sérico, que son los valores mínimos necesarios para mantener la conducta sexual en ratas macho adultas

castradas. En el desarrollo de la rata macho, estos valores séricos de testosterona son detectados desde los 35 a 45 días de edad (Sachs y Meisel, 1979). Ya que tanto el AG como las EPE empiezan a manifestarse y alcanzan sus valores máximos alrededor de estas edades (y no hasta que se presente el pico máximo de T), nuestros resultados podrían estar acordes al reporte de Sachs y Meisel (1979), es decir, es probable que para que los machos desplieguen las conductas de AG y EPE en una edad adecuada del desarrollo sea necesario que en la rata prepúber se alcancen niveles séricos de testosterona apreciables que permitan su ejecución.

En nuestro planteamiento inicial suponíamos que como consecuencia de la inhibición opioide por el alcohol, se adelantaría la secreción de gonadotropinas y por tanto, la secreción de LH y FHS, iniciando la secreción de testosterona testicular más pronto que en los sujetos intactos. Como el peso y tamaño de órganos sexuales secundarios y el desarrollo de espinas peneanas es dependiente de andrógenos, suponíamos que los machos que tomaron soluciones de alcohol presentarían mayor peso de órganos y mayor número de espinas peneanas. No obstante, el alcohol no afectó estos parámetros morfológicos, por lo tanto, estos hechos nos indican que si bien el alcohol no ejerció un efecto facilitador sobre el desarrollo de los órganos genitales y número de espinas peneanas, tampoco ejerció un efecto adverso sobre tales parámetros, como ha sido reportado (Symons y Marks, 1975; Chapin y cols., 1980; Cicero, 1981, 1982; Ching y cols., 1988; Cicero y cols., 1990). Existen en contraste, reportes en los que se sugiere que el alcohol no tiene efectos tan drásticos en los niveles hormonales de ratas prepúberes, por ejemplo, Anderson y colaboradores (1987) mostraron que el consumo crónico de alcohol en ratones prepúberes no afecta la estereoidogénesis testicular; en otros estudios se ha descrito que las ratas jóvenes pueden ser menos sensibles a la testosterona (Södersten y cols., 1977) y también se

ha mostrado en ratones prepúberes que la producción de testosterona a nivel testicular no es disminuida por el alcohol. Por lo tanto, si el alcohol no ejerce efectos tan drásticos en esta etapa del desarrollo, entonces esto explicaría el no efecto del alcohol sobre éstos parámetros morfológicos.

En este trabajo no se midieron niveles hormonales, sin embargo, ya que se ha descrito que el peso y tamaño de los diferentes órganos sexuales es dependiente de andrógenos, si en este experimento no encontramos diferencias en tales parámetros entre los diferentes grupos, es probable que: el alcohol no afectó la secreción de hormonas a nivel gonadal y por lo tanto, no repercutió en el desarrollo gonadal, o bien sus efectos fueron tan sutiles que no se hicieron evidentes por la gran variabilidad entre sujetos.

En la rata macho normal los niveles de testosterona se van incrementando conforme se va alcanzando la pubertad, es probable también que el incremento en peso y tamaño de los órganos así como el desarrollo de las espinas peneanas sea gradual. Ya que a la fecha no existen estudios sistemáticos que hayan evaluado el desarrollo de estos parámetros conforme avanza la edad en machos prepúberes, podríamos tan solo suponer que si realmente ocurriera una secreción temprana de LH y FSH como resultado de la inhibición opioide por el alcohol, se daría un adelanto de la secreción de testosterona testicular pero tal vez no en niveles muy altos, de manera que el desarrollo en peso y tamaño de los órganos y número de espinas peneanas no alcance a ser tan evidente en los sujetos alcoholizados. En base a lo anterior, sería necesario hacer una medición sistemática de estos parámetros a través de los días a partir del inicio del consumo del alcohol, con el fin de averiguar si hay diferencias en el patrón de desarrollo de estos órganos entre los sujetos control y alcoholizados.

Otra posible explicación a la falta de efecto del alcohol sobre la anatomía de los órganos sexuales es considerar que el AG ejerce efectos a largo término en el desarrollo de tales órganos. El AG se ha relacionado con el crecimiento de glándulas prostáticas y vesículas seminales en ratas jóvenes, de manera que los machos promueven su efectividad para la reproducción por autoestimulación del AG (Moore y Rogers, 1984), asimismo, se ha reportado que ratas macho que reciben menos lamido anogenital por parte de sus madres cuando pequeños, desarrollan vesículas seminales de menor peso que los machos estimulados adecuadamente. En este estudio, se encontró que la gran mayoría de EPE registradas fueron precedidas por trenes de AG. Aun cuando los sujetos del GAA mostraron sólo un adelanto en la duración del AG, los sujetos de éste grupo sí mostraron un claro adelanto en la frecuencia y duración de EPE. Ambas conductas juegan un importante papel en la autoestimulación genital del macho que a largo término potencia la eficacia sexual (Moore y Rogers, 1984; Hernández-González, 2000) por tanto, es probable que la reducción en el peso y tamaño de los órganos reproductores que se ha reportado por efecto del alcohol en otros trabajos, en los sujetos de nuestro estudio este efecto haya sido impedido por la mayor autoestimulación genital que se prodigaron los machos alcoholizados durante el desarrollo.

Si realmente el alcohol no ejerce un efecto tan drástico sobre la liberación de hormonas a nivel gonadal en esta etapa del desarrollo, entonces es posible pensar que el alcohol ejerza su efecto a nivel de las estructuras cerebrales relacionadas con la motivación y/o la ejecución sexual, de tal manera que sólo los parámetros conductuales (acicalamiento genital y erecciones penianas) mostraron más claramente los efectos de esta sustancia. Varios estudios han descrito que durante este periodo ocurren cambios drásticos en regiones cerebrales específicas, incluyendo la formación de conexiones adicionales entre

células nerviosas así como la pérdida de conexiones ya existentes entre neuronas de una misma estructura o entre neuronas de diferentes estructuras (Wray y Hoffman, 1986) por lo que se ha descrito que numerosos factores (nutricionales, sociales o farmacológicos) podrían alterar fácilmente el acelerado patrón de conexiones que se está estableciendo en esta etapa alrededor de la pubertad.

Uno de los aspectos que más llama la atención en el presente trabajo, es que los sujetos del GAA fueron los que manifestaron el mayor efecto facilitador del alcohol sobre algunos parámetros relacionados con la maduración sexual, esto es, el adelanto en la ocurrencia de AG, EPE y separación prepubertal respecto al GA, en el cual esperábamos al menos un comportamiento similar al del GAA. El tratar de explicar estas diferencias entre el GAA y el GA resulta bastante difícil, sin embargo, pudiéramos considerar una posibilidad. Existen varios reportes en la literatura de que la ejecución de actos hedónicos o placenteros de diversas conductas motivadas (como la ingesta, la bebida, la conducta sexual y el consumo de drogas de abuso) se asocian con un incremento en la concentración extracelular de dopamina (DA) en varias estructuras cerebrales, sobre todo en el núcleo accumbens, el área tegmental ventral (ATV) y la amígdala (Mogenson y cols., 1980; Blackburn y cols., 1987; 1989; 1992; Schultz y cols., 1997; Schultz, 1998; Berridge y Robinson, 1998).

Por lo tanto, una posible hipótesis aunque especulativa, sería pensar que si por el alcohol se provocara una elevación de los niveles de DA en esta etapa crítica del desarrollo, esta DA actuaría de determinada manera sobre las estructuras cerebrales incrementando la excitabilidad de los circuitos neurales que controlan la ejecución o la motivación sexual, lo cual induciría la ejecución temprana de conductas relacionadas con la conducta sexual, esto es, el AG y las EPE.

Por otro lado, se ha descrito también que tanto la ingesta de sustancias agradables (Kiyatkin, 1994) como el alcohol, independientemente de la vía de administración provocan incrementos considerables en los niveles de DA (Carlsson y cols., 1973; Bustos y Roth, 1976; Karoum y cols., 1976; Di Chiara e Imperato, 1988; Khatib y cols., 1988; Salamone 1994 y 1996; Robbins y Everitt, 1996). La DA es uno de los neurotransmisores que más se ha implicado en los procesos motivacionales y de reforzamiento conductual (Mogenson y cols., 1980; Blackburn y cols., 1987, 1989 y 1992; Schultz y cols., 1997; Schultz, 1998; Berridge y Robinson, 1998). Los sujetos del GAA consumieron una solución azucarada de alcohol, por lo que es probable que la liberación de DA relacionada con el consumo de estas sustancias (azúcar y alcohol) tenga un efecto combinado que resulta más eficiente para activar las estructuras cerebrales relacionadas con la motivación y ejecución sexual, lo cual, como mencionamos anteriormente, tal vez se traduzca en una manifestación más temprana del AG y de las EPE.

El hecho de que los sujetos del GV (agua y azúcar) no mostraron ningún adelanto evidente en la ocurrencia de estos parámetros y los del GA (agua y alcohol), tan sólo mostraron una tendencia a mostrar un adelanto en la ocurrencia de AG y EPE, podría sugerir que la liberación DA asociada con cada una de estas sustancias por separado no fue suficiente para facilitar tales parámetros y que, al combinarlos en la solución azucarada de alcohol, de alguna manera ejercen un efecto más eficiente a nivel neural que se traduce sobre todo en la ocurrencia temprana de los parámetros conductuales. Esta sugerencia es apoyada por estudios en los cuales se ha mostrado que la administración combinada de diferentes drogas de abuso, como el alcohol y la nicotina, resulta en un efecto aditivo de la liberación DA, que a su vez se traduce en un efecto recompensante más evidente (Tizabi y cols., 2002), así como por estudios en los que se muestra que el consumo de ciertas drogas

de abuso potencian la efectividad de otros eventos recompensantes, por ejemplo, las anfetaminas y opiáceos facilitan la conducta de ingesta (Blundell y Latham, 1980; Liebowitz y Hor, 1982; Jenck y cols., 1986; Colle y Wise, 1988), además de facilitar la conducta sexual, entre otros (Mitchell y Stewart, 1990).

Es importante mencionar que aparte de la DA, varios neurotransmisores más han sido implicados en la regulación y modulación de los efectos implicados en la ingesta del alcohol así como en la conducta sexual (Koob, 1992; Robbins y Everitt, 1996), por tanto, debemos considerar también la posible afectación por el alcohol de otros sistemas de neurotransmisión en esta etapa crítica del desarrollo, que en su conjunto, pudieran resultar en la facilitación de la motivación o ejecución sexual.

Como en toda investigación, quedan muchos aspectos por estudiar para poder fundamentar si realmente el alcohol en esta etapa crítica del desarrollo ejerce un efecto facilitador sobre la conducta sexual de la rata macho, sin embargo, ya que estos resultados muestran un efecto facilitador sólo sobre ciertos índices de maduración sexual (EPE, separación prepucial) y no afecta drásticamente la anatomía y morfología de los órganos genitales, en su conjunto permiten contemplar la posibilidad de que el alcohol en esta etapa crítica del desarrollo, ejerza efectos facilitadores tal vez más a nivel central, lo cual probablemente resultaría en una facilitación de la ejecución de conductas relacionadas con la maduración sexual y con la propia interacción sexual durante la edad adulta. Para corroborar esta sugerencia, es necesario hacer una medición sistemática de la morfología de los órganos genitales a través de los días a partir del inicio del consumo del alcohol y recurrir a otras metodologías, como hacer la medición temprana de niveles hormonales en esta etapa del desarrollo durante la ingesta de alcohol, así como determinar si el alcohol

afecta la población neuronal y conexiones sinápticas entre neuronas que constituyen a las estructuras neurales implicadas en la motivación y ejecución sexual.

## CONCLUSIONES

El consumo crónico de una solución azucarada de alcohol, desde el destete hasta la pubertad, provocó un adelanto en el pico de mayor frecuencia y duración de EPE, así como una ocurrencia temprana de la separación prepucial.

El consumo de alcohol no ejerció ningún efecto sobre el peso y tamaño de las vesículas seminales, próstata y testículos, ni tampoco afectó el número de espinas peneanas.

Ya que la solución azucarada sólo adelantó la ocurrencia de dos parámetros relacionados con la maduración sexual (EPE y separación prepucial), es probable que ejerza un efecto aditivo a nivel de estructuras cerebrales relacionadas con la motivación y ejecución sexual.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abel E.L., Moore C. 1987 Effects of paternal alcohol consumption in mice. *Alcoholism Clin Exp Res* 11:533-536.
- Adams N, Shihabi Z.K., Blizard D.A. 1990 Ethanol preference in the Harrington derivation of the Maudsley reactive and non-reactive strains. *Alcoholism Clin Exp Res* 15: 170-174.
- Anderson R.A., Furby Jr., Oswald J.E., Zaneveld D. 1981 Teratological evaluation of mouse fetuses after paternal alcohol ingestion. *Neurobehav Toxicol Teratol* 3:117-120.
- Anderson Jr. R., Willis B., Phillips J., Oswald C., Zaneveld L. 1987 Delayed pubertal development of the male reproductive tract associated with chronic ethanol ingestion. *Biochem Pharmacol* 36:2157-2167.
- Argiolas A., Melis M.R., Gressa G.L. 1988 Yawning and penile erection: central dopamine oxytocin-adrenocorticotropin connection. *Ann NY Acad Sci* 525:330-337.
- Aronson L.P., Cooper M.L. 1967 Penile spines of the domestic cat: their endocrine-behavior relations. *Anat Rec* 157:71-78.
- Barron S., Kelly S.J., Riley E.P. 1991 Neonatal alcohol exposure alters suckling behavior in neonatal rat pups. *Pharmacol Biochem Behav* 39:423-427.
- Baumgardner D.J., Dewsbury D.A. 1980 Pseudopregnancy in female rats: effects of hormonal manipulations of the male. *Physiol Behav* 24:693-697.
- Beach F.A., Nucci L.P. 1970 Long-term effects of testosterone phenylacetate on sexual morphology and behavior in castrated male rats. *Horm Behav* 1:223-234.
- Benson G. S. 1988 Male sexual function: erection, emission, and ejaculation. En: Knobil E.M y Neill J. (ed) *The Physiology of reproduction*. Raven Press, Ltd., New York pp.1121-1136.
- Bermant G., Davidson J.M. 1974 Biological bases of sexual behavior. *Physiol Behav* 24:685-692
- Bermant G. 1965 Rat sexual behavior: photographic analysis of the intromission response. *Psychon Sci* 2:65-66.
- Berridge K.C., Robinson T.E. 1998 What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 28:309-369.
- Blackburn J.R., Phillips A.G., Fibiger H.C. 1987 Dopamine and preparatory behavior : I Effects of pimozone. *Behav Neurosci* 101:352-360.

- Blackburn J.R., Phillips A.G., Jakubovic A., Fibiger H.C. 1989 Dopamine and preparatory behavior: II A neurochemical analysis. *Behav Neurosci* 103:15-23.
- Blackburn J.R., Pfaus J.G., Phillips A.G. 1992 Dopamine functions in appetitive and defensive behaviors. *Prog Neurobiol* 39:247-279.
- Blundell J.E., Latham C.J. 1980 Characterization of adjustments to the structure of feeding behavior following pharmacological treatment: effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and methergoline. *Pharmacol Biochem Behav* 12:717-722.
- Bo J.W., Krueger A.W., Rudeen K.P., Symmesn K.S. 1982 Ethanol-induced alterations in the morphology and functions of the rat ovary. *Anat Rec* 202:255-260.
- Brisman B., Bergman B. 1998 The significance of alcohol for violence and accidents. *Alcoholism. Clin Exp Res* 22(7):299-306.
- Bustos G., Roth R.H. 1976 Effect of acute ethanol treatment on transmitter synthesis and metabolism in central dopaminergic neurons *J Pharmacol* 28:580-581.
- Carlsson A., Magnusson T., Svensson T.H., Waldeck B. 1973 Effect of ethanol on the metabolism of brain catecholamines. *Psychopharmacology* 30:27-36.
- Cicero T.J. 1990 Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny *J. Pharmacol Exp Ther* 255:707-715.
- Cicero T.J. 1981 Neuroendocrinological effects of alcohol. *Annu Rev Med* 123-142.
- Cicero T.J. 1982 Alcohol induced deficits in the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis in the male. *Alcoholism Clin Exp Res* 6:207-215.
- Cicero T. J., Adams M. L., O'Connor L., Nock B., Meyer E. R., Wozniak D. 1990 Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny. *J Pharmacol Exp Ther* 255: 707-715.
- Clegg E.J. 1960 The age at which male rat become fertile *J Reprod Fertil* 1:119-120.
- Colle L.M., Wise R.A. 1988 Concurrent facilitory and inhibitory effects of amphetamine on stimulation-induced eating. *Brain Res* 459:356-360.
- Cooper D.C. 2002 The significance of action potential bursting in the brain reward circuit. *Neurochem Int* 41:333-340.
- Creighton J.T. , Rudeen P.K. 1991 Prenatal ethanol exposure and opiate influence on puberty in the female rat. *Alcohol* 8:187-191.

- Chapin R.E., Breese G.R., Mueller R.A. 1980 Possible mechanisms of reduction of plasma luteinizing hormone by ethanol. *J Pharmac Exp Ther* 212(1):6-10.
- Chemes H.E., Rivarola M.A., Bergada C. 1976 Effect of HCG on the interstitial cells and androgen production in the immature rat testis. *J Biol Chem* 249:4189-4195.
- Ching M., Valenca M., Negro-Vilar A. 1988 Acute ethanol treatment lowers hypophyseal portal plasma luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and systemic plasma LH levels in orchidectomized rats. *Brain Res* 443:325-328.
- Damsma G., Pfau J.G., Wenkstern D., Philips A.G., Fibiger H.C. 1992 Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: Comparison with novelty and locomotion. *Behav Neurosci* 106:181-191.
- Davidson J.M., Stefanick M.L., Sachs B.D., Smith E.R. 1978 Role of androgen in sexual reflexes of the male rat. *Physiol Behav* 8:141-146.
- Debeljuk L., Arimura A., Schally A. 1972 Studies on the pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in intact rats of different ages. *Endocrinology* 90:585-588.
- Dellu F., Piazza P.V., Mayo W. 1997 Novelty seeking in rats- biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking train in man. *Neuropsychobiology* 34:136-145.
- Dess W.L., Skelley C.W. 1990 Effects of ethanol during the onset of female puberty. *Neuroendocrinology* 51:64-69.
- Dewsbury D.A. 1979 Description of sexual behavior in research on hormone-behavior interactions. En: Beyer C. (ed.), *Endocrine control of sexual behavior*. Raven Press, New York, pp 3-33.
- Dewsbury D.A. 1981 On the function of the multiple-intromission, multiple-eyaculation copulatory patterns of rodents. *Bull Psych Soc* 18:221-223.
- Di Chiara G. 1997 Alcohol and dopamine. *Alcohol, Health & Res World* 21(2):108-114.
- Di Chiara G., Imperato A. 1985 Ethanol preferentially stimulates dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 115:131-132.
- Di Chiara G., Imperato A. 1988 Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 85:5274-5278.
- Döhler K.D., Wuttke W. 1975 Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin, and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. *Endocrinology* 97: 898-907.

- Eguibar J.R., Moyaho M., Romero M. 2002 Conducta de acicalamiento. En: Escobar Briones C., Aguilar R.A. Motivación y conducta: sus bases biológicas Manual Moderno, México pp. 237-247.
- Ehlers C.L., Slawewski C.J. 2000 Effects of chronic ethanol exposure on sleep in rats Alcohol 20:173-179.
- Eibergen R.D. Caggiula A.R. 1973 Ventral midbrain involvement in copulatory behavior of the male rat. Physiol Behav 44:803-880.
- Everitt B.J., Stacey P. 1987 Studies of instrumental behavior with sexual reinforcement in male rats (*Rattus norvegicus*): II. Effects of preoptic area lesions, castration and testosterone. J Comp Psychol 101:407-419.
- Feder H.H. 1971 The comparative actions of testosterone and 5 $\alpha$ -androstano-17 $\beta$ -ol-3-one propionate on the reproductive behavior, physiology, and morphology of male rats. J Endocrinol 51:241-252.
- Fiorino D.F., Philips A.G. 1999 Facilitation of sexual behavior and enhanced dopamine efflux in the nucleus accumbens of male rats after d-amphetamine-induced behavioral sensitization. J Neurosci 19:456-463.
- Fumero B., Fernández-Vera J.R., González-Mora J.L., Mas M. 1994 Changes in monoamine turnover in forebrain areas associated with masculine sexual behavior: A microdialysis study. Brain Res 662:233-239.
- Gavaler, J.S., Van-Thiel D.H. 1992 The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women: relationship to the literature. Alcoholism Clin Exp Res 16:87-92.
- Gessa G.L., Muntoni F., Collu M., Vargiu L., Mereu G. 1985 Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. Brain Res 348:201-203.
- Grota L.J. 1971 Effects of age and experience on plasma testosterone. Neuroendocrinology 8:136-143.
- Harris V.S., Sachs B.D. 1975 Copulatory behavior in male rats following amygdaloid lesions. Brain Res 86:514-518.
- Hart B.L. 1967 Testosterone regulation of sexual reflexes in spinal male rats Science 155:1283-1284.
- Hart B.L. 1968 Sexual reflexes and mating behavior in the male rat. J Comp Physiol Psychol 65:453-460.
- Hart B.L. 1983 Role of testosterone secretion and penile reflexes in sexual behavior and sperm competition in male rats: a theoretical contribution. Physiol Behav 31:823-827.

- Hart B.L., Leedy M.G. 1985 Neurological bases of male sexual behavior. En: Adler N., Pfaff D., Goy R.W. (ed) Handbook of behavioral neurobiology; Reproduction. Plenum Press, New York, pp. 373-422.
- Hart B.L., Kitchell R.L. 1966 Penile erection and contraction of penile muscles in the spinal and intact dog. *Am J Physiol* 210:257-262.
- Heaton J.P.W., Varrin S. 1991 The impact of alcohol ingestion on erections in rats as measured by a novel bio-assay. *J Urol* 145: 192-194.
- Hendricks S., Blake C.A. 1981 Plasma prolactin and progesterone responses to mating are altered in aged rats. *J Endocrinol* 90:179-191.
- Hernández-González M. 2000 Prepubertal genital grooming and penile erection to sexual behavior of rats. *Physiol Behav* 71:51-56.
- Hernández-González M., Juárez J. 2000 Alcohol before puberty produces an advance in the onset of sexual behavior in male rats. *Alcohol* 21: 133-140.
- Hilakivi C.L., Dess W.L. 1991 Ethanol inhibits luteinizing hormone releasing hormone release from the median eminence of prepubertal female rats in vitro: investigation of its actions on norepinephrine and prostaglandin-E2. *Endocrinology* 128:1404-1408.
- Hill S.Y., Reyes R.B., Kupfer D.J. 1982 Alteration of ethanol-induced sleep latency by physostigmine in animals. *Substance and alcohol actions/misuse* 3:101-105.
- Holmgren B. Urbá-Holmgren R., Trucios N., Zermefio M., Eguibar J.R. 1985 Association of spontaneous and dopaminergic-induced yawning and penile erections in the rat. *Physiol Behav* 22:31-35.
- Hooper E.T. 1961 The glands penis in Proechimys and other caviomorph rodents. *Occas Pap Mus Zool Univ Mich* 623:1-18.
- Horio T., Shimura T., Hanada M., Shimokochi M. 1986 Multiple unit activities recorded from the medial preoptic area during copulatory behavior in freely moving male rats. *Neurosci Res* 3:311-320.
- Huhtaniemi I.T., Nozu K., Warren D.W., Dufau M.L., Catt K.J. 1982 Acquisition of regulatory mechanisms for gonadotropin receptors and steroidogenesis in the maturing rat testis. *Endocrinology* 111:1711-1720.
- Hull E.M., Eaton R.C., Markowsky V.P., Moses J., Lumley L.A., Loucks J.A. 1992 Opposite influence of medial preoptic D1 and D2 receptors on genital reflexes-implications for copulation. *Life Sci* 51:1705-1713.
- Imperato A., Di Chiara G. 1986 Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 239:219-228.

- Inano H., Iamaoki B.I. 1966 Bioconversion of steroids in immature rat tests in vitro. *Endocrinology* 79:579-590.
- Jenck F.A., Gratton, Wise R.A. 1986 Oposite effects of ventral tegmental and periaqueductal gray morphine injections on lateral hypothalamic stimulation-induced feeding. *Brain Res* 399:24-32.
- Jones B.M., Jones M.K. 1976 Alcohol effects in women during the menstrual cycle. *Alcohol Problems in women and children* New York .
- Juárez J., Barrios De Tomasi E. 1999 Sex differences in alcohol drinking patterns during forced and voluntary consumption in rats. *Alcohol Intern Biom J* 19:15-22.
- Juárez J., Barrios De Tomasi E., Vázquez C. 2000 Alcohol treatment during lactation produces an advance in the onset of puberty in female rats. *Alcohol* 21:181-185.
- Kalivas P.W., Churchill L., Klitenick M.A. 1993 The circuitry mediating the translation of motivational stimuli into adaptive motor responses. En: Kalivas P.W. y Barnes C.D. (ed). *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 237-287.
- Karoum F., Wyatt R.J., Majchrowicz E. 1976 Brain concentrations of biogenic amine metabolites in acutely treated and ethanol-dependent rats. *Br J Pharmacol* 56:403-411.
- Kelly S.J., Day N., Streissguth A.P. 2000 Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol* 22:143-149.
- Ketelslegers J.M., Hetzel W.D., Sherins R.J., Catt K.J. 1978 Developmental changes in testicular gonadotropin receptors: plasma and testosterone in the rat. *Endocrinology* 103:212-222.
- Khatib S.A., Murphy J.M, McBride W.J. 1988 Biochemical evidence for activation of specific monoamine pathways by ethanol. *Alcohol* 5:295-299.
- Kiianmaa K., Hyytiä P., Samson H.H., Engel J.A., Svensson L., Söderpalm B., Larsson A., Colombo G., Vacca G., Finn D.A., Bachtell R.K., Ryabinin A.A.E. 2003 New neural networks involved in ethanol reinforcement. *Alcoholism Clin Exp Res* 27(2):209-219.
- Kiyatkin E.A. 1994 Changes in dopamine-dependent electrochemical signal in the nucleus accumbens associated with repeated cocaine injections in rats. *Brain Res* 642:228-236.
- Koob G.F. 1992 Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann NY Acad Sci* 654:171-191.
- Koob G.F., Thatcher-Britton F.E., Roberts D.C.S., Bloom F.E. 1984 Destruction of the locus coeruleus of the dorsal NE bundle does not alter the release of punished responding by ethanol and chlordiazepoxide. *Physiol Behav* 33:479-485.

- Korenbrodt C.C., Huhtaniemi I.T., Weiner R.I. 1977. Preputial separation as an external sign of pubertal. *Biol Reprod* 17:298-303.
- Kurtz R.G., Adler N.T. 1973 Electrophysiological correlates of copulatory behavior in the male rat. *J Comp Physiol* 84:225-239.
- Lamb J.C. 1988 Fundamentals of male reproductive toxicology testing. En: Lamb J.C., Foster M.D. (ed) *Physiology and Toxicology of male reproduction*. Academic Press, New York. pp. 137-153.
- Larsson K. 1962 Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablations I. Effects of lesions in the dorsolateral and the median cortex. *J Exp Zool* 152:167-176.
- Larsson K. 1964 Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablations II. Effects of lesions in the frontal lobes compared to lesions in the posterior half of the hemispheres. *J. Exp Zool* 155:203-214.
- Larsson K. 1979 Features of the neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior. En: C. Beyer (ed.), *Endocrine control of sexual behavior* New York, Raven Press, pp 77-163.
- Liebowitz S.F., Hor L. 1982 Endorphinergic and  $\alpha$ -noradrenergic systems in the paraventricular nucleus: effects on eating behavior. *Peptides* 3:421-428.
- López H.H., Ettenberg A. 2001 Dopamine antagonism attenuates the unconditioned incentive value of estrous female cues. *Pharmacol Biochem Behav* 68:411-416.
- Lyons W.R., Berlin I., Friedlander S. 1942 Cornification of balano-preputial epithelium in normal rats in castrated rats treated with testosterone propionate. *Endocrinology* 31:659-663.
- Marson L., McKenna K.E. 1990 The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Res* 515:303-308.
- McGill T.E. 1970 Induction of luteal activity in female house mice. *Horm Behav* 1:211-222.
- McIntosh T.K., Barfield R.J., Thomas D. 1984 Electrophysiological and ultrasonic correlates of reproductive behavior in the male rat. *Behav Neurosci* 98:1100-1103.
- Meisel R.I., Sachs B. 1994 The physiology of male sexual behavior. En: Knobil E.M. y Nelly J.D. (ed). *The physiology of reproduction* Raven Press, Ltd., New York 2da edición pp. 3-105.
- Meyer L.S., Riley E.P. 1986 Social play in juvenile rats prenatally exposed to alcohol. *Teratology* 34:1-7.

- Milligan S.R. 1979 The copulatory pattern of the bank vole (*Clethrionomys glareolus*) and speculation on the role of penile spines. *J Zool* 188:279-283.
- Mitchell J.B., Stewart J. 1990 Facilitation of sexual behavior in the male rat associated with intra-VTA injections of opiates. *Pharmacol Biochem Behav* 12:717-722.
- Mogenson G.J., Jones D.L., Yim C.Y. 1980 From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 14:69-97.
- Moger W.H. 1977 Serum 5 $\alpha$ -Androstane-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -Diol, Androsterone, and testosterone concentrations in the male rat. Influence of age and gonadotropin stimulation. *Endocrinology* 100:1027-1032.
- Moore C. L. 1984 Maternal contributions to the development of masculine sexual behavior in laboratory rats. *Dev Psychobiol* 17:243-53.
- Moore C. L. 1986a A hormonal basis for sex differences in the self-grooming of rats. *Horm Behav* 20:155-165.
- Moore C. L. 1986b Sex differences in self-grooming of rats: effects of gonadal hormones and context. *Physiol Behavior* 36:451-455.
- Moore C.L. 1988 Maternal and self-grooming in Norway rats. Mechanisms and consequences of dissociable components. *Ann NY Acad Sci* 525:425-427.
- Moore C.L. 1992 The role of maternal stimulation in the development of sexual behavior and its neural basis. *Ann NY Acad Sci* 662:160-177.
- Moore C.L., Rogers S.A. 1984 Contribution of self-grooming to onset the puberty in male rats. *Dev Psychobiol* 17:243-253.
- Moore C.L., Chadwick-Dias A. 1986 Behavioral response of infant rats to maternal licking: variations with age and sex. *Dev Psychobiol* 19:427-438.
- Mosig D.W., Dewsbury D.A. 1970 Plug fate in the copulatory behavior of rats. *Psychonomic Sci* 20:315-316.
- Odell W.D., Swerdloff R.S., Jacobs H.S., Hecox M.A. 1973 FSH induction of sensitivity to LH: One cause of sexual maturation in the male rat. *Endocrinology* 92:160-165.
- Odell W.D., Swerdloff R.S. 1976 Etiologies of sexual maturation: a model system based on the sexually maturing rat. *Recent Prog Horm Res* 32:245-288.
- O'Hanlon J. K., Sachs B. D. 1986 Fertility of mating in rats (*Rattus norvegicus*): contributions of androgen-dependent morphology and actions of the penis. *J Comp Psychol* 100:178-187.

- Ojeda S.R., Andrews W.W., Advis J.P., Smith-White S. 1980a Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocr Rev* 1:228-257.
- Ojeda S.R., Smith S.S., Urbanski H.F., Aguado L.I. 1980b The onset of female puberty. *Endocr Rev* 1:228-257.
- Ojeda S.R., Urbanski H.F. 1994 Puberty in the rat. En: Knobil E.M. y Neill J. (ed) *The Physiology of reproduction*. Raven Press, Ltd., New York. 2da edición pp: 363-397.
- Oomura Y., Yoshimatsu H., Aou S. 1983 Medial preoptic and hypothalamic neuronal morphology. I Medullary nuclei. *J Hirnforsch* 26:187-226.
- Paredes R., Highland L., Karam P. 1993 Socio-sexual behavior in male rats after lesions of the medial preoptic area: evidence for reduced sexual motivation. *Brain Res* 618:271-276.
- Pfaus J.G., Damsma G., Nomikos G.G., Wenkstern D.G., Blaha C.D., Philips A.G., Fibiger H.C. 1990 Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Res* 530:345-348.
- Pfaus J.G., Pineda J.P. 1989 Alcohol inhibits and desinhibits sexual behavior in the male rat. *Psychobiology* 17:195-201.
- Phoenix C.H., Copenhaver K.H., Brenner R.M. 1976 Scanning electron microscopy of penile papillae in intact and castrated rats. *Horm Behav* 7:217-227.
- Piacsek B.E., Goodspeed M.P. 1978 Maturation of the pituitary-gonadal system in the male rat. *Reprod Fertil* 52:29-35.
- Pleim E.T., Matochik J.A., Barfield R.J., Auerbach S.B. 1990 Correlation of dopamine release in the nucleus accumbens with masculine sexual behavior in rats. *Brain Res* 524:160-163.
- Ramirez V.D. 1973 Endocrinology of puberty. En: Greep RO, Astwood EB, (ed), *Handbook of Physiology*, Vol II Sec 7. Washington: American Physiological Society: 1-28.
- Resko J.A., Feder H.H., Goy R.W. 1968 Androgen concentrations in plasma and testis of developing rats *J Endocrinol* 40:485-491.
- Robbins T.W., Everitt B.J. 1996 Neurobehavioral mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6:228-236
- Rodgers C.H., Alheid G. 1972 Relationship of sexual behavior and castration to tumescence in the male rat. *Physiol Behav* 9:581-584.
- Royalty J. 1990 Effects of prenatal ethanol exposure on juvenile play-fighting and postpubertal aggression in rats. *Psychol Rep* 66:551-560.

- Russo J., Sacerdote F.L. 1971 Ultrastructural changes induced by HCG in the Leydig cell of the adult mouse testis. *Z. Zellforsch Mikroskop Anat* 112:363-370.
- Sachs B.D. 1982 Role of striated penile muscles in penile reflexes, copulation, and induction of pregnancy in the rat. *J Reprod Fertil* 66:433-443.
- Sachs B.D. 1983 Potency and fertility: hormonal and mechanical causes and effects of penile anctions in rats. En: J. Balthazart, E. Pröve & Gilles R. (ed), *Hormones and behavior in higher vertebrates* Berlin; Springer, pp 86-110.
- Sachs B.D. 1988 The development of grooming and its expression in adult animals. *Ann NY Acad Sci* 525:1-17.
- Sachs B.D., Barfield R.J. 1976 Functional analysis of masculine copulatory behavior in the rat. *Adv Study Behav.* 7:91-154.
- Sachs B.D., Clark J.T., Molloy S.G., Bitran D., and Holmes M. 1988 Relation of autogrooming to sexual behavior in male rats. *Physiol Behav* 43:637-643.
- Sachs B.D., Garinello L.D. 1978 Interaction between penile reflexes and copulation in male rats. *J. Comp Physiol Psychol* 92:759-767.
- Sachs B.D., Garinello L.D. 1980 Hypothetical spinal pacemaker regulating penile reflexes in rats: Evidence from transection of spinal cord and dorsal penile nerves. *J Comp Physiol* 94:530-535.
- Sachs B.D., Glater G.B., O'Hanlon J.K. 1984 Morphology of the erect glands penis in rats under various gonadal hormone conditions. *Anat Rec* 210:45-52.
- Sachs B. D., Meisel R. L. 1979 Pubertal development of penile reflexes and copulation in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 4:287-296.
- Salamone J.D. 1994 The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav Brain Res* 61:117-133.
- Salamone J.D. 1996 The behavioral neurochemistry of motivation: methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J Neurosci Methods* 64:137-149.
- Schultz W. 1998 Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1-27.
- Schultz W., Dayan P., Montague P.R. 1997 A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275:1593-1599.
- Scott M.P., Ettenberg A., Olster D.H. 1994 Effects of alcohol on the sexual motivation of the male rat. *Pharmacol Biochem Behav* 48:929-934.

- Shimura T., Shimokochi M. 1990 Involvement of the lateral mesencephalic tegmentum in copulatory behavior of male rats: Neuron activity in freely moving animals. *Neurosci Res* 9:173-183.
- Shimura T., Yamamoto T., Shimokochi M. 1994 The medial preoptic area is involved in both sexual arousal and performance in male rats: re-evaluation of neuron activity in freely moving animals. *Brain Res* 640:215-222.
- Sirinathsingji D.J.S., Motta M., Martini L. 1985 Induction of precocious puberty in the female rat after chronic naloxone administration during neonatal period: the opiate "brake" on prepubertal gonadotrophin secretion. *J Endocrinol* 104:299-307.
- Södersten W.M., Damassa D.A., Smith E.R. 1977 Sexual behavior in developing male rats. *Horm Behav* 18:760-761.
- Steinberger E. 1971 Hormonal control of mammalian spermatogenesis. *Physiol Rev* 51:1-22.
- Swanson L.W., Mogenson G.J., Simerly R.B. Wu M. 1987 Anatomical and electrophysiological evidence for a projection from the medial preoptic area to the "mesencephalic locomotor regions" in the rat. *Brain Res* 405:108-122.
- Symons M.A., Marks V. 1975 The effects of alcohol on weight gain and the hypothalamic-pituitary-gonadotrophin axis in the maturing male rat. *Biochem Pharmacol* 24:955-958.
- Taylor G.T., Komiotowski D., Weiss J., 1983a Light and scanning electron microscopic study of testosterone-restored penile papillae in castrated rats. *Anatom Rec* 205:277-286.
- Taylor G.T., Weiss J., Komitowski D. 1983b Reproductive physiology and penile papillae morphology of rats after sexual experience. *J Endocrinol* 98:155-163.
- Terkel L., Swyer O.H. 1978 Male copulatory behavior triggers nightly prolactin surges resulting in successful pregnancy in rats. *Horm Behav* 11:304-309.
- Tizabi Y., Copeland R.L., Louis V.A. Jr. Taylor R.E. 2002 Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. *Alcoholism Clin Exp Res* 26(3):304-399.
- Van-Thiel D.H., Galaver J.S. 1990 Endocrine consequences of alcohol abuse. *Alcohol* 25:238-240.
- Wallach S.J.R., Hart B.L. 1983 The role of the striated penile muscles of the male rat in seminal plug dislodgement and deposition. *Physiol Behav* 31:815-821.
- Willis B.R., Anderson R.A., Oswald C. Zanevel L.J. 1983 Ethanol of exposure. *J Pharmacol Exp Ther* 225:470-47.

Wray S., Hoffman G. 1986 Postnatal morphological changes in rat LHRH neurons correlated with sexual maturation. *Neuroendocrinology* 43:93-97.

El pequeño Larousse ilustrado 1996 Diccionario enciclopédico. México, D.F.