



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Efecto de la interacción sexual sobre el consumo de alcohol en ratas macho

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRA EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta

Mayra Elizabeth Franco López

Comité tutorial

Dra. Marisela Hernández González (Directora)

Dra. Marcela Arteaga Silva

Dr. Jorge Juárez González

Dr. Miguel Angel Guevara Pérez

Guadalajara, Jalisco

Enero de 2009

Dedicatorias

A Dios nuestro señor, que me ha bendecido con un gran tesoro: mis hijos Darío y Karla Aimée, que son mi motivación para ser mejor persona y profesionalista.

A Carlos, por sus frases célebres.

A mi padre, por inyectarme vitalidad y tenacidad a todos mis proyectos.

A mi madre, por ser la impulsora de mi vida académica y mi respaldo emocional.

A Gabriela, mi hermana y amiga.

Para todos ellos, con mucho amor y dedicación.

Agradecimientos

A la Dra. Marisela Hernández que con su amistad, sus conocimientos y su infinita paciencia me guió y orientó en la investigación científica.

Al Dr. Miguel Angel Guevara por haberme brindado su apoyo y amistad durante mi formación.

A la Dra. Marcela Arteaga, que dedicó su invaluable tiempo en venir a Guadalajara y supervisar éste trabajo.

Al Dr. Juárez por sus acertadas observaciones para éste proyecto.

A CONACYT por proporcionar todas las facilidades para mi formación académica.

A la Universidad de Guadalajara por recibirme una vez más como estudiante.

Al Instituto de Neurociencias por proporcionarme todos los medios para llevar a cabo la presente investigación.

A Koral Rivera por ser mi gran amiga y por compartir su tiempo y conocimientos sobre las ratitas.

A la Dra. Claudia Amezcua por ser fantástica amiga y compañera.

A Laura Navarro, por su ejemplo y su gran amistad.

Muchas gracias también a todos mis compañeros y profesores que de manera directa o indirecta participaron para la conclusión de éste trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO.....	8
MOTIVACIÓN.....	8
EJECUCIÓN.....	11
REGULACIÓN HORMONAL Y NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL.....	13
EFECTOS DE LA INTERACCIÓN SEXUAL.....	17
SOBRE EL COMPORTAMIENTO.....	17
SOBRE EL SUEÑO.....	19
SOBRE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL.....	20
SOBRE LA ANSIEDAD.....	23
MODELO DE CÓPULA DE INTERVALO FORZADO.....	23
LA ANSIEDAD.....	25
ALCOHOL Y ANSIEDAD.....	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
OBJETIVOS.....	32
HIPÓTESIS.....	32
METODOLOGÍA Y DISEÑO EXPERIMENTAL.....	33
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
PROCESO DE INDUCCIÓN AL ALCOHOL.....	34
GRUPOS EXPERIMENTALES.....	37
VARIABLES.....	39
DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	40
RESULTADOS.....	41
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES.....	56
REFERENCIAS.....	57
APÉNDICE.....	66

RESUMEN

La conducta sexual es una conducta motivada que lleva implícito un componente hedónico altamente reforzante, cuya ejecución, se ha reportado, afecta la conducta subsecuente de los sujetos, así como estados fisiológicos particulares. Se ha descrito, por ejemplo, que la actividad copulatoria hasta eyaculación induce un estado relajado y de menor ansiedad al compararlos con sujetos que no tuvieron conducta sexual o que solo tuvieron intromisión. Asimismo, se han reportado también cambios en la cantidad, latencia y duración de las diferentes fases del sueño, además de cambios en la actividad electroencefalográfica cortical asociados a los estados pre-copulatorios, post-intromisión y posteyaculación. Así, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la conducta sexual sobre el consumo voluntario de alcohol en ratas macho. Cuatro grupos de ratas macho Wistar, de 3 meses de edad, fueron sometidos a un proceso de inducción al alcohol para que aprendieran a consumir alcohol de forma voluntaria y, después de un periodo de privación líquida de 15 horas, las ratas de cada grupo fueron sometidas a cópula de intervalo forzado hasta eyaculación (grupo CIF E), cópula de intervalo forzado hasta 3 intromisiones (grupo CIF 3I), cópula *ad libitum* hasta eyaculación (grupo CAD E) y cópula *ad libitum* hasta 3 intromisiones (grupo CAD 3I) para inmediatamente después colocarles dos bebederos, uno de agua y otro de etanol al 10% durante 8 minutos. Los principales efectos de la interacción sexual sobre el consumo voluntario de alcohol ocurrieron sólo cuando los machos lograron eyacular o en su defecto, que no eyacularon pero que se les dejó copular *ad libitum*, sin interrupciones, hasta lograr 3 intromisiones, es decir, los sujetos del grupo CIF E, CAD E y CAD 3I presentaron un incremento en el consumo de alcohol principalmente los días 32 y 35, mientras que los sujetos del grupo CIF 3I no mostraron cambios en los niveles de

alcohol consumidos. Este incremento en el consumo de etanol post-eyaculación con o sin interrupción repetida, así como en la cópula *ad libitum* hasta 3 intromisiones, pudiera resultar del incremento en los niveles de dopamina, opioides y GABA que se ha reportado ocurren en relación a las respuestas de intromisión y eyaculación, lo cual pudiera haber generado un estado de mayor motivación por el consumo de etanol o bien, pudiera haber potenciado las propiedades reforzantes del etanol.

ABSTRACT

Sexual conduct is a motivated behavior that contains implicitly a highly reinforcing hedonistic component. As has been reported previously, sexual conduct influences the subsequent behavior of subjects, as well as certain physiological states. Reports have described, for example, that copulatory activity leading to ejaculation in subjects induces a state of relaxation and reduced anxiety compared to subjects that had no sexual conduct or that only experienced intromission. Changes have also been reported in the quantity, latency and duration of the different phases of sleep and in the cortical electroencephalographic activity associated with pre-copulatory, post-intromission and post-ejaculation states. Hence, the objective of this research was to evaluate the effect of sexual behavior on voluntary alcohol consumption in male rats. Four groups of 3-month-old male Wistar rats were subjected to a process of induction to alcohol so that they would learn to consume that liquid voluntarily. After a 15-hour period of liquid restriction, the rats from the different groups were subjected to: enforced interval copulation (EIC) until ejaculation (group EIC E); enforced interval copulation up to 3 intromissions (group EIC 3I); *ad libitum* copulation until ejaculation (group ADC E); and *ad libitum* copulation up to 3 intromissions (group ADC 3I). Immediately afterwards, two bottles –one containing water, the other containing ethanol at 10%– were placed for a period of 8 minutes. The most pronounced effects of sexual interaction on voluntary alcohol consumption occurred only among those males that had reached ejaculation, or among those that failed to ejaculate but were allowed to copulate *ad libitum* and without interruption until they reached 3 intromissions; that is, the subjects in groups EIC E, ADC E and ADC 3I presented an increase in alcohol consumption primarily on days 32 and 35, while those in

group EIC 3I showed no changes in the levels of alcohol consumed. This increase in the post-ejaculation consumption of ethanol, with or without repeated interruptions, and after *ad libitum* copulation for up to 3 intromissions, may result in higher levels of dopamine, opioids and GABA, as has been reported to occur in relation to responses to intromission and ejaculation, and which may have generated a state of higher motivation to consume ethanol or, alternatively, may have potentialized the reinforcing properties of ethanol.

INTRODUCCIÓN

En el contexto reproductivo, la conducta sexual es una conducta motivada de vital importancia para la conservación de las especies cuya manifestación depende del adecuado procesamiento de los estímulos incentivos emitidos por la potencial pareja así como de un adecuado estado interno hormonal y neural. La ejecución de la conducta sexual lleva implícito un componente hedónico, altamente reforzante que, al ser asociado con el estado placentero posteyaculatorio, provoca cambios en el comportamiento subsecuente de los sujetos, así como en estados fisiológicos específicos.

Se ha descrito, por ejemplo, que la actividad copulatoria hasta eyaculación induce en humanos un estado relajado y de menor ansiedad al compararlos con sujetos que no tuvieron conducta sexual o que solo tuvieron intromisión. La ejecución de la conducta sexual de la rata macho, dependiendo de si se acompaña de eyaculación o no, puede inducir estados de ansiedad o de relajación. Fernández-Guasti y cols. (1989) observaron que si durante la interacción copulatoria se le permitía al macho tener hasta 5 intromisiones sin llegar a eyacular, al someterlos inmediatamente al paradigma de conducta de enterramiento, los machos mostraban un mayor nivel de ansiedad que los sujetos que sí se les dejó eyacular, ya que mostraron un estado de relajación que se ha sugerido resulta de la mayor liberación de GABA, posterior a la eyaculación.

Si después de cada intromisión la cópula es interrumpida antes de que el sujeto logre eyacular (por retirar a un miembro de la pareja) y además se impone un lapso de tiempo determinado entre cada intromisión (Cópula de Intervalo Forzado, CIF), el macho manifiesta alteraciones conductuales incluyendo inquietud, hiperactividad y sobreexcitación, es decir, un estado de mayor *arousal*; además, ésta manipulación (CIF) se

asocia con un decremento del número de intromisiones necesarias para lograr la eyaculación, que se ha sugerido resulta del estado de ansiedad que es generado en el macho por su incapacidad de tener acceso a la hembra (Larsson; 1956; Fernández-Guasti y cols.; 1989, 1990).

Asimismo, se han reportado también cambios en la cantidad, latencia y duración de las diferentes fases del sueño (Boland y Dewsbury, 1970; Vázquez-Palacios y cols., 2002; Jiménez-Anguiano y cols., 2002; Meerlo y Turek, 2001), además de cambios en la actividad electroencefalográfica cortical, donde se evidencia la prevalencia de ondas rápidas de bajo voltaje asociadas a los estados pre-copulatorios y post-intromisión, mientras que en el estado posteyaculación ocurre una prevalencia de ondas lentas de bajo voltaje característico de los estados de relajación y similares a los de sueño (Kurtz y Adler, 1973; McIntosh y cols., 1984; Hernández-González y cols., 1998, 2007; Guevara y cols., 2008).

En la actualidad, el consumo de alcohol es una práctica común de convivencia social que muy frecuentemente se asocia con la conducta sexual. Existen varios reportes donde se ha descrito que el alcohol, a bajas dosis, incrementa el *arousal* o motivación sexual, pero que a altas dosis, altera los procesos de erección y ejecución motora. Así, varios estudios han evaluado el efecto del alcohol sobre la conducta sexual, pero no se ha evaluado el efecto de la conducta sexual sobre el consumo de alcohol, por lo que en este estudio resultó interesante investigar si en ratas macho sometidas a un proceso de inducción al alcohol, la ejecución de la conducta sexual, manipulada o no, afecta el consumo voluntario de alcohol.

ANTECEDENTES

CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO

La conducta sexual de la rata, al igual que la de otros mamíferos, implica dos componentes o fases. Una fase apetitiva, que incluye a todas las conductas de cortejo para acceder a la potencial pareja sexual; entre ellas, la búsqueda y exploración corporal, el exhibicionismo y la territorialidad. Esta fase requiere de mayor tiempo de ejecución y posterior a ella, generalmente, se realiza la fase consumatoria. Esta última consiste en la cópula propiamente dicha, con la ejecución de actos motores característicos como la monta, la intromisión y la eyaculación.

MOTIVACIÓN

Desde que la vida surgió los organismos han mantenido una evolución constante que les permite trascender en el tiempo, asegurando su permanencia a través de mecanismos vitales como la homeostasis, término que a principios del siglo XX, Walter Cannon introdujo para describir procesos que permiten a una célula u organismo mantener constantes las características de su medio interno. A partir de algún desajuste o descompensación en el organismo, se originan estados impulsores que ponen en marcha una serie de mecanismos fisiológicos y conductuales que tienen como fin la preservación del individuo y la especie. Estos estados impulsores implican la activación del organismo y por lo tanto saciedad, para que la conducta motivada cese.

A diferencia de las conductas reflejas, que son respuestas involuntarias y estereotipadas, las conductas motivadas u orientadas a una meta son voluntarias, hasta

cierto grado variables e impredecibles; son iniciadas por estímulos externos, internos o ambos, e implican conductas de desplazamiento hacia una meta, donde el individuo despliega conductas motoras complejas, anticipatorias, que requieren del aprendizaje y la planeación (Mogenson y cols., 1980)

Las conductas motivadas ocurren en respuesta a la percepción de estímulos relevantes tanto internos como externos. A los estímulos capaces de inducir una conducta, se les denomina reforzadores, y si un reforzador incrementa la posibilidad de ocurrencia de una respuesta, se dice que es un reforzador positivo o recompensa, mientras que si el reforzador reduce la posibilidad de una respuesta se dice que es un reforzador negativo o castigo (Ágmo, 1999).

Las conductas motivadas involucran circuitos neuronales del cerebro anterior y tienen efectos generales: aumentan el nivel de activación (*arousal*) por lo que disminuyen el umbral del comportamiento, reforzando la capacidad de actuar (para una revisión ver Alcaraz y Gumá, 2001; Hernández-González, 2005).

MOTIVACIÓN SEXUAL

Como motivación sexual entendemos todos los procesos que hacen que un individuo busque contacto sexual con otro de su misma especie. Aún cuando durante mucho tiempo se consideró que la conducta sexual tenía como fin único la reproducción, se tienen evidencias recientes que muestran que la ejecución de la conducta sexual lleva implícito un componente hedónico, altamente reforzante (Ágmo, 2005) y por tanto, una alta tendencia natural a la repetición por su efecto recompensante, aún a largo plazo (para una revisión ver Alcaraz y Gumá, 2001). Esto ha sido ampliamente demostrado en experimentación con

animales, que con tal de tener contacto sexual, son capaces de enfrentar estímulos adversos como el dolor, el sufrimiento, la privación o realizar tareas complejas para acceder a la pareja sexual.

Durante la interacción copulatoria de la rata macho, los parámetros que se han considerado como indicadores de motivación sexual son las conductas de orientación a la hembra, la investigación olfatoria y gustativa del área anogenital, la persecución y la latencia de monta. Fuera del contexto copulatorio, se han desarrollado toda una serie de paradigmas experimentales para medir la motivación sexual: atravesar una malla electrificada, resolver laberintos complejos, presionar una palanca, o preferir permanecer por largo tiempo en espera de lograr la interacción sexual con la pareja (Everit, 1987; Hetta y Meyerson, 1978).

Un concepto que frecuentemente ha sido usado como sinónimo de motivación sexual es el *arousal* o activación sexual (Sachs, 2007). El *arousal* sexual, generalmente asociado a cambios fisiológicos notables (como incremento de tasa cardíaca, dilatación pupilar, incremento de actos motores y en caso de los machos, por erección peneana) es modulado por la presencia o ausencia de estímulos sensoriales con connotación sexual, y medido por la probabilidad de respuesta, latencia de respuesta por unidad de tiempo y similares. En cambio, la motivación sexual no necesariamente se debe acompañar de cambios fisiológicos importantes, pero el sujeto ejecuta actos que muy probablemente le llevarán a lograr la interacción sexual.

Por otro lado, el nivel de activación (“arousability”) hace referencia a un rango individual de aproximación al *arousal* sexual máximo, es decir, una predisposición al *arousal*, que en general es determinado por estados hormonales (p.ej. estro, castración) y la

experiencia copulatoria previa (Walen, 1996), donde el valor del incentivo sexual puede variar en función al medio ambiente, procesos sensoriales, aprendizaje (gratificación sexual), estimulación sexual y ansiedad (Pfaus, 1999).

EJECUCIÓN SEXUAL

Todos los seres vivos, durante la interacción sexual, presentan una serie de conductas estereotipadas típicas de la especie. En el caso de la rata macho, ejecuta actos motores característicos como la monta, donde el macho trepa sobre la grupa de la hembra y sujeta sus flancos con las patas traseras realizando movimientos pélvicos rítmicos y alternantes en la búsqueda del orificio vaginal. Posteriormente, desmonta lentamente a la hembra. En la conducta de intromisión se efectúan los mismos patrones motores culminando con un movimiento pélvico profundo que se asocia a la inserción peneana seguido de una desmonta violenta. La eyaculación ocurre después de realizar una serie de montas e intromisiones. El macho termina la serie de movimientos pélvicos de la monta con un movimiento pélvico profundo asociado a la expulsión seminal elevando las patas delanteras y realizando flexiones repetidas de los cuartos traseros. El macho se aparta lentamente e inicia conducta de acicalamiento genital. Durante éste tiempo (periodo posteyaculatorio) el macho permanece refractario a toda estimulación sexual emitida por la hembra. Este patrón copulatorio se repite hasta alcanzar la saciedad sexual en condiciones naturales.

Los parámetros que tradicionalmente han sido usados para medir la ejecución sexual en la rata macho son los siguientes:

- **Latencia de monta (LM):** Es el tiempo que transcurre desde que la hembra se introduce a la caja, hasta que el macho realiza la primera monta de la serie copulatoria.
- **Frecuencia o número de montas (NM):** Es el número total de montas que ocurren antes de la eyaculación.
- **Latencia de intromisión (LI):** Tiempo transcurrido desde que la hembra ingresa a la caja hasta que se da la primera intromisión.
- **Frecuencia o número de intromisiones (NI):** Es el total de intromisiones que ejecuta la rata macho antes de la eyaculación.
- **Latencia de eyaculación (LE):** Es el tiempo transcurrido desde la primera intromisión hasta la eyaculación de esa serie copulatoria.
- **Periodo posteyaculatorio (PPE):** Tiempo que se registra desde la eyaculación hasta la primera intromisión de la segunda serie copulatoria.
- **Hit rate (HR):** Indicador de eficiencia sexual que se calcula dividiendo el número total de intromisiones entre la sumatoria del número de montas e intromisiones.

$$\#I / (\#M + \#I)$$

REGULACIÓN HORMONAL Y NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL

La manifestación de la conducta sexual depende de que se posea un medio hormonal adecuado y una actividad y funcionalidad neural factible de ser sensible a la regulación de hormonas sexuales específicas.

Machos castrados manifiestan pérdida tanto de la motivación como de la ejecución sexual: los machos muestran una mayor latencia para ejecutar la monta y la intromisión, paradójicamente, se requieren menor número de intromisiones para llegar a la eyaculación; así mismo los reflejos peneanos (copa, sacudidas o *flips*, erección) desaparecen también bajo éstas manipulaciones quirúrgicas. Inmediato a la castración, la administración de metabolitos de la testosterona como la androstenediona y la dehidrotestosterona reestablecen la conducta sexual (para revisión, ver Meisel y Sachs, 1994).

Se ha propuesto que la testosterona activa la conducta sexual masculina por más de un mecanismo: a) la testosterona se convierte en DHT en tejidos periféricos para estimular receptores, músculo y otros tejidos sensibles a andrógenos; en ratas, este proceso puede potenciar los reflejos peneanos y las erecciones; b) la testosterona actúa en el sistema nervioso central, en el área preóptica medial para activar la conducta sexual masculina; al menos algunos de estos efectos son dependientes de andrógenos (por ejemplo, la testosterona misma o la DHT actúa en los receptores de andrógenos); c) el estrógeno, que se forma intraneuronamente a partir de testosterona, induce efectos específicos en la conducta sexual masculina, incluyendo la motivación sexual o el alertamiento sexual en muchas especies. En ratas, los estrógenos parecen activar tanto la motivación como la cópula como tal.

La oxitocina parece participar en la inactividad sexual que sigue a la eyaculación, ya

que se ha descrito que existe una liberación de esta hormona justo después de la eyaculación; asimismo, se cree que tiene un papel importante en la producción de las erecciones espontáneas. En el caso de la vasopresina, no se ha encontrado ningún efecto en la rata macho. En cambio, el factor liberador de la corticotropina ha mostrado retardar el inicio de la cópula (latencias tanto de monta como de intromisión) y aumentar el número de montas e intromisiones antes de la eyaculación en ratas macho después de que ha sido expuesto a una hembra en estro, no importando si tienen contacto físico o no; también existe una liberación de esta hormona durante la cópula y parece contribuir a los mecanismos consumatorios. Inclusive se ha involucrado a la Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante en la conducta sexual masculina en rata, de tal forma que si ésta se encuentra elevada se inhibe la conducta sexual (para revisión, ver Meisel y Sachs, 1994).

Existen a la fecha una gran cantidad de estudios donde se evidencia la participación de diferentes estructuras corticales y subcorticales en la modulación de la conducta sexual. El Área Preóptica Medial (APM) es el centro integrativo que se ha mostrado es fundamental para la activación de la conducta sexual inducida por testosterona. La lesión bilateral de esta área suprime por completo tanto la motivación como la ejecución sexual en ratas macho; así mismo, si se estimula eléctricamente esta estructura, se activa la conducta de apareamiento.

También la información olfatoria es crítica aunque no fundamental para la iniciación de la conducta sexual. Algunos experimentos demostraron que los quimiorreceptores del Órgano Vomeronasal proyectan al Bulbo Olfatorio accesorio, mientras que los receptores en la mucosa olfatoria van hacia el bulbo olfatorio principal. Los bulbos olfatorios proyectan a los núcleos corticomediales del complejo amigdalino y

estos, a su vez, proyectan al núcleo basal de la Estría Terminal y a la región medial del APM. Cuando se interfieren las entradas olfatorias, tanto al órgano Vomeronasal como a la mucosa olfatoria, se evita que los machos monten a las hembras, excepto si la interferencia se realiza una vez que el macho ha iniciado la secuencia copulatoria (Baum, 1992; Larsson, 1975; Edwards, Griffis y Tardival, 1990; Meisel, Lumia y Sachs, 1980).

La Neocorteza desempeña un papel en el mecanismo de alertamiento o excitación sexual más que en los patrones motores de la copulación (Larsson, 1962; 1964). Larsson (1962, 1964) lesionó la Corteza Prefrontal de ratas macho, mediante el uso de KCL al 25%, 8 animales de un grupo de 20 dejaron de copular aún cuando su ejecución motora parecía normal. Asimismo, Ágmo y cols. (1995), mostraron que las lesiones en la Corteza del Cíngulo y tejidos corticales adyacentes provocaron efectos preferentemente en la iniciación de la conducta sexual, y que estos efectos desaparecieron con el tiempo, sugiriendo la existencia de mecanismos compensatorios.

La Amígdala también se ha considerado como una de las estructuras cerebrales involucradas en la integración de la motivación sexual. Posterior a la lesión de la Amígdala Corticomedia y la Estría Terminalis, la mayoría de las ratas macho necesitan de estimulación extra, varios cambios de hembra y pellizcos en la cola para activar su ejecución sexual, y presentan una secuencia temporal de la serie copulatoria lenta, lo que sugiere una deficiencia en la excitación o motivación sexual (Harris y Sachs, 1975). De la misma forma, se ha sugerido que la amígdala basolateral participa en procesos asociativos que sustentan las conductas relacionadas con una recompensa (Everitt y cols., 1987; Everitt, Cadogan y Robbins 1989).

La lesión bilateral el Septum Lateral impide la actividad copulatoria en machos

sexualmente inexpertos; sin embargo, en machos sexualmente expertos no se observa esta alteración (Kondo, Shinoda, Yamanouchi y Arai 1990; Heimer y Larsson 1967). Por lo que se ha sugerido que esta estructura ejerce una influencia facilitadora sobre la conducta sexual masculina.

También el área tegmental ventral (ATV), principal área de secreción dopaminérgica a nivel del mesencéfalo, juega un importante papel en la modulación sexual, sobre todo por su inervación dopaminérgica a estructuras del sistema límbico, tales como la corteza prefrontal y el núcleo Accumbens (Acc). La estimulación eléctrica de esta estructura induce a la conducta exploratoria y de excitación o alertamiento general, además de la intensa excitación sexual, como la constante persecución de la hembra y el notorio lamido anogenital.

Se ha descrito que la transmisión de DA en el Acc de ratas macho podría jugar un papel muy importante en la motivación y conducta sexual, ya que se han registrado incrementos en la DA de ratas macho durante actividad sexual preparatoria y aún más durante la cópula. También se han descrito aumentos de DA cuando se expone a machos a ciertos incentivos sexuales como por ejemplo una hembra receptiva detrás de una malla. Se ha descrito que los cambios en la transmisión de DA al Acc que están asociados con la conducta sexual no están relacionados únicamente con una actividad motora. Wenkstern, Pfau y Fibiger (1993) proponen que los aumentos de DA están relacionados de forma más directa con las intromisiones que con las montas, ya que se registraron niveles más elevados de DA durante las intromisiones que durante la cópula. Everitt (1990), en un estudio en el que lesionó el Acc, observó que los machos rara vez montan a hembras en estro. Asimismo, Liu y cols. (1998) mostraron que la lesión con 6-hidroxidopamine o por

radiofrecuencia del Acc provocó una disminución en la incidencia de erecciones sin contacto o de erecciones peneanas psicogénicas, las cuales son generadas por la exposición del macho a una hembra receptiva inaccesible, datos que en conjunto han llevado a la propuesta de que las lesiones del Acc resultan en una deficiencia de los machos para responder a señales motivacionales remotas o próximas que de forma natural serían suficientes para lograr una excitación normal.

EFFECTOS DE LA CONDUCTA SEXUAL

Sobre el comportamiento:

La ejecución de la conducta sexual lleva implícito un componente hedónico que la instituye como una conducta altamente reforzante. Se ha reportado que la eyaculación induce, tanto en humanos como en animales, un estado placentero y relajado que en la rata, se ha asociado con una actividad electroencefalográfica de ondas lentas y gran amplitud en la corteza (Kurtz y Adler, 1973; Hernández-González y cols., 1998). Así, hasta por un periodo de 5-10 minutos, la rata macho permanece postrada en una esquina de la caja, siendo totalmente refractaria a los estímulos incentivos emitidos por una hembra receptiva durante los primeros 5 minutos y siendo relativamente refractaria durante los restantes 5-8 minutos (Sachs y Barfield, 1974). Durante este periodo el macho emite vocalizaciones ultrasónicas de 22-23 KHz, las cuales pueden ocurrir hasta por un 50 a 75% de la duración total del intervalo posteyaculatorio (Barfield y Geyer, 1975) y se ha mostrado que su grado de agresividad (sobre todo a otros machos) se incrementa (Sachs y Barfield, 1974).

Por el contrario, si después de una o varias intromisiones la cópula es interrumpida antes de que el sujeto logre eyacular (por retirar a un miembro de la pareja), el macho manifiesta alteraciones conductuales incluyendo inquietud, hiperactividad y sobreexcitación. Su sensibilidad a los estímulos incentivos provenientes de la hembra es mayor y emite vocalizaciones ultrasónicas en un rango de frecuencias diferente a aquel de las vocalizaciones posteyaculatorias y, desde los trabajos de Rasmussen y Larsson (1956) se describió que la interrupción de la cópula en ratas, se asocia con un decremento del número de intromisiones necesarias para lograr la eyaculación. Fernández-Guasti y colaboradores (1989, 1990), por manipulación farmacológica, han mostrado que éste decremento del número de intromisiones necesarias para lograr la eyaculación resulta del estado de ansiedad que es generado en el macho por su incapacidad de tener acceso a la hembra.

Se ha mostrado también que las respuestas copulatorias, como la monta, pero sobre todo la intromisión, ejercen un papel motor activador en machos sexualmente expertos. Cuando los machos que son sometidos a recorrer un laberinto T para lograr tener acceso y copular con una hembra receptiva, lo recorren mucho más rápido después de haber tenido una intromisión, que después de haber ejecutado una monta o de haber logrado la eyaculación (Kagan, 1955).

Sobre el sueño

A la fecha existen pocos estudios en los cuales se haya evaluado el efecto que ejerce la ejecución de la conducta sexual sobre los patrones de sueño. Se ha sugerido que la actividad sexual y su inherente activación motora incrementa la necesidad de dormir en muchas especies. Diversos estudios han detectado variaciones en el sueño de ratas hembras y mujeres como una función de su estado reproductivo. Estos efectos se han correlacionado a los efectos de las hormonas esteroides (progesterona y estrógenos) sobre el sueño y sobre los procesos de neurotransmisión central relacionados al sueño, pero no a la ejecución de la actividad sexual como tal (Vázquez-Palacios y cols., 2002).

A este respecto, Boland y Dewsbury (1970) mostraron que la ejecución de conducta sexual hasta la saciedad provoca en ratas un incremento en la longitud de los periodos de sueño; asimismo, se ha reportado que la conducta sexual desplegada hasta la saciedad durante la vigilia tiende a incrementar el sueño de ondas lentas tanto en la rata (Vázquez-Palacios y cols., 2002) como en el hámster (Jiménez-Anguiano y cols., 2002) sin provocar cambios significativos en la latencia o duración del SP.

Aunado a lo anterior, existen también reportes de que en ratones, un evento de conflicto social (agresión) o de interacción sexual provocan efectos diferenciales sobre el sueño, donde el primero provocó un mayor efecto supresor de sueño REM seguido por un proceso de rebote REM en la fase de recuperación (Meerlo y Turek, 2001) a comparación de los efectos provocados por la interacción sexual.

Sobre la actividad eléctrica cerebral

Kurtz y Adler (1973) registraron, durante actividad copulatoria, el EEG y actividad hipocampal de ratas macho sexualmente expertas, y reportaron un decremento en la frecuencia de theta hipocampal durante la monta, intromisión y eyaculación seguido de un patrón EEG similar al del sueño después de la eyaculación. Holmes y Egan (1973) hicieron registros en 7 gatos, 4 hembras y 3 machos, durante la actividad copulatoria, registrando en amígdala basomedial, hipocampo dorsal y corteza. Durante el cortejo y la monta la amígdala de la hembra presentó trenes de 30-40Hz, los cuales a veces tenían la forma de husos, sin embargo durante la penetración penénea hubo un dramático incremento en la amplitud de estas frecuencias en la amígdala, y casi siempre hubo un incremento en la cantidad del ritmo de 40Hz; esta alta amplitud persistió después de la intromisión; los registros en el hipocampo y en la corteza siempre mostraron una alta frecuencia de bajo voltaje. El incremento de amplitud no se dio en los machos, aunque podían estar presentes las frecuencias de 30-40Hz durante el apareamiento, al igual que en la hembra, la actividad en el hipocampo y en la corteza que fue rápida y de bajo voltaje.

McIntosh, y cols (1984) registraron la actividad eléctrica del hipocampo y de la corteza, en ratas macho Long-Evans en corteza frontal, corteza parietal e hipocampo dorsal donde se encontró una predominancia de ritmo theta durante las montas e intromisiones.

Hernández-González y cols. (1998) registraron la actividad eléctrica de la corteza prefrontal (área FR2) durante la actividad copulatoria de ratas macho Sprague-Dawley sexualmente expertas. Mediante el registro y captura simultánea del registro acelerométrico de los movimientos pélvicos durante las respuestas de monta, intromisión y eyaculación y del registro electroencefalográfico prefrontal, se mostró que la banda de frecuencias de 18-

24Hz mostró un incremento de la potencia absoluta exclusivamente durante la ejecución de movimientos pélvicos de las 3 respuestas copulatorias respecto a la potencia 500 milisegundos antes y 500 milisegundos después de los movimientos pélvicos. La banda de frecuencias de 26-32Hz mostró el mismo incremento pero solamente durante la monta y la intromisión respecto a los 500 milisegundos previos y posteriores a la monta y a la intromisión, mientras que posterior a la eyaculación el EEG se caracterizó por una predominancia de frecuencias lentas.

Se ha mostrado también que la actividad electroencefalográfica prefrontocortical cambia en relación al estado sexualmente motivado de la rata macho. En un estudio reciente, Hernández-González y cols. (2007) sometieron a ratas macho sexualmente expertas a que recorrieran un laberinto T (donde se localizaba una hembra receptiva y una hembra no receptiva en cada uno de los brazos meta) inmediatamente de haber tenido una intromisión con una hembra (estado sexualmente motivado) o sin intromisión previa (estado sexualmente no-motivado). Se encontró que solo en los machos sexualmente motivados, la PR de la banda de 6-7 Hz aumentó y que la de la banda de 8-11 Hz disminuyó durante el estado vigilia-quieto en la caja de inicio y durante la marcha en el pasillo principal. Similarmente, estos machos sexualmente motivados mostraron una mayor correlación interprefrontal medial durante el tiempo que permanecieron cerca de la hembra receptiva a comparación de cuando estuvieron cerca de la hembra no receptiva.

Esta sensibilidad a los estados de *arousal* o motivación sexual de la corteza prefrontal en la rata, también ha sido observada en otras estructuras cerebrales, tales como el núcleo accumbens y el ATV. Guevara y cols. (2008) reportaron que el grado de acoplamiento funcional [correlación (r)] entre las estructuras que conforman al sistema

dopaminérgico mesoaccumbens, el área tegmental ventral (ATV) y núcleo Accumbens (Acc), mostró cambios característicos en relación a cuatro diferentes condiciones de *arousal* sexual durante la interacción sexual de la rata macho: 1) estado basal vigilia-quieto; 2) exposición a una hembra receptiva inaccesible; 3) inmediatamente después de la intromisión; e, 4) inmediatamente después de la eyaculación. La correlación interaccumbens e intertegmental de las bandas de 4-7 y 13-21Hz disminuyó específicamente durante la exposición a la hembra receptiva inaccesible (cuando la rata macho experimenta un estado activado como resultado de su exposición a los estímulos incentivos remotos emitidos por la hembra); mientras que el grado de correlación interaccumbens de la banda de 8-12Hz y aquella entre Acc y ATV en ambos hemisferios aumentó específicamente después de la intromisión, (cuando los machos muestran un mayor nivel de *arousal* sexual y/o un moderado nivel de ansiedad o alerta provocado por la remoción de la hembra). No se encontraron diferencias en el grado de acoplamiento funcional Acc-ATV durante los estados no sexualmente activados, como el estado basal y el estado posteyaculatorio.

Sobre la Ansiedad

La ejecución de la conducta sexual de la rata macho, dependiendo de si se acompaña de eyaculación o no, puede inducir estados de ansiedad o de relajación. Por ejemplo, Fernández-Guasti y cols. (1989) observaron que si durante la interacción copulatoria se le permitía al macho tener hasta 5 intromisiones sin llegar a eyacular, al someterlos inmediatamente al paradigma de conducta de enterramiento, los machos mostraban un incremento de dicha conducta (esto es, una menor latencia de enterramiento y una mayor acumulación de aserrín sobre el dispositivo de choque), indicando un mayor nivel de ansiedad en estos sujetos; por el contrario, a los sujetos que sí se les dejó eyacular, mostraron un estado de relajación que se ha sugerido resulta de la mayor liberación de GABA, posterior a la eyaculación. Un proceso de ansiedad similar ha sido sugerido para la cópula de intervalo forzado, que se describe a continuación.

MODELO DE CÓPULA DE INTERVALO FORZADO (CIF)

Este modelo experimental descrito por Larsson en 1956, consiste en establecer intervalos fijos de tiempo entre cada intromisión que ejecuta la rata macho durante la interacción sexual. Tal manipulación se efectúa sacando de la caja de observación ya sea al macho o a la hembra por un tiempo fijo (de 30 seg a 3 min) después de cada intromisión, hasta que alcanza la eyaculación. Larsson evaluó el efecto de intervalos forzados de diferente duración (15 seg, 30 seg, 1 min, 3 min, 5 min, 7 min y 10 min), y registró el número de montas e intromisiones que precedieron a la eyaculación, así como la duración del periodo refractario.

Larsson no encontró cambios en el grupo control y el grupo al que se le retiró la hembra durante un intervalo de 15 seg, pero en sujetos a los que se les impusieron intervalos de 30 seg, 1 min y 3 min, presentaron una evidente disminución en el número de intromisiones que precedieron a la eyaculación, es decir, el valor excitador de cada reflejo copulatorio individual se incrementaba con los intervalos forzados de una duración no menor a 30 seg y no mayor a los 5 min. También se observó que durante el intervalo de tiempo impuesto, los machos se mostraban impacientes y aparentemente excitados, de tal manera que al poner de nuevo a la hembra en la caja, la cópula se reiniciaba inmediatamente. Sin embargo, la duración del periodo refractario no se vio afectada por el intervalo forzado impuesto al macho.

Se propuso entonces que el intervalo forzado tiene dos efectos, por un lado cambia la relación temporal entre la cópula y los reflejos copulatorios y por otro, eleva los niveles de actividad motora haciendo que los animales muestren un estado hiperactivo. Este comportamiento sobreactivado de los machos al retirar repetidamente a la hembra es muy evidente, por lo que Larsson (1956) lo consideró como un estado de estrés o ansiedad, sugerencia que posteriormente fue confirmada por los estudios farmacológicos realizados por Fernández-Guasti y colaboradores (1989, 1991) al evaluar el efecto de diferentes ansiolíticos sobre la CIF.

La conducta sexual es un tipo de conducta motivada con un alto valor recompensante, en la cual se pueden distinguir movimientos dirigidos a una meta, respuestas automáticas estereotipadas y actos consumatorios. Durante el curso de la interacción sexual, el grado de motivación y/o *arousal* sexual cambia, por ejemplo, el nivel de motivación o *arousal* es mayor después de que el macho logró tener una intromisión que

cuando el macho detecta y persigue a la hembra antes de la primera monta, igualmente, el nivel de activación generado en el macho por su exposición a una hembra receptiva inaccesible, o después de la intromisión, es mucho mayor que aquel mostrado después de la eyaculación, cuando el macho ha logrado el acto consumatorio (para una revisión, ver Sachs y Barfield, 1996; Kurtz y Adler, 1973). Como se mencionó anteriormente, estos diferentes niveles de *arousal* o activación sexual afectan el comportamiento inmediato posterior de la rata dado que se han asociado con estados de ansiedad (en el caso de que se les impida llegar a la eyaculación) o de relajación (posterior a la eyaculación). Así pues, describiremos brevemente que es la ansiedad.

ANSIEDAD

La ansiedad consiste en una respuesta vivencial, fisiológica, conductual, cognitiva y asertiva que da como resultado un estado de alerta y de activación generalizada por una señal de peligro difusa, que el individuo percibe como amenaza para su integridad (Rojas, 1998).

La ansiedad produce un estado de malestar significativo en el individuo, traducido en una situación fisiológica y conductual patológica que persiste aún en ausencia del estímulo estresor (DSM-IV) y que va deteriorando progresivamente las actividades diarias. Se correlaciona con la activación del sistema que forma la médula suprarrenal y el sistema nervioso simpático, con el aumento de epinefrina en la sangre y la elevación de los niveles séricos de cortisol, colesterol, ácidos grasos y ácido úrico, donde las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal juegan un papel primordial en la respuesta de afrontamiento a

la condición aversiva. La secreción de glucocorticoides es regulada principalmente por neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Durante condiciones estresantes y de ansiedad, las neuronas paraventriculares secretan el factor u hormona liberadora de corticotropinas (CRF) y la arginina-vasopresina dentro de la pituitaria o hipófisis, la cual a su vez secreta a la circulación la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH induce a la síntesis y secreción de glucocorticoides por la corteza adrenal, los cuales a su vez son liberados hacia la circulación general (Herman y Cullinan, 1997). Entre las funciones asociadas a los glucocorticoides están el incremento de la síntesis de las enzimas que favorecen la gluconeogénesis, la inhibición de la absorción de glucosa y de aminoácidos por el músculo y la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo, funciones que en conjunto incrementan los niveles de glucosa sanguínea, y por tanto aumentan la disponibilidad de energía para el sistema nervioso. Asimismo, los glucocorticoides inhiben la respuesta inflamatoria, incrementan la presión arterial normal y provocan inmunosupresión. Los estudios en ratas y ratones muestran que la exposición aguda (de segundos hasta tres horas) a estresores como la inmovilización, los choques eléctricos en las patas, la exposición al frío o al éter, el ejercicio o la privación de alimento provocan un incremento en la secreción de CRF, ACTH, β -endorfinas y corticosterona o cortisol. Además se ha visto un aumento en los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), prolactina y testosterona en los machos que son expuestos a estrés por ruido, inmersión en agua fría, inmovilización, frío, calor y la luz (Retana-Márquez y cols., 1998; Retana-Márquez, 2001). Por otro lado, el estrés crónico (desde seis horas hasta varios días) por inmovilización, choques eléctricos intermitentes aplicados en las patas, ejercicio prolongado, iluminación constante, nado forzado en agua fría, ruido,

privación de alimento y hacinamiento y estrés social provocan en la rata macho disminución de CRF hipotalámico, incremento de ACTH y glucocorticoides en plasma, así como inhibición del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónadas en ratas macho por disminución de testosterona y LH en plasma (Bonilla y cols., 2005).

La ansiedad podría definirse como un estado no placentero, caracterizado por intranquilidad, expectación aprensiva y aumento de la vigilancia, en la que se desencadenan una serie de respuestas vegetativas como sudoración, taquicardia, tensión muscular, insomnio, temblor, etc., siendo una respuesta instintiva y fundamental que proporciona al organismo un mecanismo de adecuación para responder a un peligro inminente.

El enfoque conductual propone que la ansiedad es una respuesta aprendida ante algún estímulo o situación nocivos. Cuando ésta se presenta, el individuo aprende a reducirla evitando situaciones que la provocan. El trastorno de ansiedad generalizada puede resultar de un reforzamiento positivo y negativo imprevisible: el individuo no está seguro de cuándo las conductas de evitación serán efectivas para reducir la ansiedad o si realmente lo conseguirán. Por ejemplo, en el caso de la cópula de intervalo forzado, dado que la rata macho va asociando que cada vez que logre una intromisión se le retirará la hembra, éste desarrolla un tipo de ansiedad o activación generalizada, de modo que se facilita la respuesta eyaculatoria, esto es, logra eyacular con un menor número de intromisiones.

ALCOHOL Y ANSIEDAD

El alcohol es una sustancia aceptada y consumida comúnmente en nuestra sociedad como medio de convivencia social, medicamento, vehículo, perfumes, etc. y se obtiene por la fermentación de los azúcares.

La estructura molecular del alcohol etílico se compone de carbono, hidrógeno y oxígeno ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Esta molécula es pequeña y liposoluble; posee también una gran afinidad con el agua, de tal manera que penetra en todos los tejidos del cuerpo por difusión pasiva por el gradiente de concentración, afectando rápidamente funciones vitales.

El alcohol es rápidamente absorbido por el tracto intestinal. Una cantidad de etanol será excretada a través de la orina, la respiración y la transpiración, pero el 90% del etanol ingerido será eliminado por oxidación en el hígado.

El alcohol se metaboliza más lentamente de lo que se absorbe. El proceso de oxidación del etanol produce numerosas alteraciones metabólicas en los procesos normales del hígado, como en el ciclo del ácido cítrico, la glicólisis, la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos (Cederbaum, 1996).

La intoxicación aguda afecta los reflejos simples y complejos, las reacciones de asociación libre, la memoria y la coordinación motora que es errática e imprecisa.

En la intoxicación crónica, el alcohol disminuye la eficiencia de la función mental, del aprendizaje y la memoria, de la atención y la concentración, además de trastornar el juicio y la capacidad de razonar. Anatómicamente y funcionalmente, influye en la aparición de irritaciones del tracto intestinal con erosiones de las paredes del estómago por las náuseas y vómitos en alcohólicos crónicos. Las vitaminas son mal asimiladas ocasionando

deficiencias nutricionales en personas con larga evolución de consumo. También es desencadenante de cardiopatías y de alteraciones en la conducta sexual como las disfunciones eréctiles, la anorgasmia, baja libido, etc. El consumo crónico de alcohol a edades tempranas afecta el desarrollo de la pubertad de las ratas macho. A dosis pequeñas, el alcohol facilita la erección así como la desinhibición emocional, no obstante, la intoxicación aguda con elevadas dosis, induce dificultades de erección asociadas con torpeza e ineficiencia de la interacción sexual (para una revisión, ver Rivera y cols., 2005).

El efecto ansiolítico del alcohol ha sido descrito tanto en humanos (Grove y Cadoret, 1983; Sullivan y cols., 2005) como en animales (Sprague y Maickel, 1994; Annemoon y cols., 2001; Varlinskaya y cols., 2001). Tales propiedades ansiolíticas y sedativas del alcohol son mediadas principalmente a través de su interacción con el receptor GABA_A (para una revisión, ver Davies, 2003). El diazepam, al igual que el alcohol, ejerce sus efectos farmacológicos a través de un sitio alostérico modulador dentro del receptor GABA_A, modulando la actividad GABAérgica por incrementar la frecuencia de apertura de los canales de cloro dependientes de GABA (Greenblatt y cols., 2000; Squires y Braestrup, 1977).

Así pues, se ha mostrado que el consumo de alcohol varía dependiendo de los niveles de ansiedad que presenten los sujetos. A la fecha existen muy pocos estudios donde se haya evaluado de forma objetiva el efecto que ejerce la ansiedad sobre el consumo de alcohol en ratas. Por ejemplo, ratas que fueron sometidas a choques eléctricos en las patas o a inmovilización (Sprague y Maickel, 1994) mostraron un menor consumo de alcohol inmediatamente después de la exposición. Sin embargo, también se tienen evidencias de

que ratas macho sometidas a los mismos tipos de estresores, presentaron un mayor consumo de alcohol (Bowers y cols., 1997).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen evidencias de que la ejecución de la conducta sexual lleva implícito un componente hedónico, durante la cual se combinan estados de *arousal* o activación sexual, motivación y estados de relajación posteyaculatoria. Kurtz y Adler, así como trabajos de nuestro laboratorio han confirmado que, después de la eyaculación, los machos muestran un EEG cortical con alta prevalencia de ondas lentas asociado al estado de relajación característico. Aunado a lo anterior, Fernández-Guasti y cols. mostraron que ratas macho después de la eyaculación presentan menores niveles de ansiedad que los machos a los que sólo se les permitió tener intromisiones o los machos que no tuvieron interacción sexual. Existen varios reportes en los cuales se muestra que la conducta sexual afecta de manera importante el comportamiento subsecuente de los sujetos, así como estados fisiológicos específicos, como el sueño, los niveles de ansiedad, entre otros.

Por otro lado, sabemos que el consumo de alcohol es común en nuestra sociedad, ya que es utilizado como medio de convivencia y de disminución de la ansiedad. Se ha descrito tanto en humanos como en animales que el consumo de alcohol afecta la conducta sexual. Sin embargo, a la fecha no se ha estudiado el efecto de la conducta sexual sobre el consumo de alcohol.

Considerando los datos que muestran que la conducta sexual afecta el comportamiento subsecuente, el sueño y los niveles de ansiedad entre otros aspectos, resulta interesante investigar si la ejecución de la cópula *ad libitum* así como la manipulación temporal e interrupción de la cópula afectan de diferente manera el consumo voluntario de alcohol en ratas macho sexualmente expertas.

OBJETIVO GENERAL

- ◆ Evaluar si la interacción copulatoria y su manipulación temporal afectan el consumo voluntario de alcohol en ratas macho.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ◆ Determinar si la conducta sexual *ad libitum* afecta el consumo de alcohol en ratas macho.
- ◆ Determinar si la cópula de intervalo forzado afecta el consumo de alcohol en ratas macho.

HIPÓTESIS

- ◆ Los sujetos sometidos a manipulación sexual interrumpida (CIF 3I, CIF E, CAD 3I) consumirán mayor cantidad de alcohol que los sujetos con conducta sexual *ad libitum* hasta la eyaculación (CAD E).

METODOLOGÍA Y DISEÑO EXPERIMENTAL

MATERIAL Y MÉTODO

Se utilizó un lote de 60 ratas de la cepa Wistar criadas en el bioterio del Instituto de Neurociencias, que fueron mantenidas bajo el ciclo de luz-oscuridad invertido (12 hrs luz, 12 hrs oscuridad) y a una temperatura constante de 26°C. Los animales fueron destetados a los 22 días de edad y a los 60 días, se hospedaron individualmente en cajas chicas de acrílico transparente (26.5x36.5x16 cm) con una cama de borla comprimida de aserrín de 2 cm de altura. A los roedores se les alimentó con croquetas lab-chow y agua corriente del grifo *ad libitum* durante todo el experimento.

Al cumplir los 80 días de nacidas, las ratas fueron expuestas a interacción sexual con hembras de la misma cepa que se trataron con benzoato de estradiol (5 µg/0.05 ml) por vía subcutánea cada tercer día, y con progesterona (500 µg/0.05 ml) cuatro horas antes de la prueba para asegurar su receptividad. Las ratas macho que lograron una conducta sexual completa (hasta eyaculación) en tres diferentes eventos y en menos de 15 minutos, se consideraron sexualmente expertos y candidatos a ser sujetos de estudio de éste experimento.

PROCESO DE INDUCCIÓN AL ALCOHOL

Consistió en exponer a las ratas macho sexualmente expertas, a una solución con incrementos paulatinos en las concentraciones de alcohol con la finalidad de habituar al roedor al consumo de ésta sustancia. Se les colocaron en su caja habitación dos bebederos, uno con agua corriente de grifo y otro con solución de alcohol durante las 24 hrs del día con un contenido de 100 ml de líquido cada uno y en ubicaciones diferentes (derecha o izquierda de la reja) para evitar preferencia de lugar. Diariamente, a las 11:00 de la mañana, se registró el volumen de líquidos ingeridos y el peso de cada sujeto.

Para llevar a cabo la inducción al alcohol (ver fig. 1), se colocaron a las ratas dos bebederos, uno con sólo agua de grifo y otro con soluciones de alcohol que fueron incrementándose al 2, 4, 6, 8 y 10% en la **1ra. etapa** del proceso. Estas soluciones se ofrecieron las 24 hrs del día en un volumen de 100 ml.

Se inició el Día Uno, pesando a los animales y colocando un bebedero con agua de grifo y otro con concentraciones de alcohol al 2% durante 48 hrs, al tercer día sólo un bebedero con agua de grifo, para incrementar la expectativa del animal ante la sustancia etílica. Continuamos con los días 4 y 5 con bebederos de agua y el de alcohol al 4%; el 6to. con agua. Los días 7 y 8, bebederos con agua y alcohol al 6% y el 9no. día, agua. Se siguió con los días 10 y 11 con bebedero de agua y el de alcohol concentrado al 8%. El 12vo., con sólo agua.

La **etapa 2** comprendió los días 13 al 22 y se colocaron las 24 hrs los dos bebederos, uno con agua y otro con concentraciones de alcohol al 10% para habituar al sujeto al consumo de esta concentración de alcohol.

El día 23 a las 20:00 hrs, comenzó la **tercera etapa** con una privación de líquidos hasta las 11:00 hrs del día siguiente, cuando se le colocó a la rata macho el agua y la concentración de alcohol al 10% por sólo 8 min. Inmediatamente después, se midió el volumen de ETOH y de agua ingerido por cada rata. Este procedimiento de privación de líquidos de 15 hrs de duración y de exposición a agua y ETOH al 10% por solo 8 minutos a las 11 de la mañana, se mantuvo por los últimos 16 días, es decir, hasta el día 38 del proceso de inducción al alcohol.

El día 32, inició la **etapa 4**, es decir, cuando las ratas ya estaban habituadas al consumo de ETOH al 10% restringido a 8 minutos posterior a la privación de líquidos. La etapa 4 mantuvo las mismas condiciones que la anterior (es decir, con privación de líquidos por 15 horas y exposición por la mañana a los bebederos de agua y alcohol al 10% todos los días) pero se caracterizó por la manipulación de la cópula previamente a la exposición de líquidos restringido a 8 minutos los días 32, 35 y 38 de éste procedimiento.

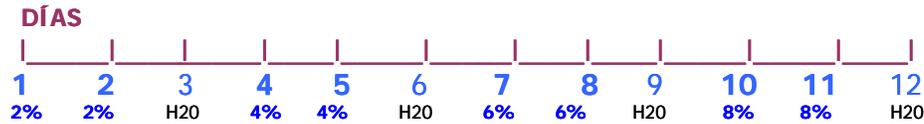
En la figura 1, se esquematiza el cronograma de las cuatro etapas del proceso de inducción al que fueron sometidas las ratas macho de este experimento.

PROCESO DE INDUCCIÓN AL ALCOHOL.

Durante todo éste proceso, a las ratas se les ofrece un bebedero con agua y otro con alcohol (2 - 10%) con 100 ml de sustancia c/u.

ETAPA 1:

Incremento de concentración de ETOH 2 - 8% por 24 hrs.



ETAPA 2:

Habitación a concentración de ETOH al 10% por 24 hrs.



ETAPA 3:

Habitación a consumo de ETOH 10% restringido a 8 min (posterior a privación nocturna de líquidos por 15 hrs. aprox.)



ETAPA 4:

Fase experimental de manipulación de cópula (idénticas condiciones de etapa 3)



Figura 1. Se describe la secuencia de las diferentes etapas del proceso de Inducción al alcohol al que fueron sometidas todas las ratas macho sexualmente expertas incluidas en este experimento.

GRUPOS EXPERIMENTALES

Cuando los sujetos sexualmente expertos terminaron el proceso de habituación de nueve días de consumo de alcohol al 10% durante los 8 minutos posteriores a la privación de líquidos, se realizó el experimento manipulando la interacción sexual. Para ello, se distribuyeron al azar los 60 sujetos en cuatro grupos de 15 individuos y se les sometió a pruebas de ejecución sexual con una hembra receptiva los días 32, 35 y 38 justo al término de las 15 horas de privación de líquidos (entre las 10 y 11 de la mañana). Inmediatamente después de la prueba de interacción sexual, cada sujeto se regresó a su caja habitación donde se les colocó ETOH al 10% y agua en volúmenes de 100 ml durante 8 minutos. Concluido éste lapso, los machos permanecieron durante una hora sin líquido alguno y después, se les colocó un solo bebedero de agua para consumo *ad libitum* hasta las 20 horas, en que iniciaba el nuevo periodo de privación de líquidos.

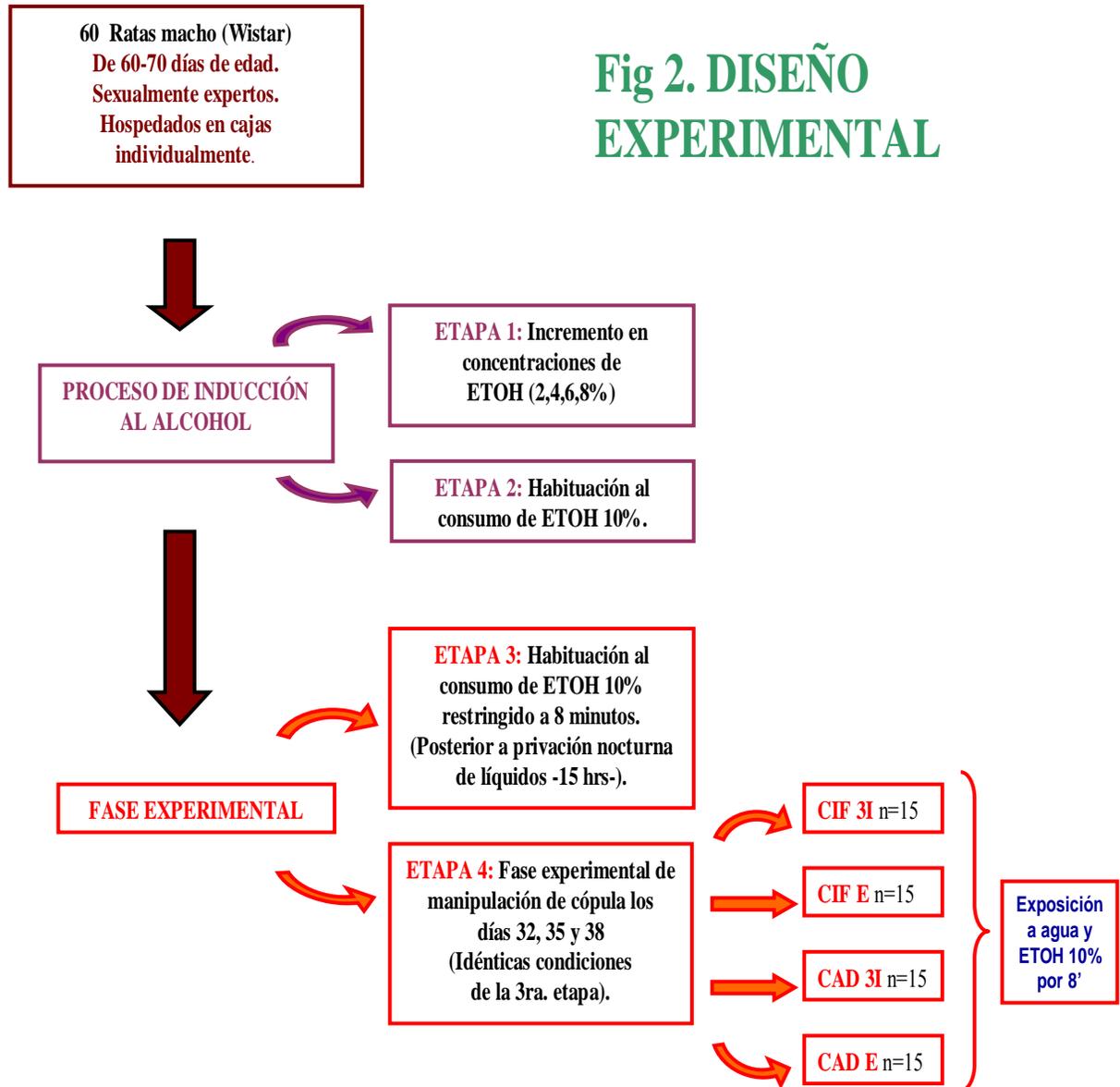
Los sujetos del grupo CIF 3I, se sometieron a cópula de intervalo forzado retirando a la hembra durante un minuto después de cada intromisión (solo hasta completar tres intromisiones). Se registraron los parámetros conductuales de latencia de monta (LM), número de montas (NM) y latencia de intromisión (LI).

A los sujetos del grupo CIF E, se le permitió llegar a la eyaculación con las respectivas interrupciones de un minuto entre cada intromisión durante la serie copulatoria. Los parámetros medidos fueron LM, LI, NM, número de intromisiones (NI), latencia de eyaculación (LE) y Hit rate (HR).

A los sujetos del grupo CAD 3I, se les permitió realizar la actividad copulatoria *ad libitum* hasta la tercera intromisión. No se aplicaron intervalos de tiempo entre cada intromisión y se registraron las LM y LI, así como NM hasta la interrupción de la cópula.

Al último grupo, CAD E, se le permitió realizar la cópula *ad libitum* hasta la eyaculación registrando los parámetros conductuales de LM, LI, NM, NI, LE y HR.

En la Figura 2 se presenta un diagrama donde se especifica a detalle la conformación de los grupos experimentales.



VARIABLES

DEPENDIENTES: Consumo de:

- ETOH: En g/kg de peso corporal.
- H2O: En ml.

INDEPENDIENTES:

Tipos de cópula:

- Cópula de Intervalo Forzado hasta 3 intromisiones (CIF 3I):
Latencia de monta, número de montas y latencia de intromisión.
 - Cópula de Intervalo Forzado hasta eyaculación (CIF E):
Latencia de monta, número de montas, latencia de intromisión, número de intromisiones, latencia de eyaculación y hit rate.
 - Cópula *ad libitum* hasta 3 intromisiones (CAD 3I):
Latencia de monta, número de montas y latencia de intromisión.
 - Cópula *ad libitum* hasta eyaculación (CAD E):
Latencia de monta, número de montas, latencia de intromisión, número de intromisiones, latencia de eyaculación y hit rate.
- Días de registro de etapa 4: Día 32; promedio de días 33 y 34 (D1); día 35; promedio de días 36 y 37 (D2) y día 38.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se comparó el consumo de líquidos post-interacción copulatoria (tanto de agua como de alcohol) de los días 32, 35 y 38 con el promedio de consumo post-privación líquida sin interacción copulatoria de los días 33-34 (D1) y 36-37 (D2). Las comparaciones de consumo de agua y de alcohol se efectuaron en mililitros (ml) y en g/kg de peso, respectivamente. Se efectuó un ANDEVA mixto de 2 factores (tipo de interacción sexual x días). Para el análisis de los parámetros de interacción sexual, se aplicaron dos ANDEVA, uno que comparó los parámetros de los *tipos de interacción sexual por cada día*, y otro que comparó los parámetros de un solo *tipo de interacción sexual en todos los días* de registro. En este caso, el registro basal de los parámetros copulatorios correspondió a la última prueba de interacción sexual para hacer a los machos sexualmente expertos.

	B1: Día 32	B2: D1 (promedio de días 33 y 34).	B3: Día 35	B4: D2 (promedio de días 36 y 37).	B5: Día 38
A1: CIF 3I					
A2: CIF E					
A3: CAD 3I					
A4: CAD E					

RESULTADOS

Consumo de líquidos

Consumo de agua

No se encontraron diferencias significativas importantes en el consumo de agua después de los diferentes tipos de interacción sexual a los que fueron sometidos los sujetos: CIF 3I, CAD 3I, CIF E, CAD E en los diferentes días de registro post-cópula Sin embargo, el consumo promedio de agua que mostraron los sujetos los días intermedios D1 y D2 (sin cópula previa) fue significativamente mayor [$F(4,224) = 163.51, p \leq 0.0001$] respecto al consumo de agua de los días post-cópula 32, 35 y 38 (Fig. 1 A, B, C, D).

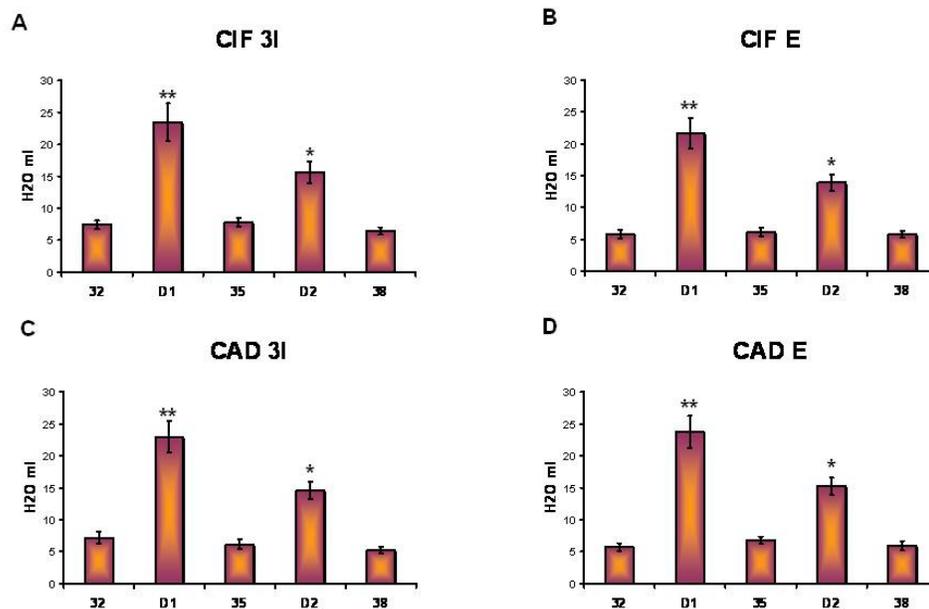


Fig. 1. Media \pm ES del consumo de agua (H₂O) en ml que presentaron los sujetos de los diferentes grupos durante los 8 minutos post-privación líquida: promedio días 33-34 (D1) y 36-37 (D2) sin cópula previa, y post-interacción copulatoria días 32, 35 y 38.

Consumo de etanol

No se encontraron diferencias significativas importantes en el consumo de etanol después de la CIF 3I (Fig. 2A). Después de la CIF hasta E, los sujetos manifestaron un incremento significativo del consumo de etanol [$F(4,224) = 18.10, p \leq 0.0001$] el día 32 y el día 35 respecto al promedio de los días 33-34 (D1), al promedio de los días 36-37 (D2) y al día 38 (Fig. 2B). Un efecto similar fue observado después de la CAD 3I, donde los sujetos mostraron consumos elevados de etanol los días 32, 35 y 38 pero solo respecto a D2 (Fig. 2C). Asimismo, los sujetos del grupo CAD hasta E mostraron un incremento significativo del consumo de etanol los días 32 y 35 respecto a D1 y D2, así como el día 38 respecto sólo a D2 [$F(4,224) = 18.10, p \leq 0.0001$] (Fig. 2D).

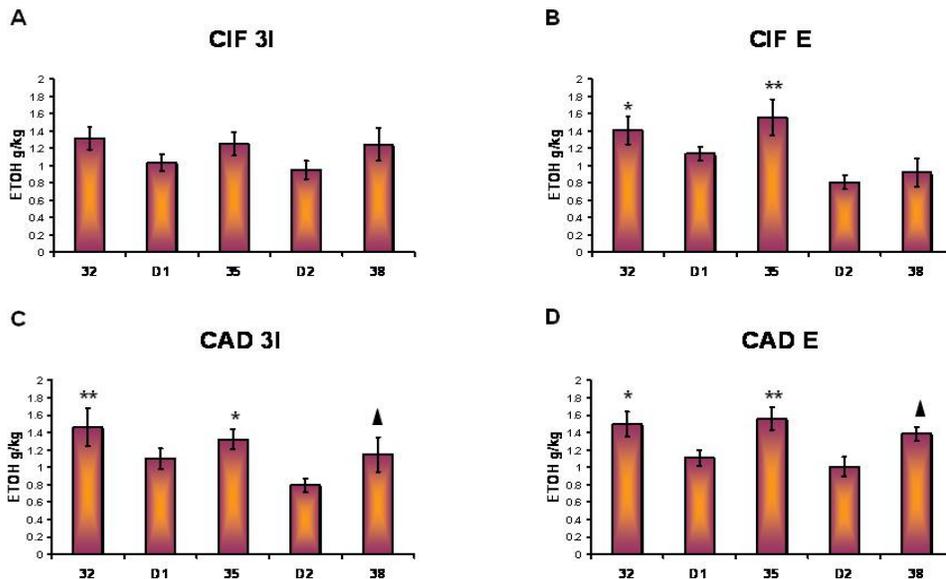


Fig. 2. Media \pm ES del consumo de etanol (ETOH) en g/kg de peso que presentaron los sujetos de los diferentes grupos durante los 8 minutos post-privación líquida: promedio días 33-34 (D1) y 36-37 (D2) sin cópula previa, y post-interacción copulatoria días 32, 35 y 38.

Parámetros copulatorios

En el análisis *tipos de interacción sexual por cada día*, las latencias de monta, intromisión y eyaculación fueron similares en los diferentes grupos los días 32, 35 y 38. Los sujetos sometidos a CAD hasta E presentaron un mayor número de montas respecto a los sujetos con CIF 3I, CIF E y CAD 3I el día 32 [$F(3,56) = 9.39, p \leq 0.0000$], el día 35 [$F(3,56) = 5.50, p \leq 0.0022$] y el día 38 [$F(3,56) = 6.53, p \leq 0.0007$] (Fig. 3 A,B,C y D).

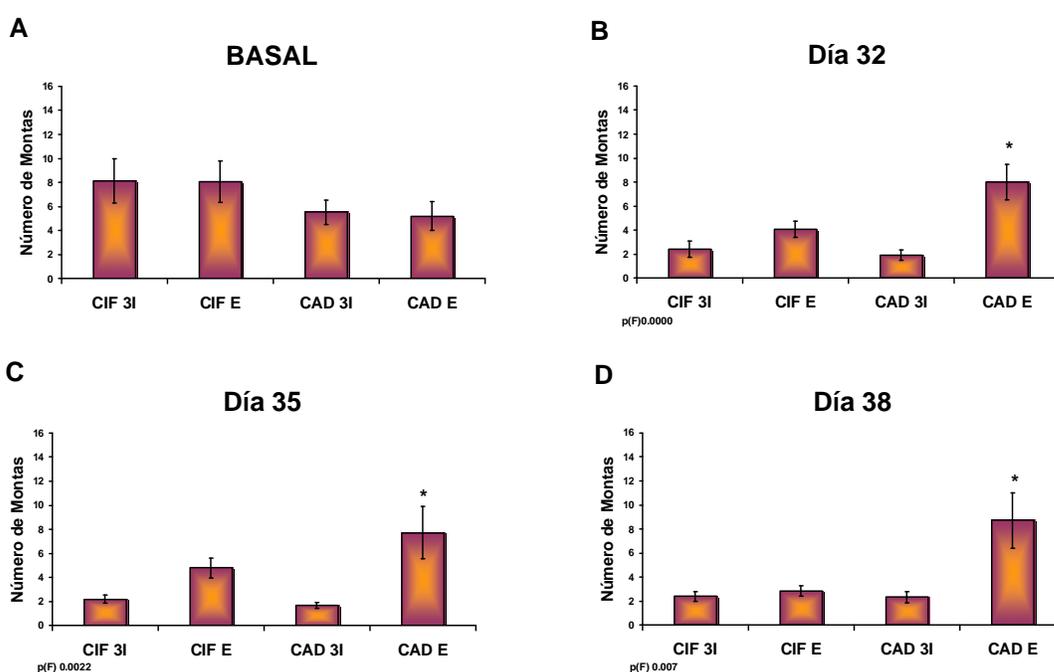


Fig. 3. Media \pm ES del número de montas que presentaron los sujetos de los diferentes grupos los días de registro basal (A), 32 (B), 35 (C) y 38 (D).

* $p < 0.01$ respecto a CIF 3I, CIF E y CAD 3I.

Similarmente, los sujetos del grupo CAD hasta E presentaron un mayor número de intromisiones respecto a los sujetos con CIF hasta E el día 32 [$F(1,28) = 11.26, p \leq 0.0023$], el día 35 [$F(1,28) = 4.78, p \leq 0.0373$] y el día 38 [$F(1,28) = 21.95, p \leq 0.0001$] (Fig. 4 A,B,C, y D).

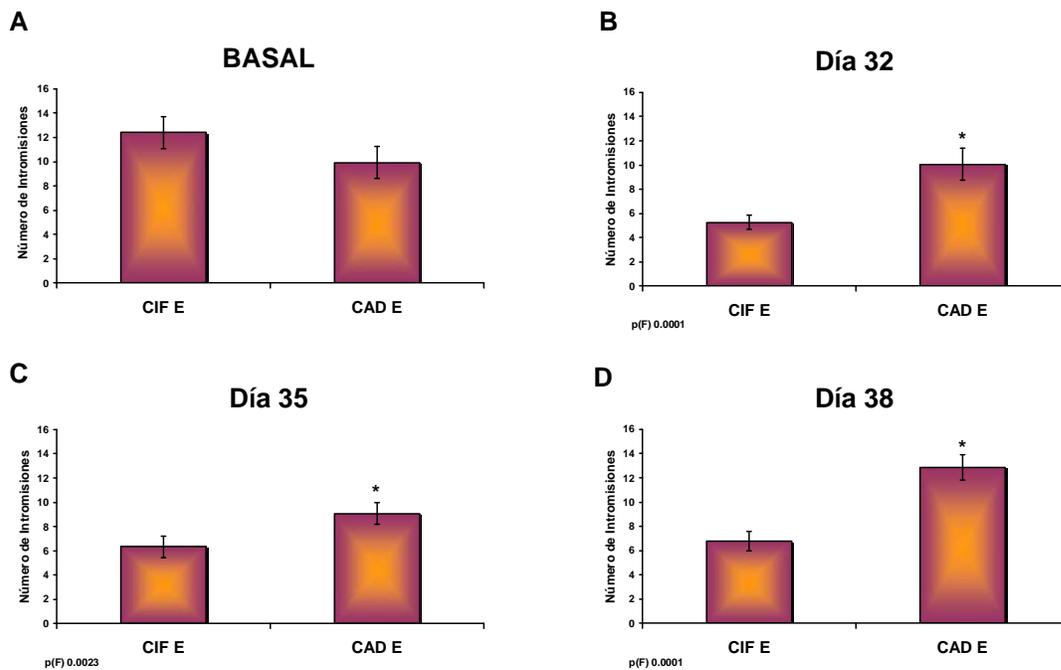


Fig. 4. Media \pm ES del número de intromisiones que presentaron los sujetos de los diferentes grupos los días de registro basal (A), 32 (B), 35 (C) y 38 (D).

* $p < 0.01$ respecto a CIF E.

En el análisis *tipo de interacción sexual por todos los días de registro*, tampoco se encontraron diferencias en las latencias de monta, intromisión ni eyacuación entre los registros del día basal y los días 32, 35 ni 38. El número de montas que presentaron los sujetos durante el registro basal fue significativamente mayor respecto a los días 32, 35 y 38 en los grupos CIF 3I [$F(3,56) = 8.27, p \leq 0.0001$], CIF E [$F(3,56) = 4.64, p \leq 0.0057$] y CAD 3I [$F(3,56) = 8.67, p \leq 0.0001$] (Fig. 5 A,B,C y D).

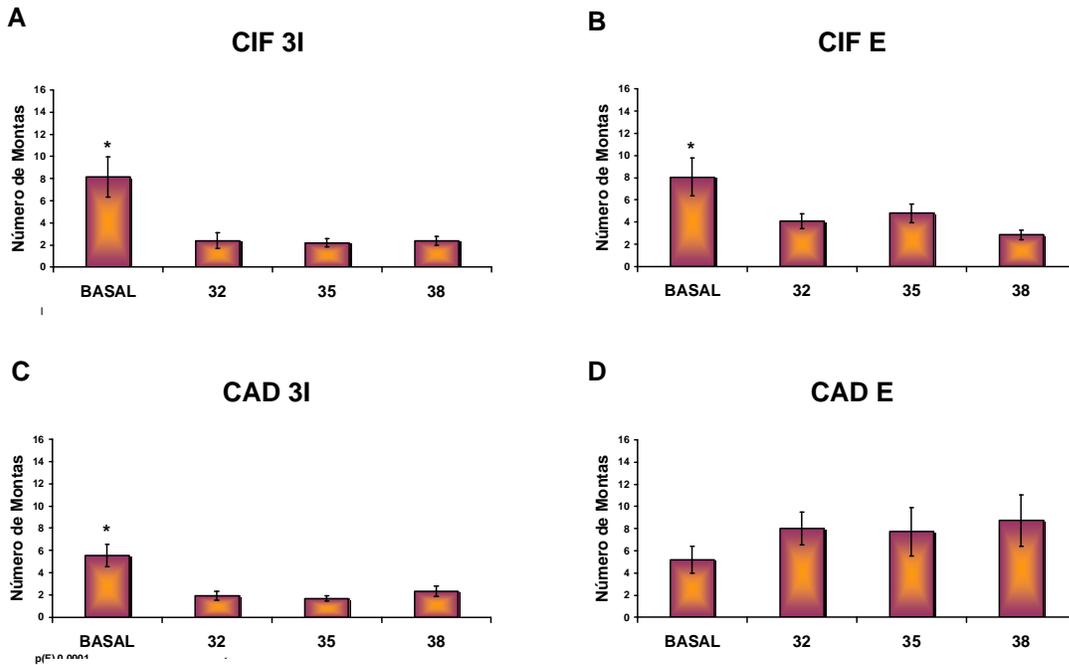


Fig. 5. Media \pm ES del número de montas que presentaron los sujetos de los diferentes grupos los días de registro basal (A), 32 (B), 35 (C) y 38 (D). * $p < 0.01$ respecto a días 32, 35 y 38.

Similarmente, los sujetos del grupo CIF E presentaron un mayor número de intromisiones durante el registro basal respecto a los días 32, 35 y 38 [$F(3,56) = 11.77$, $p \leq 0.0000$], mientras que el número de intromisiones en el grupo CAD E no presentó diferencias del registro basal respecto a los siguientes días de registro sexual (Fig. 6 A y B). El análisis del Hit rate no mostró diferencias significativas entre grupos ni entre los diferentes días de registro.

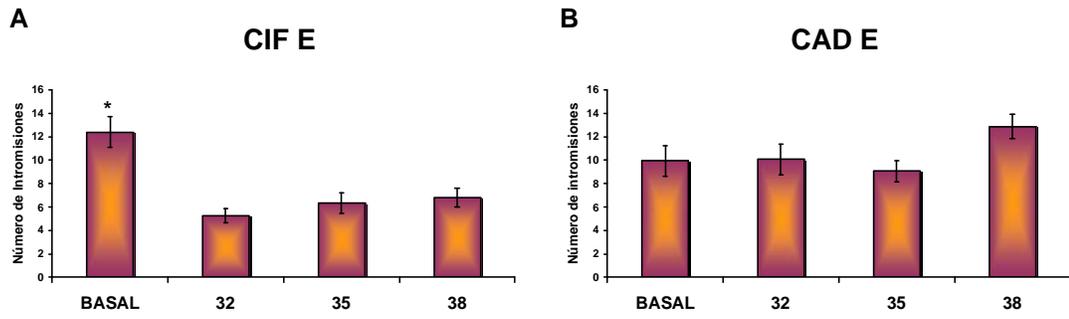


Fig. 6. Media \pm ES del número de intrusiones que presentaron los sujetos del grupo cópula de intervalo forzado hasta eyaculación (CIFE) y cópula *ad libitum* hasta eyaculación (CADE) los días de registro basal, 32, 35 y 38.

* $p < 0.01$ respecto a días 32, 35 y 38.

DISCUSIÓN

La interacción sexual es una conducta motivada con un componente hedónico altamente reforzante cuya ejecución, la mayoría de las veces, induce a su repetición siempre y cuando haya una potencial pareja sexual disponible. Existen varios reportes en donde se ha descrito que la ejecución de esta conducta, afecta de manera importante el comportamiento subsecuente del sujeto (Sachs y Barfield, 1974), así como otros aspectos fisiológicos del individuo, tales como el sueño (Vázquez-Palacios y cols., 2002; Boland y Dewsbury, 1970), la actividad eléctrica cerebral (Kurtz y Adler (1973; Hernández-González y cols. 2007; Guevara y cols., 2008) los niveles de ansiedad (Fernández-Guasti y cols. 1989, 1990), entre otros.

Se han reportado diversos mecanismos a través de los cuales la conducta sexual afecta el comportamiento subsecuente de los sujetos y los procesos anteriormente mencionados. Entre los más estudiados y corroborados es el incremento de los niveles de dopamina y de opioides endógenos en estructuras del sistema mesolímbico, asociados con los procesos hedónicos y de activación y motivación sexual (Damsma y cols., 1992; Pfaus y cols., 1990; Wenkstern y cols., 1993; Hull y cols., 1993), así como la importante participación del sistema GABAérgico y serotoninérgico en los estados de inactivación conductual y relajación posteyaculatoria (Fernández-Guasti y cols., 1986a,b; 1989; Qureshi y Sodersten, 1986). Numerosos trabajos han mostrado que la motivación y ejecución sexual se asocia con cambios en los niveles de estos neurotransmisores, así como con cambios en la actividad eléctrica cerebral del área preóptica, la amígdala, la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, entre otras (Horio y cols., 1986; Hernández-González y cols, 1997,

1998, 2007). Dadas las anteriores evidencias, no resulta difícil comprender por qué la conducta sexual puede tener efectos a corto y largo término sobre los sujetos.

Los resultados de este trabajo muestran que la conducta sexual, así como la manipulación de tal interacción sexual en la rata macho, afecta de manera importante el consumo voluntario de alcohol en ratas que fueron sometidas a un proceso de inducción al consumo de alcohol.

Contrario a lo que se esperaba, los principales efectos de la interacción sexual sobre el consumo voluntario de alcohol ocurrieron sólo cuando los machos lograron eyacular o en su defecto, que no eyacularon pero que se les dejó copular *ad libitum*, sin interrupciones, es decir, los sujetos del grupo CIF E, CAD E y CAD 3I presentaron un incremento en el consumo de alcohol principalmente los días 32 y 35, mientras que los sujetos del grupo que copularon hasta 3 intromisiones pero que fueron repetidamente interrumpidos después de cada intromisión no mostraron cambios en los niveles de alcohol consumidos inmediatamente después de la interacción sexual en los diferentes días de registro.

Este resultado podría sugerir que de todos los componentes de la interacción sexual (persecución, monta, intromisión y eyaculación) la eyaculación es el evento principal que marca la diferencia fundamental para provocar cambios en el consumo de alcohol, sin embargo, se encontró un aumento similar después de la CAD 3I sin eyaculación.

Según la clasificación de Beach (1956), la persecución, la monta e incluso la intromisión, constituyen los componentes apetitivos de la conducta sexual, la ejecución de los cuales depende de un estado de motivación y *arousal* sexual adecuado que induce al macho a su realización. Los componentes apetitivos mencionados son los actos motores

que en su conjunto van a contribuir a la obtención de la meta, es decir, la eyaculación, que es el componente consumatorio de la conducta sexual. 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 penénea permiten localizar el orificio vaginal, por tanto, se clasifica a la ejecución de tales movimientos como conducta apetitiva, por otro lado, el movimiento pélvico profundo y la conducta de retiro de la intromisión constituyen partes del componente consumatorio.

Existen reportes de que desde la percepción de los estímulos emitidos por una hembra receptiva, se incrementan los niveles de dopamina en estructuras cerebrales de la rata macho, tales como el ATV, la amígdala y el accumbens (Damsma y cols., 1992; Pfaus y cols., 1990; Wenkstern y cols., 1993; Hull y cols., 1993) incrementos que se acentúan durante la ejecución de las respuestas de monta y que alcanzan su máximo durante las respuestas de intromisión, para regresar a sus niveles basales después de la eyaculación. Se sabe también que en relación a la ejecución sexual y hasta después de la eyaculación, se incrementan los niveles de opioides endógenos y que también aumentan los niveles de GABA cerebral (Qureshi y Sodersten, 1986; Fernández-Guasti y cols., 1986 a y b).

Por otro lado, se ha descrito que el alcohol, al igual que otras drogas de abuso, se asocia con incrementos en los niveles de dopamina y de opioides endógenos en el cerebro (Li y cols., 1996; Gianoulakis, 1990; Méndez y cols., 2001, Widdowson y Holman, 1992), eventos que se ha sugerido, pudieran explicar los efectos hedónicos y reforzantes asociados con el consumo de tales drogas.

El tratar de dar una explicación neuroquímica del porqué los machos que no tuvieron interrupción repetida de la cópula y los que lograron eyacular fueron los que más consumieron alcohol en los días sucesivos, resulta complicado en virtud de que en este trabajo, no se hicieron mediciones de niveles de neurotransmisores ni tampoco se efectuaron registros de actividad cerebral, sin embargo, es posible hacer algunas especulaciones en base a reportes relacionados con este tópico.

Muchas líneas de evidencia sugieren que las neuronas dopaminérgicas (DA) del área tegmental ventral (ATV) que inervan al núcleo accumbens (Acc), referido como el sistema DA meso-accumbens, juega un importante papel en la mediación de conductas en busca de recompensa, así como en los efectos activacionales que resultan del procesamiento de estímulos incentivos asociados con recompensa (Berridge y Robinson, 1998; Ikemoto y Panksepp, 1999; Salamone, 1994). Asimismo, se tienen evidencias de que las propiedades reforzantes del alcohol son mediadas por la actividad neuronal del núcleo accumbens (Di Chiara, 1995; Kiianmaa y cols., 1995; Koob, 1992a, 1992b; Koob y cols., 1998; Weiss y Porrino, 2002; Wise, 1998), que la administración directa de etanol al ATV incrementa la actividad de las neuronas DA en esta estructura, resultando en un incremento de los niveles de DA principalmente en la corteza del accumbens y que la acción del etanol en esta estructura es mediada por receptores serotoninérgicos tipo 5-HT₃ (Yoshimoto y McBride, 1991; Yoshimoto y cols., 1996).

En este mismo contexto, se tienen evidencias de que, como se mencionó anteriormente, la interacción sexual se asocia con incrementos importantes de los niveles de DA en estas mismas estructuras, incrementos que alcanzan su máximo durante la intromisión pero que regresan a su valor basal después de la eyaculación, por tanto, una

posible explicación es que, si los efectos hedónicos y reforzantes de la intromisión y la eyaculación resultan, como se ha sugerido, de los incrementos en los niveles de DA y opioides endógenos, es probable que los machos consuman más alcohol con el fin de mantener esos efectos hedónicos, esto es, es probable que se incremente el consumo de alcohol en la búsqueda de mantener por más tiempo los efectos placenteros asociados a la ejecución sexual (intromisión) y a la eyaculación.

Un hecho interesante es que los sujetos del grupo CIF E presentaron el mayor consumo de alcohol los días 32 y 35, pero al día 38 los niveles de alcohol consumidos regresaron a valores similares a los del registro promedio D1 y D2, mientras que los sujetos del grupo CAD E y CAD 3I mantuvieron el consumo incrementado de alcohol durante los tres días de registro post-cópula (32, 35 y 38). Así, es probable que la repetida interrupción de la cópula en el paradigma de CIF, al provocar que el macho eyacule con un menor número de intromisiones, induce un tipo de eyaculación precoz que probablemente no resulta tan placentero para el macho y por tanto, ejerce un efecto diferente en el patrón temporal del consumo de alcohol. En tanto que en el grupo CAD 3I y CAD E, aunque en el primer caso no se le dejó eyacular, el hecho de no estar interrumpiendo la cópula fue suficiente para que se mantuviera elevado el consumo de etanol hasta el día 38, al igual que en el grupo CAD E.

Es importante mencionar que este incremento en el consumo de alcohol presentado por los machos de los grupos CIF E, CAD 3I y CAD E, no es resultado de que los machos hayan presentado más sed posterior al periodo de privación, ya que la cantidad de agua consumida después del periodo de privación en los días intermedios (días 33-34 y 36-37)

fue mayor respecto a la cantidad de agua consumida en el periodo post-privación y post-cópula de los días 32, 35 y 38 en que prefirieron consumir más alcohol en lugar de agua.

Por otro lado, se ha mostrado que durante el periodo que sigue a la intromisión, en el paradigma de CIF, el macho experimenta un grado moderado de ansiedad o activación conductual generado por el retiro de la hembra y por la súbita interrupción de la copula. Por ejemplo, Larsson (1956) así como Fernández-Guasti y cols. (1990) mostraron que al retirar a la hembra inmediatamente después de una respuesta de intromisión, los machos muestran hiperactividad motora y de búsqueda de la pareja, asociado a una mayor activación conductual y a un menor número de intromisiones para lograr la eyaculación.

En este trabajo, se encontró un claro efecto facilitador de la CIF sobre la interacción sexual, ya que los sujetos sometidos a CIF hasta E presentaron un menor número de intromisiones que los sujetos del grupo CAD E. Estos resultados coinciden con los reportes de Larsson (1956) y Fernández-Guasti y cols (1990). Al igual que en las descripciones de los autores antes mencionados, los sujetos de los grupos CIF 3I presentaron un estado de mayor activación motora y de búsqueda desesperada al retirar a las hembras de forma repetida, sin embargo, a pesar de haber manifestado este mismo estado de activación conductual, el hecho de que los sujetos del grupo CIF E haya logrado eyacular, marcó la diferencia en el consumo de alcohol entre estos grupos.

Tanto Larsson como Fernández Guasti, a través de manipulaciones conductuales y farmacológicas, propusieron que este estado de sobreactivación conductual resultante de la CIF pudiera ser un estado de ansiedad moderada (propuesta que no ha sido corroborada de forma objetiva). Así pues, tomando como base la propuesta de que la interrupción

intermitente de la interacción sexual después de cada intromisión induce un estado hiperactivo de *arousal* o ansiedad en el macho y que los machos sometidos a CAD sin eyaculación muestran también mayores niveles de ansiedad (Fernández.Guasti y cols., 1989), en este trabajo se hipotetizó que, ya que se ha reportado un incremento en el consumo de alcohol después de situaciones estresantes o de ansiedad, se esperaba un mayor incremento en el consumo de alcohol en los sujetos sometidos a CIF 3I y CAD 3I, cosa que no ocurrió.

Considerando lo anterior y los resultados de este trabajo, es posible sugerir que el incremento en el consumo de alcohol observado en los machos después de la CIF E y CAD E no resulta de los diferentes niveles de estrés o ansiedad que los machos pudieran haber manifestado durante la interacción copulatoria, sino que más bien, es el logro del evento consumatorio (eyaculación) o la no interrupción repetida de la cópula, lo que se asocia con este mayor consumo de alcohol.

Varios estudios han demostrado las propiedades ansiolíticas y sedativas del alcohol tanto en humanos (Grove y Carodet, 1983; Sullivan y cols., 2005) como en animales (Annemoon y cols., 2001; Varlinskaya y cols., 2001; Wilson y cols., 2004). Tales efectos farmacológicos del alcohol son mediados a través de su interacción con un sitio alostérico dentro del receptor GABA_A (para una revisión ver Davies, 2003), incrementando la frecuencia de apertura de los canales de cloro dependientes de GABA (Greenblatt y cols., 2000; Squires y Braestrup, 1977). Asimismo, se ha demostrado que el GABA juega un papel esencial en el control neural de la conducta sexual masculina. La inyección intracerebral dentro del área preóptica medial de agonistas GABAérgicos, como bicuculina

y picrotoxina, resultan en una extrema reducción del intervalo posteyaculatorio y en la eliminación de las vocalizaciones ultrasónicas que caracterizan esta fase. En base a lo anterior, se ha sugerido que la eyaculación causa un aumento en la neurotransmisión GABAérgica que ejerce una influencia inhibitoria sobre la conducta copulatoria y por tanto, determina la longitud del intervalo posteyaculatorio. Esta conclusión es además apoyada porque los niveles GABAérgicos en el fluido cerebroespinal aumentan drásticamente después de la eyaculación. Por tanto, es probable que este incremento en los niveles cerebrales de GABA, junto con los niveles elevados de DA y opioides que se mantienen desde la intromisión hasta después de la eyaculación, generen un estado fisiológico cerebral que probablemente se asocie con una mayor motivación por el consumo de alcohol o bien, que estos cambios en los niveles de neurotransmisión (sobre todo de opioides) incrementen la preferencia o el gusto por el sabor del alcohol, como ha sido propuesto en otros trabajos (Hubbell y cols., 1986; Froehlich, 1996).

En este experimento las ratas fueron sometidas a un proceso de inducción al consumo voluntario de alcohol, durante el cual, la rata se familiarizó con su sabor y con los efectos inducidos por tal droga. Asimismo, todos los sujetos fueron expuestos a periodos de privación de líquidos por 15 horas con el fin de potenciar el consumo de líquidos al final de tal proceso de privación, de tal forma que cuando los sujetos fueron sometidos a la fase experimental de manipulación copulatoria, no fue novedoso para ellas ni el sabor de los líquidos ni la manipulación diaria de privación ni de colocación de los bebederos con las diferentes soluciones, eliminándose la posibilidad de que el incremento en el consumo de alcohol de los machos que copularon hasta eyaculación y de los del grupo CAD 3I sea

resultado de estados de ansiedad generados por la novedad de los líquidos o de las manipulaciones experimentales.

En su conjunto, estos resultados muestran que la interacción sexual hasta intromisión sin interrupción repetida y hasta eyaculación con o sin interrupción repetida, incrementa el consumo voluntario de alcohol en ratas macho.

CONCLUSIONES

La conducta sexual *ad libitum* hasta 3 intromisiones y hasta eyaculación, así como la cópula de intervalo forzado hasta eyaculación se asoció con un incremento significativo en el consumo voluntario de etanol en ratas macho.

Este incremento en el consumo de etanol post-eyaculación con o sin interrupción repetida, así como en la cópula *ad libitum* hasta 3 intromisiones, pudiera resultar del incremento en los niveles de dopamina, opioides y GABA que se ha reportado ocurren en relación a las respuestas de intromisión y eyaculación, lo cual pudiera haber generado un estado de mayor motivación por el consumo de etanol o bien, pudiera haber potenciado las propiedades reforzantes del etanol.

La conducta sexual manipulada por el paradigma de cópula de intervalo forzado (CIF) con solo 3 intromisiones no provocó cambios en los niveles de etanol consumidos, lo cual muestra que el posible estrés o ansiedad que se ha sugerido presentan los machos durante la interacción copulatoria manipulada sin eyaculación, no se asoció con un mayor consumo de etanol.

REFERENCIAS

Ágmo, A. (2005) La conducta sexual desde un punto de vista epicúreo: reforzamiento, recompensa e incentivos sexuales. En Aproximaciones al estudio de la motivación y ejecución sexual. Guevara, MA, Hernández-González M, Chacón GL, Barradas BJA, (eds). México. pp. 125-156.

Ágmo, A. (1999). Sexual motivation – an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioural Brain Research*, 105,129-150.

Alcaraz, VM, Gumá, E. (2001). Texto de Neurociencias cognitivas. Manual Moderno, 51-58, 111-136.

Annemoon, M.M.; Erp, V., Miczek, K.A. (2001) Persistent suppression of ethanol self-administration by brief social stress in rats and decreased startle responses as index of withdrawal. *Physiology and Behavior*, 73:301-311

Barfield, R.J.; Geyer L. A. (1975) The ultrasonic postejaculatory vocalization and the postejaculatory refractory period of the male rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 88:723-734.

Beach, F. A.; Jordan, L. (1956). Effects of sexual reinforcement upon the performance of male rats in a straight runway. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49:105-111.

Beach, F. A. (1956). Characteristics of masculine 'sex drive'. In: Jones MR. (ed). Nebraska Symposium on Motivation. Lincoln, NE: University of Nebraska Press, 1–32.

Bermant, G. (1965) Rat sexual behavior: photographic analysis of the intromission response. *Psychological Science*, 2: 65-66.

Berridge, K.; Robinson, T. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28:309-69.

Boland, B.D.; Dewsbury, D.A. (1971). Characteristics of sleep following sexual activity and wheel running in male rats. *Neuroscience Letters*, 6:145-149.

Bonilla, H.; Vázquez-Palacios, G.; Arteaga, S.M.; Retana, S. (2005). Depresión, estrés y conducta sexual masculina En: Aproximaciones al estudio de la motivación y ejecución sexual de Guevara P.M.A., Hernández-González M., Chacón G.L., Barradas B.J.A. (eds) pp. 125-156, México.

Bowers, W.J.; Sabongui, A.G.; Amit, Z. (1997). The role of ethanol availability on stress-induced increases in ethanol consumption. *Alcohol* 14(6):551-556.

Cederbaum, A.I. (1996). Metabolism of ethanol, acetaldehyde, and condensation products. En *Farmacology of alcohol and alcohol dependence* Begleiter H., Kissin B. (eds.) Pp. 59-109, Oxford.

Damsma G, Pfaus J, Wenkter D, Phillips A, Fibiger H. (1992). Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: Comparison with novelty and locomotion. *Behavioral Neuroscience*, 106: 181-191.

Davies M. (2003). The role of GABA_A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28:263-274.

De la Fuente, Ramón (1996). *Psicología Médica*. Editorial Fondo de cultura Económica. pp. 426-473, México.

Dewsbury, D.A. (1979) Description of sexual behavior in research on hormone-behavior interactions. In: Beyer C. (Ed.), *Endocrine control of sexual behavior*. Raven Press, pp 3-33, New York.

Di Chiara, G. (1995) The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Dependence*, 38:95-137.

Everit, B.J.; Fray, P.; Kostarczyk, E.; Taylor, S.; Stacey, P. (1987). Studies of instrumental behavior with sexual reinforcement in male rats (*Rattus norvegicus*): I. Control by brief visual stimuli paired with a receptive female. *Journal of Comparative Physiology*, 101:395-406.

Everit, B. (1990). Sexual motivation: A neural and behavioral analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14: 217-232.

Edwards, D. A.; Griffis, K. T.; Tardival, C. (1990) Olfactory. Bulb removal: effects on sexual behavior and partner-preference in male rats. *Physiology & Behavior*, 48:447-450

Fernandez-Guasti A., Larsson, K. and Beyer, C. (1986a). GABAergic control of masculine sexual behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24:1065-1070.

Fernandez-Guasti A., Larsson, K.; Vega-Sanabria, J. (1986b). Depression of postejaculatory ultrasonic vocalization by (+)-bicuculline. *Behavioural Brain Research*, 19: 35-39.

Fernandez-Guasti A.; Roldán-Roldán G., Saldívar A. (1989). Reduction in anxiety after ejaculation in the rat. *Behavioural Brain Research* 32:23-29.

Fernandez-Guasti, A.; Roldán-Roldán, G., Saldívar, A. (1990). Pharmacological manipulation of anxiety and male rat sexual behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35:263-267.

Fernandez-Guasti A.; Roldán-Roldán G. (1991). Anxiolytics reverse the acceleration of ejaculation resulting from enforced intercopulatory intervals in rats. *Behavioral Neuroscience*, 105(2):230-240.

Fernandez-Guasti A.; López-Rubalcava, C. (2004). Farmacología conductual En: Corsi M. (Ed). Aproximaciones de las neurociencias a la conducta Editorial Manual Moderno, México, D.F.

Ferraro F.M.; Kiefer, S.W. (2004). Behavioral analysis of male rat sexual motivation and performance following acute ethanol treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78:427-433.

Froehlich, J.C. (1996). The neurobiology of ethanol-opioid interactions in ethanol reinforcement. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 20: 181A-186^a.

Gianoulakis, C. (1990). Characterization of the effects of acute ethanol administration on the release of beta-endorphin peptides by the rat hypothalamus. *European Journal of Pharmacology*, 180: 21-29.

Goldman; Howard, H. (2001). *Psiquiatría general*. 5ta. Edición. Editorial Manual Moderno. México pp. 10-50, 255-284.

Greenblatt D.J., Harmatz JS, Von Moltke L.L., Wright E., Durol A.L.B., Harrel-Joseph L.M., Shader R.I. (2000). Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 93:435-443.

Grove, W.M.; Cadoret; R.J. (1983). Genetic factors in alcoholism En: The pathogenesis of alcoholism. Biological factors Kissin B. y Begleiter H. (Eds.), Plenum Press. New York.

Guevara, M.A.; Martinez-Pelayo, M.; Arteaga-Silva, M.; Bonilla-Jaime, H.; Hernández-González, M. (Aceptado para publicación agosto 2008). Electrophysiological correlates of the mesoaccumbens system during male rat sexual behavior. *Physiology and Behavior*.

Harris V. S.; Sachs B.D. (1975) Copulatory behavior in male rats following amygdaloid lesions. *Brain Research*, 86:514-518.

Heimer, L.; Larsson, K. (1967) Impairment of mating behavior in male rats following lesions in the preoptic-anterior hypothalamic continuum. *Brain Research*.

Herman J.P., Cullinan W.E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20:78-84.

Hernández-González, M. (2005) *Motivación humana y animal*. Manual moderno.

Hernández-González, M; Guevara, M.A.; Cervantes, M.; Morali, G.; Corsi-Cabrera (1998), Characteristic frequency bands of the cortico-frontal EEG during the sexual interaction of the male rat as a result of factorial analysis, en *Journal of Physiology*, 92: 43-50, Paris.

Hernández-González, M.; Guevara, M.A.; Morali, G.; Cervantes, M. (1997). Subcortical multiple unit activity changes during rat male sexual behavior. *Physiology & Behavior*, 61: 285-291.

Hernández-González, M.; Prieto-Beracochea, C.; Arteaga-Silva, M.; Guevara, MA. (2007). Different functionality of the medial and orbital prefrontal cortex during a sexually motivated task in rats. *Physiology and Behavior*, 90:450-458.

Hetta, J.; Meyerson, B.J. (1978). Sexual motivation in the male rat: a methodological study of sex-specific orientation and the effects of gonadal hormones. *Acta Physiologica Scandinavica*, 453:1-67.

Holmes, J.; Egan, K (1973), “Electrical activity of the cat amygdala during sexual behavior”, en *Physiology and Behavior*, 10: 863-867, Elmsford.

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. *Neuroscience Research*, 3: 311-320.

Hull E.M., Eaton RC, Moses J, Lorrain D. (1993) Copulation increases dopamine activity in the medial preoptic area of male rats. *Life Science*; 52: 935-940.

Hubell, C.L.; Czirr, S.A.; Hunter, G.A.; Beaman, C.M.; LeCann, N.C. and Reid, L.D. (1986) Consumption of ethanol solution is potentiated by morphine and attenuated by naloxone persistently across repeated daily administration. *Alcohol*, 3:39-54.

Jiménez-Anguiano, A.; Arteaga-Silva, M.; Velásquez-Moctezuma, J. (2002) Masculine sexual activity affects slow wave sleep in golden hamsters. *Brain Research Bulletin* 59 (6), 429-432.

Jowaisaas, D.; Taylor, J.; Dewsbury, D.A.; Malagodi, E.F. (1971) Copulatory behavior of male rats under an imposed operant requirement. *Psychonomic Science*, 25:287-290.

Kagan, J. (1955) Differential reward value of incomplete and complete sexual behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 48:59-64.

Kiianmaa, K; Nurmi, M.; Nyanen, I; Sinclair, J.D. (1995) Effect of ethanol on extracellular dopamine in the nucleus accumbens of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*; 52:29-34.

Kliethermes, C.L. (2005). Anxiety-like behaviors following chronic ethanol exposure *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28:837-850.

Kondo, Y; Shinoda, A; Yamanouchi, K; Arai, Y. (1990) Role of septum and preoptic area in regulating masculine and feminine sexual behavior in male rats. *Hormones and Behavior* 24:421-434.

Koob, G.F.; Britton, K.T. (1996). Neurobiological substrates for the anti-anxiety effects of ethanol. En: Begleiter H. y Kissin B. Eds. The pharmacology of alcohol and alcohol dependence. Oxford University Press, New York pp: 477-506.

Koob, G. F. (1992a) Drug of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathway. *Trends in Neurosciences* 13:177-184.

Koob, G. F. (1992b) Neural mechanisms of drug reinforcement. *Annals of the New York of Academy Sciences*; 654:171-191.

Kurtz, R.; Adler, N. (1973) Electrophysiological correlates of copulatory behavior in the male rat *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 84, 225-239.

Larsson, K. (1956). The effect of enforced intervals in the series of copulations. *Almqvist & Wiksell*

Larsson, K. (1979). Features of the neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior. In C. Beyer (Ed.), Endocrine control of sexual behavior (pp 77-163) New York: Raven Press.

Li, X.W.; Li, T.K.; Froehlich, J.C. (1996) Alcohol alters preproenkephalin mRNA content in the shell and core of the nucleus accumbens. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research* 20: 53.

Liu, Y; Sachs, B; Salamone J. (1998) Sexual behavior in male rats after radiofrequency or dopamine-depleting lesions in nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 60: 585-592.

Meisel, R.I.; Sachs, B. (1994). The physiology of male sexual behavior. En: Knobil E.M. y Nelly J.D. Eds. The physiology of reproduction. Raven Press, Ltd., New York 2da edición pp:3-105.

Meisel, R.I.; Lumia, A.R.; Sachs, B.D. (1990) Effects of olfactorybulb removal and flank shock on copulation in male rats. *Physiology and Behavior* 25: 383-387.

McIntosh, R.R.; Barfield, D.T. (1984), "Electrophysiological and Ultrasonic Correlates of reproductive behavior in the male rat", en *Behavioral Neuroscience*, 98(6):1100-1103, Washington.

Meerlo, P.; Turek, F.W. (2001) Effects of social stimuli on sleep in mice: non-rapid-eye movement (NREM) sleep is promoted by aggressive interaction but not by sexual interaction. *Brain Research* 907: 84-92.

Mendez, M.; Leriche, M.; Calva, J.C. (2001) Acute ethanol administration differentially modulates μ opioid receptors in the rat meso-accumbens and mesocortical pathways. *Molecular Brain Research*, 94: 148-156.

Mogenson, G.J.; Jones, D.L.; Yim, C.Y. (1980). From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14, 69-97.

Pfaus, J.; Damsma, G.; Nomikos, G; Wenkstern, D.; Blaha, C.; Phillips, A.; Fibiger, H. (1990) Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Research* 530: 345-348.

Picazo, P.O.; Ferreira, C.A. (2002). La ansiedad y la evasión como respuestas conductuales al estrés. En: Motivación animal y humana Hernández-González M. Editorial Manual Moderno. México, D.F. 227-233.

Qureshi, G. A.; Sodersten, P. (1986) Sexual activity alters the concentration of amino acids in the cerebrospinal fluid of male rats. *Neuroscience Letters*, 70: 374-378.

Retana-Marquez, S.; Bonilla-Jaime, H.; Vázquez-Palacios; Martínez-García, R.; Velásquez-Moctezuma, J. (2003). Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats. *Hormones and behavior* 44:327-337.

Retana-Marquez, S., Bonilla-Jaime H., Velásquez-Moctezuma J. (1998) Estrés, péptidos opioides y conducta sexual masculina En: Velásquez-Moctezuma Ed. Biología de la Reproducción UAM-I México pp:535-560.

Retana-Marquez, S., Bonilla-Jaime H., Vázquez-Palacios G., Velásquez-Moctezuma J. (2001). Estrés y reproducción en Biología de la reproducción II 93-120 México.

Rivera-Sánchez K.E., Hernández M., Guevara-Pérez M. (2005). Los efectos del alcohol sobre la motivación y ejecución sexual. En: aproximaciones al estudio de la motivación y ejecución sexual Guevara P.M.A., Hernández-González M., Chacón G.L., Barradas B.J.A. (eds) México.

Rojas, Enrique (1998) La ansiedad: Cómo diagnosticar y superar el estrés, las fobias y las obsesiones. Ediciones temas de hoy. España.

Sachs, B .D.; Barfield R. J. (1976) Functional analysis of masculine copulatory behavior in the rat. In: Hinde RA, Shaw E, Beer C. Editors, *Advances in the study of behaviour*, 7. Academic Press; p. 91-154.

Sachs, B.D.; Barfield, RJ. (1976) Functional analysis of masculine copulatory behavior in the rat. In: Hinde RA, Shaw E, Beer C. Editors, *Advances in the study of behaviour*, 7. Academic Press; p. 91-154.

Salomone, J.D. (1994) The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research*; 61:117-133.

Scott M.P., Ettenberg A., Olster D.H. (1994). Effects of alcohol on the sexual motivation of the male rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 48(4):929-934.

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 Research*, 640: 215-222.

Silva, R.H.; Frussa-Filho, R. (2000) The plus-maze discriminative avoidance task: a new model to study memory-anxiety interactions. Effects of chlorodiazepoxide and caffeine. *Journal of Neuroscience Methods* 102:117-125.

Sprague, J.E.; Maickel, R.P. (1994). Effects of stress and ebitatide (Hoe 427) on free-choice ethanol consumption: comparison of lewis and Sprague-Dawley rats. *Life Sciences* 55(11):873-878.

Squires, R F.; Braestrup, C. (1977) Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 166:732-734.

Sullivan, L.E., Fiellin D.A., O'Connor P.G. (2005). The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *The American Journal of Medicine* 118:330-341.

Treit, D., Menard J., Royan C. (1993) Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 44(2):463-469.

Valdez, G.R.; Koob, G.F. (2004). Allostasis and dysregulation of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y systems: implications for the development of alcoholism. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 79:671-689.

Varliskaya E.I., Spear L.P., Spear N.E. (2001). Acute effects of ethanol on behavior of adolescent rats: role of social context. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25(3):377-385.

Vázquez-Palacios, G; Bonilla-Jaime, H.; Retana-Marquez, S.; & Velázquez-Moctezuma, J. (2002). Copulatory activity increases slow-wave sleep in the male rat. *Journal of Sleep Research* 11, 237-245

Wise, R.A. (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend;* 51:13-22.

Weiss, F; Porrino, L. J. (2002) Behavioral neurobiology of alcohol addiction: Recent advances and challenges. *Journal of neuroscience;* 22:3332-3337.

Wenkstern, D; Pfaus J, Fibiger H. (1993) Dopamine transmission increases in the nucleus accumbens of male rats during their first exposure to sexually receptive female rats. *Brain Research* 618: 41-46.

Whalen, R.E.; Beach, F.A.; Kuehn, R.E. Effects of exogenous androgen on sexually responsive and unresponsive male rats. *Endocrinology*, 68:373-380.

Widdowson, P.S.; Holman, R.B. (1992) Ethanol induced increase in endogenous dopamine release may involve endogenous opioids. *Journal of endocrinology*, 59: 157-163.

Yoshimoto, K.; Mc Bride W.J. (1991) Regulation of nucleus accumbens dopamine release by the dorsal raphe nucleus in the rat. *Neurochemical Research;* 17:401-407.

APÉNDICE

