



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Un nuevo paradigma en el estudio de la motivación y la ejecución sexual de la rata macho

Tesis
que para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIA)

presenta

Mario Humberto Buenrostro Jáuregui

Comité tutorial

Dr. Jorge Juárez González (Director)
Dra. Marisela Hernández González
Dra. Araceli Sanz Martín
Dra. Dra. Marcela Arteaga Silva

Guadalajara, Jalisco

Octubre de 2010

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que siempre me apoyaron en todo lo que necesite. Por darme su confianza y soltarme a la hora precisa, gracias a ellos soy lo que soy.

A Fanny por estar siempre y para siempre. Y por ayudarme a revisar la ortografía.

A Eliana, Armando, Patty, Cristy, Lucia por apoyarme siempre en el laboratorio, velar por nuestras ratas, enseñarme tantas cosas y compartir estos años.

Al Dr. Jorge Juárez, por mostrarme el camino de la ciencia, por compartir su conocimiento, su gusto por el hedonismo, y darme la confianza necesaria para poder emprender este proyecto.

A David, Alfredo, Ixel, German, Karla, Lalo, Iris, Yaira, Ricardo, Mini, Daniel, Ray, por todos los momentos de relajación que sirvieron para retomar el trabajo con más bríos.

A Hugo, Chico, Wilsen, Gama, Rodrigo y todos los del CEIC por reforzar mi creencia sobre las neurociencias tantas y tantas veces.

A la Dra. Marisela Hernández, Dra. Marcela Arteaga y Dra. Araceli Sanz por leer tantas y tantas veces mi tesis, corregir incansablemente cada apartado

Al Dr. Daniel Zaraboso, por compartir su gusto por los números y las estadísticas y ayudarme a descifrar los secretos del análisis multifactorial.

Al Dr. Héctor Martines, Dr. Sergio Meneses por compartir su amplio conocimiento en las neurociencias y no morir en el intento.

A la Dra. Julieta Ramos, por ayudarme a resolver los problemas burocráticos, y que finalmente permitieron la culminación de esta tesis.

UN NUEVO PARADIGMA EN EL ESTUDIO DE LA MOTIVACIÓN Y LA EJECUCIÓN SEXUAL EN LA RATA MACHO

ABREVIATURAS	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCION	I
ANTECEDENTES	3
DESCRIPCIÓN DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO	4
MOTIVACIÓN SEXUAL	5
MODELOS ANIMALES DE LA MOTIVACIÓN SEXUAL	8
EJECUCION SEXUAL	15
REGULACION NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL	18
HORMONAS Y SU FUNCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	24
HIPOTÁLAMO	24
SISTEMA OPIOIDE	30
ANTAGONISTAS OPIOIDES	33
NALTREXONA	33
SISTEMA OPIOIDE Y CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO	35
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
OBJETIVO GENERAL	41
HIPOTESIS	42
VARIABLES	42
MATERIAL Y METODOS	43
EQUIPOS, MATERIALES Y FARMACOS	43
SUJETOS	44
PRUEBA DE TORRES GEMELAS	44
DESCRIPCIÓN DE LA CAJA PRUEBA	44
FASES DEL PROCEDIMIENTO	49
1. HABITUACIÓN EN CAJAS INDIVIDUALES	50
2. SELECCIÓN DE SUJETOS SEXUALMENTE CAPACES	50
3. MOLDEAMIENTO DE LA CONDUCTA DE ESCALAMIENTO.	51
4. SUSTITUCIÓN DEL INCENTIVO ALIMENTARIO POR INCENTIVO SEXUAL (HEMBRA EN ESTRO	53
REGISTRO DE LA CONDUCTA SEXUAL	54
EXPERIMENTO 1. VALIDACIÓN DE LA PRUEBA.	58
FASES DEL PROCEDIMIENTO	58
5.A. CASTRACIÓN QUIRÚRGICA Y CASTRACIÓN SIMULADA	59
6.A. FASE EXPERIMENTAL A: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA CASTRACIÓN Y LA CASTRACIÓN SIMULADA.	59

7.A. FASE EXPERIMENTAL B: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA RESTITUCIÓN HORMONAL EN MACHOS CASTRADOS Y DE LA INHIBICIÓN HORMONAL EN LOS MACHOS FALSOS CASTRADOS.	60
ANALISIS ESTADISTICO	61
RESULTADOS EXPERIMENTO 1	62
ANALISIS (grupos X días)	62
ANALISIS (grupos X fase)	70
DISCUSION EXPERIMENTO 1	80
EXPERIMENTO 2.EFECTO DEL ANTAGONISTA OPIOIDE NALTREXONA EN LA CONDUCTA APETITIVA Y CONSUMATORIA DE LA RATA MACHO.	90
FASES DEL PROCEDIMIENTO	91
5.B. FASE EXPERIMENTAL	91
ANALISIS ESTADÍSTICO	92
RESULTADOS EXPERIMENTO 2	92
ANALISIS (grupos X días)	92
ANALISIS (grupos X fases)	97
DISCUSION EXPERIMENTO 2	102
CONCLUSIONES	107
CONCLUSIONES GENERALES	109
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	110

ABREVIATURAS

AMe - Amígdala media	LMM - Latencia de monta con el Macho
ANDEVA - Análisis de varianza	LVH - Latencia de Visita a la Ventana de la Hembra
APOa - Área preóptica anterior	LVM - Latencia de Visita a la Ventana del Macho
APOm - Área preóptica media	M - Numero de montas
Ars - Receptores andrógenos	NAcc - Núcleo accumbens
ATV - Área tegmental ventral	NO - Oxido nitroso
BHE - Barrera hematoencefálica	nor-BNI - κ nor-binaltorfimina
BLA - Amígdala basolateral	NTX - Naltrexona
BNST - Núcleo basal de la stria terminalis	PPE - Periodo post eyaculatorio
CC - Caja de Copula	PV - Pálido Ventral
CeA - Núcleo central de la amígdala	SAL - Solución salina
CPF - Corteza prefrontal	SEM - Error estandar de la media
CPL - Cambio de Preferencia de Lugar	SNC - Sistema nervioso central
CPP - Condicionamiento de preferencia de lugar	SPFp - Porción parvocelular del núcleo subparafasicular
DA - Dopamina	T - Testosterona
DHP - Dihidroprogesterona	THP - Tetrahidroprogesterona
DHT - 5- α -dihidrotestosterona	TPH - Tiempo de permanencia en el área Incentivo de la Hembra
E ₂ - Estradiol	TPH-M - Tiempo de permanencia en el area incentivo de la hembra-macho
HHA - Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal	TPM - Tiempo de permanencia en el área Incentivo del Macho
HHG - Sistema hipotálamo-hipófisis-gonadal	TRH - Tiempo de Recorrido en la torre con acceso a Hembra
HL - Hipotálamo lateral	TRM - Tiempo de Recorrido en la torre con acceso a Macho
I - Numero de Intromisiones	VH - Numero de Visitas al área incentivo de la Hembra
LB - Fase de línea base	VM - Numero de Visitas al área incentivo del Macho
LE - Latencia de Eyaculacion	
LEH - Latencia de escalada en la torre con acceso a una Hembra	
LEM - Latencia de escalada en la torre con acceso a otro Macho	
LM - Latencia de monta	
LMH - Latencia de monta con la Hembra	

RESUMEN

La conducta sexual es sumamente compleja, e involucra dos fases secuenciales, la apetitiva (motivación) y la consumatoria (ejecución). Los paradigmas conductuales hasta ahora existentes para su estudio presentan problemas de validez tanto ecológica como metodológica, además de no registrarlas de forma continua, tal como ocurren en la naturaleza. Entre los múltiples sistemas neuroquímicos que participan en el control de la conducta sexual, los opioides se han vinculado con la fase apetitiva, sin embargo aun existe controversia en el papel que desempeñan. El objetivo de la presente investigación consistió en desarrollar y validar un nuevo paradigma experimental que permitiera el registro secuencial de la conducta sexual tanto en su fase apetitiva como consumatoria en ratas (experimento 1). Así como, determinar el efecto que el antagonista opioide Naltrexona (NTX) produce sobre la conducta sexual en sus dos fases: motivacional y de ejecución (experimento 2). Ratas macho adultas sexualmente experimentadas, fueron hospedadas individualmente, se entrenaron bajo el nuevo paradigma y se registraron tres sesiones de conducta sexual hasta la primera intromisión de la segunda serie copulatoria como línea base (LB). Para el experimento 1, se dividieron en dos grupos de 10 sujetos, en uno se realizó una castración quirúrgica y en el otro una simulación de castración. Ocho días después de la cirugía se registraron 3 sesiones más. Posteriormente, al grupo de sujetos castrados se le administró testosterona y al grupo simulado se le administró un inhibidor de aromatasa y un antagonista androgénico, y se registraron tres sesiones más de conducta. Para el experimento 2, después del registro de conducta sexual de línea base se formaron dos grupos, a uno se les administró NTX en dosis de 2mg/kg y al otro, solución salina (SAL), y se registraron tres sesiones más. En ambos experimentos la conducta sexual se registro en sus dos fases, la apetitiva con parámetros propios del paradigma, mientras la consumatoria consiste en los parámetros clásicos de ejecución sexual en la rata macho. En el experimento 1, en ambos grupos, la motivación sexual no presentó cambios durante las tres condiciones experimentales. En la fase consumatoria, no

existieron diferencias entre los grupos en LB. Después de la cirugía, el grupo de ratas castradas paulatinamente decrementó su ejecución sexual en relación a la LB y el grupo control. En la fase de restitución de testosterona, los sujetos castrados recuperaron la capacidad copulatoria. Mientras que la inhibición hormonal del grupo de sujetos simulados (gónadas intactas), decrementaron su capacidad copulatoria pero no en la misma medida que lo sujetos después de la castración. El 100% de los sujetos que accedieron a la caja meta y tuvieron oportunidad de desplegar conducta sexual, iniciaron la cópula, y solo dos sujetos del grupo control tuvieron dos errores consecutivos de selección de la pareja sexual. En el experimento 2, no existieron diferencias entre los grupos en LB en ninguno de los dos componentes. En la fase experimental la conducta apetitiva de ambos grupos se vio optimizada durante el tratamiento, mientras que la ejecución sexual no se afectó. De las 300 sesiones en total, solo en 8 de ellas los sujetos que accedieron a la caja meta no iniciaron actividad sexual con la hembra receptiva, por lo que se puede concluir, que la tarea de escalamiento y traslado hacia la caja meta realizada por los sujetos está motivada sexualmente. En conjunto, los resultados en ambos experimentos sugieren que el nuevo paradigma experimental permitió el registro secuencial de la conducta sexual tanto en su fase apetitiva como consumatoria. La NTX en dosis de 2mg/kg no produce efecto alguno sobre ninguna de las dos fases de la conducta sexual.

PALABRAS CLAVE

Conducta sexual, motivación, opioides, naltrexona, nuevos paradigmas

ABSTRACT

Sexual behavior is very complex, and involves two sequential phases: the appetitive (motivational) and the consummatory (performance). Current paradigms studying sexual behavior show ecological problems and failure in methodological validity, and they did not consider sexual components as a continuous basis as it

really occurs. Among the many neuromodulatory systems involved in the control of sexual behavior, opioids have been linked to the appetitive phase; however, its role is controversial. The objective of this research was to develop and validate a new experimental paradigm that allowed the sequential recording of sexual behavior for the two – appetitive and consummatory – phases in rats (experiment 1). The scope of a second experiment, was to determine the effect of the opioid antagonist naltrexone (NTX) on the two phases of sexual behavior. Sexually experienced adult male rats were trained in the new paradigm, which consist in a climbing task to gain access to a estrous female or a passive male. Three sessions of sexual contact until the first intromission of the second copulatory series was considered as a baseline (BL). For Experiment 1, rats were divided into two groups of 10 subjects each, first group was castrated and the other one sham castrated. Eight days after surgery they were tested in 3 sessions as described for BL. Subsequently, subjects of castrated group were administered with testosterone and the sham group were given an aromatase inhibitor and an androgen antagonist, under this condition, three additional sessions were conducted. In experiment 2, after the baseline, one group was administered with naltrexone(2mg/kg), and the other group with saline (SAL). During treatment subjects were tested in three additional sessions as described for BL. , The two phases of sexual behavior were recorded in both experiments ; the parameters of appetitive phase came from the new paradigm, while those of the consummatory phase were the classical parameters of sexual performance in the male rat. In experiment 1, sexual motivation was unchanged during the three experimental conditions in the two groups. In the consummatory phase, there were no differences between groups in BL; however, after surgery, the group of castrated rats gradually decrease their sexual performance compared both with themselves (LB) as with the control group. In the phase of testosterone restitution, castrated subjects recovered copulatory capability. While the hormonal inhibition of subjects in the sham group (gonad intact), decrease their capability copulation but not in the same degree as subjects after castration. 100% of subjects who gain access to the goal box display sexual behavior, initiated intercourse, and only two control

subjects had two consecutive errors. gaining access with the male. In experiment 2, there were no differences between groups in BL in none of the two components. In the experimental phase, appetitive behavior of both groups was optimized during treatment, while the sexual performance was not affected. Only in 8 times of all 300 sessions in total subjects who agreed to the goal box did not initiate sexual activity with receptive female, so it can be concluded that the task of scaling and moving toward the goal box by the subject is sexually motivated. Overall, the results in both experiments suggest that the new experimental paradigm allowed the sequential recording of sexual behavior in both appetitive and consummatory phases. The NTX at a dose of 2mg/kg do not affect any of the two phases of sexual behavior.

KEYWORDS

Sexual behavior, motivation, opioids, naltrexone, new paradigms

INTRODUCCIÓN

La conducta sexual es sumamente compleja no sólo en el ser humano sino también en otros animales, por lo que ha sido objeto de estudio de la ciencia desde el principio de la misma. Esta conducta tan compleja se ha dividido secuencialmente en dos fases, la primera apetitiva (motivación sexual) y la segunda consumatoria (ejecución sexual). Ésta última ha sido mucho más estudiada que la otra fase, esto se debe, en parte, a que en esta etapa se presentan conductas observables, plenamente identificables y diferenciadas unas de las otras, a las que se les da el nombre de conductas consumatorias. Por ejemplo, en las ratas macho las montas, las intromisiones y las eyaculaciones son consideradas como respuestas consumatorias inequívocas (Pfaus, 1999). Por otro lado, la motivación sexual es una condición más difícil de medir, en parte, porque es un estado interno y subjetivo del sujeto; la mayoría de los modelos desarrollados para estudiarla, toman como parámetros de motivación la conducta de aproximación e inclusive las mismas conductas desplegadas durante la ejecución sexual, por ejemplo, algunos autores consideran que las montas son indicadores de motivación sexual. Por lo que el desarrollo y la utilización de modelos confiables que permitan a la vez medir y discriminar entre conducta sexual apetitiva y consumatoria ha representado un reto tanto teórico como metodológico. La mayor parte de las investigaciones se enfocan al estudio exclusivo del componente ya sea apetitivo o consumatorio de la conducta sexual, de manera separada. Por otro lado, son pocos los trabajos que reportan ambos componentes simultáneamente, estos carecen de claridad metodológica o bien son llevados a cabo en ambientes operantes poco naturales para los animales.

Se sabe que existen varias estructuras cerebrales a las cuales se les ha vinculado con la conducta sexual, ya sea en su fase apetitiva o consumatoria. Entre ellas se encuentran la amígdala, la corteza frontal, el septum lateral, el hipotálamo, el área preóptica media (APOm), el área tegmental ventral (ATV), la médula espinal, el bulbo olfatorio (en algunas especies), entre otras. También se sabe que la conducta sexual del macho, en prácticamente todas las especies de

vertebrados es dependiente de Testosterona (T), secretada por las células de Leydig de los testículos y metabolizada por aromatización en las células blanco a Estradiol (E₂) o a 5- α -dihidrotestosterona (DHT) por 5 α -reducción.

Los opioides históricamente han tenido un papel preponderante en el mecanismo de control y analgesia del dolor, sin embargo en las últimas tres décadas y principalmente durante la última se han realizado investigaciones que vinculan a los opioides endógenos con mecanismos diferentes al del control del dolor, como son la motivación sexual y los mecanismos de recompensa (Bodnar y Klein, 2005). Es conocido que el sistema opioide (endógeno) se activa de manera transitoria siempre que el organismo lo necesita, con la finalidad de controlar un buen número de funciones primordiales para nuestro cuerpo como, por ejemplo, la ingesta de alimento, la actividad sexual, y otros procesos vitales; es decir, funciones relacionadas con los procesos fisiológicos implicados en el control del dolor y la búsqueda del placer (Laurent, et al., 2005). A finales de la década de los setenta, la mayoría de los ochenta y comienzo de los noventa se realizaron varias investigaciones que trataban de dilucidar la relación existente entre los opioides y la conducta motivada y particularmente la conducta sexual. Sin embargo, hasta la fecha, existe discrepancia en los resultados encontrados, en parte por la interpretación de los resultados, dependiendo del modelo utilizado en cada caso particular. Dichos problemas también son el resultado de conflictos metodológicos (que serán expuestos más adelante) en cuanto al estudio de la motivación y la ejecución sexual. Actualmente hay un consenso ampliamente difundido que señala la participación de los péptidos opioides en la modulación de la conducta sexual; sin embargo, no se sabe con claridad en qué fase y sentido de la conducta participan.

Por lo anteriormente expuesto surge la necesidad de desarrollar un paradigma que permita el estudio objetivo y simultáneo de los componentes apetitivo (motivación) y consumatorio (ejecución) de la conducta sexual. Así también surge la inquietud por dilucidar el papel de los péptidos opioides en los diferentes componentes de la conducta sexual, utilizando el nuevo paradigma desarrollado.

ANTECEDENTES

La conducta sexual es considerada con frecuencia como parte de una serie de patrones de comportamiento que tienen como finalidad o función la preservación de la especie. Los términos "finalidad" o "función" se utilizan normalmente para referirse al valor (el cual arbitrariamente se considera que existe) que tienen un cierto patrón de comportamientos para la supervivencia de una especie, por lo que es claro que estos términos se introducen en el contexto de las teorías de la evolución, pero como señaló Jacques Monod (1970, citado en Agmo, 1999) "la evolución es básicamente, sólo un proceso aleatorio puesto en cierto orden por selección natural". En ese contexto, la expresión "propósito" no tiene sentido, las conductas no pueden tener una "función" o "finalidad" en un sentido biológico. Las conductas tienen consecuencias, y éstas pueden ser favorables o desfavorables para el individuo o para la especie, por lo que pueden ser objetos de la selección natural. El patrón de comportamiento en sí mismo probablemente no sea muy sensible a la selección, ya que la selección natural opera sobre las consecuencias y no sobre las conductas en sí y menos aún sobre su pretendida función. Así como un patrón de comportamiento es adquirido por el individuo por ser reforzado, así también las consecuencias favorables son adquiridas por la evolución. Es imposible usar la función biológica como la entidad que lleva a un individuo a realizar actos sexuales, más aún, es poco probable que un animal (promiscuo como las ratas o los gatos) tenga algún conocimiento, ya sea implícito o explícito, de las consecuencias de la conducta sexual. Por lo tanto, cuando un animal se involucra en el sexo, no es por el "fin" o con el "propósito" de reproducirse, por lo menos en lo que al individuo se refiere. Es evidente por lo tanto, que la conducta sexual es un fenómeno básicamente no relacionado con la reproducción, al menos en lo que a la participación de los individuos concierne. La conducta sexual no tiene otro significado para el individuo más que su propia ejecución. Así, el ratón y el hombre se involucran en esta conducta porque es intrínsecamente reforzante o recompensante. La conducta sexual puede ser mejor analizada y entendida como parte de otras conductas que son realizadas porque

son recompensantes independientemente de cualquier otras consecuencias que puedan tener (Agmo, 1999).

Agmo (1999) divide los estímulos o eventos en dos clases, los hedónicamente potentes y los hedónicamente neutrales, los primeros a su vez los separa en **estímulos hedónicamente positivos y negativos**. Los eventos hedónicamente positivos son asociados con **conductas de aproximación**, y pueden ser llamados incentivos positivos. Mientras que los incentivos negativos son aquellos relacionados con la conducta de escape o retirada. Ya que en esta revisión solo se utilizará el término incentivo positivo, los estímulos que tienen propiedades reforzantes serán llamados en adelante solo incentivos. La motivación despertada por esta clase de estímulos es denominada **motivación incentiva**.

DESCRIPCIÓN DE LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO

La conducta sexual se puede dividir en dos fases, la primera es la etapa apetitiva (comportamientos que denotan excitación y motivación sexual) y la segunda es la consumatoria (respuesta copulatoria). Éstas también hacen referencia a la motivación y ejecución sexual respectivamente. Para Pfaus (2001) existe una tercer fase, que se encuentra justo entre, o mejor aún se entrelaza en medio de las fases apetitiva y consumatoria, y denota comportamiento de sollicitación y cortejo.

Será necesario definir algunos de los términos más utilizados al referirse a comportamientos que están asociados a la conducta sexual. Se ha definido a las conductas sexuales como aquéllas que son motivadas por el deseo de copular y al mismo tiempo son reforzadas o castigadas (Pfaus et al., 2001). Así mismo, Pfaus et al. (2001) definen como activación sexual al incremento del flujo sanguíneo genital, y excitación sexual como el aumento de la actividad locomotora en anticipación al contacto sexual.

Otros términos que también ayudan a entender mejor el fenómeno de la conducta sexual son los referidos de acuerdo con Pfaus, (1999):

a) Incentivo sexual es cualquier estímulo con el cual un animal inicia la conducta sexual, b) Deseo Sexual es el resultado de todos los eventos internos que llevan al animal a atender el incentivo sexual o ejecutar la actividad sexual, c) Excitación sexual es cualquier estimulación psicomotora mostrada en anticipación de un incentivo sexual o actividad sexual, d) Arousal o Activación sexual se entiende como el momento en el cual aumenta el nivel de flujo de sangre genital (activación parasimpática) pero puede incluir indicios de activación simpática del corazón, respuesta galvánica de la piel, tasa respiratoria, en respuesta a un incentivo sexual.

La activación Sexual, es definida de cuatro maneras: 1) como un estado característico de aproximación o latencia de interacción con un incentivo sexual; 2) como un estado por alcanzar una motivación sexual completa; 3) como un estado o latencia de inicio de la copula; 4) y/o como un estado de aproximación o latencia de eyaculación u orgasmo (Pfaus, 1999).

MOTIVACIÓN SEXUAL

La motivación sexual es un término que agrupa usualmente al proceso o los procesos que provocan que un animal busque contacto sexual con otro animal. Ha sido definida como "la fuerza energizante que genera nuestro nivel de interés sexual en un momento dado. Ella conduce nuestras fantasías sexuales, nos lleva a buscar, atender y evaluar los incentivos sexuales, regula nuestro nivel de activación sexual, y nos permite copular o realizar otras formas de juego sexual" (Pfaus, 1999). Por otra parte Agmo (2003) lo definió como el impulso por buscar contacto sexual con otro individuo, y operacionalmente sería también definido como la intensidad de conductas de aproximación hacia una hembra sexualmente receptiva (en el caso de los machos). Al mismo tiempo Agmo (2003) hace una aclaración respecto a la relación entre motivación sexual y cópula, y menciona que no es una correspondencia simple, ya que no existe evidencia de que latencias de monta cortas o el incremento en la proporción de animales que copulan sean buenos índices de motivación.

Toda conducta motivada, incluyendo la sexual, se puede dividir en tres fases: iniciación, procuración y consumación. (Swanson y Mogenson, 1981 citado en Swanson, 1989). La fase de iniciación puede ser estimulada por señales fisiológicas, señales de receptores exteroceptivos, o información cognitiva. Lo cual también incluye los efectos del condicionamiento y éstos juegan un papel crítico en la conducta anticipatoria. La fase de procuración puede incluir la excitación (arousal) general asociado con casi todas las conductas motivadas; la conducta de rastreo que necesita la locomoción, la información sensorial exteroceptiva, la utilización de la experiencia pasada, y el aprendizaje; y respuestas viscerales que aseguran la homeostasis del organismo. Finalmente la fase consumatoria utiliza respuestas motoras pre programadas (como el lengüeteo, el masticar, y el tragar para la conducta de ingesta), retroalimentación sensorial (gusto y olfato para el mismo ejemplo), así también como mecanismos de saciedad que están implicados en terminar la respuesta, y los mecanismos de reforzamiento que guía la futura conducta del animal dependiendo de las consecuencias de sus respuestas actuales (Swanson, 1989). Los actos copulatorios o consumatorios son en sí mismos reforzantes en el sentido de que ellos pueden inducir un estado afectivo. La actividad copulatoria hasta la eyaculación induce un estado gratificante que sobrevive a la ejecución de los actos copulatorios. Así, si el sexo es altamente placentero entonces los estímulos ambientales, incluyendo a la pareja, se vuelven incentivos para intensas conductas de aproximación en el futuro (Agmo, 1999).

Por otro lado, se dice que un individuo adulto con gónadas funcionalmente activas no está constantemente motivado sexualmente. De tal forma, que alcanzará un estado de motivación cuando un estímulo adecuado sea percibido (por ejemplo una pareja). Se supone que el estímulo apropiado activa las conductas de aproximación, esto es, que funciona como un incentivo. Así, la motivación sexual debería considerarse como un caso de motivación incentiva. Para que esto sea verdad, un estímulo con significado sexual debería ser capaz de activar conductas de aproximación. Para el caso de los machos, las hembras funcionan como un incentivo, ya que activan poderosas conductas de

aproximación. Los machos aprenden a realizar conductas para tener acceso a hembras receptivas sexualmente, por lo que usualmente éstas son usadas como reforzadores. Una cuestión fundamental es si las propiedades de estímulos incentivos emitidas por hembras (o machos en el caso de las hembras) son incondicionadas o adquiridas a través del aprendizaje. Al respecto, se sabe que machos sexualmente ingenuos no muestran alguna preferencia por olores a hembras receptivas (Clark, 1993; Lydell y Doty, 1972; Pfaff y Pfaffman, 1969; citados en Agmo, 1999). La monta por sí sola es suficiente para hacer que las ratas machos prefieran el olor de hembra en estro. La exposición a la hembra sin la oportunidad de copular fue inefectiva. Se ha encontrado que olores neutrales asociados con la copula con una hembra receptiva adquieren propiedades incentivas. Esto confirma que la ejecución del acto copulatorio puede promover aprendizaje asociativo involucrando al estímulo olfativo, y este es probablemente el mecanismo por el cual el estímulo emitido por la hembra se convierte en estímulo condicionado (Agmo, 1999).

La conducta sexual es un tipo de conducta motivada, considerada como un incentivo natural. Motivación se refiere a la búsqueda de una meta, cualidad que implica una expectativa de un estado futuro, por ejemplo, la recompensa. A menudo se le llama incentivo a un factor externo que desempeña un papel en la estimulación de la motivación. La teoría incentiva de la motivación acentúa la importancia de la interacción entre factores internos, incentivos externos y señales predictivas de estos, más que a cada uno independientemente. Existen diferencias entre la búsqueda del contacto sexual (la propensión por llegar a la cópula) y la capacidad de completar la cópula. Aunque estos procesos no serían independientes en la mayoría de las situaciones normales, la distinción entre la motivación sexual y la ejecución ha resultado ser útil (Sach y Meisel, 1988), y corresponde con la distinción entre libido y potencia. En la terminología clásica, esto corresponde con la distinción entre los aspectos apetitivos y consumatorios de la conducta sexual. En estudios con animales, la evaluación de la motivación sexual es complicada. Algunos autores han descrito efectos sobre la motivación sexual en términos de medidas de la copula, pero estos reflejan componentes de

la ejecución también. El tema central en los paradigmas conductuales preferidos para medir la motivación sexual es la propensión por tener acceso a una hembra receptiva, como los procedimientos de laberinto y el palanqueo. La motivación sexual también puede ser medida por la preferencia por un compañero con o sin acceso a la hembra, condicionamiento de preferencia de lugar con recompensa sexual o la conducta anticipatoria en la caja binivel (Van Furth et al., 1995).

MODELOS ANIMALES DE LA MOTIVACIÓN SEXUAL

Agmo (1999) adapta un modelo teórico de la motivación sexual propuesto por Bindra (1976 -1978) en el cual se propone que existe en algún lugar del cerebro un estado de motivación central, el cual es definido como un grupo hipotético de procesos neuronales que promueven las acciones dirigidas hacia una meta en relación a una clase particular de estímulos incentivos. Además, propone una representación nerviosa central de algunas de las características de los estímulos incentivos y considera una relación entre el estado de motivación central y la representación central del incentivo. Eso significa que el estado de motivación central hace al individuo más sensible a las propiedades estimulantes del incentivo y la activación de la representación del incentivo, aumentando el estado de motivación central. La activación combinada de estos procesos conlleva reacciones viscerosomáticas y conductas de aproximación hacia el incentivo. Cuando el contacto ha sido establecido con el incentivo las conductas de aproximación deben ser seguidas por la ejecución de conductas reflejas copulatorias.

Un tópico importante respecto a los modelos animales, es la validez ecológica de los paradigmas utilizados (ver Tabla 1). Por una parte los procedimientos estándares de laboratorios para observaciones y experimentación en la conducta sexual consumatoria de la rata tienen validez ecológica en el sentido de que ellas son aplicables a las configuraciones fuera del laboratorio y a

las cepas silvestres (Agmo, 1999). En el caso de las metodologías para el estudio de la motivación sexual, es decir, el medir la motivación sexual o el apetito sexual ha resultado ser un reto, ya que a pesar de que se han desarrollado varios modelos animales, estos han sido poco convincentes, ya que no parecen reflejar fielmente la motivación del sujeto por acceder a un incentivo sexual. En estos estudios se han reconocido algunas conductas como indicadores de motivación sexual, tales como olfateo, lengüeteo anogenital, orientación del macho hacia la hembra, persecución antes de la primera monta o intromisión. Sin embargo, no muestran una relación directa con la conducta que se pretende medir, los cuales son la cantidad de actividad motora ante la espera del contacto sexual, el tiempo de permanencia cerca o al lado de una hembra receptiva, el tiempo de traslado de una distancia fija ante un estímulo sexual en la meta (el cual se puede tener o no acceso para la interacción sexual), el cambio de preferencia de lugar después del contacto sexual, entre otras. A continuación se describen brevemente los modelos más utilizados para este fin.

Modelos Operantes

Existen diferentes variantes en los modelos operantes, desde los consistentes en donde el sujeto prueba tiene que aprender a apretar una palanca o girar un maneral para tener acceso a una pareja sexualmente disponible, hasta los que los sujetos tienen que atravesar rejillas electrificadas para tener acceso al sexo. (Scott et al., 1994; Korczynski et al., 1989). Estos modelos han sido objeto de diversas críticas en el sentido ecológico, ya que en la mayor parte de ellos, el animal es entrenado para que realice actos motores poco comunes a su propia naturaleza, tales como oprimir palancas o girar manerales, así también como el hecho de cruzar rejillas electrificadas, este último puede presentar un componente aversivo, el cual podría comportarse como una variable extraña de alta importancia.

Corredor Estrecho

Consiste en una caja de inicio de 25x25x20cm, un corredor de 160x10x20cm y una caja meta cilíndrica de 40cm de diámetro y 40cm de alto, esta puede dividirse en dos semicírculos mediante un plástico perforado y transparente que permite contacto visual, auditivo y olfativo. En este modelo, se coloca al macho en la mitad de la caja meta y en la otra a una hembra en estro (con la tapa divisoria puesta) por 4 min., inmediatamente el macho es llevado a la caja de inicio, después de 10 segundos las tapas son levantadas y el tiempo que el macho tarda en llegar de la caja inicio a la caja meta, es medido, y es considerado como el índice de motivación sexual (López y Ettemberg, 2001). Este modelo presenta como principal problema el hecho de que el animal no tiene más que una sola opción de movimiento, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que la misma actividad motora que tiene que realizar el animal y su componente reforzante inherente sea en cierto porcentaje la propia causa del movimiento y no necesariamente la motivación sexual, ya que al no tener más opciones, el animal solo puede correr hacia la hembra.

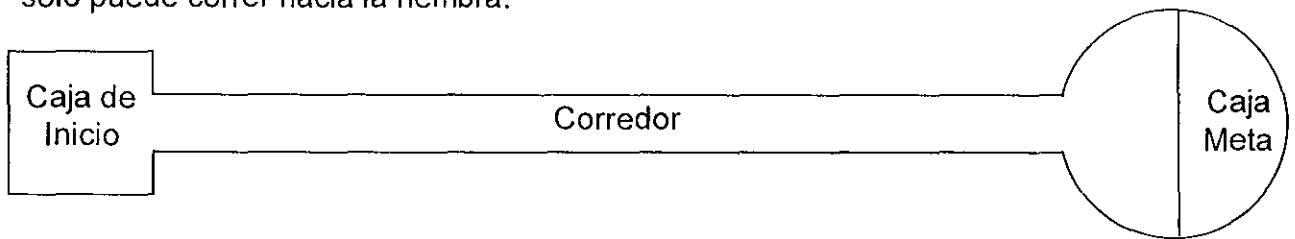


Figura. 1. Se muestra el diagrama ejemplificando la prueba de corredor estrecho, el cual consta de una caja de inicio, donde se coloca al animal, un corredor largo y estrecho, y una caja meta, la cual puede tener una ventana para no tener contacto físico con el incentivo.

Laberinto en T

Consiste en un pasillo principal de 55cm y dos brazos de 65cm que divergen en 60° o 90° del principal. Todos de 9cm de alto y 9cm de ancho. En los extremos de cada brazo hay una caja meta, y en el brazo principal una caja de salida, ambas con puertas corredizas de plástico perforado. En una de las cajas meta se coloca una hembra en estro y en la otra un macho. Se coloca al macho

prueba en la caja de salida por 1min, y después se abre la puerta y la prueba comienza. Se registra el tiempo que tarda en llegar a la intersección y a cada caja meta, el tiempo que permanece al lado de cada caja meta y las visitas que realiza. En este modelo, el índice de motivación sexual es el tiempo que permanece al lado de la hembra versus al del macho, así como el número de visitas que realiza el maco (Paredes et al., 1994, Petrulis and Johnston, 1999 (Hamster), Bakker et al, 2002 (ratón), Hernández-González et al., 2007). Este modelo elimina la problemática del anterior (corredor estrecho), sin embargo el animal no puede tener acceso al incentivo, solo puede estar cerca de él, por lo que se puede plantear la pregunta ¿Qué tan motivante es para un sujeto estar cerca de un incentivo sexual, sin la posibilidad de tener acceso a él? Esta es una problemática fundamental en este y otros modelos, ya que no se tiene conocimiento de cómo es que estas condiciones afectan el comportamiento de un sujeto que se registra.

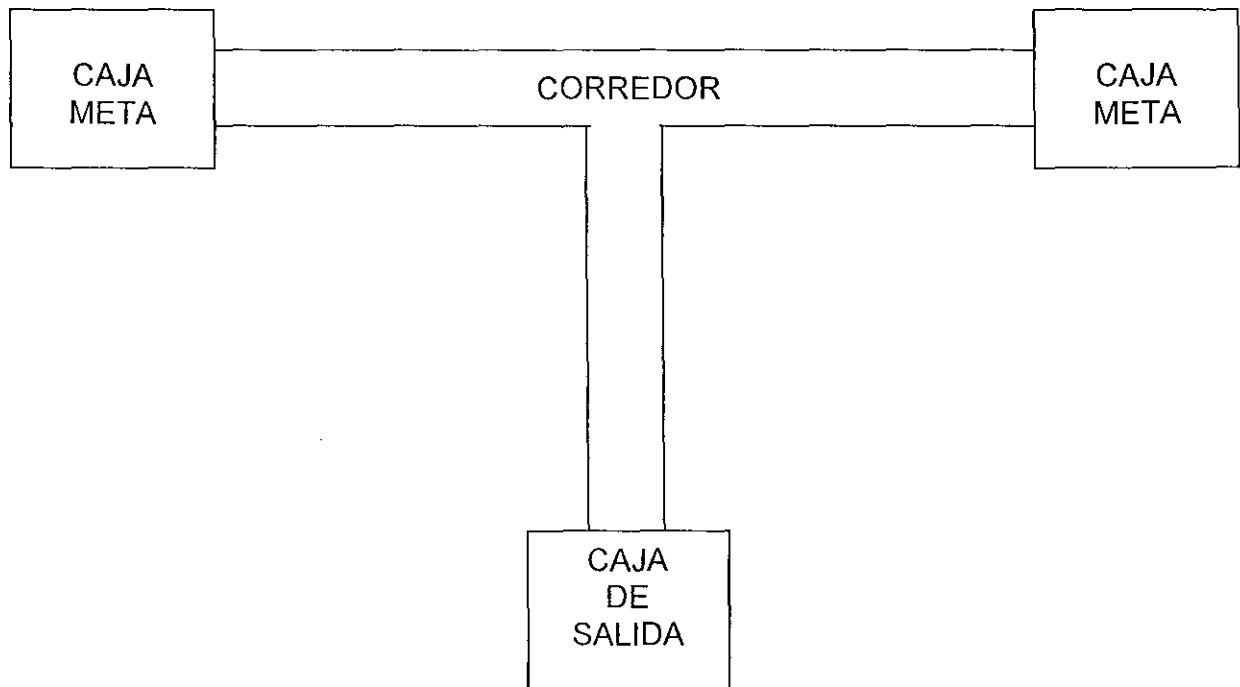


Figura.2. Laberinto en T, que consta de tres corredores conectados entre ellos en uno de sus extremos, así como puede contener cajas metas (en los otros extremos) donde se colocan los incentivos.

Caja Binivel y Multiniveles

Consiste en una caja binivel (60x40x30cm) fabricada de cable soldado, con un anaquel superior, uno inferior y una rampa. El macho y la hembra son habituados durante una hora en él, posteriormente, se les coloca juntos y se les permite copular por 30min. Durante la fase de prueba, el índice de motivación sexual es medido en base al número de cruces de un nivel a otro que realiza el macho durante 5min, como respuesta anticipatoria a la introducción de la hembra. Después de estos cinco minutos la hembra es colocada en la caja prueba y se registra la conducta sexual durante 30 minutos. Existen variantes en este modelo, en las que se utilizan varios niveles. (Ferraro III y Kiefer, 2004, Mendelson y Pfaus, 1989, Mendelson y Gorzalka, 1987). En general, este modelo presenta la gran ventaja de que la conducta sexual puede ser estudiada tanto en su fase apetitiva como consumatoria, sin embargo, presenta el problema de que no existe una continuidad de la conducta guiada por el propio sujeto, si no que es un parámetro establecido por el investigador, donde se establece un tiempo en anticipación a la presentación del incentivo.

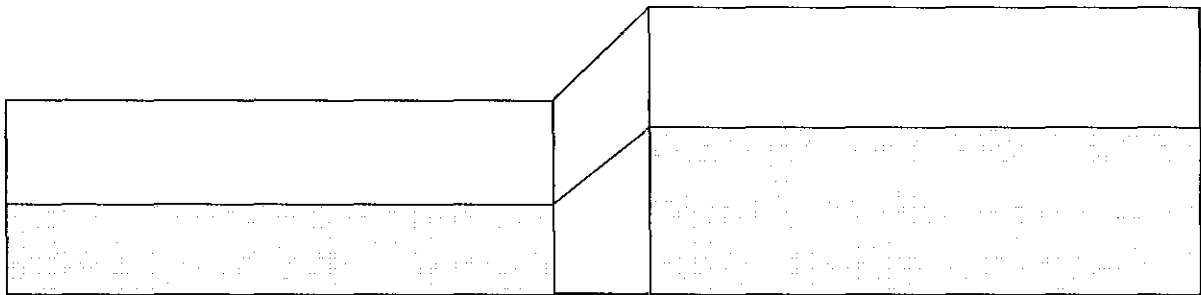


Figura. 3. Diagrama ejemplificando la caja binivel, la cual consta de dos cajas de las mismas medidas, únicamente una se encuentra a mayor altura que la otra, conectadas por una rampa.

Preferencia de lugar

Existen diversas variantes de este modelo pero de manera general se cuenta con 3 compartimientos, uno pintado de negro y con material rugoso con cama de viruta, otro pintado de blanco y con material liso con cama de rejilla, y el

tercero en medio de los dos primeros pintado de color gris de material neutro y la cama del mismo material. En este modelo, primero se coloca al sujeto prueba en el compartimiento de en medio, el sujeto explorara y elegirá uno de los dos compartimentos anteriores, se repite esto por varias sesiones hasta que el sujeto muestra una clara preferencia por un lugar (entrenamiento). Posteriormente se le permite copular en un ambiente diferente y después se coloca en el lugar menos preferido. A continuación durante la fase de prueba, se le deja copular, se coloca en medio y se registra la preferencia que elige el macho. Este modelo es principalmente utilizado para conocer las capacidades reforzantes de diversos tratamientos conductuales y fármacos, sin embargo también se han hecho inferencias sobre la motivación sexual. El índice de motivación, en este modelo, estará representado por los cambios de preferencia de lugar de los sujetos prueba (Agmo y Berenfeld, 1990; Oldenburger et al, 1992). Este paradigma presenta la problemática de que no se pueden realizar las observaciones y manipulaciones experimentales de la conducta sexual apetitiva y consumatoria simultáneamente en el mismo lugar o ambiente. Infiriéndose la motivación por la asociación gratificante de la conducta consumatoria con un ambiente determinado y no de la conducta apetitiva.

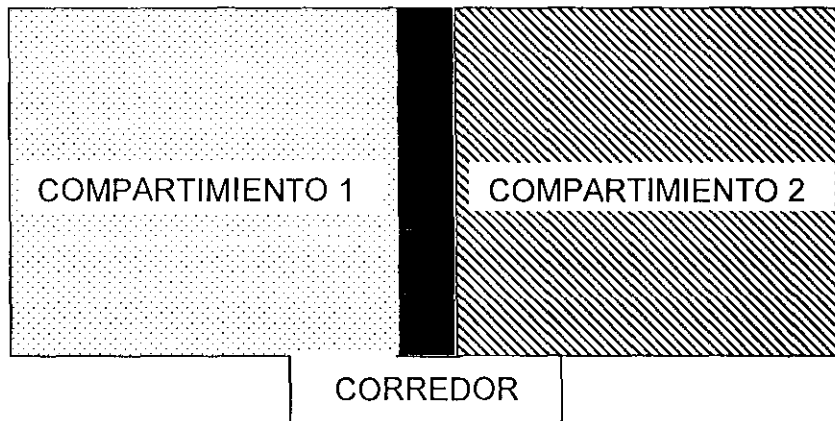


Figura. 4. Versión de la prueba Preferencia de Lugar, la cual consta de dos compartimentos diferentes en apariencia, y un corredor que los comunica entre sí.

Preferencia de lugar Macho-Hembra

Consiste en una arena de 100x50x45cm, donde se coloca al sujeto prueba, dos cajas de 25x15x25cm conectadas a la arena principal albergan a una hembra en estro en una caja y un macho en la otra. La conexión entre las cajas pequeñas y la arena principal, es mediante una malla metálica que permite contacto visual, olfativo y auditivo, pero no físico. El índice de motivación sexual es medido con el tiempo que el sujeto prueba permanece al lado de la caja donde se encuentra la hembra versus el macho (Agmo 2003, 2004, Vega-Matuszczyk y Larsson, 1993, 1993, 1994, Vega-Matuszczyk et al. 1994, 1997). Este modelo elimina muchos de los problemas que presentaron los otros, sin embargo también permanece el inconveniente de que el animal no puede tener acceso al incentivo, solo puede estar cerca de él, con toda la problemática anteriormente expuesta.

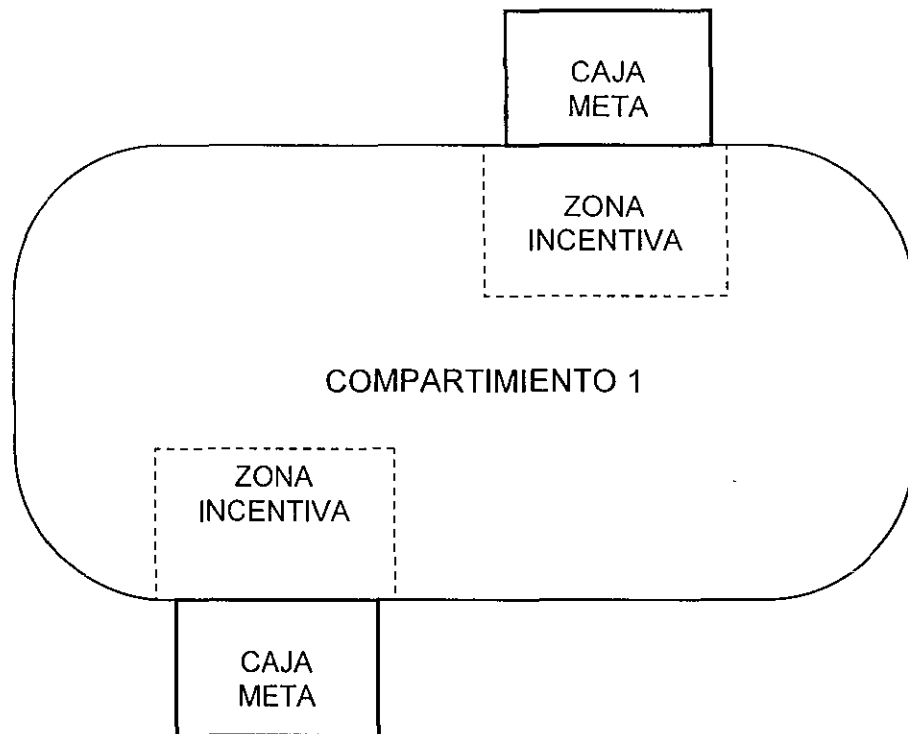


Figura. 5. Diagrama ejemplificando la prueba de Preferencia de Lugar Macho-Hembra, la cual consta de una arena de exploración y dos cajas donde se encuentran los incentivos, aislados mediante una malla que impide el contacto físico.

Una manera elegante de distinguir motivación sexual de ejecución sexual es hacer que el acceso a la hembra, sea contingente ante una respuesta operante (Agmo, 1997). Es decir, que el sujeto tenga que realizar una tarea (neutral o aversiva) para tener acceso a la cópula, esto es lo que se pretende en este trabajo, lo cual se expondrá con detenimiento posteriormente.

MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA MOTIVACION SEXUAL	
MODELO	CITAS
Operantes	Scott et al. 1994 Korczynski et al, 1989
Corredor Estrecho	López y Ettemberg, 2000
Laberinto T	Paredes et al, 1994 Petrulis and Johnston, 1999 (Hamster) Bakker et al, 2002 (ratón)
Caja Binivel	Ferraro y Kiefer, 2004 Mendelson y Pfaus, 1989 Mendelson y Gorzalka, 1987
Preferencia de Lugar	Agmo y Berenfeld, 1990 Oldenburger et al, 1992
Preferencia de Lugar Hembra-Macho	Agmo 2003, 2004 Vega-Matuszczyk y Larsson, 1993,1993,1994 Vega-Matuszczyk et al. 1994, 1997

Tabla 1. Modelos para el estudio de la motivacion sexual.

EJECUCION SEXUAL

Como ya se planteó anteriormente la ejecución sexual es una fase de la conducta sexual. Esta ha sido mucho más estudiada que las demás fases, esto se debe a que en esta etapa se observan preferentemente conductas consumatorias, es decir, conductas plenamente identificables y diferenciadas unas de las otras.

En las ratas macho por ejemplo, las montas, las intromisiones y las eyaculaciones son consideradas como respuestas consumatorias inequívocas (Pfaus, 1999).

Usualmente las hembras receptivas despliegan muchas conductas proceptivas poco después de que un macho ha sido introducido en el mismo ambiente. Estas incluyen el movimiento de las orejas (la vibración rápida anteroposterior de las orejas, provocada por el movimiento de la cabeza), el darting (una corta carrera y detenimiento abrupto mostrando sus flancos al macho) y los saltos (unos saltos cortos con las piernas tías seguidas de inmovilidad y presentación de los flancos) (Agmo, 1997).

Durante el encuentro sexual las conductas desplegadas por parte de la rata macho comúnmente inician con la exploración de la cara de la hembra y la región anogenital. Ambos compañeros pueden emitir mutuamente vocalizaciones ultrasónicas que rozan los 50khz (Hull y Domínguez, 2007). Durante el desarrollo del encuentro sexual se presentan conductas estereotipadas que se han definido de la siguiente manera:

Patrón de montas a la hembra. El macho normalmente monta por la parte trasera, algunas veces posa sus patas delanteras sobre el lomo de la hembra, y hace movimientos pélvicos rápidos (17-22Hz) con empuje anteroposterior durante 300ms aproximadamente. Entonces el macho desmonta más lentamente. Después de una monta, el macho frecuentemente lame su propia región genital. Las montas son realizadas en embates con intervalos cortos entre montas (5-10s). Una monta es definida como una secuencia de embates, con o sin penetración vaginal, ininterrumpidas por cualquier conducta que no sea orientada hacia la hembra, excepto el auto acicalamiento genital. El número de embates durante una monta va de 1 a 5 (2 en promedio). Entre cada embate hay una pausa larga (20-80s) durante la cual el macho puede ocuparse en otras conductas. Antes, en el comienzo o durante la monta, la hembra asume una postura de lordosis. Si la lordosis no es desplegada, la hembra no se encuentra receptiva y deberá ser sustituida inmediatamente (Agmo, 1997). Hull y Domínguez (2007) definen la monta como dar varios embates bajos rápidos (19-23hz) con su pelvis.

Patrón de intromisiones o penetraciones vaginales. Esta conducta comienza con una monta, pero repentinamente si el macho detecta la vagina de la hembra, realiza un empuje pélvico profundo insertando su pene dentro de su vagina durante 200-300ms (Beber et al., 1981) y se detiene (Agmo, 1997). El macho entonces se retira repentina y vigorosamente. Siempre acicala y lengüetea sus genitales (Agmo, 1997; Hull y Domínguez, 2007). Un macho nunca realizará una monta inmediatamente después de una intromisión (Agmo, 1997).

Patrón de Eyaculación. Esta conducta comienza con la intromisión, después de 7 a 10 intromisiones, distanciadas 1 ó 2 minutos, el macho eyacula (Hull y Domínguez, 2007). La eyaculación es caracterizada por un embate largo (750-2000ms) y profundo – penetración vaginal – (Agmo, 1997; Hull y Domínguez, 2007). En esta conducta se presentan contracciones rítmicas del abdomen posterior, las cuales son claramente visibles. El macho entonces lentamente levanta y abre sus patas delanteras (Agmo, 1997). En la eyaculación, es la hembra quien se mueve hacia el macho. El macho entonces desmonta mucho más lentamente (Beber et al., 1981) y lengüetea sus genitales y permanece inactivo por varios minutos (4-7). Después de la eyaculación, el macho se acicalará a sí mismo y descansará durante el periodo post eyaculatorio (PPE) (Hull y Domínguez, 2007). En el sentido estricto, la eyaculación es un término que se refiere a la expulsión de líquido seminal y no a un patrón conductual, de cualquier forma, el patrón descrito es el más frecuentemente asociado con la expulsión de semen (Agmo, 1997). La eyaculación es acompañada por contracciones rítmicas de los músculos bulbo esponjoso e isquiocavernosos en la base del pene, y de un esfínter anal y músculos esqueléticos (Holmes et al., 1991).

Periodo Post Eyaculatorio. Después de la eyaculación, el macho se acicalará a sí mismo y descansará durante un periodo que puede durar de 6 a 10 minutos antes de reanudar la copula. Durante los primeros 50-75% del PPE (PPE absoluto), el macho no reiniciará la cópula y emitirá vocalizaciones ultrasónicas de 22khz.

Otro fenómeno importante en la conducta sexual es el agotamiento o saciedad sexual el cual aparece después de repetidas eyaculaciones, y la principal

característica de este es el establecimiento natural de una inhibición de la conducta sexual por un periodo de mayor duración (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003). Después de 7-8 eyaculaciones los machos alcanzan la saciedad y usualmente no copularán de nuevo por 1 a 3 días (Hull y Domínguez, 2007).

Por otro lado, se sabe que la experiencia sexual previa en los machos confiere una gran eficacia copulatoria e incrementa la resistencia a los efectos de varias lesiones, castración y estrés (Hull et al., 2006). La habilidad copulatoria es adquirida entre los 45 y 75 días de edad (Mersel y Sachs, 1994).

Otra de las respuestas observadas en los machos son los reflejos ex copula han sido observados en varios contextos, erecciones espontáneas e inducidas por drogas ocurren en la caja hogar o en cajas neutrales. Anteroflexiones también suelen ocurrir, estas son el resultado de contracciones del músculo isquiocavernoso y erección del cuerpo cavernoso, causando que el pene se levante de su posición posteroflexionada normal. Ocasionalmente la emisión de semen ocurre en este contexto. La presión continua de la vaina retraída en la base del pene provee de estimulación para este reflejo dependiente de estimulación (Hull y Domínguez, 2007).

REGULACION NEURAL DE LA CONDUCTA SEXUAL

Existen varias estructuras cerebrales a las cuales se les ha vinculado con la conducta sexual, ya sea en su fase apetitiva o consumatoria. Entre las que participan se encuentra la amígdala, la corteza frontal, el septum lateral, el hipotálamo, el área preóptica media (APOm), el área tegmental ventral (ATV) y la médula espinal. Existe suficiente evidencia sobre la participación de la médula espinal en las respuestas de erección y eyaculación, siendo que estos eventos son mecanismos reflejos (Meisel y Sachs, 1994). También, la evidencia indica que el APOm es una estructura neural implicada en acciones copulatorias (Malsbury, 1971 citado en Ferraro 2004).

La entrada químico sensorial hacia el órgano vomeronasal y el bulbo olfatorio principal, es probablemente el estímulo más importante para la conducta sexual en roedores. La bulbectomía olfatoria bilateral, es decir, remover tanto la vía vomeronasal como la principal, produce incapacidad para copular, además de no presentarse las erecciones peneanas sin contacto, siendo más susceptibles al daño los machos sexualmente inexpertos (Hull et al., 2006). La información procedente del sistema olfativo principal y accesorio es procesada en la amígdala media (AMe), junto con entradas somatosensoriales de los genitales, relevados por la porción parvocelular del núcleo subparafascicular (SPFp), el cual es parte también de un circuito de eyaculación en muchas especies (Hull et al., 2006). Entradas desde la AMe, tanto directamente como por vía de núcleo basal de la stria terminalis (BNST), van hacia el área preóptica media (APOm) y son críticas para la cópula en ratas macho (Kondo y Arai, 1995).

La amígdala es un núcleo de suma importancia en las conductas motivadas, algunos estudios han sugerido que el núcleo central de la amígdala (CeA) juega un papel crítico en los eventos emocionales positivos representados por el refuerzo (See et al., 2003). Existen otras evidencias experimentales que también implican a la CeA en la mediación del efecto emocional en el abuso de drogas, como opioides y alcohol (Koob et al., 1998). Por otro lado se piensa que la amígdala basó lateral (BLA) en donde converge la información de los estímulos ambientalmente condicionados e incondicionados y que modula el proceso de consolidación de la memoria. La CeA recibe la información integrada de otras regiones de la amígdala incluyendo la BLA, y cuenta con extensas proyecciones hacia el cerebro basal, hipotálamo, mesencéfalo y núcleos del tallo cerebral que median la respuesta de miedo, el refuerzo conductual y la anestesia ambiental (Davis, 2000 citado en Zhu y Pan, 2002).

Se sabe que la amígdala media el procesamiento y la expresión de conductas emocionales (Davis, 1992; Leroux, 1992; Gallagher y Holland, 1994) lo cual sugiere su participación en la conducta sexual. La corteza prefrontal (CPF) está implicada en la flexibilidad cognitiva y en la toma de decisiones basadas en el valor del estímulo y la respuesta esperada (Damasio, 1994; Robbins, 1996), por su

parte, el núcleo accumbens (NAcc) provee de una interface donde los estímulos con valor emocional y afectivo acceden a sitios efectores motores (Mogenson et al., 1980; Pennartz et al., 1994). Se sabe también que existen conexiones recíprocas entre CPF y Amígdala (Kelley et al., 1982; Groenewegen y Berendse, 1990) y vías glutamatergicas provenientes de la CPF y amígdala basolateral (BLA) van hacia la corteza del NAcc, que son consideradas vías claves para la expresión de conductas motoras que son dirigidas por estímulos motivacionales relevantes y emocionalmente (Cador et al., 1989; Robbins et al., 1989). La innervación dopaminérgica del NAcc está fuertemente implicada en la mediación de conductas dirigidas a una meta (Kelley et al., 1986; Taylor y Robbins, 1986; Le Moal and Simon, 1991; Salamone, 1991) y, más importante aún, es que es considerada necesaria para la expresión de respuestas conductuales ante las asociaciones estímulo-refuerzo dependientes de BLA (Cador et al., 1989; Everitt et al., 1991), además de la conducta de exploración (Yim and Mogenson, 1989 citado en Jackson y Moghaddam, 2001). Existen datos que sugieren que la CPF ejerce un control inhibitorio sobre la activación de la liberación de dopamina (DA) en el NAcc evocada por la amígdala. Considerando que la activación de la neurotransmisión de DA en el NAcc genera conducta locomotora (Kelley et al., 1986), se ha sugerido que un mecanismo por el cual la CPF puede influenciar la reactividad motora a un estímulo dependiente de la amígdala es la regulación a la baja en la liberación de DA en el NAcc (Jackson y Moghaddam, 2001).

El APOm es posiblemente el sitio más crítico para la orquestación de la conducta sexual del macho. Recibe entradas sensoriales indirectamente de todos los sistemas sensoriales y envía conexiones recíprocas hacia esas fuentes, habilitando así al APOm para influenciar la actividad de aquellas entradas que recibe (Simerly y Swanson, 1986). También envía axones hacia el hipotálamo, el mesencéfalo y el tallo cerebral que regula los estados motivacionales y los patrones somatomotores y autonómicos (Simerly y Swanson, 1988). Everitt (1990) sugiere que el APOm es importante sólo para la cópula, y no para la motivación sexual. Otros autores encontraron que las lesiones en el APOm afectan negativamente la

motivación sexual en varios contextos, incluyendo la prueba de preferencia por un compañero hembra (Edwards y Einhorn, 1986; Paredes et al., 1998) y la búsqueda por una hembra (Paredes et al., 1993). De manera inversa, la estimulación del APOm facilita la cópula, pero no provoca la monta en machos sexualmente saciados (Rodríguez-Manzo et al., 2000). El APOm es el sitio más efectivo para la estimulación hormonal en ratas castradas; de cualquier forma, los implantes de T o de E₂ facilitan, pero no restablecen completamente la cópula, y los implantes de DHT no son efectivos para restituir la cópula (Hull et al., 2006). Por lo tanto, tanto receptores a estrógenos (ER) como receptores a andrógenos (AR) en el APOm contribuyen en la capacidad para copular en ratas macho; sin embargo, los efectos hormonales en otros niveles, son requeridos para la activación completa de la conducta sexual. La DA es liberada en el APOm antes y durante la copula (Hull et al., 1995; Sato et al., 1995). Un factor importante que promueve la liberación de DA en el APOm es el óxido nítrico (NO), tanto en condiciones basales como ante la estimulación por una hembra (Domínguez y Hull, 2005). Entradas desde la AMe son requeridas para que se dé una respuesta dopaminérgica en respuesta a la presencia de una hembra, pero no para establecer y mantener las concentraciones basales de DA (Domínguez y Hull, 2001). No hay neuronas que sintetizan DA en la amígdala de la rata, pero las aferencias glutamatérgicas de la AMe hacia el APOm, e incluso hacia BNST, parecen jugar un papel importante en esta respuesta (Domínguez et al., 2004). En suma, el glutamato extracelular incrementa durante la cópula alrededor de 300% las concentraciones basales en las muestras colectadas a los 2 minutos después de la eyaculación; diálisis reversa de inhibidores de recaptura de glutamato facilitan muchos parámetros medidos de la copula (Domínguez et al., 2006). Por lo tanto, el glutamato, por lo menos en parte de la AMe del BNST, facilita la cópula y los reflejos genitales vía del NO que incrementa la DA, lo cual también contribuye al inicio y el progreso de la cópula. Existen otros neurotransmisores en el APOm que pueden facilitar la conducta sexual de la rata macho, tales como la noradrenalina, acetilcolina, prostaglandina E₂ y orexina, mientras que GABA y

DHT pueden ser inhibidores. Concentraciones bajas de opioides pueden facilitar, y altas dosis inhibir la cópula (Hull et al., 2006).

La vía dopaminérgica mesocorticolímbica que asciende desde el ATV hacia el núcleo accumbens (NAcc) y la CPE, es importante para el reforzamiento y las conductas apetitivas (Hull y Domínguez, 2007). Recibe entrada del APOm (Simerly y Swanson, 1988) y otras vías neurales. Lesiones en el ATV y NAcc incrementan el PPE y disminuyen las erecciones espontáneas, pero no afectan la cópula en sí (Hull et al., 2006). Paradójicamente se ha observado que la estimulación eléctrica del ATV facilita la cópula (Markowski y Hull, 1995). La aplicación de drogas (anfetaminas, quinolorane – agonista dopaminérgico –) en el ATV y NAcc ha afectado la activación sexual general, con una pequeña influencia específicamente en la motivación sexual y sobre las medidas copulatorias (Hull et al., 2006). La monta activa la proteína Fos-ir en el ATV y NAcc (Lopez y Ettenberg, 2002a). La cópula y/o la exposición a olores de una hembra en estro incrementa la liberación de DA en el NAcc (Hull et al. 2007).

El núcleo accumbens (NAcc) es una estructura del estriado ventral que se ha involucrado clásicamente en la integración entre la motivación y la acción motora (interface límbico-motora), y se sabe que participa en la ingesta, la conducta sexual, la recompensa, la autoadministración de drogas, respuesta al estrés, la acción antipsicótica de los neurolepticos, así como conductas apetitivas (ingesta, conducta sexual) solo cuando es novedosa o se está privado (hambriento, sediento, en celo). Su principal papel es transferir la información motivacional relevante para que se codifiquen los actos motores. Tanto las situaciones apetitivas como aversivas activan la liberación de DA en la corteza del NAcc; por otro lado la lesión del NAcc disminuye la probabilidad de aparición de la correcta secuencia de movimientos dirigidos a una meta; el NAcc participa en conductas instrumentales y no en las reflejas, y la liberación se habitúa tras la repetición de la situación, tal como sucede en la ingesta de alimento, conducta sexual, entre otras (Fernández-Espejo, 2000).

Por otro lado, el sistema opioide también participa en la regulación de la conducta sexual, aun no se sabe con suficiente certeza como funciona esta regulación y si participa en el aspecto motivacional, en el ejecutivo o en ambos. Se sabe que existen receptores μ -opioides en el NAcc y en el Pálido Ventral (PV) cuya activación ayuda a generar tanto el impacto hedónico reforzante (liking) como el incentivo motivacional (wanting) por la comida, drogas adictivas, y otros reforzadores (Smith y Berridge, 2007). El NAcc contiene núcleos hedónicos, es decir, aquellos asociados con reforzamiento, equivalentes a 1mm^3 situados en la corteza medial rostródorsal, en los cuales la estimulación μ -opioide genera el incremento tanto liking como el wanting del valor reforzante de la comida (Smith y Berridge, 2007), por lo que es probable que otras conductas motivadas como el sexo, también se vean afectados por este sistema. El NAcc envía proyecciones al PV y viceversa, además de que estas estructuras están inmersas en grandes circuitos mesocorticales complejos que involucran al hipotálamo lateral (HL), al área tegmental ventral, corteza prefrontal, amígdala y otras, proveyendo de rutas adicionales para el control de las funciones del refuerzo. Se ha encontrado que los núcleos tanto del NAcc como del PV pueden activar o inhibir recíprocamente la actividad neurobiológica del otro. Se ha encontrado también que el liking a la sacarosa requiere la participación unánime de los opioides simultáneamente tanto en NAcc como en PV, mientras que en el wanting los opioides del NAcc no participan. Por lo que parece que diferentes circuitos median las funciones de la secreción opioide del refuerzo por liking y wanting, aun cuando estimulan los mismos núcleos límbicos (Smith y Berridge, 2007).

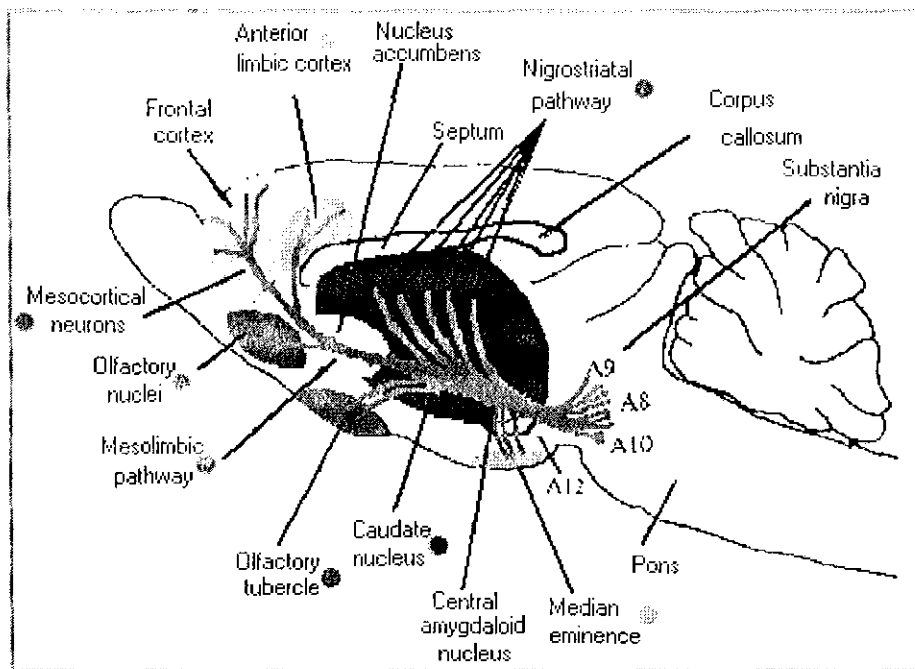


Figura. 6. Esquema del cerebro de la rata.

HORMONAS Y SU FUNCIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las hormonas, particularmente aquéllas que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) tienen una acción sobre el sistema nervioso central. La mayoría de estas acciones, son mediadas por modificaciones en la disponibilidad de los neurotransmisores. Los esteroides tanto gonadales como adrenales y las hormonas tiroideas por su fácil pasaje a través de la BHE, así como la prolactina que asciende por vía retrógrada de la hipófisis al hipotálamo cumplen un rol en la función del sistema nervioso central. En los últimos años se ha identificado que el SNC sintetiza esteroides que actúan en el SNC, a los cuales se les ha denominado neuroesteroides (González, 1999).

HIPOTÁLAMO

El hipotálamo es la región ventral del diencefalo que rodea a la cavidad del tercer ventrículo. El hipotálamo está constituido por células neuroendocrinas, y representa el punto de conexión entre el sistema nervioso central

(neurotransmisores) y el sistema endocrino (hormonas) (González, 1999). El hipotálamo por lo tanto es la estructura cerebral que controla la producción y liberación de hormonas que tienen una vinculación con la conducta sexual. El hipotálamo puede dividirse en:

Hipotálamo anterior:

- Área preóptica medial y lateral
- Área hipotalámica anterior
- Núcleo supraóptico
- Núcleo paraventricular
- Núcleo supraquiasmático
- Núcleo parvocelular periventricular

Hipotálamo medio:

- Núcleo dorsomedial
- Núcleo ventromedial
- Núcleo infundibular o arcuato
- Área hipotalámica lateral
- Área hipotalámica dorsal

Hipotálamo posterior:

- Cuerpos mamilares
- Núcleo premamilar
- Núcleo intercalado
- Área hipotalámica posterior

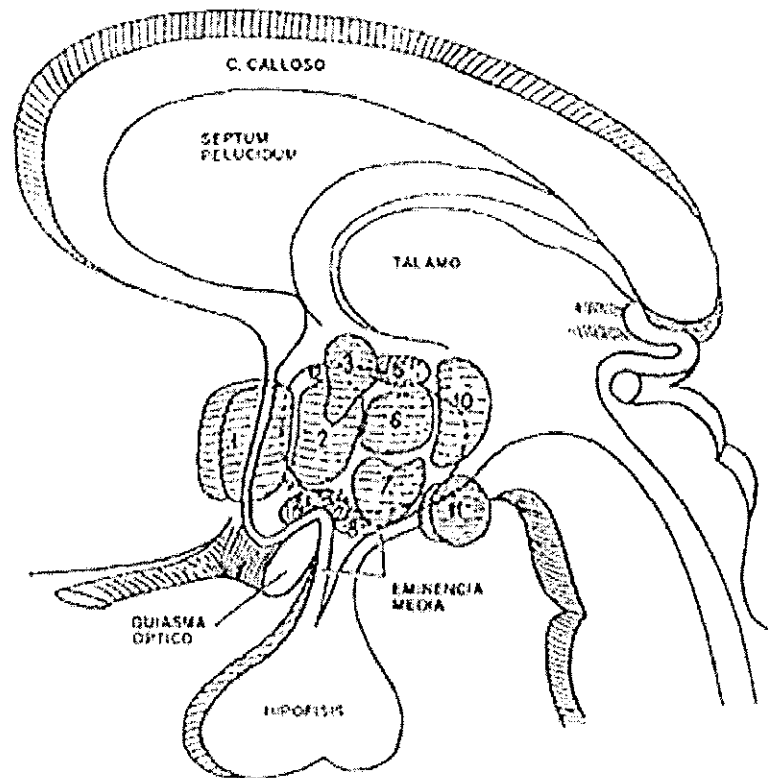


Figura. 7. Hipotálamo: 1: área preóptica; 2: área hipotalámica; 3: Núcleo paraventricular; 4: núcleo supraóptico; 5: área hipotalámica; 6: núcleo dorso-medial; 7: núcleo ventromedial; 8: núcleo arcuato; 9: núcleo supraquiasmático; 10: área hipotalámica posterior; 11: cuerpos mamilares; 12: área hipotalámica lateral.

Esteroides y su función en el sistema nervioso

El sistema nervioso central es órgano blanco para las hormonas sexuales esteroides, que tienen efectos sobre el crecimiento, maduración, diferenciación y funcionamiento de las células cerebrales. Estos esteroides por lo general son sintetizados en las gónadas; sin embargo, también se producen en la corteza suprarrenal y en la actualidad se sabe, que algunos esteroides denominados "neuroesteroides" son sintetizados dentro del cerebro por las células gliales (Jung-Testas y Baulieu, 1998). El término neuroesteroides designa al sitio de síntesis, esto es, el sistema nervioso central a partir del colesterol o de hormonas esteroides precursoras. Los efectos biológicos de las hormonas esteroides son

mediadas por receptores intracelulares específicos de alta afinidad, que después de ligarse a la hormona, funcionan como factores de transcripción activados (González, 1999).

En el cerebro hay actividad 5- α -reductasa que favorece la transformación de la testosterona en 5- α -dihidrotestosterona (DHT) y la progesterona en dihidroprogesterona (DHP). En el organismo hay dos tipos de 5- α reductasa, la tipo 1 y la tipo 2. En las estructuras andrógeno-dependientes, la DHT es casi exclusivamente formada por la tipo 2; la 5- α reductasa tipo 1 se encuentra ampliamente distribuida en el organismo, donde los más altos niveles se observan en el hígado, donde participa en el catabolismo de los esteroides (Poletti et al., 1998 citado en González, 1999).

Se han identificado receptores específicos para esteroides gonadales en la amígdala, hipocampo, corteza basal del cerebro anterior, cerebelo, locus ceruleus, núcleos del rafe del cerebro medio, células gliales, pituitaria, hipotálamo y la sustancia gris central (Stomati et al., 1998).

Neuroesteroides

El término neuroesteroides se aplica a aquellos esteroides que se sintetizan en el sistema nervioso central y periférico (Baulieu, 1997), de *novo* a partir del colesterol o de precursores de hormonas esteroides, y que se acumulan en el SN de manera independiente de las tasas de secreción de las glándulas endocrinas periféricas. Los neuroesteroides a diferencia del modelo clásico de esteroides actúan en la membrana y activan señales intracelulares que incluyen a la fosfolipasa C, el metabolismo del fosfatidilinositol bifosfato, el pH intracelular, el calcio, la proteína kinasa C, y la tirosina kinasa (Wehling, 1997). Los neuroesteroides, dihidroprogesterona (DHP) y tetrahidroprogesterona (THP), allotetrahidrodeoxicorticosterona, se unen a receptores de membrana GABA-A

activando canales de cloro (Puia et al., 1990; Akwa et al., 1991; citados en González, 1999).

Testosterona y su función en el sistema nervioso central

Es bien conocido el rol de la testosterona sobre el sistema nervioso central. La mayoría de sus acciones son mediadas a través de su conversión a 5 alfa dihidrotestosterona por acción de la enzima 5- α -reductasa o por su conversión a estradiol por acción de la enzima aromatasa de la familia citocromo P450 (González, 1999)

En el cerebro se encuentra tanto la 5- α -reductasa 1 como la 2 (Celotti et al., 1997), el tipo 1 se encuentra en todos los estadios del desarrollo cerebral y no es controlado por la testosterona. La 5- α -reductasa tipo 2 se expresa en la fase tardía del desarrollo fetal y en el período postnatal sólo del macho y es controlada por la testosterona (Melcangi et al., 1998). Los astrocitos humanos son también capaces de convertir T a DHT, y progesterona a dihidroprogesterona (Melcangi et al., 1998).

La expresión de la aromatasa varía con el desarrollo. Así, en el hipotálamo medio basal de la rata macho se ha encontrado que la aromatasa llega a su máximo nivel de expresión durante el desarrollo prenatal y declina a niveles moderados en recién nacidos y en animales infantiles, y continúa decreciendo a niveles muy bajos en animales adultos (Lephart, 1997). Este cambio en la expresión durante el periodo perinatal es producido por un promotor que es similar en humanos y en roedores (Lephart, 1997 citado en González, 1999).

Para la transcripción de la aromatasa es necesario que previamente la testosterona o la dihidrotestosterona se unan al receptor androgénico (Roselli, 1998). La actividad de la aromatasa en el cerebro es mayor en machos que en hembras. Esta diferencia se hace evidente en el período de diferenciación

cerebral. La administración neonatal de testosterona a ratas hembras masculiniza la capacidad de aromatización en ratas hembras adultas (Roselli y Klosterman, 1998).

Testosterona y conducta sexual

Se sabe que tanto en varones como en mujeres, la testosterona favorece la conducta sexual. Mas del 90% de la testosterona en el macho procede de los testículos (Weber et al., 2000 citado en Bancroft, 2005). Esta acción debe ocurrir a través de la regulación de enzimas, receptores u otras proteínas que afecten la función neurotransmisora. La testosterona actúa favoreciendo la síntesis de óxido nítrico en el área preóptica medial anterior, el cual a su vez mejora la liberación de DA (Hull et al, 1997), siendo esta última la que, se ha postulado, induce la motivación sexual, los reflejos genitales, y la copulación, tanto en machos como en hembras (Agmo et al, 1996; Hull et al, 1995). La disminución de la actividad dopaminérgica por la domperidona, un antidopaminérgico D2, produce hiperprolactinemia y disminución en los niveles de testosterona afectando también por este mecanismo la conducta sexual (Nasello et al., 1997)

La melatonina también regula la conducta sexual, función que depende también de la testosterona. La testosterona modula la secreción de melatonina, a través de receptores específicos en la pineal. La glándula pineal humana tiene receptores para LH, FSH, estradiol y testosterona (Luboshitzky et al, 1997).

Estradiol y su Función en el Sistema Nervioso Central

El estradiol se distribuye ampliamente en el cerebro con una mayor presencia en el hipotálamo, área pre-óptica y la sustancia negra (Bixo et al, 1995). La concentración de estradiol cerebral es mayor en mujeres fértiles que en postmenopáusicas, lo cual sugiere que los niveles séricos de estradiol se reflejan también en el cerebro (Bixo et al, 1995). Las funciones del estradiol y de la progesterona en el SCN son a nivel hipofisiario, hipotalámico, a nivel de

actividades termoregulatorias y cardiocirculatorias y en cambios conductuales y del estado de ánimo (Genazzani et al, 1997).

En general se puede asumir, que el estradiol tiene un efecto neuroprotector en el cerebro. Este efecto puede deberse en parte a la inducción de la producción de Bcl-2, una proteína que modula negativamente la apoptosis (García-Segura et al, 1998).

Factores hormonales en la activación de la cópula en la rata macho

La conducta sexual del macho en virtualmente todas las especies de vertebrados es dependiente de Testosterona (T), secretada por las células de Leydig de los testículos y metabolizada por aromatización en las células blanco a Estradiol (E₂) o a 5- α -dihidrotestosterona (DHT) por 5 α -reducción. La testosterona plasmática es indetectable dentro de las 24 horas siguientes a la castración (Krey y McGinnis, 1990). La mayor hormona que activa la conducta sexual en ratas macho es el Estradiol, como se propone en la "hipótesis de la aromatización (Hull et al., 2006). DHT, la cual no es aromatizable, y aunque tiene mayor afinidad por receptores Andrógenos (ARs) que la T, no es efectiva cuando se administra sola. De cualquier forma el E₂ no mantiene por completo la conducta sexual de la rata macho (McGinnis y Dreifuss, 1989; Putman et al., 2003) o la preferencia por un compañero (Vagell y McGinnis, 1997); sin embargo, cuando el E₂ y DHT se administran juntas, la conducta sexual del macho se restablece totalmente (Beyer et al., 1975). Así, los andrógenos contribuyen a la motivación y a la ejecución, y también son necesarios y suficientes para mantener los reflejos genitales ex copula (Cooke et al., 2003; Manzo et al., 1999).

SISTEMA OPIOIDE

Martin et al. en 1976 postularon por primera vez la existencia de múltiples tipos de receptores opioides. Se pudieron distinguir el receptor tipo μ (para

morfina, el cual induce analgesia, hipotermia y miosis), el tipo κ (para ketociclazocina, la cual induce depresión del reflejo flexor y sedación) y el tipo σ (para SKF10047 o N-allylnormetazocina, el cual induce taquicardia, delirio y el incremento de la respiración). Posteriormente Lord et al. (1977) identificaron un cuarto receptor tipo ϵ (en conducto deferente). Estos receptores, pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G de 7 regiones trans-membranales. Los diferentes ligandos opioides endógenos muestran alguna preferencia por los diferentes receptores: las β -endorfinas por los tipo μ , las encefalinas por los tipo σ y las dinorfinas por los tipo κ (Van Ree et al, 2000).

Los opioides históricamente han tenido un papel preponderante en el mecanismo de control y analgesia del dolor, sin embargo en las últimas tres décadas y principalmente durante la última se han realizado investigaciones que vinculan a los opioides endógenos con mecanismos diferentes al del control del dolor, como son la motivación sexual y los mecanismo de recompensa (Bodnar y Klein, 2005). Existen datos que sugieren que el sistema mesolímbico dopaminérgico puede ser el sustrato sobre el cual los opioides actúan y producen sus efectos reforzantes. Tanto el reforzamiento positivo (recompensa) como el negativo (aversión) de los agonistas opiáceos de los receptores μ y κ están mediados por el sistema mesolímbico dopaminérgico. La recíproca modulación del sistema mesolímbico dopaminérgico entre los receptores μ y κ puede en parte implicar el mecanismo neuroquímico del reforzamiento de los opioides (Zheng-Xiong y Elliot, 2002).

La evidencia experimental indica que la activación de receptores μ (y tal vez δ) o receptores κ produce efectos conductuales y fisiológicos opuestos. Inyecciones de morfina u otro agonista μ dentro del área tegmental ventral o núcleo accumbens induce el condicionamiento de preferencia de lugar (CPP) (Bals-Kubik et al, 1993). En contraste, los agonistas κ generalmente disminuyen los efectos reforzantes (Dykstra et al., 1997) o producen condicionamiento por aversión de lugar (Tang y Collins, 1985; Barr et al., 1994). La co-administración de agonistas κ , antagonizan los efectos reforzantes de la morfina tanto en los

paradigmas de corredor estrecho como en CPP y este efecto puede ser bloqueado por el pre-tratamiento con el antagonista κ nor-binaltorfimina (nor-BNI). Estos datos sugieren que tanto las endorfinas/encefalinas endógenas (sistema opioide μ/δ) y las dinorfinas endógenas (sistema opioide κ) pueden modular tónicamente los sistemas de refuerzo en el cerebro (Zheng-Xiong y Elliot, 2002).

La CeA constituye una parte importante de la amígdala extendida, la cual se cree representa un sustrato común para los efectos reforzantes de las drogas de abuso. Se sabe que las proyecciones del CeA son principalmente GABAérgicas (Sah et al., 2003) y basados en los resultados hasta ahora disponibles, es atractivo proponer que las células del CeA participen en el efecto de refuerzo mediado por opioides durante el abuso de drogas. Así, las aferencias glutamatergicas procedentes del BLA estimularían a las neuronas del CeA, causando la liberación de opioides endógenos de las células locales de la CeA que contienen encefalinas (Day et al., 1999), entonces la liberación endógena de opioides, o la administración exógena, inhibirían, a través de receptores μ -opioides, las proyecciones GABAérgicas de las neuronas tipo A1 de la CeA, y reducirían su efecto inhibitorio sobre sus blancos en el circuito de reforzamiento, como el área tegmental ventral (Baxter and Murray, 2002). Así está reducida inhibición contribuiría a la activación del circuito de recompensa y al efecto reforzador (Zhu y Pan, 2002).

Muchos péptidos opioides se han reportado como inhibidores de la conducta sexual por medio de la administración sistémica o dentro de los ventrículos cerebrales (Agmo y Paredes, 1988; McIntosh, Vallano, y Barfield, 1980; Meyerson y Terenius, 1977; Mumford y Kumar, 1979; Agmo, 2003). Existen datos que muestran que los opioides en el sistema nervioso central son importantes en el efecto positivo (refuerzo) inducido por conductas copulatorias (Agmo y Berenfeld, 1990; Agmo y Gómez, 1993).

Los procesos de activación de la motivación sexual son similares a otros procesos de activación de incentivos motivados (Agmo, 2003). Básicamente la

exposición al estímulo incentivo induce un estado de afecto positivo que en su momento conduce a la respuesta instrumental de aproximación hacia el estímulo (Agmo, 2003), es decir, entre más contacto se tenga con el estímulo, más se incrementara el afecto positivo hacia éste. Con base en lo anterior y en hallazgos que sugieren la participación de los opioides en el afecto positivo, Agmo (2003) concluye que si el afecto positivo causado por la interacción sexual con la hembra es dependiente de opioides, entonces los afectos positivos que dan origen a los estímulos emitidos por la hembra deberían evidentemente también ser dependientes de opioides. Por lo tanto, los opioides deberían modular la motivación sexual.

ANTAGONISTAS OPIOIDES

NALTREXONA

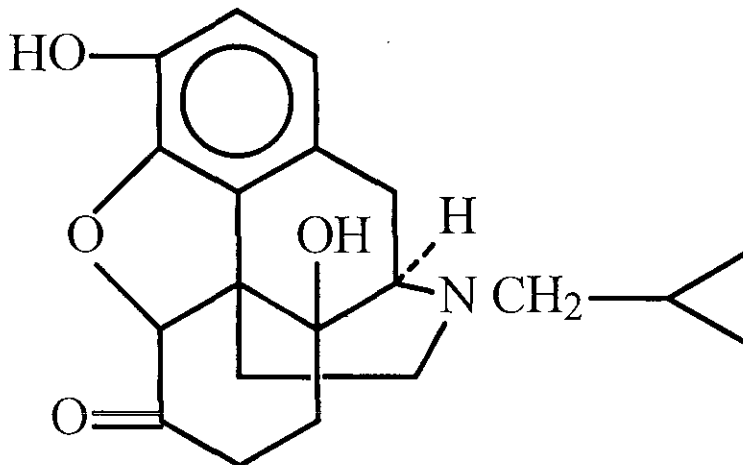


Figura. 8. Muestra esquemática de la molécula de Naltrexona

La naltrexona (Fig. 8) es un antagonista de los receptores de opioides, derivado de la Naloxona. Es un antagonista de tipo competitivo de los receptores μ , δ , y κ (con 100 veces mayor afinidad que la heroína), reversible y de efecto prolongado (24-72 horas) (Martin et al., 1973). Aunque por vía oral se absorbe

bien, es sujeto de metabolización de primer paso con biodisponibilidad estimada entre 5 y 40%. La actividad de la naltrexona se piensa que es debida no solamente a la molécula tal cual sino también a su principal metabolito 6-β naltrexol. Otros dos metabolitos menores son el 2-hidroxi-3 metoxi-6-β naltrexol y 2-hidroxi-3-metil naltrexona. La naltrexona y sus metabolitos son también conjugados, los cuales también forman productos metabólicos adicionales.

Después de la administración oral, la naltrexona se absorbe rápidamente en un rango de aproximadamente 96% de la dosis. El pico plasmático de naltrexona y su metabolito se encuentran aproximadamente a la hora de la administración del medicamento. La depuración renal para naltrexona tiene niveles de 30 a 127 ml/min y sugiere que la eliminación renal es principalmente por filtración glomerular. En comparación, la depuración renal de 6-β naltrexol va de niveles de 230-369 ml/min lo que sugiere que un mecanismo secretor renal tubular está implícito. La excreción urinaria de naltrexona sin cambio es menos de 2% de una dosis oral; la excreción urinaria de 6-β naltrexol sucede a una dosis oral en 43%. El perfil farmacocinético de naltrexona sugiere que ésta y sus metabolitos tienen una recirculación entero hepática, la vía fecal no es una vía de excreción importante. Las vidas medias de eliminación de naltrexona y de 6-β naltrexol son de cuatro a 13 horas respectivamente. Naltrexona y 6-β naltrexol son dosis-dependientes en términos de áreas bajo la curva. (Silecia, 2007)

La Naltrexona es un fármaco que ha sido utilizado ampliamente en el tratamiento de dependencia alcohólica (Garbutt, 2005), conducta sexual compulsiva (Raymond et al., 2002), y en el postratamiento de uso de opioides. Coadyuvante en el tratamiento de la dependencia alcohólica y bloqueo de los efectos de los opioides (7 a 10 días después de su suspensión); la recaída alcohólica se presenta en sólo un 23% de los tratados, en especial si se asocia a terapia de apoyo v.s. un 54.3% de los manejados con placebo (PDR, 1996). Volpicelli et al. (1995), argumentan que el efecto de la Naltrexona consiste en

disminuir el placer producido por el alcohol, pero no encontraron diferencias con el placebo en lo que respecta a la búsqueda de la sustancia. Las dosis que se han utilizado en humanos van de 50 a 150 mg / día.

Entre los efectos adversos que pueden presentarse tras la administración de Naltrexona se han reportado náuseas, cefaleas, mareos, nerviosismo, fatiga, insomnio, vómito e intensificación de estados dolorosos. Por otra parte no se asocia a cambios en el estado de ánimo, ni conduce a dependencia, tolerancia, ni a otros síntomas psiquiátricos (PDR, 1996).

SISTEMA OPIOIDE Y CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO

Es conocido que el sistema opioide (endógeno) se activa de manera transitoria siempre que el organismo lo necesita, con la finalidad de controlar y modular un buen número de funciones primordiales para nuestro cuerpo como, por ejemplo, la ingesta de alimentos, la actividad sexual, y otros procesos vitales; es decir, funciones relacionadas con los procesos fisiológicos implicados en el control del dolor y la búsqueda del placer (Laurent et al., 2005).

Durante los finales de la década de los setenta, la mayoría de los ochenta y comienzo de los noventa se realizaron varias investigaciones que trataban de dilucidar la relación existente entre los opioides y la conducta motivada y particularmente la conducta sexual. A continuación se presenta una breve descripción de los hallazgos más relevantes que se tuvieron durante ese periodo y en la Tabla 2 se presenta un resumen de ellos.

La administración de naloxona en dosis de 5mg/kg reduce significativamente el número de montas y eyaculaciones en ratas castradas, pero no así en ratas intactas. Lo anterior sugiere que los opioides pueden estar contribuyendo a la persistencia temporal de la conducta sexual en machos con deficiencia de Testosterona (Lieblich et al., 1985a).

Una dosis de 40pmoles de β -endorfinas (opioide endógeno) administradas por infusión en el APOm y en hipotálamo anterior, eliminó las conductas de monta,

intromisión y eyaculación en ratas sexualmente experimentadas. Sin embargo, los sujetos seguían presentando conductas de exploración, tales como olfateo anogenital y en otras partes del cuerpo de la hembra, presentaron intentos de montas fallidas pero no montaron correctamente. Al administrar dosis de 5 y 10 pmoles de β -endorfinas no se observaron efectos sobre la conducta sexual, pero la administración de un antagonista de los receptores opioides δ (ICI 174864) en dosis de 0.5 pmoles en el área preóptica anterior (APOa) del hipotálamo, incrementó significativamente el número de montas y redujo el tiempo del periodo post-eyaculatorio. Estos datos sugieren que hay una relación específica tanto neuroquímica como neuroanatómica que correlaciona a las β -endorfinas con la conducta sexual en ratas machos (Hughes et al., 1987).

Pfaus y Gorzalka (1987) exploraron los efectos de los antagonistas opioides en el desarrollo de la saciedad sexual y encontraron que la naloxona retarda el agotamiento sexual en ratas, es decir, la latencia de eyaculación se retarda pero sin modificar la capacidad eyaculatoria del sujeto (Tabla 2).

La administración intraperitoneal de naloxona o naltrexona en dosis de 5mg/kg ó 20mg/kg en ratas machos, causa una significativa reducción en el número de intromisiones antes de la eyaculación y también en la latencia eyaculatoria, además de reducir las montas y la latencia de intromisión, aún a dosis bajas. Esto sugiere que las endorfinas pueden modular la eficiencia de los componentes consumatorios de la conducta sexual.

Se ha observado que la eyaculación induce refuerzo en las ratas machos. Bajo el paradigma de cambio de preferencia de lugar, donde las ratas después varias sesiones consecutivas, desarrollan una preferencia de lugar por uno de los dos compartimentos existentes, y que posteriormente los sujetos son expuestos a una experiencia sexual e inmediatamente después de la eyaculación se les traslada al compartimiento menos preferido en las sesiones anteriores. En sesiones posteriores el sujeto (sin contacto sexual ese día) es colocado nuevamente en la caja de preferencia de lugar y se observa que los sujetos tras la

experiencia sexual han cambiado su preferencia. La administración de Naloxona (16mg/Kg.) no solo bloquea el cambio de preferencia de lugar, sino que produce aversión hacia el mismo (Agmo y Berenfeld, 1990). Sin embargo, la naloxona por sí misma no tiene efecto en la preferencia de lugar, sugiriendo que la liberación de opioides endógenos genera el reforzamiento eyaculatorio (Agmo y Berenfeld, 1990).

Infusiones bilaterales de Naloxona (5µg/cánula) en el área preóptica medial bloquean el reforzamiento sexual, sin afectar la ejecución sexual. Se sabe que el registro de muchos péptidos opioides han mostrado modificación en la conducta sexual cuando se les administra en esta zona. Estos datos sugieren que el APOm puede ser el sitio donde se produce el reforzamiento sexual (Agmo y Gomez, 1992).

La infusión bilateral de 60pmoles de β-endorfinas en la amígdala a ratas sexualmente expertas, muestra una disminución en la tasa de investigación precopulatoria sobre la hembra y retarda la latencia de intromisión, pero no altera otros parámetros de la ejecución sexual. Estos efectos fueron reversibles tras la administración de naloxona en dosis de 5 mg/kg (v.i.p.). Este cambio en la conducta precopulatoria sugiere que las β-endorfinas pueden interferir con el procesamiento de la información sensorial proveniente de la hembra, y así retrasar la iniciación apropiada de la cópula (McGregor y Herbert, 1992).

En el caso de humanos también se han realizado algunas investigaciones en las que se han utilizado antagonistas opioides, y esto ha probado ser efectivo en el tratamiento de desórdenes de control de impulsos, como el desorden de juego patológico (Kim y Grant, 2002; Kim et al., 1996b), cleptomanía (Grant y Kim, 2002), alcoholismo (Volpicelli et al., 1992) desórdenes de la personalidad límite con conducta auto-dañina (Sonn et al., 1996), abuso de cocaína (Corrigall y Coen, 1991), retardo mental con conducta auto-dañina (Winchel and Stanley, 1991) y desórdenes alimenticios (Marrazzi et al., 1995a-c).

FARMACO	ACCIÓN	MOD.	EFEECTO	INFERENCIA	CITA
Naloxona	Antagonista No selectivo	CC	Redujo Numero de montas y Eyaculaciones en ratas castradas, pero no en ratas intactas	Los opioides pueden estar contribuyendo a la persistencia temporal de la conducta sexual en machos mamíferos con deficiencia de Testosterona	Lieblich et al., 1985a
β -endorfinas (APOm)	Agonista Mu	CC	Elimino las montas, intromisiones y eyaculación; conductas de aproximación y exploración intactas	Existe una relación neuroanatómica y neuroquímica de las endorfinas con la conducta sexual.	Hughes et al., 1987
ICI 174864 (APOa)	Antagonista Delta	CC	Aumento de montas, menos tiempo del PPE.	Existe una relación neuroanatómica y neuroquímica de las endorfinas con la conducta sexual.	Hughes et al., 1987
Naltrexona Naloxona	Antagonistas No selectivos	CC	Redujo el número de montas, intromisiones, la latencia eyaculatoria y la latencia de intromisión.	Las endorfinas pueden modular la ejecución sexual masculina y por lo tanto contribuir al éxito de la fertilización exitosa de una hembra	Myers y Baum, 1987
Naloxona	Antagonista No selectivo	CC	Aumenta la latencia de Eyaculación	La naloxona retarda el agotamiento sexual en ratas	Pfaus y Gorzalka, 1987
Naloxona	Antagonista No selectivo	CPL	Bloquea CPL ante la eyaculación	Opioides endógenos producen refuerzo ante la eyaculación	Agmo y Berenfeld, 1990
β -endorfinas (Amígdala)	Agonista Mu	CC	Disminuyo la tasa de exploración, aumento la latencia de intromisión; ejecución sexual intacta.	Las β -endorfinas pueden interferir con el procesamiento de la información sensorial proveniente de la hembra, y así retrasar apropiadamente la iniciación de la copula	McGregor y Herbert, 1992
Naloxona (APOm)	Antagonista No selectivo	CPL	Bloquea el CPL, reforzamiento sexual; ejecución sexual intacta.	El APOm puede ser el lugar donde los opioides endógenos producen refuerzo sexual	Agmo y Gomez, 1992

Tabla 2. Efectos de algunos agonistas y antagonistas opioides en la conducta sexual. CPL: Modelo de Cambio de Preferencia de Lugar; CC: Caja de Copula; APOm: área preóptica media; APOa: área preóptica anterior; PPE: periodo post-eyaculatorio.

Raymond, Grant y Coleman (2002) trabajaron con antagonistas opioides para el tratamiento en humanos que presentaban conducta sexual compulsiva (CSC) y concluyeron que aunque es necesario realizar más investigación para determinar el mecanismo que llevan a la conducta sexual excesiva en individuos con CSC, sus datos y observaciones sugieren que la Naltrexona puede ser efectiva en el tratamiento de algunos casos de CSC.

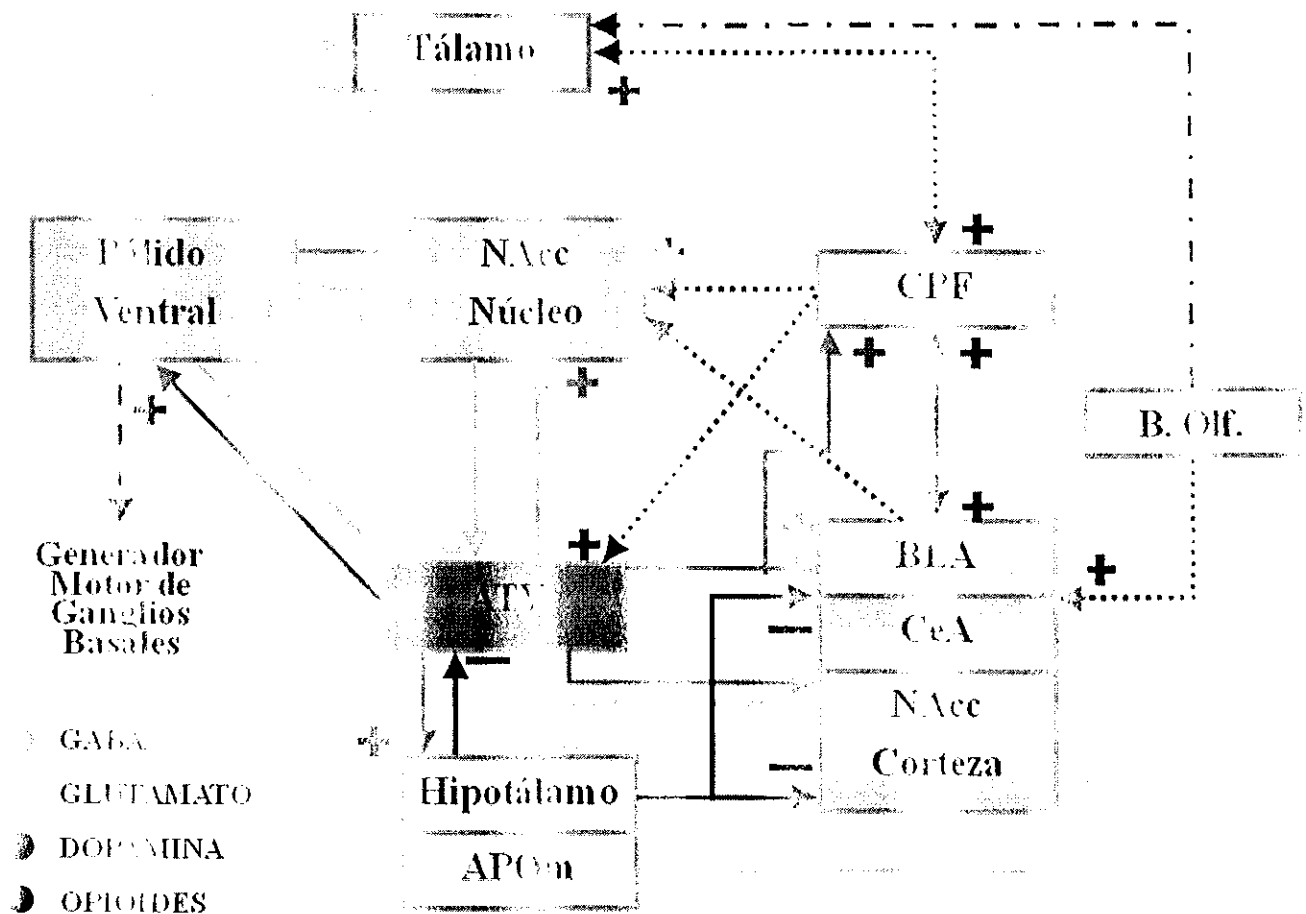


Figura. 9. Esquema de las estructuras, vías, neurotransmisores y péptidos opioides que regulan la conducta sexual en la rata.

Garbutt, et al. (2005) trabajó con más de 600 pacientes diagnosticados como bebedores alcohólico-dependientes, administrando dosis de 380 y 190 mg de Naltrexona de larga acción inyectable, como tratamiento. La Naltrexona

además de mostrar ser benéfica como tratamiento, acusó algunos síntomas adversos durante el tratamiento, entre ellos náusea (33%), dolor de cabeza (22%), fatiga (20%) y decremento del apetito (13%).

Es evidente que existen datos contradictorios, por una parte, la administración de ciertos agonistas opioides inhiben la motivación sexual, mientras que los antagonistas también la inhiben o facilitan. Se ha postulado que una posible explicación del porqué el aparente efecto contradictorio es que al parecer las concentraciones bajas a moderadas de opioides endógenos pueden facilitar la motivación sexual y los reflejos genitales, en tanto que niveles altos de opioides endógenos u opioides exógenos pueden inhibir esas mismas funciones (Hull y Domínguez, 2003).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La conducta sexual es sumamente compleja, no solo en el ser humano sino también en los animales, por lo que ha sido objeto de estudio de la ciencia desde el principio de la misma. Esta conducta ha sido dividida en dos fases, la primera apetitiva (motivación sexual) y la segunda consumatoria (ejecución sexual). Éstas son virtualmente dependientes de Testosterona (T) – y de sus metabolitos Estradiol (E_2) y 5- α -dihidrotestosterona (DHT) – en los machos de todas las especies de vertebrados.

El desarrollo y la utilización de modelos confiables que permitan medir selectiva y secuencialmente tanto la conducta sexual apetitiva como la consumatoria han representado un reto tanto teórico como metodológico. La mayor parte de los trabajos publicados se enfocan ya sea al estudio exclusivo del componente apetitivo o del consumatorio de la conducta sexual. Por su parte, los pocos trabajos que analizan ambos componentes simultáneamente, carecen de claridad en la inferencia que se hace con base en la metodología utilizada en su evaluación, son llevados a cabo en ambientes poco naturales para los animales y

en algunos casos son inferidos de conductas pasivas que difieren del componente activo, apetitivo y de búsqueda del incentivo. Además, no existe un consenso en los parámetros que deben ser utilizados para la evaluación de la motivación sexual, a diferencia de aquéllos utilizados en la ejecución, que son ampliamente aceptados desde hace tiempo.

Por lo anterior la necesidad de desarrollar un paradigma que permita el estudio objetivo y simultaneo de los componentes apetitivo (motivación) y consumatorio (ejecución) de la conducta sexual. Para lo cual será necesario la evaluación y validación de dicho paradigma y su metodología a través de procedimientos que, con base en la literatura, se conoce afectan la conducta sexual.

Por otra parte, en varias investigaciones se ha descrito que el sistema opioide parece jugar un papel importante en la conducta sexual. Preponderantemente en la década de los ochenta, la investigación con antagonistas opioides (principalmente naloxona) sobre la conducta sexual, alcanzó su auge. Sin embargo, hasta la fecha, aún existe discrepancia en los resultados encontrados, al parecer en parte por la interpretación de los resultados que se derivan del modelo utilizado en cada caso particular. Dichos problemas también son el resultado de los conflictos metodológicos anteriormente expuestos en cuanto al estudio de la motivación y la ejecución sexual. Actualmente hay un consenso ampliamente difundido relacionado con la participación de los péptidos opioides en la modulación de la conducta sexual sin embargo, no se sabe con claridad en que componentes y qué sentido de la conducta participan. Considerando la discrepancia de resultados que son encontrados en la literatura, el presente trabajo también tratará de dilucidar el papel de los péptidos opioides en los diferentes componentes de la conducta sexual, utilizando el nuevo paradigma desarrollado.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar y validar un nuevo paradigma experimental que permita el registro secuencial de la conducta sexual tanto en su fase apetitiva como

consumatoria en ratas. Así como, determinar el efecto que el antagonista opiode Naltrexona produce sobre la conducta sexual en sus dos fases: motivacional y de ejecución.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Experimento 1.

1. Desarrollar un nuevo paradigma experimental que permita el estudio secuencial de la conducta sexual tanto de la fase apetitiva como consumatoria en la rata.
2. Validar el método mediante la castración quirúrgica y farmacológica (inhibición hormonal), así como a través de la restitución hormonal.

Experimento 2.

Determinar los efectos de la administración de Naltrexona en dosis de 2 mg/kg sobre la motivación y la ejecución sexual en ratas machos adultas.

HIPOTESIS

Experimento 1.

El paradigma experimental desarrollado permitirá el registro secuencial y discriminativo de los componentes apetitivo y consumatorio de la conducta sexual de ratas.

Los sujetos castrados quirúrgicamente e inhibidos hormonalmente disminuirán su motivación sexual y tendrán particularmente un detrimento de los componentes ejecutivos de la conducta sexual respecto a los sujetos íntegros y con restitución hormonal.

Experimento 2.

La administración de Naltrexona en dosis de 2mg/kg disminuirá la motivación sexual; sin embargo, la ejecución sexual no será afectada en ratas macho adultas.

VARIABLES

DEPENDIENTES

Experimento 1 y Experimento 2.

Evaluación de los componentes apetitivos y consumatorios de la conducta sexual de los sujetos bajo los diferentes tratamientos en la prueba de Torres Gemelas, registrando los siguientes parámetros.

Parámetros evaluados para Experimentos 1 y 2.

Componente Apetitivo: Latencia de Visita a la Ventana del Macho (LVM) y de la Hembra (LVH), Número de Visitas al área incentivo Macho (VM) y de la Hembra (VH), Tiempo de permanencia en el área Incentivo del Macho (TPM) y de la Hembra (TPH), Selección de Macho (M) o Hembra (H), Latencia de escalada en la torre con acceso a otro Macho (LEM) o en la torre con acceso a una Hembra (LEH), Tiempo de Recorrido en la torre con acceso a Macho (TRM) o a Hembra (TRH), Latencia de monta con el Macho (LMM) o con la Hembra (LMH).

Componente consumatorio: Latencia de intromisión, Latencia de eyaculación, Período post-eyaculatorio, Número de Montas, Número de Intromisiones, Hit Rate, Eficacia eyaculatoria.

INDEPENDIENTES

Experimento 1.

Tratamientos: castración quirúrgica, castración simulada y restitución e inhibición hormonal.

Experimento 2.

Tratamientos: administración de Naltrexona y Solución Salina

MATERIAL Y METODOS

EQUIPOS, MATERIALES Y FARMACOS

Durante el desarrollo de la presente investigación se utilizarán los siguientes equipos, materiales y fármacos:

- Balanza 2610g graduación 1g/10g/100g (Ohaus)

- Jeringa 1cc/ml p/Tuberculina(Terumo)
- Aguja 23Gx25mm (Terumo)
- Guantes de Látex
- Cristalería de Laboratorio
- Cajas Individuales para Ratas de Policarbonato
- Cajas Jumbo para Ratas de Fibra de Vidrio
- Racks para almacenamiento de cajas para ratas
- Bebederos de 500ml para ratas
- Alimento para ratas: Rodent Laboratory Chow 5001 (PMI)
- Viruta de madera como cama
- Progesterona (Sigma-Aldrich Inc.)
- Valerato de Estradiol (Sigma-Aldrich Inc.)
- Solución Salina (Laboratorios Pisa S.A. de C.V.)
- Aceite puro de maíz (Maizoro), vehículos de estrógenos y progesterona.

SUJETOS

Se utilizaron ratas Wistar procedentes del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Las hembras fueron apareadas, y se mantuvieron en el bioterio bajo un ciclo de luz-oscuridad normal de 12 hrs. luz / 12 hrs. oscuridad, a una temperatura de $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ con agua y comida *ad libitum* durante todo el periodo de gestación y lactancia. El día 22 posparto, las crías fueron destetadas y separadas por sexo. Las crías macho fueron puestas en cajas colectivas de acrílico transparente con cama de serrín, en grupos de 6 sujetos y mantenidos en el bioterio hasta la edad de 69 días, cuando fueron colocados en cajas individuales. A los 75 días se realizó la selección de machos sexualmente capaces y se prosiguió con la metodología específica para cada experimento.

PRUEBA DE TORRES GEMELAS

DESCRIPCIÓN DE LA CAJA PRUEBA

El dispositivo para la prueba conductual consta de 5 módulos o compartimentos unidos entre sí.

- Módulo 1: una arena central de exploración de 100x50x35 cm (largo, ancho y alto), la cual está abastecida en forma permanente con agua y comida en los extremos contralaterales más distantes (ver Figura.8).
- Módulos 2 y 3: Dos torres huecas de 15x25x70cm (ancho, largo y alto) divididas verticalmente en dos bloques que se pueden ensamblar con el fin de que la altura de la torre pueda colocarse a 35 o 70 cm de altura. Cada una de las torres está unida a la parte externa de la arena central en extremos opuestos (ver Figura.8). La cara de 25 cm de cada torre colindante con la arena central tiene sobrepuesta una rejilla en toda su superficie por la cual la rata puede escalar hasta alcanzar la parte superior de la torre. La parte interna de ambas torres también tiene unida a su superficie una rejilla para que la rata pueda descender por el interior de la misma y tener acceso en la parte inferior a los módulos 4 o 5 descritos posteriormente. En la parte inferior de cada torre hay un compartimiento con el mismo largo y ancho de la misma delimitado hacia arriba con una reja a 20 cm de altura, en donde se coloca el sujeto estímulo, el cual no tendrá acceso a la arena central, pero sí a los módulos 4 o 5 a través de una compuerta, la cual se abre sólo cuando el macho ha escalado y descendido por el interior de la torre.
- Módulos 4 y 5. compartimientos meta de 50x40x30cm (largo, ancho y alto), unidos a cada una de las torres en el lado opuesto a su unión con la arena central (ver Figura. 8). Cada compartimiento meta está comunicado con su correspondiente torre a través de dos compuertas, una colocada en la parte más baja de la torre, que comunica con el compartimiento del sujeto estímulo, y otra compuerta inmediata superior que comunica el resto de la parte interna de la torre con el compartimiento meta correspondiente (4 o 5). Las rejillas que sirven para escalar o descender cuentan con una separación de 1cm entre cada peldaño y están hechas de metal. Todas tienen un ancho de 25cm y el largo varía de acuerdo a la superficie en donde esté colocada.

- 2 Bebederos de agua con capacidad de 500ml. Colocados cada uno en una esquina de la caja de exploración en extremos opuestos diagonalmente y equidistantes a cada una de las torres.
- 2 Cajas con alimento para ratas. Colocadas cada una en una esquina de la caja de exploración en extremos opuestos diagonalmente y equidistantes a cada una de las torres.

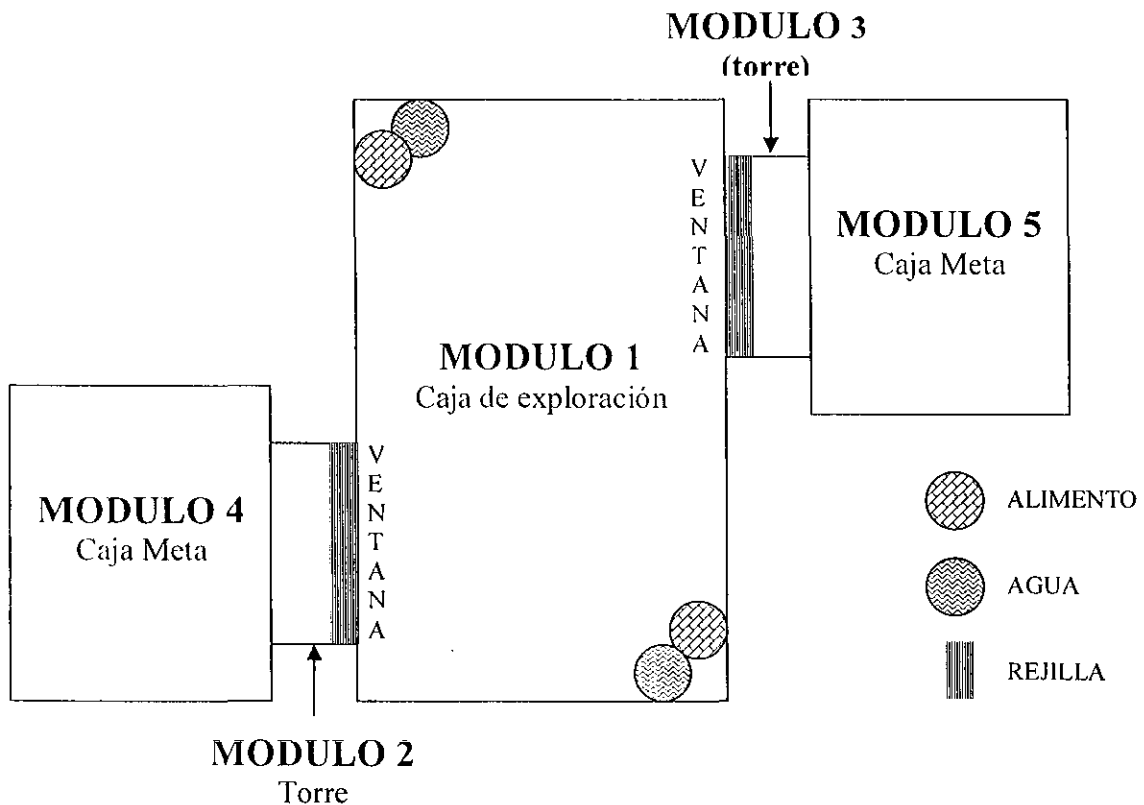


Figura. 10. Diagrama ejemplificando la prueba de Torres Gemelas, ver descripción en la página 48.

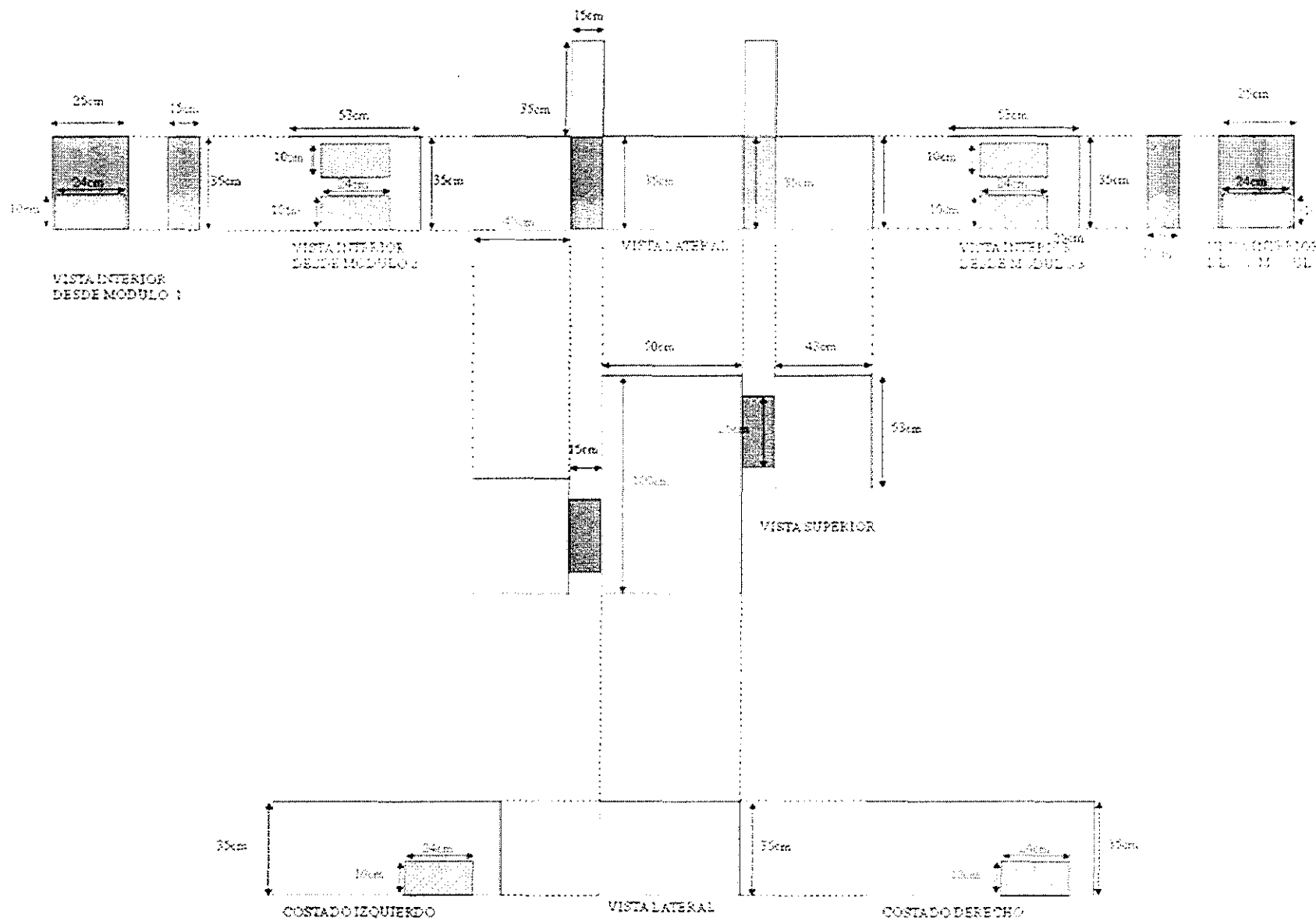


Figura. 11. Diagrama detallado de la prueba de Torres Gemelas, ver descripción página 48.

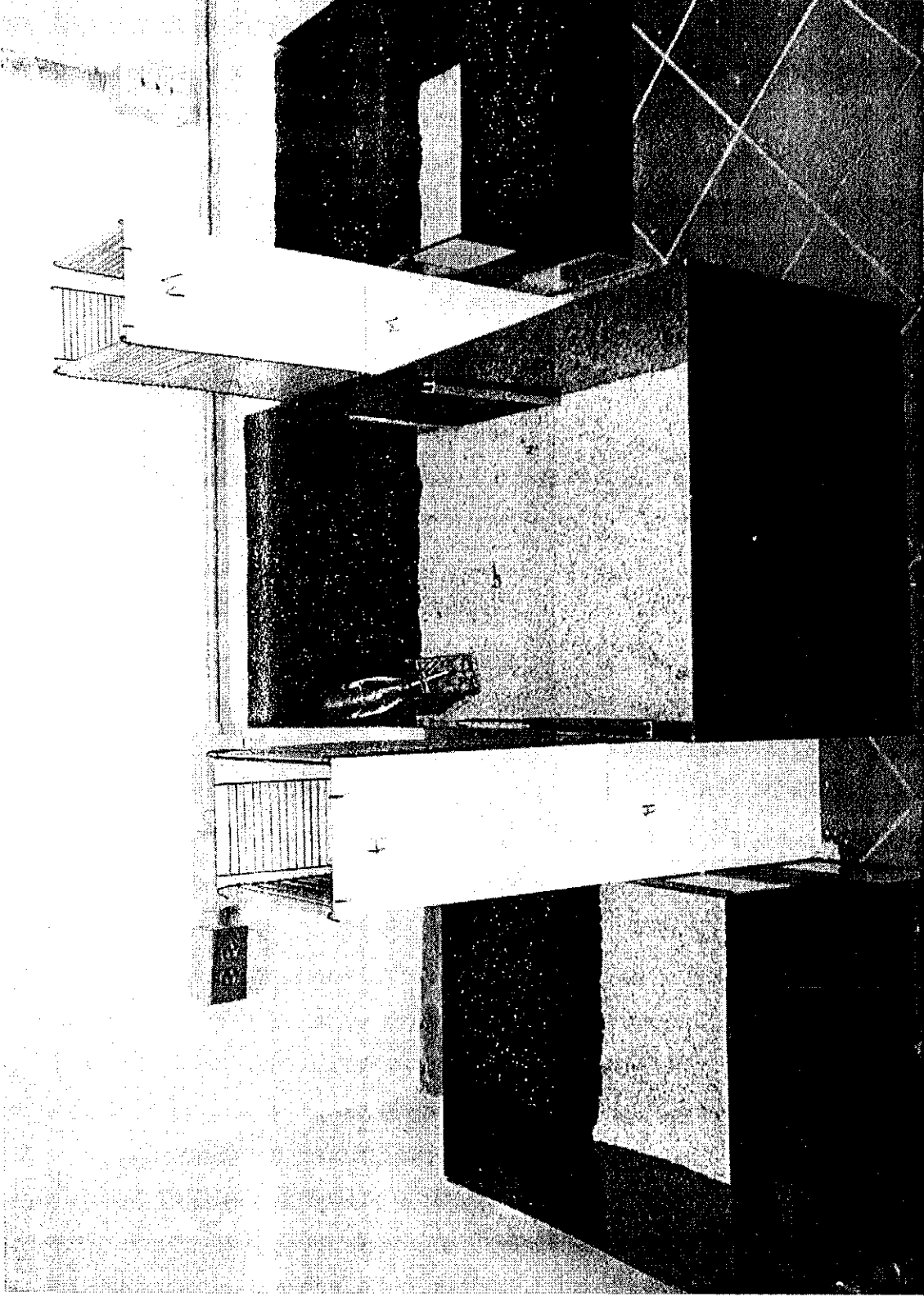


Figura. 12. La prueba de Torres Gemelas, ver descripción página 48.

FASES DEL PROCEDIMIENTO

Se entrenó a los sujetos a escalar una rejilla de 70 cm. de alto para acceder a una hembra en estro inducido. Con 72 horas sin contacto con una hembra, los sujetos fueron colocados en la caja de exploración con alimento y agua *ad libitum*. Se colocó una hembra con estro inducido en un compartimiento (lado menos preferido por cada sujeto durante el entrenamiento) y un macho en el otro. El sujeto prueba podía ver, olfatear y escuchar tanto a la hembra como al macho, pero no tener contacto, a menos que trepara por las rejillas. Se llevaron a cabo tres sesiones de prueba, con un lapso de 72 horas entre cada una. Se registraron parámetros de motivación sexual como son latencias de escalada, tiempo de permanencia, etc. y ejecución sexual como latencias intromisión y eyaculación, etc.

En este paradigma, como se describirá más adelante, el sujeto prueba estuvo bajo la influencia de dos incentivos, uno social (macho) y otro sexual (hembra receptiva). Se ha reportado en la literatura que la diferencia entre el incentivo sexual y el social debe por lo tanto representar la intensidad de la motivación sexual diferenciada con la motivación social (Agmo, 2004). Por lo tanto la intensidad de la motivación sexual puede ser expresada como la preferencia por acceder a la caja meta donde el sujeto puede tener contacto físico con la hembra en estro versus el macho, lo cual puede ser medido mediante la latencia de acceso a la hembra, el tiempo de permanencia en el área incentivo, la latencia de comienzo a escalar, etc.

Todas las pruebas y el entrenamiento se realizaron durante el ciclo de luz del día. Mientras que muchos investigadores han escogido realizar las pruebas de conducta sexual durante el ciclo de oscuridad, nuestro laboratorio ha observado consistentemente un desenvolvimiento normal de la rata durante el ciclo de luz. Se sabe que sólo existen diferencias menores si la conducta sexual del macho es monitoreada durante el ciclo de luz comparado con el de oscuridad (Agmo, 1997, Ferraro III, 2004). También se ha reportado que no hay diferencias en la conducta

sexual de ratas observadas bajo condiciones de luz blanca brillante o tenue ya sea natural o artificial (Agmo, 1997).

Ambos experimentos (1 y 2) constan de 4 fases de entrenamiento idéntico, posteriormente se aplicara el tratamiento experimental específico de cada uno de ellos. Las etapas de entrenamiento o preparación son secuenciales y se presentan a continuación:

1. Habitación en cajas individuales
2. Selección de sujetos sexualmente capaces
3. Entrenamiento de conducta con alimento como reforzador.
4. Sustitución del incentivo alimentario por incentivo sexual (hembra en estro)

1. HABITUACIÓN EN CAJAS INDIVIDUALES

Con el fin de que los sujetos se habituaran al cambio de ambiente de pasar de cajas colectivas a cajas individuales, a los 69 días de nacidos fueron colocados en cajas individuales con agua y comida *ad libitum*. Del día 72 al 78 se les registro el consumo de alimento ingerido diariamente y se pesaron cada tercer día.

2. SELECCIÓN DE SUJETOS SEXUALMENTE CAPACES

Se entenderá por sujetos sexualmente capaces a aquéllos que exhibieron conducta copulatoria y presentaron eyaculación con una latencia máxima de 30 minutos, en dos sesiones consecutivas con un intervalo de 72 horas.

A los 75 días de nacidos los sujetos fueron registrados para pruebas de conducta sexual durante dos sesiones, una el día 75 y otra el día 78 de nacidos. Se empleó una hembra en estro inducido (400ug. de Valerato de estradiol/semana, mas 500ug. de progesterona 2 horas antes de la prueba).

- Los machos que eyacularon en la primera sesión, fueron registrados nuevamente al día 78, sólo se seleccionó a aquéllos que presentaron

nuevamente conducta cópulatoria con una latencia de eyaculación inferior a 30 minutos.

- Los sujetos con ausencia de monta y/o intromisión en los primeros 15 minutos de la prueba durante días consecutivos con diferentes hembras receptoras fueron excluidos.

3. MOLDEAMIENTO DE LA CONDUCTA DE ESCALAMIENTO.

A partir del día 78 de nacidos y durante los siguientes días los sujetos fueron restringidos de alimento en un 50% de la ingesta promedio registrada durante los 5 días anteriores, hasta llegar al 85% de su peso corporal promedio registrado el día 78. A partir del día 83 los sujetos fueron entrenados mediante la técnica de moldeamiento por aproximaciones sucesivas usando el alimento como reforzador, con el fin de que aprendieran a escalar las torres (módulos 2 y 3) de 70 cm. de altura anexas a la caja de exploración (módulo 1) y así acceder posteriormente a la caja meta (módulos 4 y 5). El procedimiento de moldeamiento de conducta por aproximaciones sucesivas se dividió en dos fases y consistió en lo siguientes:

Fase 1: Solo se utilizó un bloque de 35 cm. de altura en los módulos 2 y 3 (torres); primero se colocaron pedazos de alimento para roedores (pellets) de entre 0.2 y 0.5 gr. de peso aproximadamente, sobre una canastilla de aluminio colocada a diferentes alturas de ambas rejillas de los módulos 2 y 3. En primera instancia se colocaron las canastillas a la altura de la cabeza de la rata. Cada ocasión que el sujeto tomó un pedazo de alimento, la canastilla se subió 5 cm hasta llegar a la altura máxima de la rejilla, en ese momento la canastilla se colocó sobre la máxima altura de la rejilla pero del extremo opuesto (interior de la torre), y nuevamente, cada vez que el sujeto tomó un pedazo de alimento, la canastilla se bajó 5 cm. las primeras dos ocasiones y a partir de la tercera 10 cm. hasta llegar a la plataforma intermedia del módulo colocada a 20 cm. sobre la parte inferior. Con fin de facilitar la conducta espontánea de los sujetos y disminuir la resistencia a saltar hacia la caja meta (módulo 4 y 5) se colocó una rampa escalonada de metal

de 35 cm. de largo idéntica a las rejillas de escalada de las torres, con una inclinación de 30°. Se colocó la canastilla con alimento en primera instancia sobre la parte superior de la rampa y cada ocasión que el sujeto tomó el alimento se bajó 5 cm. hasta en las primeras dos ocasiones, a partir de la tercera 10 cm. hasta que el sujeto llegó a la caja meta, a partir de ese momento se colocó la canastilla en el centro del módulo 4 y 5, y una canastilla más en el centro del módulo 2 y 3. Una vez que el sujeto accedió a la caja meta y tomó el alimento, se le permitió la exploración por 30 segundos y se volvió a colocar en el centro de la caja de exploración (módulo 1), en esta ocasión no se colocó alimento sobre las rejillas. Si escaló y llegó de nueva cuenta a la caja meta se le permitió tomar el alimento y permanecer 30 segundos para exploración y se volvió a colocar en la caja de exploración. Cuando el sujeto accedió en 3 ocasiones consecutivas a la caja meta se prosiguió con la fase 2.

Fase 2: Se utilizaron los dos bloques de 35 cm. para tener una torre de 70 cm. de altura en los módulos 2 y 3. Se utilizó el mismo procedimiento que la fase 1 solo que en esta fase la canastilla de alimento se colocó en primera instancia a 35 cm. de altura en ambas rejillas de los módulos 2 y 3. Una vez que el sujeto accedió a la caja meta en 3 ocasiones consecutivas, se volvió a colocar en la caja de exploración (módulo 1) y se permitió escalar, pero en esta ocasión se retiró la rampa que comunica la torre (módulo 2 y 3) con la caja meta (módulo 4 y 5). Si el sujeto escaló y accedió a la caja meta en 3 ocasiones consecutivas sin la rampa se dio por terminada esta fase.

Cabe mencionar que este procedimiento se llevó a cabo durante 5 sesiones (en promedio) repartidas en 5 días consecutivos. Durante cada día el sujeto consumió en término medio entre 10 y 15 pedazos de alimento y fue necesario alrededor de 25 pasos o movimientos de la rejilla de alimento para llegar a la caja meta (módulo 4 y 5). Por lo que se hace hincapié en que cada sesión se colocó la canastilla en la altura anterior a la última registrada en la sesión precedente y se repitió todo el proceso.

Al término de los 5 días de entrenamiento el sujeto fue capaz de subir y bajar las rejillas y llegar a la caja meta donde se encontraba el alimento. En el caso de que el sujeto no haya aprendido esta conducta se continuó con el entrenamiento hasta un máximo de 7 sesiones. Cabe señalar que todos los sujetos desplegaron la conducta.

4. SUSTITUCIÓN DEL INCENTIVO ALIMENTARIO POR INCENTIVO SEXUAL (HEMBRA EN ESTRO)

Después de que cada sujeto terminó la fase anterior con éxito se inició con la fase de sustitución de alimento por conducta sexual como reforzador (hembras receptivas). Posteriormente, fue necesario que el sujeto aprendiera a discriminar entre las dos opciones que tuvo en la caja de exploración, una de ellas el macho y la otra una hembra en estro. Este procedimiento se dividió en dos fases:

Hembra-Hembra: el propósito de esta etapa fue la sustitución del refuerzo alimentario por el refuerzo sexual, mediante la colocación en cada uno de los compartimentos de una hembra receptiva. A continuación se colocó al sujeto prueba en el centro de la caja de exploración. El sujeto prueba podía ver, olfatear y escuchar a ambas hembras, pero no podía tener contacto con ellas, a menos que trepase por las rejillas. El sujeto contó con 10 min. para elegir, trepar y bajar con una hembra, (este tiempo se obtuvo con base a una prueba piloto donde se verificó que los sujetos que no treparon en los primeros 10 min. no tuvieron la posibilidad de hacerlo en un tiempo mayor), si no realizó esta conducta se dio por terminada la sesión. Si lograba acceder a la caja meta con alguna hembra, se procedió a registrar el número de compartimiento al cual accedió y se permitió al sujeto copular y eyacular. Después de esto, se dio por terminada la sesión y se dio descanso de 72 horas al sujeto prueba. Este procedimiento se llevó a cabo hasta que el sujeto logrará acceder y copular con una hembra en dos ocasiones consecutivas. Una vez realizado este requerimiento se pasó a la siguiente etapa.

Hembra-Macho: el propósito de esta etapa fue terminar la transición a las condiciones finales en las cuales se desarrolló la fase experimental, así como obtener los datos de motivación y ejecución sexual que fueron tomados como línea base y comparados con los datos experimentales. Por lo que fue necesario que el sujeto aprendiera a discriminar entre las dos opciones que tenía desde la caja de exploración (el macho y la hembra en estro). Se colocó una hembra receptiva en el lado opuesto al cual el sujeto prueba subió en la última sesión de la fase anterior. En el otro compartimiento fue colocado un macho. Enseguida se colocó al sujeto prueba en el centro de la caja de exploración. El sujeto prueba podía ver, olfatear y escuchar tanto a la hembra como al macho, pero no podía tener contacto con ellos, a menos que trepara por las rejillas. El sujeto contó con 15 minutos para elegir, trepar y bajar con un sujeto, si no lo hizo se dio por terminada la sesión. Si lograba acceder a la caja meta, se registró el compartimiento al cual accedió y se permitió al sujeto cópular y eyacular – si elegía a la hembra –, y si seleccionaba ó al macho se le dejaba interactuar con él por 5 minutos y posteriormente se repitió la prueba colocando al sujeto nuevamente en centro de la caja de exploración. Si la rata prueba seleccionaba nuevamente al macho, se le permitía 5 minutos de interacción nuevamente, al término de este periodo se dio por finalizada la sesión, y se realizó una nueva, 24 horas después. Si el sujeto seleccionaba a la hembra y no lograba eyacular en 3 sesiones consecutivas fue retirado del experimento. Si el sujeto seleccionaba a la hembra y eyaculaba, se le realizó otra sesión 72 horas después, hasta que el sujeto logró eyacular en tres ocasiones consecutivas.

REGISTRO DE LA CONDUCTA SEXUAL

Los registros de la conducta sexual durante la fase experimental y del entrenamiento de los sujetos se realizaron entre las 09:00 hrs. a las 15:00hrs, durante el periodo de luz, del ciclo normal de luz-oscuridad. Durante el registro

conductual el observador permaneció sentado aproximadamente a una distancia de medio metro de las cajas de prueba, cada sujeto fue previamente marcado en la cola para su fácil identificación.

Pasos seguidos para la realización de la prueba:

1. Se colocó en uno de los compartimentos una hembra receptiva y en el otro un macho. Enseguida se ubicó al sujeto prueba en el centro de la caja de exploración. Se comenzaron los registros de los parámetros indicados más adelante (ver tablas 6 y 7).
2. Cuando el sujeto seleccionaba, trepaba y bajaba hasta la parte intermedia de la torre se abrieron las compuertas, tanto la del compartimiento intermedio donde se encontraba el sujeto prueba, como la del compartimiento inferior donde se encontraba la hembra en estro o el macho, una vez que el sujeto accedió a la caja meta se cerraron las compuertas.
3. Si el sujeto elegía a la hembra, en ese momento se comenzaron a registrar los parámetros de conducta sexual. Si elegía al macho se le permitió la interacción con él por 5 minutos.
4. Los criterios para dar por terminada la sesión se muestran a continuación:

PARAMETROS PARA DAR POR FINALIZADA LA SESION	
No escalar a alguna de las torres en un período de:	15 minutos
Seleccionar y bajar a la caja del macho por segunda ocasión en una misma sesión.	Inmediatamente
Latencia de monta mayor a:	10 minutos.
Latencia de intromisión mayor a:	15 minutos.
Latencia de eyaculación mayor a:	30 minutos.
Latencia de inicio de la segunda serie cópulatoria.	Máx. 15 min.

Tabla 3. Parámetros para dar por finalizada la sesión.

PARAMETROS DE ACIERTO-ERROR	
ERRORES	Subir a la torre del macho en la primera oportunidad de cada sesión
ACIERTOS	Subir a la torre de la hembra y cópular.
MOTIVACION SEXUAL	Subir a la torre de la hembra y cópular dentro de los tiempos establecidos.
AUSENCIA DE MOTIVACIÓN SEXUAL	No subir a ninguna torre.
	Subir a la torre del macho por segunda vez en una misma sesión.
	Subir a la torre de la hembra y no desplegar conducta sexual.

Tabla 4. Parámetros de Acierto-Error.

Se registraron los siguientes parámetros: los correspondientes al componente consumatorio de la conducta sexual de la rata macho están de acuerdo con los estándares descritos por Meisel y Sachs (1994):

COMPONENTE APETITIVO	
Latencia de Visita a la Ventana: Macho (LVM) - <i>Hembra</i> (LVH)	El tiempo que transcurre desde que comienza la prueba hasta que el sujeto visita la ventana del macho o de la hembra
Número de visitas al Área Incentivo: Macho (VM) - <i>Hembra</i> (VH)	Se contará como visita cuando las cuatro patas del sujeto hayan cruzado el área de incentivo marcada de 30x15cm frente a cada ventana.
Tiempo de permanencia en el Área Incentivo: Macho(TPM) - <i>Hembra</i> (TPH)	El tiempo que el sujeto permanece dentro del área de Incentivo, área marcada de 30x15cm frente a cada ventana.
Selección:	Se contará como selección, cuando el sujeto baje

Macho - Hembra	a la caja meta con la hembra, o la caja de interacción con el macho.
Latencia de escalada: Macho (LEM) - Hembra (LEH)	El tiempo que transcurre desde que el sujeto realiza la primera visita a la ventana hasta que el sujeto comienza a trepar por la torre correspondiente.
Tiempo de Recorrido: Macho(TRM) - Hembra(TRH)	El tiempo que transcurre desde que comienza a escalar hasta que el sujeto desciende a la caja meta.
Latencia de monta: Macho(LMM) - Hembra(LMH)	El tiempo que transcurre desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera monta.

Tabla 5. Parámetros que serán registrados: Componente Apetitivo.

COMPONENTE CONSUMATORIO	
Latencia de intromisión	El tiempo que transcurre desde que tiene acceso a la caja meta hasta la primera intromisión.
Latencia de eyaculación	El tiempo que transcurre desde la primera intromisión hasta la eyaculación.
Periodo post-eyaculatorio	El tiempo que transcurre desde que eyacula hasta la siguiente intromisión de la siguiente serie copulatoria.
Número de Montas	Montas realizadas en el periodo estipulado.
Número de Intromisiones	Intromisiones realizadas en el periodo estipulado.
Hit Rate	Índice de efectividad de las intromisiones versus montas. $\# \text{ intromisiones} / (\# \text{ montas} + \# \text{ intromisiones})$
Eficacia Eyaculatoria	La proporción de sujetos que eyaculan en cada sesión por grupo.

Tabla 6. Parámetros que serán registrados: Componente Consumatorio

EXPERIMENTO 1. VALIDACIÓN DE LA PRUEBA.

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA

EDAD SUJETOS

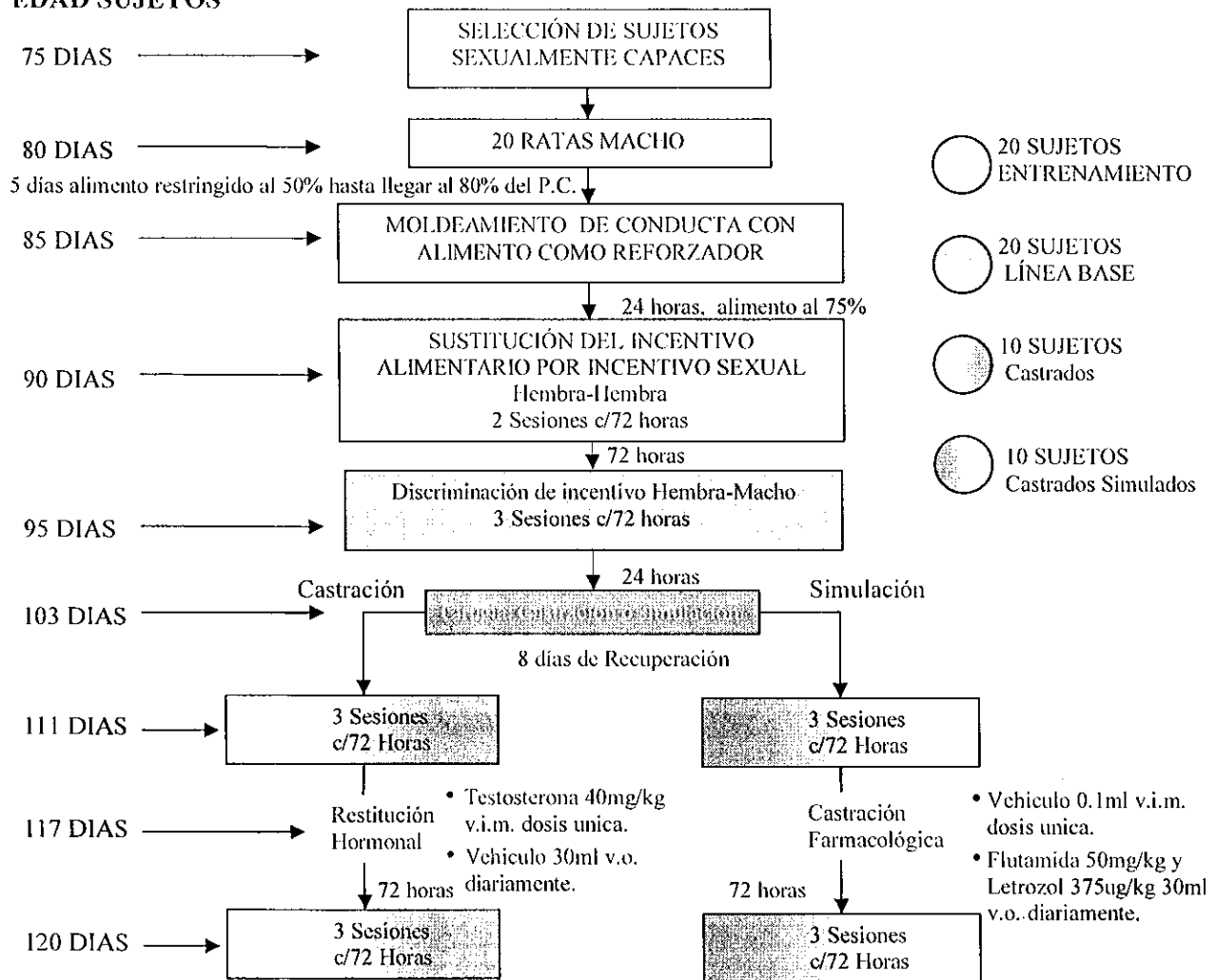


Figura. 13. Variables Diagrama de Flujo de la Metodología: Experimento 1

FASES DEL PROCEDIMIENTO

- 5.A. Castración quirúrgica y Castración Simulada
- 6.A. Fase Experimental A
- 7.A. Fase Experimental B

5.A. CASTRACIÓN QUIRÚRGICA Y CASTRACIÓN SIMULADA

24 horas posteriores al término de la fase anterior se realizó la castración de 10 sujetos, y la castración simulada de los restantes 10 machos. La selección de los sujetos a castrar se hizo bajo el criterio de balanceo de los compartimientos preferidos, de tal forma que la mitad de los sujetos castrados mostraron preferencia por el compartimiento derecho y la otra mitad por el izquierdo. De esta forma se realizó la distribución de sujetos en dos grupos, sujetos castrados y sujetos castrados simulados:

COMPARTIMIENTO PREFERIDO	CASTRADO	CASTRADO SIMULADO
<i>IZQUIERDO</i>	5	5
<i>DERECHO</i>	5	5
TOTAL	10	10

Tabla 7. Distribución de los sujetos en grupos.

La castración consistió en la orquidectomía bilateral bajo anestesia con Pentobarbital Sódico (0.47ml/kg i.p.) administrado simultáneamente con Sulfato de Atropina (0.06ml/kgi.p.). Al finalizar el proceso quirúrgico se administraron 40,000 U.I. de Benzetacil (0.01ml m.p.) y se dio un periodo de reposo de 8 días bajo supervisión. La castración simulada se realizó bajo las mismas condiciones y tratamiento farmacológico que la orquidectomía, y consistió en realizar una incisión en el escroto, manipular los testículos y posteriormente suturar la herida.

6.A. FASE EXPERIMENTAL A: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA CASTRACIÓN Y LA CASTRACIÓN SIMULADA.

La fase experimental A consistió de tres sesiones, espaciadas 72 horas una de la otra. Se colocó a una hembra receptiva en el mismo compartimiento en el cual se ubicó en la fase anterior (para cada sujeto prueba en particular), y en el otro compartimiento a un macho. A continuación se colocó al sujeto prueba en el centro de la caja de exploración. El sujeto prueba podía ver, olfatear y escuchar tanto a la hembra como al macho, pero no podía tener contacto con ellos, a menos

que trepara por las rejillas. El sujeto contó con 15 minutos para elegir, trepar y bajar con un sujeto, si no lo hizo en este tiempo, se dio por terminada la sesión. Si lograba acceder a la caja meta, se registraba el compartimiento al cual accedió. Si fue era con la hembra se le permitió cópular y eyacular; si elegía al macho se le permitía interaccionar con él por 5 minutos y posteriormente se repitió la prueba colocando al sujeto nuevamente en el centro de la caja de exploración. Si el sujeto seleccionaba nuevamente al macho, se le permitieron 5 minutos de interacción nuevamente, al término de este periodo se dio por finalizada la sesión, y se realizó una nueva en 24 horas. Si el sujeto seleccionaba a la hembra y eyaculaba, se realizó otra sesión a las 72 horas, hasta que el sujeto logró eyacular en tres sesiones consecutivas.

7.A. FASE EXPERIMENTAL B: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA RESTITUCIÓN HORMONAL EN MACHOS CASTRADOS Y DE LA INHIBICIÓN HORMONAL EN LOS MACHOS FALSOS CASTRADOS.

La fase experimental B consistió en tres sesiones espaciadas 72 horas una de la otra. Se realizó el mismo procedimiento que la fase experimental A, con la variante de la aplicación del siguiente tratamiento a cada grupo según corresponda:

GRUPO CASTRADOS: administración única de un coctel androgénico que incluye propionato (30mg/ml), fenil propionato (60mg/ml), isocaproato (60mg/ml) y decanoato de testosterona (100mg/ml) en dosis de 10mg/kg (0.1ml i.m.) 72 hrs. antes de su primera sesión. Este tipo de andrógeno es de depósito y ejerce su acción durante varios días posteriores a su inyección. Administración diaria de agua (15ml i.g.) comenzó 72 hrs. antes de su primera sesión.

GRUPO CASTRADOS SIMULADOS: administración única de vehículo – aceite de maíz – (0.1ml i.m.) 72 hrs. antes de su primera sesión. Administración diaria de flutamida (antiandrógeno) en dosis de 50mg/kg y letrozol (inhibidor de aromataza) en dosis de 375µg/kg (30ml i.g.) comenzó 72 hrs. antes de su primera sesión.

La flutamida (Tafenil por Asofarma de México, S.A. de C.V.) ejerce su efecto antiandrógeno al competir con la testosterona y su principal metabolito, la dihidrotestosterona, por los sitios de combinación de los andrógenos con los receptores citoplasmáticos en las células blanco. Interfiere también con la retención del complejo receptor andrógeno-dependiente de las células neoplásicas. El letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe la enzima aromatasa por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P 450 de la aromatasa, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron análisis de varianza (ANDEVA) con un diseño experimental mixto de 2 factores (grupos [castrados, simulados] x días [sesión 1, sesión 2, sesión 3]) por separado para cada fase (línea base; castración y castración simulada; restitución e inhibición hormonal) entre sí, aplicándolo a cada parámetro tanto de motivación como de ejecución sexual; esto se hizo con el fin de determinar si existían diferencias entre los días dentro de cada fase. Posteriormente, en un segundo análisis, se obtuvo el promedio de cada sujeto en los tres días de cada fase, y se realizó otro análisis de varianza (ANDEVA) con un diseño experimental mixto de 2 factores (grupos x fases [promedio]) para cada parámetro tanto de motivación como ejecución sexual.

Para todos los análisis se utilizó el programa de computo SPSS. Se consideró una significación estadística de $p \leq 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS EXPERIMENTO 1

ANALISIS (grupos X días)

Sólo se muestran con “★” las diferencias significativas con una $p \leq 0.05$. En todas las graficas se muestran las medias \pm un error estándar de la media de cada uno de los días, en cada una de las fases, a menos que se indique lo contrario. En los análisis de comparaciones múltiples se reportan significancias con la prueba de Tukey a menos que se indique lo contrario.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

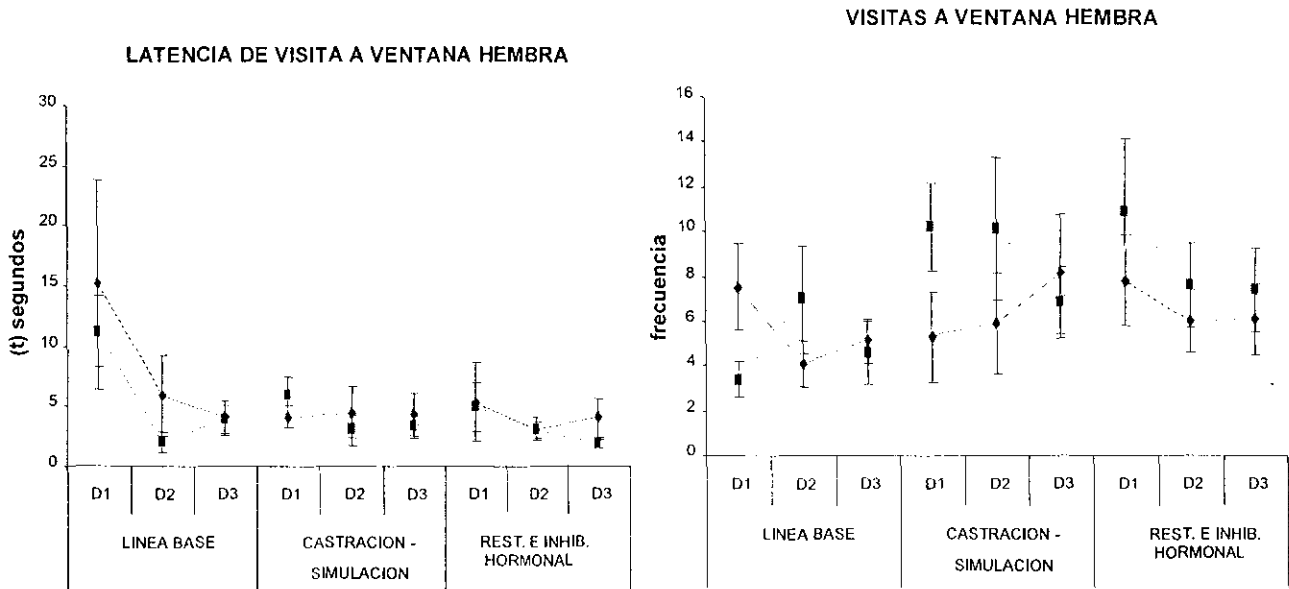
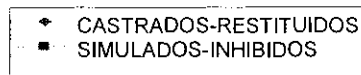


Figura 14. Latencia de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): El tiempo que transcurre desde que comienza la prueba hasta que el sujeto visita la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM

Figura 15. Número de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): Se contó como visita cuando las cuatro patas del sujeto cruzaban el área de incentivo marcada de 30x15cm frente a la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM.

◆ CASTRADOS-RESTITUIDOS
 ■ SIMULADOS-INHIBIDOS

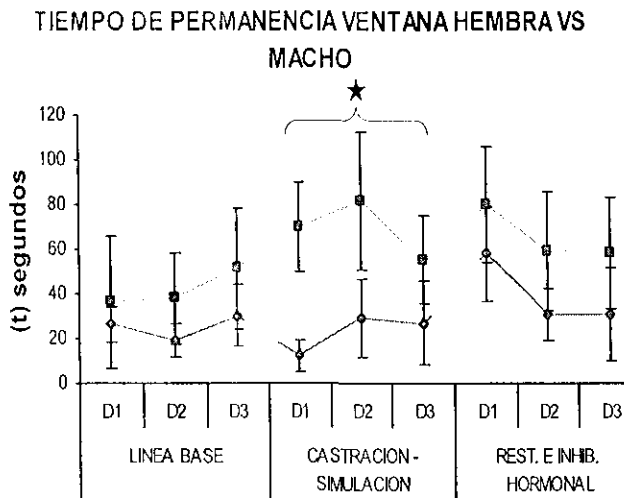


Figura 16. Tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra-macho (TPH-M): El tiempo que el sujeto permanece dentro del área de Incentivo de la hembra a diferencia del macho. Se muestra la media \pm SEM. * $p = 0.043$ entre grupos.

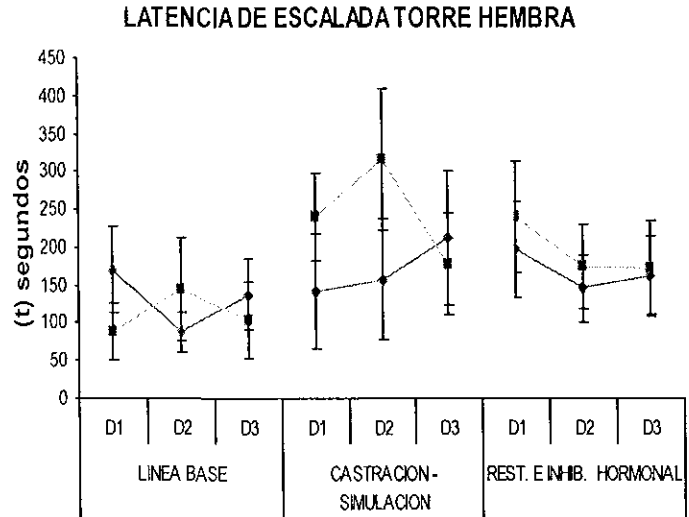


Figura 17. Latencia de escalada a la torre de la hembra (LEH): El tiempo que transcurre desde que el sujeto realiza la primera visita a la ventana hasta que el sujeto comienza a trepar efectivamente por la rejilla. Se muestra la media \pm SEM.

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en los siguientes parámetros conductuales: Latencia de visita a la ventana de la hembra (Fig.14), número de visitas a la ventana de la hembra, (Fig. 15) latencia de escalada a la torre de la hembra y latencia de monta (Fig. 17). En este último parámetro, en el primera sesión de la fase de Castración-Simulación se puede percibir una diferencia entre medias y SEM que parece significativa, sin embargo la significan de la interacción de Grupos X Días es de $F_{(1.423, 22.767)} = 3.438$, $p = 0.064$, ya que no se cumplió con el criterio de esfericidad ($\alpha < 0.05$), se ha aplicado la corrección de Greenhouse-Geisser.

Durante la fase de Castración-Simulación se puede observar que en el tiempo de permanencia con la hembra vs. macho existe una diferencia entre el grupo de sujetos castrados y simulados castrados, es decir, los castrados

permanecen significativamente ($F_{(1, 18)} = 4.735, p = 0.043$) menos tiempo con la hembra versus el macho, a diferencia del grupo de sujetos simulados (Fig. 16).

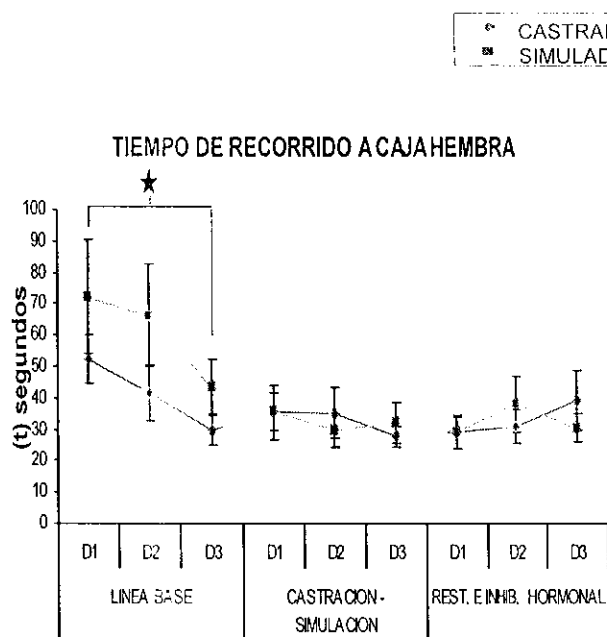


Figura 18. Tiempo de recorrido a la caja meta de la hembra (TRH): El tiempo que transcurre desde que comienza a escalar hasta que el sujeto desciende a la caja meta. Se muestra la media \pm SEM. Factor días $\star p = 0.015$. El día 1 es mayor que el día 3 independientemente del grupo.

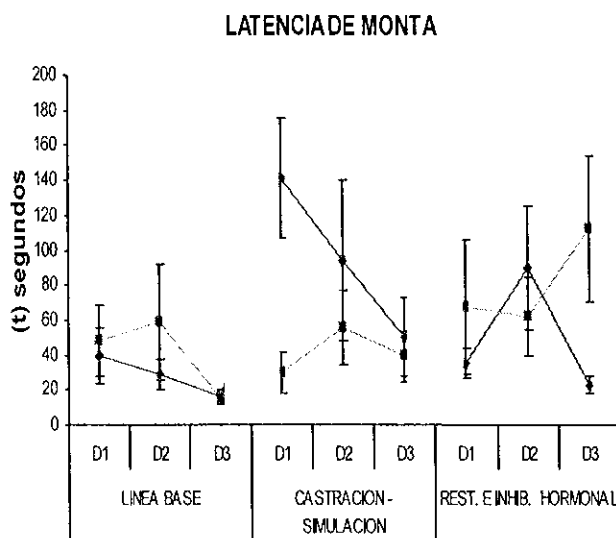


Figura 19. Latencia monta (LM): El tiempo que tarde desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera monta. Se muestra la media \pm SEM.

El tiempo que tardan los sujetos de ambos grupos en llegar a la Caja Meta desde que comienzan a escalar efectivamente disminuye significativamente conforme pasan las sesiones (Fig. 18), ya que la interacción de los factores Grupos X Días reporto una $F_{(1,463, 26,34)} = 4.277, p = 0.035$, al parecer este es un fenómeno de aprendizaje acumulativo que después de tres sesiones se estabiliza, esto se refleja en el hecho de que se obtuvo diferencia significativa al comparar la primera sesión con la tercera (ambos grupos como bloque con una $p = 0.015$) pero no al compararla con la segunda sesión.

Cabe señalar que el 100% de los sujetos escalaron por las rejillas para llegar a a la caja de copula.

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

El número de montas, número de intromisiones, latencia de intromisión y de eyaculación tienden a disminuir en los sujetos castrados durante las 3 sesiones posteriores a la orquidectomía bilateral, hasta llegar a la tercer sesión en donde estas conductas ya no se presentan en la mayoría de los sujetos ($n = 9$). El período post-eyaculatorio tiende a aumentar progresivamente durante estas sesiones hasta llegar al último registro en donde ningún sujeto inicio segunda serie copulatoria en el tiempo estipulado (15 min.). Todos estos parámetros tienden a regresar a los niveles basales después de la restitución hormonal en los sujetos castrados quirúrgicamente.

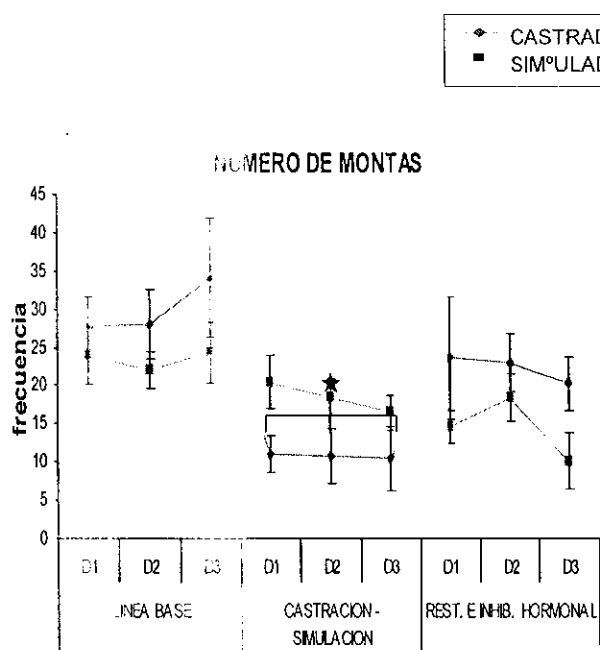


Figura 20. Numero de montas (M): Montas efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM. $\star p = 0.024$ entre grupos.

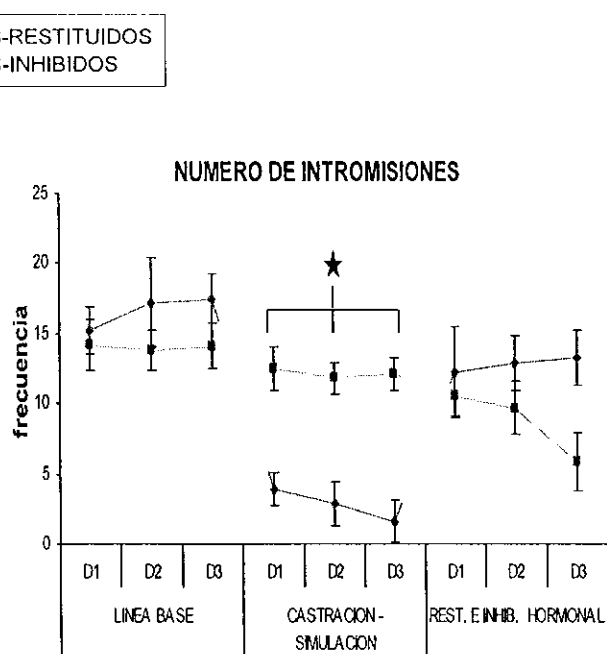


Figura 21. Numero de Intromisiones (I): Intromisiones efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM. $\star p < 0.0001$ entre grupos.

Respecto al número de montas, se observó que durante la fase de Castración-Simulación existe diferencia significativa entre los grupos, y no entre los días, es decir, los sujetos simulados montan significativamente ($F_{(1,18)} = 6.054$, $p = 0.024$) más a la hembra (homogéneamente durante los tres días), que los sujetos castrados. Durante la fase de Restitución e Inhibición Hormonal a pesar de

que no se muestran diferencias entre los grupos, ni entre los días, si se puede observar una tendencia ($F_{(1,18)} = 3.598$, $p = 0.074$) de cambio en las medias respecto a la fase anterior, invirtiéndose el número de montas de los sujetos restituidos hormonalmente respecto a los castrados (este efecto se verá más claramente en el análisis posterior), así como en los sujetos inhibidos hormonalmente respecto a los sujetos con castración simulada (Fig. 20).

En cuanto a las intromisiones, también durante la fase de Castración-Simulación se encontró diferencia solo entre los grupos, y no así entre los días, es decir, los sujetos simulados intrometen significativamente más a la hembra (homogéneamente durante los tres días), que los sujetos castrados ($F_{(1,18)} = 32.837$, $p < 0.0001$). Durante la fase de Restitución e Inhibición Hormonal a pesar de que no se muestran diferencias entre los grupos, ni entre los días, también se observa una tendencia ($F_{(1,18)} = 3.79$, $p = 0.067$) de cambio en las medias respecto a la fase anterior, invirtiéndose el número de intromisiones de los sujetos restituidos hormonalmente respecto a los castrados (este efecto se verá más claramente en el análisis posterior), así como en los sujetos inhibidos hormonalmente respecto a los sujetos con castración simulada (Fig. 21).

En el Hit Rate durante la fase de Castración-Simulación se observaron diferencias significativas entre los grupos ($F_{(1,18)} = 73.997$, $p < 0.0001$), es decir, los sujetos con castración simulada tuvieron un rendimiento significativamente mayor, que los sujetos castrados efectivamente, homogéneamente durante los tres días. También la interacción grupos X días durante esta fase resultó significativa ($F_{(2,36)} = 8.539$, $p = 0.001$) encontrándose interacción entre la media del día 1 y día 3 del grupo de sujetos castrados simulados ($p \leq 0.01$). Además de la media del día 1 con el día 2 y 3 del grupo de sujetos castrados efectivamente ($p \leq 0.01$). En la fase de Restitución-Inhibición Hormonal la interacción grupos X días también resultó significativa ($F_{(2,36)} = 5.894$, $p = 0.006$), entre la media del día 3 del grupo de sujetos castrados simulados con el día 1 del mismo grupo ($p \leq 0.01$)

y con la media del día 3 del grupo de sujetos castrados efectivamente ($p \leq 0.01$) (Fig. 22).

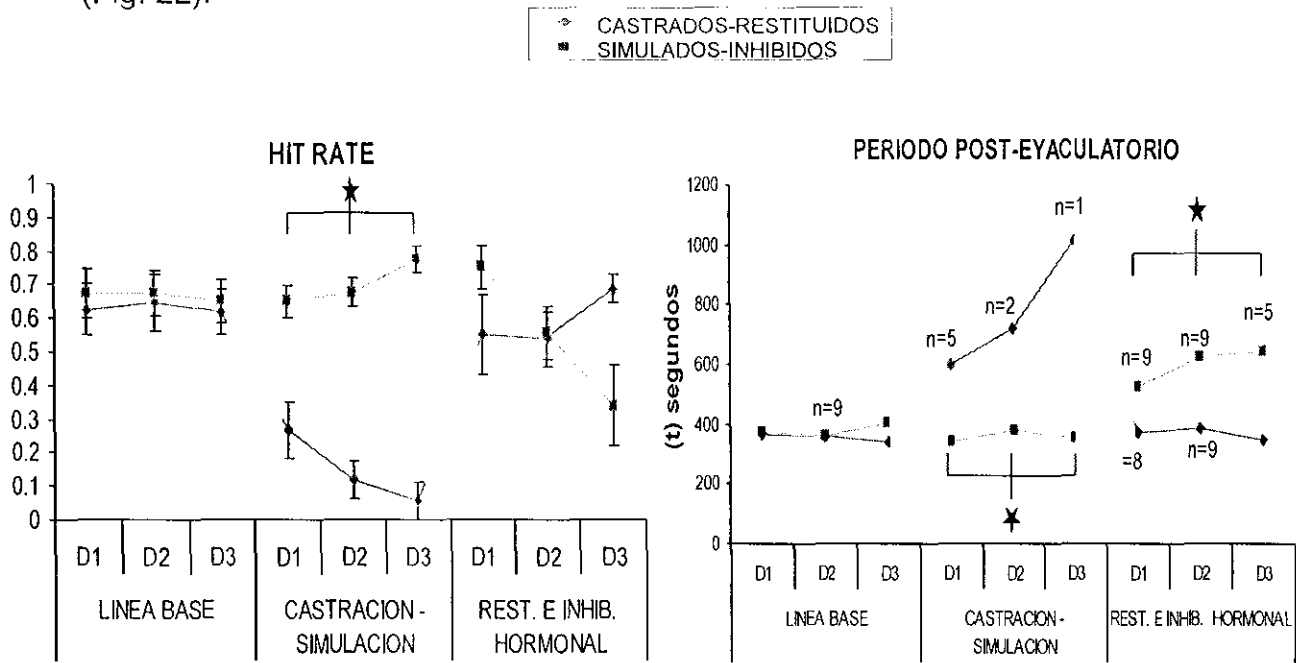


Figura 22. Hit Rate: Índice de efectividad de las intromisiones versus montas. Se obtiene dividiendo el número de intromisiones entre el número total de montas. Se muestra la media \pm SEM. * $p < 0.0001$ entre grupos y $p = 0.001$ en la interacción. + $p = 0.006$ en la interacción, detalles ver texto.

Figura 23. Periodo Post-Eyaculatorio (PPE): El tiempo que tarda desde que eyaculo hasta la siguiente intromisión de la siguiente serie cópulatoria. Los puntos que no se especifican contaron con $n = 10$. Se muestra la media \pm SEM. * $p < 0.0001$ entre grupos.

Realizando un ANDEVA del periodo post eyaculatorio con un diseño idéntico a los anteriores, se encontró que los sujetos simulados y los restituidos hormonalmente tardan significativamente menos en iniciar la segunda serie cópulatoria (homogéneamente durante los tres días), que los sujetos castrados e inhibidos hormonalmente ($F_{(1,9)} = 346.391$, $p < 0.0001$; $F_{(1,9)} = 36.414$, $p < 0.0001$). También se observó que conforme pasan las sesiones, los sujetos inhibidos hormonalmente tardan significativamente más en comenzar la segunda serie cópulatoria respecto al día precedente, con una significación de $F_{(2,18)} = 5.327$, $p = 0.015$. La interacción entre grupos X días también resultó significativa ($F_{(2,18)} = 5.876$, $p = 0.011$), encontrándose diferencias entre la media del día 2 del grupo de sujetos inhibidos hormonalmente con todas medias del grupo restituidos hormonalmente; y la media del día 3 del grupo de sujetos inhibidos

hormonalmente con la media del día 1 del mismo grupo y con todas medias del grupo restituidos hormonalmente.

A continuación se presentan los análisis de X^2 que se aplicaron al total de sujetos que presentaron intromisión, eyaculación e intromisión en la segunda serie cópulatoria durante cada una de las tres sesiones en cada fase, y también durante cada fase completa.

SUJETOS QUE PRESENTARON INTROMISION					
FASE	SESION	CASTRADOS	SIMULADOS	$p(x^2)$	$p(x^2)$
LINEA BASE	1	10	10	1	1
	2	10	10	1	
	3	10	10	1	
CASTRACION Y SIMULACION	1	6	10	0.453	0.01988
	2	4	10	0.211	
	3	1	10	0.023	
RESTITUCION E INHIBICION HORMONAL	1	8	10	0.732	0.7573
	2	9	9	1	
	3	10	5	0.324	

Tabla 8. Análisis X^2 de sujetos que presentaron intromisión.

SUJETOS QUE PRESENTARON EYACULACION					
FASE	SESION	CASTRADOS	SIMULADOS	$p(x^2)$	$p(x^2)$
LINEA BASE	1	10	10	1	0.9263
	2	9	10	0.869	
	3	10	10	1	
CASTRACION Y SIMULACION	1	5	10	0.324	0.00416
	2	2	10	0.059	
	3	1	10	0.023	
RESTITUCION E INHIBICION HORMONAL	1	8	9	0.858	0.6759
	2	9	9	1	
	3	10	5	0.324	

Tabla 9. Análisis X^2 de sujetos que presentaron eyaculación.

SUJETOS QUE INICIARON SEGUNDA SERIE CÓPULATORIA					
FASE	SESION	CASTRADOS	SIMULADOS	p(X ²)	p(X ²)
LINEA BASE	1	10	10	1	0.9263
	2	9	10	0.869	
	3	10	10	1	
CASTRACION Y SIMULACION	1	5	10	0.324	0.00416
	2	2	10	0.059	
	3	1	10	0.023	
RESTITUCION E INHIBICION HORMONAL	1	8	9	0.858	0.6759
	2	9	9	1	
	3	10	5	0.324	

Tabla 10. Análisis X² de sujetos que iniciaron segunda serie cópulatoria.

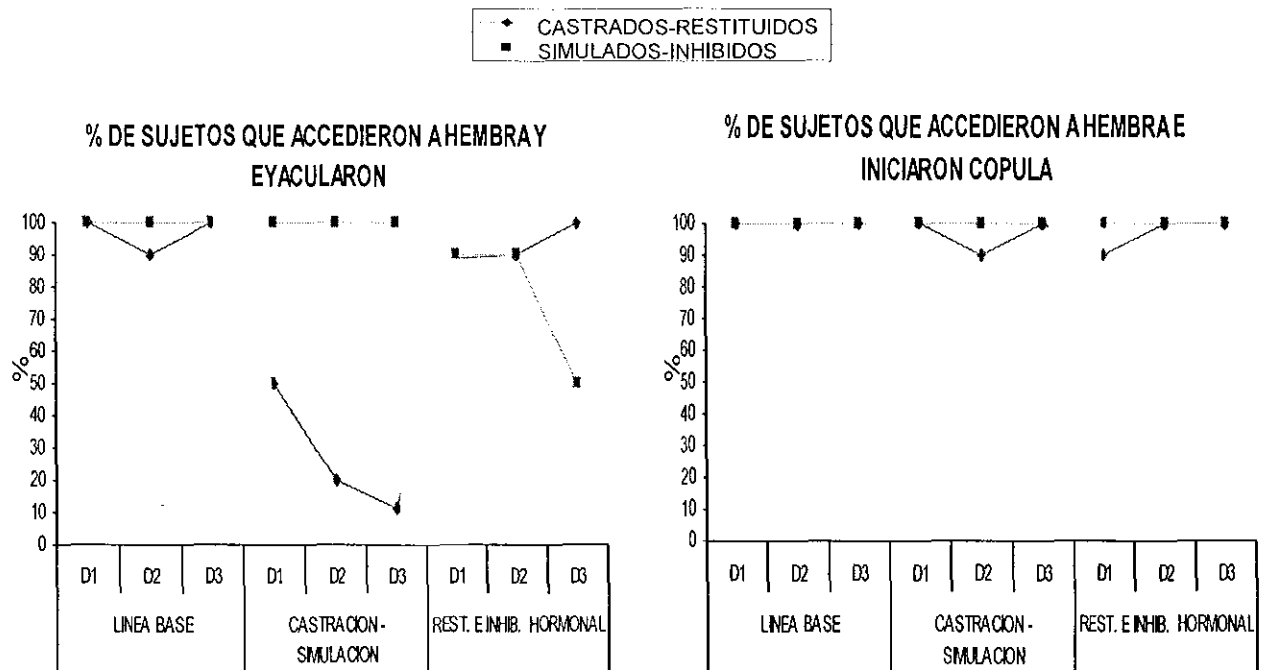


Figura 24. % Sujetos que Ejacularon: El porcentaje de sujetos que habiendo llegado a la caja meta eyacularon en el tiempo estipulado. + p (X²) < 0.05, detalles ver texto y tabla 8.

Figura 25. % Sujetos que Iniciaron Cópula: El porcentaje de sujetos que habiendo llegado a la Caja Meta ejecutaron por lo menos una monta.

En la figura 24 se representa visualmente los datos de la tabla 9, donde se puede observa que en el grupo de sujetos castrados conforme pasaron las sesiones disminuyo el porcentaje de sujetos que eyacularon, aun habiendo llegado a la caja meta, hasta llegar a la sesión 3 donde solo 1 sujeto eyaculó (p (X²)

<0.05). Mientras que en los sujetos inhibidos hormonalmente también se puede observar una disminución conforme pasan las sesiones, sin embargo ésta no llegó a ser significativa.

La figura 25 muestra que solo en 2 ocasiones de las 180 sesiones que se tuvieron, los sujetos que accedieron a la caja meta (subiendo y bajando la torre de 70 cm. de altura) no iniciaron la actividad sexual con la hembra receptiva.

ANALISIS (grupos X fase)

Solo se muestran con "★" las diferencias significativas de al menos $p \leq 0.05$. En todas las gráficas se muestran las medias \pm un error estándar de la media del promedio de los 3 días de cada una de las fases, a menos que se indique lo contrario. En los análisis de comparaciones múltiples se reportaran significancias con la prueba de Tukey a menos que se indique lo contrario.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en los siguientes parámetros conductuales: Latencia de visita a la ventana de la hembra, número de visitas a la ventana de la hembra, tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra en comparación con el macho y latencia de escalada a la torre de la hembra (Fig. 27 a 29).

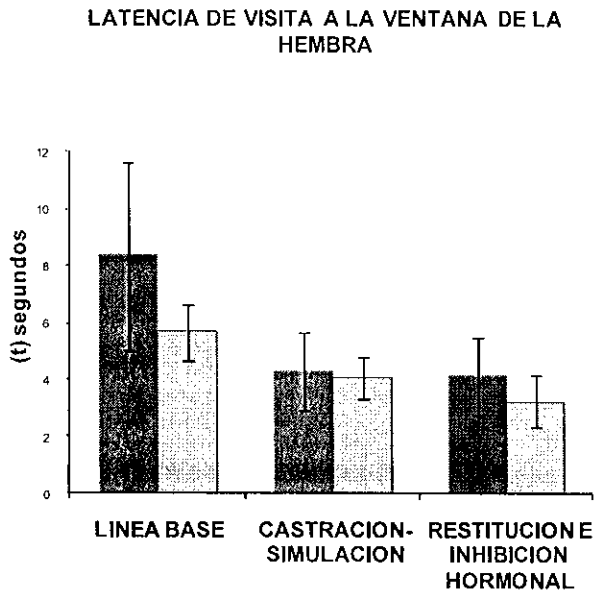


Figura 26. Latencia de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): El tiempo que transcurrió desde que comenzó la prueba hasta que el sujeto visitó la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM

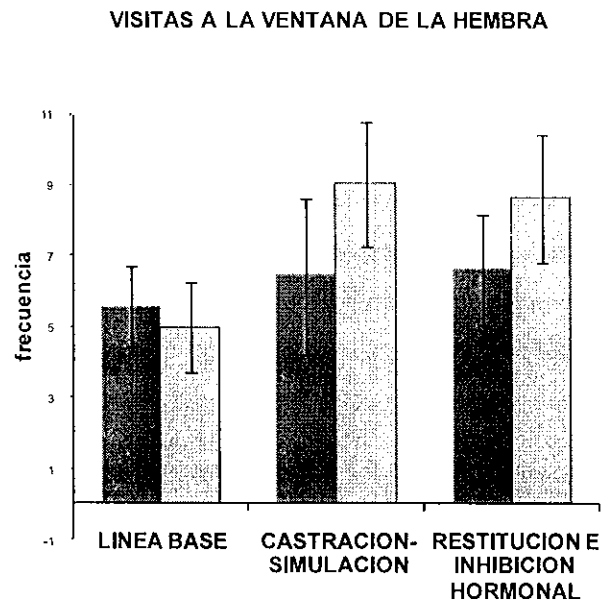


Figura 27. Número de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): Se contó como visita cuando las cuatro patas del sujeto hayan cruzado el área de incentivo marcada de 30x15cm frente a la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM.

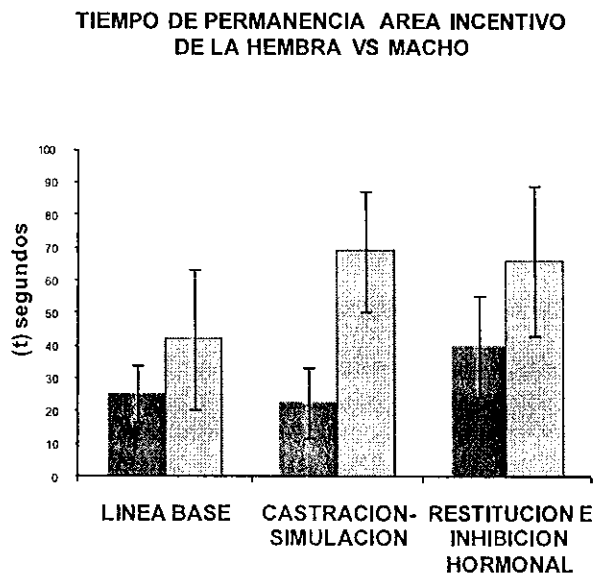
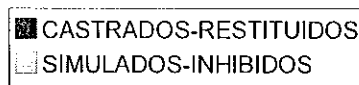


Figura 28. Tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra-macho (TPH-M): El tiempo que el sujeto permanece dentro del área de incentivo de la hembra a diferencia del macho. Se muestra la media \pm SEM.

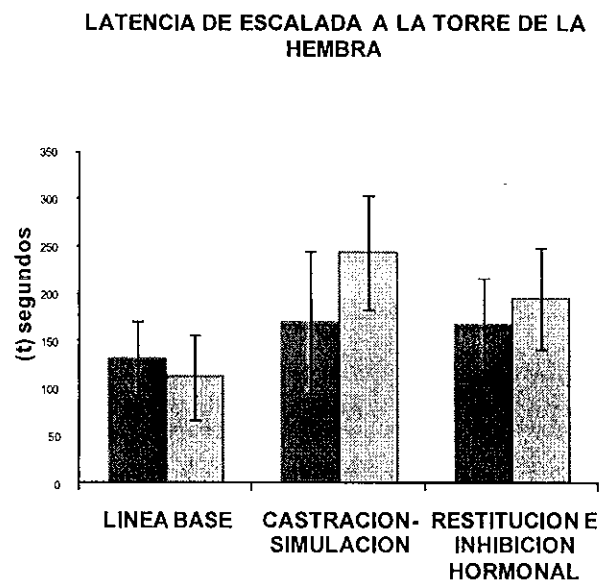


Figura 29. Latencia de escalada a la torre de la hembra (LEH): El tiempo que transcurre desde que el sujeto realiza la primera visita a la ventana hasta que el sujeto comienza a trepar efectivamente por la rejilla. Se muestra la media \pm SEM.

El tiempo que tardan los sujetos de ambos grupos en llegar a la Caja Meta (desde que comienzan a escalar efectivamente) en la interacción de Grupos X Fases resultó ser significativa, ya que no se cumplió con el criterio de esfericidad ($\alpha < 0.05$), se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser y se obtuvo una significancia de $F_{(2,36)} = 9.829$, $p = 0.002$, encontrándose diferencia entre la media del promedio del grupo de sujetos castrados simulados en su línea base contra las medias de ese mismo grupo y el grupo castrados tanto en la fase de Castración-Simulación como de Restitución-Inhibición Hormonal ($p = 0.01$). Después de tres sesiones, el tiempo de traslado se estabilizó, esto se refleja en el hecho de que se obtuvieron diferencias significativas al comparar la Línea Base (las primeras tres sesiones), tanto con la fase de Castración-Simulación ($p = 0.003$), como con la fase de Restitución e Inhibición hormonal ($p = 0.02$) (Fig. 30).

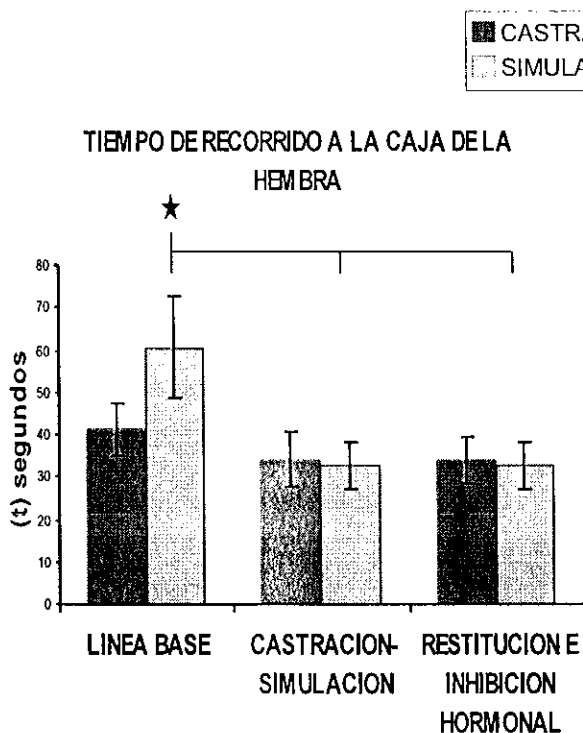


Figura 30. *Tiempo de recorrido a la caja meta de la hembra (TRH):* El tiempo que transcurre desde que comienza a escalar hasta que el sujeto desciende a la caja meta. Se muestra la media \pm SEM. $\star p=0.002$ interacción grupos X fases.

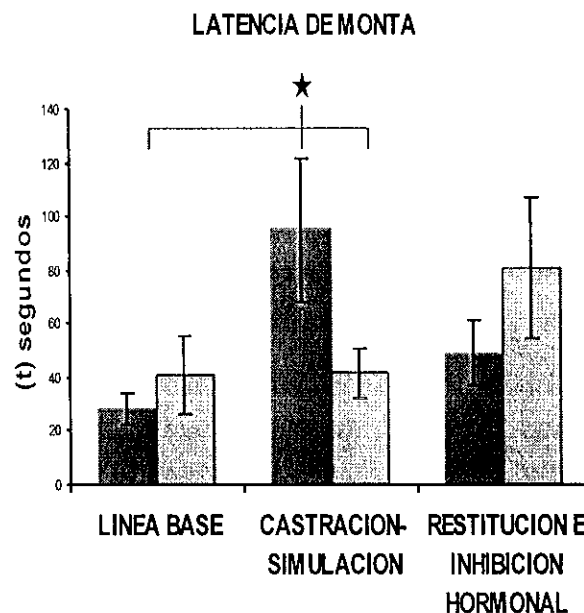


Figura 31. *Latencia monta (LM):* El tiempo que tarde desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera monta. Se muestra la media \pm SEM. \star Prueba Duncan en la interacción $p < 0.05$.

En la latencia de monta se puede observar que existe una diferencia significativa ($F_{(2,36)} = 3.716, p = 0.034$) en la interacción de los factores grupos X fases, en el análisis de comparaciones múltiples se encontró que el grupo de sujetos castrados durante la fase de Castración-Simulación tardan significativamente ($p \leq 0.05_{\text{Duncan}}$) más tiempo en montar a la hembra que los sujetos del grupo simulados de la misma fase y ambos grupos de la Línea Base. También el grupo de sujetos inhibidos hormonalmente tienen una latencia de monta mayor que el grupo castrados de Línea ($p \leq 0.05_{\text{Duncan}}$) (Fig.31).

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en la latencia de eyacuación.

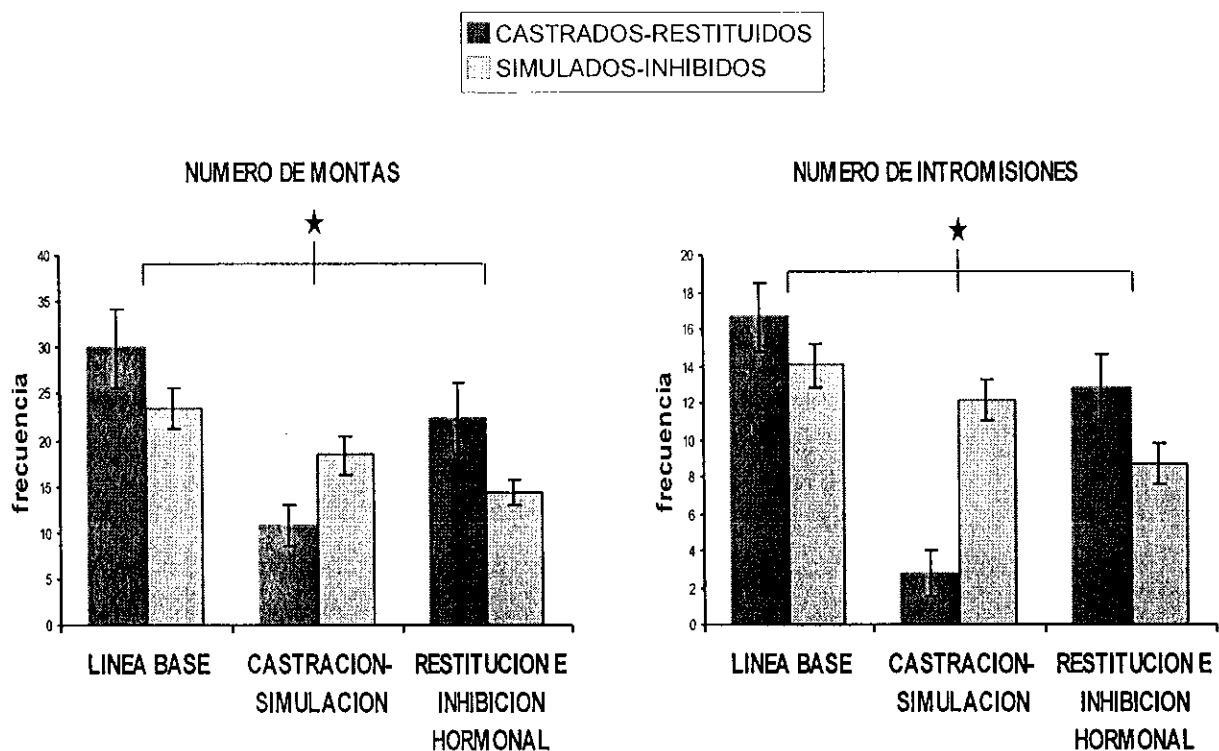


Figura 32. Numero de montas (M): Montas efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM. * $p \leq 0.001$ factor fases, $\dagger p = 0.012$ interacción, detalles ver texto.

Figura 33. Numero de Intromisiones (I): Intromisiones efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM. * $p \leq 0.001$ factor fases, $\dagger p \leq 0.001$ interacción, detalles ver texto.

Respecto al número de montas, se observó que existe diferencia significativa en el factor Fase ($F_{(2,36)} = 10.261$, $p \leq 0.001$) y en la interacción grupos x fases ($F_{(2,36)} = 4.998$, $p = 0.012$) obteniéndose diferencias significativas entre la media del grupo castrados en Línea Base contra el grupo castrados ($p \leq 0.01$) y simulados ($p \leq 0.05$) en la fase Castración-Simulación y contra el grupo de sujetos inhibidos hormonalmente ($p \leq 0.01$). También entre la media del grupo simulados en Línea Base contra el grupo castrados ($p \leq 0.05$) en la fase Castración-Simulación y contra el grupo de sujetos inhibidos hormonalmente ($p_{DUNCAN} \leq 0.05$). Y finalmente entre la media del grupo castrados en la fase Castración-Simulación contra el grupo de sujetos restituidos hormonalmente ($p \leq 0.05$) (Fig. 32).

En cuanto a las intromisiones, también se observó que existe diferencia significativa en el factor Fase ($F_{(2,36)} = 21.665$, $p \leq 0.001$) y en la interacción grupos x fases ($F_{(2,36)} = 18.865$, $p \leq 0.001$) obteniéndose diferencias significativas entre la media del grupo castrados en Línea Base contra el grupo castrados ($p \leq 0.01$) y simulados ($p \leq 0.05$) en la fase Castración-Simulación y contra el grupo de sujetos inhibidos ($p \leq 0.01$) y restituidos ($p \leq 0.05$) hormonalmente. También entre la media del grupo simulados en Línea Base contra el grupo castrados ($p \leq 0.01$) en la fase Castración-Simulación y contra el grupo de sujetos inhibidos hormonalmente ($p \leq 0.05$) (Fig.33). Entre otras interacciones que se presentan en la tabla 11.

COMPARACIONES MÚLTIPLES NUMERO DE INTROMISIONES				
Pares	Tukey 1%	Duncan 1%	Tukey 5%	Duncan 5%
casLB -casCAS = 13.833	6.133 *	5.089 *	5.077 *	3.865 *
casLB -simINH = 7.933	6.133 *	5.005 *	5.077 *	3.805 *
casLB -simSIM = 4.500	6.133	4.921	5.077	3.721 *
casLB -casRES = 3.800	6.133	4.789	5.077	3.613 *
simLB -casCAS = 11.233	6.133 *	5.005 *	5.077 *	3.805 *
simLB -simINH = 5.333	6.133	4.921 *	5.077 *	3.721 *
casRES -casCAS = 10.033	6.133 *	4.921 *	5.077 *	3.721 *
casRES -simINH = 4.133	6.133	4.789	5.077	3.613 *

simSIM -casCAS = 9.333	6.133 *	4.789 *	5.077 *	3.613 *
simSIM -simINH = 3.433	6.133	4.585	5.077	3.433 *
simINH -casCAS = 5.900	6.133	4.585 *	5.077 *	3.433 *
Las comparaciones se hicieron con 36 grados de libertad. * significancia.				

Tabla 11. Comparaciones múltiples del número de intromisiones. *casLB*: grupo castrados en línea base, *casCAS*: grupo castrados en fase pos-castración, *casRES*: grupo castrados en fase restitución hormonal; *simLB*: grupo simulados en línea base, *simSIM*: grupo simulados en fase pos-simulación, *simINH*: grupo simulados en fase inhibición hormonal.

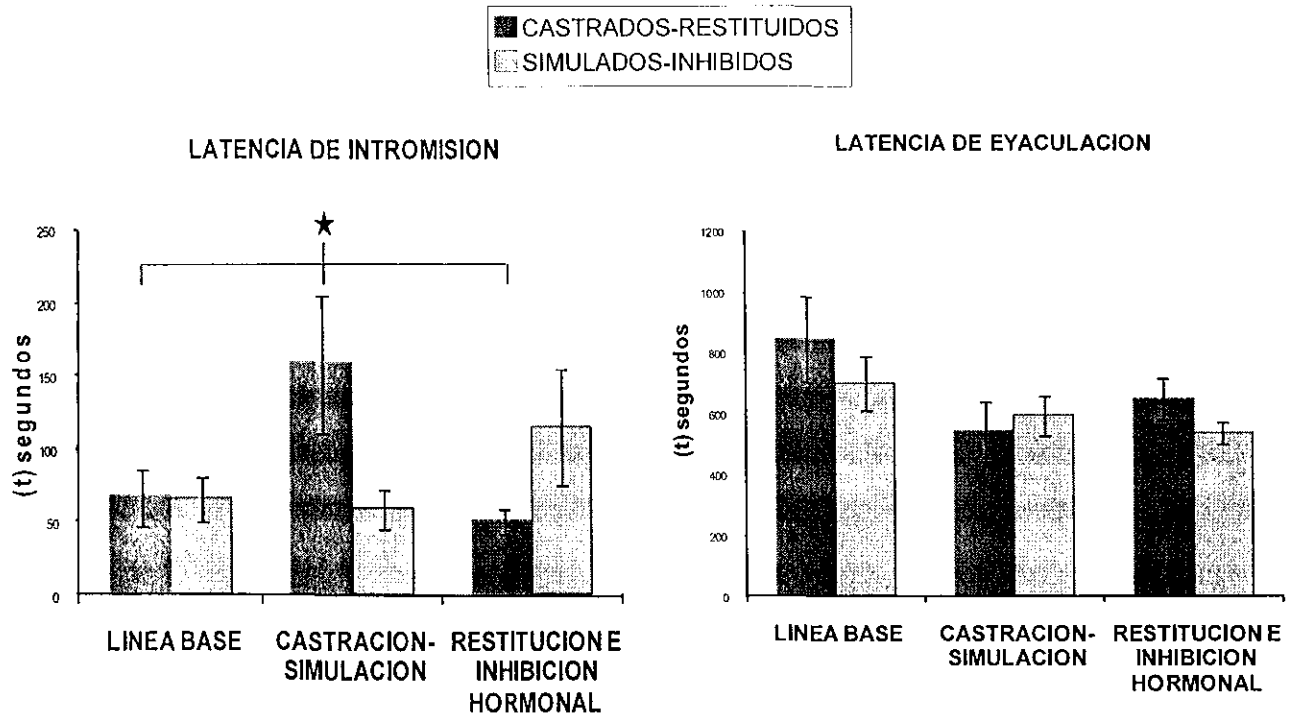


Figura 34. Latencia de Intromisión (LM): El tiempo que tarde desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera intromisión. Se muestra la media ± SEM. ★ p < 0.001 factor fases.

Figura 35. Latencia de Eyacuación (LE): El tiempo que tarde desde que realiza la primera intromisión y hasta que eyacula. Se muestra la media ± SEM.

La latencia de intromisión mostró diferencias significativas en la interacción de factores Grupos X Fases ($F_{(2,30)} = 3.994$, $p = 0.029$) y en el análisis de comparaciones múltiples se encontró que la media de la latencia de intromisión de los sujetos del grupo castrados durante la fase de Castración-Simulación fue

significativamente mayor que los sujetos simulados esta misma fase y en línea base y que los sujetos del grupo castrados en las otras dos fases (Línea base y Restitución Hormonal) ($p \leq 0.05$ DUNCAN) (Fig.34).

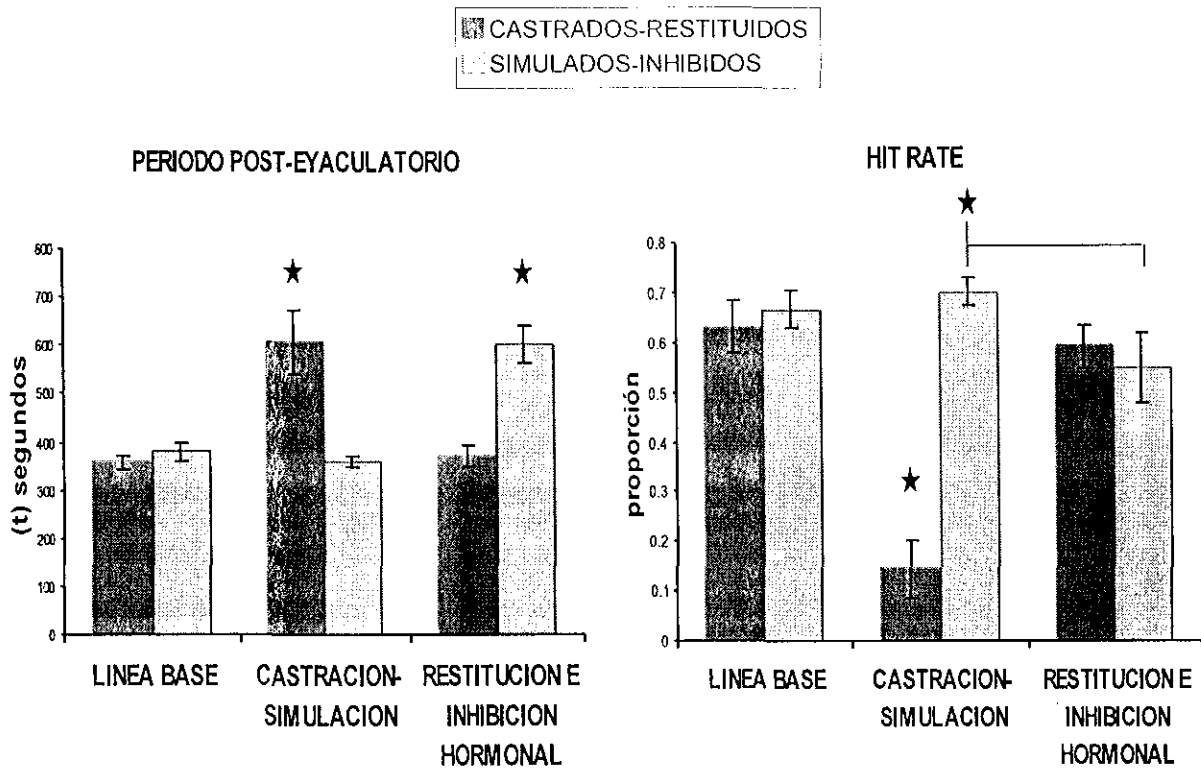


Figura 36. Periodo Post-Eyaculatorio (PPE): El tiempo que tarde desde que eyaculo hasta la siguiente intromisión de la siguiente serie cópulatoria. Se muestra la media \pm SEM. * $p \leq 0.001$ interacción, detalles ver texto.

Figura 37. Hit Rate. Se muestra la media \pm SEM. * $p \leq 0.001$ interacción, detalles ver texto.

En el Hit Rate se obtuvo diferencia significativa en la interacción entre Grupos X Fases ($F_{(2,36)} = 25.453$, $p < 0.001$), y en el análisis de comparaciones múltiples se encontró que la media de grupo castrados de la fase Castración-Simulación fue significativamente menor que el resto de las medias de todos los grupos en todas las fases ($p \leq 0.01$). También la media del grupo inhibidos hormonalmente fue significativamente menor que el grupo de sujetos simulados de la fase Castración-Simulación ($p_{DUNCAN} \leq 0.05$) (Fig.37).

El análisis del periodo post eyaculatorio arrojó que existieron diferencias significativas tanto entre las fases ($F_{(2,26)} = 9.485$, $p = 0.001$) como en la

interacción de Grupos X Fases ($F_{(2,26)} = 28.786, p < 0.001$). La media de la Línea Base fue significativamente menor que la media de la fase Castración-Simulación y la fase Restitución-Inhibición Hormonal. Del análisis de comparaciones múltiples se encontró que la media de grupo castrados de la fase Castración-Simulación es significativamente mayor que el resto de las medias de todos los grupos en todas las fases ($p \leq 0.01$) a excepción de grupo inhibidos hormonalmente. También la media del grupo inhibidos hormonalmente fue significativamente mayor que el resto de las medias de todos los grupos en todas las fases ($p \leq 0.01$) a excepción de grupo castrados de la fase Castración-Simulación (Fig.36).

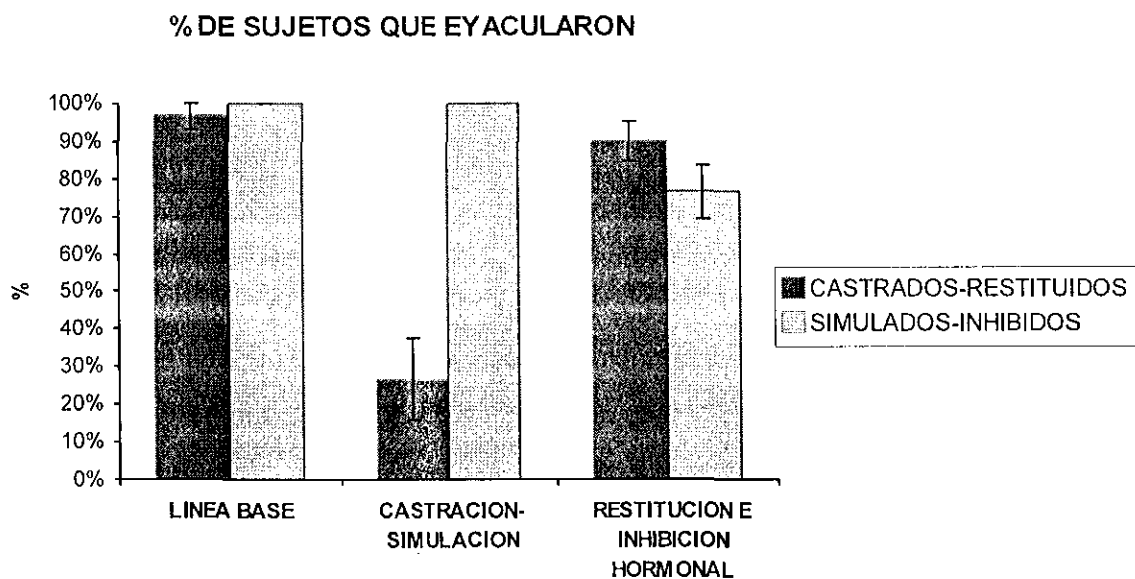


Figura 38. % Sujetos que Eyacularon: El porcentaje de sujetos que habiendo llegado a la caja meta eyacularon en el tiempo estipulado. † $p(\chi^2) < 0.05$

La figura 38 representa visualmente el porcentaje de sujetos del total que eyacularon en cada fase, se puede observar que el grupo de sujetos castrados en la fase Castración-Simulación solo el 26.7% de sujetos eyacularon contra el 96.7% y 90% del mismo grupo en las otras fases y el 100 % del grupo simulados de la misma fase. Mientras que en los sujetos inhibidos hormonalmente también se

observó una disminución del porcentaje de sujetos que eyacularon sin llegar al nivel del grupo castrados en la fase Castración-Simulación.

ANALISIS DE DIFERENCIAS

Se realizaron los análisis de las diferencias entre las fases de castración-simulación menos la línea base, y la fase de restitución-inhibición hormonal menos la fase de castración-simulación, del promedio de los tres días de cada uno de los parámetros registrados tanto de motivación como de ejecución sexual; esto se hizo con el fin de determinar si existían diferencias individuales entre las fases. Para todos los análisis se utilizó el programa de computo SPSS. Se consideró una significancia estadística de $p \leq 0.05$, con un intervalo del 95%. Un resumen del analisis se muestra en la tabla 12.

ANALISIS DE DIFERENCIAS INTRASUJETO POR GRUPO Y FASE						
\bar{x}	FASE CAST - LB			FASE REST-CAST		
	CASTRADOS	SIMULADOS	p=	RESTITUIDOS	INHIBIDOS	p=
TRH	-28.07	-7.25	0.037			
LM	66.68	0.63	0.039	-46.31	39.16	0.025
LE	-575.03	-103.73	0.032	376.87	-59.47	0.007
M	-19.18	-4.95	0.039	11.53	-4	0.013
I	-13.83	-1.90	0.0002	10.03	-3.43	≥ 0.0001
HITRATE	-0.485	0.033	≥ 0.0001	0.446	-0.152	≥ 0.0001

Tabla 12. Análisis de diferencias intrasujeto por grupo y fase. I: Numero de Intromisiones, LB: Fase de línea base, LE: Latencia de Eyaculación, LM: Latencia de monta, M: Numero de montas, TRH: Tiempo de Recorrido en la torre con acceso a Hembra.

La diferencia en el tiempo que tardaron los sujetos en llegar a la Caja Meta desde que comenzaron a escalar efectivamente en la fase de Castración-Simulación vs la Línea Base fue significativamente menor en los sujetos con

castración simulada ($\bar{X} = -28.07$) vs los sujetos castrados ($\bar{X} = -7.25$) $t_{(15,181)} = 2.281$, $p = 0.037$.

La diferencia en la latencia de monta en la fase de Castración-Simulación vs la Línea Base fue significativamente mayor en los sujetos castrados ($\bar{X} = 66.68$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = 0.63$), $t_{(18)} = 2.226$, $p = 0.039$. Mientras que la diferencia de este parámetro en la fase de Restitución - Inhibición hormonal vs Castración-Simulación fue significativamente menor en los sujetos castrados ($\bar{X} = -46.31$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = 39.16$), $t_{(18)} = 2.439$, $p = 0.025$.

La diferencia en la latencia de eyaculación en la fase de Castración-Simulación vs la Línea Base fue significativamente mayor en los sujetos castrados ($\bar{X} = -575.03$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -103.73$), $t_{(18)} = 2.322$, $p = 0.032$. Mientras que la diferencia de este parámetro en la fase de Restitución - Inhibición hormonal vs Castración-Simulación fue significativamente mayor en los sujetos castrados ($\bar{X} = 376.87$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -59.47$), $t_{(18)} = 3.066$, $p = 0.007$.

La diferencia en el número de montas en la fase de Castración-Simulación vs la Línea Base fue significativamente menor en los sujetos castrados ($\bar{X} = -19.18$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -4.95$), $t_{(18)} = 2.221$, $p = 0.039$. Mientras que la diferencia de este parámetro en la fase de Restitución - Inhibición hormonal vs Castración-Simulación fue significativamente mayor en los sujetos castrados ($\bar{X} = 11.53$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -4$), $t_{(18)} = 2.745$, $p = 0.013$.

La diferencia en el número de intromisiones en la fase de Castración-Simulación vs la Línea Base fue significativamente menor en los sujetos castrados ($\bar{X} = -13.83$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -1.90$), $t_{(18)} = 4.531$, $p = 0.0002$. Mientras que la diferencia de este parámetro en la fase de Restitución - Inhibición hormonal vs Castración-Simulación fue significativamente mayor en los sujetos castrados ($\bar{X} = 10.03$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -3.43$), $t_{(18)} = 5.957$, $p \geq 0.0001$.

La diferencia en el hit rate en la fase de Castración-Simulación vs la Línea Base fue significativamente menor en los sujetos castrados ($\bar{X} = -0.485$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = 0.033$), $t_{(18)} = 6.070$, $p \geq 0.0001$. Mientras que la diferencia de este parámetro en la fase de Restitución - Inhibición hormonal vs Castración-Simulación fue significativamente mayor en los sujetos castrados ($\bar{X} = 0.446$) vs los sujetos con castración simulada ($\bar{X} = -0.152$), $t_{(18)} = 7.109$, $p \geq 0.0001$.

DISCUSION EXPERIMENTO 1

El objetivo de este experimento consistió en validar el método de un nuevo paradigma experimental que permitiera el estudio secuencial de la conducta sexual tanto en su fase apetitiva como consumatoria en la rata macho. Para este fin, se utilizaron procedimientos que se conoce son capaces de afectar la conducta sexual en sus dos fases; tales procedimientos fueron la castración quirúrgica, la posterior restitución hormonal y la castración farmacológica a través de la inhibición hormonal en sujetos intactos. Se diseñó una prueba basada en un paradigma para medir motivación sexual desarrollado por Vega-Matuszczyk y Larsson (1993) y modificado por Agmo (2003), llamado "Preferencia de lugar Macho-Hembra" (el cual se describe en la página 18). Se implementó en ella la ejecución de una conducta operante con el fin de que el sujeto pudiese experimentar todas las fases de la conducta sexual de manera secuencial, desde la identificación del estímulo incentivo hasta la ejecución de la cópula. Desde el punto de vista conceptual, la prueba desarrollada tiene como variante principal el medir la motivación sexual a través de una conducta operante – escalar la torre para tener acceso al incentivo sexual, a diferencia de su medición sólo a través del tiempo que el sujeto prueba permaneció al lado de la caja donde se encontraba la hembra versus el macho (Agmo 2003, 2004, Vega-Matuszczyk y Larsson, 1993, 1993, 1994, Vega-Matuszczyk et al. 1994, 1997) –. Además de la conducta de escalamiento que representa una conducta objetiva dirigida a una meta, la medición de la motivación sexual puede ser complementada por un conjunto de conductas y respuestas como el número de visitas a la ventana de la hembra a

comparación del macho, el tiempo de permanencia en frente de cada una, la latencia de escalada a la torre, el tiempo de traslado hacia la caja meta. A diferencia de otros paradigmas, en los cuales la motivación es inferida de manera indirecta (Mendelson y Gorzalka, 1987; Mendelson y Pfaus, 1989; Agmo y Berenfeld, 1990; Oldenburger et al, 1992; Paredes et al, 1994; Vega-Matuszczyk y Larsson, 1993,1993,1994; Vega-Matuszczyk et al. 1994, 1997; Petrulis and Johnston, 1999; López y Ettemberg, 2000; Bakker et al, 2002; Ferraro y Kiefer, 2004; Agmo 2003, 2004), el presente, tuvo la ventaja de que se puede valorar si la rata escala la torre por motivación sexual, ya que tiene la opción de iniciar o no una interacción sexual. Otra característica importante de la presente prueba es que la motivación es validada de inmediato con la presencia o ausencia de ejecución sexual, la cual se midió de la forma clásica y ampliamente aceptada, es decir, un análisis conjunto del número de montas, latencia de intromisión, número de intromisiones, latencia de eyaculación, periodo post-eyaculatorio, índice de efectividad de las intromisiones o eficiencia copulatoria (hit-rate) y eficacia eyaculatoria.

Es ampliamente conocido que la castración afecta la conducta sexual en diferente magnitud, los efectos de este procedimiento quirúrgico sobre la ejecución sexual se observan en un plazo de entre 8 y 15 días posteriores a la intervención (Krey y McGinnis, 1990; Agmo, 2003), y sólo limitan la fase apetitiva posterior a un periodo mucho más largo, alrededor de semanas (Hull et al. 2006; Pfaus y Wilkins, 1995 citado en Pfaus et al., 2001; Centeno, Coopersmith y Pfaus, 2000). También es bien conocido que la conducta sexual puede ser restablecida parcial o totalmente dependiendo de varios factores como pueden ser, el tiempo de castración, la experiencia sexual previa del sujeto y el tipo de hormonas utilizadas en la restitución hormonal. Otra manera de afectar la conducta sexual es precisamente a través de la inhibición de la acción hormonal y en este sentido se conoce que la testosterona, la 5- α -dihidrotestosterona y los estrógenos juegan un papel importante en la manifestación de la conducta sexual del macho. Con esta base de procedimientos ampliamente conocidos se decidió evaluar el nuevo paradigma.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

A través del análisis de diferencias de los parámetros de motivación sexual, entre los grupos, sesión por sesión de manera independiente para cada una de las fases del experimento. Se pudo observar que la mayoría de los parámetros registrados del componente apetitivo (Latencia de visita a la ventana de la hembra, número de visitas a la ventana de la hembra, latencia de escalada a la torre de la hembra y latencia de monta) no mostraron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos. Al parecer esto se debe a que la motivación de los sujetos por acceder al estímulo sexual no se ve alterado bajo ninguna de las condiciones estudiadas, es decir, castración fisiológica e inhibición hormonal. Lo anterior va en concordancia con lo reportado en la literatura (Hull et al. 2006; Pfaus y Wilkins, 1995 citado en Pfaus et al., 2001; Centeno, Coopersmith y Pfaus, 2000) en el sentido de que la experiencia previa confiere gran eficacia copulatoria e incrementa la resistencia a los efectos de varias lesiones, la castración y el estrés. También se ha reportado que en sujetos con un mínimo de 7 sesiones a término de actividad sexual, se puede amortiguar parcial o completamente los efectos negativos de ciertos tratamientos, como la castración, desensibilización peneana, desaferentación, estrés novedoso y el efecto de ciertas drogas (Pfaus et al., 2001). Al parecer las 10 sesiones de cópula a término que tuvieron los sujetos previamente a la orquidectomía fueron suficientes para desarrollar una resistencia lo suficientemente fuerte como para soportar la drástica disminución de testosterona en el organismo producto de la castración, ya que se sabe que más del 90% de la testosterona en el macho es producida por los testículos (Weber et al. 2000 citado en Bancroft, 2005), y a pesar de que la T en plasma desaparece 24 hrs posteriores a la castración, se sabe que la habilidad copulatoria se decrementa gradualmente hasta en días o semanas (Krey y McGinnis, 1990 citado en Hull, 2007; Agmo, 2003).

Los sujetos permanecieron ejecutando conductas que reflejan un estado apetitivo alto por hasta 14 días posteriores a la cirugía, estos resultados están en

concordancia con el planteamiento de que la pérdida secuencial de los componentes consumatorios primero y después los apetitivos posteriores a la castración, ocurre en parte porque los diferentes elementos conductuales dependen de diferentes mecanismos periféricos y circuitos centrales, los cuales tienen diferentes requerimientos hormonales (Hull y Domínguez, 2003). Por lo que esto sugiere que la motivación sexual es por lo menos mantenida por mecanismos testosterona-independientes, como puede ser el caso de péptidos opioides endógenos, entre otros.

La única diferencia significativa con este análisis se observó durante la fase de Castración-Simulación donde el tiempo que permanecieron los sujetos prueba con la hembra en comparación con el macho fue menor en el grupo de sujetos castrados que el de castrados-simulados. Este dato aisladamente podría sugerir que los sujetos castrados presentan menor motivación por permanecer con la hembra, y por ende, menor apetito sexual. No obstante, hay que considerar que el presente registro es secuencial y algunos datos deben de interpretarse en conjunto, ya que si el sujeto tiene una latencia de inicio de escalamiento, es obvio que tendrá un menor tiempo de permanencia junto a la hembra y viceversa. En este caso, aunque hubo una tendencia a que los sujetos castrados presentaran latencias de escalamiento más breves, los datos no fueron significativos. Hay que considerar que este tipo de análisis (ANDEVA, grupos X días) se realizó para conocer si existía alguna diferencia entre grupos en diferentes días pertenecientes a cada fase experimental, ya que el análisis se hizo por separado para cada una de ellas. En este sentido, un dato relevante en este tipo de análisis, además de las diferencias entre grupos, hubiese sido el haber encontrado la interacción significativa (grupos X días); sin embargo, ninguna interacción resultó ser significativa, por lo cual podemos inferir que los cambios y tendencias observadas fueron similares con el transcurso de los días en ambos grupos y en cada maniobra experimental.

Otro fenómeno interesante es el tiempo que tardan los sujetos de ambos grupos en llegar a la Caja Meta desde que comienzan a escalar efectivamente, y se puede observar en la figura 18, que el tiempo disminuye significativamente conforme pasan las sesiones. Al parecer lo anterior se debe a un fenómeno de aprendizaje que después de tres sesiones se estabiliza o llega al tope de ejecución, esto se refleja en el hecho de que sólo se obtuvo diferencia significativa entre la primera sesión y la tercera (ambos grupos como bloque con una $p = 0.015$) pero no entre la segunda sesión y cualquiera de las otras.

El análisis de diferencias entre grupos que consideró las diferentes fases experimentales como segundo factor y en el cual se calculó el promedio de los tres días para cada rata y parámetro conductual, mostró datos similares al del análisis anterior, pero resaltaron algunas diferencias que en este caso fueron significativas. El tiempo de recorrido por la torre hasta llegar a la caja meta disminuyó significativamente de la línea base a la fase de falsa castración y de inhibición hormonal, diferencias que no fueron significativas en el grupo castrado y posteriormente bajo restitución hormonal. Dado que los dos grupos partieron de líneas bases diferentes con un valor mayor para el grupo castrados-simulados, estos datos podrían interpretarse de dos maneras: una, que la habilidad para escalar se incrementa con el paso de los días, pero esta habilidad no es favorecida con la castración quirúrgica y la posterior restitución hormonal; o bien, es probable que el tiempo de recorrido de línea base en el grupo que posteriormente fue castrado, ya es suficientemente bajo para poder superarlo de manera significativa independientemente de la maniobra que se aplique. Por otra parte, los resultados sugieren que, ni la restitución, ni la inhibición hormonal en cada grupo respectivamente, afectan este parámetro conductual. La disminución significativa de hormonas sexuales impuesto por la castración hace que se generen una serie de fenómenos plásticos, particularmente a nivel de receptores, para hacer frente a este nuevo estado endocrino; de la misma manera, la restitución hormonal requiere de un cierto período para que el organismo restablezca el sustrato funcional previo a la castración y así se reinstale la

conducta sexual. Es posible que los efectos de la restitución hormonal no hayan sido los esperados debido a un insuficiente período de readaptación del sustrato funcional previamente modificado por la castración. Por su parte, la inhibición hormonal o castración farmacológica no se puede hacer equivalente a una castración quirúrgica, ya que en la primera se mantiene el aporte natural de hormonas, por lo cual puede haber una competición por los receptores, entre el andrógeno endógeno y el antagonista androgénico (Lu et al., 1999; Brien et al., 2000; Samy et al., 200), y una competición de los sustratos por las enzimas en el caso de la inhibición de la enzima aromatasa (Wickman et al., 2003), con lo cual la inhibición hormonal probablemente fue parcial y por ende los resultados no remedaron a los observados con la castración quirúrgica.

La latencia de monta en cambio, mostró datos más acordes con el tipo de tratamiento realizado en cada fase, es decir, esta conducta que tuvo una latencia baja en la línea base, se incrementó significativamente con la castración y se decrementó nuevamente con la restitución hormonal, aunque no significativamente. En el otro grupo, la latencia de monta no se modificó de la línea base a la fase de falsa castración (como se esperaba) y se incrementó, aunque no significativamente, con la inhibición hormonal farmacológica. Con base en ambos análisis podríamos concluir que los únicos parámetros de motivación que se ven afectados por la castración, son el tiempo de permanencia en proximidad a la hembra y la latencia de monta. La restitución hormonal en sujetos castrados y la inhibición de las hormonas en machos falsos castrados no parece afectar de manera importante los parámetros motivacionales en este paradigma de secuencia conductual.

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

Comparados con los componentes motivacionales, los consumatorios o de ejecución sexual presentaron cambios más extensos con las maniobras experimentales. El número de montas, número de intromisiones, la latencia intromisión y de eyacuación tendieron a disminuir en los sujetos castrados durante

las 3 sesiones posteriores a la orquidectomía bilateral, hasta llegar a la tercer sesión en donde la intromisión y la eyaculación ya no se presentó en la mayoría de los sujetos ($n = 9$). Los cambios conductuales que siguen a la castración ocurren en una secuencia característica que ya se había reportado con anterioridad, Hull y Domínguez (2003) señalan que la eyaculación es lo primero que se pierde, después la intromisión y al final la monta, lo cual podría llevar de días a semanas (Krey y McGinnis, 1990 citado en Hull, 2007; Agmo, 2003). Esta pérdida secuencial ocurre en parte porque los diferentes elementos conductuales dependen de diferentes mecanismos periféricos y circuitos centrales, los cuales tienen diferentes requerimientos hormonales (Hull y Domínguez, 2003). Además se sabe que el número de intromisiones requeridas para eyacular se reduce en algunos días posteriores a la castración (Davidson, 1966 citado en Hull y Domínguez, 2003), lo que está en concordancia con el número de montas e intromisiones que se registraron en los sujetos castrados en comparación con los sujetos simulados y ellos mismos en la línea base. Uno de los mejores índices de eficiencia copulatoria de la monta es el Hit-rate, que como ya se mencionó se obtiene dividiendo el número de intromisiones entre el número de montas más el número de intromisiones; en este parámetro, los sujetos con deficiencia de testosterona mostraron un peor desempeño respecto a su línea base y al grupo con falsa castración.

En concordancia con lo descrito en la literatura (Agmo, 1997), el periodo post eyaculatorio en los sujetos hormonalmente funcionales fue en promedio 6.6 minutos, en contraparte con los sujetos de castrados y hormonalmente inhibidos que se vio significativamente ($p < 0.001$) incrementado, superando los 10 minutos como promedio. El incremento de este período fue progresivo durante las sesiones hasta llegar al último registro en donde ningún sujeto inició una segunda serie copulatoria en el tiempo límite estipulado de 15 minutos. También la latencia de intromisión, es decir, el tiempo que tarda el sujeto en intrometer a la hembra por primera vez desde que llega a la Caja Meta se ve incrementado ($p=0.029$, $p_{DUNCAN} \leq 0.05$) en los sujetos castrados. Ya ha sido reportado que después de la

castración tanto la latencia de intromisión como el periodo post-eyaculatorio se incrementan (Davidson, 1966 citado en Hull y Dominguez, 2003), ambos hallazgos fueron apoyados en los presentes resultados.

Conforme pasaron las sesiones disminuyó el porcentaje de sujetos castrados que eyacularon, lo cual está de acuerdo con la literatura (Krey y McGinnis, 1990 citado en Hull, 2007; Agmo, 2003; Hull y Dominguez, 2003). Aun habiendo accedido a la caja de la hembra e iniciado la cópula, solo un sujeto eyaculó en la tercer sesión ($p(\chi^2) < 0.05$). En los sujetos inhibidos hormonalmente se pudo observar un fenómeno semejante aunque atenuado conforme pasan las sesiones, llegando a eyacular solo el 50% de los sujetos; sin embargo, la diferencia con los períodos previos no llegó a ser significativa estadísticamente.

Es evidente que la disminución de la conducta consumatoria se debe a la ausencia de la testosterona y de sus metabolitos a causa de la castración; se sabe que más del 90% de la testosterona procede de los testículos (Eber et al., 2000 citado en Bancroft, 2005) y que la T plasmática es indetectable dentro de las 24 horas siguientes a la castración (Krey y McGinnis, 1990 citado en Hull, 2007), además de que la conducta sexual es virtualmente dependiente de esta hormona (Agmo et al., 1996, Hull et al., 1995, Hull et al., 1997), por lo que a los 8 días posteriores a la castración es de esperar una presencia casi nula de testosterona en plasma y por lo tanto un progresivo deterioro de la ejecución sexual que tiende a desaparecer conforme transcurre el tiempo.

Como fue descrito para las conductas apetitivas, en la mayoría de los casos, los sujetos castrados escalaron, descendieron hasta la Caja Meta con la hembra y a pesar del tiempo transcurrido después de la castración, desplegaron al menos montas, lo que sugiere que los machos altamente experimentados sexualmente se encuentran motivados pero imposibilitados fisiológicamente para ejecutar la cópula, tal como los reportes de sujetos sexualmente experimentados castrados que siguen copulando (Krey y McGinnis, 1990 citado en Hull, 2007; Pfau, Kippin y Centeno, 2001; y Hull y Dominguez, 2007).

Todos los parámetros consumatorios de la conducta sexual tienden a regresar a los niveles basales después de la restitución hormonal (administración de T exógena) en los sujetos castrados quirúrgicamente. Esto no es nuevo, pues se ha reportado que después de perder la capacidad de copular tras la castración, la testosterona exógena restaura los elementos copulatorios en el orden inverso en el que se perdieron, es decir, lo primero en restablecerse son las montas y lo último la capacidad de eyaculación. La restauración completa de la cópula requiere entre 5 y 10 días (Putnam, Du, Sato y Hull, 2001 citado en Hull y Dominguez, 2003; McGinnis et al., 1989 citado en Hull y Dominguez, 2007).

Un dato de suma importancia, y crucial para determinar si la prueba distingue efectivamente entre motivación y ejecución sexual de las ratas, es determinar si el conjunto de respuestas apetitivas (exploración, visitas, escalada) de las ratas machos son realizadas con el fin de tener actividad sexual con la hembra, es decir, tal como lo mencionó Agmo (1997), una manera elegante de distinguir motivación sexual de ejecución sexual es, hacer el acceso a la hembra contingente a una respuesta operante por parte del macho. Es este sentido, en sólo 2 ocasiones de las 180 pruebas que se realizaron, los sujetos que accedieron a la caja meta (habiendo subido y bajado la torre de 70 cm. de altura) no iniciaron la actividad sexual con la hembra receptiva (es decir, por lo menos montaron en una ocasión). Esto nos indica tal como se ha demostrado previamente (Hull et al., 2006), que los sujetos con o sin deficiencia de T exhiben conductas sexualmente apetitivas (explorando la ventana de la hembra, escalando la torre, montando, etc.) pues la motivación sexual es más resistente a través del tiempo a la ausencia de la T en plasma que la ejecución sexual, en sujetos sexualmente experimentados.

Estos resultados sugieren, en primera instancia, que los parámetros conductuales que la prueba toma como indicadores de motivación sexual son reflejo efectivo del estado apetitivo de los sujetos, esto queda de manifiesto con el hecho de que el 98.89% de las sesiones los sujetos que accedieron a una hembra receptiva exhibieron conductas motivadas iniciando la cópula, incluyendo a los

sujetos deficientes de testosterona. Además, del porcentaje anterior, sólo el 51.67% de los sujetos incapacitados sexualmente (Castrados e Inhibidos hormonalmente) eyacularon, comparado con el 96.67% de los sujetos hormonalmente íntegros. Es decir, los sujetos accedían a la Caja Meta motivados; sin embargo, la ejecución de la conducta sexual fue alterada en diferentes grados por la deficiencia de testosterona en plasma, la cual es esencial para este fin. En segunda instancia, lo anterior también sugiere que los componentes ejecutivos y apetitivos de la conducta sexual son mediados por vías divergentes tal como se ha postulado con anterioridad (McGinnis y Kanh, 1997 citado en Hull y Domínguez, 2003; Hull y Domínguez, 2007).

EXPERIMENTO 2.EFECTO DEL ANTAGONISTA OPIOIDE NALTREXONA EN LA CONDUCTA APETITIVA Y CONSUMATORIA DE LA RATA MACHO.

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA

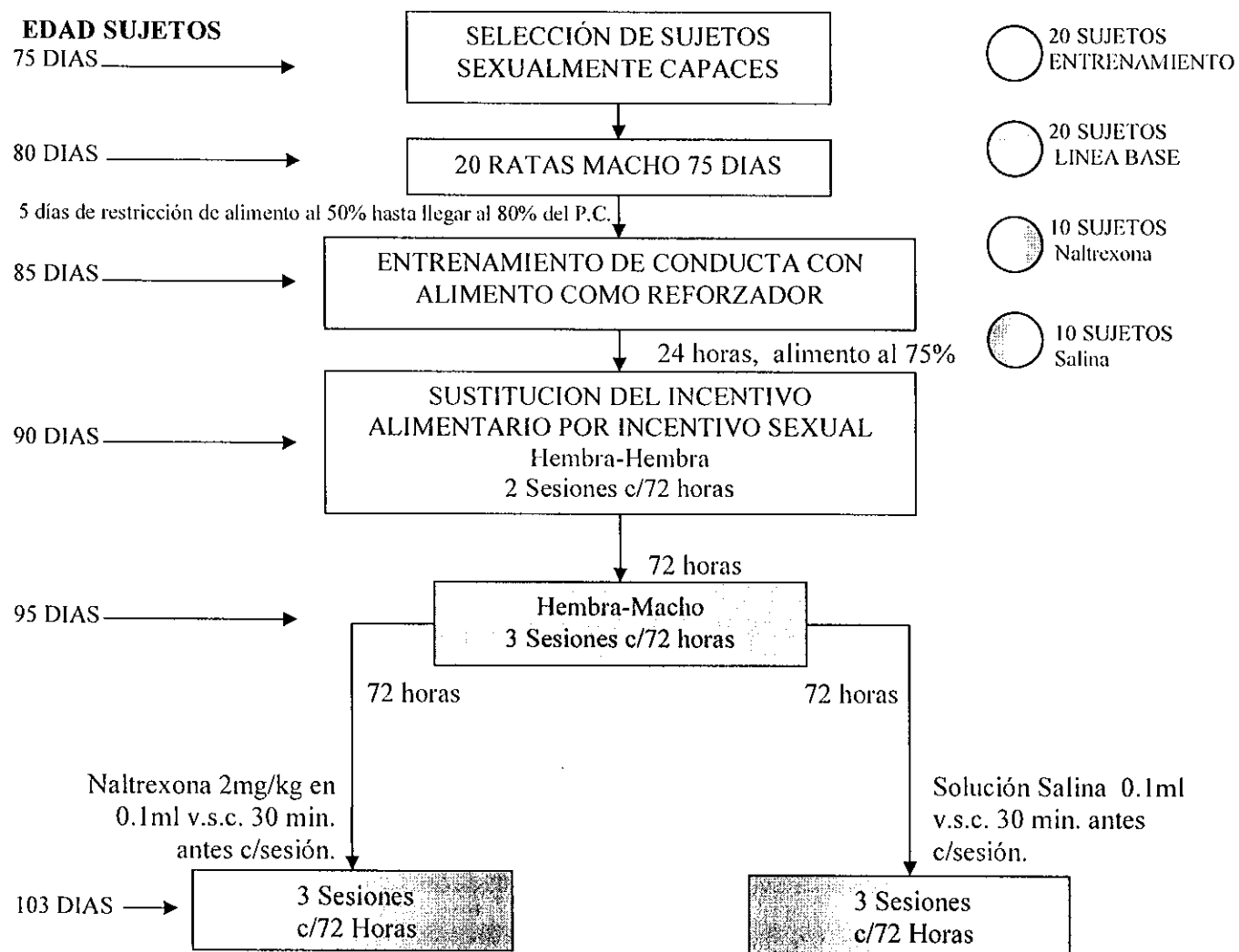


Figura. 39. Variables Diagrama de Flujo de la Metodología: Experimento 2

FASES DEL PROCEDIMIENTO

5.B. FASE EXPERIMENTAL

La primera fase experimental constó de tres sesiones, espaciadas 72 horas una de la otra. Se colocó a una hembra receptiva en el mismo compartimiento en el cual se ubicó en la fase anterior (para cada sujeto prueba en particular), y en el otro compartimiento a un macho. A continuación se colocó al sujeto prueba en el centro de la caja de exploración. El sujeto prueba podía ver, olfatear y escuchar tanto a la hembra como al macho, pero no podía tener contacto con ellos, a menos que trepara por las rejillas. El sujeto contó con 15 minutos para elegir, trepar y bajar con un sujeto, si no lo hizo en este tiempo, se dio por terminada la sesión. Si logró bajar con alguno, se registró el compartimiento al cual accedió y se permitió al sujeto cópular, y eyacular – si eligió a la hembra –, y si eligió al macho se le permitió interactuar con el por 5 minutos y posteriormente se repitió la prueba colocando al sujeto de nuevo en el centro de la caja. Si el sujeto seleccionó otra vez al macho, se permitieron 5 minutos de interacción nuevamente, y al término de este periodo se dio por finalizada la sesión, y se realizó una nueva en 24 horas. Si el sujeto seleccionó a la hembra y eyaculó, se llevó a cabo otra sesión a las 72 horas, hasta que el sujeto logró eyacular en tres ocasiones consecutivas.

Una vez que se cumplieron los criterios anteriores, se dividieron a los sujetos de forma aleatoria en dos grupos, cada uno de ellos tuvo diferente tratamiento el cual se explica a continuación:

GRUPO SALINA (SAL): administración en dosis única de solución salina (0.1ml v.s.c.) media hora antes de comenzar la prueba.

GRUPO NALTREXONA 2mg. (NTX): administración única de Hidroclorato de Naltrexona (Spectrum Chemical MFG Inc.) en dosis de 2mg/kg (0.1ml v.s.c.) media hora antes de comenzar la prueba.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis de varianza (ANDEVA) con un diseño experimental mixto de 2 factores (grupos [naltrexona, salina] x días [sesión 1, sesión 2, sesión 3]) por separado para cada fase (línea base; tratamiento: naltrexona-salina) entre sí, para cada parámetro tanto de motivación como de ejecución sexual; esto se hizo con el fin de determinar si existían diferencias entre los días dentro de cada fase. Posteriormente en un segundo análisis, se obtuvo el promedio de cada sujeto en los tres días de cada fase, y se realizó otro análisis de varianza (ANDEVA) con un diseño experimental mixto de 2 factores (grupos x fases [promedio]) para cada parámetro tanto de motivación como ejecución sexual.

Para todos los análisis se utilizó el programa de computo SPSS. Se consideró una significancia estadística de $p \leq 0.05$, con un intervalo del 95%.

RESULTADOS EXPERIMENTO 2

ANALISIS (grupos X días)

Sólo se muestran con “★” las diferencias significativas con una $p \leq 0.05$. En todas las graficas se muestran las medias \pm un error estándar de la media de cada uno de los días, en cada una de las fases, a menos que se indique lo contrario. En los análisis de comparaciones múltiples se reportaron significancias con la prueba de Tukey a menos que se indique lo contrario.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en los siguientes parámetros conductuales: número de visitas a la ventana de la hembra, tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra vs el macho, latencia de escalada

a la torre de la hembra, tiempo de recorrido a la caja meta y latencia de monta (Fig.41 a 45).

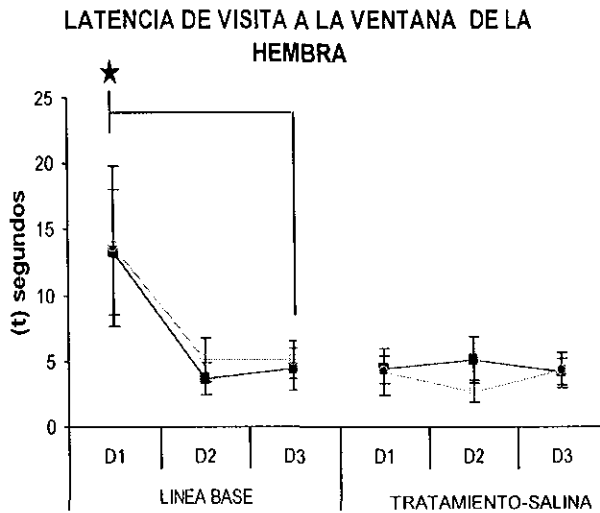
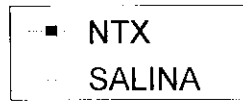


Figura 40. Latencia de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): El tiempo que transcurre desde que comienza la prueba hasta que el sujeto visita la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM. $\star p = 0.035$ factor días.

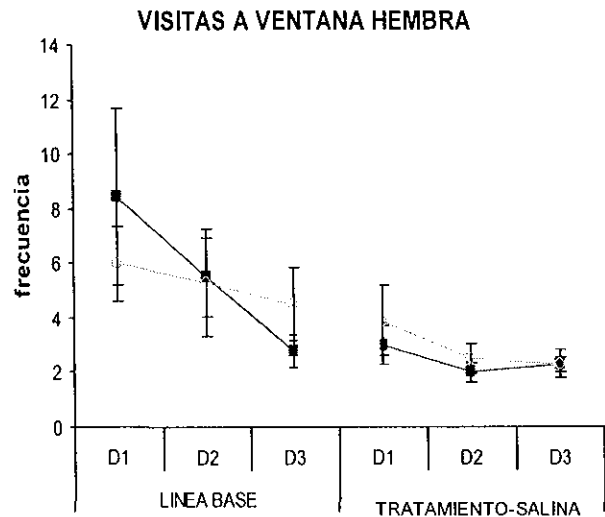


Figura 41. Número de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): Se contó como visita cuando las cuatro patas del sujeto hayan cruzado el área de incentivo marcada de 30x15cm frente a la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM.

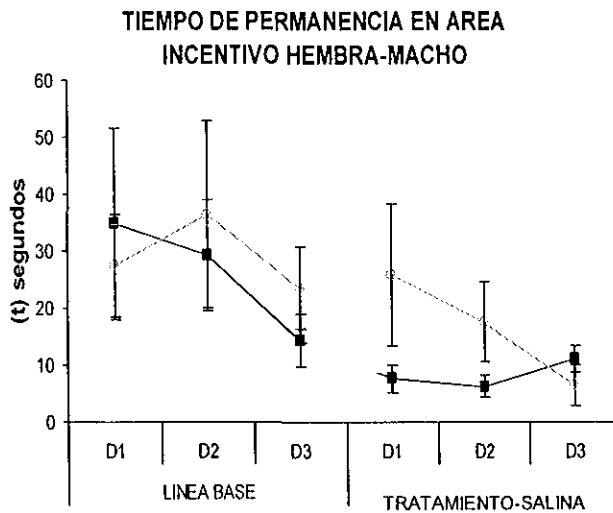


Figura 42. Tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra-macho (TPH-M): El tiempo que el sujeto permanece dentro del área de incentivo de la hembra a diferencia del macho. Se muestra la media \pm SEM.

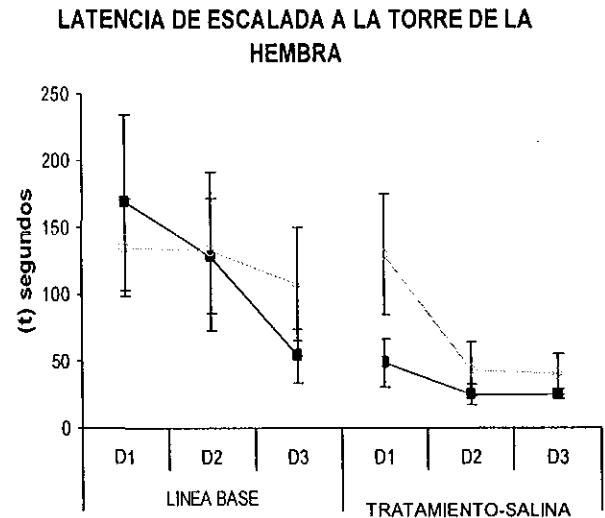
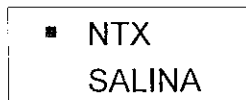


Figura 43. Latencia de escalada a la torre de la hembra (LEH): El tiempo que transcurre desde que el sujeto realiza la primera visita a la ventana hasta que el sujeto comienza a trepar efectivamente por la rejilla. Se muestra la media \pm SEM.



TIEMPO DE RECORRIDO A CAJA COPULA

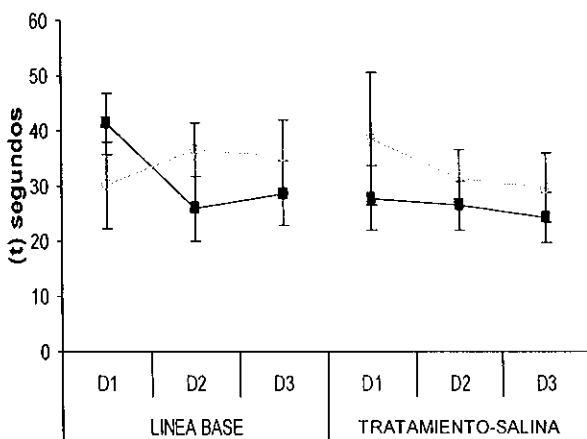


Figura 44. *Tiempo de recorrido a la caja meta de la hembra (TRH):* El tiempo que transcurre desde que comienza a escalar hasta que el sujeto desciende a la caja meta. Se muestra la media \pm SEM.

LATENCIA DE MONTA

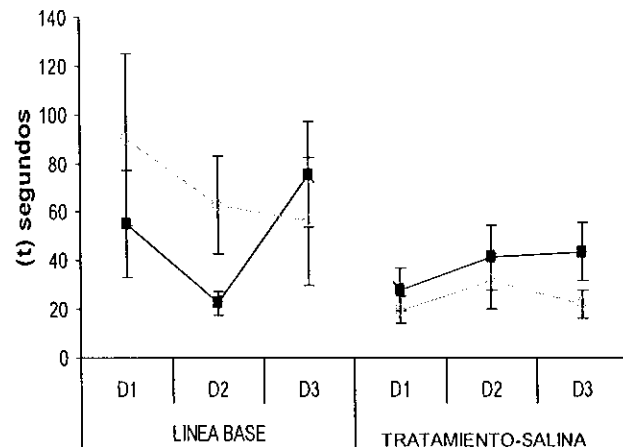


Figura 45. *Latencia monta (LM):* El tiempo que tarde desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera monta. Se muestra la media \pm SEM.

La latencia de visita a la ventana de la hembra mostró una significancia de $F_{(1,219,23,17)} = 4.678$, $p = 0.035$ en el factor Días en la fase de Línea Base. En el análisis de comparaciones múltiples se encontró que la media del día 1 de Línea Base es significativamente mayor que la media de los días 2 y 3 juntos (Fig.40).

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en los siguientes parámetros conductuales: número de monta, número de intromisiones, latencia de intromisión, latencia de eyaculación y periodo post-eyaculatorio (Fig. 46 a 50).

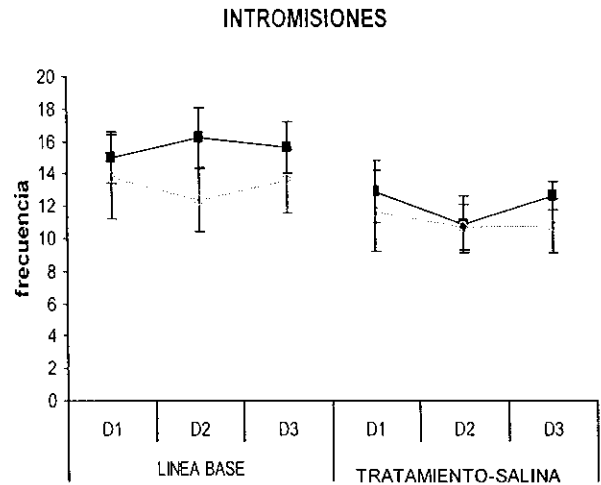
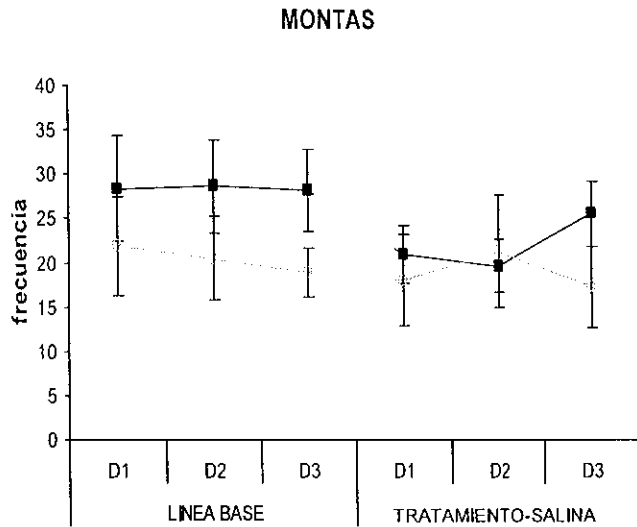
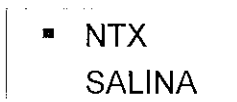


Figura 46. *Numero de montas (M):* Montas efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM.

Figura 47. *Numero de Intromisiones (I):* Intromisiones efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM.

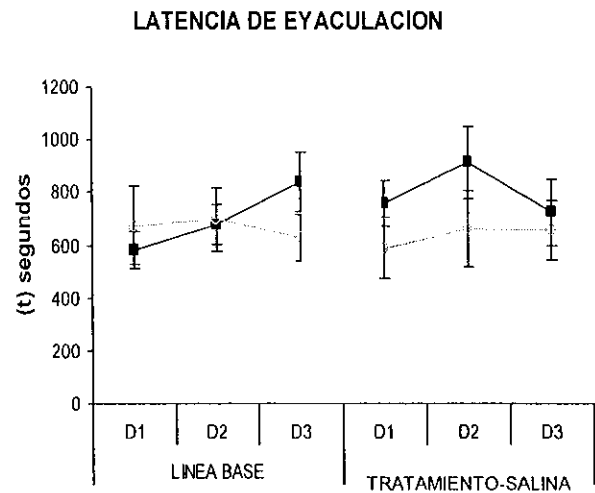
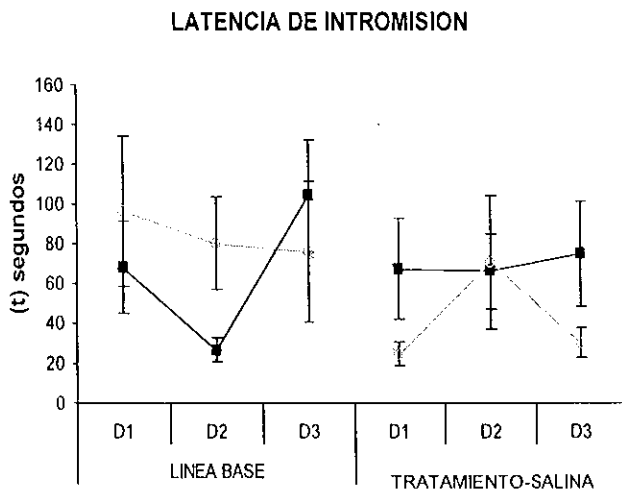


Figura 48. *Latencia de Intromisión (LM):* El tiempo que tarde desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera intromisión. Se muestra la media \pm SEM.

Figura 49. *Latencia de Eyaculación (LE):* El tiempo que tarde desde que realiza la primera intromisión y hasta que eyacula. Se muestra la media \pm SEM.

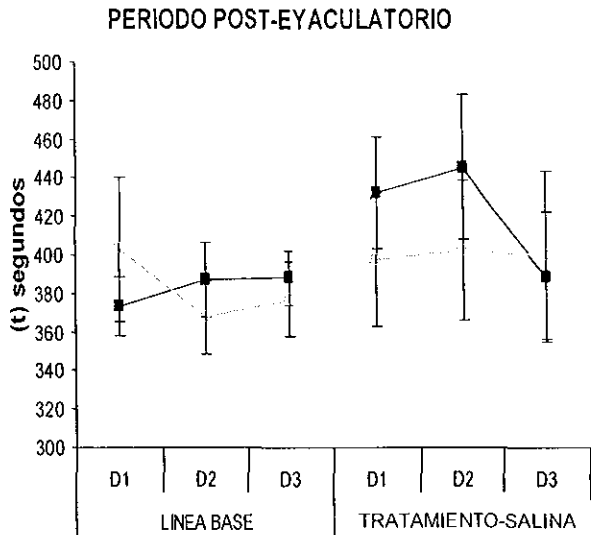


Figura 50. *Periodo Post-Eyaculatorio (PPE):* El tiempo que tarde desde que eyaculo hasta la siguiente intromisión de la siguiente serie cópulatoria. Se muestra la media \pm SEM.

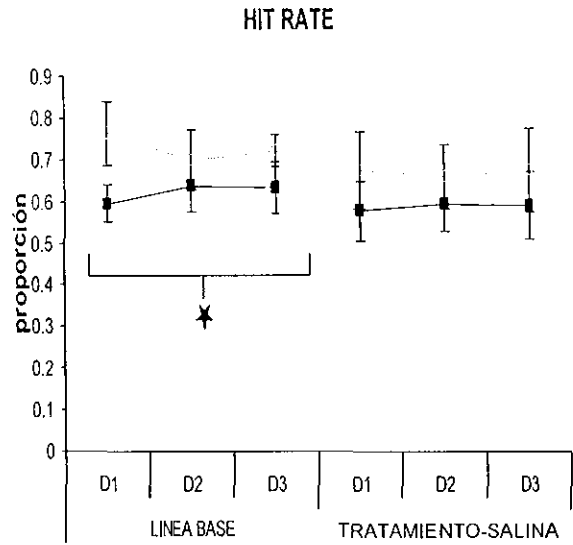


Figura 51. *Hit Rate.* Se muestra la media \pm SEM. * $p = 0.035$ factor grupos.

El hit rate presentó diferencias significativas en el factor grupos durante la fase de Línea Base, siendo significativamente ($F_{(1,19)} = 5.168, p = 0.035$) mayor la eficiencia de intromisión del grupo salina que la del grupo naltrexona durante los tres días (Fig. 51).

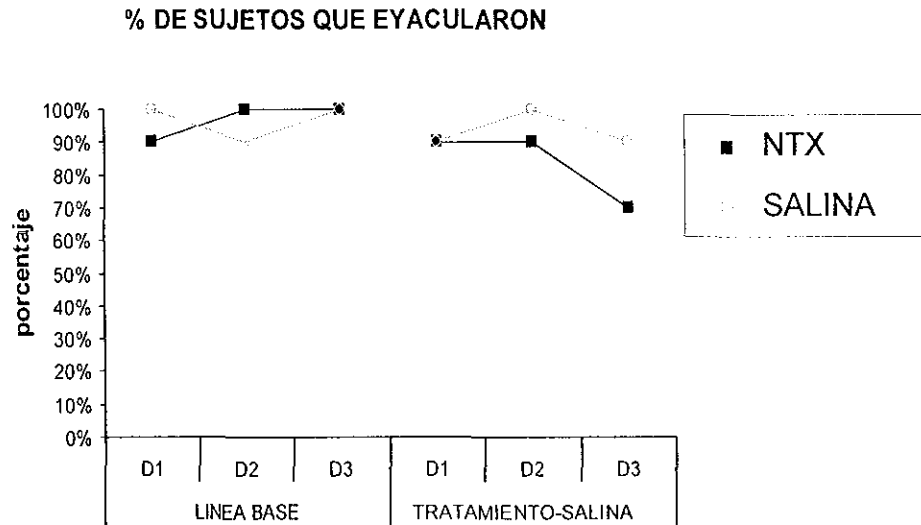


Figura 52. *% Sujetos que Eyacularon:* El porcentaje de sujetos que eyacularon en el tiempo estipulado.

El 100% de los sujetos que accedieron a la Caja Meta y tuvieron oportunidad de desplegar conducta sexual, iniciaron la cópula. Solo 2 sujetos del grupo control en la fase de administración de solución salina tuvieron dos errores consecutivos y accedieron con el macho (Fig. 52).

ANALISIS (grupos X fases)

Solo se muestran con "★" las diferencias significativas de al menos $p \leq 0.05$. En todas las graficas se muestran las medias \pm un error estándar de la media del promedio de los 3 días de cada una de las fases, a menos que se indique lo contrario. En los análisis de comparaciones múltiples se reportaran significancias con la prueba de Tukey a menos que se indique lo contrario.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

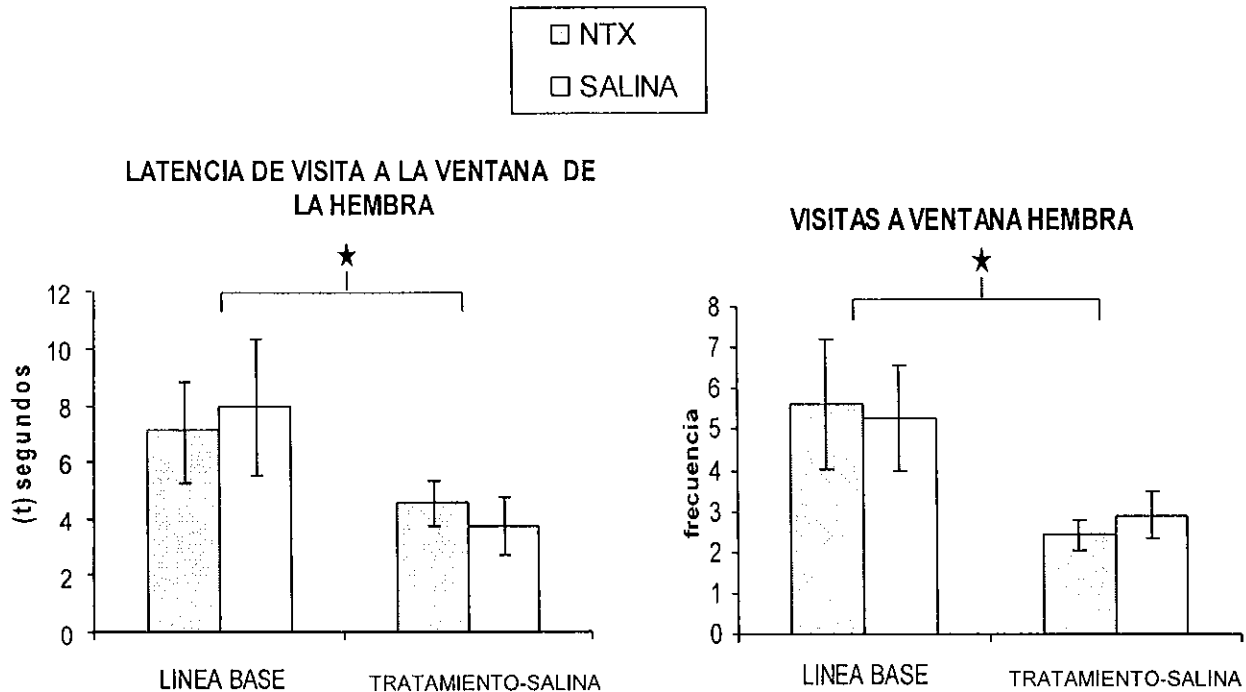


Figura 53. Latencia de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): El tiempo que transcurre desde que comienza la prueba hasta que el sujeto visita la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM ★ $p=0.01$ entre fases.

Figura 54. Número de Visitas a la ventana de la Hembra (VH): Se contó como visita cuando las cuatro patas del sujeto hayan cruzado el área de incentivo marcada de 30x15cm frente a la ventana de la hembra. Se muestra la media \pm SEM. ★ $p=0.004$ entre fases.

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en el tiempo de recorrido a la caja (Fig. 57).

Los demás parámetros de motivación presentaron una disminución significativa de su media en la fase Naltrexona-Salina comparado con la Línea Base. El número de visitas a la ventana de la hembra mostró una significancia de $F_{(1,18)} = 11.184$, $p = 0.004$ en el factor Fases (Fig.54). La latencia de visita a la ventana de la hembra mostró una significancia de $F_{(1,18)} = 8.371$, $p = 0.01$ en el factor Fases (Fig.53). El tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra vs. el macho mostró una significancia de $F_{(1,18)} = 10.783$, $p = 0.004$ en el factor Fases (Fig.55). La latencia de escalada a la torre de la hembra mostró una significancia de $F_{(1,18)} = 11.632$, $p = 0.003$ en el factor Fases (Fig.56). La latencia de monta mostró una significancia de $F_{(1,18)} = 5.541$, $p = 0.03$ en el factor Fases (Fig.58).

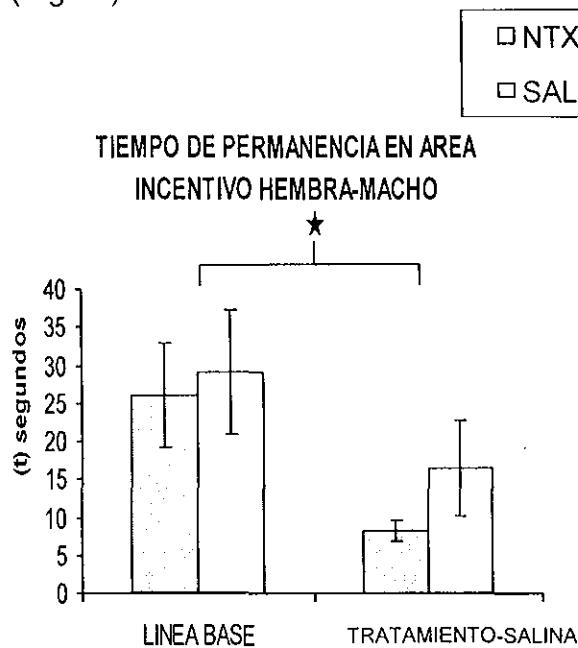


Figura 55. Tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra-macho (TPH-M): El tiempo que el sujeto permanece dentro del área de Incentivo de la hembra a diferencia del macho. Se muestra la media \pm SEM. $\star p=0.004$ entre fases.

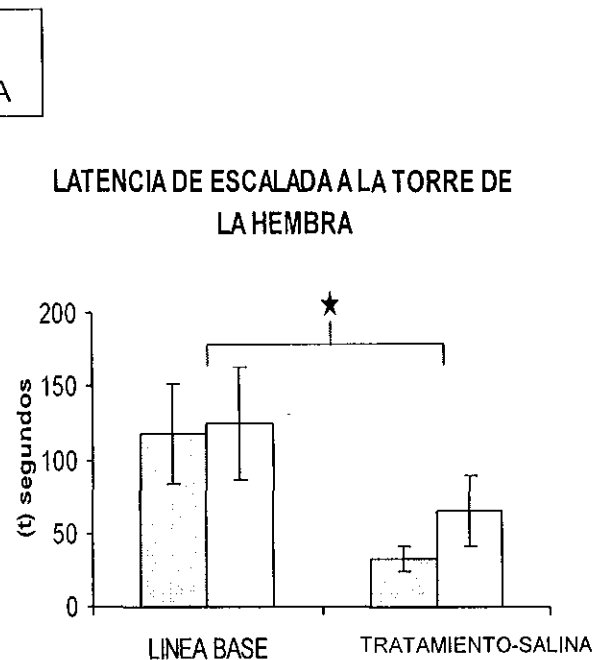


Figura 56. Latencia de escalada a la torre de la hembra (LEH): El tiempo que transcurre desde que el sujeto realiza la primera visita a la ventana hasta que el sujeto comienza a trepar efectivamente por la rejilla. Se muestra la media \pm SEM. $\star p=0.003$ entre fases.

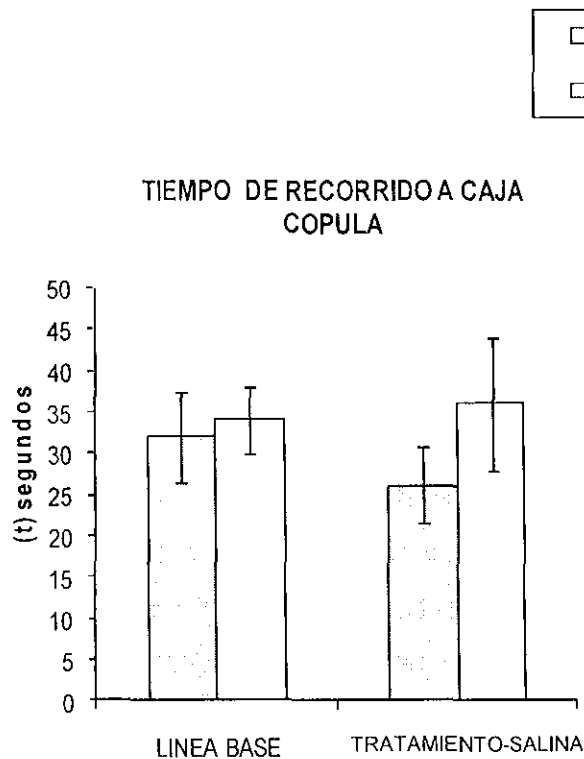


Figura 57. Tiempo de recorrido a la caja meta de la hembra (TRH): El tiempo que transcurre desde que comienza a escalar hasta que el sujeto desciende a la caja meta. Se muestra la media \pm SEM.

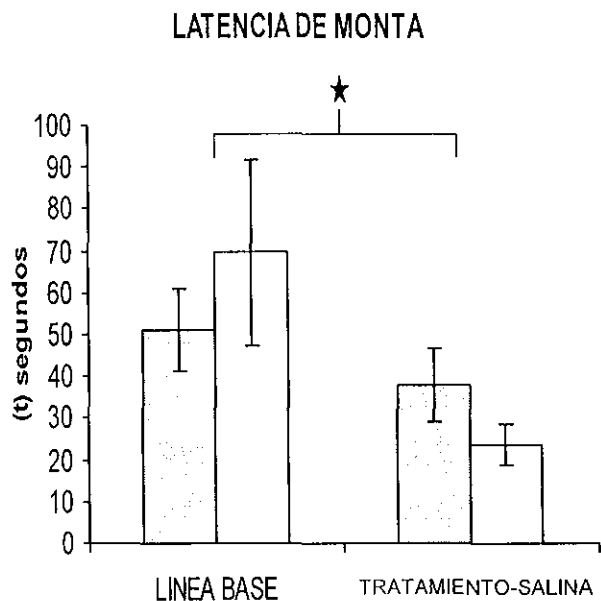


Figura 58. Latencia monta (LM): El tiempo que tarda desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera monta. Se muestra la media \pm SEM. \star $p=0.03$ entre fases.

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos en los siguientes parámetros conductuales: número de montas, latencia de intromisión, latencia de eyaculación, periodo post-eyaculatorio y hit rate (Fig.59 a 64).

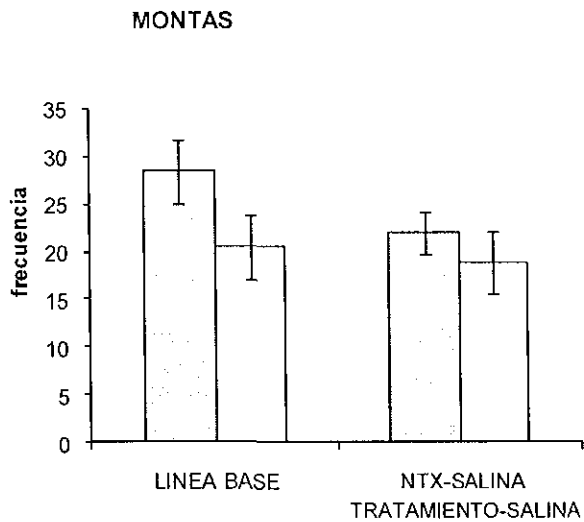
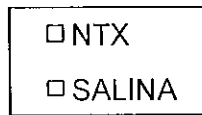


Figura 59. *Numero de montas (M):* Montas efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM.

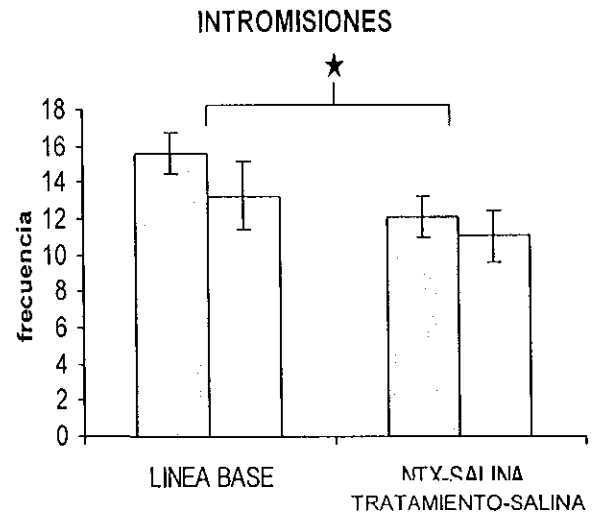


Figura 60. *Numero de Intromisiones (I):* Intromisiones efectivamente realizadas en el periodo estipulado. Se muestra la media \pm SEM. * $p=0.023$ entre fases.

El numero de intromisiones mostró una significancia de $F_{(1,18)} = 6.192$, $p = 0.023$ en el factor Fases. Por lo que los sujetos de ambos grupos entrometieron más en la Línea Base que en la fase de tratamiento con Naltrexona o solución salina (Fig.60).

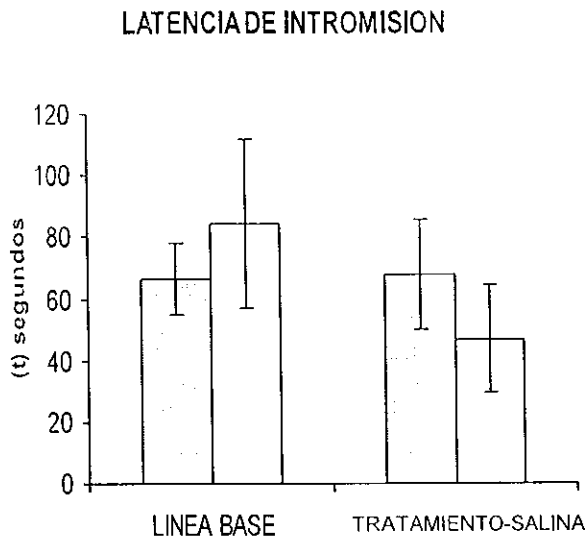


Figura 61. *Latencia de Intromisión (LM):* El tiempo que tarda desde que el sujeto desciende a la caja meta hasta la primera intromisión. Se muestra la media \pm SEM.

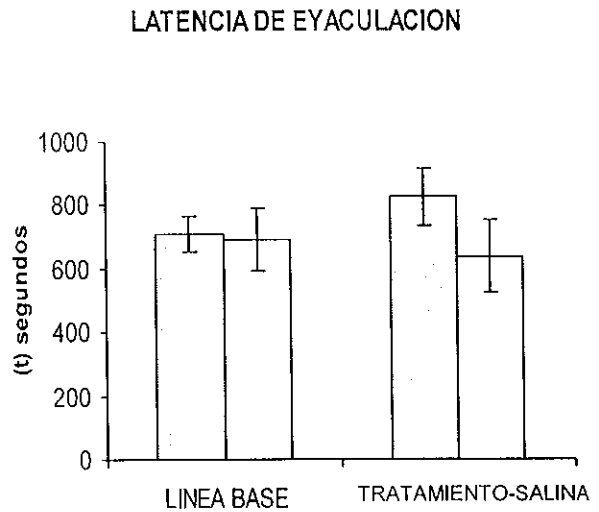


Figura 62. *Latencia de Eyacuación (LE):* El tiempo que tarda desde que realiza la primera intromisión y hasta que eyacula. Se muestra la media \pm SEM.

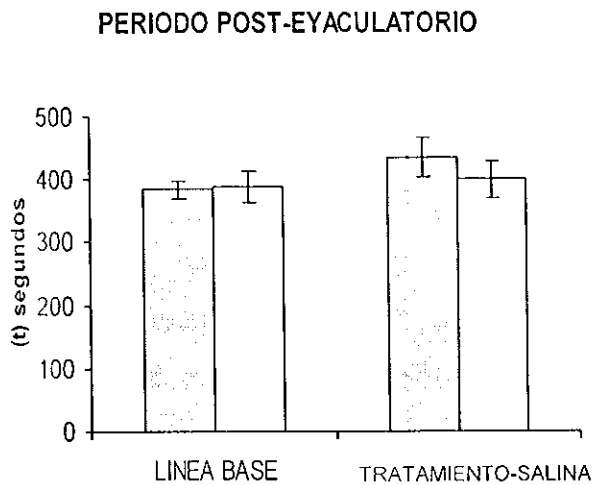
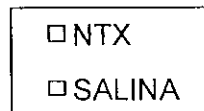


Figura 63. *Periodo Post-Eyacuatorio (PPE):* El tiempo que tarda desde que eyaculo hasta la siguiente intromisión de la siguiente serie cópulatoria. Se muestra la media \pm SEM.

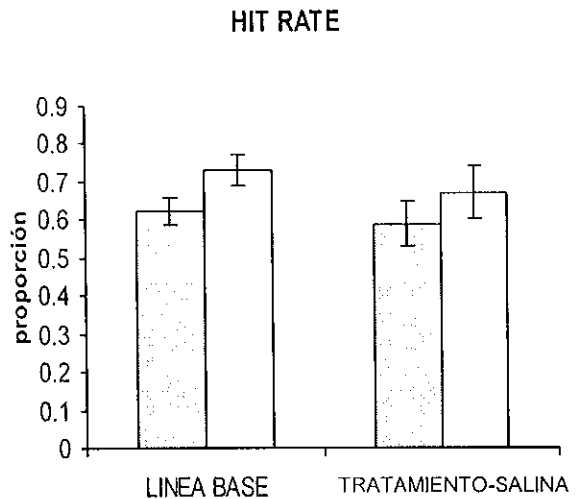


Figura 64. *Hit Rate:* Índice de efectividad de las intromisiones versus montas. Se obtiene dividiendo el número de intromisiones entre el número total de montas. Se muestra la media \pm SEM.

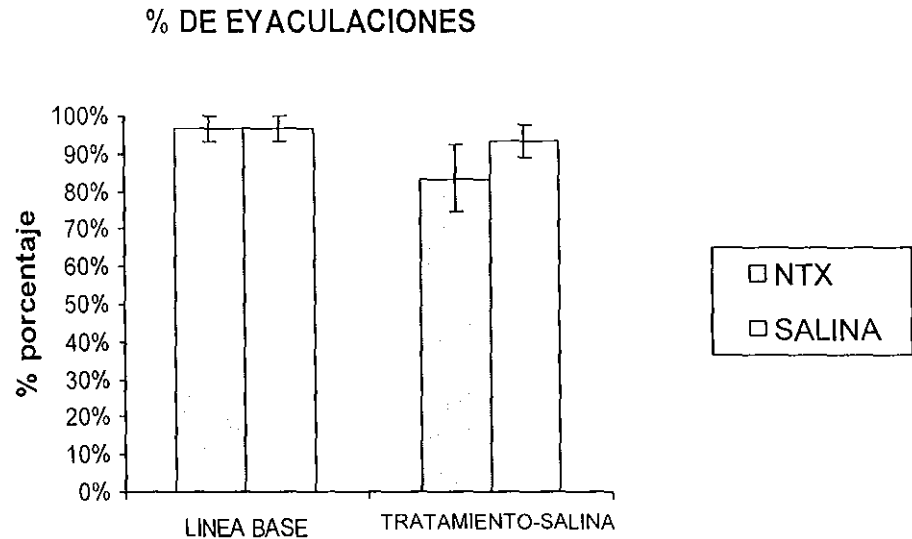


Figura 65. % *Sujetos que Eyacularon*: El porcentaje de sujetos que eyacularon en el tiempo estipulado.

De las 120 sesiones en total solo en 6 de ellas el grupo Naltrexona no presentaron eyaculación por 3 del grupo Salina (Fig.65).

DISCUSION EXPERIMENTO 2

El propósito de este experimento fue determinar los efectos de la administración de Naltrexona (antagonista opioide) en dosis de 2 mg/kg sobre la motivación y la ejecución sexual en ratas machos adultas, utilizando la prueba de "Torres gemelas". Se planteó originalmente que la administración del antagonista opioide disminuiría la motivación sexual, mientras que la ejecución sexual, una vez iniciada, no sería afectada significativamente.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

Se realizó el análisis secuencial de los parámetros tanto de motivación como de ejecución sexual, en primera instancia entre los grupos x sesiones en cada una de las fases del experimento por separado. Se pudo observar claramente como la mayoría de los parámetros registrados del componente apetitivo (número de visitas a la ventana de la hembra, tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra vs el macho, latencia de escalada a la torre de la hembra, tiempo de recorrido a la caja meta y latencia de monta) de la conducta sexual de la rata macho no mostraron diferencias significativas, tanto en los factores analizados como en la interacción entre ellos. Durante la línea base, la latencia de visita a la ventana de la hembra mostró una disminución conforme pasaron las sesiones, es decir, los sujetos visitaron la ventana donde se encontraba la hembra sexualmente receptiva significativamente más rápido después de la primera sesión. Este fenómeno parece ser explicado con el hecho de que durante el entrenamiento los sujetos tuvieron dos sesiones con hembras sexualmente receptivas en ambas ventanas, mientras que en la prueba (línea base) tenían una hembra y un macho. Parece que este cambio genera sólo en la primera sesión una confusión en los sujetos, por lo que tardan aproximadamente 7 segundos más en llegar por primera vez a la ventana de la hembra. Una vez que aprendieron (con una sola sesión fue suficiente) que sólo en una de las ventanas había hembra, su tiempo de visita disminuyó significativamente y se mantuvo en ese nivel basal por el resto de la prueba. Para que esta explicación sea plausible debe de suceder el mismo fenómeno en todos los sujetos expuestos a las mismas condiciones, inclusive durante el experimento 1, y así sucedió, incluso con una relación temporal muy semejante.

En el análisis grupos x fases (en el cual se promediaron las tres sesiones de cada fase), se observó que varios de los parámetros de motivación (número de visitas a la ventana de la hembra, latencia de visita a la ventana de la hembra, tiempo de permanencia en el área incentivo de la hembra vs. el macho, latencia de

escalada a la torre de la hembra, tiempo de recorrido a la caja meta y latencia de monta) mostraron una disminución significativa de su media en la fase Naltrexona-Salina comparada con la Línea Base en ambos grupos. Una posible explicación podría ser una facilitación de la conducta sexual debido al probable estrés moderado producido por la inyección del fármaco o solución salina, ya que se tiene que realizar 30 minutos antes del inicio de la prueba. Se sabe que el estrés inducido por retos físicos y emocionales produce alteraciones en la función reproductiva, el efecto del estrés en la conducta sexual depende de la naturaleza, intensidad, y duración del estímulo estresor (Freidin y Mustaca, 2004). Se han reportado casos en donde los breves estresores intermitentes tales como choques eléctricos en las patas o el piquete de la cola de las ratas induce una excitación general y arousal autonómico que incrementan su sensibilidad a incentivos externos (Caggiula, 1972; Caggiula y Eibergen, 1969 citados en Freidin y Mustaca, 2004; Leyton y Stewart, 1996), esta estimulación facilita entre otras conductas la sexual (Smith et al. 1997) incrementando la ejecución de la conducta, al reducir la latencia de eyaculación (Freidin y Mustaca, 2004), y particularmente en ratas macho sexualmente experimentadas disminuye las latencias de monta y el periodo post-eyaculatorio (Barfield y Sachs, 1968 citado en Smith et al. 1997). Un estresor agudo de nivel medio como el piquete de cola en ratas castradas mantenidas con una dosis baja de testosterona ocasiona el incremento progresivo la actividad sexual (Kononen et al, 1996 citado en Smith et al. 1997), lo cual sugiere que este estresor puede sensibilizar la respuesta conductual.

Tal como se reporta en la literatura los datos obtenidos en el estudio tienen una dirección en sentido positivo, es decir, los cambios indican un incremento en la motivación sexual, ya que los sujetos visitan mucho más rápido la ventana de la hembra y también comienzan a escalar mucho antes hacia la caja meta, por lo que permanecen menos tiempo en el área de exploración y por lo tanto en el área incentivo de la hembra, también visitan con menor frecuencia la ventana. Una vez en la caja meta, los sujetos comienzan la actividad sexual significativamente más rápido que la línea base. Aunado a esto, el número de intromisiones que requieren

los sujetos para eyacular también disminuye significativamente. Todos estos datos sugieren que los sujetos están significativamente más motivados que la línea base independientemente del tratamiento con salina o con el antagonista opioide.

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

De los componentes consumatorios, el único que fue afectado significativamente fue el número promedio de intromisiones, en el sentido de una disminución en la fase de tratamiento con respecto a la línea base, independientemente del grupo. Al ser un parámetro con el que se calcula la eficiencia de la intromisión (Hit rate), se podría suponer que este podría afectarse; sin embargo, el hit rate fue prácticamente idéntico en ambas fases, que al igual que la latencia de intromisión y de eyaculación, así como el período post eyaculatorio no presentaron variaciones significativas. Estos resultados sugieren que tanto el posible incremento en la habilidad para realizar la tarea para llegar a la caja meta o bien el posible estrés moderado provocado por la inyección, ya sea de salina o de naltrexona, parecen facilitar los parámetros de motivación, pero una vez iniciada la cópula, los componentes de ejecución no son afectados, con excepción del número de intromisiones necesarias para llegar a la eyaculación.

La respuesta neuroendocrina al estrés no está limitada a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), también está involucrado el sistema hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG), mediante otros ejes neuroendocrinos (Freidin y Mustaca, 2004). Se ha reportado que la activación del eje HHA por el estrés prolongado puede inhibir la función reproductiva del macho a través de la depresión del eje HHG (Rivier y Rivest, 1991 citado en Almeida et al., 2000). En un estudio donde se aplicó estrés crónico a ratas adultas, los niveles de testosterona en plasma fueron menores que los de sujetos controles libres de estrés (Almeida et al., 2000). En el hombre, hay evidencia de que las condiciones estresantes de cierto tipo (perdida de estatus, derrota en competencia) están asociadas con bajos niveles de testosterona (Mazur et al., 1980 citado en Bancroft, 1993). Por lo tanto, la depresión del HHG y de la disminución de los

niveles plasmáticos de testosterona ocasionados por el estrés crónico y el incremento progresivo de la actividad sexual en sujetos con bajos o nulos niveles de testosterona bajo estresores agudos de nivel medio (Kononen et al, 1996 citado en Smith et al. 1997) sugiere que la actividad sexual es una conducta que no está estrictamente regulada por la testosterona y sus metabolitos, principalmente el estradiol y la dihidrotestosterona.

La explicación más plausible al incremento en la motivación sexual es el efecto del estrés agudo ocasionado por la inyección del fármaco, por lo que se considera que la dosis del antagonista opioide naltrexona de 2mg/kg fue insuficiente para disminuir la motivación sexual. Esta hipótesis está apoyada en el hecho que ya se han reportado casos en los que antagonistas opioides bloquean este efecto (Incremento en la motivación y ejecución sexual) en sujetos sometidos a estresores moderados agudos tales como el piquete de cola, y la administración del antagonista opioide naloxona con dosis de 0.5, 1 y 2 mg/kg (Leyton y Stewart (1996). Esto se debe a que el piquete de la cola (estresor agudo) de las ratas induce activación del sistema dopaminérgico del cerebro medio vía un mecanismo opioide dependiente (,D'Angio et al, 1987 citado en Smith et al. 1997M; Leyton y Stewart, 1996), por lo que al antagonizar los receptores opioides se bloquea la activación del sistema dopaminérgico del cerebro medio. Se sabe que los piquetes de la cola de las ratas activa las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas en el área tegmental ventral (ATV) e incrementa la liberación de la dopamina en regiones como el núcleo accumbens (NAcc) (D'Angio et al, 1987 citado en Smith et al. 1997) y corteza prefrontal (Mantz et al. 1989 citado en Smith et al. 1997) por lo que se produce reforzamiento de la actividad y se incrementa la probabilidad de realizarla en el futuro, a menos que sea bloqueado esta vía ya sea por antagonistas opioides o dopaminérgicos.

El componente consumatorio muestra un comportamiento similar al apetitivo en el análisis de grupo X días. Por lo que la ejecución sexual de los sujetos es prácticamente la misma durante la línea base como en la de

tratamiento. En el caso de la eficacia de intromisión (hit rate) se presentó un caso anormal en el que los grupos durante la línea base presentaron diferencias significativas ($p = 0.035$) ya que la eficiencia de intromisión del grupo salina es mayor que la del grupo naltrexona solamente durante los tres días de la línea base. Lo anterior se debió estrictamente al azar, cabe mencionar que en las siguientes sesiones, este parámetro no presentó diferencia entre los grupos.

El 100% de los sujetos que accedieron a la caja meta y tuvieron oportunidad de desplegar conducta sexual, iniciaron la cópula. Solo 2 sujetos del grupo salina en la fase de administración de solución salina tuvieron dos errores consecutivos y accedieron con el macho. De las 120 sesiones en total sólo en 6 de ellas el grupo Naltrexona no presentó eyaculación por 3 del grupo Salina. Este resultado nuevamente apoya que la tarea de escalamiento realizada por los sujetos está motivada sexualmente.

CONCLUSIONES

EXPERIMENTO 1. VALIDACION DE LA PRUEBA

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

Se pudo observar que la mayoría de los parámetros registrados del componente apetitivo (Latencia de visita a la ventana de la hembra, número de visitas a la ventana de la hembra, latencia de escalada a la torre de la hembra y latencia de monta) no mostraron diferencias significativas en ninguno de los factores analizados ni en la interacción entre ellos. Al parecer esto se debe a que la motivación de los sujetos por acceder al estímulo sexual no se ve alterado bajo ninguna de las condiciones estudiadas, es decir, castración fisiológica e inhibición hormonal.

Los sujetos permanecieron ejecutando conductas que reflejan un estado apetitivo alto por hasta 14 días posteriores a las maniobras (castración quirúrgica e

inhibición hormonal) para disminuir el efecto de la testosterona. Esto se debió al parecer a la amplia (10 sesiones) experiencia sexual de los sujetos.

Por lo tanto, los parámetros del componente apetitivo de la conducta sexual de la rata macho no mostraron diferencias significativas bajo ninguna de las condiciones experimentales. Ya que se sabe que los procedimientos experimentales utilizados no afectan de manera significativa – en el lapso temporal estudiado –, la conducta motivada sexualmente de la rata, entonces se puede inferir que los sujetos siguen accediendo al estímulo sexual por que permanecen en un estado de motivación sexual alto. Esto sugiere que los parámetros motivacionales medidos en este paradigma de secuencia conductual, son un reflejo del estado de excitación sexual del sujeto de experimentación.

Basándose en los resultados obtenidos, se puede concluir que el presente instrumento de medición, tiene la ventaja de poder valorar si una rata escala la torre de 70 cm. de alto por estar motivado sexualmente, ya que tiene la opción de iniciar o no una interacción sexual. Otra característica importante de la presente prueba es que la motivación es validada de inmediato con la presencia o ausencia de ejecución sexual, la cual se midió de la forma clásica y ampliamente aceptada.

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

Comparados con los componentes motivacionales, en los consumatorios se presentaron cambios en más tras las manipulaciones experimentales. El número de montas, número de intromisiones, la latencia intromisión y de eyaculación tendieron a deteriorarse en los sujetos castrados durante las 3 sesiones posteriores a la orquidectomía bilateral. Sin embargo como se reportó anteriormente, en estos mismo sujetos los parámetros apetitivos no presentaron cambios, lo que sugiere que los machos (experimentados sexualmente) se encuentra motivados pero imposibilitados fisiológicamente para ejecutar la cópula, tal como ya se había reportado con anterioridad.

En conjunto con todos estos resultados se puede concluir que los parámetros conductuales que la prueba toma como indicadores de motivación sexual son reflejo efectivo del estado apetitivo de los sujetos, así como también sugiere que los componentes ejecutivos y apetitivos de la conducta sexual son mediados por vías diferentes.

EXPERIMENTO 2.EFECTO DEL ANTAGONISTA OPIOIDE NALTREXONA EN LA CONDUCTA APETITIVA Y CONSUMATORIA DE LA RATA MACHO.

COMPONENTE APETITIVO - MOTIVACION SEXUAL

La ausencia de diferencias significativas entre los grupos experimentales en el componente apetitivo de la conducta sexual y el aumento significativo del mismo entre línea base y tratamiento sugieren que existe un enmascaramiento por la propia manipulación experimental más que la ausencia de efecto del antagonista opioide (naltrexona) sobre la conducta.

COMPONENTE CONSUMATORIO - EJECUCION SEXUAL

En el mismo sentido tanto el posible incremento en la habilidad para escalar y llegar a la caja meta o bien el posible estrés moderado provocado por la inyección, ya sea de agua salina o de naltrexona, parecen facilitar los parámetros de motivación, sin embargo una vez iniciada la cópula, los componentes de ejecución no son afectados, con excepción del número de intromisiones necesarias para llegar a la eyaculación.

CONCLUSIONES GENERALES

En conjunto, los resultados en ambos experimentos sugieren que la actividad sexual es una conducta que no está estrictamente regulada por la testosterona y sus metabolitos, principalmente el estradiol y la dihidrotestosterona. Si no que también pueden actuar otros mediadores, tal como se ha sugerido con

anterioridad. Ya que el 100% de los sujetos que accedieron a la caja meta y tuvieron una oportunidad de desplegar conducta sexual, iniciaron la cópula, y solo dos sujetos del grupo control en la fase de administración de solución salina tuvieron dos errores consecutivos y accedieron con el macho. Además, de las 300 sesiones en total (ambos experimentos) solo en 8 de ellas los sujetos que accedieron a la caja meta (subiendo y bajando la torre de 70 cm. de altura) no iniciaron la actividad sexual con la hembra receptiva, por lo que se puede concluir, que la tarea de escalamiento y traslado hacia la caja meta (con una hembra sexualmente receptiva como incentivo) realizada por los sujetos está motivada sexualmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Agmo A, Berenfeld R. (1990). Reinforcing Properties of Ejaculation in the Male Rat: Role of Opioids and Dopamine. *Behavioral Neuroscience*, 104 (1), 177-182.
- Agmo A, Gómez M. (1993). Sexual Reinforcement is Blocked by infusion of Naloxone into the Medial Preoptic Area. *Behavioral Neuroscience*, 107 (5), 812-818.
- Agmo A, Paredes R. (1988). Opioids and sexual behavior in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 30 (4), 1021-1034.
- Agmo A, Paredes RG, Ramos JI, Contreras JL. (1996). Dopamine and sexual behavior in the male rabbit. *Pharmacol Biochem Behav*, 55, 289-295.
- Agmo A, Turi AL, Ellingsen E, Kaspersen H. (2004). Preclinical models of sexual desire: conceptual and behavioral analyses. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 379-404.
- Agmo A. (1997). Male Sexual Behavior. *Brain Research Protocols*, 1, 203-209.
- Agmo, A. (1999). Sexual motivation—an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioural Brain Research*, 105, 129-150.

- Agmo, A. (2003). Lack of opioid or dopaminergic effects on unconditioned sexual incentive motivation in male rats. *Behavioral Neuroscience*, 117 (1), 55-68.
- Ajayi AAL, Halushka PV. (2005). Castration reduces platelet thromboxane A2 receptor density and aggregability. *Q J Med*, 98, 349–356.
- Almeida SA, Kempinas WG, Lamas Carvalho TL. (2000). Sexual behavior and fertility of male rats submitted to prolonged immobilization-induced stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33, 1105-1109.
- Bakker, J., Honda, S., Harada, N. y Balthazart, J. (2002). The aromatase knock-out mouse provides new evidence that estradiol is required during development in the female for the expression of sociosexual behaviors in adulthood. *J Neurosci*, 22 (20), 9104-9112.
- Bals-Kubik R, Ableitner A, Herz A, Shippenberg TS. (1993). Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 264 (1), 489-495.
- Bancroft J. (1993). Impact of Environment, Stress, Occupational, and Other Hazards on Sexuality and Sexual Behavior. *Environmental Health Perspectives Supplements*, 101 (2), 101-107.
- Bancroft J. (2005). The endocrinology of sexual arousal. *Journal of Endocrinology*, 186, 411-427.
- Baulieu EE. (1997). Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res*, 52, 1-32.
- Baxter MG, Murray EA. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 563-573.
- Beyer C, de la Torre L, Larsson K, Pérez-Palacios G. (1975). Synergistic actions of estrogen and androgen on the sexual behavior of the castrated male rabbit. *Hormones and Behavior*, 6 (3), 301-306.
- Bixo M, Backstrom T, Winbland B, Andersson A. (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 55, 297-303.
- Bodnar RJ, Klein GE. (2006). Endogenous opiates and behavior: 2005. *Peptides*, 27, 3391–3478.

- Brien SE, Heaton JP, Racz WJ, Adams MA. (2000). Effects of an environmental anti-androgen on erectile function in an animal penile erection model. *J Urol*, 163 (4),1315-1321.
- Cador M, Rivet JM, Kelley JM, LeMoal M, Stinus L.(1989). Substance P, neurotensin and enkephalin injections into the ventral tegmental area: a comparative study on dopamine turnover in several forebrain structures. *Brain Res* 486,357–363.
- Celotti F, Negri-Cesi P, Poletti A. (1997). Steroid metabolism in the mammalian brain. 5alpha-reduction and aromatization. *Brain Res Bull*, 44, 365-375.
- Cmith K, Berridge K. (2007). Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *The Journal of Neuroscience*, 27 (7), 1594-1605.
- Cooke BM, Breedlove SM, Jordan CL. (2003). Both estrogen receptors and androgen receptors contribute to testosterone-induced changes in the morphology of the medial amygdala and sexual arousal in male rats. *Hormones and Behavior*, 43, 336-334.
- Damasio, AR. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: G.P. Putnam's Sons.
- Dominguez JM, Gil M, Hull EM. (2006). Preoptic glutamate facilitates male sexual behavior. *J Neurosci*, 26 (6), 1699-1703.
- Dominguez JM, Hull EM. (2001). Stimulation of the medial amygdala enhances medial preoptic dopamine release: implications for male rat sexual behavior. *Brain Res*, 917 (2), 225-229.
- Dominguez JM, Hull EM. (2005). Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. *Physiol Behav*, 8 (3), 356-368.
- Dominguez JM, Muschamp JW, Schmich JM, Hull EM. (2004). Nitric oxide mediates glutamate-evoked dopamine release in the medial preoptic area. *Neuroscience*, 125 (1), 203-210.
- Dykstra LA, Preston KL, Bigelow GE. (1997). Discriminative stimulus and subjective effects of opioids with mu and kappa activity: data from laboratory animals and human subjects. *Psychopharmacology*, 130 (1),14-27.

- Edwards DA, Einhorn LC. (1986). Preoptic and midbrain control of sexual motivation, *Physiol Behav*, 37 (2), 329-335.
- Everitt BJ, Morris KA, O'Brien A, Robbins TW. (1991). The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: Further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes. *Neuroscience*, 42 (1), 1-18.
- Everitt, B.J. (1990). Sexual motivation: a neural and behavioural analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neurosci Biobehav Rev*, 14 (2), 217-232.
- Fernández-Espejo E. (2000). ¿Cómo funciona el nucleus accumbens?. *Revista de Neurología*, 30 (9), 845-49.
- Fernandez-Guasti, A. y Rodríguez-Manzo, G. (2003). Pharmacological and Physiological Aspects Of Sexual Exhaustion In Male Rats. *Scandinavian Journal of Psychology*, 44, 257-263.
- Ferraro III, F. y Kiefer, S. (2004). Behavioral análisis of male rat sexual motivation and performance following acute ethanol treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 427-433.
- Freidin E, Mustaca AE. (2004). Frustration and sexual behavior in male rats. *Learning & Behavior*, 32 (3), 311-320.
- Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, y otros. (2005). Efficacy and Tolerability of Long-Acting Injectable Naltrexone for Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 293 (13), 1617-1625.
- García-Segura LM, Cardona-Gómez P, Naftolin F, Chowen JA. (1998). Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroreport*, 9, 593-597.
- Genazzani AR, Lucchesi A, Stomati M, Catarsi S, Genazzani AD, Criscuolo M, y otros. (1997). Effects of sex steroid hormones on the neuroendocrine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2, 63-69.
- González G. (1999), Neuroendocrinología. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo*, 4 (2), 57-82.

- Grant JE, Kim SW. (2002). Pharmacotherapy of pathological gambling. *Psychiatr Ann*, 32,186-191.
- Groenewegen HJ, Berendse HW. (1990). Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *The Journal of comparative neurology*, 294 (4), 607-622.
- Hernández-González, M., Prieto-Beracochea, C.A., Arteaga-Silva, M. y Guevara, M.A. (2007). Different functionality of the medial and orbital prefrontal cortex during a sexually motivated task in rats. *Physiol Behav*, 90 (2-3), 450-458.
- Hughes AM, Everitt BJ, Herbert J. (1987). Selective effects of beta-endorphin infused into the hypothalamus, preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis on the sexual and ingestive behaviour of male rats. *Neuroscience*, 23 (3), 1063-1073.
- Hull EM, Dominguez JM. (2007). Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav*, 52 (1), 45-55.
- Hull EM, Du J, Lorrain DS, Matuszeich L. (1995). Extracellular dopamine in the medial preoptic area: implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. *Journal Neurosci*, 15 (11), 7465-7471.
- Hull EM, Du J, Lorrain DS, Matuszewich L. (1997). Testosterone, preoptic, dopamine, and copulation in male rats. *Brain Res BuN*, 44, 327-333.
- Hull EM, Wood RI, McKenna KE. (2006). Neurobiology of Male Sexual Behavior. En Knobil E, Neill JD, (Ed.), *The physiology of reproduction* (Third ed.). New York: Raven Press.
- Infodoctor, S.L. (2008). *Letrozol/Letrozole*. Recuperado el 12 de Mayo de 2008, de Enciclopedia Medica: <http://www.infodoctor.org/www/letrozol.htm>
- Jackson, M.E. y Moghaddam, B. (2001). Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 21 (2), 676-681.
- Jung-Testas L, Baulieu EE. (1998). Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 6, 243-251.

- Kelley AE, Domesick VB, Nauta WJH. (1982b). The amygdalostriatal projection in the rat – an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, 7, 615-630.
- Kelley AE, Cadot M, Stinus L. (1985). Behavioral analysis of the effect of substance P injected into the ventral mesencephalon on investigatory and spontaneous motor behavior in the rat. *Psychopharmacology*, 85 (1), 37-46.
- Kim SW, Hoover KM. (1996). Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ): Assessment in Social Phobia and Controls. *Psychological Reports*, 78, 43-49.
- Kim SW, Grant JE, Grosz RL. (2002). Pathological gambling: current status and new treatments. *Minnesota Medicine*, 85, 48-52.
- Kondo, Y. y Arai, Y. (1995). Functional association between the medial amygdala and the medial preoptic area in regulation of mating behavior in the male rat. *Physiol Behav*, 57 (1), 69-73.
- Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. (1998). Neuroscience of addiction. *Review Neuron*, 21, 461-476.
- Korczynski, R., Beck, J. y Bialy, M. (1989). Hippocampal rhythmical slow activity during instrumental responses with sexual reinforcement in male rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 49 (5), 255-264.
- Krey LC, McGinnis MY. (1990). Time-courses of the appearance/disappearance of nuclear androgen + receptor complexes in the brain and adenohypophysis following testosterone administration/withdrawal to castrated male rats: Relationships with gonadotropin secretion. *Journal of Steroid Biochemistry*, 35 (3-4), 403-408.
- Laurent P, Becker J, Valverde O, Ledent C, d'Exaerde AK, Schiffmann SN, y otros. (2005). The prolactin-releasing peptide antagonizes the opioid system through its receptor GPR10. *Nature Neuroscience*, 8 (12), 1735-1741.
- Le Moal M, Simon H. (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, 71 (1), 155-234.
- Lephart ED. (1997). Molecular aspects of brain aromatase cytochrome P450. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1 (3-6), 375-380.

- Lieblich I, Baum MJ, Diamond P, Goldblum N, Iser C, Pick CG. (1985). Inhibition of mating by naloxone or morphine in recently castrated, but not intact male rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 22 (3), 361-364.
- López HH, Ettenberg A. (2002). Exposure to female rats produces differences in c-fos induction between sexually-naïve and experienced male rats. *Brain Res*, 94 (1), 57-66.
- Lopez y Ettenberg. (2001). Dopamine antagonism attenuates the unconditioned incentive value of estrous female cues. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 68, 411-416.
- Lu S, Simon NG, Wang Y, Hu S. (1999). Neural androgen receptor regulation: effects of androgen and antiandrogen. *J Neurobiol*, 41 (4), 505-512.
- Luboshitzky R, Dharan M, Goldman D, Herer P, Hiss Y, Lavie P. (1997). Seasonal variation of gonadotropins and gonadal steroids receptors in the human pineal gland. *Brain Res Bull*, 44, 665-670.
- Manzo J, Cruz MR, Hernández ME, Pacheco P, Sachs BD. (1999). Regulation of noncontact erection in rats by gonadal steroids. *Horm Behav*, 35 (3), 264-270.
- Markowski VP, Hull EM. (1995). Cholecystokinin modulates mesolimbic dopaminergic influences on male rat copulatory behavior. *Brain Research*, 699 (2), 266-274.
- Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. (1976). The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 197 (3), 517-532.
- McGinnis MY, Dreifuss RM. (1989). Evidence for a Role of Testosterone-Androgen Receptor Interactions in Mediating Masculine Sexual Behavior in Male Rats. *Endocrinology*, 124 (2), 618-626.
- McGregor H. (1992). Specific effects of beta-endorphin infused into the amygdala on sexual behaviour in the male rat. *Neuroscience*, 46 (1), 165-172.

- McIntosh TC, Vallano LM, Barfield MJ. (1980). Effects of morphine, [beta]-endorphin and naloxone on catecholamine levels and sexual behavior in the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13 (3), 435-441.
- Meisel R, Sachs B. (2006). The Physiology of male sexual behavior. En Knobil E, Neill JD, (Ed.), *The physiology of reproduction* (Third ed., págs. 3-82). New York: Raven Press.
- Melcangi RC, Politti A, Cavarretta I, Celotti F, Colciago A, Magnaghi V, y otros. (1998). The 5alpha-reductase in the central nervous system: expression and modes of control. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 65 (1-6), 295-299.
- Mendelson, S.D. y Gorzalka, B.B. (1987). An improved chamber for the observation and analysis of the sexual behavior of the female rat. *Physiol Behav*, 39 (1), 67-71.
- Mendelson, S.D. y Pfau, J.G. (1989). Level searching: a new assay of sexual motivation in the male rat. *Physiol Behav*, 45 (2), 337-341.
- Meyerson BJ. (1981). Comparison of the effects of [beta]-endorphin and morphine on exploratory and socio-sexual behaviour in the male rat. *European Journal of Pharmacology*, 69 (4), 453-463.
- Mogenson GJ, Jones DL, Yima CY. (1980). From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14 (2-3), 69-97.
- Mumford L, Kumar R. (1979). Sexual Behaviour of Morphine-Dependent and Abstinent Male Rats. *Psychopharmacology*, 65, 179-185.
- Nasello AG, Vanzeler ML, Madureira EH, Felicio LF. (1997). Effects of acute and long-term domperidone treatment on prolactin and gonadal hormone levels and sexual behavior of male and female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58 (4), 1089-1094.
- Oldenburger, W.P., Everitt, B.J. y de Jonge, F.H. (1992). Conditioned place preference induced by sexual interaction in female rats. *Horm Behav*, 26 (2), 214-228.

- Paredes RG, Highland L, Karam P. (1993). Sociosexual behavior in male rats after lesions of the medial preoptic area: Evidence for reduced sexual motivation. *Brain Research*, 618, 271-276.
- Paredes RG, Tzschentke T, Nakach N. (1998). Lesions of the medial preoptic area/anterior hypothalamus (MPOA/AH) modify partner preference in male rats. *Brain Research*, 813, 1-8.
- Paredes R.G., Mica E. Y Baum M.J. (1994). Differential effects of the serotonin1A agonist, 8-OH-DPAT, on masculine and feminine sexual behavior of the ferret. *Psychopharmacology (Berl)*, 114 (4), 591-596.
- Paredes RG, Mánero MC Haller AE, Alvarado R, Agmo A. (1992). Sexual behavior enhances postictal behavioral depression in kindled rats: opioid involvement, *Behav Brain Res*, 52 (2), 175-182.
- Paredes RG, Tzschentke T, Nakach N. (1986). Lesions of the medial preoptic area/anterior hypothalamus (MPOA/AH) modify partner preference in male rats, *Brain Res*, 813 (1), 1-8.
- Pennartz CMA, Groenewegen HJ, Lopes da Silva. (1994). The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog Neurobiol*, 42,719–761.
- Petrulis A, y Johnston R.E. (1999). Lesions centered on the medial amygdala impair scent-marking and sex-odor recognition but spare discrimination of individual odors in female golden hamsters. *Behav Neurosci*, 113 (2), 345-357.
- Pfaus JG, Gorzalka BB. (1987). Selective activation of opioid receptors differentially affects lordosis behavior in female rats. *Peptides*, 8 (2),309-317.
- Pfaus, J.G. Kippin, T.E. y Centeno, S. (2001). Conditioning and Sexual Behavior: A Review. *Hormones and Behavior*, 40, 291-321.
- Pfaus, JG. (1999). Revisiting the concept of sexual motivation. *Annual Review of Sex Research*, 10, 120-157.

- Putman CT, Kiricsi M, Pearcey J, MacLean IM, Bamford JA, Murdoch GK, y otros. (2003). AMPK activation increases uncoupling protein-3 expression and mitochondrial enzyme activities in rat muscle without fibre type transitions. *J Physiol*, 551, 169–178.
- Raymond NC, Grant JE, Kim SW, Coleman E. (2002). Treatment of compulsive sexual behaviour with naltrexone and serotonin reuptake inhibitors: two case studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 17 (4), 201-205.
- Raymond NC, Grant JE, Kim SW, Coleman E. (2002). Treatment of compulsive sexual behavior with naltrexone and serotonin reuptake inhibitors: two case studies. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 201-205.
- Robbins T W, Cador M, Taylor J R, Everitt BJ. (1989). Limbic-striatal interactions in reward-related processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 155-162.
- Robbins TW. (1996). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351,1463–1471.
- Rodríguez-Manzo G, Pellicer F, Larsson K, Fernández-Guasti A. (2000). Stimulation of the medial preoptic area facilitates sexual behavior but does not reverse sexual satiation. *Behav Neurosci*, 114 (3), 553-560.
- Roselli CE, Klosterman SA. (1998). Sexual differentiation of aromatase activity in the rat brain- effects of perinatal steroid exposure. *Endocrinology*, 139 (7), 3193-3201.
- Sachs BD, Meisel RL. (1988). The physiology of male sexual behavior. In: *The Physiology of Reproduction* (Knobil E, Neill J, eds), pp 1393-1485
- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*, 83, 803–834.
- Salamone JD, Steinpreis RE, McCullough LD, Smith P, Grebel D, Mahan K. (1991). Haloperidol and nucleus accumbens dopamine depletion suppress lever pressing for food but increase free food consumption in a novel food choice procedure. *Psychopharmacology*, 104 (4),515-521.

- Samy TS, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. (2000). Androgen and estrogen receptors in splenic T lymphocytes: effects of flutamide and trauma-hemorrhage. *Shock*, 14 (4), 465-470.
- Sato Y, Wadaa H, Horitaa H, Suzukia N, Shibuyaa A, Adachia H, Katoa R, Tsukamotoa T, Kumamoto Y. (1995). Dopamine release in the medial preoptic area during male copulatory behavior in rats. *Brain Research*, 692 (1-2), 66-70.
- Scott M.P., Ettenberg A. y Olster D.H. (1994). Effects of alcohol on the sexual motivation of the male rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 48 (4), 929-934.
- Simerly, R.B. y Swanson, L.W. (1986). The organization of neural inputs to the medial preoptic nucleus of the rat. *J Comp Neurol*, 246 (3), 312-342.
- Simerly, R.B. y Swanson, L.W. (1988). Projections of the medial preoptic nucleus: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol*, 270 (2), 209-242.
- Smith WJ, Stewart J, Pfaus JG. (1997). Tail Pinch Induces Fos Immunoreactivity Within Several Regions of the Male Rat Brain: Effects of Age. *Physiology & Behavior*, 61 (5), 717-723.
- Stomati M, Genazzani AD, Petraglia F, Genazúani AR. (1998). Contraception as prevention and therapy: sex steroids and the brain. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 3, 21-28.
- Swanson, LW. (1988/89) "The Neural Basis Of Motivated Behavior". *Acta Morphol. Neerl-Sacnd*, 26, 165-176.
- Tang AH, Collins RJ. (1985). Behavioral effects of a novel kappa opioid analgesic, U-50488, in rats and Rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 85,309–314.
- Taylor JR, Robbins TW. (1986). 6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus, attenuate enhanced responding with reward-related stimuli produced by intra-accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology*, 90, 390–397.
- Thomson PLM. (s.f.). *Diccionario de Especialidades Medicas*. Recuperado el 12 de Mayo de 2008, de <http://www.libreriamedica8a.com/productos/2621.htm>



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA AL PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN

Un nuevo paradigma en el estudio de la motivación y la ejecución sexual en la rata macho.

CON NÚMERO DE REGISTRO ET042008-50

RESPONSABLE Dr. Jorge Juárez González

NOMBRE DEL ALUMNO: Mario Humberto Buenrostro Jáuregui

APROBADO SIN MODIFICACIONES

RECHAZADO

SUGERENCIAS:

RECHAZADO DEBIDO A: _____

En caso de haber sido evaluado con sugerencias, se requiere someter a re-evaluación el proyecto de investigación; en primera instancia, al comité tutelar y posteriormente al Comité de Ética en un lapso máximo de 2 semanas a partir de esta fecha.

Se emite el presente DICTAMEN el día 27 de Octubre

de 2008, firmando los integrantes del Comité de Ética del Instituto de Neurociencias.

Presidente



Dr. Alfredo Feria Velasco

Secretaria



Dra. Marisela Hernández González

Vocales:


Dr. Jacinto Bañuelos Pineda


Dr. Luis Francisco Cerdán Sánchez


Dr. Andrés A. González Garrido


Dr. Jorge Juárez González

Ccp. Comité Tutelar correspondiente.

TERMINADA