

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES



**EFFECTO DEL ESTRÉS AGUDO SOBRE LA MEMORIA DE TRABAJO
VISUESPACIAL EN RATAS MACHOS SEXUALMENTE MOTIVADAS**

TRABAJO DE TITULACIÓN EN LA MODALIDAD DE
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA

P R E S E N T A

ENRIQUE HERNÁNDEZ ARTEAGA

Las Agujas, Zapopan, Jal., Diciembre del 2013



Universidad de Guadalajara
Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
Coordinación de Carrera de la Licenciatura en Biología

C. ENRIQUE HERNÁNDEZ ARTEAGA
PRESENTE

Manifestamos a usted, que con esta fecha, ha sido aprobado su tema de titulación en la modalidad de TESIS E INFORMES opción TESIS con el título: **"Efecto del estrés agudo sobre la memoria de trabajo visoespacial en ratas machos sexualmente motivadas"**, para obtener la Licenciatura en Biología.

Al mismo tiempo le informamos, que ha sido aceptado como director de dicho trabajo al **Dr. Miguel Angel Guevara Pérez.**

Sin más por el momento, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"PIENSA Y TRABAJA"

Las Agujas, Nextipac, Zapopan, Jal., 9 de septiembre de 2013


DRA. GEORGINA ADRIANA QUIROZ ROCHA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN




M.C. VERÓNICA PALOMERA ÁVALOS
SECRETARIO DEL COMITÉ DE TITULACIÓN

Dra. Georgina Adriana Quiroz Rocha.
 Presidente del Comité de Titulación.
 Licenciatura en Biología.
 CUCBA.
 Presente

Nos permitimos informar a usted que habiendo revisado el trabajo de titulación, modalidad **tesis e informes**, opción **tesis** con el título: "**Efecto del estrés agudo sobre la memoria de trabajo visoespacial en ratas machos sexualmente motivadas**" que realizó el pasante **Enrique Hernández Arteaga** con número de código **005340101** consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorizar su impresión.

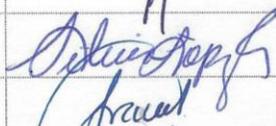
Sin otro particular quedamos de usted con un cordial saludo.

Atentamente
 Guadalajara, Jalisco; 07 de noviembre de 2013



Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez
 Profesor investigador titular C
 Director del trabajo




Nombre completo de los Sinodales asignados por el Comité de Titulación	Firma de aprobado	Fecha de aprobación
Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez		15/ Nov/ 2013
Dra. Silvia Josefina López Pérez		11. NOV. 13
Dra. Graciela Gudiño Cabrera		12 Nov 13
Supl. Dra. Marisela Hernández González		15/Nov/2013

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Neurofisiología de la Conducta Reproductiva, del Instituto de Neurociencias, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. El director de dicho trabajo fue el Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez y los sinodales fueron el Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez, la Dra. Silvia Josefina López Pérez, la Dra. Graciela Gudiño Cabrera y la Dra. Marisela Hernández González.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, Dr. Miguel Ángel Guevara Pérez, que es jefe del laboratorio, al igual que la Dra. Marisela Hernández González y la Dra. Claudia Amezcua; sin ellos la realización de este trabajo no hubiese sido posible. Les agradezco su tiempo, dedicación, enseñanzas, consejos, y alegrías; momentos todos memorables.

A mis sinodales, Dr. Héctor Martínez, Dra. Silvia López, Dra. Graciela Gudiño; por todas sus enseñanzas y correcciones en este trabajo, y de manera paralela su apoyo en mi formación profesional.

A mis amigos, que son una extensión de mi familia, Perla Mendoza, Mónica Fuentes, Natalia González, Alonso Flores, Edgar Zamora, Margarita Bautista, Oscar Brito, la familia Salas Pulido, Claudia Solano, Karol Zavala, Sandra Siordia y toda la larga lista que no cabrían en esta página, pero que no los olvido. Simplemente gracias por estar allí, creciendo conmigo, aprendiendo juntos, compartiendo felicidad, deseándome lo mejor siempre, escuchándome en los malos momentos, apoyándome en todo momento y lugar.

A los gazapos, Ricardo Pérez, Mayra Ramírez, Rosa Ponce, Fátima Bravo, Alejandra Pérez, Ana Alonso, que sin más me brindaron una hermosa amistad en toda la extensión de la palabra. Compartimos alegrías, tristezas, y siempre estuvieron allí, crecimos juntos, no solo en lo profesional, sino en lo personal; me pregunto que hubiese sido de mi sin su presencia en esta etapa de mi vida, un simple gracias no alcanzaría para describir el sentimiento que tengo hacia ellos.

A mis compañeros de laboratorio, que sin más también se convirtieron en grandes amigos, Rosa Hidalgo, Diego Chapa, Leticia Rojas, Ivette Sandoval,

Carolina Sotelo, Fabricio Luna, Julio Llamas, Jorge Hevia, Marai Pérez, Lucia Rizo, Arturo Casian, Manuel Cruz, por todo su apoyo brindado, sus consejos.

Quiero hacer una mención especial a Mayra Almanza, simplemente por sus enseñanzas, apoyo incondicional, regañones, y su amistad sincera, ella fue la que me enseñó la parte experimental, me apoyó en la parte teórica revisando mi trabajo (muchas veces hasta muy noche). Creo yo que simplemente la realización de este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo de ella; lo que me recuerda lo que una vez se me salió decir en seminario “*Voy muy de la mano con Mayra*”.

A los profesores que marcaron mi vida, ya que no solamente contribuyeron en mi formación académica, sino que además se convirtieron en maestros que me enseñaron grandes lecciones de vida, de entre ellos destacan la Dra. Patricia Castro, la M.C. Verónica Palomera, el Dr. Alberto Ramos, el Dr. Luis Burgos, la Dra. Anne Santerre y la profesora Josefina Huerta. Además quiero agradecer a la M.C. Gema Santana y la Dra. Rosario Huízar, que gracias a sus clases de preparatoria decidí estudiar esta licenciatura.

A mis compañeros y amigos en el Instituto, Edwin, Nayeli, Jesús Mata, David Rodríguez, Cinthia, Gabriela y América, por hacer más ameno el tiempo que paso en el Instituto.

A mis sujetos de estudio, que sin duda alguna ellos fueron imprescindibles en la realización de este trabajo; y a pesar que muchas veces me la pasaba disgustado por la ejecución de las hembras, me gustaría agradecerles a todas mis ratas.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, primeramente mi mamá María de Jesús Arteaga Jiménez, y mi papá Manuel Hernández Guzmán, ellos son el motor de mi existencia, mis ejemplos a seguir, y no solo porque me han brindado un gran apoyo a lo largo de mi vida, sino por la lucha constante que han tenido para sobresalir en todo lo que se propongan, me han enseñado a siempre buscar tener un crecimiento personal, académico y profesional.

A mis hermanos, Manuel, Celia Guadalupe y David; por los buenos momentos que estuvieron allí conmigo compartiendo alegrías, además de estar allí en los malos momentos en que estuvieron para darme un hombro en donde descargar mis penas.

A mis sobrinos, Celia Elizabeth Hernández Ayón, Rigoberto Ibarra Hernández, y Santiago Ibarra Hernández; por todos los momentos de alegría que me brindan, compartiendo sus locuras conmigo, no puedo negar que ellos han sido la luz de mis ojos.

A Patricia Castañeda Velázquez, que a pesar de todo, ella compartió conmigo esta etapa, brindándome su apoyo incondicional, alegrías, compartiendo triunfos y fracasos; estuvo conmigo en momentos difíciles de mi vida. No cabría en estas líneas todo lo que ella me ha ofrecido, simplemente creo que pude crecer y aprender con ella lecciones valiosas para mi vida.

RESUMEN

El estrés es el mecanismo biológico mediante el cual el organismo intenta recuperar la homeostasis, cuando ésta se ve afectada por fuerzas extrínsecas e intrínsecas (estresores), en función de mecanismos endocrinos y conductuales. El estrés puede afectar a la corteza prefrontal y por ende afectar procesos ejecutivos, tales como la memoria de trabajo. Por otro lado, se sabe que la conducta sexual es un potente reforzador que puede favorecer la adquisición y mantenimiento de la memoria de trabajo. Por lo tanto, en este estudio se determinó el efecto del estrés agudo sobre la memoria de trabajo visoespacial (tarea de no igualdad a la muestra en laberinto T) en ratas machos sexualmente motivadas. Treinta y dos ratas machos sexualmente expertas fueron entrenadas en un laberinto en T durante 4 días alternados cada 4 días, utilizando el paradigma de no igualdad a la muestra. En base a su ejecución se dividieron en 2 grupos: buenos (n=12) y malos ejecutantes (n=20). Finalmente, durante el día cinco de prueba, seis buenos y diez malos ejecutantes fueron estresados por inmersión en agua fría (IAF) durante 15 minutos antes de su ejecución en el laberinto T y el resto conformó al grupo control. El estrés agudo por IAF mejoró la memoria de trabajo en las ratas malas ejecutantes y en ambos grupos, tanto buenas como malas ejecutantes, disminuyó la motivación sexual para ejecutar la tarea.

Palabras clave: Estrés, Memoria de trabajo, Conducta sexual.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	v
DEDICATORIA.....	vii
RESUMEN.....	viii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Estrés	3
2.1.1. Clasificación del estrés según su temporalidad	4
2.1.2. Bases biológicas del estrés.....	4
2.1.3. Fases del estrés.....	8
2.1.4. Abordajes metodológicos para el estudio del estrés	9
2.2. La memoria: un proceso cognoscitivo	10
2.2.1. Clasificación general de la memoria	11
2.2.2. Memoria de trabajo	12
2.2.3. Bases neurales de la memoria de trabajo.....	14
2.2.4. Modelos animales de memoria de trabajo	18
2.2.5. Estrés y memoria de trabajo	21
2.3. Conducta sexual.....	23
2.3.1. Conducta sexual en la rata macho.....	24
2.3.2. Motivación sexual	26
2.3.3. La motivación sexual como reforzador de aprendizaje operante	26
2.3.4. Bases neurales de la motivación sexual	29
2.3.5. Estrés y conducta sexual	30
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
4. OBJETIVOS	33
4.1. Objetivo general	33
4.2. Objetivos específicos.....	33
5. HIPÓTESIS.....	34

5.1. Hipótesis general.....	34
5.2. Hipótesis específicas.....	34
6. METODOLOGÍA.....	35
6.1. Sujetos.....	35
6.2. Pruebas de interacción sexual.....	35
6.3. Evaluación conductual.....	36
6.3.1. Paradigma del laberinto en T.....	36
6.3.2. Paradigma del estrés por inmersión en agua fría.....	41
6.4. Registro conductual.....	42
6.5. Variables.....	44
6.5.1. Dependientes.....	44
6.5.2. Independientes.....	44
7. RESULTADOS.....	46
7.1. Efecto del estrés sobre la memoria de trabajo.....	50
7.1.1. Comparación entre días de registro (Día 4 y Día 5).....	50
7.1.2. Comparación entre grupos (estrés y no estrés).....	51
7.2. Efecto del estrés sobre la motivación sexual.....	53
7.2.1. Comparación entre días (día 1, día 4 y día 5).....	54
7.2.2. Comparación entre grupos (estrés y no estrés).....	55
8. DISCUSIÓN.....	57
8.1. Efecto del estrés sobre la memoria de trabajo.....	58
8.2. Efecto del estrés sobre la motivación sexual.....	62
9. CONCLUSIONES.....	66
10. PERSPECTIVAS.....	67
11. REFERENCIAS.....	68

1. INTRODUCCIÓN

La vida misma se mantiene gracias a la homeostasis, definida como un conjunto de procesos fisiológicos coordinados, de los cuales resulta el mantenimiento de la estabilidad funcional (Aréchiga, 2000). Esta homeostasis es constantemente modificada por factores extrínsecos e intrínsecos llamados estresores; cuando el organismo intenta recuperarla, se activa una respuesta biológica, denominada estrés, que se asocia a toda una serie de eventos endocrinos, neurales y conductuales (Stratakis y Chrousos, 1995).

Las experiencias estresantes pueden impactar la estructura y circuitería cerebral, alterando las respuestas a diferentes situaciones (Radley y cols., 2004). Existen sólidas evidencias que demuestran que el estrés puede alterar áreas del cerebro como la corteza prefrontal medial de ratas, área que procesa la interpretación emocional de los estímulos que se perciben del medio ambiente (Cook y Wellman, 2004; Radley y cols., 2004).

La corteza prefrontal ha sido considerada responsable de las funciones ejecutivas, es decir, del control de los procesos cognoscitivos que son necesarios para la planificación óptima de secuencias complejas de la conducta (Sullivan y Brake, 2003), tales como la memoria de trabajo, la cual permite el mantenimiento de la información por breves momentos de tiempo, pero que implica una toma de decisión y manipulación de la información, debido a que ésta será útil para realizar una tarea de manera inmediata (Baddeley, 2000).

El buen funcionamiento de la memoria de trabajo es esencial para resolver problemas y es prerequisite para el mantenimiento de la información a largo plazo (Evans y Schamberg, 2008), mientras que su disfunción se asocia a desórdenes cognoscitivos tales como esquizofrenia, trastornos disejecutivos y déficit de atención e hiperactividad (Castner y cols., 2004). Entonces, resulta

importante estudiar afectaciones que pudieran modificar el buen funcionamiento de ésta.

El modelo animal ha sido de gran utilidad para este fin, debido a que se ha obtenido información importante sobre la circuitería y neurofarmacología de la memoria de trabajo (Castner y cols., 2004). Generalmente, los modelos experimentales que pretenden evaluar la memoria de trabajo utilizan como reforzadores principalmente el alimento o la bebida; sin embargo, otras clases de estudios han mostrado que la recompensa sexual (intromisión y eyaculación) puede ser también considerada un reforzador (Kagan, 1955; Whalen, 1961; Ågmo, 1999; Hernández-González y cols., 2007; Tenket y cols., 2009; Hernández-González y cols., 2012).

El reforzador sexual, a diferencia de la ingesta y la bebida, no es parte de un sistema regulador implicado en el mantenimiento de procesos metabólicos críticos, sino que muestra diferencias individuales en función de cambios endocrinos y conductuales (Crawford, Holloway y Domjan, 1993).

En este contexto, utilizando un reforzador de carácter sexual (intromisión y eyaculación) se evaluó el efecto del estrés agudo sobre la memoria de trabajo en ratas machos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Estrés

Cannon (1929) propuso el término de homeostasis para denotar al conjunto de procesos fisiológicos coordinados, de los cuales resulta el mantenimiento de la estabilidad funcional (citado en Aréchiga, 2000, pp.10). Sin embargo, la homeostasis puede verse afectada por fuerzas extrínsecas e intrínsecas, llamadas estresores (Chrousos y Gold, 1992). Cuando existe una amenaza hacia la homeostasis, se activa una respuesta biológica llamada estrés, la cual activa mecanismos tanto conductuales como físicos para restablecer ésta (Seyle, 1936; Stratakis y Chrousos, 1995; Dhabhar y McEwen, 1997; Aboitiz y Dagnino-Subiabre, 2007).

La respuesta conductual incluye incremento en la activación, así como un aumento en el estado de alerta, mayor atención, y supresión de la conducta alimenticia y sexual (Stratakis y Chrousos, 1995). Mientras que la respuesta física incluye la redirección de la energía (como el oxígeno y nutrientes) hacia el sitio estresado del cuerpo y el sistema nervioso central (SNC), donde es requerido principalmente (Stratakis y Chrousos, 1995).

Desde el punto de vista biológico, el estrés resulta crítico para la adaptación del organismo a su ambiente (Sirera y cols., 2006). Sin embargo, dependiendo de la temporalidad de los estresores se obtienen diferentes efectos (Retana-Márquez, Domínguez y Velázquez-Moctezuma, 1996).

2.1.1. Clasificación del estrés según su temporalidad

En relación a su temporalidad, el estrés puede clasificarse en agudo y crónico (Dhabhar y cols., 2012). Se le denomina agudo, de corto tiempo o eustrés, al que permanece por un periodo de minutos a horas (Dhabhar y cols., 2012); generalmente está asociado a estresores breves y controlables, produciendo efectos positivos del desarrollo emocional e intelectual del organismo (Tafet y Bernardini, 2003).

El estrés crónico ó distrés es aquel que persiste por varias horas, días, semanas o meses (Dhabhar y cols., 2012), que generalmente está asociado a estresores incontrolables, intensos y persistentes que llevan a una mala respuesta adaptativa (Dagnino-Subiabre, 2012).

Ya sea a nivel agudo o crónico, el estrés se manifiesta mediante una respuesta biológica, en lo que se denomina sistema del estrés (Chrousos y Gold, 1992).

2.1.2. Bases biológicas del estrés

La activación apropiada de todos los cambios fisiológicos ocurridos durante la respuesta al estrés, es coordinada por los componentes centrales y periféricos del sistema del estrés (Stratakis y Chrousos, 1995). Los componentes centrales de este sistema reciben información del Sistema Nervioso Central (SNC), mientras que los periféricos reciben información del entorno y las acciones periféricas (Stratakis y Chrousos, 1995).

La parte central del sistema del estrés incluye al núcleo paraventricular del hipotálamo [PVN; que coordina la liberación de la hormona liberadora de

Corticotropina (CRH) y la arginina-vasopresina (AVP)], las neuronas catecolaminérgicas del *locus coeruleus* (LC, que se encargan de la producción de noradrenalina), las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico-cortical (que están implicadas en la respuesta anticipada, motivacional y recompensante del estrés positivo) (Stratakis y Chrousos, 1995), así como el sistema serotoninérgico (encargado de mediar las reacciones emocionales cuando se presenta un estresor) (Tafet y Bernardini, 2003).

Mientras que la parte periférica del sistema del estrés incluye al eje Simpático-Adreno-Medular (SAM) y al eje Hipotálamo-Hipófisis (Pituitaria)-Adrenales (HPA) (Tsigos y Chrousos, 2002; Tafet y Bernardini, 2003; Sireira y cols., 2006) (Véase figura 1). Ambos componentes funcionan de manera mutua, donde la activación de uno involucra la activación del otro (Tafet y Bernardini, 2003; Sánchez y cols., 2008).

Eje SAM: La preparación del organismo para el afrontamiento de las situaciones que requieren esfuerzo conductual se lleva a cabo en el sistema SAM, el cual se encarga de mantener el medio interno en estado uniforme y de facilitar respuestas de lucha o huida (Valdés y Flores, 1985). Esto se inicia cuando las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal reciben la información procedente del hipotálamo, activando la rama simpática (prepara el organismo para la acción) e inhibiendo la rama parasimpática (controla la recuperación, relajación y asimilación) (Sánchez y cols., 2008).

Además de la adrenalina, en este proceso está actuando la acetilcolina, norepinefrina y epinefrina; así como la secreción de neuropéptidos (como el neuropéptido Y, somatostatina, galanina, encefalina y neurotensina), que en su conjunto afectan al SNC y el eje HPA durante la respuesta al estrés (Benarroch, 1994).

Eje HPA: Paralelamente al eje SAM, este eje se inicia a partir de la activación del núcleo paraventricular del hipotálamo, segregando así la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH tiene el objetivo de estimular a la glándula pituitaria para que libere la hormona corticotropina (ACTH). Una vez secretada la ACTH en el flujo sanguíneo, ésta estimula la producción y liberación de glucocorticoides (como la corticosterona en animales o cortisol en el caso de humanos) y mineralocorticoides por parte de las glándulas adrenales (Stratakis y Chrousos, 1995).

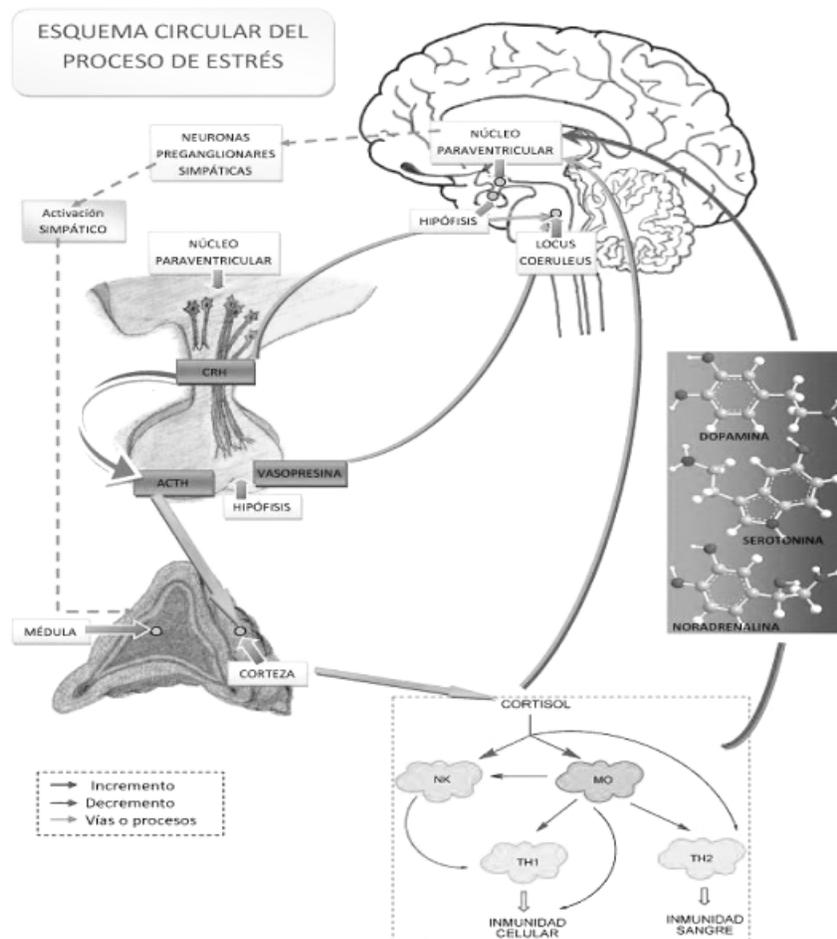


Figura 1. Esquema representativo de las vías clásicas del estrés que involucran al hipotálamo que integra la información procedente de las vías sensoriales y viscerales, el Hipotálamo activaría dos rutas paralelas: el eje Simpático-Adreno-Medular y el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (Tomado de Sánchez y cols., 2008).

Se ha postulado que la corticosterona alcanza su pico máximo de concentración plásmatica alrededor de los 20 minutos después de que se presentó el estresor (véase figura 2) y participa en el proceso de suministro de aminoácidos a las células que los necesitarán para sintetizar proteínas, siendo así un elemento que ayuda a resistir el efecto de los estresores (Guyton y Hall, 2001). Además tiene efectos anti-inflamatorios, en el músculo e hígado incrementa la producción de glucosa, en el cerebro y la pituitaria inhibe el circuito del estrés, permitiendo así regresar a la situación de equilibrio (homeostasis) (Joseph-Bravo y Gortari, 2007).

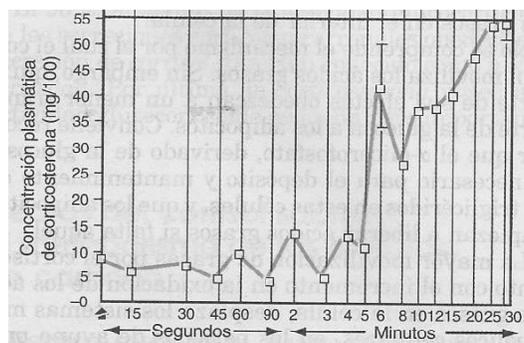


Figura 2. Esquema de los cambios de la concentración plasmática de corticosterona provocada por el estrés por fractura de tibia y peroné en ratas (tomado de Guyton y Hall, 2001)

Sin embargo, los efectos de altos niveles de glucocorticoides a mediano o largo plazo en la salud son realmente perjudiciales: aumento en la presión sanguínea, daño en el tejido muscular, entre otros efectos nocivos (Guyton y Hall, 2001); por lo que existen circuitos de retroalimentación que intentan mantener los niveles plasmáticos de corticosterona dentro de unos parámetros definidos como normales (Guyton y Hall, 2001; Sánchez y cols., 2008).

La respuesta fisiológica hacia el estrés está determinada por diversos factores individuales, tales como la herencia genética, el desarrollo y la personalidad (Stratakis y Chrousos, 1995); sin embargo, todos los individuos

pueden mantener tres fases temporales de respuesta hacia el estrés (Seyle, 1936).

2.1.3. Fases del estrés

Seyle (1936; 1956) postuló que existen tres fases temporales de la respuesta fisiológica a un acontecimiento estresante (véase figura 3):

Fase de alarma: se produce una activación simpática, aumentando la actividad cardiaca, pulmonar y de otros órganos; existe además pérdida de médula cromafín (encargada de producir y secretar la adrenalina, noradrenalina y esteroides corticales). Cuando es retirado el estresor, se produce una activación parasimpática que hace que el organismo se recupere de la fase de alarma. Si el estresor continúa, el organismo entra a la siguiente fase de resistencia (Seyle, 1956; Valdés y Flores, 1985).

Fase de resistencia: el organismo se mantiene en una lucha constante por mantener el equilibrio homeostático, con hipertrofia adrenal, re-ganancia de lípidos y re-vacuolización de las células adrenales. Si la situación continúa hasta niveles en los que el organismo ya no puede mantener las exigencias del estresor, se produce la siguiente fase de agotamiento (Seyle, 1956; Valdés y Flores, 1985).

Fase de agotamiento: el organismo pierde su capacidad de resistencia y los órganos pueden sufrir daño e incluso la muerte presentándose síntomas similares a la fase de alarma (Seyle, 1956; Valdés y Flores, 1985).

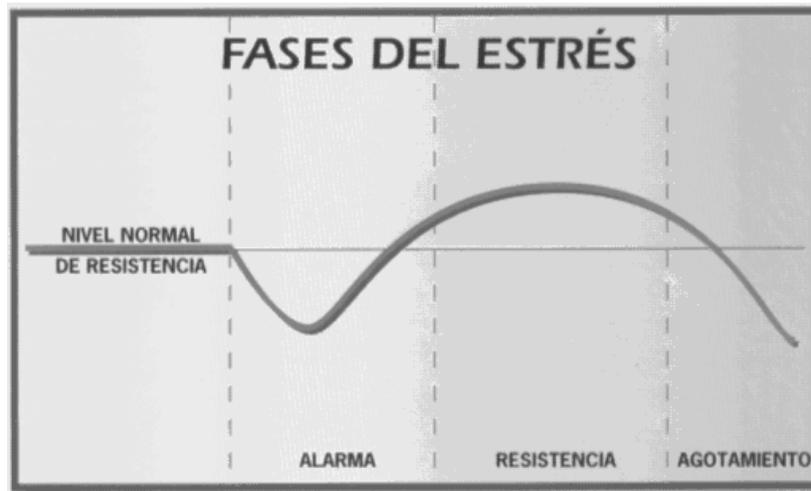


Figura 3. Esquema representativo de las fases del estrés: alarma, resistencia y agotamiento (tomado de Melgosa, 1999).

Estas fases fueron descritas por Seyle al administrar tóxicos muy diversos a animales de experimentación, observando en ellos una respuesta estereotipada y uniforme, consistente en la tríada: infartos e hiperplasia de la corteza suprarrenal, atrofia del timo y ganglios linfáticos y ulceración de la mucosa gastroduodenal. Estos efectos o estrés biológico están relacionados con la producción masiva de corticoesteroides (González, 1994). Es por ello, que el modelo animal ha brindado mucha de la información que se conoce actualmente acerca de la fisiología del estrés.

2.1.4. Abordajes metodológicos para el estudio del estrés

Los diseños experimentales para el estudio del estrés se valen prioritariamente de estímulos aversivos de naturaleza física y necesitan tener cierta validez ecológica, es decir presentar características comparables a las que presentaría el organismo en el medio ambiente (Valdés y Flores, 1985).

Se ha demostrado que dependiendo de las características de cada estresor se obtienen diferentes efectos (Retana-Márquez y cols., 1996). Por ejemplo, el estrés social es capaz de inhibir la secreción normal de gonadotropinas y testosterona, así como modificar los niveles plasmáticos de la ACTH, corticosterona, adrenalina y noradrenalina. Entre los abordajes metodológicos que se utilizan para estudiar el estrés se encuentran el ejercicio prolongado (Watanabe y cols., 1991), la iluminación constante (Persengiev y cols., 1991), el ruido, la falta de alimento (De Boer, 1989), la cirugía (Gray, 1978), el hacinamiento (Rose y cols., 1972), los choques eléctricos intermitentes aplicados a las patas (Rivier y cols., 1986), la inmovilización (Dobroková y cols., 1982) y la inmersión en agua fría (Bidzinska y cols., 1993).

Sin embargo, entre estos abordajes metodológicos existen diferencias, por ejemplo, Retana-Márquez y cols. (2003) encontraron que la inmersión en agua fría provoca un mayor incremento de los niveles circulantes de corticosterona comparado con los choques eléctricos o inmovilización.

Por otra parte, se ha sugerido que los niveles de corticosterona están implicados en las alteraciones de diferentes procesos ejecutivos dependientes de la corteza prefrontal, como la memoria de trabajo (Hammond y cols., 2006; Yuen y cols., 2009; Butts y cols., 2011; Sánchez-Resendis y cols., 2012).

2.2. La memoria: un proceso cognoscitivo

La memoria es el proceso cognoscitivo por el que la información es codificada, almacenada y recuperada posteriormente (Kandel y cols., 1997; Etchepareborda y Abad-Mas, 2005).

La información es adquirida mediante la percepción sensorial, codificada como una imagen, sonidos, experiencias, acontecimientos o ideas, para posteriormente, durante el almacenamiento, ser ordenada y categorizada, y finalmente es recuperada en el momento en que se solicita (Etchepareborda y Abad-Mas, 2005).

2.2.1. Clasificación general de la memoria

Aunque para definir a la memoria se utilice un término tan global, en realidad la memoria no se compone de una entidad singular. Debido a la complejidad que representa estudiarla, se le ha denominado el “sistema de la memoria” (Baddeley, 1998).

A través de estudios de lesión se han establecido las bases biológicas de múltiples sistemas de la memoria (Milner y cols., 1998). Los sistemas de la memoria pueden clasificarse principalmente en tres niveles, de acuerdo a la temporalidad, el contenido y las estructuras cerebrales implicadas en su almacenamiento (Squire, 1992; Milner, Squire y Kandel, 1998).

Con respecto al contenido, los dos principales componentes son la memoria declarativa y la no declarativa. La primera depende del lóbulo temporal medial y proporciona la capacidad de recordar hechos y eventos, es proposicional, es decir, puede ser verdadera o falsa, y tiene que ver con la manera en que se observa el mundo externo (Milner y cols., 1998). Mientras que la memoria no declarativa se manifiesta por cambios en las habilidades conductuales, así como en la habilidad para responder a estímulos que son resultado del condicionamiento, habituación o experiencia; en el caso de este tipo de memoria el proceder cambia como resultado de la experiencia (Tulving, 1985).

En relación a su temporalidad, se reconocen dos niveles de memoria: de corto y largo plazo, esta última alude a la retención que se prolonga por días, meses o incluso años y es responsable de que el individuo pueda tener una historia de vida (Kandel y cols., 1997; Etchepareborda y Abad-Mas, 2005). Por su parte la memoria de corto plazo es de duración breve, de algunos segundos o minutos, que le permiten al individuo situarse en el momento presente, lo que le garantiza una secuencia lógica de comportamiento (Machado y cols., 2008); un tipo de memoria de corto plazo es la memoria de trabajo.

2.2.2. Memoria de trabajo

Baddeley (1983) describe la memoria de trabajo como un mecanismo de almacenamiento temporal que permite retener a la vez algunos datos de información, compararlos, contrastarlos, o en su lugar, relacionarlos entre sí. Se responsabiliza del almacenamiento a corto plazo, a la vez que manipula la información necesaria para la realización de procesos cognoscitivos de alta complejidad, tales como el control ejecutivo (mecanismo de procesamiento de información) y el sostenimiento activo (almacenamiento temporal) (Etchepareborda y Abad-Mas, 2005).

Baddeley (1983) propone que la memoria de trabajo no es un sistema unitario, sino que está formada por multicomponentes (véase figura 4):

Ejecutivo central: gobierna los subsistemas de memoria (retén visoespacial y fonológico), es decir, es el responsable de supervisar la información de estos sistemas “esclavos” subsidiarios; distribuyendo la atención que se asigna a cada una de las tareas a realizar y vigilando la atención de la tarea y su ajuste a las demandas del contexto. El ejecutivo central representa el

aspecto más complejo de la memoria de trabajo y el más difícil de analizar y conceptualizar (Baddeley, 1983).

Retén visoespacial: se encarga de manipular la información visual y espacial. Se ha comprobado que está implicado en la organización y manipulación de imágenes visuales (Baddeley, 1983).

Retén fonológico: encargado de mantener activa y manipular la información presentada por medio del lenguaje. Por lo tanto, está implicado en tareas lingüísticas, similitud acústica, extensión de las palabras, discurso desatendido y supresión articularia (Baddeley, 1983).

Buffer episódico: retén de limitada capacidad, que funge como facilitador de las construcciones de la información de múltiples fuentes en diferentes cantidades, de tal manera que permite la entrada de la información de largo plazo, ya sea de lenguaje o de semántica visual; de tal manera que para Baddeley la memoria de trabajo es el término utilizado para describir la alianza de la memoria temporal, que juegan un papel crucial en muchas tareas cognoscitivas (Baddeley, 1998; 2000).

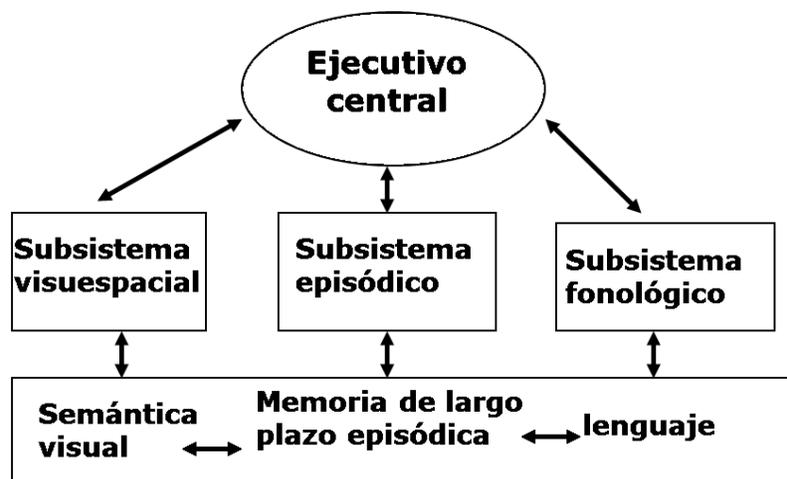


Figura 4. Esquema de la versión actualizada del modelo de multicomponentes de la memoria de trabajo (Tomado de Baddeley, 2000).

Si bien, el modelo teórico de Baddeley es el más conocido y aceptado, existen otros autores que plantean modelos de memoria de trabajo en los que analizan una base neural, entre los que destacan el modelo de constructo único de memoria de trabajo de Petrides (1994). En dicho modelo se postula que la región frontal medial-dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann) forma un sistema cerebral en que la información es retenida y manipulada, permitiendo la evaluación y supervisión de opciones autogeneradas y la respuesta ante la presencia de acontecimientos; mientras que la región ventrolateral se encarga del mantenimiento de la información en la memoria de trabajo, así como la codificación explícita y en la recuperación de la información de la memoria de largo plazo (citado en Tirapu-Ustárrroz y cols., 2008).

2.2.3. Bases neurales de la memoria de trabajo

Las estructuras cerebrales que se ha propuesto que participan en el proceso de la memoria son las que conforman al sistema límbico. El término sistema límbico alude al lóbulo límbico (giro subcalloso, giro del cíngulo, istmo del giro del cíngulo, uncus y formación hipocampal) y a las estructuras conectadas con él, entre ellas los núcleos septales, amígdala, hipotálamo, formación reticular del tallo cerebral y corteza cerebral. Entre las funciones más importantes atribuidas al sistema límbico se encuentran la integración de respuestas homeostáticas, conducta emocional, conducta sexual, motivación y memoria (Afifi y Bergman, 2006).

Hipocampo: está formado por dos áreas principales: el cuerno de Amón (CA1, CA2, CA3 y CA4) y el giro dentado. Esta estructura recibe como aferentes las fibras perforantes provenientes de la corteza entorrinal que establecen sinapsis con las células granulares del giro dentado. Los axones de las células

granulares se extienden hasta la región CA3, estableciendo sinapsis con dendritas de células piramidales (véase figura 5a) (Okada y cols., 2003).

Diversos estudios han probado que la participación del hipocampo es crítica en los procesos de la memoria, ya que la ablación bilateral del hipocampo en el humano provoca pérdida de la memoria reciente (60 segundos) así como incapacidad para almacenar hechos recién aprendidos (amnesia anterógrada); sin embargo, permanece intacta la memoria remota o de largo plazo (Kandel y cols., 1997)

Ganglios basales: son un grupo de núcleos interconectados que participan en funciones motoras, cognoscitivas y de la emoción, son el caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico, la sustancia nigra y núcleo subtalámico. Los ganglios basales participan en la recuperación de la información episódica y semántica para la memoria explícita e implícita que requiere de acciones motoras (véase figura 5b) (Afifi y Bergman, 2006).

La principal estructura de los ganglios basales relacionada con la memoria es el estriado (caudado, putamen y globo pálido), debido a que tiene una proyección al núcleo dorsomedial del tálamo, y por lo tanto hacia la corteza prefrontal (Hendelman, 2000).

Amígdala: los núcleos amigdalinos semejan la forma de almendras y se localizan en la punta del lóbulo temporal debajo de la corteza del uncus y de manera rostral en relación al hipocampo y el cuerno inferior del ventrículo lateral. La amígdala abarca una serie de núcleos, entre los más estudiados se encuentran los núcleos corticomediales, central y basolateral (véase figura 5c) (Afifi y Bergman, 2006).

La amígdala (particularmente el núcleo basolateral), entre otras funciones, está involucrada en la consolidación de la memoria. En estudios realizados con ratas se ha encontrado que la consolidación de la memoria está

mediada por hormonas del estrés (como epinefrina y glucocorticoides) en el núcleo basolateral de la amígdala, modulando la plasticidad neuronal de otras regiones cerebrales, como la corteza prefrontal (Ferry, Roozendaal y McGaugh, 1999).

Corteza prefrontal: es la estructura que ha sido considerada responsable de las funciones ejecutivas, es decir, el control de los procesos cognoscitivos que son necesarios para la planificación más óptima de secuencias complejas de conducta (véase figura 5d) (Sullivan y Brake, 2003).

Existen investigaciones que afirman que solamente los primates poseen corteza prefrontal, debido a que se postula una definición cito-arquitectónica, que no poseen los mamíferos no humanos (Preuss, 1995). Sin embargo, desde 1948, Rose y Woolsey propusieron que las áreas equivalentes entre humanos y mamíferos no humanos pueden ser reconocidas en base a sus conexiones similares, de tal manera que con base a su conectividad, la corteza prefrontal es definida como la principal área de proyección cortical del núcleo mediodorsal del tálamo (Ongur y Price, 2000; Kolb, 2003; Uylings, Groenewegen y Kolb, 2003; Fuster, 2008).

La corteza prefrontal de la rata está compuesta por cinco regiones: área cingulada anterior o prelímbica (CG1, CG2, CG3) que constituyen el área prefrontal medial, infralímbica (IL), área orbital (OL, OVL, OV, OM), insular agranular (IAV, IAD) y una pequeña porción de la neocorteza frontal (Fr2) que probablemente sea equivalente al campo frontal del ojo de los primates (véase figura 6) (Kolb, 1990).

La homología funcional entre la CPF de humanos y de la rata ha permitido utilizar a ésta como modelo para evaluar la memoria de trabajo, y es por esto que gran parte de la información acerca de la circuitería cerebral y

neurofarmacología de la memoria de trabajo se ha obtenido a partir del uso del modelo animal (Castner y cols., 2004).

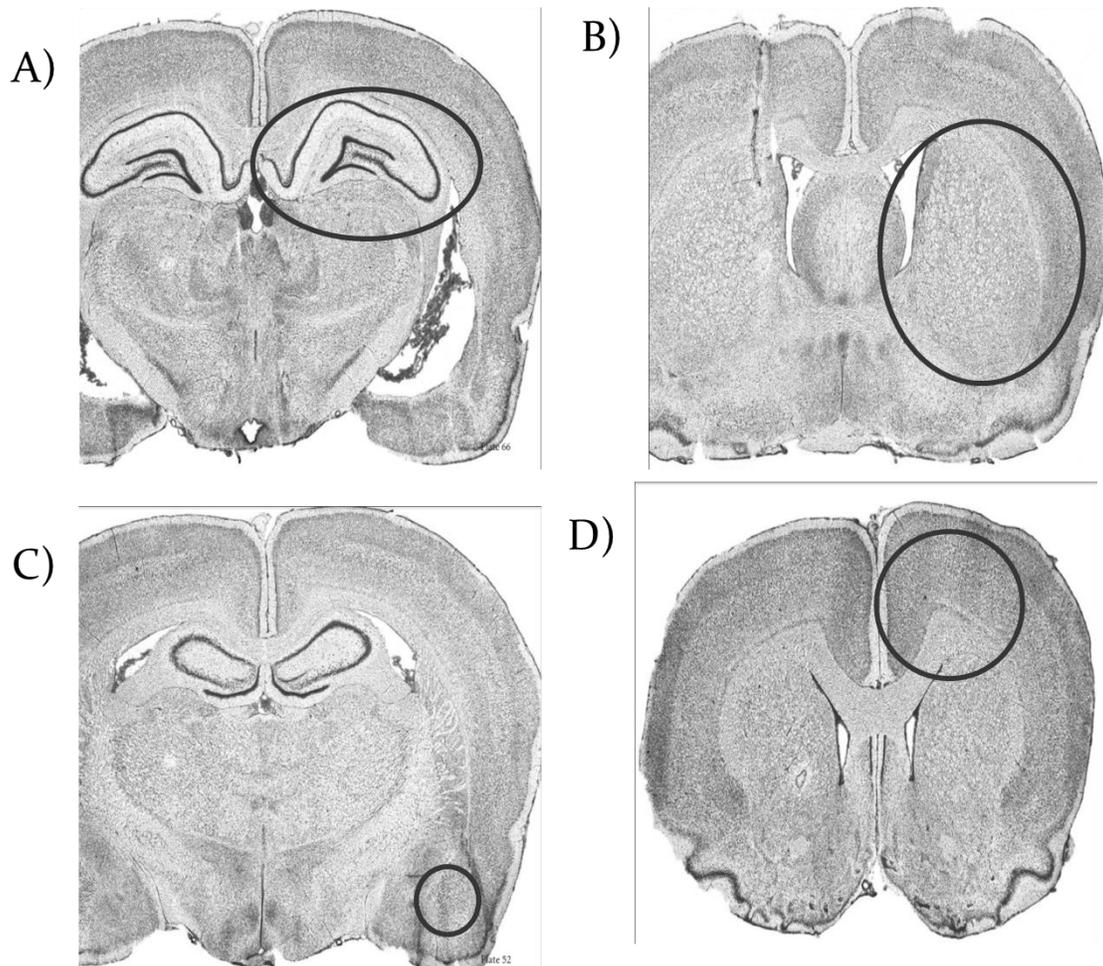


Figura 5. Cortes coronales de estructuras cerebrales de la rata implicadas en la memoria de trabajo. A) hipocampo, B) ganglios basales, C) amígdala, y D) corteza prefrontal (tomado de Paxinos y Watson, 2007).

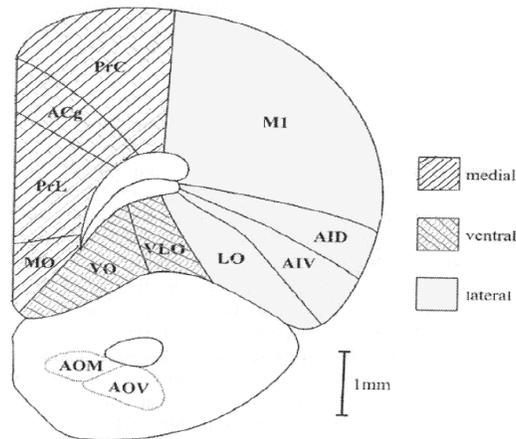


Figura 6. Diagrama de la corteza prefrontal de la rata. Corte coronal unilateral, aproximadamente 3.5 mm delante de bregma. Abreviaturas: ACg= corteza cingulada anterior; PrC= corteza precentral; PrL= corteza prelímbica; MO= corteza orbital medial; M1= área motora primaria; AID= corteza insular dorsal agranular; AIV= corteza insular ventral agranular; LO= corteza orbital lateral; VLO= corteza orbital ventrolateral; VO= corteza orbital ventral; AOM= núcleo olfatorio anterior medial; AOV= núcleos olfatorios ventral anterior. (Tomado de Dalley y cols., 2004).

2.2.4. Modelos animales de memoria de trabajo

La relación entre la función prefrontal y la memoria de trabajo se ha estudiado extensamente en modelos animales, usualmente en el contexto de tareas experimentales que involucran la información espacial; obteniéndose así mucha de la información acerca de funciones sensoriales y motoras del cerebro (Chudasama, 2011).

Los trabajos de Goldman-Rakic, han influido en las investigaciones de los sustratos neurales de la memoria de trabajo, siendo estudiada con una gran variedad de tareas cognoscitivas tanto en humanos como en primates (Goldman-Rakic, 1996). Estos hallazgos sugieren notablemente que hay un sustrato neurobiológico homólogo para la memoria de trabajo entre ambas especies (Petrides, 2000).

En el caso particular de los roedores, se ha cuestionado su uso como modelo para los procesos ejecutivos de alto orden humano (Chudasama, 2011), debido principalmente al establecimiento de homologías anatómicas (Preuss, 1995; Uyling, Groenewegen y Kolb, 2003; Wise, 2008).

Existen defensores de la existencia de corteza prefrontal en roedores, cuyos trabajos han proporcionado información importante sobre la circuitería y neurofarmacología de la memoria de trabajo (Castner, Goldman-Rakic y Williams, 2004; Chudasama, 2011).

Investigaciones como la de Gisquet-Verrier y Delatour (2006) mostraron evidencia de que en los roedores existe un almacenamiento temporal que involucra funciones ejecutivas importantes como la flexibilidad y la atención. Ellos investigaron el papel de la corteza prelímbica e infralímbica en diferentes tareas de retraso espacial, empleando estudios de lesión en ratas. Sus resultados sugirieron que estas estructuras están involucradas en el mantenimiento de la información de corto plazo, siempre y cuando se presenten cambios que alteren la situación inicial. De esta manera, propusieron que la memoria de trabajo en roedores puede ser considerada, como en humanos y primates, abarcando el almacenamiento y mantenimiento de la información.

De la misma manera, diversos estudios con ratas han equiparado las “tareas prefrontales” típicas utilizadas en primates, las cuales requieren de la memoria de trabajo, permitiendo sugerir que la funcionalidad de la corteza prefrontal puede ser considerada homóloga entre ratas y primates (Granon y Poucet, 2000).

Un ejemplo de las tareas experimentales frecuentemente utilizadas en los estudios de memoria de trabajo, empleando modelos animales, son las tareas espaciales de respuesta retrasada (Spatial delayed response task). La rata debe seleccionar entre dos estímulos localizados de manera espacial,

seguido de los cuales se presenta un retraso, durante el retraso la rata debe mantener la información sobre la localización espacial del estímulo presentado con el objetivo de responder adecuadamente una vez que haya pasado el retraso. Estas tareas de retraso pueden ser de *igualación a la muestra* (delayed match to sample), en el cual la rata después del retraso debe elegir el estímulo seleccionado previamente, o por otra parte *sin igualación a la muestra* (delayed not match to sample) en el cual la rata después del retraso debe elegir un estímulo diferente al elegido en la primera ocasión (muestra) (Granon, y Vidal, 1994; Castner, Goldman-Rakic y Williams, 2003; Chudasama, 2011).

Estas tareas se realizan en diferentes clases de laberintos, entre los más utilizados se encuentra el laberinto T, el cual como su nombre lo indica, tiene forma de una "T". En este laberinto generalmente la rata comienza en la base de la "T" y diferentes recompensas se colocan en uno o ambos brazos del laberinto con el fin de que la rata recorra el pasillo del laberinto y seleccione entre ambos brazos. Otro laberinto muy similar es el laberinto Y en cual tiene forma de una "Y" y a diferencia del laberinto "T" la rata comienza la tarea en cualquiera de los brazos. Otro tipo de laberinto muy utilizado en memoria de trabajo, de mayor complejidad, es el laberinto radial, el cual tiene una plataforma céntrica de la cual se desprenden un determinado número de brazos, que pueden ser desde 8, 12 o 16 brazos; en este laberinto se colocan reforzadores al final de cada brazo, se coloca la rata en la plataforma central, la rata entra a cada brazo y obtiene la recompensa, para completar satisfactoriamente la tarea la rata debe entrar sólo una vez a cada brazo, o según las reglas propias de cada investigación, la rata debe recordar en que brazo estuvo previamente.

Un ejemplo del uso de los laberintos en T como modelo de memoria de trabajo, es un estudio realizado por Murphy y cols. (1996), en el cual se evaluó la ejecución de memoria de trabajo espacial en ratas posterior a inyectarles un fármaco (FG7142) en la CPF, dicho fármaco funciona como un ansiolítico. Los

resultados sugieren que existe un déficit cognoscitivo en las tareas espaciales de respuesta retrasada relacionada con el estrés.

Se ha postulado que en la CPF y en otras regiones cerebrales, las experiencias estresantes pueden impactar la estructura y circuitería cerebral, y de esta manera se alteran las respuestas a diferentes situaciones (Radley y cols., 2004).

2.2.5. Estrés y memoria de trabajo

Existen sólidas evidencias que demuestran que el distrés (estrés crónico) deteriora áreas del cerebro, tales como la corteza prefrontal medial de ratas (Cook y Wellman, 2004; Radley y cols., 2004) y el hipocampo (Diamond y cols., 1999), que procesan la interpretación emocional de los estímulos que se perciben del medio ambiente, correlacionándose con un deterioro de la memoria (McEwen y Chattarji, 2004).

Sin embargo, en el caso del estrés agudo, los efectos que se tienen sobre la memoria resultan tan variados como el estresor empleado. Existen autores que afirman que el estrés agudo perjudica la memoria de trabajo (Murphy y cols., 1996; Devilbiss y cols., 2012) mientras que otros postulan de manera contraria que la facilita (Sandi y cols., 1997; Rocher y cols., 2004).

Por ejemplo, Diamond (1996) sugirió que el estrés psicológico (ambiente extraño por 4 horas) puede perjudicar la memoria de trabajo, relacionándose con afecciones en la función hipocampal normal.

Por otra parte, en un estudio realizado por Takatsu-Coleman y cols. (2012) se encontró que el estrés causado por la privación de sueño a corto plazo (estrés agudo) produce un efecto facilitador en la memoria procedural

durante una tarea aversiva, lo que se correlacionó con un incremento en la concentración plasmática de corticosterona.

Se ha postulado que los aumentos en la concentración plasmática de las hormonas corticoides juegan un papel importante en el momento de la formación de la memoria (Butts y cols., 2011; Sánchez-Resendis y cols., 2012). Diversas investigaciones han confirmado que la amígdala es una de las estructuras que reciben, en primer instancia, el efecto de las hormonas corticoides y adrenales, liberadas en el torrente sanguíneo como resultado del estrés en el momento de la formación de la memoria (Hammond y cols., 2006).

Además de la amígdala, otra estructura que se ve afectada es la corteza prefrontal. En un trabajo realizado por Yuen y cols., (2009) en el cual se encontró que el estrés agudo, vía glucocorticoides, es capaz de modular positivamente los procesos cognoscitivos de la corteza prefrontal, debido al aumento en los receptores glutamatérgicos y por ende, la mejora en la transmisión sináptica excitatoria en esta región. Esto se correlacionó con el parámetro conductual, mediante pruebas en un laberinto en T con alternancia a la muestra, utilizando como estímulo comida.

La comida o la bebida han sido los reforzadores más utilizados con el fin de motivar a la rata a aprender la tarea deseada. Sin embargo, existen trabajos en los cuales se ha mostrado que también la conducta sexual puede funcionar como un potente reforzador, tan eficiente o tal vez más que los anteriormente mencionados (Ågmo, 1999; Hernández-González y cols., 2012).

2.3. Conducta sexual

La conducta sexual es una conducta motivada tanto por factores internos como externos, dirigida hacia una meta específica en la que los individuos despliegan una serie de patrones de conducta con el fin de atraer a una potencial pareja y lograr la interacción sexual (Hernández-González y Prieto-Beracoechea, 2002).

La conducta sexual tiene bases fisiológicas y socio-ambientales en cada especie; los sistemas que participan para regular la conducta sexual son el endocrino, el nervioso central y las estructuras periféricas (Hull, Wood y McKenna, 2006).

Los mamíferos en edad reproductiva buscan parejas sexuales con las cuales garantizar la supervivencia de la especie, utilizando para ello un patrón conductual. Sin embargo, distintos autores postulan que la conducta sexual no tiene como único objetivo la reproducción, sino que es en sí misma una conducta recompensante (González-Pimentel y Hernández-González, 2002; Ágmo, 2005).

Craig (1917) consideró que la conducta manifiesta de animales adultos ocurría en series y ciclos, que dividió en dos grandes fases: apetitiva y consumatoria. La fase apetitiva es un estado de agitación, el cual continúa hasta que el estímulo apetitivo desaparece; cuando este estímulo es constante, se genera la reacción consumatoria, después de la cual la conducta apetitiva cesa y se continúa por un estado de satisfacción.

En el caso de la conducta sexual, la fase apetitiva corresponde al cortejo e incluye todas las conductas de los machos para lograr tener acceso a las hembras; mientras que la consumatoria incluye el acto de apareamiento (Guevara y Hernández-González, 2006). En el caso de la rata macho, estas dos

fases se manifiestan con patrones conductuales característicos (Guevara y Hernández-González, 2006).

2.3.1. Conducta sexual en la rata macho

La conducta sexual de la rata macho también se ha dividido en dos fases para su estudio (apetitiva y consumatoria). Durante la fase apetitiva, el macho despliega una gran variedad de conductas que lo llevarán a establecer contacto con la hembra y por lo tanto obtener la cópula; mostrando conductas de búsqueda y exploración del cuerpo de la hembra, la lucha por el territorio, el exhibicionismo o el abastecimiento de alimentos a la hembra (González-Pimentel y cols., 2002).

En el caso de la fase consumatoria, la conducta sexual de la rata macho consta de 3 actos motores característicos: la monta, la intromisión y la eyaculación (Guevara y Hernández-González, 2006) (véase figura 7).

Monta: el macho trepa sobre la grupa de la hembra, sujeta y palpa sus flancos con las patas delanteras y realiza movimientos pélvicos rítmicos y alternantes, donde los movimientos iniciales y finales tienen una menor amplitud que los intermedios; esta acción no es acompañada de una inserción peneana intravaginal y termina con una desmonta lenta (Manzo y cols., 1995; Guevara y Hernández-González, 2006).

Intromisión: inicia como una monta, pero la serie de movimientos pélvicos termina con un movimiento pélvico profundo hacia adelante, permitiendo la inserción peneana intravaginal, seguido por una desmonta brusca y dos o tres pasos hacia atrás (Manzo y cols., 1995; Guevara y Hernández-González, 2006).

Eyacuación: su expresión incluye una monta con inserción peneana intravaginal que se asocia con un movimiento pélvico más profundo que el de la intromisión, éste se mantiene en su punto más rostral por uno o dos segundos, donde el macho eleva las patas delanteras y realiza flexiones repetidas de los cuartos traseros; esto va acompañado de liberación de líquido seminal (Manzo y cols., 1995; Guevara y Hernández-González, 2006).

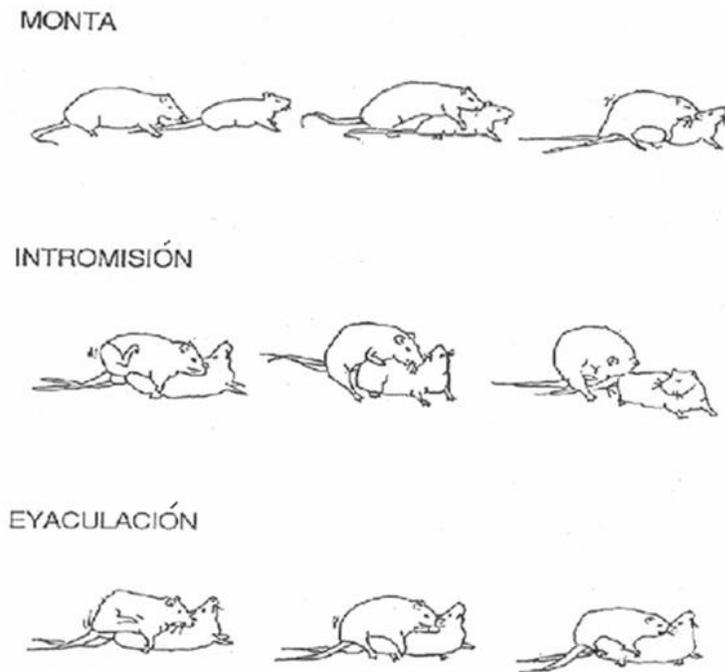


Figura 7. Esquema que muestra los ajustes posturales característicos de la hembra y el macho durante la ejecución de las típicas respuestas copulatorias de monta, intromisión y eyacuación (tomado de Guevara y Hernández-González, 2006).

Para la ejecución de estas conductas, es necesario que primeramente se genere en la rata un estado sexualmente motivado.

2.3.2. Motivación sexual

De acuerdo a Hebb (1955), “La motivación son los recursos energéticos, en un conjunto particular de respuestas que los mantienen temporalmente dominante sobre los demás y dan cuenta de la continuidad y la dirección en el comportamiento”. Es decir, la motivación impulsa a un individuo a la consecución de una meta (Hernández-González y Prieto-Beracoechea, 2002).

Los estados motivados ocurren en función de la presentación de un estímulo llamado incentivo (Rolls, 2001). Toates (1986) postuló que un estímulo se convierte en incentivo cuando el organismo se encuentra en un estado interno propicio, sensibilizando así al organismo al incentivo. La presentación del incentivo, desencadena entonces el impulso, la ejecución motora, y guía primeramente las respuestas de aproximación al estímulo, y finalmente las conductas consumatorias para su obtención (citado en Robles Aguirre y cols., 2005).

Si el incentivo que se presenta es un estímulo sexual, y el individuo realiza gasto de energía con el fin de tener acceso a la pareja potencial y por lo tanto a la cópula, se le denomina motivación sexual (Hernández-González y cols., 2002), la cual se ha postulado que tiene cualidades tanto recompensantes como reforzadoras de aprendizaje operante (Ágmo, 2005).

2.3.3. La motivación sexual como reforzador de aprendizaje operante

Un reforzador es cualquier cosa o evento capaz de aumentar la frecuencia de la conducta antecedente (White, 1989). La recompensa, por su parte, se refiere a un estado emocional, o un afecto, provocado por algunos estímulos o eventos

(White, 1989). Es decir, el término recompensa se refiere a un evento hedónico, mientras que reforzamiento se refiere a efectos sobre el aprendizaje (White, 1989).

Muchos de los estímulos están provistos de cualidades recompensantes y reforzantes, como es el caso de la conducta sexual, la ingesta de comida y de bebida (Ágmo, 2005). Sin embargo, la conducta sexual se diferencia de la comida y la bebida, principalmente por no estar enteramente guiada por aspectos fisiológicos, sino que implica factores socio-ambientales y de oportunidad no tan específicos (Almanza, 2010).

Existen numerosos estudios en ratas machos que demuestran que la actividad sexual puede reforzar el aprendizaje (Kagan, 1955; Whalen, 1961; Hernández-González y cols., 2007; Tenk y cols., 2009; Hernández-González y cols., 2012). Moss (1924) obtuvo la primera evidencia clara de que la conducta sexual puede llegar a ser mayor incentivo que la comida o bebida, mostrando que las ratas machos son capaces de atravesar una malla electrificada a fin de copular con una hembra receptiva; propuso que el comportamiento persistente de acercamiento del macho es activado por estímulos de la hembra, de tal manera que la hembra es considerada un reforzador altamente efectivo (citado en Ágmo, 1999).

Whalen (1961) realizó un estudio que empleaba un laberinto en T, en el cual la rata macho encontraba la oportunidad de copular en un brazo y una hembra inaccesible en el otro. Los datos obtenidos en este estudio demostraron que la intromisión es un evento capaz de reforzar aprendizaje, mientras que la monta no lo es. Por otra parte, Kagan (1955) demostró que la eyaculación fue superior a la intromisión en cuanto a la capacidad de reforzar aprendizaje en un laberinto en T. De esta manera se puede establecer una jerarquía de capacidad reforzante de los elementos de la conducta copulatoria de la rata macho, de tal

modo que la eyaculación es el evento más reforzante, seguido de la intromisión (Ågmo, 2005).

De manera similar, otros estudios han confirmado el hecho de que la conducta sexual es un reforzador eficiente, mostrando que las ratas machos logran el aprendizaje cuando tienen como reforzador a una hembra receptiva, de tal manera que la conducta sexual puede ser utilizada para reforzar otras respuestas como presionar una palanca o recorrer un laberinto (Hernández-González y cols., 2007; Tenk y cols., 2009).

Por otra parte, Hernández-González y cols., (2012) realizaron un estudio en donde se caracterizó la actividad electroencefalográfica, empleando un modelo de memoria de trabajo sexualmente motivado en ratas machos. Sus datos mostraron un acoplamiento funcional entre cortezas prefrontales (CPF) izquierda y derecha, que fueron asociadas con el aprendizaje de elementos de la memoria de trabajo durante esta tarea. Sus resultados sugieren que la conducta sexual es un reforzador eficiente para inducir conductas de aprendizaje en tareas sexualmente motivadas.

Otro estudio que demuestra que el reforzador sexual es eficiente es el realizado por Hernández-González y cols., (2007), en el cual registraron la actividad EEG durante la conducta de aproximación a hembras receptivas en un laberinto en T y determinaron diferentes patrones característicos ante las conductas realizadas por machos sexualmente motivados y no motivados. Encontraron que sólo los machos sexualmente motivados presentaron una mayor potencia relativa en la banda de 6-7 Hz, tanto en CPF medial como orbital; lo cual demuestra que las CPF presentan una funcionalidad característica durante el estado de motivación sexual en ratas machos.

2.3.4. Bases neurales de la motivación sexual

Las conductas motivadas involucran principalmente circuitos neuronales del cerebro anterior, el hipotálamo y el sistema límbico, a las cuales se les atribuye el control de las emociones y la motivación (Hernández-González y Prieto-Beracoechea, 2002).

El área preóptica medial, el núcleo accumbens, el área tegmental ventral, la amígdala (véase figura 8a) la corteza prefrontal (véase figura 8b), y el hipotálamo son las áreas más importantes de este circuito (Mogenson, Jones y Yim, 1980).

El núcleo accumbens: es una estructura clave cuando se vincula la motivación y la acción, como una interface entre el sistema límbico con los mecanismos motores (Graybiel, 1976; citado en Mogenson, Jones y Yim, 1980). Se piensa que este núcleo tiene un papel importante en la recompensa, castigo, placer, adicción y miedo (Schwienbacher y cols., 2004); también integra ciertos aspectos cognoscitivos con componentes emocionales (véase figura 8c) (Hendelman, 2000).

El área tegmental ventral: se localiza en el tallo cerebral, está compuesta de neuronas dopaminérgicas y GABAérgicas; las aferencias de estas neuronas constituyen la vía de recompensa cerebral mesoaccumbens al ascender al núcleo accumbens y a la corteza prefrontal. Esta vía la poseen todos los mamíferos y modula conductas aprendidas principalmente para la sobrevivencia y la reproducción (véase figura 8d) (Hendelman, 2000).

En este sentido, la conducta sexual, al igual que otras conductas motivadas depende para su expresión de factores internos (regulación neural y niveles hormonales) y externos (estímulos sensoriales) y es afectada por toda una serie de aspectos como son: el contexto social y las condiciones

ambientales. En este sentido, se ha sugerido que la conducta sexual es probablemente el aspecto reproductivo más sensible a los efectos del estrés (Bonilla y cols., 2005).

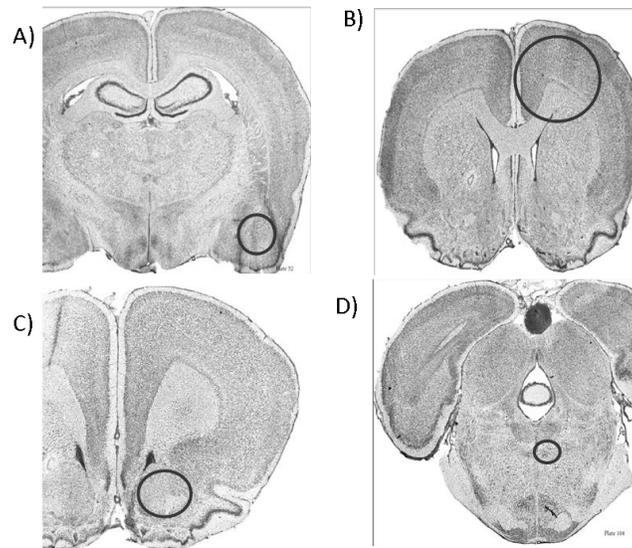


Figura 8. Cortes coronales de estructuras cerebrales de la rata implicadas en la memoria de trabajo. A) amígdala, B) corteza prefrontal, C) núcleo accumbens, y D) área tegmental ventral (tomado de Paxinos y Watson, 2007).

2.3.5. Estrés y conducta sexual

La conducta sexual masculina depende de los niveles adecuados de testosterona para su apropiada expresión (Frajese y cols., 1990). El estrés puede afectar a ésta incrementando los niveles plasmáticos de cortisol y de β -endorfinas, que a su vez podrían afectar la liberación de la testosterona, lo que podría estar asociado a un efecto supresor de la conducta sexual masculina (Frajese y cols., 1990; Retana-Márquez y cols., 2003).

La conducta sexual en los machos es sensible aún a los estresores agudos; ejerciendo diferentes efectos dependiendo de las características de cada estresor (Bonilla y cols., 2005).

En el caso de la rata macho, el estrés agudo provocado por pinchamiento en la cola o choques eléctricos en la piel, ejercen un efecto facilitador inmediato en el componente motivacional de la conducta sexual, es decir, se acortan las latencias de monta e intromisión, así como el intervalo inter-intromisión (Larsson, 1963; Barfield y Sachs, 1968).

Por otra parte, se ha observado un efecto negativo en la motivación de la conducta sexual masculina con estrés provocado por la inmovilización, incrementando las latencias de monta e intromisión, así como disminuyendo la frecuencia eyaculatoria (Menéndez-Patterson y cols., 1978).

Retana-Márquez y cols. (1996) encontraron que los estresores que tienen mayor efecto sobre la conducta sexual de la rata macho son los choques eléctricos y la inmersión en agua fría, aplicados tanto de forma aguda como crónica en ratas machos sexualmente expertas. Estos estresores incrementan las latencias de monta, de intromisión, y de eyaculación, así como el número de montas; pero disminuyen el *hit rate* [índice de intromisión, es decir, la cuantificación indirecta del potencial eréctil del macho (Manzo y cols., 1995)] y la frecuencia eyaculatoria (Retana-Márquez y cols., 1996).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estrés es uno de los principales problemas de salud pública que en la época actual afecta drásticamente el estilo de vida moderna. La exposición de los organismos al estrés, tanto en forma aguda como crónica, altera toda una serie de procesos conductuales, neurales, endocrinos y sensoriales, además de afectar también aspectos emocionales y cognoscitivos tales como la memoria de trabajo.

Se ha descrito que el estrés afecta de manera muy importante la conducta sexual de los individuos y que sus efectos varían dependiendo del tipo de estresor y su temporalidad. La conducta sexual, además de ser una conducta motivada de gran importancia para la conservación de las especies, es un potente reforzador que puede favorecer la adquisición y mantenimiento de la memoria de trabajo. Es de interés para las neurociencias cognoscitivas el estudio acerca del efecto que tiene el estrés agudo sobre los procesos conductuales y cognoscitivos para de esta manera colaborar en el entendimiento de la fisiología del estrés. Por lo tanto, en este trabajo se pretende determinar el efecto del estrés agudo sobre la memoria de trabajo visoespacial en ratas machos sexualmente motivadas.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar el efecto del estrés agudo sobre la memoria de trabajo visoespacial en ratas machos sexualmente motivadas.

4.2. Objetivos específicos

- 1) Caracterizar la ejecución de ratas machos sexualmente motivadas en una tarea de memoria de trabajo posterior al estrés agudo.
- 2) Evaluar la motivación sexual de ratas machos durante la tarea de memoria de trabajo posterior al estrés agudo

5. HIPÓTESIS

5.1. Hipótesis general

El estrés agudo modificará la ejecución de la tarea de memoria de trabajo espacial en ratas machos sexualmente motivadas.

5.2. Hipótesis específicas

- 1) El estrés agudo mejorará la ejecución de la tarea de memoria de trabajo espacial en ratas machos sexualmente motivadas, manifestándose como un incremento en el número de aciertos.
- 2) El estrés agudo disminuirá la motivación sexual de ratas machos durante la ejecución de la tarea de memoria de trabajo, manifestándose como un incremento en la latencia de inicio.

6. METODOLOGÍA

6.1. Sujetos

Se utilizaron 32 ratas machos adultos de la cepa Wistar, sexualmente expertas, con una edad promedio de 90-120 días y un peso de 280-380 grs., del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara. Estas fueron destetadas el día 22 posterior a su nacimiento y se hospedaron en cajas de acrílico transparente bajo un ciclo invertido de luz-oscuridad (12 horas luz/ 12 horas oscuridad), con una temperatura de 20-25° C aproximadamente, con agua y comida *ad-libitum*.

Se utilizaron también ratas hembra de la misma cepa y edad que fueron tratadas con benzoato de estradiol (0.5 µg) cada tercer día con el fin de mantenerlas receptivas al momento de la interacción sexual requerida con un macho.

6.2. Pruebas de interacción sexual

Los machos fueron sometidos a pruebas de interacción sexual con hembras receptivas y se consideraron sexualmente expertos cuando al menos en tres series copulatorias eyacularon antes de 30 minutos. Para tales pruebas los machos se colocaron en cajas de acrílico con una cama de aserrín y después de 5 minutos de adaptación, se introdujo una hembra receptiva y se les permitió tener interacción sexual hasta que el macho alcanzó la eyaculación. El registro se dio por terminado si en 15 minutos (tomando como inicio cuando se coloca a

la hembra dentro de la caja, el macho no ejecutó una intromisión o si a los 30 minutos después de haber realizado la primera intromisión no consiguió la eyaculación.

6.3. Evaluación conductual

6.3.1. Paradigma del laberinto en T

Para evaluar la memoria de trabajo se utilizó un laberinto T, hecho de madera. Este consta de un corredor principal cuyo largo es de 52 cm, unido uno de sus extremos a un compartimiento inicial cerrado por una puerta manualmente removible (forma de guillotina). Este compartimiento es una caja cuadrada con dimensiones de 21 cm por 21 cm, y en el otro extremo del corredor, se ensambla a otro corredor que constituye los dos brazos laterales. Cada brazo tiene una longitud de 45 cm. La altura de las paredes de los corredores es de 10.5 cm. Al final de cada brazo se encuentran dos compartimientos o cajas meta, del mismo tamaño que el inicial, los cuales permanecieron cerrados con puertas de madera removibles. Todo el interior del laberinto incluyendo las paredes de los compartimientos es de color café claro (véase figura 9). Durante las pruebas de memoria de trabajo, se colocaron dos hembras receptivas, una en cada caja meta de los brazos del laberinto, con el fin de que el macho busque el acercamiento a cualquiera de ellas, dependiendo del paradigma experimental.

Además, todos los artefactos que fueron necesarios durante el registro (cámara de video para el registro visual de la evaluación conductual, computadora con la cual se registraba, el laberinto en T, recipiente de alcohol y torundas de algodón para limpiar el laberinto entre cada prueba) se colocaron siempre en el mismo lugar y posición, con la finalidad de que sirvieran como

señales espaciales en el cuarto de registro, para que la rata asociara la obtención de la recompensa (una intromisión) con las señales externas al laberinto.

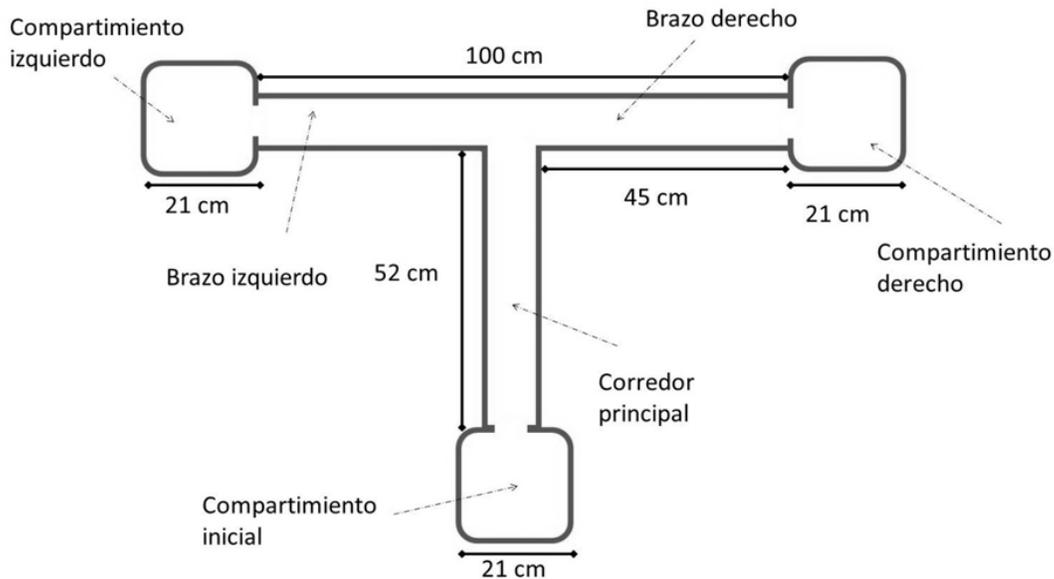


Figura 9. Esquema del laberinto en T, herramienta utilizada en este modelo experimental.

Un día antes del registro se expusieron a los animales a un periodo único de habituación al laberinto por 20 minutos, permitiendo que el animal explorara todo el laberinto moviéndose libremente, adaptándose al medio y condiciones del cuarto de registro, el cual se mantuvo semi-iluminado a temperatura de 20-25 °C.

Cada rata macho fue sometida a un paradigma de aprendizaje durante 4 días de registro conductual y un quinto día experimental, todos alternados cada cuatro días. Los días 1 y 2 del registro se consideraron la *fase de adquisición* del aprendizaje, mientras que los días 3 y 4 se consideraron la *fase de mantenimiento* del aprendizaje. A su vez, cada día de registro experimental, implicó 4 series copulatorias, cada una inició con la inducción al estado

motivado, una intromisión con una hembra receptiva en una caja de interacción sexual, seguido de varias pruebas. Cada prueba consistió a su vez de dos ensayos, un ensayo muestra forzado (se denomina forzado, ya que uno de los brazos permanecieron cerrados de forma semi-aleatoria) y un ensayo prueba (tarea de alternancia a la muestra forzada). El ensayo muestra consistió en dejar salir a la rata de la caja de inicio del laberinto T y se le permitió que recorriera el laberinto siendo forzado a entrar en el brazo que estaba abierto, una vez que la rata entraba al brazo, se le abría la puerta de la caja meta donde se encontraba una hembra receptiva y se le permitía que tuviera una intromisión (obtención del refuerzo). Posterior a ello se regresaba el macho a la caja de inicio, después de lo cual había un retraso de 10 segundos e inmediatamente después se abría la puerta de la caja de inicio para que recorriera otra vez el laberinto, en lo que se consideraba el ensayo prueba, pero ahora con ambos brazos abiertos para que seleccionara a que brazo se iba a dirigir. Después de cada prueba tuvo lugar un intervalo interprueba de 15 segundos.

En este paradigma el animal debía aprender que la hembra disponible siempre se encontraba en el brazo opuesto al que visitó en la fase de muestra (aunque hay hembras receptivas en el extremo de ambos brazos). Si el animal entraba al mismo brazo que en el ensayo de muestra, se consideraba como error (no se abría la puerta y no tenía acceso a la hembra receptiva); por el contrario, si entraba al brazo opuesto al que visitó en la fase de muestra se consideraba como acierto (y se le permitía llevar a cabo una intromisión) (véase figura 10).

En este paradigma, el número de pruebas por día continúa indefinidamente hasta que la rata macho logre eyacular, con lo cual finaliza una serie copulatoria. Se otorgó un periodo interserie de mínimo 30 minutos, seguido del cual comenzó una nueva serie, hasta completar 4 series copulatorias en un sólo día. Entre la tercera y la cuarta serie, el periodo interserie se extendió a 60

minutos, con el fin de lograr la recuperación completa de la rata macho y éste fuera capaz de manifestar otra vez motivación sexual para realizar la tarea (véase figura 11).

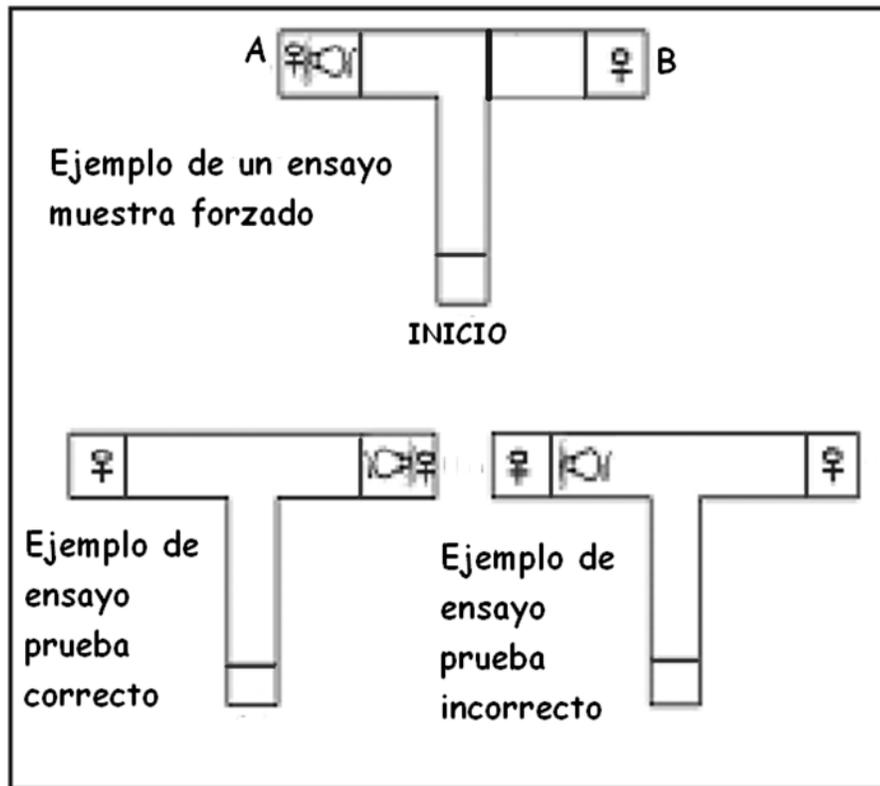


Figura 10. Esquema representativo de una prueba de aprendizaje. En el ensayo muestra forzado la rata entra al brazo que se encuentra abierto y obtiene la recompensa (intromisión con una hembra receptiva). Durante el ensayo prueba ambos brazos permanecen abiertos, se considera ensayo prueba correcto cuando el macho selecciona el brazo opuesto al ensayo muestra, por otro lado, se considera ensayo prueba incorrecto cuando selecciona el mismo brazo que el del ensayo muestra.

Al concluir los 4 días de entrenamiento, los machos fueron clasificados en tres grupos dependiendo del porcentaje de aciertos obtenidos a través de los días: buenos ejecutantes, malos ejecutantes y ejecutantes neutros. Para este trabajo sólo se consideraron los grupos de mala y buena ejecución, con una “n” de 20 y 12 para cada uno, respectivamente.

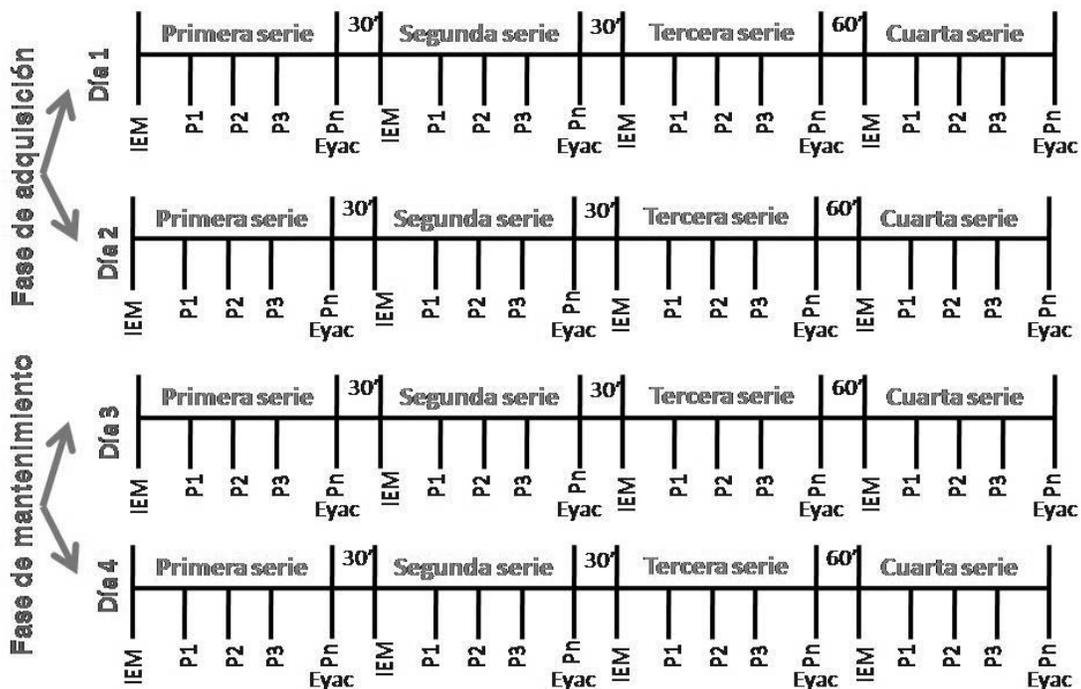


Figura 11. Esquema de las sesiones de entrenamiento: cuatro series copulatorias diarias durante cuatro días de registro alternados cada cuatro días. Los días 1 y 2 se consideran fase de adquisición, mientras que los días 3 y 4 la fase de mantenimiento. Una serie consiste en una inducción al estado Motivado (IEM, una intromisión con una hembra receptiva en una caja de interacción sexual) seguido de un número variable de pruebas en el laberinto (P1, P2, P3.....Pn) hasta que la rata macho consiguiera eyacular (eyac). Después de la eyaculación, se permitió un periodo interserie de 30 minutos; entre la tercera y cuarta serie el periodo interserie fue de 60 minutos.

Se consideraron como buenos ejecutantes a aquellos machos que durante la fase de adquisición (días 1 y 2) no alcanzaron el 80% de aciertos en la mayoría de las 8 series copulatorias pero durante la fase de mantenimiento (días 3 y 4) fueron capaces de alcanzar al menos durante 3 series copulatorias el 100% de aciertos.

Mientras que los malos ejecutantes fueron aquellos machos que durante la fase de adquisición del aprendizaje (días 1 y 2) no alcanzaron el 80% de aciertos en la mayoría de las 8 series copulatorias y durante la fase de

mantenimiento (días 3 y 4) continuaron con menos del 80% de aciertos en las 8 series copulatorias. También se consideraron malos ejecutantes a aquellos que no consiguieron sostener 100% de aciertos durante 3 series consecutivas en la fase de mantenimiento del aprendizaje. Todos los sujetos restantes que no cumplieron con los criterios establecidos, constituyeron el grupo de ejecución regular o neutra y no fueron considerados para este análisis.

Tanto buenos como malos ejecutantes fueron a su vez divididos en dos sub grupos, y al día 5 fueron sometidos nuevamente a la tarea de memoria de trabajo. Unos fueron estresados en un paradigma de inmersión en agua fría (6 buenos ejecutantes y 10 machos malos ejecutantes) mientras que otros no fueron estresados (6 buenos y 10 malos ejecutantes) antes de iniciar la prueba en el laberinto T.

6.3.2. Paradigma del estrés por inmersión en agua fría

En este paradigma de inmersión en agua fría se utilizó un recipiente blanco de plástico como contenedor de agua, el cual tiene forma prismática, cuyas medidas son 22 cm de base, 37 cm de altura y 16 cm de ancho. El agua se niveló a los 20 cm de altura, con un total de 8.5 L, que fue la cantidad de agua necesaria para cubrir a la rata hasta el cuello, dejando la cabeza afuera (véase figura 12).

El paradigma consiste en colocar a la rata en el recipiente con agua fría (de 17-19°C) durante 15 minutos. Posteriormente se permite un periodo de descanso a la rata por 20 minutos en una caja individual para que finalmente ejecute una serie copulatoria en el laberinto T tal como se describió anteriormente. Los sujetos del grupo de no estrés ejecutaron la misma serie copulatoria sin pasar previamente por el estrés.

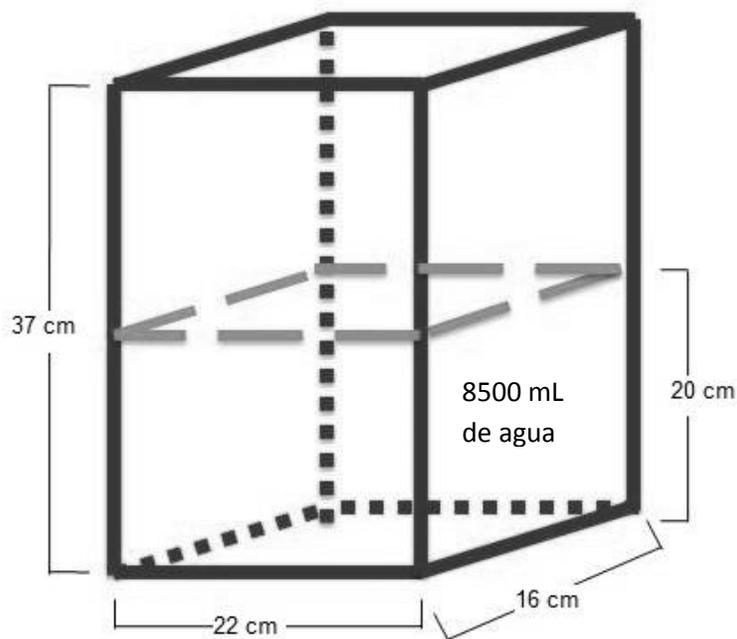


Figura 12. Esquema del recipiente empleado en el paradigma del estrés por inmersión en agua fría. La línea más tenue y punteada representa el nivel del agua.

6.4. Registro conductual

Se utilizó el programa computacional SexyMater para el registro de conductas motivadas (Guevara y cols., 2012), el cual es un programa computacional que funciona en cualquier computadora compatible con PC. Al ejecutarse el programa, el usuario debe elegir entre 4 opciones (Conducta sexual masculina, conducta sexual femenina, conducta maternal y otras conductas), para este trabajo se seleccionaba la opción de conducta sexual masculina. Al iniciar la tarea, aparece una pantalla en donde se muestra un cronómetro y 10 botones sensibles al tacto (véase figura 13). Al oprimir cada botón, ya sea con un click o con el dedo en el caso de computadoras touch, se incrementa en uno su contador correspondiente. Durante la ejecución de la tarea del laberinto en T se

utilizaron los botones 4, 5 y 6 (conductas extras), así como el 8 (intromisión). Se contabilizó la latencia de inicio con el botón 6, mientras que con los botones 4 y 5 se contabilizaron el número de aciertos y errores respectivamente. El 8 se utilizó cada vez que el macho presentaba una intromisión dentro del compartimiento con una hembra receptiva. Una vez terminada la tarea, se eligió el botón 0, con lo que el programa se dio por terminado.



Figura 13. Pantalla principal del programa SexyMater durante su ejecución con la opción conducta sexual masculina.

6.5. Variables

6.5.1. Dependientes

- 1) Número de aciertos: número de veces que entra al brazo correcto durante los ensayos prueba.
- 2) Latencia de inicio: tiempo que transcurre desde el momento que se coloca a la rata en la caja de inicio hasta que sale de ese compartimiento.

6.5.2. Independientes

- 1) Grupos: Estrés y No estrés.
- 2) Días de registro: Día 1, Día 4 y Día 5.

6.6. Análisis estadístico

Para evaluar el efecto del estrés sobre la memoria de trabajo, se utilizó el diseño experimental de parcelas divididas, tipo p.q (2x2), uno para buenos y otro para malos ejecutantes, se llevó a cabo una t de Student para grupos correlacionados e independientes, utilizando para el análisis el porcentaje de aciertos (véase figura 14). Mientras que para evaluar el efecto del estrés sobre la motivación sexual, se utilizó el diseño experimental de parcelas divididas (diseño mixto) tipo p.q (2 x 3); uno para buenos y otro para malos ejecutantes, se llevó a cabo una ANDEVA seguida de una prueba de Duncan (para el análisis a lo largo de los días), así como una t de Student para grupos independientes (para el análisis entre grupos por cada día), utilizando para el análisis la latencia de inicio en segundos (véase figura 15). Se empleó el programa computacional ESTADIS

1.2.1. (Programa computacional creado por el Dr. Daniel Zarabozo, del Instituto de Neurociencias, Universidad de Guadalajara).

	Día 4	Día 5
Grupo estrés		
Grupo no estrés		

	Día 4	Día 5
Grupo estrés		
Grupo no estrés		

BUENOS EJECUTANTES

MALOS EJECUTANTES

Figura 14. Diseños de análisis de datos mixto de dos factores (grupos x condiciones), analizado mediante una t de Student para grupos correlacionados e independientes, utilizado en el análisis de la latencia de inicio.

	Día 1	Día 4	Día 5
Grupo estrés			
Grupo no estrés			

	Día 1	Día 4	Día 5
Grupo estrés			
Grupo no estrés			

BUENOS EJECUTANTES

MALOS EJECUTANTES

Figura 15. Diseños de análisis de datos ANDEVA mixto de dos factores (grupos x condiciones), seguido de una t de Student para grupos correlacionados e independientes, utilizado en el análisis de la latencia de inicio.

7. RESULTADOS

Se registraron en total 50 ratas machos. De acuerdo con lo descrito en la metodología, se ratas macho se clasificaron en buenas ejecutantes (n=12) (véase figura 16) y malas ejecutantes (n=20) (véase figura 17); el resto de las ratas (n=18) no fueron consideradas dentro de este análisis.

Los buenos ejecutantes presentaron un mayor porcentaje de aciertos durante la fase de mantenimiento (día 4; 81.162% \pm 7.784) con respecto a la fase de adquisición (día 1; 68.465% \pm 6.562) ($t=-2.75$; $p=0.019$) (véase figura 18). Mientras que los malos ejecutantes no presentaron diferencias significativas entre estas dos fases (día 1, 62.771% \pm 4.026; día 4, 65.158% \pm 5.798) (véase figura 19).

Posterior a esta clasificación estos grupos se subdividieron en cuatro, dos que pasaron por estrés por inmersión en agua fría antes de ejecutar la serie en el laberinto durante el día 5 (buenos ejecutantes estresados BEE, n=6; y malos ejecutantes estresados MEE, n=10) y otros dos que realizaron la serie del día 5 sin pasar por el estrés previo (buenos ejecutantes no estresados BENE, n=6; y malos ejecutantes no estresados MENE, n=10).

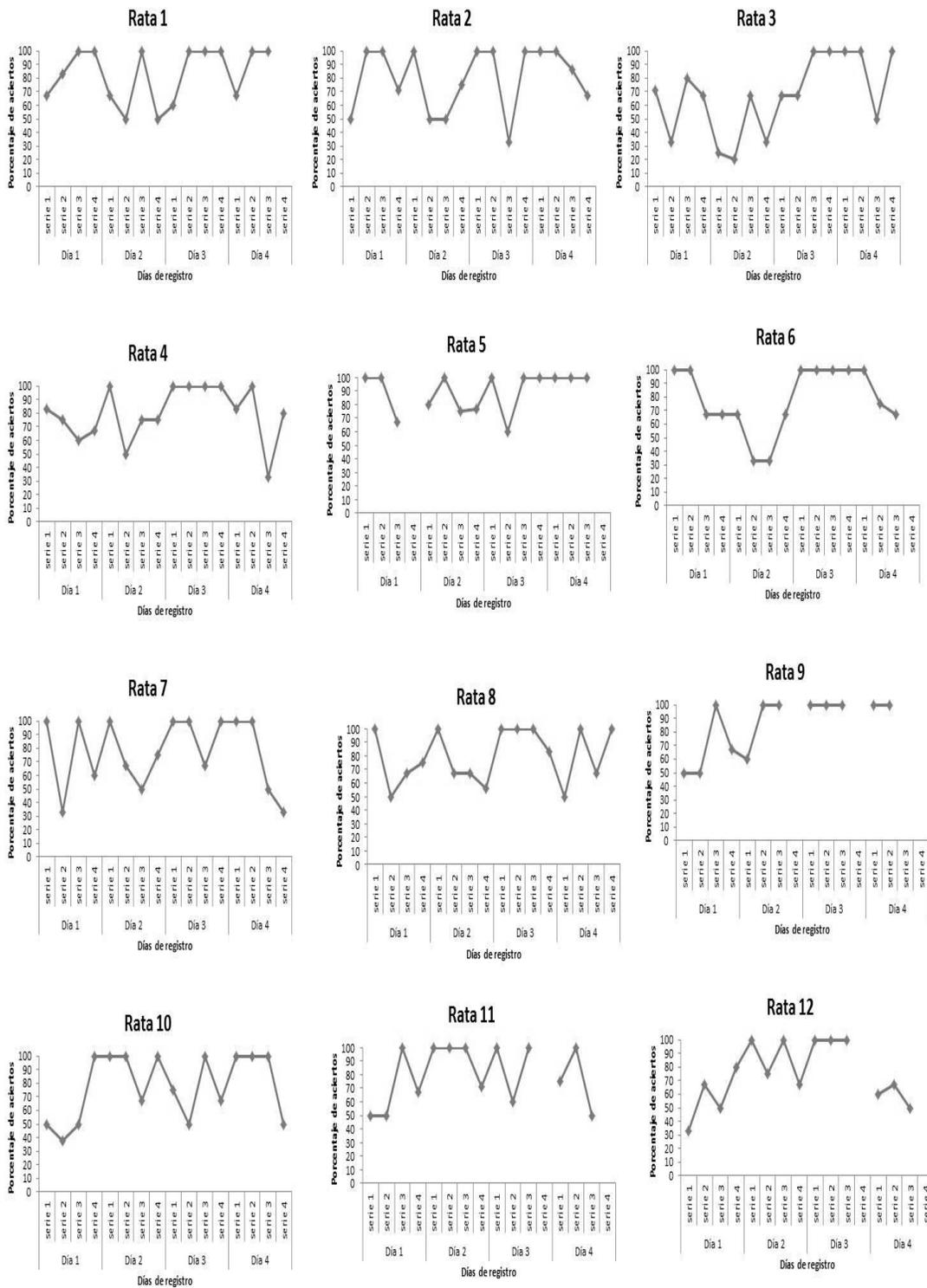


Figura 16. Porcentajes de aciertos obtenidos por serie de los buenos ejecutantes, cada gráfica representa a una rata (n=12).

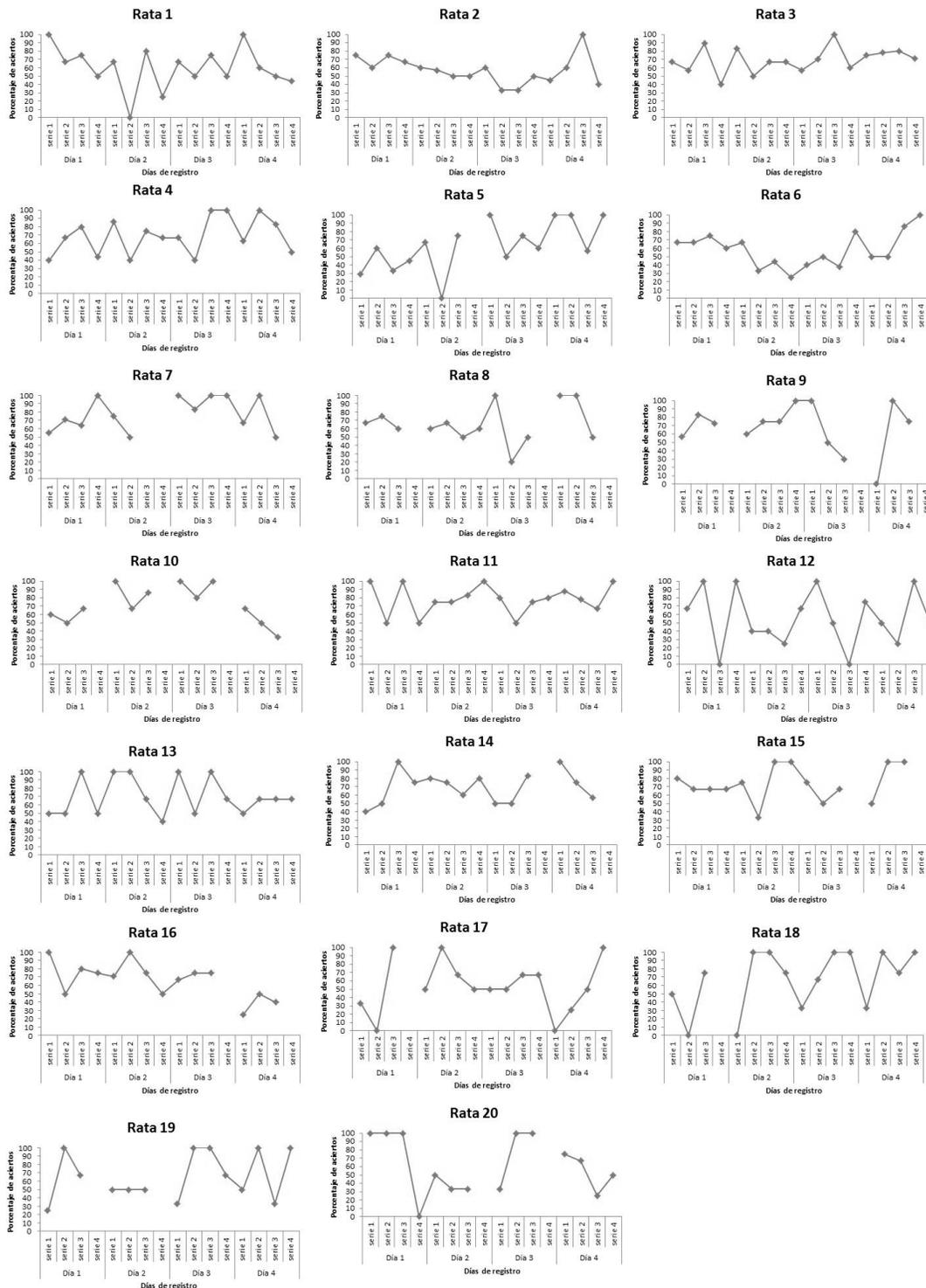


Figura 17. Porcentajes de aciertos obtenidos por serie de los malos ejecutantes, cada gráfica representa a una rata (n=20).

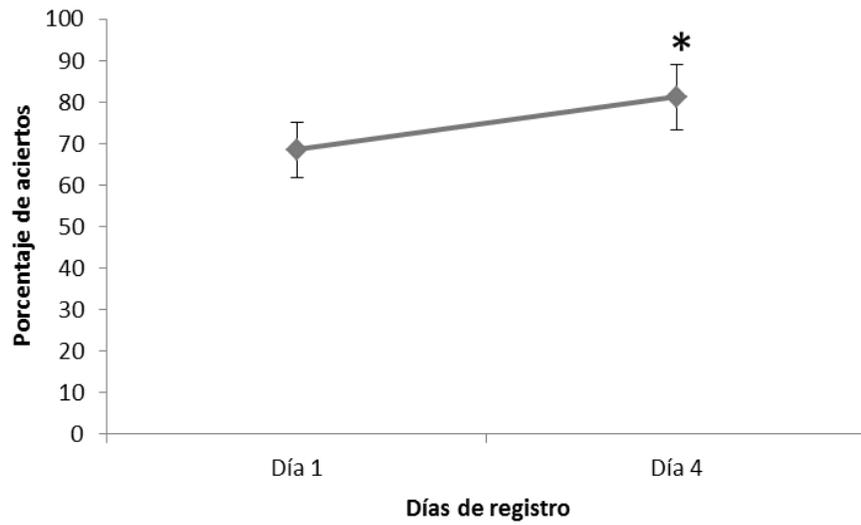


Figura 18. Media \pm 2 ES del porcentaje de aciertos durante la condición prueba de las sesiones de adquisición (día 1) y de mantenimiento (día 4) en ratas con buena ejecución (n=12)
 *p<0.01 significativamente mayor con respecto a día 1

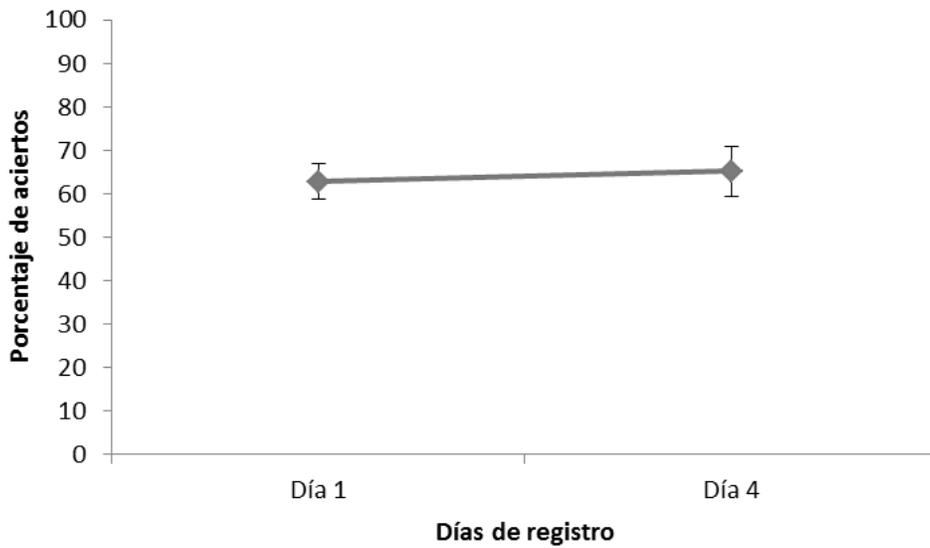


Figura 19. Media \pm 2 ES del porcentaje de aciertos durante la condición prueba de las sesiones de adquisición (día 1) y de mantenimiento (día 4) en ratas con mala ejecución (n=20)

7.1. Efecto del estrés sobre la memoria de trabajo

Para evaluar el efecto del estrés sobre la memoria de trabajo se consideró el número de aciertos (en porcentaje) obtenidos el día 4 (como representante de la fase de mantenimiento de la memoria de trabajo) y el día 5 (fase experimental, ya sea estrés o no estrés).

7.1.1. Comparación entre días de registro (Día 4 y Día 5)

BEE: no se presentaron cambios significativos entre la fase de estrés (día 5; $89.528\% \pm 10.022$) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4; $86.528\% \pm 7.024$) (véase figura 20a).

BENE: no se presentaron diferencias significativas entre la fase de no estrés (día 5; $85.833\% \pm 20.07$) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4; $75.783\% \pm 13.088$) (véase figura 20b).

MEE: presentó un mayor porcentaje de aciertos en la fase de estrés (día 5; $93.61\% \pm 6.628$) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4; $68.62\% \pm 6.402$) ($t = -6.08$; $p = 0.0002$) (véase figura 20c).

MENE: presentó un mayor porcentaje de aciertos en la fase de no estrés (día 5; $74.7\% \pm 8.468$) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4; $65.2\% \pm 7.774$) ($t = -2.34$; $p = 0.0442$) (véase figura 20d).

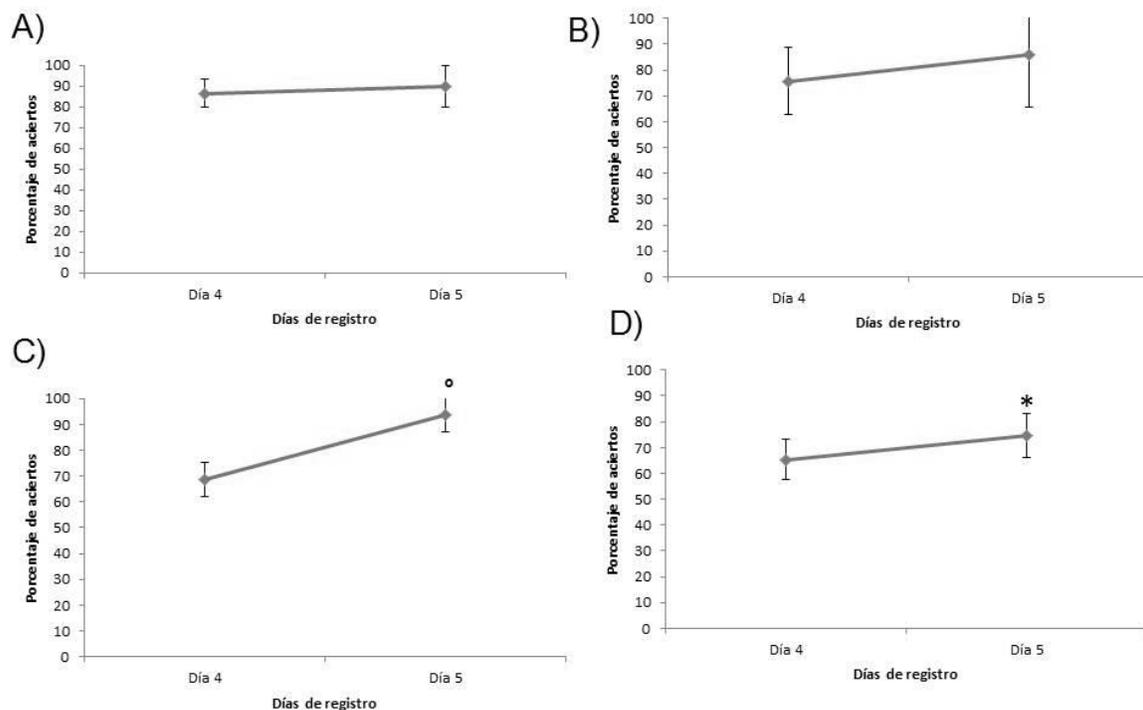


Figura 20. Media \pm 2 ES del porcentaje de aciertos durante la condición prueba de las sesiones de mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en A) ratas con buena ejecución estresadas (n=6); B) ratas con buena ejecución no estresadas (n=6); C) ratas con mala ejecución estresadas (n=10); y ratas con mala ejecución no estresadas (n=10)
 *p<0.05 día 5 significativamente mayor respecto a día 4.
 °p<0.01 día 5 significativamente mayor respecto a día 4.

7.1.2. Comparación entre grupos (estrés y no estrés)

Buenos ejecutantes: tanto en la fase de mantenimiento como en la fase experimental, no se presentaron diferencias significativas entre estos grupos (BEE vs BENE) (véase figura 21).

Malos ejecutantes: en la fase de mantenimiento (día 4) no se encontraron diferencias entre grupos, mientras que en la fase experimental (día 5), el grupo MEE (93.61% \pm 6.628) mostró un mayor porcentaje de aciertos con respecto al grupo MENE (78.03% \pm 9.612) (t = 5.56; p<0.01) (véase figura 22).

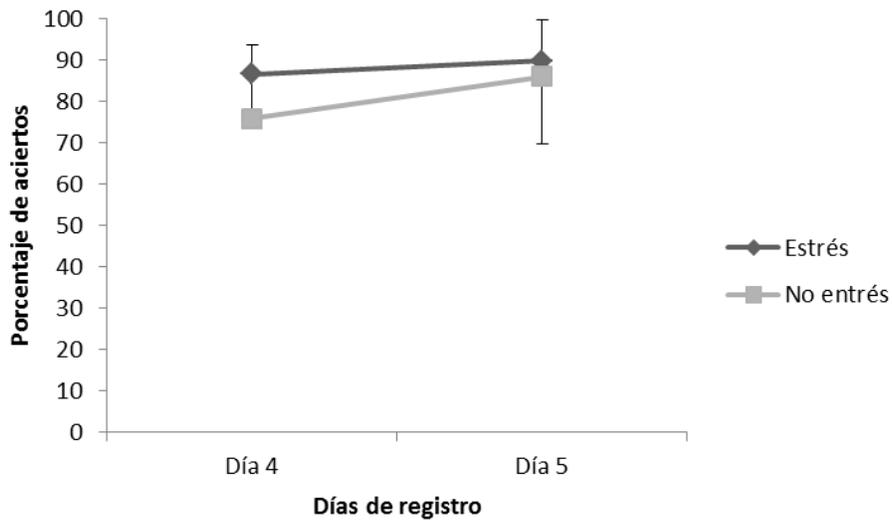


Figura 21. Media \pm 2 ES del porcentaje de aciertos durante la condición prueba de las sesiones de mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en ratas buenas ejecutantes estresadas y no estresadas.

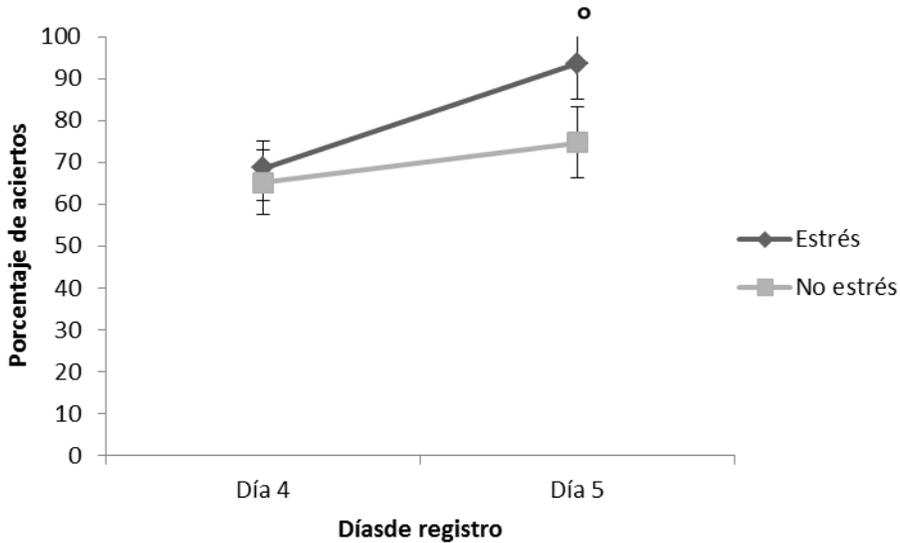


Figura 22. Media \pm 2 ES del porcentaje de aciertos durante la condición prueba de las sesiones de mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en ratas malas ejecutantes estresadas y no estresadas.

$^{\circ}p < 0.01$ significativamente mayor respecto a grupo no estrés

Estresados: en la fase de mantenimiento, el grupo BEE (75.783% \pm 13.088) mostró un mayor porcentaje de aciertos con respecto al grupo MEE (68.62% \pm

6.402) ($t=3.61$; $p=0.0028$). Mientras que en la fase de estrés (día 5) no se presentaron diferencias entre estos grupos (véase figura 23).

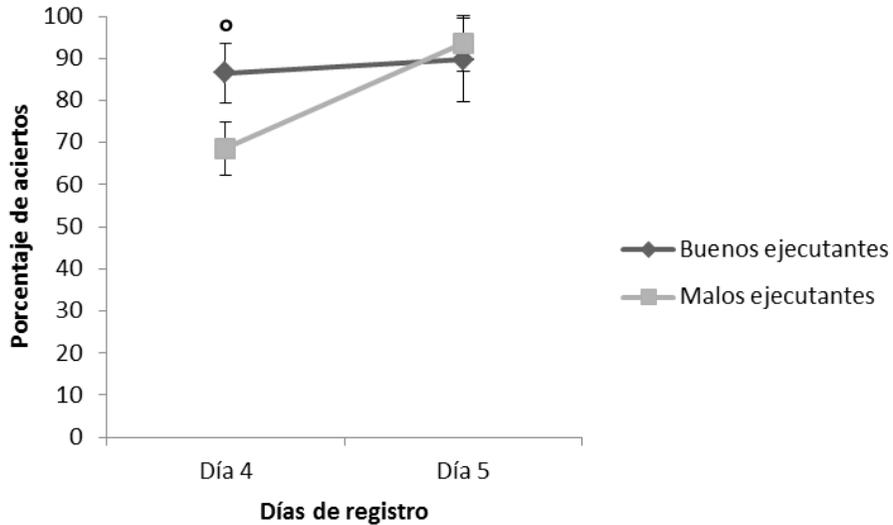


Figura 23. Media \pm 2 ES del porcentaje de aciertos durante la condición prueba de las sesiones de mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en ratas buenas ejecutantes estresadas ($n=6$) y malas ejecutantes estresadas ($n=10$).
 $^{\circ}p<0.01$ significativamente mayor respecto a malas ejecutantes

7.2. Efecto del estrés sobre la motivación sexual

Para evaluar el efecto del estrés sobre la motivación sexual durante la tarea de memoria de trabajo se consideró la latencia de inicio (en segundos) del día 1 (como representante de la fase de adquisición), día 4 (como representante de la fase de mantenimiento) y día 5 (fase experimental, ya sea estrés o no estrés). Se consideró que a mayor latencia de inicio, menor motivación sexual para la ejecución de la tarea de memoria de trabajo.

7.2.1. Comparación entre días (día 1, día 4 y día 5)

BEE: no se encontraron diferencias significativas en la latencia de inicio de la fase de adquisición (día 1; 7.295 seg \pm 3.654) respecto a la fase de mantenimiento (día 4; 14.835 seg \pm 13.028); mientras que fue menor en la fase de adquisición respecto a la fase estrés (día 5; 134.562 seg \pm 46.006) ($p < 0.01$), y en la fase de mantenimiento con respecto a la fase de estrés ($p < 0.01$) (véase figura 24a).

BENE: presentó una mayor latencia de inicio en la fase de adquisición (día 1; 24.16 seg \pm 13.21) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4; 7.863 seg \pm 5.07) ($p < 0.01$) y con respecto a la fase de no estrés (día 5; 10.505 seg \pm 7.976) ($p < 0.01$). No se encontraron diferencias significativas entre la fase de mantenimiento y la fase de no estrés (véase figura 24b).

MEE: no se encontraron diferencias significativas en la latencia de inicio de la fase de adquisición (día 1; 16.886 seg \pm 6.134) respecto a la fase de mantenimiento (día 4; 17.844 seg \pm 9.476); mientras que fue menor en la fase de adquisición con respecto a la fase de estrés (día 5; 132.056 seg \pm 30.554) ($p < 0.01$), y en la fase de mantenimiento respecto a la fase de estrés ($p < 0.01$) (véase figura 24c).

MENE: presentó una mayor latencia de inicio en la fase de adquisición (día 1; 39.726 seg \pm 21.93) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4; 17.181 seg \pm 8.898) ($p < 0.05$) y con respecto a la fase no estrés (día 5; 18.308 seg \pm 5.832) ($p < 0.05$). No existieron diferencias significativas entre la fase de mantenimiento con respecto a la fase de no estrés (véase figura 24d)

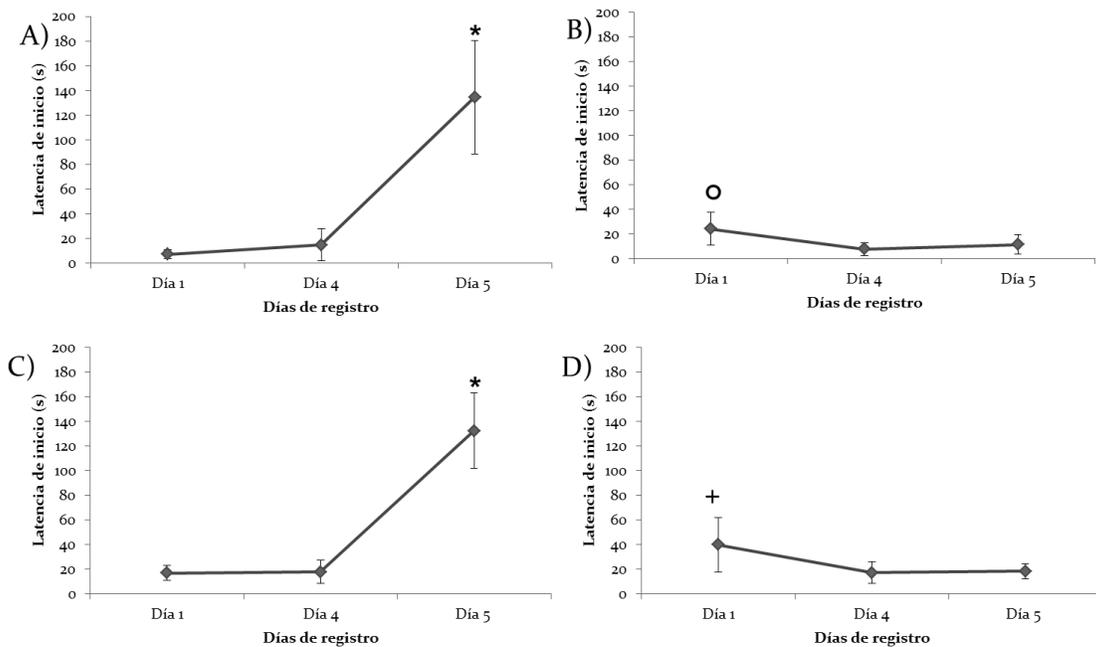


Figura 24. Media \pm 2 ES de la latencia de inicio en segundos durante la condición prueba de las sesiones de adquisición (día 1), mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en: A) ratas con buena ejecución estresadas (n=6); B) ratas con buena ejecución no estresadas (n=6); C) ratas con mala ejecución estresadas (n=10); y ratas con mala ejecución no estresadas (n=10)

* $p < 0.01$ día 5 significativamente mayor respecto a día 1 y 4.

° $p < 0.01$ día 1 significativamente mayor respecto a día 4 y 5.

+ $p < 0.05$ día 1 significativamente mayor respecto a día 4 y 5.

7.2.2. Comparación entre grupos (estrés y no estrés)

Buenos ejecutantes: tanto en la fase de adquisición (día 1) como en la fase de mantenimiento (día 4) no se presentaron diferencias significativas entre estos grupos (BEE y BENE), mientras que en la fase experimental (día 5), el grupo BEE (134.562 seg \pm 46.006) presentó una mayor latencia de inicio con respecto a la ejecución del grupo BENE (10.505 seg \pm 7.976) ($t = 5.31$; $p = 0.0026$) (véase figura 25).

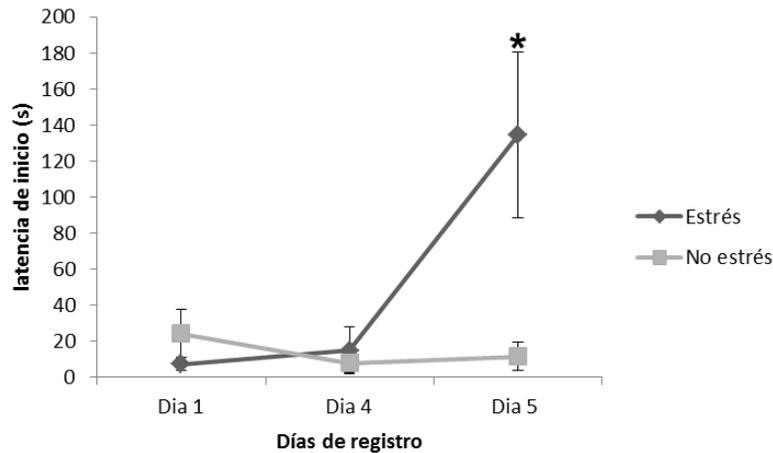


Figura 25. Media \pm 2 ES de la latencia de inicio en segundos (s) durante la condición prueba de las sesiones de adquisición (día 1), de mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en ratas buenas ejecutantes estresadas y no estresadas.
* $p < 0.01$ significativamente mayor respecto a grupo no estrés.

Malos ejecutantes: tanto en la fase de adquisición (día 1) como en la fase de mantenimiento (día 4) no se presentaron diferencias significativas entre estos grupos (MEE y MENE), mientras que en la fase experimental (día 5), el grupo MEE (132.056 seg \pm 30.554) presentó una mayor latencia de inicio en segundos con respecto a la ejecución del grupo MENE (18.308 seg \pm 5.832) ($t = 7.31$; $p < 0.01$) (véase figura 26).

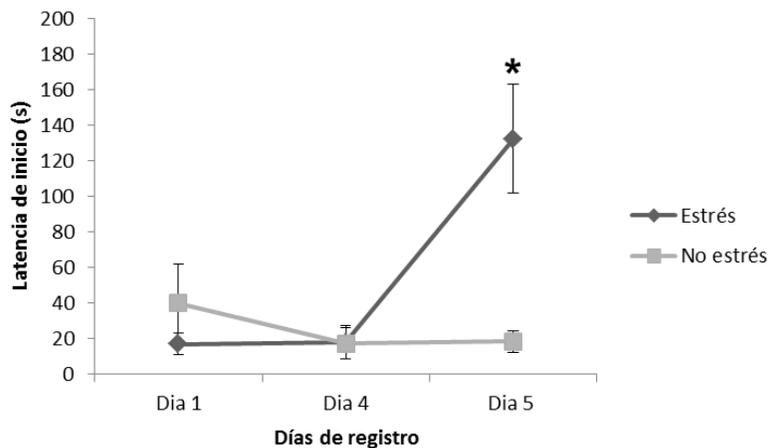


Figura 26. Media \pm 2 ES de la latencia de inicio en segundos (s) durante la condición prueba de las sesiones de adquisición (día 1), de mantenimiento (día 4) y experimental (día 5) en ratas malas ejecutantes estresadas y no estresadas.
* $p < 0.01$ significativamente mayor respecto a grupo no estrés.

8. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que el estrés agudo por inmersión en agua fría (IAF) mejoró la memoria de trabajo en una tarea sexualmente motivada y que además disminuyó la motivación sexual de ratas macho.

La memoria de trabajo es un sistema de capacidad limitada que permite el almacenamiento temporal y manipulación de la información necesaria para realizar tareas complejas (Baddeley, 2000). El paradigma utilizado en esta investigación (tarea de no igualdad a la muestra forzada en un laberinto T) permitió evaluar la memoria de trabajo en ratas sexualmente motivadas ya que en la fase de prueba (condición en la cual se manifiesta la memoria de trabajo) la rata debe ser capaz de “recordar” el brazo que visitó en la primera fase de muestra a fin de entrar al brazo opuesto durante la prueba y obtener la recompensa (una intromisión) (Hernández-González y cols., 2012; Almanza-Sepúlveda y cols., 2010).

Los datos conductuales reportados en este y otros trabajos previos (Granon y Vidal, 1994; Granon y Poucet, 2000; Gisquet-Verrier y Delatour, 2006; Almanza-Sepúlveda y cols., 2010; Hernández-González y cols., 2012), otorgan evidencia clara de que la rata es capaz de realizar tareas que involucren memoria de trabajo y que la conducta sexual es un eficaz reforzador para inducir la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria.

En la tarea utilizada (no igualdad a la muestra forzada), se encontró que los buenos ejecutantes presentaron un mayor porcentaje de aciertos durante la fase de mantenimiento (día 4) con respecto a la fase de adquisición (día 1), indicando con ello que los buenos ejecutantes presentaron una eficiente memoria de trabajo desde las sesiones iniciales. Estos resultados coinciden con lo reportado por Hernández-González y cols., (2012) quienes, empleando el

mismo paradigma utilizado en este estudio, reportaron un incremento en el número de aciertos a través de los días en los buenos ejecutantes, lo cual se asoció con un mayor grado de sincronización electroencefalográfica entre la corteza prefrontal medial (CPFm) prelímbica derecha e izquierda.

Se ha propuesto que para ejecutar tareas de memoria de trabajo espacial se requiere la actividad coordinada de diversas estructuras cerebrales. La corteza prefrontal es parte crucial del circuito neuronal implicado en este tipo de memoria (Sullivan y Brake, 2003), y por medio de registros con tetrodos simultáneos se ha mostrado que tanto en la CPFm como en el hipocampo aumentan selectivamente los disparos simultáneos durante las conductas que reclutan memoria de trabajo espacial, permitiendo la integración de la información espacial hipocámpica dentro de una amplia red neuronal. Dado lo anterior, se ha sugerido que la corteza prefrontal debe integrar información codificada en el hipocampo concerniente a la ruta y reglas de la tarea, a fin de dirigir la conducta apropiadamente (Jones y Wilson, 2005).

8.1. Efecto del estrés sobre la memoria de trabajo

En la hipótesis planteada en el presente estudio se sugirió que el estrés agudo facilitaría la ejecución de la tarea de memoria de trabajo en ratas machos sexualmente motivadas, para ello se comparó la fase de mantenimiento (día 4, es decir, la fase en la que se ejecutan los procesos de memoria de trabajo), con respecto a la fase experimental (día 5, estrés o no estrés). Se observó que los buenos ejecutantes (tanto estresados como no estresados) no presentaron cambios significativos en el número de respuestas correctas entre estas fases. De igual manera, en la comparación entre grupos no se observaron diferencias significativas entre BEE y BENE en la fase experimental; lo cual podría sugerir que, una vez que las ratas machos alcanzan una buena ejecución en la tarea de

memoria de trabajo, ésta no se ve afectada por el estrés agudo inducido por IAF.

Este no efecto del estrés sobre la memoria de trabajo coincide con lo reportado por Barsegyan y cols., (2010), quienes demostraron que en ratas macho entrenadas hasta consolidación en una tarea de memoria de trabajo con alternancia a la muestra en un laberinto T (utilizando comida como reforzador), la administración unilateral de glucocorticoides en la CPFm izquierda no afectó la adecuada ejecución de la memoria de trabajo en el laberinto en T.

Contrario al no efecto del estrés observado en los buenos ejecutantes, se encontró que los malos ejecutantes (tanto estresados como no estresados) presentaron un mayor porcentaje de aciertos en la fase experimental (día 5) con respecto a la fase de mantenimiento (día 4). Estos resultados darían evidencia, entonces, de que el efecto facilitador sobre la memoria de trabajo resulta de la experiencia (repetición de la tarea) en el grupo MENE.

Estos resultados son consistentes con lo reportado por Sánchez-Santed y cols. (1997) quienes evaluaron la ejecución de una tarea de memoria de trabajo en ratas y su asociación con la funcionalidad de la CPF. Los autores reportaron un aumento en el porcentaje de aciertos a lo largo del entrenamiento, debido a la repetición, lo cual asociaron con procesos plásticos mediados por receptores NMDA. Estos receptores tienen un papel primordial en la transmisión glutamatérgica (glutamato, neurotransmisor excitador por excelencia), que controla la excitación en la CPF, estructura crucial para la ejecución de la memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1996).

Sin embargo, en el caso de los MEE este incremento también podría relacionarse al efecto del estrés agudo por inmersión en agua fría (IAF). Esto concuerda con un trabajo realizado por Yuen y cols., (2009); en el cual evaluaron a ratas machos adultas, con la finalidad de determinar el efecto del

estrés agudo sobre la memoria de trabajo. Utilizaron el estrés por nado forzado (20 minutos) y por plataforma elevada. Midieron la memoria de trabajo con el porcentaje de aciertos en un laberinto en T (con recompensa de comida). Estos autores encontraron que las ratas presentaban un aumento en el porcentaje de aciertos posterior al estrés agudo, tanto por nado forzado como por plataforma elevada.

Otro estudio que apoya el efecto benéfico del estrés agudo sobre la memoria de trabajo es el reportado por Yuen y cols. (2011). Tales autores evaluaron a ratas machos adultas en el modelo de estrés por nado forzado (20 minutos), y posteriormente midieron la memoria de trabajo en un laberinto en T (con comida como reforzador). Se encontró que las ratas estresadas presentaron un aumento en el porcentaje de aciertos posterior al estrés agudo, resultados que fueron asociados por los autores con procesos plásticos mediados por NMDA, lo que podría mejorar la transmisión sináptica glutamatérgica.

En este contexto es importante resaltar que si bien los malos ejecutantes (tanto estresados como no estresados) presentaron un mayor porcentaje de aciertos en la fase experimental respecto a la fase de mantenimiento; en la comparación entre grupos, los MEE mostraron un mayor porcentaje de aciertos con respecto a los MENE, lo que pone de manifiesto que efectivamente, en el grupo de MEE el estrés agudo por IAF ejerció un efecto facilitador en la ejecución de la tarea que implica memoria de trabajo en ratas sexualmente motivadas.

Otro trabajo que apoya el efecto facilitador del estrés agudo sobre la memoria de trabajo, es el reportado por Sandi y cols., (1997), en el que administraron corticosterona a ratas entrenadas en un laberinto acuático (reforzador el descanso en plataforma); observaron que posterior a la administración de la hormona se disminuía el tiempo que tardaban las ratas en

encontrar la plataforma en el laberinto acuático, lo que se asoció con una mejor ejecución en la tarea y por ende mayor eficacia de la memoria de trabajo.

La sugerencia anterior es apoyada por el hecho de que en este trabajo, al comparar los BEE y MEE, evidentemente en la fase de mantenimiento fueron significativamente distintos, sin embargo, en la fase de estrés, ambos grupos mantuvieron el porcentaje de aciertos superior al 80%, es decir, que los buenos ejecutantes estresados (BEE) mantuvieron su correcta ejecución, mientras que los malos ejecutantes estresados (MEE) incrementaron su porcentaje de aciertos equiparándose a los BEE.

Se ha sugerido que el mecanismo mediante el cual el estrés agudo por IAF ejerce un efecto facilitador sobre los procesos que subyacen a la memoria de trabajo, podría ser un aumento en la transmisión sináptica glutamatérgica de células piramidales de la CPF mediada por las hormonas corticoides y que los efectos glutamatérgicos prefrontales son mediados por procesos plásticos mediados por receptores NMDA. Estos receptores tienen un papel primordial en la transmisión glutamatérgica que controla la excitación en la CPF, estructura crucial para la ejecución de la memoria de trabajo (Goldman-Rakic, 1996). Así, es probable que la mayor eficacia de memoria de trabajo resulte de la potenciación en la transmisión glutamatérgica en la CPFm mediada por las hormonas corticoides, como fue sugerido por otros autores (Sánchez-Santed y cols. 1997; Yuen y cols., 2009; 2011).

Contrario a lo encontrado en el presente estudio, en otros trabajos en roedores, se han reportado efectos deletéreos del estrés agudo sobre la memoria de trabajo (Arnsten y Goldman-Rakic, 1998; Butts y cols., 2011; Devilbiss, Jenison y Berridge, 2012). Se ha sugerido que estos efectos pueden estar mediados por la interacción de los glucocorticoides (corticosterona) con los mecanismos noradrenérgicos (aumento de receptores adrenérgicos) (Quervain y cols., 2009), ya que se ha reportado que cuando se administran antagonistas a

receptores adrenérgicos, se puede facilitar la ejecución de la memoria de trabajo (en tareas de retraso) (Roozendaal y cols., 1997).

Si bien, existen otros trabajos donde se ha mostrado que los glucocorticoides ejercen un efecto adverso sobre la memoria de trabajo, en esos paradigmas usaron comida como reforzador; sin embargo, en este estudio se utilizó conducta sexual. Se ha postulado que ante la conducta sexual hay participación de diversos sistemas de neurotransmisión y hormonales (Mani y cols., 1994), además de que existe una retroalimentación negativa entre el eje HPA (hipotálamo-pituitaria-adrenal, implicado en la respuesta del estrés) y el eje HPG (hipotálamo-pituitaria-gonadal, implicado en la motivación y ejecución de la conducta sexual), ejerciendo un efecto antagonista entre los glucocorticoides y las hormonas gonadales (como la testosterona) (Retana-Márquez y cols., 2003); dichos mecanismos podrían estar interactuando durante la ejecución del paradigma del laberinto en T con ratas machos sexualmente motivadas y por tanto podrían contribuir con la mejora de la memoria de trabajo posterior al estrés, observada en este estudio.

8.2. Efecto del estrés sobre la motivación sexual

Tradicionalmente, la motivación sexual de la rata macho se ha medido considerando los parámetros de latencia de monta, de intromisión y de eyaculación (Larsson, 1963; Barfield y Sachs, 1968; Menéndez-Patterson y cols., 1978; Retana-Márquez, Domínguez-Salazar y cols., 1996; Retana-Márquez, Bonilla-Jaime, y cols., 2003), o bien la latencia para salir de la caja de inicio y alcanzar la caja meta en el caso del recorrido en laberintos con reforzador sexual (Hernández-González et al., 2007; Paredes, 2009).

En este estudio, se empleó la latencia de inicio de salida como indicador de motivación sexual, ya que indica el tiempo que la rata macho utiliza para salir a recorrer al laberinto y alcanzar la caja meta. Asimismo, se planteó la hipótesis

de que el estrés agudo disminuiría la motivación sexual en las ratas machos durante la ejecución de la tarea de memoria de trabajo, y se observó que las ratas aumentaban su latencia de inicio posterior al estrés agudo por IAF, lo que confirmó la hipótesis planteada.

Al realizar la comparación entre los días, tanto el grupo BEE como el MEE presentaron un aumento significativo en la latencia de inicio de la fase experimental (día 5), comparada con la fase de adquisición (día 1) y de mantenimiento (día 4). Mientras que en la comparación entre grupos, se observó que tanto los BEE como los MEE mostraron una mayor latencia de inicio en la fase experimental (día 5) comparados con los BENE y los MENE respectivamente, lo que demuestra que el estrés agudo por IAF disminuyó la motivación sexual para la realización de la tarea de memoria de trabajo en este paradigma.

Estudios previos han sugerido que la motivación sexual puede verse afectada por el estrés incluso cuando éste es agudo (Larsson, 1963; Barfield y Sachs, 1968; Menéndez-Patterson y cols., 1978; Retana-Márquez, Domínguez-Salazar y cols., 1996; Retana-Márquez, Bonilla-Jaime, y cols., 2003). Sin embargo, la manera en cómo este afecte a la motivación dependerá del tipo de estresor utilizado, por ejemplo, en un estudio realizado por Retana-Márquez y cols., (1996), en el que evaluaron el efecto de diferentes estresores sobre la conducta sexual de la rata macho, encontraron que la inmersión por agua fría comparada con choques eléctricos e inmovilización, aumentaba significativamente los niveles de corticosterona en sangre (y disminuía los niveles circundantes de testosterona); lo que se relacionó con una alteración drástica en el componente motivacional (aumento de latencia de monta, intromisión y eyaculación), la ejecución copulatoria (aumento en el número de montas e intromisiones) y el potencial copulatorio (decremento del hit rate),

coincidiendo perfectamente con el aumento de la latencia de inicio (decremento de la motivación sexual) observado en el presente estudio.

Otro trabajo consistente con los datos obtenidos es el reportado por Coddington y cols., (2007), en el cual emplearon al tritón macho (*Taricha granulosa*) sexualmente experto para evaluar el efecto de las hormonas corticoides sobre la conducta sexual. En este estudio se encontró que posterior a un estrés agudo, se veían perjudicadas tanto la motivación como la ejecución de la conducta sexual de este animal. Otro estudio que sustenta esta idea es el realizado por Dickens y cols. (2011), en el cual pretendían encontrar porqué se producía una supresión de la conducta sexual posterior a un estrés agudo. Para ello emplearon codornices japonesas (*Coturnix japonica*) y evaluaron la actividad de la enzima aromatasa (metaboliza la testosterona en estradiol para activar la conducta reproductiva). Encontraron que la conducta sexual masculina se veía suprimida posterior a un estrés agudo, y lo relacionaron con un incremento en los niveles de aromatasa en el núcleo preóptico y en el núcleo ventromedial del hipotálamo, áreas a las cuales se les atribuye el control de las emociones y la motivación (Hernández-González y Prieto-Beracoechea, 2002) y con esto una disminución de los niveles de testosterona.

Por otra parte, en la comparación a lo largo de los días los grupos no estresados (BENE y MENE) presentaron una latencia de inicio menor el día 5 con respecto al día 1, lo que podría sugerir que conforme pasan las sesiones de aprendizaje, la rata muestra un incremento en la motivación para recorrer el laberinto y obtener el evento reforzante (intromisión y eyaculación). Un estudio previo que concuerda con este resultado es el realizado por Pitchers y cols., (2012), en el cual buscaban evaluar la conducta sexual de ratas machos a lo largo de los días. Observaron que conforme pasaban las sesiones copulatorias, se presentaba un decremento en las latencias de monta, intromisión y eyaculación indicando un aumento en la motivación sexual relacionado con la

experiencia, lo cual lo asociaron con un aumento en los receptores glutamatérgicos del núcleo accumbens (que está implicado en la interfase de motivación a la acción).

Así, los datos conductuales del presente experimento muestran por un lado, que el estrés agudo por IAF ejerce un efecto facilitador sobre los procesos de memoria de trabajo implicados en una tarea de no igualdad a la muestra en ratas macho sexualmente motivadas y por otro lado, que tal estrés agudo ejerce un efecto deletéreo sobre la motivación sexual requerida para ejecutar la tarea de memoria de trabajo mencionada.

Es probable que el efecto facilitador del estrés agudo sobre la memoria de trabajo resulte de la activación en la transmisión glutamatérgica en la CPFm mediada por las hormonas corticoides, como ha sido sugerido en otros trabajos (Sánchez-Santed y cols. 1997; Yuen y cols., 2009; 2011). En tanto que el efecto deletéreo sobre la motivación sexual podría resultar de la disminución de los niveles de testosterona mediada por la corticosterona secretada en la situación de estrés (Retana-Márquez y cols., 1996).

9. CONCLUSIONES

1. El estrés agudo por IAF no afecta la ejecución de la memoria de trabajo de ratas que dominan la tarea del laberinto en T (buenas ejecutantes).
2. El estrés agudo por IAF mejora la ejecución de la memoria de trabajo en ratas que no dominan la tarea del laberinto en T (malas ejecutantes).
3. El estrés agudo por IAF produce un efecto deletéreo sobre la motivación sexual requerida para ejecutar la tarea de memoria de trabajo.
4. La motivación sexual se incrementa conforme aumenta el número de días de entrenamiento en el paradigma sexualmente motivado mientras no se presente estrés por IAF.

10.PERSPECTIVAS

En el presente trabajo se encontró conductualmente un efecto facilitador del estrés agudo sobre la memoria de trabajo, sin embargo, es necesario profundizar en los mecanismos fisiológicos, ya sean endocrinos o de neurotransmisión que pudieran mediar este efecto, o bien caracterizar la actividad eléctrica cerebral de regiones implicadas en la memoria de trabajo, tales como la corteza prefrontal, amígdala, e hipocampo durante la realización del paradigma conductual empleado en este estudio.

Por otra parte, se encontró que existe un efecto deletéreo del estrés sobre la motivación sexual, sin embargo, también es necesario caracterizar la actividad eléctrica cerebral de regiones asociadas con la motivación sexual, tales como la corteza prefrontal, amígdala, núcleo accumbens, y área tegmental ventral; durante la ejecución de la tarea sexualmente motivada de este trabajo.

11. REFERENCIAS

- Aboitiz, F. y A. Dagnino-Subiabre. (2007). *The neurobiology of stress: An evolutionary approach*. Ed. Trivandrum, Kerala, India.
- Afifi, A.K. y R.A. Bergman. (2006). *Neuroanatomía funcional, texto y atlas, 2ª edición*. Ed. McGraw Hill, Interamericana de México, México.
- Ágmo, A. (1999). Sexual motivation- an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioral Brain Research*, **105**: 129-150.
- Ágmo, A. (2005). La conducta sexual desde un punto de vista epicúreo: Reforzamiento, recompense e incentivos sexuales. En: Guevara, M.A., M. Hernández-González, L. Chacón y J.A. Barradas. (2005). *Aproximaciones al Estudio de la Motivación y Ejecución Sexual*. Universidad de Guanajuato, México. (pp. 13-51).
- Almanza, M.L. (2010). Funcionalidad de la corteza prefrontal ante una tarea de memoria de trabajo en ratas machos sexualmente motivadas. *Tesis para obtener el grado de Maestra en Ciencia del Comportamiento (Opción Neurociencia)*, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco. (Pp.85).
- Almanza-Sepúlveda, M.L., B.E. Gutiérrez-Gúzmán, M.E. Olvera-Cortés, M.A. Guevara y M. Hernández-González. (2010). Modelo de Memoria de Trabajo en ratas macho sexualmente motivadas. *Scientia-CUCBA*, **12** (1-2): 39-49.

- Aréchiga, H. (2000). *Conceptos homeostasis*. Ed. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.
- Arnsten, A.F.T. y P.S. Goldman-Rakic. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys. *Archives of General Psychiatry*, **55**: 362-368.
- Baddeley, A. (1983). Working memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, **302** (1110): 311-324.
- Baddeley, A. (1998). *Human memory, theory and practice*. Ed. Allyn and Bacon, United States of America.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*, **4**(11): 1-7.
- Barfield, R. y B. Sachs. (1968). Sexual behavior stimulation by painful electrical shock to skin in male rats. *Science*, **161**: 192-395.
- Barsegyan, A., S.M. Mackenzie, B.D. Kurose, J.L. McGaugh y B. Roozendaal. (2010). Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhances memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107** (38): 16655-16660.
- Benarroch, E.E. (1994). Neuropeptides in the Sympathetic System: Presence, Plasticity, Modulation, and implications. *Annals of Neurology*, **36**: 6-13.
- Bidzinska, B., F. Petraglia, S. Angioni, A.D. Genazzani, M. Riscuolo, G. Ficarra, A. Gallinelli, G.P. Tentini y A.R. Genazzani. (1993). Effect of different chronic intermittent stressors and acetyl-l-carnitine on hypothalamic beta-endorphin and GnRH and on plasma testosterone levels in male rats. *Neuroendocrinology*, **57**: 985-990.

- Bonilla, H., G. Vázquez, M. Arteaga y S. Retana. (2005). Depresión, estrés y conducta sexual masculina. En: Guevara, M.A., M. Hernández-González, L. Chacón y J.A. Barradas. (2005). *Aproximaciones al Estudio de la Motivación y Ejecución Sexual*. Universidad de Guanajuato, México. (pp. 125-156).
- Butts, K.A., J. Ewinberg, A.H. Young y A.G. Phillips. (2011). Glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex regulate stress-evoked dopamine efflux and aspects of executive function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **18** (45): 459-464.
- Castner, S.A., P.S. Goldman-Rakic y G.V. Williams. (2004). Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology*, **174**: 111-125.
- Chrousos, G.P. y P.W. Gold. (1992). The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis. *Journal of American Medical Association*, **267**: 1244-1252.
- Chudasama, Y. (2011). Animal models of prefrontal-executive function. *Behavioral Neuroscience*, **125** (3): 327-343.
- Coddington, E., C. Lewis, J.D. Rose y F.L. Moore. (2007). Endocannabinoids mediate the effects of acute stress and corticosterone on sex behavior. *Endocrinology*, **148** (2): 493-500.
- Cook, S.C. y C.L. Wellman. (2004). Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Journal of Neurobiology*, **60** (2): 236-248.
- Craig, W. (1917). Appetites and aversions as constituents of instincts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **3**: 685–688.

- Crawford, L., K.S. Holloway y Domjan. (1993). The nature of sexual reinforcement. *Journal of the experimental analysis behavior*, **60**: 55-66.
- Dagnino-Subiabre, A. (2012). Modelos animales para el estudio del estrés y las conductas depresivas. *Revista farmacológica de Chile*, **5**(1): 19-25.
- Dalley, J.W., R.N. Cardinal, y T.W. Robbins. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **28**: 771-784.
- De Boer, S., S. Koopmans, J. Slangen y J. Van Der Gugten. (1989). Effects of fasting on plasma catecholamine, corticosterone and glucose concentrations under basal and stress conditions in individual rats. *Physiology and Behavior*, **45**: 989-994.
- Devilbiss, D.M., R.L. Jenison y C.W. Berridge. (2012). Stress-Induce impairment of a working memory task: role of spiking rate and spiking history predicted discharge. *Public Library Of Science, Computational Biology*, **8**(9): 1-14.
- Dhabhar, F.S. y B.S. McEwen. (1997). Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. *Brain, Behavior, and Immunity*, **11**: 286-306.
- Dhabhar, F.S., W.B. Malarkey, E. Neri y B.S. McEwen. (2012). Stress-induced redistribution of immune cells- from barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones – Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, **37**: 1345-1368.
- Diamond, D.M., C.R. Park, K.L. Heman y G.M. Rose. (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, **9**: 542-552.

- Diamond, D.M., M. Fleshner, N. Ingersoll y G.M. Rose. (1996). Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behavioral Neuroscience*, **110**(4): 661-672.
- Dickens, M.J., C.A. Cornil y J. Balthazart. (2011). Acute stress differentially affects aromatase activity in specific brain nuclei of adult male and female quail. *Endocrinology*, **152** (11): 4242-4251.
- Dobráková, M., R. Kventňanský, T. Torda y C. Murgas. (1982). Changes of plasma and adrenal catecholamines and corticosterone in stressed rats with septal lesions. *Physiology and Behavior*, **29**: 41-45.
- Etchepareborda, M.C. y L. Abad-Mas. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Revista de Neurología*, **40** (1): S79-S83.
- Evans, G.W. y M.A. Schamberg. (2008). Childhood poverty, chronic stress, and adult working memory. *Proceedings of the National Association of Science*, **106** (16): 1-5.
- Ferry, B., B. Roozendaal y J.L. McGaugh. (1999). Role of norepinephrine in mediating stress hormone regulation of long-term memory storage: a critical involvement of the amygdala. *Biological Psychiatry*, **46**: 1140-1152.
- Frajese, G., R. Lazzari, A. Magnani, C. Moretti, V. Sforza y D. Nerozzi. (1990). Neurotransmitter, opiodergic system, steroid-hormone interaction and involvement in the replacement therapy of sexual disorders. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **37**: 411-419.
- Fuster, J.M. (2008). *The prefrontal cortex (fourth edition)*. Academic press, London.

- Gisquet-Verrier, P. y B. Delatour. (2006). The role of the rat prelimbic/infralimbic cortex in working memory: not involved in the short-term maintenance but in monitoring and processing functions. *Neuroscience*, **141**: 585-596.
- Goldman-Rakic, P.S. (1996). Cellular basis of working memory. *Neuron*, **14**: 447-485.
- González, J.L. (1994). Estrés, homeostasis y enfermedad. En: Seva. (1994) *Psicología Médica*. Ino Reproducciones, Zaragoza.
- González-Pimentel, R. y M. Hernández-González. (2002). Aspectos motivacionales de la conducta sexual. En: Hernández-González, M. *Motivación animal y humana*, ed. Manual Moderno, México. (pp. 127-146).
- Granon, S. y B. Poucet. (2000). Involvement of the rat prefrontal cortex in cognitive functions: a central role for the prelimbic area. *Psychobiology*, **28**: 229-237.
- Granon, S. y Vidal. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesions. *Behavioral Neuroscience*, **108**: 883-891.
- Gray, G., E. Smith, D. Damassa, J. Ehrenkranz y J. Davidson. (1978). Neuroendocrine mechanisms mediating the suppression of circulating testosterone levels associated with chronic stress in male rats. *Neuroendocrinology*, **25**: 247-256.
- Guevara, M.A. y M. Hernández-González. (2006). *Registro y análisis automatizado de señales bioeléctricas cerebrales durante la ejecución sexual*. Universidad de Guadalajara, México.

- Guevara, M.A., C.C. Amezcua, M. Hernández-González y A. Sanz (2012). SexyMater: programa computacional para el registro y análisis de conductas sexuales y maternas en roedores. *Neurobiología, revista electrónica*, **12**: 1-13.
- Guyton, A.C. y J.E. Hall. (2001). Hormonas de la corteza suprarrenal. En: Guyton, A.C. y J.E. Hall. *Tratado de Fisiología médica, décima edición*. Ed. McGraw Hill. México. (Pp. 1045-1061).
- Hammond, R.S., C.T. Bond, T. Strassmaier, T.J. Ngo-Anh, P.J. Adelman, J. Maylie y R.W. Stackman. (2006). Small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel type 2 (SK2) modulates hippocampal learning, memory, and synaptic plasticity. *Journal of Neuroscience*, **26**: 1844-1853.
- Hebb, D.O. (1955). Drives and the C.N.S. (conceptual nervous system). *Psychological Review*, **62**: 243-254.
- Hendelman, W.J. (2000). *Atlas of functional neuroanatomy*. Ed CRC Press LLC. United States of America.
- Hernández-González, M. (2002). Neurofisiología de los procesos motivacionales. En: Hernández-González M. *Motivación animal y humana*. Ed. El manual moderno. México, D. F. (pp. 21-32).
- Hernández-González, M. y C. Prieto-Beracochea. (2002). Un acercamiento a la motivación. En: Hernández-González, M. *Motivación animal y humana*. Ed. El manual moderno. México, D. F. (Pp. 3-17).
- Hernández-González M., Prieto-Beracochea C.A., Arteaga-Silva M. & Guevara M.A. (2007). Different functionality of the medial and orbital prefrontal cortex during a sexually motivated task in rats. *Physiology and Behavior*, **90**: 450-458.

- Hernández-González, M., M.L. Almanza-Sepúlveda, M.E. Olvera-Cortés, B.E. Gutiérrez-Guzmán y M.A. Guevara. (2012). Prefrontal electroencephalographic activity during the working memory processes involved in a sexually motivated task in male rats. *Experimental Brain Research*, **221**:143-153.
- Hull, E.M., R.I. Wood y K.E. McKenna. (2006). Neurobiology of male sexual behavior. En: Neil, J.D. *Knobil and Neil's Physiology of reproduction, Third edition*. Ed Elsevier. (pp 1729-1823).
- Jones, M. y M. Wilson. (2005). Phase precession of medial prefrontal cortical activity relative to the hippocampal theta rhythm. *Hippocampus*, **15**: 867-873.
- Joseph-Bravo, P. y P. Gortari. (2007). El estrés y sus efectos en el metabolismo y el aprendizaje. *Biotecnología*, **14**: 65-76.
- Kagan, J. (1955). Differential reward value of incomplete and complete sexual behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **48**: 59-64.
- Kandel, E.R., I. Kupfermann y S. Iversen. (1997). Aprendizaje y memoria. En: Kandel, E.R., J.H. Schwartz y T.M. Jessell. *Neurociencia y Conducta*. Ed. Prentice Hall. España. (Pp. 1227-1247).
- Kolb, B. (1990). *The cerebral cortex of the rat*. Ed. R.C. MIT Press.
- Kolb, B. (2003). The rodent prefrontal cortex. *Behavioral Brain Research*, **146**:1-2.
- Larsson, K. (1963). Non-specific stimulation and sexual behavior in the male rat. *Behavior*, **20**: 110-114.

- Machado, S., C.E. Portella, J.G. Silva, B. Velasquez, V.H. Bastos, M. Cunha, L. Basile, M. Cagy, R.A. Piedade y P. Ribeiro. (2008). Aprendizaje y memoria implícita: mecanismos y neuroplasticidad. *Revista de Neurología*, **46**(9): 543-549.
- Mani, S.K., J.C.M. Allen, J.H. Clark, J.D. Blaustein y B.W. O'Malley. (1994). Convergent pathways for steroid hormone- and neurotransmitter-induced rat sexual behavior. *Science*, **265**: 1246-1249.
- Manzo, J., R.A. Lucio, M. Martínez-Gómez y P. Pacheco. (1995). Fisiología de la conducta sexual masculina: control neural de la erección peneana en la rata. *La ciencia y el hombre*, **19**: 117-138.
- McEwen, B.S. y S. Chattarji. (2004). Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine. *European Neuropsychopharmacology*, **14**(5): 497-502.
- Melgosa, J. (1999). *Sin Estrés* (1ª. ed.). España: Editorial SAFELIZ, S.L.
- Menéndez-Patterson, A., J.A. Flores-Lozano, S. Fernández y B. Marín. (1978). Stress and sexual behavior in male rats. *Physiology and Behavior*, **24**: 403-406.
- Milner, B., R. Squire y E. Kandel. (1998). Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron*, **20**: 445-468.
- Mogenson, G.J., D.L. Jones, y C.Y. Yim. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, **14**: 69-97.
- Murphy, B.L., A.F.T. Arsten, P.S. Goldman-Rakic y R.H. Roth. (1996). Increased dopamine turnover in the prefrontal cortex impairs spatial working

memory performance in rats and monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **93**: 1325-1329.

Okada, T., N. Yamada, T. Keisuke, H.P.M. Horikawa, K. Tanaka y S. Ozawa. (2003). Long-term potentiation in the hippocampal CA1 area and dentatesgyrus plays different roles in spatial learning. *European Journal of Neuroscience*, **17**: 341-349.

Ongur, D. y J.L. Price. (2000). The organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, **10**: 206-219.

Paredes, R.G. (2009). Evaluating the Neurobiology of Sexual Reward. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*, **50**(1):15-27.

Paxinos, G., C. Watson. (2007). The rat brain, in stereotaxic cordinates (6th edition). Elsevier. London.

Persengiev, S., L. Kanchev y G. Vezenkova. (1991). Circadian patterns of melatonin, corticosterone, and progesterone in malarats subjected to chronic stress: effect of constant illumination. *Journal of Pineal Research*, **11**: 57-62.

Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, **360**: 781-795.

Preuss, T.M. (1995). Do rats have prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program reconsidered. *Journal of cognitive neuroscience*, **7**(1):1-24.

Quervain, D.J.F., A. Aerni, G. Schelling y B. Roozendaal. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **30**: 358-370.

- Radley J.J., H.M. Sisti, J. Hao, A.B. Rocher, T. McCall, P.R. Hof, B.S. McEwen, y J.H. Morrison. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in piramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, **125**: 1-6.
- Retana-Márquez, S., E. Domínguez Salazar y J. Velázquez-Moctezuma. (1996). Effect of acute and chronic stress on masculine sexual behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, **21**: 39-50.
- Retana-Márquez, S., H. Bonilla-Jaime, Vázquez-Palacios, J. Martínez-García y Velázquez-Moctezuma, J. (2003). Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats. *Hormones and Behavior*, **44**: 327-337.
- Rivier, C., J. Rivier y W. Vale. (1986). Stress-induced inhibition of reproductive functions: Role of endogenous corticotrophin-releasing factor. *Science*, **231**: 607-609.
- Robles, F.A., M. Hernández-González y M.A. Guevara. (2005). Modelos computacionales de motivación y ejecución sexual. En: Guevara, M.A., M. Hernández-González, L. Chacón y J.A. Barradas. (2005). *Aproximaciones al Estudio de la Motivación y Ejecución Sexual*. Universidad de Guanajuato, México. (pp. 209-233).
- Rocher, C., M. Spedding, C. Munoz y T.M. Jay. (2004). Acute Stress-induced changes in hippocampal/prefrontal circuits in rats: effects of antidepressants. *Cerebral cortex*, **14**: 224-229.
- Rolls, E.T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, **10** (3): 284-294.
- Roosendaal, B., J.R. McReynolds y J.L. McGaugh. (2004). The basolateral amygdala interacts with the medial prefrontal cortex in regulating

- glucocorticoid effects on working memory impairment. *Journal of Neuroscience*, **24**: 1385–1392.
- Rose, R.M., T.P. Gordon y I.S. Bernstein. (1972). Plasma testosterone levels in the male Rhesus monkey: influence of sexual and social stimuli. *Science*, **178**: 643-645.
- Sánchez, P.T., R. Sirera, G. Peiró y F. Palmero. (2008). Estrés, depresión, inflamación y dolor. *Revista electrónica de motivación y emoción*, **11** (28): 1-15.
- Sánchez-Resendis, O., A.C. Medina, N. Serafín, R.A. Prado-Alcalá, B. Roozendaal y G.L. Quirarte. (2012). Glucocorticoid-cholinergic interactions in the dorsal striatum in memory consolidation of inhibitory avoidance training. *Frontiers in behavioral neuroscience*, **6**: 1-8.
- Sánchez-Santed, F., J.C.P. de Bruin, R.P.W. Heinsbroek y R.W.H. Verwer. (1997). Spatial delayed alteration of rats in a T-maze: effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T-maze rotations. *Behavioural Brain Research*, **84**:73-79.
- Sandi, C., M. Loscertales y C. Guaza. (1997). Experience-dependent facilitating effect of corticosterone on spatial memory formation in the water maze. *European Journal of Neuroscience*, **9**: 637-642.
- Schwienbacher, I., F. Markus, R. Richardson y H. Schnitzler. (2004). Temporary inactivation of the nucleus accumbens disrupts acquisition and expression of fear-potentiated startle in rat. *Animal Physiology*, **1027**: 87-93.
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, **138**: 32-33.

- Seyle, H. (1956). *The stress for life*. New York: McGraw-Hill.
- Sirera, R., P.T. Sánchez y C. Camps. (2006). Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología*, **3** (1): 35-48.
- Stratakis, C.A. y G.P. Chrousos. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annal New York Academy of sciences*, **771**: 1-18.
- Sullivan, R.M. y W. Brake. (2003). What the rodent prefrontal cortex can teach us about attention-deficit/hyperactivity disorder: the critical role of early developmental events on prefrontal function. *Behavioral Brain Research*, **146**: 43-55.
- Tafet, G.E. y R. Bernardini. (2003). Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, **27**(6):893-903.
- Takatsu-Coleman, A.L., K.A. Zanin, C.L. Patti, A. Zager, L.B. Lopes-Silva, B.M. Longo, S. Tufik, M.L. Andersen y R. Frussa-Filho. (2013). Short-term sleep deprivation reinstates memory retrieval in mice: the role of corticosterone secretion. *Psychoneuroendocrinology*. Article in press.
- Tirapu-Ustárroz, J., A. García-Molina, P. Luna-Lario, T. Roig-Rovira y C. Pelegrín-Valero. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo I. *Revista de Neurología*, **46** (11): 684-692.
- Tsigos, C. y G.P. Chrousos. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, **53**: 865-871.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, **40**: 385-398.

- Uyling, H.B.M., H.J. Groenewegen y B. Kolb. (2003). Do rats have a prefrontal cortex? *Behavioral Brain Research*, **146**: 3-17.
- Valdés, M. y T. de Flores. (1985). *Psicobiología del Estrés*. Biblioteca de Psicología, Psiquiatría y Salud. España.
- Watanabe, T., A. Morimoto, Y. Sakata, M. Wada y N. Murakami. (1991). The effect of chronic exercise on the pituitary-adrenocortical response in conscious rats. *Journal of Physiology*, **439**: 691-699.
- Whalen, R.E. (1961). Effects of mounting without intromission and intromission without ejaculation on sexual behavior and maze learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **54**: 409-415.
- White, N.M. (1989). Reward or reinforcement: what's the difference. *Neuroscience and Behavioral reviews*, **13**: 181-186.
- Wise, S.P. (2008). Forward frontal fields: Phylogeny and fundamental function. *Trends Neuroscience*, **31** (12): 599-608.
- Yuen, E.Y., W. Liu, I.N. Karatsoreos, J. Feng, B.S. McEwen y Z. Yan. (2009). Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106** (33): 14075-14079.
- Yuen, E.Y., W. Liu, I.N. Karatsoreos, Y. Ren, J. Feng, B.S. McEwen y Z. Yan. (2011). Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. *Molecular Psychiatry*, **16** (2): 156-170.