

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA



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

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

**EFFECTO DE LA BROMOCRIPTINA EN LA REACTIVACIÓN DE LA
CÓPULA EN RATAS MACHO SEXUALMENTE SACIADAS**

Tesis
que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

presenta
Jorge Rojas Hernández

Comité tutorial

Dr. Jorge Juárez González (Director)
Dra. Marisela Hernández González
Dr. Jacinto Bañuelos Pineda

Guadalajara, Jalisco

Enero de 2015

EFFECTO DE LA BROMOCRIPTINA EN LA REACTIVACIÓN DE LA CÓPULA EN RATAS MACHO SEXUALMENTE SACIADAS

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 7 |
| ANTECEDENTES | 9 |
| COMPONENTES CONDUCTUALES DE LA INTERACCIÓN SEXUAL EN LA RATA | 6 |
| CORTEJO Y CONDUCTAS PRECOPULATORIAS | 9 |
| MOTIVACIÓN SEXUAL | 11 |
| EJECUCIÓN SEXUAL | 12 |
| SACIEDAD SEXUAL | 15 |
| NEUROQUÍMICA DE LA INHIBICIÓN EN LA SACIEDAD SEXUAL | 17 |
| SISTEMA OPIOIDE | 17 |
| SISTEMA 5-HT | 18 |
| SISTEMA GABA | 19 |
| SISTEMA NORADRENÉRGICO | 20 |
| SISTEMA DOPAMINÉRGICO | 21 |
| FORMAS DE REVERTIR LA SACIEDAD SEXUAL | 21 |
| RECUPERACIÓN NORMAL DE LA CAPACIDAD COPULATORIA | 22 |
| RECUPERACIÓN DE LA CAPACIDAD COPULATORIA A TRAVÉS DE UNA NUEVA PAREJA (“EFECTO COOLIDGE”) | 22 |
| RECUPERACIÓN FARMACOLÓGICA | 26 |
| RELACIÓN ENTRE DA Y NA EN EL PROCESO DE RECUPERACIÓN SEXUAL | 31 |
| DOPAMINA Y CONDUCTA SEXUAL | 32 |
| CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA DOPAMINA | 32 |
| DOPAMINA Y LA FUNCIÓN SEXUAL | 36 |
| ROL DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS EN LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO | 39 |
| BROMOCRIPTINA | 40 |
| FARMACOCINÉTICA DE LA BROMOCRIPTINA | 41 |
| EFECTOS DE LA BROMOCRIPTINA | 42 |
| BROMOCRIPTINA Y CONDUCTA SEXUAL | 43 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 45 |
| OBJETIVOS | 46 |
| HIPÓTESIS | 47 |
| VARIABLES | 48 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 49 |
| EQUIPO, MATERIALES Y FÁRMACOS | 49 |
| SUJETOS | 49 |
| SUSTANCIAS | 50 |
| FASES DEL PROCEDIMIENTO | 50 |
| REGISTRO DE LA CONDUCTA SEXUAL | 53 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 54 |
| CONSIDERACIONES ETICAS | 55 |
| RESULTADOS | 56 |
| DISCUSIÓN | 71 |
| CONCLUSIONES | 83 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | |

RESUMEN

La saciedad sexual masculina es un fenómeno que consiste en el cese de la conducta copulatoria, después de realizar una serie de eyaculaciones repetidas, lo cual provoca una disminución en la motivación sexual que se cree es la responsable de dicha inhibición sexual; ésta a su vez, se ha relacionado con una disminución en los niveles de dopamina, así como un aumento en los niveles de Prolactina.

Se ha descrito que la recuperación espontánea de la conducta copulatoria comienza al menos 72 horas después de haberse alcanzado el estado de saciedad sexual. Varios autores reportan que es posible revertir la saciedad sexual 24 horas después de establecerse, por medio de tratamientos farmacológicos que activan al sistema dopaminérgico. Se ha reportado también que si a un macho sexualmente saciado se le presenta una nueva hembra receptiva, diferente a aquella con la que alcanzó la saciedad sexual, la conducta copulatoria se reactiva inmediatamente, un fenómeno conocido como “efecto Coolidge”, el cual es causado por una renovación en la motivación sexual, acompañada de un aumento en la liberación de dopamina.

Con esta base, el objetivo del presente trabajo fue explorar si la activación dopaminérgica a través de la bromocriptina (BrCr), podría provocar la reiniciación de la cópula con la misma hembra inmediatamente después de haberse presentado el estado de saciedad. Para esto, ratas macho sexualmente saciadas se dividieron en tres grupos y en cada uno fueron expuestas a una de tres diferentes condiciones: 1) administración de 2 mg/kg sc de BrCr y exposición a la misma hembra con la que alcanzó el estado de saciedad sexual; 2) administración de 0.3 ml sc de solución vehículo y exposición a la misma hembra con la que alcanzó la saciedad sexual, y 3) exposición a una nueva hembra receptiva después de la saciedad sexual. Los resultados mostraron que la BrCr logró reactivar la capacidad copulatoria con la misma hembra, en los machos sexualmente saciados, en una forma similar a la observada en los machos que no recibieron tratamiento y fueron expuestos a una nueva hembra receptiva. Contrariamente, varios machos que recibieron la solución vehículo fueron capaces de reactivar la cópula pero ninguno alcanzó la eyaculación con la misma hembra después de la saciedad sexual. La reversión del estado de saciedad

sexual en los machos tratados con BrCr puede ser explicada mediante la estimulación de los receptores D₂ localizados en el núcleo accumbens y el área preóptica media, provocando una reactivación de la motivación sexual posterior a la saciedad, en un nivel suficiente para permitir el restablecimiento de la cópula con la misma hembra. La estimulación de los receptores D₂ presentes en estriado dorsal, el núcleo paraventricular y los núcleos autonómicos espinales, pueden jugar también un papel importante en la reactivación de la cópula. Por otro lado, una relación negativa entre los niveles de prolactina y dopamina se ha descrito durante el fenómeno de la saciedad sexual; por lo tanto, es posible que una disminución en los niveles plasmáticos de prolactina provocados por la BrCr, puede contribuir al fenómeno de la reversión de la saciedad sexual.

PALABRAS CLAVE:

Saciedad sexual, Motivación sexual, Dopamina, Bromocriptina, Efecto Coolidge, agonista dopaminérgico.

ABSTRACT

The male sexual satiety is the cessation of copulatory behavior following several ejaculations, causing a decrease in sexual motivation. This phenomenon is believed to be responsible for the sexual inhibition, which, in turn, has been associated with a decrease in dopamine levels, and an increase in prolactin levels.

It has been described that the spontaneous recovery of copulatory behavior begins at least 72 hours after sexual satiety is reached. Several authors report that it is possible to reverse sexual satiation 24 hours after established by pharmacological treatments that activate the dopamine system. It has also been reported that if a sexually satiated male is exposed to a new receptive female different to that with which the sexual satiety was reached, sexual intercourse is reactivated immediately, a phenomenon known as "Coolidge effect," which is caused by a renewal of sexual motivation, accompanied by an increase in dopamine release.

On this basis, the aim of this work was to explore whether dopaminergic activation by bromocriptine (BrCr), could resume copulatory behavior with the same female immediately after sexual satiety was reached. For this, male rats

were divided into three groups and each was exposed to one of three conditions: 1) administration of 2 mg/Kg sc of BrCr and exposure to the same female with whom reached sexual satiety; 2) administration of a 0.3 ml sc of vehicle solution and exposure to the same female with sexual satiety was reached, and 3) exposure to a new receptive female after sexual satiety. Results showed that BrCr reactivated the copulatory capability in sexually satiated males with the same mating female, in a similar ways observed in males without treatment and exposed to a new receptive female. Contrarily, several males with vehicle treatment reactivated copulation, but none showed ejaculation with the same mating female after sexual satiation. The reversal of sexual satiety state in males treated with BrCr could be explained by stimulation of D₂ receptors, localized in the nucleus accumbens and medial preoptic area, promoting a renewal in sexual motivation subsequent to satiety, in a sufficient level to allow the reactivation of copulation with the same mating female. Stimulation of D₂ receptors in dorsal striatum, paraventricular nucleus and spinal autonomic nuclei, could also play an important role in the resumption of the copulatory behavior. Moreover, a negative relationship between prolactin and dopamine has been described in the course of sexual satiety phenomenon; therefore it is possible that a decrease in serum prolactin levels caused by BrCr, may also contribute to the phenomenon of reversal of sexual satiation.

KEYWORDS:

Sexual satiety, Sexual motivation, Dopamine, Bromocriptine, Coolidge effect, Dopaminergic agonist.

INTRODUCCIÓN

La conducta sexual a menudo es considerada una expresión del comportamiento animal con gran relevancia tanto para los individuos que la despliegan como para la especie a la cual pertenecen. Para el individuo puede ser fuente de placer, una forma de establecer vínculo con una pareja o una forma de entablar relaciones de dominio y sumisión; así mismo, se convierte a largo plazo en la forma en la que el individuo puede transmitir sus genes a la siguiente generación, beneficiando también a la especie, evitando su extinción. Los resultados de la conducta sexual son tan relevantes para los individuos que un simple acto sexual en el lapso de una vida puede llevarse a cabo hasta en las circunstancias más adversas: por ejemplo, el caso del salmón que tiene que realizar un largo y peligroso viaje desde el océano hasta llegar a un estanque de agua dulce río arriba para lograr sólo un acto reproductivo y luego morir; el caso de algunos insectos machos que son devorados por las hembras durante o poco tiempo después del acto sexual; o el caso de los bisontes macho que son capaces de luchar entre si durante horas para tener acceso a una hembra receptiva con la que se apareará tan sólo unos pocos segundos.

Se sabe también que la conducta sexual, al ser regulada por el sistema nervioso central, debe tener mecanismos de retroalimentación que hagan posible el correcto despliegue del patrón copulatorio propio de cada especie. Dentro de estos mecanismos se incluyen tanto aquellos que se involucran en el inicio de la conducta, como en su mantenimiento y el cese de esta, fenómeno conocido como saciedad sexual.

Es común deducir que la saciedad sexual está asociada a un estado de agotamiento en la actividad de diversas variables biológicas que experimentan un estado refractario, el cual es superado hasta que esas variables recuperan cierto estado; sin embargo, se conoce que cambios en las características del incentivo sexual pueden reactivar de inmediato la cópula, lo cual pone en duda esta noción de que la saciedad sexual se deba a un estado de agotamiento fisiológico. Es por eso que en los últimos años se han explorado métodos para poder revertir el estado de saciedad sexual tanto de manera conductual (cambiando el valor de incentivo sexual que puede tener un compañero de la misma especie), como de manera farmacológica (cambiando la química cerebral) afectando la forma en

cómo se integra la información en las estructuras cerebrales involucradas con la motivación y la ejecución sexual.

Resulta clara la importancia que tiene el estudio de la conducta sexual, tanto en animales como en humanos, y aunque es sumamente compleja, recientemente se han logrado importantes avances en este campo; en parte gracias a la elaboración de modelos animales que puedan simplificar su estudio. Es en este punto donde se hace énfasis en el estudio de la conducta sexual en roedores, en los que su conducta sexual ha sido ampliamente estudiada tanto por razones éticas, económicas como prácticas.

ANTECEDENTES

COMPONENTES CONDUCTUALES DE LA INTERACCIÓN SEXUAL EN LA RATA

La conducta sexual de la rata macho consta de un complejo patrón de respuestas genitales y somatomotoras provocadas, mantenidas y dirigidas por señales internas y externas. Ésta consiste en la cópula y en las conductas precopulatorias que le permiten al macho percibir y localizar una pareja (Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

En las descripciones de la conducta sexual se suele distinguir entre la conducta copulatoria propiamente dicha y aquellas conductas que la preceden. Es decir, la conducta sexual se suele separar en dos fases: una que corresponde a la búsqueda y aproximación hacia una pareja para lograr el contacto sexual, y otra que consiste en ejecutar y completar la cópula como tal. Aunque estas fases no suelen ocurrir de forma independiente en situaciones naturales, resulta útil para su estudio la distinción entre ellas, pues permite diferenciar los componentes apetitivos o de motivación sexual, de los consumatorios o de ejecución sexual. (Melis y Argiolas 1993; Meisel y Sachs, 1994).

La fase apetitiva en la rata macho equivale al cortejo e incluye todas las conductas encaminadas a lograr el acceso a la hembra. Estas conductas son también llamadas conductas precopulatorias (Meisel y Sachs, 1994). Durante esta fase están implicados los procesos de excitación y motivación sexual, mientras que la fase consumatoria consiste en una serie de conductas motoras estereotipadas que permiten en algún momento la inserción del pene del macho en la vagina de la hembra repetidas veces hasta lograr la eyaculación (González-Pimentel y Hernández-González, 2002). Estas conductas se encuentran reguladas por mecanismos de retroalimentación sensorial, así como por mecanismos de saciedad implicados en la inhibición de estas conductas.

Cortejo y conductas precopulatorias:

Estas conductas son de gran importancia en la conducta sexual ya que sin éstas, la cópula como tal puede no ocurrir debido a una falta de estimulación

adecuada por parte de cada uno de los integrantes de la pareja (Meisel y Sachs, 1994).

Estas conductas precopulatorias pueden involucrar desde un simple olfateo de la hembra a distancia durante unos cuantos segundos, hasta una investigación anogenital directa de la hembra. Durante el período de la investigación precopulatoria, las ratas (tanto machos como hembras) emiten vocalizaciones ultrasónicas que probablemente provoquen un aumento en la excitación de la pareja, y al mismo tiempo incrementar su propia excitación. (Meisel y Sachs, 1994; Hull y Domínguez, 2007). Durante esta etapa, la rata macho, generalmente se roza con el cuerpo de la hembra, o se mueve debajo o sobre ella, y si la hembra esta receptiva sexualmente, responderá con una serie de conductas características que anuncian al macho su receptividad; tales como movimientos rápidos de las orejas, carreras cortas de “escape” con un patrón motor característico que incluye detenerse súbitamente y realizar pequeños saltos (estas conductas de la hembra son conocidos como “hopping” y “darting”), para promover la persecución e investigación por parte del macho y asegurar que sus cuartos traseros queden orientados directamente hacia él. Estas conductas desplegadas por la hembra son importantes para provocar las conductas de monta en los machos inexpertos o poco activos (Meisel y Sachs, 1994), o facilitarla en los machos expertos.

Las conductas de búsqueda por parte del macho, la orientación hacia la hembra, la investigación olfatoria y gustativa de la región anogenital, el marcaje, la investigación de la orina, así como la persecución de la hembra y las conductas de monta son algunas conductas que se consideran como indicadores de “motivación sexual” (González-Pimentel y Hernández-González, 2002). Así mismo, otras conductas que también se toman en cuenta para estimar el estado de motivación sexual del macho son: la latencia de monta y la latencia de intromisión (Melis y Argiolas, 1993; González-Pimentel y Hernández-González, 2002).

Una forma indirecta pero muy utilizada de medir la motivación sexual, es separar las fases apetitiva y consumatoria de la conducta sexual, y considerar solo a los actos de la primera como conductas “indicadoras de motivación sexual”, de aquellas que se consideran “indicadores de la ejecución sexual”, (González-Pimentel y Hernández-González, 2002). Generalmente, se considera que una

reducción en las latencias de monta e intromisión, así como un aumento del intervalo post-eyaculatorio, reflejan la facilitación del componente motivacional; mientras que una reducción en el número de montas, intromisiones y de la latencia de eyaculación, reflejan la facilitación del componente consumatorio (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). Todas estas conductas que pertenecen a la ejecución sexual se describen más adelante.

Motivación sexual:

La motivación sexual consiste en “todos aquellos procesos que hacen que un animal busque contacto sexual con otro animal” (González-Pimentel y Hernández-González, 2002). En este contexto puede considerársele como un caso de motivación incentiva, ya que la pareja funciona como incentivo sexual, pues provee una serie de estímulos con un significado sexual relevante que provocan en el sujeto conductas de búsqueda y aproximación donde se involucra una expectativa de un estado futuro como el de obtener una recompensa (Van Furth, Wolternik, van Ree, 1995; González-Pimentel y Hernández-González, 2002).

La motivación sexual puede ser activada por factores externos en los que se incluyen aquellos estímulos percibidos que sean adecuados para generar un estado de excitación sexual, como la presencia de una hembra, que para el caso de los machos, es capaz de activar poderosas conductas de aproximación, demostrado por la capacidad de éstos para realizar diversas tareas para tener contacto sexual con hembras receptivas, por lo que usualmente éstas son usadas como indicadores de motivación sexual así como reforzadores en procesos de aprendizaje (Van Furth *et al.*, 1995).

Por otro lado, también participan factores internos en la activación de la motivación sexual, tales como cambios fisiológicos desencadenados por estímulos sensoriales y su integración en centros de procesamiento superiores como el área preóptica media y el núcleo accumbens, que intervienen en la generación de un estado de excitación sexual (Van Furth *et al.*, 1995); así como las experiencias pasadas, y el aprendizaje que permiten hacer asociaciones entre los estímulos y sus efectos.

Se ha demostrado que la eyaculación tiene efectos reforzantes y es capaz de aumentar la motivación sexual; aunque la cópula por sí misma sin eyaculación

también lo es, por lo que se sugiere que las montas y las intromisiones pueden contribuir al incremento en la motivación sexual por sí solas (Van Furth *et al.*, 1995).

La motivación sexual puede ser medida mediante varios paradigmas, tales como los de preferencia por un compañero con o sin acceso a la hembra, condicionamiento de preferencia de lugar con recompensa sexual o la conducta anticipatoria en la caja binivel (Van Furth *et al.*, 1995), o simplemente tomar parámetros de la conducta sexual tales como la latencia de monta, de intromisión y la duración del intervalo post-eyaculatorio (Melis y Argiolas, 1993).

Ejecución sexual:

Durante esta fase se observan las conductas consumatorias, es decir, conductas visualmente identificables y diferenciadas unas de las otras, que en la rata macho consisten en montas, intromisiones y eyaculaciones (Hull y Domínguez, 2007).

Durante el encuentro sexual las conductas desplegadas por parte de la rata macho comúnmente inician con la exploración de la cara de la hembra y la región anogenital. Ambos compañeros pueden emitir mutuamente vocalizaciones ultrasónicas que alcanzan los 50khz (Hull y Domínguez, 2007). Durante el desarrollo de la conducta sexual se despliegan conductas altamente estereotipadas que se describen a continuación:

CONDUCTA DE MONTA:

Una monta es definida como una conducta altamente estereotipada que consiste en realizar una secuencia de movimientos de empuje pélvico, con o sin penetración vaginal, ininterrumpidas por cualquier conducta que no sea orientada hacia la hembra, excepto el autoacicalamiento genital. El macho suele posarse sobre sus patas traseras sobre el suelo y apoyar su cuerpo sobre el lomo de la hembra por la parte trasera, mientras que ella realiza una postura característica de arqueamiento de la espalda llamada "lordosis" que facilita el alineamiento genital entre ambos miembros de la pareja, mientras el macho hace movimientos pélvicos rápidos (19-23Hz) con un empuje anteroposterior durante 300ms aproximadamente. Inmediatamente después el macho desmonta lentamente. Entre cada monta hay una pausa larga (20-80seg.) durante la cual el macho

puede ocuparse en otras conductas (Meisel y Sachs, 1994; Hull y Domínguez, 2007; Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

CONDUCTA DE INTROMISIÓN:

Esta conducta consiste en la inserción del pene en la vagina de la hembra. Cuando se observa, comienza como una monta, pero repentinamente el macho realiza un empuje pélvico profundo insertando su pene en la vagina durante un período que va de 200 a 300ms de contacto genital. Inmediatamente después el macho desmonta de forma repentina y se acicala lamiendo sus genitales (Meisel y Sachs, 1994; Hull y Domínguez, 2007; Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

Es importante aclarar que durante la observación de las intromisiones resulta difícil identificar si verdaderamente está ocurriendo la inserción del pene, es por esto que se toman en cuenta los patrones motores asociados a la intromisión, mencionados anteriormente, que sí pueden ser identificados fácil y rápidamente. De hecho la mayoría de las veces que se usa el término “intromisión” se refiere al patrón motor observado, asociado a la inserción peneana y simplemente se asume que ha ocurrido. Es por esto que muchos autores se refieren a esta como “patrón de intromisión” o “conducta de intromisión” (Meisel y Sachs, 1994).

EYACULACIÓN:

Consiste en la expulsión de líquido seminal durante a penetración. Cuando se observa comienza con una intromisión y se caracteriza por un empuje y penetración largos (750-2000ms) acompañados de contracciones rítmicas del abdomen posterior y un levantamiento y separación lenta de las patas delanteras del macho. Después el macho desmonta mucho más lentamente que como lo hace en una intromisión normal, se autoacicala lamiendo sus genitales y permanece inactivo por varios minutos. A este período de inactividad se le llama “intervalo post-eyaculatorio (Meisel y Sachs, 1994; Hull y Domínguez, 2007; Hull y Rodríguez-Manzo, 2009).

La eyaculación es acompañada por contracciones rítmicas de los músculos bulboesponjosos e isquiocavernosos en la base del pene, del esfínter anal y de otros músculos esqueléticos; y suele ocurrir después de 7 a 10 intromisiones, distanciadas 1 ó 2 minutos (Hull y Domínguez, 2007).

De la misma manera como ocurre con la intromisión, es prácticamente imposible observar la expulsión de líquido seminal, y se toma a la eyaculación como el patrón conductual descrito asociado a ella.

La eyaculación induce un estado de recompensa, ya que los machos se mantienen realizando la conducta sexual por un período de tiempo prolongado; de hecho, este estado es tan fuerte que se ha utilizado como reforzador en experimentos de condicionamiento, como el usado en los paradigmas de preferencia de lugar (Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

CONDUCTAS POST-EYACULATORIAS:

La eyaculación es comúnmente seguida de un autoacicalamiento, después del cual el macho entra en un período de inactividad sexual, y algunas veces de una inactividad general. Este intervalo post-eyaculatorio puede ser breve (de 5 a 10 minutos) (Meisel y Sachs, 1994).

Este período post-eyaculatorio puede ser dividido en 2 fases: 1) un período refractario absoluto temprano (PRA) y un período refractario relativo tardío (PRR). Durante el PRA, el macho se vuelve insensible a los estímulos sexuales y presenta una baja capacidad de respuesta a diversos estímulos, como por ejemplo estímulos dolorosos, demostrando que la eyaculación induce analgesia. Durante este PRA, el macho también muestra poca locomoción y puede aparentar estar dormido (registros electroencefalográficos han revelado que se presenta una actividad cerebral característica similar a la que ocurre durante el sueño). Esto hace que en ausencia de otros estímulos, pareciera que el macho “no hace nada”, pero esta inactividad y baja capacidad de respuesta puede ser ilusoria, ya que realiza vocalizaciones ultrasónicas de 22 khz que parecen ser específicas del estado de inhibición sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994), y que inician poco tiempo después de la eyaculación y duran del 50 hasta 70% del intervalo post-eyaculatorio (Meisel y Sachs, 1994). Durante el PRR la inhibición sexual puede ser reducida si se provee la suficiente estimulación y se presenta uno de los componentes de la motivación sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

SACIEDAD SEXUAL

La saciedad sexual en la rata macho consiste en un estado de inhibición sexual prolongada, que es el resultado de una copulación constante; puede ser provocada por la continua exposición a una hembra receptiva, lo cual resultará en una cierta cantidad de series eyaculatorias hasta que los machos quedan sexualmente exhaustos, es decir, incapaces de reanudar su actividad sexual (Meisel y Sachs, 1994; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994, 1995, 1999a, 1999b, 2003).

Knut Larsson en 1954 describió las características de la saciedad sexual basándose en una serie de experimentos que consistían en analizar los efectos de una actividad sexual previa de forma leve o de forma prolongada sobre el comportamiento sexual subsiguiente. Larsson concluyó que la saciedad sexual aparece después de una serie de eyaculaciones, y que conforme los sujetos se aproximan a la saciedad existe una disminución progresiva en el número de intromisiones y un incremento en el número de montas, así como una disminución de la cantidad de intromisiones por minuto y finalmente, un aumento en la duración del periodo refractario (citado en Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Beach y Jordan en 1959, consideraron a la saciedad sexual como un proceso catabólico que termina en la fatiga del animal y cuya consecuencia es un periodo de recuperación, mientras que Lawrence y Barfield en 1975 sugieren que es el resultado de una acumulación de periodos refractarios que aumenta asintóticamente conforme se acerca el agotamiento. Según ellos la saciedad sexual ocurre cuando el animal falla en la reactivación de la excitación sexual después de que termina la última cópula. A este intervalo de tiempo se le llama el periodo refractario (citado en Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

El criterio para establecer que un macho esta sexualmente exhausto fue definido por Beach y Jordan en 1956 (citado en Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994), de acuerdo con estos autores, el agotamiento sexual consiste en la incapacidad de copular dentro de un periodo de 30 minutos después de haber permitido copular *ad libitum*. La completa recuperación de este estado se ha observado sólo después de que los animales han descansado de la actividad sexual por al menos 15 días (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo (1994), desarrollaron un paradigma para abordar el fenómeno de la saciedad sexual. Este consistió en permitirles a los machos sexualmente experimentados aparearse *ad libitum*, con una misma hembra receptiva hasta que ocurriera un intervalo post-eyaculatorio de al menos 90 minutos. Si el sujeto no reanudaba la cópula dentro de este período de tiempo era considerado sexualmente exhausto. Todos los animales alcanzaron la saciedad sexual bajo este criterio dentro de un período de 4 horas de cópula *ad libitum*, alcanzando un promedio de 7 series eyaculatorias (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 1994, 2003).

Conforme los machos se acercan a la saciedad sexual, el número de montas no cambia, mientras que el número de intromisiones disminuye y la latencia de eyaculación tiende a incrementarse, así como el intervalo post-eyaculatorio que aumenta de manera logarítmica (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Después de 24 hrs del agotamiento sexual, la saciedad sexual se manifiesta de dos formas: la rata macho muestra una completa ausencia de conducta sexual, o bien, es capaz de ejecutar una serie copulatoria, pero con ciertas características particulares, tales como un incremento en la latencia de intromisión, en el número de montas y una disminución del número de intromisiones comparados con la primera serie copulatoria de machos no exhaustos; pero la característica más notoria es que éstos son capaces de lograr sólo una eyaculación sin que logren recuperarse después, es decir que no muestren ninguna conducta sexual en un intervalo mayor de 30 minutos (Rodríguez-Manzo, 1999; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 1994, 2003).

Se ha descartado que el estado de saciedad sexual sea provocado por factores periféricos como inhabilidad motora, fatiga, etc., ya que los sujetos sexualmente exhaustos han sido evaluados en pruebas que miden la conducta ambulatoria espontánea sin que ésta presente ninguna alteración (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009). Más bien se cree que la saciedad sexual es la consecuencia de una disminución de la motivación sexual como resultado de repetidas eyaculaciones. (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995, 1999a, 1999b, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009). De hecho, las ratas macho sexualmente saciadas pasan menos tiempo cerca de una hembra receptiva comparada con otros no saciados en

pruebas de motivación con un incentivo sexual (Agmo, 2004, citado en Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Rodríguez Manzo, en 1999, propone que el estado de saciedad sexual, más que una etapa adicional de la conducta sexual, es un estado inhibitorio sobre los mecanismos de motivación y ejecución sexual, y que además puede ser manipulado de diferentes formas para lograr revertir el estado de saciedad y lograr la recuperación de la conducta sexual.

NEUROQUÍMICA DE LA INHIBICIÓN EN LA SACIEDAD SEXUAL

Con base en diversos estudios que incluyen la manipulación farmacológica, lesiones en distintas zonas del sistema nervioso central (SNC) y medición de niveles de neurotransmisores y sus metabolitos por medio de microdiálisis; se ha demostrado que varios sistemas de neurotransmisión están involucrados en el establecimiento de la inhibición sexual presente durante la saciedad y por lo tanto éstos mismos son responsables de los mecanismos necesarios para la recuperación de la cópula después de alcanzar la saciedad. Estos sistemas de neurotransmisión son los sistemas opioide, serotoninérgico, GABAérgico, noradrenérgico y dopaminérgico (Pfaus y Gorzalka, 1986; Fiorino *et al.*, 1997; Lorrain *et al.*, 1999; Rodríguez-Manzo, 1999a, 1999b; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; 1995b, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009) cuyos mecanismos se explican a continuación.

Sistema opioide:

Pfaus y Gorzalka en 1986 sugirieron que el sistema de opioides endógeno puede estar involucrado en el fenómeno de la saciedad sexual, ya que la Naloxona (antagonista opioide), administrada 30 minutos antes de someterlas a una prueba de saciedad sexual, puede retrasar la aparición de éste estado (Pfaus y Gorzalka, 1986; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995a; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009). En este mismo sentido, Szechtman en 1981 (citado en Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995a), sugiere que la copulación puede ser un estímulo para la liberación de opioides endógenos en el cerebro, puesto que durante la conducta sexual se activan mecanismos fisiológicos de analgesia y de recompensa. Ambos fenómenos como la recompensa inducida por la eyaculación y la hipoalgesia pueden ser bloqueados con naloxona. (Rodríguez-

Manzo y Fernández-Guasti, 1995a). Proporcionando evidencia de que los péptidos opioides se liberan durante la actividad sexual.

Se ha sugerido que el sistema de opioides endógenos se encuentra normalmente en reposo (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995a), y por lo tanto necesita ser activado. La copulación hasta la saciedad puede provocar la activación de este sistema, y por esto se sugiere que los opioides pueden ser responsables de la inhibición sexual que se presenta durante el estado de saciedad sexual.

Los efectos más evidentes de los antagonistas opioides en la recuperación de la motivación sexual son el incremento en el porcentaje de machos saciados capaces de copular y la disminución del intervalo entre las intromisiones, (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995a). Esta misma idea tiene apoyo en los resultados obtenidos por Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti en 1995, que demuestran, que en machos con una lesión en el sistema Noradrenérgico central (sistema responsable de coordinar la excitación sexual), la naloxona pierde completamente su efecto facilitador de la conducta sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995a, 1995b).

Sin embargo, varios autores concluyen que los opioides endógenos incrementan la motivación sexual y los antagonistas opioides la disminuyen. Estos resultados contradictorios con lo señalado anteriormente pueden deberse a la utilización de diferentes modelos para evaluar los efectos de los bloqueadores opioides en la excitación sexual, por ejemplo, paradigmas donde los machos no tienen contacto físico con la hembra, pero pueden verla y olerla; utilización de machos castrados, por mencionar algunos (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995a, Van Furth *et al*, 1995).

Sistema 5-HT:

Diversos estudios han reportado que la serotonina o 5-HT tiene un efecto inhibitorio en la mayoría de los aspectos de la actividad sexual masculina (Lorrain *et al.*, 1999; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003). Manipulaciones experimentales que reducen la actividad endógena de la 5-HT o la inhibición de su síntesis (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003), muestran una estimulación de la actividad sexual. Mientras que la administración de 5-HT inhibe la actividad sexual cuando es inyectada en el área preóptica media (APOm) y en

el núcleo Accumbens (NAcc) (Lorrain *et al.*, 1999; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Varios autores en conjunto, entre los que destacan Larsson, Ahlenius, Agmo, Rodríguez-Manzo y Fernández Guasti proponen que los receptores 5-HT_{1B} funcionan como mediadores de las acciones inhibitorias de la conducta sexual; evidenciados por el hecho de que la administración intracerebral de agonistas de 5-HT, inhiben la conducta sexual (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Otra evidencia a favor de esta creencia es el hecho de que ratones *knock-out* con una delección en los genes que codifican para receptores específicos de serotonina, parecen tener facilitada la capacidad para realizar la conducta sexual de forma espontánea, además de que éstos animales presentan un interés sexual más temprano en su vida, aunque requieren mayor estimulación para alcanzar la eyaculación, en comparación con los ratones normales (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Sistema GABA:

En 1986, Fernández-Guasti, Larsson y Beyer publicaron una serie de artículos sobre el rol del sistema gabaérgico en el control de la conducta sexual masculina (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003). El principal hallazgo fue un acortamiento drástico del intervalo post-eyaculatorio después de una inyección intrapreóptica de antagonistas de GABA o inhibidores de su síntesis (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003). Estos resultados permitieron proponer que el GABA sirve como un inhibidor de la conducta sexual masculina, primariamente durante el período post-eyaculatorio, y se estableció que después de la eyaculación, existe un incremento en los niveles de GABA (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Estos hallazgos en relación con lo mencionado anteriormente, sugiere que si el GABA es responsable del período inhibitorio que se presenta inmediatamente después de la eyaculación (durante período refractario), y según Lawrence y Barfield (1975) la saciedad sexual consiste en un incremento progresivo del período refractario relativo, entonces el GABA sería el neurotransmisor que provoca la inhibición sexual que caracteriza al estado de saciedad sexual (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Para analizar esta hipótesis, Rodríguez-Manzo en 2000 administró Bicuculina (un antagonista de GABA), directamente en el APOm para revertir el agotamiento sexual; y aunque Fernández-Guasti en 1986 había demostrado que este mismo tratamiento estimula la conducta sexual en machos no exhaustos reduciendo el tiempo de duración del intervalo post-eyaculatorio; sorprendentemente no tuvo el efecto esperado de reactivar la conducta copulatoria en machos sexualmente saciados (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003, Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Del mismo modo, la estimulación eléctrica del APOm tiene un efecto similar: produce una facilitación de la conducta sexual en machos no exhaustos sexualmente, mientras que no produce ningún efecto en machos sexualmente saciados (Rodríguez-Manzo, 2000; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Estos resultados revelan que un mecanismo diferente subyace a la inhibición sexual que caracteriza al intervalo post-eyaculatorio del que se presenta durante la saciedad sexual.

Sistema Noradrenérgico:

Generalmente se considera que el sistema cerebral noradrenérgico (NA) juega un papel facilitador en la actividad sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995b; Fiorino *et al.*, 1997; Rodríguez-Manzo, 1999), ya que un aumento de la transmisión noradrenérgica, por el bloqueo de los adrenerreceptores inhibitorios alfa-2 utilizando antagonistas, incrementa la excitación sexual en machos sexualmente experimentados, así como facilita la conducta sexual en machos inexpertos (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995b), e induce la actividad sexual en ratas que previamente presentaban una inactividad sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; 1995a). Del mismo modo, en sujetos con una lesión de las fibras noradrenérgicas provenientes del *locus coeruleus* queda eliminada la capacidad de copular hasta la eyaculación (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Se considera entonces que el sistema NA facilita la conducta sexual masculina a través de un mejoramiento de los parámetros conductuales que caracterizan a la motivación sexual, tales como la latencia de intromisión y el intervalo post-eyaculatorio (Rodríguez-Manzo, 1999a). Del mismo modo, estos

mismos parámetros se encuentran disminuidos en sujetos sexualmente exhaustos (Rodríguez-Manzo, 1999a; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 1994).

Todos estos datos sugieren que el sistema central NA está involucrado en el componente motivacional de la conducta sexual de la rata macho y juega un rol crítico en el fenómeno de saciedad sexual (Rodríguez-Manzo, 1999a).

Sistema Dopaminérgico:

Diversos estudios han reportado una elevación de los niveles de dopamina (DA) durante la actividad sexual en distintas áreas del cerebro, principalmente en áreas del sistema mesolímbico dopaminérgico, como el núcleo accumbens (NAcc) y el área preóptica media (APOm) (Rodríguez-Manzo 1999b), así como incrementos de sus metabolitos durante la copulación hasta la saciedad (Melis y Argiolas, 1993; Van Furth *et al.*, 1995; Fiorino *et al.*, 1997; Lorrain *et al.*, 1999; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 1999; Giuliano y Allard, 2001).

Una parte del sistema mesolímbico dopaminérgico, consiste en un conjunto de fibras que parten desde el área tegmental ventral (ATV) hasta el NAcc, el cual funciona como un modulador primario en los procesos de interacción compleja que involucra la evaluación de los estímulos ambientales relevantes y novedosos, tales como las señales que representa una hembra receptiva, y la organización de conductas dirigidas a una meta. Es decir, juega un papel central en la coordinación de conductas motivadas incluyendo la conducta sexual (Fiorino *et al.*, 1997; Hernández-González, 2002; Camacho *et al.*, 2007).

Del mismo modo, existe una gran cantidad de evidencia que demuestra el rol facilitador que ejerce el sistema mesolímbico dopaminérgico en la iniciación y mantenimiento de la conducta sexual de la rata, que reportan un incremento en el flujo de DA hacia el NAcc durante las fases apetitivas y consumatorias de la conducta sexual masculina. (Fiorino *et al.*, 1997).

FORMAS DE REVERTIR LA SACIEDAD SEXUAL

Se considera que un tratamiento es capaz de revertir la saciedad sexual cuando produce un incremento significativo en la proporción de machos capaces de eyacular más de una vez, 24 o 48 hrs después de copular *ad libitum* hasta el agotamiento (Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Recuperación normal de la capacidad copulatoria:

El estado inhibitorio presente durante la saciedad sexual dura varios días (de 3 a 6, de acuerdo a diferentes autores, Beach y Jordan, 1956; Larsson, 1956, citados en Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995), y la recuperación completa de la conducta sexual se observa sólo hasta 14 o 15 días después (Larsson, 1954; Beach y Jordan, 1956, citados en Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2004).

Lawrence y Barfield en 1975 realizaron un análisis de dos componentes del período refractario durante el desarrollo y recuperación de la saciedad sexual: 6 días después de la saciedad, las medidas “pre-eyaculatorias”, y el período refractario absoluto regresaban a su línea base, mientras que el período refractario relativo se mantenía alargado (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2004).

Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo en 2003 y 2004, reportan que la recuperación espontánea de la conducta sexual comienza a las 72 hrs después de haberse establecido la saciedad sexual, siendo que el 30% de los machos son capaces de lograr 3 eyaculaciones (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfán *et al*, 2008; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009;). 96 hrs después, el 63% es capaz de copular, eyacular y retomar la copulación; y hasta 7 días después, el 100% de los machos son capaces de retomar la conducta sexual (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Todo esto refleja que la saciedad y la recuperación de la conducta sexual son dos fenómenos opuestos (uno es definido por la falta del otro). Estos datos sugieren que la inhibición de la conducta sexual durante la saciedad requiere tiempo, ya que una vez que los machos alcanzan el estado de agotamiento sexual, se van recuperando lentamente. Esto podría indicar que la síntesis de proteínas puede estar involucrada en éste proceso (Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Recuperación de la capacidad copulatoria a través de una nueva pareja (“Efecto Coolidge”):

Una rata macho que es capaz de copular hasta la saciedad con una misma hembra, puede ser inducida a copular de nuevo, si la hembra inicial es reemplazada por una nueva. Éste fenómeno se conoce como “efecto Coolidge”, y

se ha observado en una gran variedad de especies de mamíferos (Wilson, 1963, citado en Fiorino *et al.*, 1997; Rodríguez-Manzo, 1999; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Se considera que el efecto Coolidge se debe a un incremento en la motivación sexual reflejado en una renovación del interés basada en el estímulo de incentivo sexualmente relevante que representa una nueva hembra para un macho exhausto (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

El efecto Coolidge también demuestra que factores como la fatiga o la depresión motora no son suficientes para explicar la inhibición de la conducta sexual característica del estado de saciedad sexual; y refuerza la idea de que la saciedad sexual es el resultado de una disminución en la motivación sexual, ya que el estímulo de una nueva hembra es capaz de inducir de nuevo a la copulación (Fiorino *et al.*, 1997; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; 1995b; 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Fiorino *et al* en 1997, realizaron una serie de experimentos para analizar el comportamiento sexual de la rata macho durante el efecto Coolidge. Éstos consistieron en permitir a los sujetos machos copular *ad libitum* con una misma hembra, hasta que éstos alcanzaran el estado de saciedad sexual. Conforme los machos se acercaban al agotamiento sexual con la primera hembra, se observó una disminución progresiva en el número de intromisiones que precedían a cada eyaculación, y un aumento progresivo en la duración de los intervalos post-eyaculatorios, similar a lo reportado en otros estudios de saciedad (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; 1995b). Cuando se reemplazó a la hembra con la que había copulado hasta la saciedad con otra nueva, todos los sujetos fueron capaces de copular de nuevo con la hembra recién introducida (Fiorino *et al.*, 1997).

Cabe aclarar que el criterio utilizado para determinar la saciedad sexual con la primer hembra, fue el utilizado por Beach en 1965 y Mas en 1995 que consiste en dejar pasar 30 minutos sin realizar una monta desde la última eyaculación; es un criterio arbitrario, ya que no es garantía que la rata macho realizara más montas si se les da más tiempo (Fiorino *et al.*, 1997).

Durante la cópula con la segunda hembra, después de haber quedado sexualmente saciados con la primera, los machos no mostraron diferencias

significativas entre las latencias de monta e intromisión con la primer hembra, aunque la conducta sexual con la segunda hembra sí fue menos intensa, demostrada por una disminución significativa en el número de intromisiones y eyaculaciones, aunque el promedio en el número de montas permaneció sin diferencias (Fiorino *et al.*, 1997).

Por otro lado, Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo en 1999 probaron el desarrollo y establecimiento de la saciedad sexual en respuesta al efecto Coolidge, y encontraron que si inmediatamente después que un macho alcanzara la saciedad sexual, es decir cumplir con el criterio de 90 minutos sin eyacular, y se le permite el acceso a una nueva hembra receptiva, en respuesta a este estímulo novedoso, los machos son capaces de copular por al menos 4 hrs más, es decir, 8 hrs continuas en total (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfan y Fernández-Guasti, 2009). Además, cuando a estos machos se les coloca con una hembra receptiva 24 hrs después, para evaluar su conducta sexual espontánea, el 80% fue capaz de eyacular y el 50% retomó la copulación en una segunda serie copulatoria después de eyacular. Esto puede significar que la reactivación de la motivación sexual provocada por el efecto Coolidge, puede impedir el establecimiento de los mecanismos responsables de la inhibición sexual que conlleva la saciedad sexual (Rodríguez-Manzo, 1999; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Se puede decir entonces, que cuando un macho alcanza el criterio de saciedad sexual con una misma hembra, un cambio de hembra por otra nueva, renueva el interés sexual, a través de la reactivación de la motivación sexual de tal forma que se restablece la conducta copulatoria incluyendo la capacidad de eyacular.

Siguiendo esta misma línea, Rodríguez-Manzo en 1999, realizó una serie de experimentos para conocer tres aspectos del efecto Coolidge: 1) si el efecto Coolidge se puede presentar 24 hrs después de que los machos alcancen la saciedad sexual; 2) si el efecto Coolidge que se presenta inmediatamente después de la saciedad, tiene algún efecto sobre la inhibición sexual que se presenta 24 hrs después de la copulación hasta la saciedad; y 3) probar el impacto que tiene una lesión en el sistema central noradrenérgico (NA) en la manifestación del efecto Coolidge. Los experimentos se realizaron de la siguiente manera:

En el primer experimento, a un grupo de ratas macho se les permitió copular hasta la saciedad con una misma hembra y 24 hrs después se le dio acceso a otra hembra nueva para registrar si eran capaces de reiniciar la conducta sexual. Los resultados de este primer experimento con la primer hembra mostraron una respuesta sexual típica de un macho sexualmente exhausto (2/3 de los sujetos fueron incapaces de desplegar conducta sexual, y 1/3 fue capaz de realizar sólo una eyaculación, pero sin recuperarse). Cuando esta tercera parte de machos que sólo logró una eyaculación 24 hrs después, tuvo acceso a una segunda hembra ningún macho pudo reiniciar la cópula (Rodríguez-Manzo, 1999).

En el segundo experimento, se les permitió también copular con una misma hembra hasta la saciedad, e inmediatamente después de alcanzar este estado, se les permitió copular con una segunda hembra nueva hasta un segundo estado de saciedad, lo cual resultó en que todos los machos reanudaron su actividad sexual, es decir, sí se presentó el efecto Coolidge de forma típica. 24 hrs después a estos mismos sujetos se les permitió volver a tener acceso a otra hembra receptiva, quienes en su mayoría (60%) retomaron la cópula una vez más, y fueron capaces de realizar una segunda serie copulatoria después de eyacular (Rodríguez-Manzo, 1999), es decir los animales retienen su capacidad de responder ante estímulos sexuales 24 hrs después de alcanzar el criterio de saciedad sexual y manifestar el efecto Coolidge.

En el tercer experimento, ratas macho con una lesión en el sistema NA central, se sometieron a las mismas condiciones que en los anteriores, para evaluar la participación de éste sistema de neurotransmisión en la reactivación sexual por medio del efecto Coolidge. Sorprendentemente el daño al sistema NA no bloqueó la capacidad de los machos sexualmente exhaustos de retomar la conducta sexual al presentárseles una nueva hembra, ni dificultó la habilidad de copular 24 hrs después del efecto Coolidge (Rodríguez-Manzo, 1999). Estos resultados ponen en conflicto la idea de que la integridad del sistema NA es esencial para el restablecimiento de la conducta sexual en machos sexualmente saciados, como se había propuesto anteriormente. Esta discrepancia sugiere que los mecanismos neurales involucrados en la restauración de la conducta sexual en machos sexualmente exhaustos por métodos farmacológicos pueden ser diferentes de aquellos responsables del efecto Coolidge que induce la expresión de la conducta sexual en ratas sexualmente saciadas (Rodríguez-Manzo, 1999).

EFEECTO COOLIDGE Y LA MOTIVACIÓN SEXUAL:

Según los resultados obtenidos por Rodríguez-Manzo en 1999, sugieren que una vez que se establece el estado de inhibición sexual, como resultado de la cópula hasta la saciedad, la presentación al sujeto de una nueva hembra receptiva 24 hrs después, no puede revertir este estado de inhibición; pero si se interfiere con el establecimiento del estado de inhibición sexual cambiando a la hembra por otra nueva inmediatamente después del agotamiento sexual, los machos son capaces de retener la capacidad de desplegar la conducta sexual espontánea 24 hrs después, respondiendo a los estímulos que incrementan la motivación sexual (Rodríguez-Manzo, 1999). En otras palabras, reactivar la motivación sexual inmediatamente después de la saciedad, por medio de una nueva hembra receptiva, interfiere con la instalación de los mecanismos responsables de la inhibición sexual prolongada característica de la saciedad sexual, permitiendo que los machos sexualmente exhaustos retengan su capacidad copulatoria 24 hrs después. Esto demuestra que el proceso de desarrollo de la inhibición sexual prolongada de la saciedad sexual es esencialmente diferente del fenómeno de saciedad propiamente dicho (Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009), y que en el primero se relacionan los sistemas involucrados en la motivación sexual.

Recuperación farmacológica:

Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti en 1994, demostraron que la inhibición sexual que ocurre durante el estado de saciedad puede revertirse farmacológicamente, logrando que los animales retomen la conducta sexual a las 24 horas de haber experimentado la saciedad y en algunos casos lograr más de una serie copulatoria (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994, 1995a, 1995b; Fiorino *et al.*, 1997; Rodríguez-Manzo, 1999).

Los fármacos que han sido probados que tienen esta capacidad son Naloxona y Naltrexona, 8-OH-DPAT, Yohimbina, y Apomorfina, que se explican con mayor detalle a continuación.

NALOXONA Y NALTREXONA

Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti en 1995 administraron naloxona y naltrexona (antagonistas para receptores opioides tipo μ y δ) a ratas macho 24

hrs después de quedar sexualmente saciadas, para probar el efecto que tiene el bloqueo de la transmisión opioide en la reversión de la inhibición sexual que se establece durante la saciedad. Sus resultados demostraron que estos fármacos tienen un efecto bifásico en su capacidad para revertir el estado de inhibición y lograr que los machos reinicien la actividad sexual, ya que solo a dosis intermedias (3 mg/Kg para naloxona y 2 mg/Kg para naltrexona) tuvo un efecto significativo en el aumento de los parámetros que caracterizan a la reactivación sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández Guasti, 1995; Rodríguez-Manzo, 1999).

Sus resultados mostraron que a bajas dosis de naloxona (0.3 mg/Kg) indujeron un ligero efecto inhibitorio en la conducta sexual, reflejado por un incremento en el número de montas, mientras que a dosis altas (30 mg/Kg) se facilitó la conducta acortando la latencia de eyaculación y el intervalo entre intromisiones. Del mismo modo, la naltrexona a dosis más bajas (0.2 mg/Kg) sólo provocó una reducción en el intervalo entre intromisiones (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995).

Cabe mencionar que el efecto de la naloxona para revertir la saciedad sexual desaparece en machos con una lesión en el *locus coeruleus*, Esto sugiere que receptores a opioides se localizan en las terminales nerviosas noradrenérgicas y que en ausencia del sistema noradrenérgico presináptico, el efecto farmacológico de la naloxona para revertir la saciedad sexual desaparece (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995b).

Los efectos de los antagonistas opioides en la conducta sexual de los roedores ha sido controversial a causa de los diferentes resultados que se han obtenido con estos fármacos (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995), ya que por un lado, la Naloxona y la Naltrexona parecen tener un efecto facilitador de la conducta sexual, incrementando el porcentaje de machos intactos capaces de copular y eyacular, así como disminuyendo el número de montas, intromisiones y la latencia de eyaculación, junto con el número de intromisiones que preceden a cada eyaculación (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995); mientras que por otro lado, parecen tener un efecto inhibitorio provocando un aumento en la duración del intervalo post-eyaculatorio, así como un incremento en la frecuencia de intromisión y de la latencia de eyaculación (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995).

También se han observado diferencias en cuanto a las dosis efectivas usadas para estimular la conducta sexual tanto en machos sexualmente exhaustos como en los no sexualmente exhaustos. Es decir, altas dosis de éstos no tienen efecto en los machos exhaustos, mientras que sí lo tienen en los no exhaustos (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Esta controversia acerca de los antagonistas opioides podría ser explicada por dos razones: 1) que la eficacia antagónica de altas dosis de naloxona o naltrexona es limitada por acciones indirectas de estos fármacos, ya que su eficacia primero se incrementa y luego disminuye conforme se aumenta la dosis (efecto bifásico) (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995) y 2) que se incrementa la sensibilidad farmacológica en los machos sexualmente exhaustos, ya que la saciedad puede provocar una disminución del umbral para la acción farmacológica (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994, 1995).

8-OH-DPAT:

La administración de 8-OH-DPAT (un agonista del receptor 5-HT_{1A}), a una dosis de 0.25 y 0.5 mg/kg 24 hrs después de que los animales alcanzaran el estado de saciedad, fue capaz de revertir la inhibición sexual que se presentaba durante el período de saciedad, pues los animales mostraron una respuesta típica de sujetos no exhaustos, ya que la mayoría fueron capaces de retomar la conducta copulatoria después de eyacular, además de incrementar la proporción de ratas que realizaron montas, intromisiones y eyaculaciones en comparación con un grupo control (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Debido a que la administración de 8-OH-DPAT produce una reducción en la latencia de eyaculación y en el número de montas e intromisiones, se considera que éste compuesto afecta principalmente al componente consumatorio de la conducta sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Mediante el uso de técnicas electrofisiológicas, se demostró que la 8-OH-DPAT tiene un efecto depresor sobre las neuronas del rafe dorsal y que además puede excitar a las neuronas del *locus coeruleus*. Así mismo, Fernández-Guasti en 1991 probó que la acción de la 8-OH-DPAT sobre la conducta sexual es ejercido a dos niveles: 1) por medio de la depresión de neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal, con la desinhibición de neuronas NA, y 2) mediante la excitación

directa de células del *locus coeruleus* (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995b).

Se ha descrito también que la 8-OH-DPAT posee una acción antagónica en los adrenorreceptores alfa-2 (Winter 1988, citado en Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994), por lo que la acción estimuladora de la conducta sexual de este fármaco en machos sexualmente exhaustos, podría ser interpretada también en base a ésta propiedad farmacológica.

YOHIMBINA:

La yohimbina se considera un antagonista alfa-2-adrenérgico, ya que su administración causa un incremento en la liberación de NA debido a su acción sobre los autorreceptores presinápticos.

En un experimento llevado a cabo por Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti en 1994 se demostró que la yohimbina a una dosis de 2 y 4 mg/Kg (i.p.), 24 hrs después de que los animales alcanzaran el estado de saciedad, funciona como un reactivador de la conducta copulatoria, ya que todos los animales fueron capaces de realizar montas e intromisiones y la mayoría no sólo fue capaz de lograr la eyaculación sino también de retomar la cópula posterior.

El efecto excitatorio de la yohimbina en la conducta sexual de la rata macho ha sido controversial, ya que algunos autores han encontrado efectos estimuladores y otros no han podido obtener resultados similares, esto tal vez se deba al efecto bifásico de la dosis que tiene este fármaco. Los niveles usados por Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti en 1994 son los que se reporta que tienen efectos facilitadores para la conducta sexual. Aunque se puede especular que bajo el estado de agotamiento, el umbral para la acción de la yohimbina puede estar alterada.

Otro aspecto que es importante mencionar de este compuesto, es que también posee un efecto sobre el sistema dopaminérgico (Rodríguez-Manzo, 1999), ya que la administración de este fármaco en combinación con haloperidol (un antagonista no selectivo de receptores a dopamina) pierde su efecto reactivador de la conducta copulatoria, mientras que combinado con apomorfina (un agonista de receptores a dopamina) mantiene su efecto incluso a dosis subumbrales. Las dosis de Yohimbina de 500 µg/Kg y apomorfina de 50 µg/Kg inyectadas por separado, no son capaces de reactivar la conducta sexual en

machos sexualmente exhaustos, pero juntos estos dos fármacos, a estas mismas dosis muestran un efecto sinérgico, provocando que los machos retomen la actividad sexual (Rodríguez-Manzo, 1999).

En base a los resultados obtenidos con la administración de yohimbina, Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti en 1995 propusieron que la integridad del sistema NA central es esencial para el restablecimiento farmacológico de la conducta sexual en ratas sexualmente saciadas (Rodríguez-Manzo, y Fernández-Guasti, 1995b).

APOMORFINA:

Otro fármaco que parece influir en la reactivación de la conducta sexual en ratas sexualmente exhaustas es la apomorfina, un agonista no selectivo de receptores dopaminérgicos (Rodríguez-Manzo, 1999). Lo que refuerza la idea ampliamente aceptada que éste neurotransmisor está involucrado en la conducta sexual (Melis y Argiolas, 1995; Giuliano y Allard, 2001 y Domínguez y Hull, 2005)

La apomorfina presenta un efecto dosis-dependiente en su capacidad de inducir machos a copular 24 hrs después de haber quedado sexualmente saciados. La dosis más efectiva para lograr este efecto fue de 200 µg/Kg) (Rodríguez-Manzo, 1999).

En resumen, se puede decir que la administración de agonistas de 5-HT_{1A} como la 8-OH-DPAT, antagonistas alfa-2-adrenérgicos como la yohimbina, y los antagonistas opioides de tipo μ y δ como la naloxona y naltrexona; son capaces de revertir el estado de agotamiento sexual 24 hrs después de establecerse, ya que todos estos fármacos incrementan la proporción de sujetos capaces de eyacular y retomar la conducta sexual, a pesar de haber estado sexualmente saciados un día anterior (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti 1994).

Sin embargo, es importante aclarar que la administración de 8-OH-DPAT y de naloxona en sujetos con una lesión en el sistema noradrenérgico central, no es capaz de restituir la conducta sexual como lo hacen en machos intactos (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti 1995a). Estos datos sugieren que la integridad del sistema noradrenérgico es esencial para el restablecimiento farmacológico de la conducta sexual en ratas sexualmente exhaustas usando 8-OH-DPAT y naloxona (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti 1995b; Philips-

Farfán y Fernández-Guasti, 2009). Curiosamente, la yohimbina sí mantiene su capacidad de reactivar la conducta sexual en machos sexualmente exhaustos aún en aquellos con lesiones en el *Locus coeruleus*, lo que sugiere que éste fármaco actúa en otro sistema aparte del noradrenérgico (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti 1995b; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Con base en las diversas formas que existen de reactivar la conducta sexual, se sugiere que los mecanismos centrales que subyacen a la saciedad sexual, probablemente estén relacionados a la motivación sexual. Es decir, que el fenómeno de la saciedad sexual está siendo provocado por una afectación del componente motivacional de la conducta sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti 1995b; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

Relación entre DA y NA en el proceso de recuperación sexual:

Los resultados obtenidos por Rodríguez-Manzo en 1999, con ratas machos con una lesión en el sistema NA y que aún mantenían la capacidad de reactivar su conducta sexual al permitirles copular con una nueva hembra, sugiere no sólo la idea de que el restablecimiento de la actividad sexual en sujetos sexualmente saciados, por el efecto Coolidge, es mediado por el sistema DA sin la participación del sistema NA, sino que la deficiencia de NA podría aumentar la acción facilitadora que tiene el efecto Coolidge. Por otro lado, la reactivación de la cópula después de la saciedad inducida farmacológicamente 24 hrs después y la capacidad que tiene la apomorfina por sí misma o en combinación con la yohimbina, de reactivar la conducta sexual, puede ser evidencia de un mecanismo alternativo, donde el sistema NA puede representar una etapa intermedia que ejerce influencia sobre el sistema DA, el cual sería la vía final común responsable de la expresión de la conducta sexual (Rodríguez-Manzo, 1999a, 1999b).

En base a esto, resulta lógico pensar que el sistema DA pueda ser el responsable del efecto que tiene la yohimbina como reactivador de la cópula en machos sexualmente saciados. Sus efectos pueden ser atribuidos a una acción indirecta en neuronas dopaminérgicas, ejercido a través de cambios en la transmisión de noradrenalina o bloqueando los autorreceptores alfa-2 (Rodríguez-Manzo, 1999b).

Todo esto nos lleva a pensar que puede existir una interacción entre dopamina y noradrenalina que regulan el componente motivacional de la conducta sexual.

En resumen, se podría concluir que la mayoría de los sistemas de neurotransmisión participan en la recuperación de la saciedad sexual a través de un enlace común con el sistema noradrenérgico, y que a su vez se encuentra acoplado al sistema dopaminérgico el cual funcionaría como una vía final común (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995b; Rodríguez-Manzo, 1999a, 1999b; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009).

DOPAMINA Y CONDUCTA SEXUAL

En los últimos 45 años, una gran cantidad de evidencia experimental ha mostrado que la conducta sexual tanto masculina como femenina en los mamíferos está bajo el control de varios neurotransmisores y/o neuropéptidos del sistema nervioso central. Particular atención se ha dedicado al rol de la dopamina y se ha sugerido que los fármacos que alteran los niveles de dopamina o su actividad en el sistema nervioso central tienen efectos notorios en la conducta sexual de ratas y otros animales de laboratorio (Foreman y Hall, 1987; Melis y Argiolas, 1995; Giuliano y Allard, 2001; Domínguez y Hull, 2005; Krüger *et al.*, 2005; Pfaus, 2010)

Características generales de la dopamina

La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más abundante del Sistema Nervioso Central de los mamíferos, constituyendo hasta el 80% del total de las catecolaminas en el cerebro (Feldman *et al.*, 1997); y participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad, así como en la comunicación neuroendocrina y la ingestión de agua y alimento. En el Sistema Nervioso Periférico, funciona como un modulador de la función cardíaca y renal, así como del tono vascular y de la motilidad gastrointestinal (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y SÍNTESIS:

La dopamina, como todas las catecolaminas, es un compuesto formado por núcleo catecol (anillo de benceno con dos grupos hidroxilo) y una cadena de etilamina (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000; Guliano y Allard, 2001, Brailowsky, 2002; Contreras *et al.*, 2002).

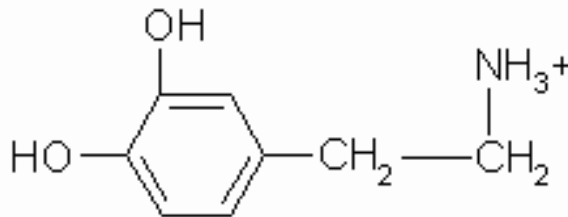


Figura1: Estructura química de la dopamina (3,4-dihidroféniletilamina).

La dopamina se sintetiza en las terminales sinápticas dopaminérgicas a partir del aminoácido L-Tirosina, el cual es transformado en L-DOPA por la enzima tirosina hidroxilasa (TH), y posteriormente es transformado en Dopamina por la enzima L-DOPA descarboxilasa (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000; Brailowsky, 2002; Contreras *et al.*, 2002).

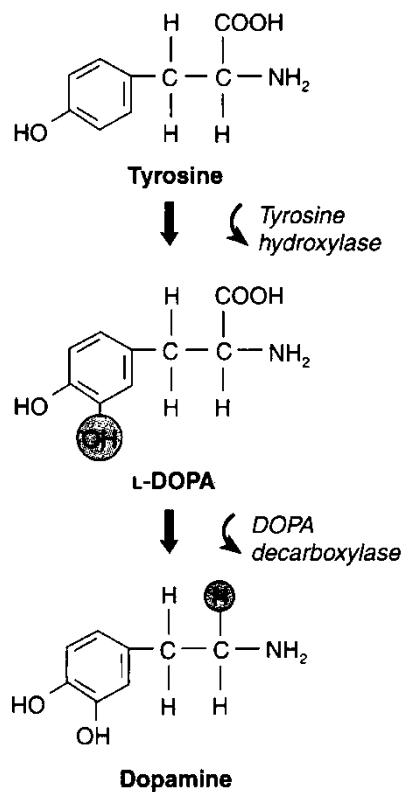


Figura 2: Vía de síntesis de la dopamina.

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS:

Una vez liberada al espacio sináptico la dopamina se une a receptores pre y post-sinápticos.

Los receptores para dopamina pertenecen a una superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. La acción de la dopamina depende del tipo de receptor estimulado. Con base a sus características moleculares y su efecto se han descrito 5 subtipos de receptores para dopamina (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5), los cuales se han agrupado en dos familias denominadas D_1 y D_2 . Los receptores de la familia D_1 (D_1 y D_5) provocan la activación de la enzima adenilato ciclasa favoreciendo la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), mientras que los receptores del tipo D_2 (D_2 , D_3 y D_4) la inhiben (Melis y Argiolas, 1994; Bahena-Trujillo *et al.*, 2000; Guliano y Allard, 2001; Brailowsky, 2002; Contreras *et al.*, 2002).

Distribución de receptores de la familia D_1 :

Los receptores D_1 son el subtipo más abundante en el SNC, se han localizado en grandes cantidades en el tubérculo olfatorio, el neocórtex, el núcleo accumbens, las islas de Calleja, la amígdala, el núcleo subtalámico, la sustancia negra (reticulada y compacta) y el cerebelo (capa molecular). Se han localizado en cantidades moderadas en la corteza prefrontal, entorrinal y el cíngulo, así como en el tálamo y el globo pálido. Estos receptores son escasos en la formación hipocámpal, la región septal, el hipotálamo, el área tegmental ventral y el colículo inferior (Jackson y Westlind-Danielsson, 1994; Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

Los receptores D_5 tienen una distribución mucho menor y su localización parece restringirse al hipocampo y los núcleos lateral mamilar y parafascicular del tálamo (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

Distribución de receptores de la familia D_2 :

Los receptores D_2 se han localizado en grandes cantidades en el neocórtex (neuronas gabaérgicas estriado-palidales), el tubérculo olfatorio, la capa molecular de la formación hipocámpal, el NAcc, las islas de Calleja y el ATV. Se encuentra también en cantidades moderadas en la sustancia negra (reticulada y compacta, en ambas como autorreceptor somatodendrítico), en la corteza

prefrontal, entorrinal y el cíngulo, en el globo pálido, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo, así como en el núcleo subtalámico. También se ha localizado en la hipófisis en las células melanotróficas y lactotróficas, donde regula la neurosecreción modulando a los canales de Ca^{+2} activados por voltaje. (Jackson y Westlind-Danielsson, 1994; Gomora, 1996; Bahena-Trujillo *et al.*, 2000). Es importante mencionar, que aunque este receptor muestra una baja afinidad por la dopamina, el fármaco Bromocriptina (un agonista selectivo) posee una alta afinidad para este tipo de receptores (Seeman, 1994).

Los receptores D_3 se han localizado en grandes cantidades en las islas de Calleja, la región septal, los núcleos geniculados medial y lateral del tálamo, núcleo mamilar medial del hipotálamo y en las células de Purkinje del cerebelo. (Jackson y Westlind-Danielsson, 1994). Se han encontrado en cantidades intermedias en la corteza parietal y temporal, la formación hipocampal, el bulbo olfatorio, el neocórtex, el núcleo accumbens, la amígdala, el núcleo subtalámico, la oliva inferior y los lóbulos anteriores e intermedios de la hipófisis. Las cantidades más bajas se han localizado en la sustancia negra compacta, el ATV, la corteza frontal, el cíngulo y el globo pálido (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

Los receptores D_4 se han encontrado en altas cantidades en la corteza frontal, el bulbo olfatorio, la amígdala, el mesencéfalo, y la retina. En cantidades intermedias en el neocórtex; y en cantidades mínimas ha sido localizado en el hipotálamo y el hipocampo (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN:

Las terminales dopaminérgicas poseen autorreceptores pertenecientes a la familia D_2 , cuya activación reduce la liberación de dopamina debido a la inhibición de la formación de AMPc y de la apertura de canales de Ca^{+2} en la membrana presináptica. Esta disminución en la concentración tanto del AMPc como del Ca^{+2} interfiere con el movimiento y fusión de las vesículas sinápticas impidiendo la liberación del neurotransmisor (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

CATABOLISMO DE LA DOPAMINA:

Aunque existen enzimas extraneuronales que catabolizan la dopamina, la terminación del efecto se debe principalmente a su recaptura por proteínas transportadoras ubicadas en la terminal presináptica.

La dopamina recapturada es convertida por la enzima monoamino-oxidasa (MAO) en ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) el cual es liberado al exterior para ser convertido en ácido homovanílico (HVA) por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). La dopamina no capturada es metabolizada en HVA por acción secuencial de COMT y MAO.

En el cerebro de la rata el principal metabolito de la dopamina es el DOPAC, mientras que en el cerebro de los primates es el HVA. Así la formación de DOPAC puede utilizarse como indicador de la actividad dopaminérgica en la rata, aunque puede estimarse de manera más precisa calculando la relación de concentraciones o contenido del HVA y la propia dopamina (HVA/DA) (Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

Dopamina y la Función sexual

Históricamente, el efecto pro-sexual de la dopamina en humanos se sugirió por primera vez por la observación de un incremento en la actividad sexual de pacientes de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos, aunque la incidencia de tales efectos era muy rara (Guliano y Allard, 2001).

Algunos estudios han demostrado que agonistas semi-sintéticos de dopamina, como la apomorfina, induce erecciones peneanas en hombres saludables y en hombres con disfunción eréctil. Además, numerosos estudios farmacológicos han establecido un rol fundamental de la dopamina en el control de la función sexual en roedores tanto machos como hembras (Guliano y Allard, 2001; Melis y Argiolas, 1994).

El núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) se encuentra ricamente innervado por neuronas dopaminérgicas que surgen del sistema incertohipotalámico, el cual forma parte de la innervación intrínseca de dopamina en el hipotálamo. Este sistema inerva varias regiones dentro del hipotálamo aparte del NPV, entre las cuales resalta el APOm, un área fuertemente involucrada con la conducta sexual masculina (Melis y Argiolas, 1995; Van Furth *et al.*, 1995; Rodríguez-Manzo *et al.*, 2000; Guliano y Allard, 2001; Domínguez y Hull, 2005; Phillips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009; Kleitz-Nelson *et al.*, 2010)

Inyecciones de apomorfina en dosis tan bajas como 5 ng en el NPV pueden inducir erecciones peneanas en ratas con movimiento libre sin la presencia de hembras (Melis *et al.*, 1987).

La conducta copulatoria de la rata puede ser afectada por la depleción de las catecolaminas en el cerebro por la 6-OH-DA o por la inhibición de la síntesis de catecolaminas con alfa-metil-p-tirosina o su combinación, mientras que es facilitada por agonistas dopaminérgicos como la N-n-propil-norapomorfina, la bromocriptina, la pergolida, la lisurida, el RDS-127 o por tratamientos que incrementan la actividad DA como inhibidores de la MAO. Aunque es importante considerar que la acción facilitadora de la conducta sexual por algunos de estos fármacos (lisurida, pergolida y RDS-127) es complicada de interpretar ya que éstas también actúan como agonistas de receptores 1_A de serotonina, el cual se ha demostrado que también facilita la conducta sexual mediante la inhibición de la transmisión serotoninérgica (Melis y Argiolas, 1993).

DOPAMINA EN LA MOTIVACIÓN SEXUAL MASCULINA

Durante el despliegue de la conducta sexual de la rata macho, se puede considerar a la latencia de intromisión como un parámetro que refleja el estado de motivación sexual (Guliano y Allard, 2001). Agonistas dopaminérgicos como la apomorfina, la bromocriptina, la pergolida o la lisurida reducen la latencia de intromisión, la latencia de eyaculación, así como reduce también el “umbral” de eyaculación, es decir, disminuye el número de intromisiones necesarias para alcanzar la eyaculación (Melis y Argiolas, 1993; Guliano y Allard, 2001).

Resultados de experimentos clásicos de conducta sexual sustentan un rol positivo de la dopamina en el núcleo accumbens en la fase anticipatoria de la conducta sexual (Melis y Argiolas, 1993). Esta base neurofisiológica se encuentra en el sistema mesolímbico/mesocortical constituido por fibras dopaminérgicas que parten del ATV y que inervan al NAcc, así como a la corteza prefrontal, el cíngulo, el septum y los tubérculos olfatorios (Feldman *et al.*, 1997; Guliano y Allard, 2001).

Inyecciones de apomorfina en el NAcc disminuyen la latencia de intromisión, mientras que no tiene este mismo efecto cuando es inyectada en el septum o el estriado. De la misma manera, inyecciones de D-Anfetamina, (el cual induce liberación de dopamina) en el núcleo accumbens produce una disminución significativa en la latencia de monta e intromisión, sin afectar el número de montas y la latencia de eyaculación. De forma opuesta, inyecciones de apomorfina en el área tegmental ventral produce un aumento en la latencia de intromisión,

probablemente por una inhibición de la vía mesolímbica dopaminérgica a través de la estimulación de autorreceptores, y por lo tanto disminuyendo la liberación de dopamina en el Núcleo Accumbens (Hull *et al.*, 1990; Guliano y Allard, 2001).

Pruebas específicas para discriminar los componentes apetitivos de los consumatorios de la conducta sexual, como el de la cámara binivel, han demostrado que la dopamina juega un rol en la fase anticipatoria o apetitiva de la conducta sexual de la rata macho. Esto ha quedado demostrado mediante la aplicación de infusiones de haloperidol (un antagonista $D_2 > D_1$) en el núcleo accumbens que provoca una reducción de la fase anticipatoria de la conducta pero no afecta a las medidas propias de la ejecución sexual (Guliano y Allard, 2001). En este mismo sentido, se ha observado un aumento en los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens cuando una rata macho se expone a una hembra en estro detrás de una pantalla, de la misma manera que ocurre durante la cópula (Fiorino *et al.*, 1997; Lorrain *et al.*, 1999; Guliano y Allard, 2001). Lo cual muestra el rol positivo del núcleo accumbens con sus aferencias dopaminérgicas, en la fase anticipatoria de la conducta sexual (Guliano y Allard, 2001).

DOPAMINA EN LA EJECUCIÓN SEXUAL MASCULINA

El APOm que ha sido ampliamente demostrada como una zona necesaria para la expresión de los componentes ejecutorios de la conducta sexual masculina, (su destrucción produce la completa abolición de la conducta sexual masculina, aunque no interrumpe las conductas de búsqueda de la hembra, ni los intentos de monta, ni las erecciones reflejas, propias de la fase apetitiva) es inervada por la vía dopaminérgica incertohipotalámica. Inyecciones de apomorfina en el APOm produce un efecto facilitador de la conducta copulatoria en ratas macho intactos y produce una disminución de latencia de monta, así como un incremento en el número de eyaculaciones (Guliano y Allard, 2001).

Todas estas evidencias, sugieren que la dopamina en el APOm participa en el control de la ejecución sexual y puede también afectar la motivación sexual, aunque en una menor medida que en el NAcc (Guliano y Allard, 2001; Dominguez y Hull, 2005; Kleitz-Nelson *et al.*, 2010).

Debido a que también existe una importante liberación de dopamina en el estriado dorsal, por medio de la vía nigrostriatal (la mayor vía dopaminérgica) se

ha explorado su participación en la conducta sexual masculina. Se ha encontrado que la dopamina se libera en el estriado dorsal solo después que el macho ha comenzado a copular, sugiriendo que los niveles de DA en estas áreas reflejan más la activación motora que los aspectos motivacionales de la cópula (Guliano y Allard, 2001).

Por todo esto, el sistema dopaminérgico central resalta su rol para el control de la función sexual. La Dopamina en el NAcc está particularmente involucrada en las conductas apetitivas de la fase anticipatoria de la conducta sexual, mientras que en el caudado-putamen dorsal está relacionada con la fase consumatoria. Esto es consistente con el rol general de la dopamina en las funciones emocionales y cognitivas de áreas límbicas y el control del movimiento en el estriado respectivamente. En el APOm, la dopamina juega un rol permisivo en la expresión de la conducta copulatoria. (Guliano y Allard, 2001).

Rol de los receptores dopaminérgicos en la conducta sexual de la rata macho:

Se ha reportado una amplia variedad de agonistas dopaminérgicos que logran estimular y amplificar la conducta sexual en ratas macho. Tal es el caso para la aporfina, la apomorfina, la N-n.propil-apomorfina, la RDS-127 y la LY163502 que logran inducir la cópula en ratas macho sexualmente inactivas; así como la apomorfina, RDS-127, la pergolida, los agonistas de la amino-tetralin (a TL-99 y N,N-dipropil-A-6,6-DTN) y agonistas de la fenil-piperidina (3-PPP), son capaces de provocar erecciones espontáneas *ex copula*. Todos estos fármacos que actúan como agonistas dopaminérgicos han demostrado provocar una disminución en el umbral de erección y eyaculación en pruebas de conducta sexual (Ahlenius et al, 1982; Foreman y Hall, 1987; Giuliano y Allard, 2001).

Como se mencionó anteriormente, en experimentos en los que se inyecta apomorfina en el NPV se obtiene un efecto inductor de erecciones penianas en ratas con movimiento libre sin la presencia de hembras (Melis *et al*, 1987). Resultados similares se obtuvieron al usar el agonista D₂ LY171555 en lugar de apomorfina, mientras que el agonista D₁ SKF38393 no tuvo el mismo efecto (Melis et al, 1987; Guliano y Allard, 2001); sugiriendo que existe un importante rol del receptor D₂ en la facilitación de la respuesta sexual masculina.

Debido a que la apomorfina y el haloperidol actúan tanto en receptores D₁ como D₂, resulta difícil evaluar la contribución de los dos tipos de receptores en la conducta sexual masculina. Por esta razón, se han probado agonistas selectivos de receptores D₂ (quinpirola y quinerolona) los cuales fueron capaces de inducir efectos similares que aquellos encontrados con la apomorfina (Guliano y Allard, 2001). Estos resultados sugieren que la facilitación de la conducta sexual puede ser producida principalmente por la estimulación post-sináptica de los receptores D₂ (Foreman y Hall, 1987; Melis y Argiolas, 1994; Dominguez y Hull, 2005).

RECEPTORES D₂ EN LA ACTIVACIÓN DE LA CONDUCTA SEXUAL:

Una serie de experimentos llevados a cabo por Foreman y Hall en 1987, en el que se evaluó el efecto de los receptores dopaminérgicos mediante la administración del el agonista LY163502 (selectivo para D₂) demostró que en una dosis subcutánea que va de los 25 ng/Kg a los 25 µg/Kg provocó un incremento en el porcentaje de ratas macho sexualmente inactivos capaces de copular y eyacular durante las pruebas. Esta misma dosis también provocó una disminución significativa en las latencias de eyaculación en machos sexualmente capaces. Estos efectos facilitadores fueron bloqueados por la administración previa de RO-221319 y sulpirida, ambos antagonistas dopaminérgicos centrales, pero no con la administración de domperidona, un antagonista dopaminérgico periférico (Foreman y Hall, 1987).

Sin embargo, la administración de LY163502 a dosis más bajas (de 25 pg/Kg a 10 ng/Kg), así como dosis muy altas (de 25 mg/Kg) provocó un efecto inhibitorio de la conducta sexual, el cual se puede explicar por la activación de los autorreceptores dopaminérgicos producida a dosis bajas, y a la inducción de conductas estereotipadas y alteraciones motoras a dosis más altas (Foreman y Hall, 1987; Bitran y Hull, 1987).

BROMOCRIPTINA

Un fármaco muy utilizado desde 1967 en trastornos relacionados con alteraciones dopaminérgicas, tales como el Parkinson o problemas hipofisarios como la hiperprolactinemia y la acromegalia es la bromocriptina (Venetikou, 2013).

La bromocriptina (también llamada 2-Br- α -ergocriptina) es una ergotamina derivada de los alcaloides del ergot o cornezuelo. Es un compuesto heterocíclico que tiene efectos agonistas para receptores dopaminérgicos de tipo D₂ para los cuales posee una alta afinidad (Seeman, 1994; Bahena-Trujillo *et al.*, 2000).

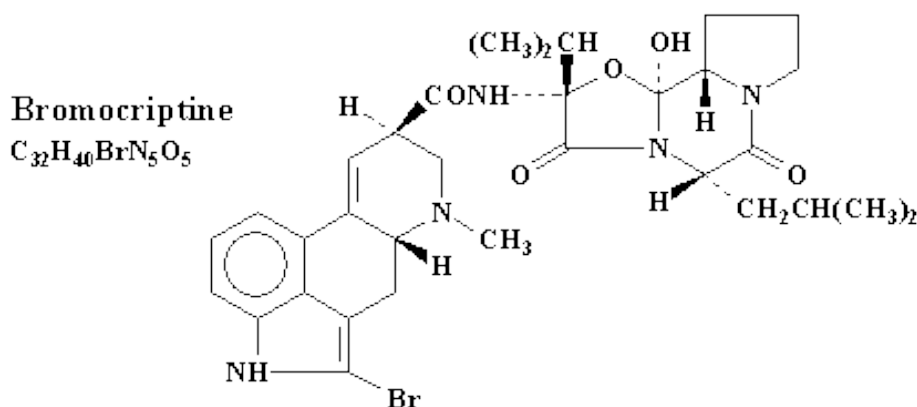


Figura 3: Estructura química de la bromocriptina.

Farmacocinética de la Bromocriptina

Después de administrarse su distribución es general llegando a todos los tejidos, alcanzando concentraciones muy similares en todo el cuerpo, con excepción de los órganos con mayor irrigación sanguínea como hígado, pulmones, riñón, glándula hipófisis y es especialmente en el cerebro donde alcanza concentraciones más altas que las plasmáticas (Schran *et al.*, 1985).

El metabolismo de la Bromocriptina ocurre principalmente en el hígado por isomerización e hidrólisis dando lugar al ácido 2-bromolisérgico y al ácido 2-bromoisolisérgico, los cuales posteriormente se degradan por reacciones de hidrolización, oxidación y conjugación produciendo un gran número de metabolitos secundarios de los cuales ninguno tiene actividad farmacológica (Toxwiki, 2013), y su metabolismo es similar tanto en machos como en hembras (Schran *et al.*, 1985)

No existe evidencia de acumulación significativa en los tejidos, aunque se han detectado pequeños residuos en muestras de piel, médula ósea, nódulos linfáticos, glándulas adrenales, páncreas, glándulas salivales, tiroides y globos oculares (Schran *et al.*, 1985).

Su eliminación es casi exclusivamente por excreción biliar, llegándose a eliminar del 69 al 88% en la materia fecal y sólo del 1 al 1.5% por la orina, dentro

de las primeras 24 horas (Schran et al., 1985), y su excreción puede continuar hasta dentro de un período de 5 días para una sola dosis (Toxwiki, 2013).

Efectos de la Bromocriptina:

En experimentos llevado a cabo con animales y con cultivos celulares in vitro se ha demostrado su efecto inhibitorio en la secreción de prolactina y de gonadotropinas; mientras que parece no ejercer ningún efecto en la secreción de hormona del crecimiento ni de vasopresina (Venetikou, 2013).

Sus efectos se han reportado a nivel del sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo, corazón y sistema endocrino donde se encuentra una amplia distribución de receptores dopaminérgicos. Es por esto que se ha utilizado también en la prevención de la galactorrea y en el tratamiento de la infertilidad vinculada a la hiperprolactinemia (Venetikou, 2013).

Se han reportado varios efectos secundarios en la utilización a largo plazo de éste fármaco en diferentes modelos animales. Entre los cuales destaca una potente emésis en perros, y una alteración en la esteroidogénesis provocando una disminución en los niveles de testosterona circulante en ratas macho. (Bartke, A., 1974, citado en Venetikou, 2013). También se ha reportado que en roedores induce una reducción de la temperatura corporal ante la exposición de un ambiente frío (Calne, D.B., Claveria, L.E., 1975); y posee un efecto bifásico en la actividad locomotora de las ratas, ya que en los primeros 60 a 90 minutos después de una inyección subcutánea de bromocriptina (5 mg/Kg) produce una reducción en la actividad motora, y entre los 90 a 180 minutos posteriores se incrementa. (Kelsey y Carlezon, 2001). También provoca conductas estereotipadas, tales como mordisqueo y estornudos repetitivos y consistentes., fenómeno que también se ha observado con otros agonistas dopaminérgicos como la apomorfina y la L-DOPA (Johnson *et al.*, 1976, citado en Venetikou, 2013).

En seres humanos se ha reportado que el uso prolongado y/o altas dosis de bromocriptina provoca efectos secundarios agudos similares a los de L-DOPA como náuseas, emésis, hipotensión ortostática, los cuales pueden ser reducidos si el paciente se recuesta o si consume una pequeña cantidad de alimento antes de dormir. Aunque también se han reportado otros efectos más específicos para la bromocriptina como vasoespasmos, eritromegalia, intolerancia al alcohol y

úlceras pépticas. Aunque éstos efectos son altamente variables según la susceptibilidad individual y se han observado más frecuentemente en pacientes psiquiátricos y con Parkinson (Venetikou, 2013).

Bromocriptina y conducta sexual

Se ha reportado frecuentemente el uso de la bromocriptina como tratamiento para los prolactinomas y la hiperprolactinemia hipofisaria (Trouillas *et al.*, 1999), y se ha revelado su papel como facilitador de la conducta sexual en casos en que la prolactina se encuentra involucrada debido a que esta hormona es un inhibidor de la conducta sexual (Doherty *et al.*, 1981; Gloria *et al.*, 1994).

Bommer *et al.*, en 1979 exploraron esta posibilidad encontrando que la bromocriptina mejora la respuesta sexual en pacientes masculinos con hemodiálisis (Bommer *et al.*, 1979).

En un estudio llevado a cabo por Gloria *et al.* en 1994, se administró 2 mg de bromocriptina por vía subcutánea a un grupo de ovejas durante 30 días en dos estaciones del año (primavera y otoño) para evaluar el efecto facilitador de este fármaco en la conducta sexual masculina en distintas épocas del año en el que aumentan y disminuyen los niveles plasmáticos de prolactina. Los resultados revelaron que la bromocriptina contribuyó a la disminución de los niveles de prolactina pero tuvo un efecto inhibitorio sobre la conducta sexual, provocando un alargamiento de las latencias de monta y eyaculación. Este efecto inhibitorio sobre la conducta tal vez se deba a que la bromocriptina provocó una hipoprolactinemia, la cual también interfiere con el despliegue de la conducta sexual de manera normal (Gloria *et al.*, 1994).

En 1982, Ahlenius *et al.*, probaron los efectos de la bromocriptina y la pergolida (ambos agonistas dopaminérgicos selectivos para D₂) en la conducta sexual de la rata macho a diferentes dosis. Para el caso de la bromocriptina se utilizaron las dosis de 0, 5, 10 y 20 mg/kg por vía i.p. dos horas antes de una prueba de conducta sexual. Se encontró que no hubo efectos con excepción de una prolongación de la latencia post-eyaculatoria en una forma dosis dependiente. A otro grupo se les administró 5 mg/Kg 4 horas antes de la prueba y se logró un ligero incremento en la latencia de eyaculación y el intervalo post-eyaculatorio, pero no con diferencias significativas (Ahlenius *et al.*, 1982).

En estudios recientes, se ha encontrado que la bromocriptina tiene un efecto limitado en el tratamiento de la disfunción eréctil, a menos que un componente de la enfermedad sea la hiperprolactinemia, ya que se ha sugerido que la prolactina juega un rol permisivo en la expresión de la conducta sexual mediada por la testosterona (Guliano y Allard, 2001).

Estos resultados muestran efectos contradictorios de la bromocriptina como facilitador de la conducta sexual masculina o tal vez se deba a que sus efectos son difíciles de interpretar debido a la escasa información que se tiene respecto a éste fármaco con relación a la conducta sexual.

Con todo lo mencionado anteriormente, resulta clara la influencia de la dopamina, y en especial de los receptores D_2 en la conducta sexual masculina, tanto en sus componentes apetitivos como en los consumatorios; es por esta razón que se requiere explorar nuevas estrategias farmacológicas con agonistas dopaminérgicos específicos para receptores D_2 , para dilucidar la participación más detallada de las vías dopaminérgicas involucradas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La saciedad sexual en la rata macho es un fenómeno que consiste en el cese de la conducta copulatoria, después de realizar una serie de eyaculaciones, lo cual provoca una disminución en la motivación sexual que se cree es la responsable de dicha inhibición sexual.

Una vez que se alcanza el estado de saciedad sexual, la capacidad para copular de nuevo se recupera lentamente. Se ha reportado que la recuperación espontánea de la cópula comienza 72 horas después de haberse alcanzado la saciedad, en este tiempo sólo el 30% de los machos son capaces de eyacular más de una vez y el 100% de los machos son capaces de retomar completamente la conducta sexual sólo hasta 7 días después.

Varios autores reportan que es posible revertir la saciedad sexual 24 horas después de establecerse, por medio de fármacos que activan o inhiben diversos sistemas de neurotransmisión, entre los que resalta el sistema dopaminérgico.

Se ha reportado también que si a un macho sexualmente saciado se le presenta una nueva hembra receptiva, diferente a aquella con la que alcanzó la saciedad sexual, éste es capaz de retomar la cópula de manera inmediata y de reactivarla a las 24 horas después de haber ocurrido este fenómeno.

Por otra parte se sabe que el sistema dopaminérgico parece jugar un papel importante en la activación de la motivación y la ejecución sexual y se ha observado que la activación de este sistema está asociada a la presentación de estímulos novedosos y relevantes, tal como lo sería la presencia de una nueva hembra receptiva.

Con esta base, nuestra propuesta fue investigar si la activación dopaminérgica posterior a la saciedad, a través de la bromocriptina, favorece la reiniciación de la cópula con la misma hembra inmediatamente después de haberse presentado el estado de saciedad.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Estudiar la participación del sistema dopaminérgico, a través de la administración de un agonista dopaminérgico (bromocriptina), en la conducta sexual de la rata macho con una misma hembra, inmediatamente después de alcanzar el estado de saciedad sexual. Así como analizar los parámetros de la conducta sexual durante la reactivación de la cópula posterior a la saciedad sexual, tanto con una misma hembra y como con una hembra diferente.

Objetivos específicos:

1. Analizar el efecto de la bromocriptina en la capacidad copulatoria, inmediatamente después de que los machos alcancen el criterio de saciedad sexual, con una misma hembra.
2. Comparar los elementos conductuales que conforman a las series copulatorias durante la reactivación sexual posterior a la saciedad, en los sujetos que recibieron bromocriptina, con aquellos que tuvieron acceso a una nueva hembra receptiva (efecto Coolidge).
3. Describir las características de los elementos conductuales que conforman las series copulatorias, durante la reactivación de la cópula inmediatamente después de alcanzar la saciedad y compararlas con las de las series copulatorias precedentes.

HIPÓTESIS

Hipótesis general:

La administración de bromocriptina facilitará la reactivación de la capacidad copulatoria con la misma hembra, después de alcanzar el criterio de saciedad sexual y los elementos que integran este patrón copulatorio serán similares a los observados en aquellos sujetos que reactivaron su capacidad copulatoria mediante la exposición a una nueva hembra receptiva (efecto Coolidge), y también serán similares a los observados durante las primeras series copulatorias previas a la saciedad sexual.

Hipótesis específicas:

1. La administración de bromocriptina facilita la reactivación de la cópula con una misma hembra después que los machos alcancen el criterio de saciedad sexual.
2. El patrón copulatorio de los machos tratados con bromocriptina que logran recuperar su capacidad copulatoria después de la saciedad sexual, con una misma hembra, será muy similar al de los machos que recuperan su capacidad copulatoria mediante la exposición a una nueva hembra receptiva (“Efecto Coolidge”).
3. El patrón copulatorio de los machos que logren recuperar su capacidad copulatoria, posterior a la saciedad sexual, con la administración de bromocriptina será muy similar a las primeras series copulatorias previas a la saciedad.

VARIABLES

Independientes

Tratamientos:

- 1) Administración inmediata de una dosis única de bromocriptina a machos que han alcanzado el criterio de saciedad sexual y treinta minutos antes de exponerlos a la misma hembra con la que quedaron sexualmente saciados.
- 2) Administración inmediata de solución vehículo a machos que han alcanzado el criterio de saciedad sexual y treinta minutos antes de exponerlos a la misma hembra con la que quedaron sexualmente saciados.
- 3) Exposición inmediata a machos que han alcanzado el criterio de saciedad sexual a una nueva hembra receptiva diferente de aquella con la que quedaron sexualmente saciados (prueba de efecto Coolidge).

Dependientes

Medición de los componentes consumatorios de la conducta sexual de la rata macho durante las series copulatorias antes y después de cumplir con el criterio de saciedad sexual, bajo los diferentes tratamientos, registrando los siguientes parámetros:

- **Para cada serie copulatoria:** Latencia de monta (LM), Número de Montas (#M), Latencia de intromisión (LI), Número de Intromisiones (#I), Latencia de eyaculación (LE) y el Hitrate (HR) en cada sujeto.
- **Para todo el ensayo (todo el conjunto de series):** Número de eyaculaciones antes de alcanzar la saciedad sexual en cada sujeto. Proporción de machos capaces de retomar la cópula (realizar al menos una intromisión) después de alcanzar la saciedad sexual. Proporción de machos capaces de eyacular después de alcanzar la saciedad sexual.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Equipos, materiales y fármacos

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

- Balanza 2610g graduación 1g/10g/100g (Ohaus)
- Jeringa 1cc/ml p/Tuberculina (Terumo)
- Aguja 23Gx25mm (Terumo)
- Guantes de Látex
- Cristalería de Laboratorio
- Cajas Individuales para Ratas de Policarbonato
- Cajas Jumbo para Ratas de Fibra de Vidrio
- Racks para almacenamiento de cajas para ratas
- Bebederos de 500ml para ratas
- Alimento para ratas: Rodent Laboratory Chow 5001 (PMI)
- Viruta de madera como cama
- Progesterona (Sigma-Aldrich Inc.)
- Valerato de Estradiol (Sigma-Aldrich Inc.)
- Solución Salina (Laboratorios Pisa S.A. de C.V.)
- Aceite puro de maíz (Maizoro), vehículos de estrógenos y progesterona.
- Bromocriptina (Sigma-Aldrich Inc.)
- Etanol al 95%

Sujetos:

Se utilizaron ratas Wistar procedentes del bioterio del Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara.

Para los grupos control y con tratamiento se utilizaron treinta y siete ratas macho de 85 a 120 días de edad (con un peso aproximado entre 300 y 400 gramos), y como estímulo sexual se utilizaron cuarenta hembras de 70 a 90 días de edad en estro inducido mediante la administración de 400µg de Valerato de estradiol/semana, junto con 500µg de progesterona 2 horas antes de la prueba, ambos diluidos en aceite de maíz de marca comercial como vehículo.

Los sujetos se mantuvieron en el bioterio bajo un ciclo de luz-oscuridad normal de 12 hrs luz / 12 hrs oscuridad, (luz encendida a las 8:00 hrs) a una

temperatura de $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ con agua y comida *ad libitum* durante todo el periodo de vida, hasta terminado el experimento. Los sujetos permanecieron con su madre hasta el día 22 posparto fecha en la cual las crías fueron destetadas y separadas por sexo. Las crías macho fueron puestas en cajas colectivas de acrílico transparente con cama de serrín, en grupos de 6 sujetos y mantenidos en el bioterio hasta la edad de 75 días, cuando fueron colocados en cajas individuales. A los 85 días se realizaron las pruebas de selección de machos sexualmente capaces y se continuó con la metodología descrita a continuación.

Sustancias:

- **BROMOCRIPTINA:** La solución de bromocriptina fue preparada a una concentración de 2.7 mg/mL mezclando solución salina y etanol en una proporción de 2:1. Ésta fue administrada a una dosis de 2 mg/Kg de peso.
- **VEHÍCULO:** La solución vehículo fue preparada mezclando solución salina y etanol en una proporción de 2:1.

El volumen inyectado de cada una de las sustancias fue de 0.75 mL/Kg de peso de la rata macho por vía subcutánea (sc). Esta vía es la segunda más utilizada en la literatura para este fármaco, después de la intraperitoneal; pero debido a que se buscaba una liberación lenta y tónica del fármaco, se optó por la vía sc., además de que en estudios piloto previos realizados en el laboratorio demostró ser una vía que provoca menos estrés a los animales.

Fases del procedimiento:

El experimento consistió de 4 fases. Las fases 1, 2 y 3, fueron comunes a todos los sujetos, y en la fase 4 se aplicaron los tratamientos específicos para cada grupo.

FASES:

1. Separación en cajas individuales.
2. Selección de sujetos sexualmente capaces.
3. Cópula *ad libitum* con una sola hembra receptiva hasta alcanzar el criterio de saciedad sexual.

4. Aplicación del tratamiento inmediatamente después de alcanzar el criterio de saciedad sexual. En esta fase los sujetos serán asignados a uno de tres grupos para tratamiento diferencial.

- Grupo “Coolidge”: reemplazo de la hembra con la que estuvo copulando hasta la saciedad, por una nueva hembra receptiva.
- Grupo Bromocriptina con cópula inmediata (BrCr): administración de una dosis única de bromocriptina y 30 minutos después, exposición a la misma hembra con la que alcanzó la saciedad sexual.
- Grupo vehículo con cópula inmediata (Veh): administración de una dosis única de vehículo y 30 minutos después, exposición inmediata a la misma hembra con la que alcanzó la saciedad sexual.

Todas las fases de los experimentos se realizaron durante la fase de luz del ciclo de luz-oscuridad y se describen con detalle a continuación:

1. SEPARACIÓN EN CAJAS INDIVIDUALES

Con el fin de reducir el estrés que puede provocar que varios sujetos se encuentren en una misma caja, fueron colocados en cajas individuales con agua y comida *ad libitum*, a los 75 días de nacidos.

2. SELECCIÓN DE SUJETOS SEXUALMENTE CAPACES

A los 85 días de edad, (y con un peso aproximado entre 300 y 400g) los sujetos se sometieron a 3 pruebas de selección de capacidad sexual con un intervalo mínimo de 72 horas entre cada prueba. Se empleó una hembra en estro inducido para evaluar la capacidad y el desempeño sexual de cada sujeto.

Se consideró a los sujetos como sexualmente capaces a aquellos que lograron copular hasta la eyaculación con una latencia máxima de 30 minutos, en tres sesiones con un intervalo mínimo de 72 horas entre ellas, (permitiendo sólo una eyaculación por sesión).

Los machos que no eyacularon en la primera sesión, se les permitió copular en otras tres sesiones más. Los machos que no eyacularon en ninguna

sesión fueron descartados y sólo se seleccionaron aquellos que presentaron conducta sexual con una latencia de eyaculación igual o inferior a 30 minutos en las tres sesiones.

3.- CÓPULA *AD LIBITUM* CON UNA SOLA HEMBRA RECEPTIVA HASTA ALCANZAR EL CRITERIO DE SACIEDAD SEXUAL.

- a) Se colocó a cada sujeto en la caja de prueba por 10 minutos para su habituación.
- b) Se introdujo una hembra receptiva y se comenzó el registro de los parámetros de la conducta sexual indicados más adelante (cuadros 1 y 2).
- c) Inmediatamente después que el sujeto alcanzó el criterio de saciedad sexual, (90 minutos después de la última eyaculación y con un período inter-intromisión mayor a 15 minutos) fue sometido al tratamiento específico correspondiente.

4. APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE ALCANZAR EL CRITERIO DE SACIEDAD SEXUAL

- Grupo BrCr (n=10): una vez que el sujeto alcanzó el criterio de saciedad sexual, se retiró a la hembra con la que estuvo copulando y se le administró una inyección sc de bromocriptina a una dosis de 2 mg/Kg; después de 30 minutos se introdujo a la misma hembra con la que estuvo copulando y se realizó el registro de los parámetros de la conducta sexual.
- Grupo Veh (n=10): una vez que el sujeto alcanzó el criterio de saciedad sexual, se retiró a la hembra con la que estuvo copulando y se le administró una inyección sc de solución vehículo a una dosis de 0.75 mL/Kg; 30 minutos después se introdujo a la misma hembra con la que estuvo copulando y se realizó el registro de los parámetros de la conducta sexual.
- Grupo Coolidge (n=10): una vez que el sujeto alcanzó el criterio de saciedad sexual, se retiró a la hembra con la que estuvo copulando y se introdujo una nueva hembra receptiva y se realizó el registro de los parámetros de la conducta sexual.

Registro de la conducta sexual:

Se registraron los siguientes parámetros de la conducta sexual durante las fases 3 y 4:

| Cuadro 1. Parámetros para registrar la conducta sexual | |
|---|---|
| Latencia de monta: | Para la primera serie copulatoria se consideró el tiempo que transcurre desde que se introduce a la hembra en la caja de prueba hasta que el sujeto realiza la primer monta. Para las siguientes series copulatorias se consideró el tiempo que transcurre desde la eyaculación hasta la primera monta de dicha serie. |
| Latencia de intromisión | Para la primera serie copulatoria se consideraron el tiempo que transcurre desde que se introduce a la hembra en la caja de prueba hasta que el sujeto realiza la primera intromisión. Para las siguientes series copulatorias se consideró el tiempo que transcurre desde la eyaculación hasta la primera intromisión de dicha serie. |
| Latencia de eyaculación | El tiempo que transcurre desde la primera intromisión hasta la eyaculación. |
| Número de Montas | Cantidad total de montas realizadas en cada serie copulatoria. |
| Número de Intromisiones | Cantidad de Intromisiones realizadas en cada serie copulatoria. |
| Hirate | Indicador de la eficiencia copulatoria, calculado dividiendo el número de intromisiones entre el número de montas totales (con o sin intromisión). |
| Número de eyaculaciones antes de alcanzar la saciedad sexual | Número de eyaculaciones logradas en total durante las primeras series copulatorias antes de la administración del tratamiento. |
| Número de machos capaces de retomar la | La cantidad de sujetos que realizan al menos una intromisión después de haberseles aplicado el |

| cópula | tratamiento |
|--|---|
| Número de machos capaces de eyacular después de la saciedad sexual | La cantidad de sujetos que logran al menos una eyaculación después de haberseles aplicado el tratamiento. |

Los registros de la conducta sexual se realizaron entre las 09:00 hrs. y las 15:00 hrs., durante el periodo de luz, del ciclo normal de luz-oscuridad. Durante el registro de la conducta el observador permaneció sentado aproximadamente a una distancia de medio metro de las cajas de prueba.

Los criterios para dar por terminada la sesión fueron los siguientes:

| Cuadro 2. Parámetros para dar por finalizada la sesión | |
|---|-------------|
| Latencia de monta de la primer serie copulatoria mayor a: | 30 minutos. |
| Latencia de intromisión de la primer serie copulatoria mayor a: | 30 minutos. |
| Latencia de eyaculación de la primer serie copulatoria mayor a: | 30 minutos. |
| Latencia de saciedad sexual. | Máx. 4 hrs |
| Latencia de monta de la primer serie copulatoria después del tratamiento mayor a: | 30 minutos |
| Latencia de intromisión de la primer serie copulatoria después del tratamiento mayor a: | 30 minutos. |
| Latencia de eyaculación de la primer serie copulatoria después del tratamiento mayor a: | 30 minutos. |

Análisis estadístico:

En la comparación del efecto de la bromocriptina en la proporción de machos que logran la reactivación de la cópula con la misma hembra, después de la saciedad sexual se realizó una prueba de X^2 comparando el porcentaje de machos que lograron al menos una intromisión en los grupos BrCr con Veh, así como el porcentaje de machos que lograron eyacular al menos una vez en los mismos grupos antes mencionados.

En el análisis comparativo del efecto de la bromocriptina con el efecto Coolidge en los valores promedio de los elementos conductuales del patrón

copulatorio (latencias y número de montas, latencias y número de intromisiones, latencias de eyaculación y el hitrate), se realizó una prueba U de Mann-Whitney con un nivel de significancia de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza del 95% en cada grupo.

Consideraciones éticas:

En el cuidado de los animales, así como en todos los procedimientos en los que éstos participaron, se siguieron los lineamientos especificados por la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Instituto Nacional de Salud (NIH). (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Science, National Research Council, 1996).

Con esta base se tomaron las siguientes medidas:

- Los sujetos permanecieron en un ambiente de laboratorio adecuado para preservar un buen estado de salud previniendo cualquier tipo de riesgo.
- Los sujetos estuvieron en ciclos controlados de temperatura, humedad y luz-oscuridad 12-12 horas.
- Se aseguró que los sujetos contaran con el agua suficiente para cubrir sus necesidades diarias de consumo.
- El material necesario para la administración de fármacos estuvo limpio y esterilizado, el fármaco fue administrado vía subcutánea.
- Todas las manipulaciones se realizaron de manera que fueran lo menos estresantes para los sujetos.
- Los sujetos se utilizaron una sola vez en cada experimento después del cual se sacrificaron ocasionando el menor estrés posible para este propósito.

RESULTADOS:

Se realizaron las fases del experimento descrito en la metodología. La muestra registrada fue de 10 sujetos para el grupo Veh, 10 para el grupo BrCr y 10 sujetos para el grupo "Coolidge".

SELECCIÓN DE SUJETOS SEXUALMENTE CAPACES:

Todos los sujetos seleccionados cumplieron con el criterio de tener una latencia de eyaculación menor a 30 minutos durante las 3 sesiones de evaluación de la capacidad sexual.

CÓPULA *AD LIBITUM* CON UNA SOLA HEMBRA SEXUALMENTE RECEPTIVA HASTA ALCANZAR EL CRITERIO DE SACIEDAD:

Durante la fase de saciedad sexual, donde el macho copuló *ad libitum* con una misma hembra receptiva hasta alcanzar el criterio de saciedad sexual (90 min sin eyacular y un período inter-intromisión mayor a 15 minutos), se registró un promedio de $5.96 \pm \text{ESM}$ eyaculaciones, con un rango de 9 eyaculaciones como máximo y 4 como mínimo, durante un tiempo promedio de $01:34 \pm \text{ESM}$ horas.

Se aplicó una prueba de Kruskal-Wallis y no se observaron diferencias significativas en el tiempo promedio en alcanzar la saciedad sexual, ni en el número promedio de eyaculaciones logradas en cada grupo antes de alcanzar el criterio de saciedad sexual (Fig. 4). Ninguno de los sujetos de los tres grupos había recibido tratamiento diferencial en esta fase ya que todos copularon con una misma hembra receptiva en condiciones similares.

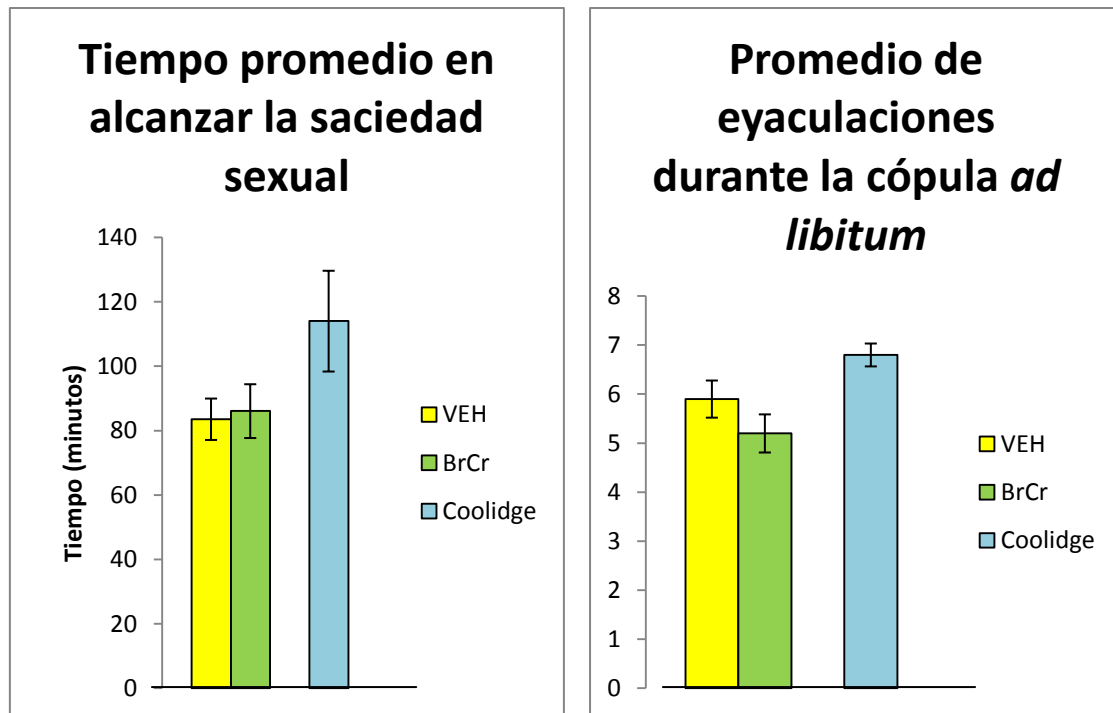


Figura 4. Tiempo promedio en alcanzar la saciedad sexual (izquierda). Número promedio de eyaculaciones durante la cópula *ad libitum* (derecha). Se muestran la media \pm SEM. Se aplicó una prueba Kruskal-Wallis y no se observan diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las dos variables analizadas. En esta fase, todos los sujetos copularon sólo con una hembra receptiva hasta al alcanzar el criterio de saciedad sexual.

Durante el desarrollo de la saciedad sexual, Todos los sujetos con independencia del grupo al que pertenecen logran al menos eyacular 4 veces. Todos los sujetos del grupo “Coolidge” y del grupo “Vehículo” alcanzaron 5 series copulatorias completas, mientras que todos los sujetos del grupo “BrCr” alcanzaron 4 series; a partir de la sexta serie copulatoria para los sujetos del grupo “Coolidge” y “vehículo”, y de la quinta serie para los sujetos del grupo “BrCr”, comienzan a alcanzar el criterio de saciedad sexual. Ningún sujeto, en ningún grupo, logró más de 9 eyaculaciones previas a la saciedad sexual (Fig. 5).

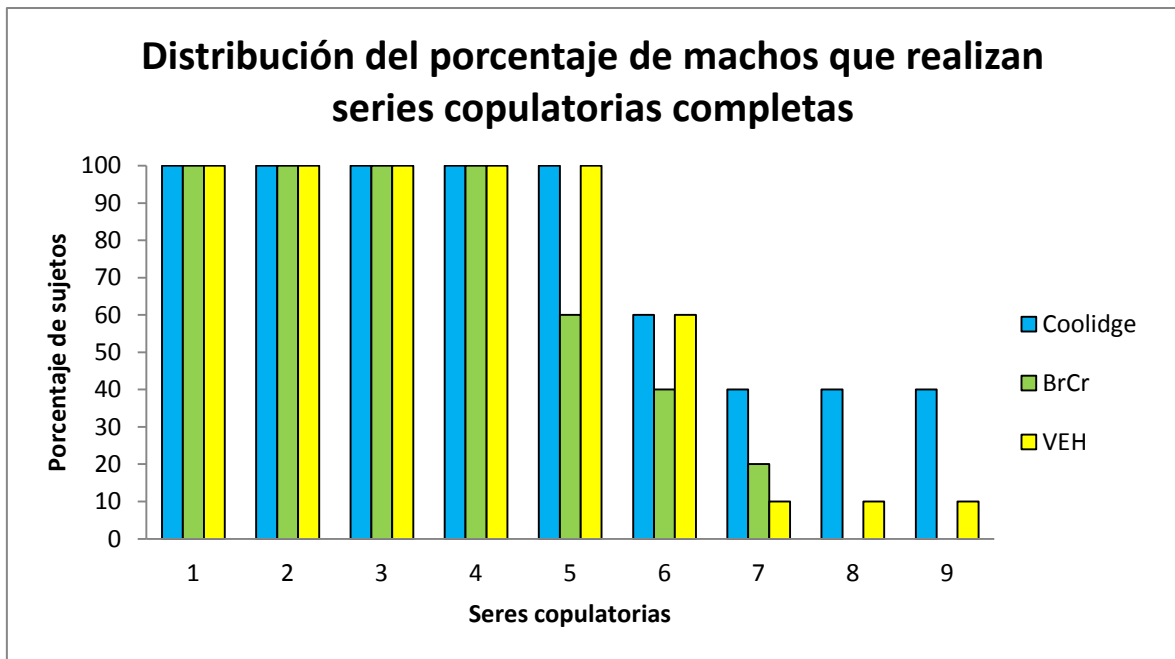


Figura 5. *Porcentaje de sujetos que realizan series copulatorias completas hasta la eyacuación, antes de la saciedad sexual.* Todos los sujetos con independencia del grupo al que pertenecen logran al menos eyacular 4 veces. Ningún sujeto del grupo BrCr logra una octava eyacuación previa a la saciedad sexual, mientras que ningún sujeto del grupo Coolidge y Veh logran más de 9 eyacuaciones previas a la saciedad sexual.

Efecto de la bromocriptina en el porcentaje de machos capaces de reactivar la cópula después de la saciedad sexual:

Los resultados obtenidos con respecto a la proporción de machos capaces de reactivar la cópula y eyacular con la misma hembra después de alcanzar el estado de saciedad sexual y aplicar el tratamiento diferencial se describen en el cuadro 4. Se puede observar que el 80% de los sujetos que recibieron una dosis s.c. de BrCr fueron capaces de realizar al menos una intromisión comparados con el 40 % de aquellos que recibieron la solución Veh. También se observó que ningún macho que recibió la solución Veh fue capaz de eyacular con la misma hembra con la que alcanzó el estado de saciedad sexual, mientras que el 50% de los sujetos que recibieron BrCr sí alcanzaron a eyacular con la misma hembra. Sin embargo, ningún macho fue capaz de reiniciar una segunda serie copulatoria con la misma hembra posterior a la saciedad sexual después de haber recibido el tratamiento correspondiente.

La aplicación de la prueba X^2 para estos datos mostró un nivel de significación marginal de 0.067. Se analizó también el número promedio de intromisiones logradas por los sujetos capaces de reactivar la cópula con la misma hembra, el cual fue de 9.5 en el grupo BrCr y de 3.0 en el grupo Veh. Estas diferencias fueron significativas al aplicar una prueba de U de Mann-Whitney ($U= 1.00$, $p=0.008$).

Al comparar el porcentaje de machos capaces de realizar al menos una intromisión con la misma hembra posterior a la saciedad sexual mediante una prueba de X^2 con un valor de $p \leq 0.05$, se observó una significación marginal entre los grupos Veh y BrCr ($p= 0.067$) (Fig. 6). Al comparar el porcentaje de machos capaces de eyacular con la misma hembra posterior a la saciedad sexual, se observaron diferencias significativas entre los grupos Veh y BrCr ($p= 0.009$), siendo los del grupo BrCr los únicos capaces de lograr una eyaculación posterior a la saciedad (Fig. 7). Es decir, los sujetos que recibieron BrCr no solo fueron capaces de reactivar la conducta copulatoria en una proporción mayor a aquellos que recibieron la solución Veh, sino que también fueron los únicos capaces de reactivar la conducta copulatoria hasta alcanzar la eyaculación.

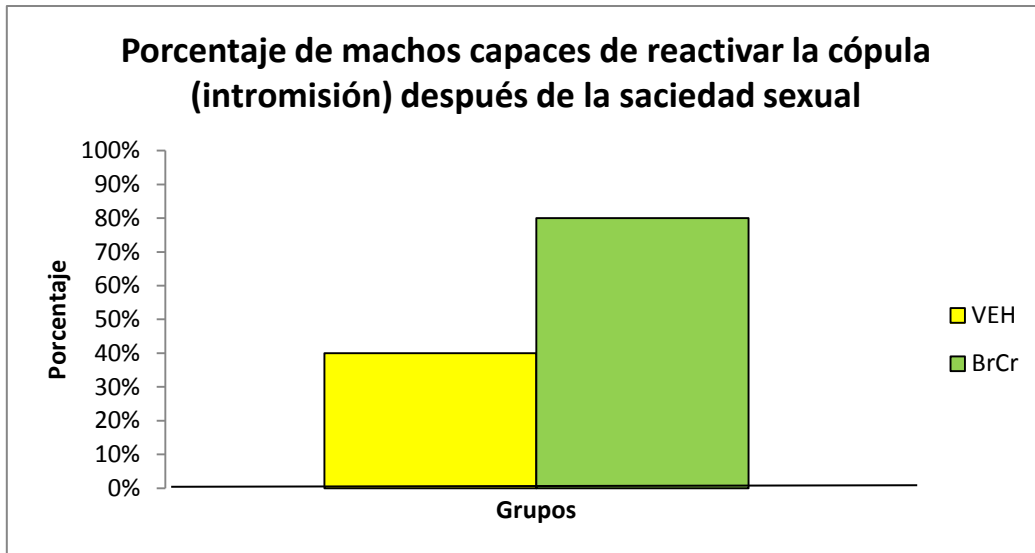


Figura 6. *Porcentaje de machos capaces de reactivar la cópula después de la saciedad sexual.* Se muestra el porcentaje de sujetos de cada grupo que lograron al menos una intromisión con la misma hembra después de aplicar el tratamiento inmediatamente después de alcanzar el criterio de saciedad sexual mostrando que el grupo de machos que recibió bromocriptina (BrCr), fue capaz de realizar al menos una intromisión posterior a la saciedad sexual en una proporción del doble, comparados con el grupo que recibió la solución vehículo (Veh). (80% en BrCr vs 40% en Veh, $p=0.067$). Al realizar la prueba de X^2 se observó un valor de $p=0.067$.

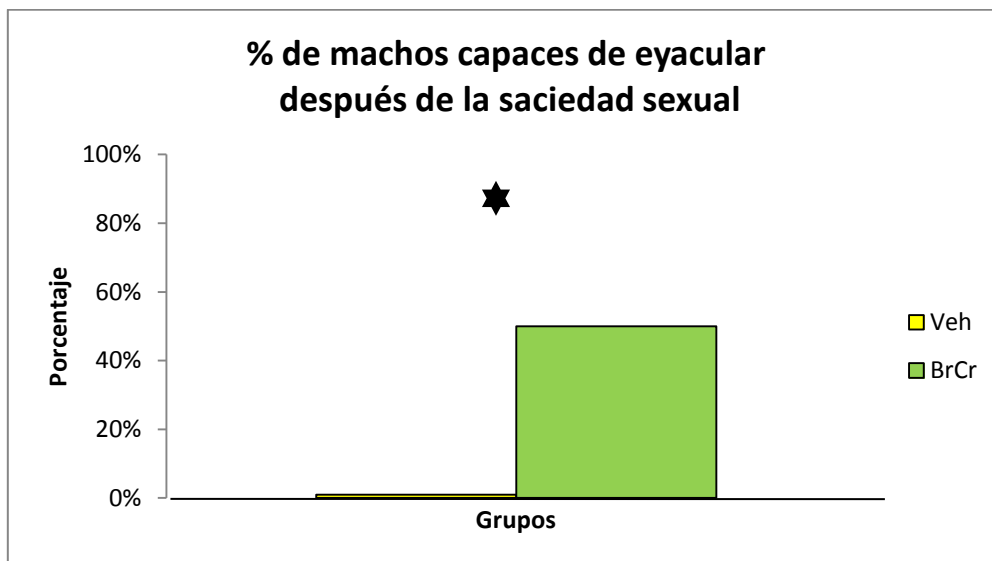


Figura 7. *Porcentaje de machos capaces de eyacular después de la saciedad sexual.* Se muestra el porcentaje de sujetos de cada grupo que lograron eyacular con la misma hembra después de aplicar el tratamiento inmediatamente después de alcanzar el criterio de saciedad sexual demostrando que la mitad del grupo de machos que recibió bromocriptina (BrCr), fue capaz de eyacular posterior a la saciedad sexual, mientras que ningún macho del grupo que recibió la solución vehículo (Veh) fue capaz de alcanzar la eyaculación. (50% en BrCr vs 0% en Veh. ★ $p=0.009$)

Comparación del patrón copulatorio en la reactivación de la cópula en machos expuestos a una nueva hembra y en machos expuestos a una misma hembra e inyectados con BrCr:

Para el análisis estadístico se realizó una prueba U de Mann-Whitney para cada componente de la conducta sexual: latencias de y número de montas; latencias de y número de intromisiones; latencias de eyaculación y el Hitrate de aquellos sujetos que reactivaron la cópula después de alcanzar el criterio de saciedad sexual. Para el análisis se consideraron sólo los sujetos capaces de lograr al menos una intromisión después de alcanzar la saciedad sexual; excepto para la latencia de eyaculación, que se consideraron sólo los sujetos capaces de eyacular después de la saciedad sexual.

No se observaron diferencias significativas en ninguno de los componentes de la conducta sexual excepto en el caso del Hitrate (Figuras 8, 9 y 10).

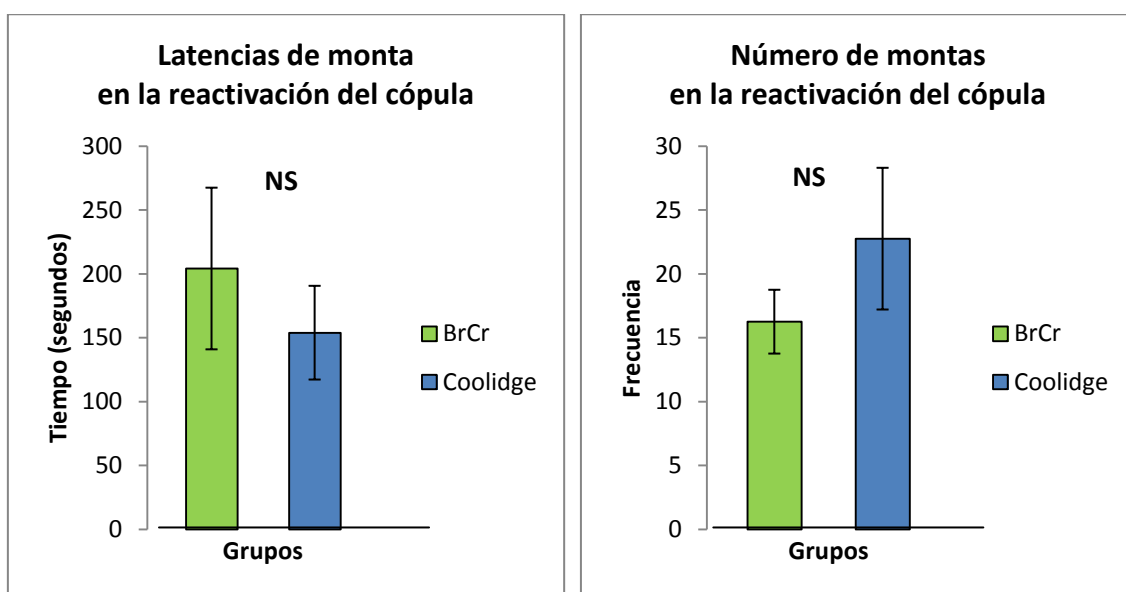


Figura 8. Latencias de monta (izquierda) y número de montas (derecha) de sujetos que lograron reactivar la cópula después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. $p= 0.573$, para latencia de monta. $p=0.505$, $n=8$ para ambos grupos.

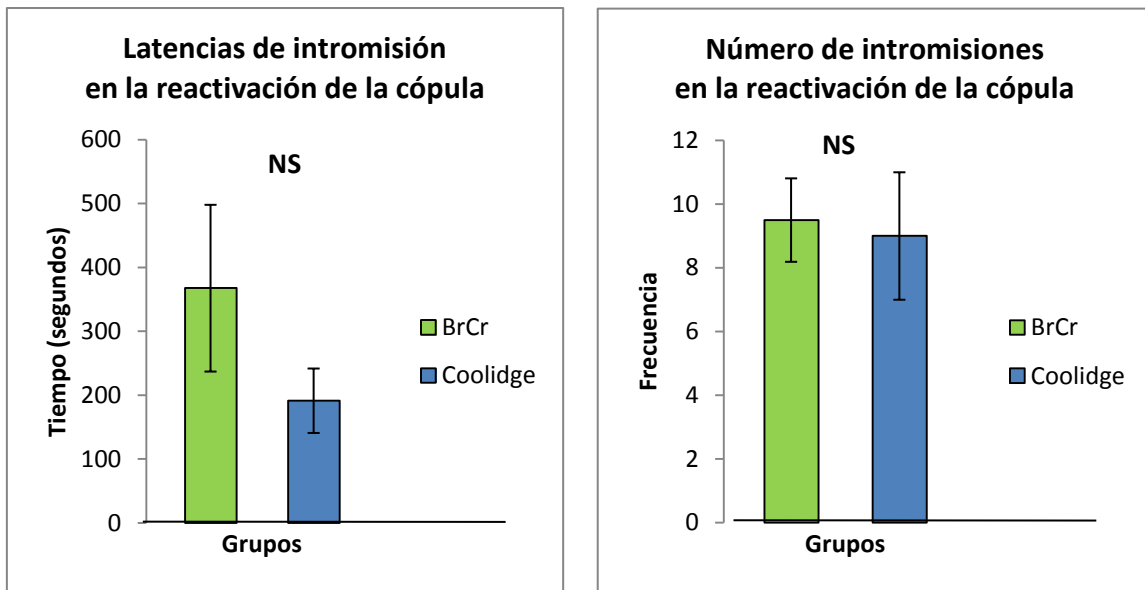


Figura 9. Latencias de intromisión (izquierda) y número de intromisiones (derecha) de sujetos que lograron reactivar la cópula después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. $p = 0.720$, para latencia de intromisión. $p = 0.798$, para número de intromisiones. $n = 8$ para ambos grupos.

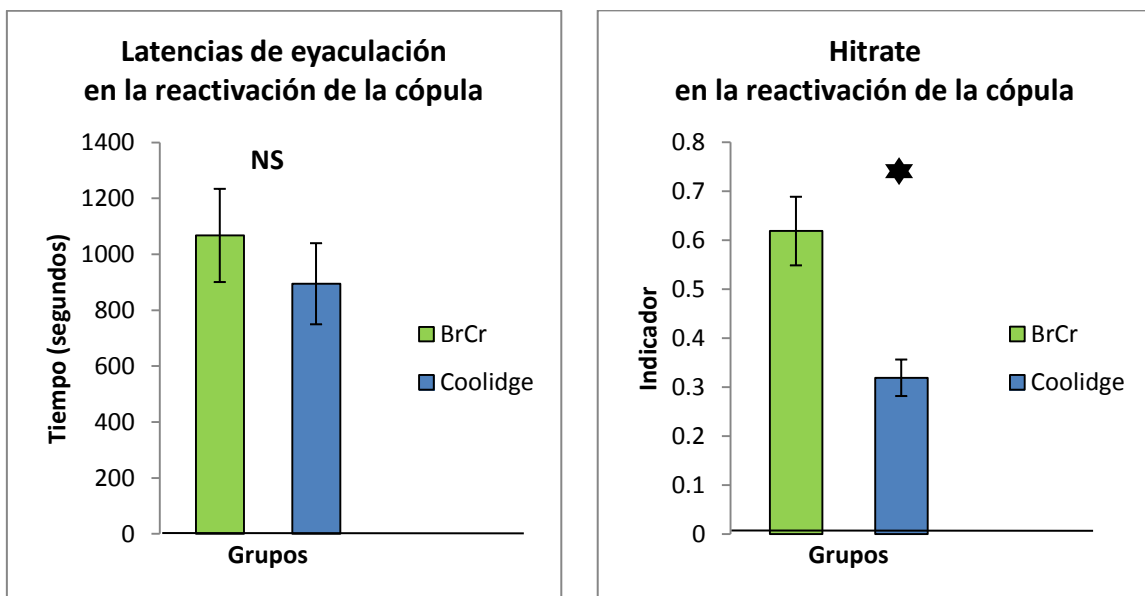


Figura 10. Latencia de eyacuación (izquierda) y el Hitrate (derecha) de sujetos que lograron reactivar la cópula después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. $p = 0.792$, para latencia de eyacuación, grupo Coolidge $n = 6$, grupo BrCr $n = 5$. ★ $p = 0.003$, para Hitrate, $n = 8$ para ambos grupos.

Análisis descriptivo del patrón copulatorio antes y después de la saciedad sexual.

Con fines descriptivos, las figuras 11 a 22 muestran los valores promedio \pm ESM de los parámetros conductuales de las series copulatorias: latencias y número de montas e intromisiones, latencias de eyaculación y el hitrate durante el desarrollo de la saciedad sexual en condiciones estándar de cópula *ad libitum* con una misma hembra para cada grupo; también se muestra el valor promedio del mismo parámetro conductual durante la reactivación de la cópula, con la misma hembra o con otra dependiendo del grupo.

Grupo "Coolidge":

En la comparación de cada uno de los parámetros conductuales registrados durante la primer serie copulatoria antes de alcanzar la saciedad sexual con aquellos registrados durante la reactivación de la cópula en el grupo Coolidge, se observaron valores promedios muy similares para las latencias de monta, de intromisión (Fig. 11), así como la latencia de eyaculación (Fig. 13) y el Hitrate (Fig. 14). Sólo se observó una disminución en cuanto al número de montas e intromisiones realizadas por los sujetos durante la reactivación de la cópula con la nueva hembra comparadas con las realizadas durante la primer serie copulatoria con la hembra anterior (Fig. 12).

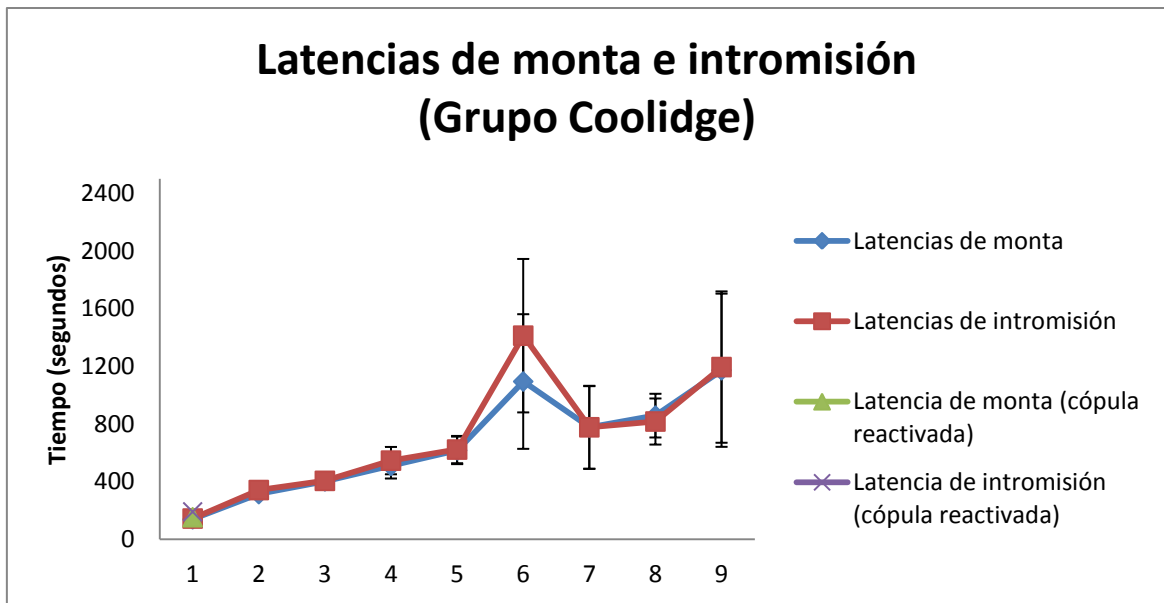


Figura 11. Latencias de montas e intromisión durante la cópula de los sujetos del grupo Coolidge. Latencias de monta (azul) y de intromisiones (rojo) durante la cópula *ad libitum*. Latencias de montas (verde) y de intromisiones (violeta) de sujetos que lograron reactivar la cópula al tener acceso a una nueva hembra receptiva después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. Se observan similitudes entre las latencias de ambos parámetros para la cópula reactivada con la nueva hembra comparadas con la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

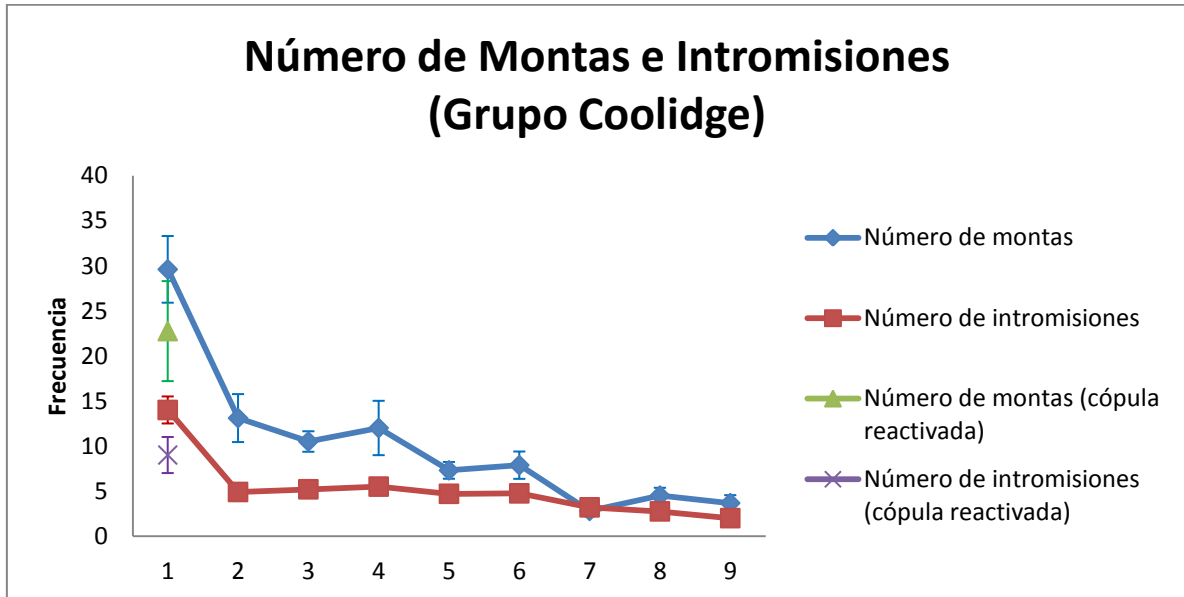


Figura 12. Número de montas e intromisiones durante la cópula de los sujetos del grupo Coolidge. Número de montas (azul) y de intromisiones (rojo) durante la cópula *ad libitum*. Número de montas (verde) y de intromisiones (violeta) de sujetos que lograron reactivar la cópula al tener acceso a una nueva hembra receptiva después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. Se observa que el número promedio de montas y de intromisiones durante la cópula reactivada disminuye en comparación a los números promedios logrados durante la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

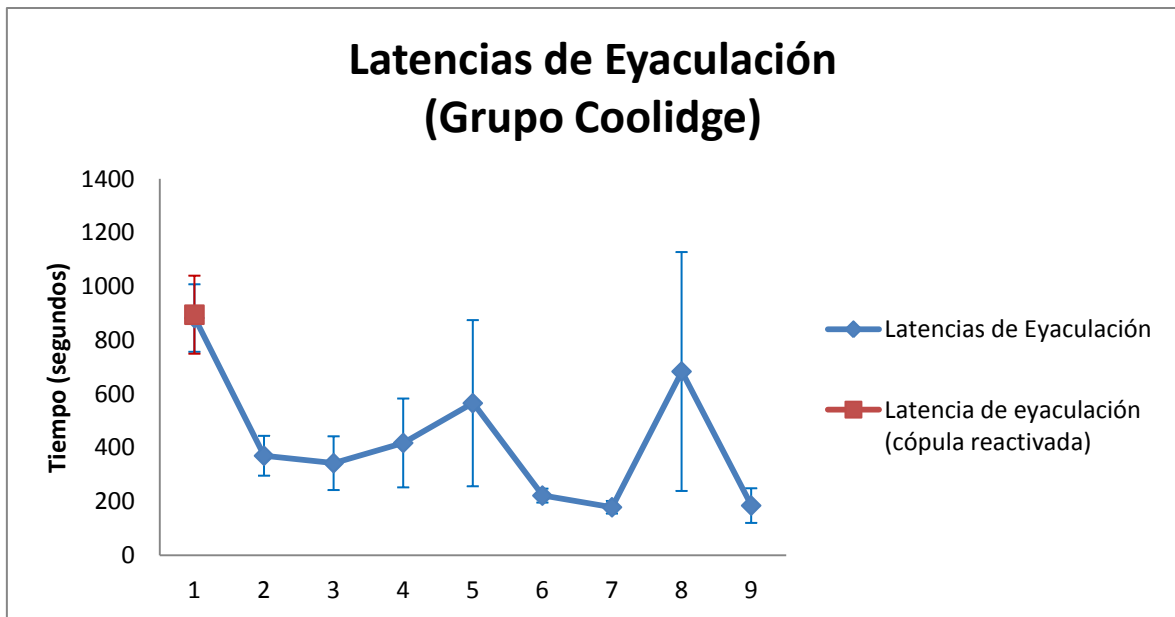


Figura 13. Latencias de eyacuación durante la cópula de los sujetos del grupo Coolidge. Latencias de eyacuación durante la cópula *ad libitum* (azul). Latencia de eyacuación de sujetos que lograron reactivar la cópula al tener acceso a una nueva hembra receptiva después de alcanzar la saciedad sexual (rojo). Se muestra la media \pm SEM. Se observa que el tiempo promedio que tardan los sujetos en eyacular durante la cópula reactivada es muy similar comparado con el tiempo promedio de eyacuación de los mismos sujetos durante la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

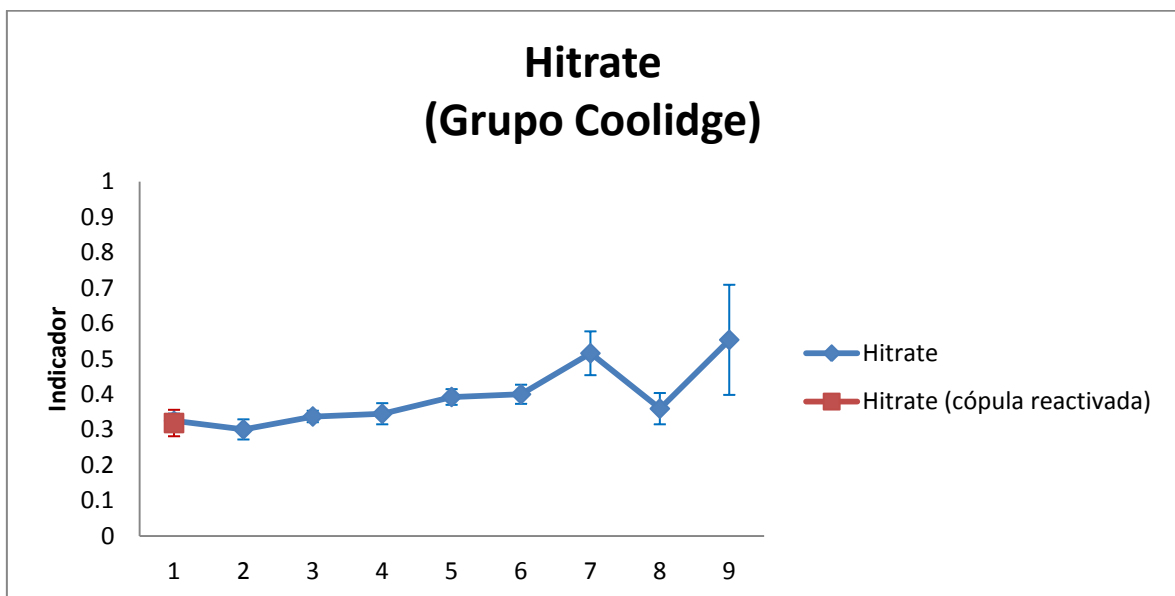


Figura 14. Hitrate durante la cópula de los sujetos del grupo Coolidge. Hitrate durante la cópula *ad libitum* (azul). Hitrate de los sujetos que lograron reactivar la cópula al tener acceso a una nueva hembra receptiva después de alcanzar la saciedad sexual (rojo). Se muestra la media \pm SEM. Se observa similitud para el Hitrate entre la cópula reactivada con la nueva hembra comparado con la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

Grupo “BrCr”:

En la comparación del grupo BrCr para cada uno de los parámetros conductuales registrados en la primera serie copulatoria previa a la saciedad sexual, contra la primer serie posterior a la reactivación de la cópula con la misma hembra, se observan similitudes en los valores promedios de ninguna latencia de monta, intromisión (Fig. 15) y eyaculación (Fig. 17), ni en el Hitrate (Fig. 18). Sólo se observó una disminución en cuanto al número de montas e intromisiones realizadas por los sujetos durante la reactivación de la cópula comparadas con las realizadas durante la primer serie copulatoria con la misma hembra previa a la saciedad sexual (Fig. 16).

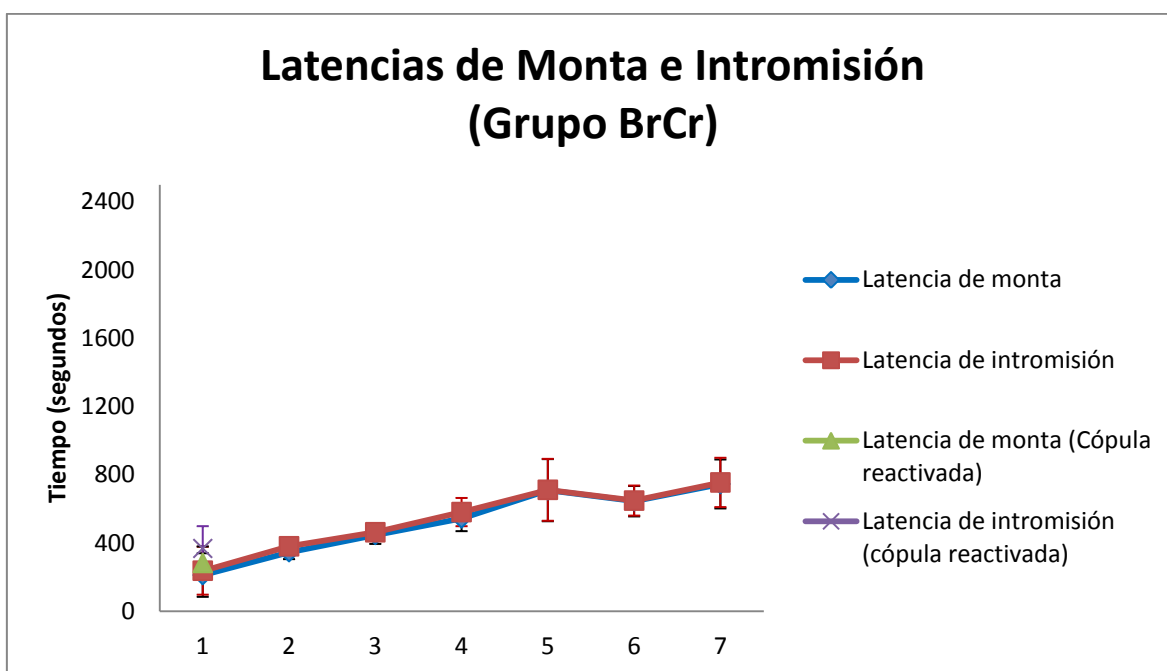


Figura 15. Latencias de montas e intromisión durante la cópula de los sujetos del grupo BrCr. Latencias de montas (azul) y de intromisiones (rojo) durante la cópula *ad libitum*. Latencias de montas (verde) y de intromisiones (violeta) de sujetos que lograron reactivar la cópula con la misma hembra al recibir una dosis de BrCr después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. No se observan diferencias entre las latencias de ambos parámetros para la cópula reactivada con la misma hembra comparadas con la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

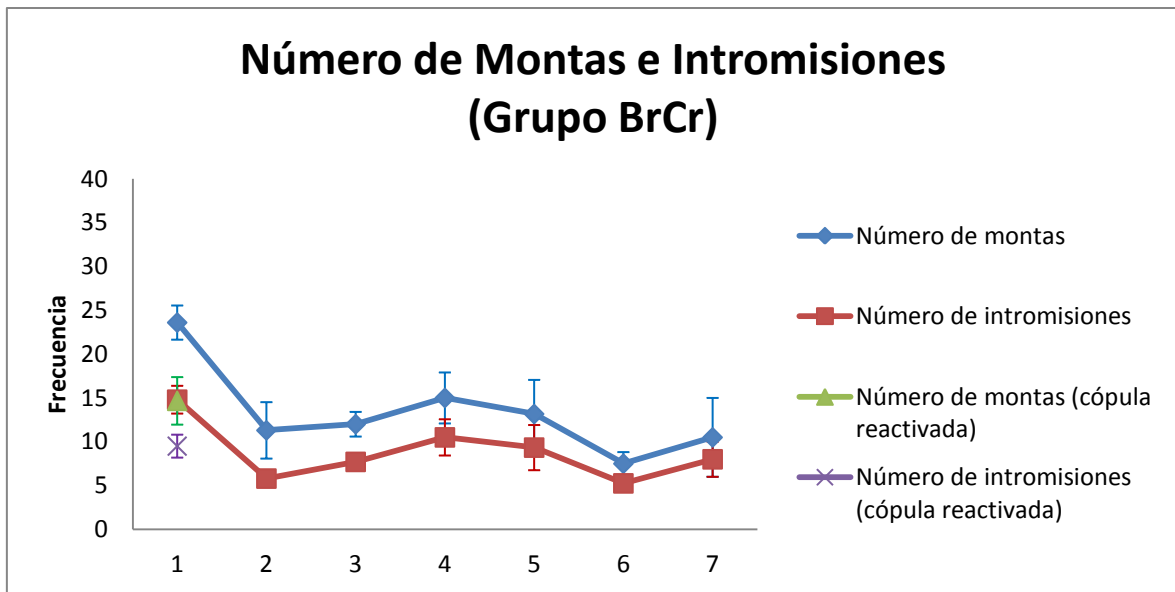


Figura 16. Número de montas e intromisiones durante la cópula de los sujetos del grupo BrCr. Número de montas (azul) y de intromisiones (rojo) durante la cópula *ad libitum*. Número de montas (verde) y de intromisiones (violeta) de sujetos que lograron reactivar la cópula con la misma hembra al recibir una dosis de BrCr después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. Se observa que el número de montas y de intromisiones durante la cópula reactivada disminuye en comparación a los números logrados durante la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

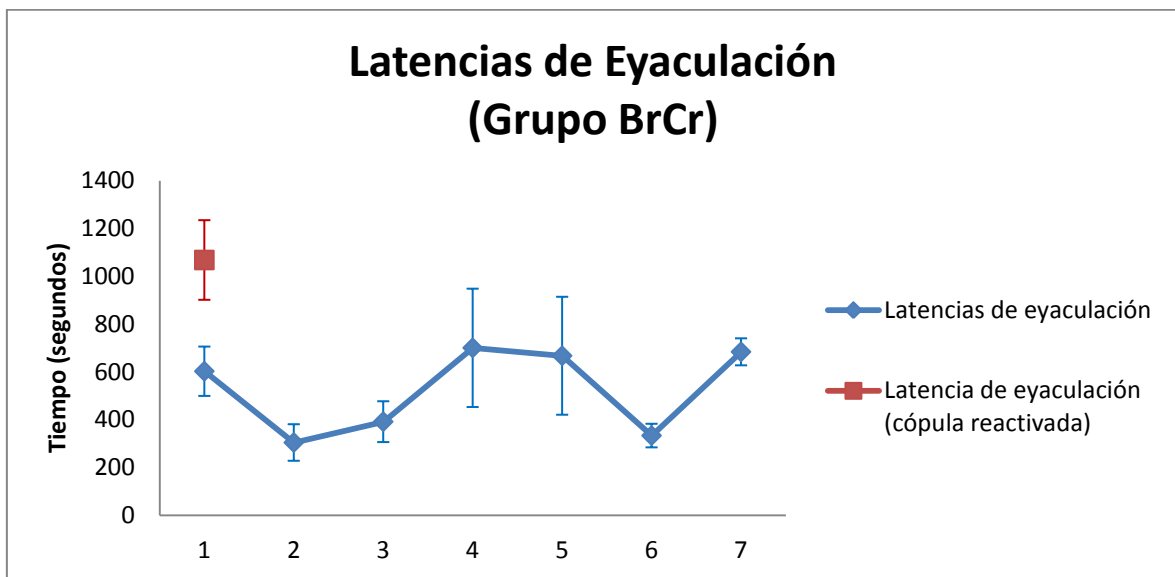


Figura 17. Latencias de eyacuación durante la cópula de los sujetos del grupo BrCr. Latencias de eyacuación durante la cópula *ad libitum* (azul). Latencia de eyacuación de sujetos que lograron reactivar la cópula con la misma hembra al recibir una dosis de BrCr después de alcanzar la saciedad sexual (rojo). Se muestra la media \pm SEM. Se observa que los sujetos después de recibir la BrCr posterior a la saciedad sexual tardan más tiempo en eyacular durante la cópula reactivada comparados con los mismos sujetos durante la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

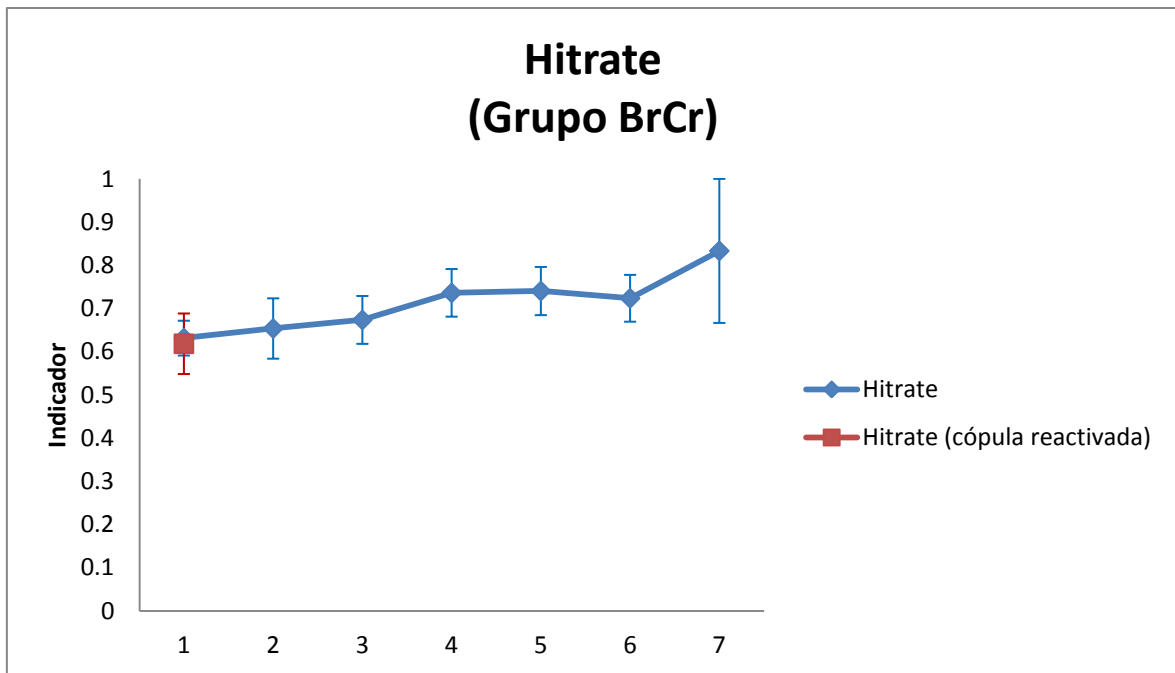


Figura 18. Hitrate durante la cópula de los sujetos del grupo BrCr. Hitrate durante la cópula *ad libitum* (azul). Hitrate de los sujetos que lograron reactivar la cópula con la misma hembra al recibir una dosis de BrCr después de alcanzar la saciedad sexual (rojo). Se muestra la media \pm SEM. No se observan diferencias entre los indicadores del Hitrate entre la cópula reactivada con la misma hembra comparadas con la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

Grupo "Veh":

En la comparación del grupo Veh para cada uno de los parámetros conductuales registrados en la primera serie copulatoria previa a la saciedad sexual, contra la primer serie posterior a la reactivación de la cópula con la misma hembra, se observa similitudes en los valores promedios de ninguna latencia de monta, intromisión (Fig. 19). Sólo se observó una disminución en cuanto al número de montas e intromisiones realizadas por los sujetos durante la reactivación de la cópula comparadas con las realizadas durante la primer serie copulatoria con la misma hembra previa a la saciedad sexual (Fig. 20). No se realizó gráfica descriptiva para la latencia de eyaculación, ya que ningún sujeto de este grupo logró eyacular después de recibir la solución vehículo posterior a la saciedad sexual

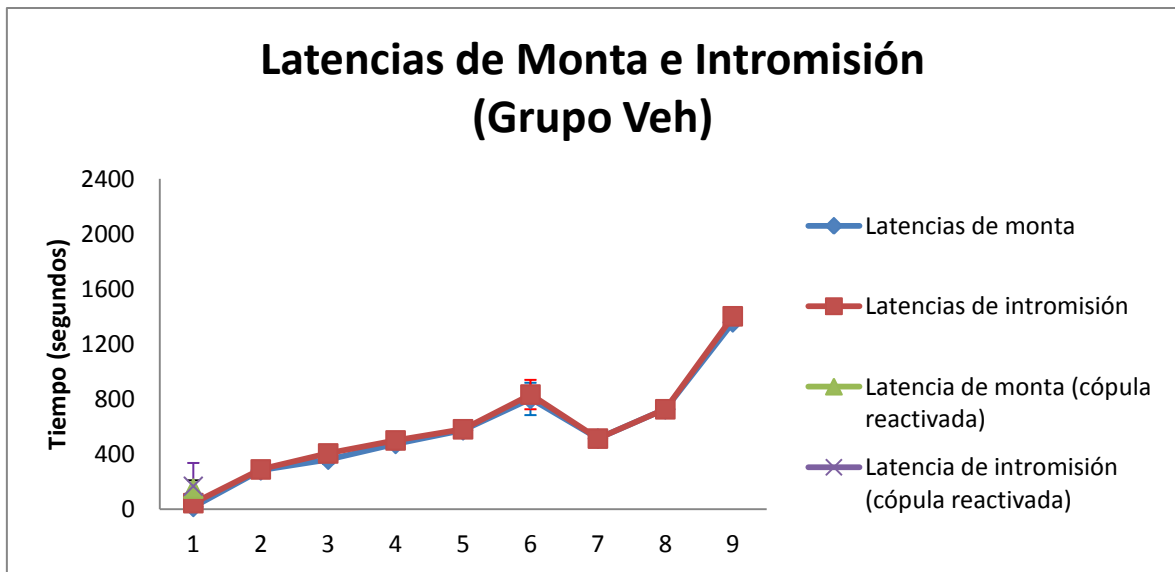


Figura 19. Latencias de montas e intromisión durante la cópula de los sujetos del grupo Veh. Latencias de monta (azul) y de intromisiones (rojo) durante la cópula *ad libitum*. Latencias de montas (verde) y de intromisiones (violeta) de sujetos que lograron reactivar la cópula con la misma hembra al recibir una dosis de solución vehículo después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. No se observan diferencias entre las latencias de ambos parámetros para la cópula reactivada con la misma hembra comparadas con la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

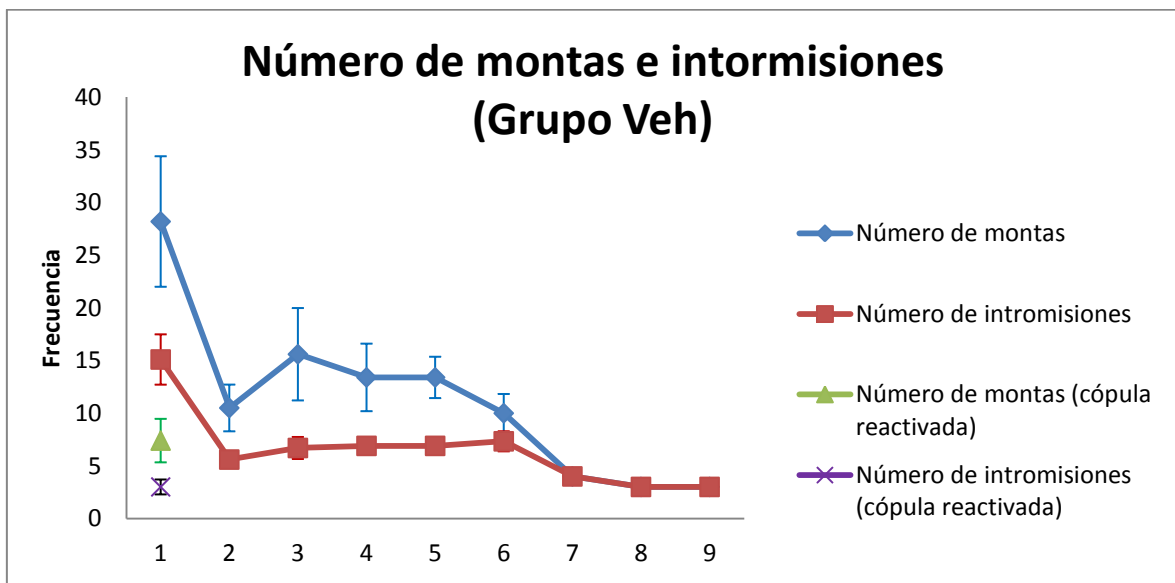


Figura 20. Número de montas e intromisiones durante la cópula de los sujetos del grupo Veh. Número de montas (azul) y de intromisiones (rojo) durante la cópula *ad libitum*. Número de montas (verde) y de intromisiones (violeta) de sujetos que lograron reactivar la cópula con la misma hembra al recibir una dosis de solución vehículo después de alcanzar la saciedad sexual. Se muestra la media \pm SEM. Se observa que el número de montas y de intromisiones durante la cópula reactivada disminuye en comparación a los números logrados durante la primer serie copulatoria previa a la saciedad.

Con independencia de los grupos, se puede observar que no hay diferencias entre los valores promedios registrados para las latencias de monta, intromisión y de eyaculación, así como el Hitrate con respecto a la reactivación de la cópula comparados con la primer serie copulatoria previa a la saciedad. La única diferencia observada fue en los números de monta y de intromisiones alcanzadas, siendo siempre menor durante la reactivación de la cópula comparadas con la primer serie copulatoria previa a la saciedad sexual.

DISCUSIÓN

El primer objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la bromocriptina, en la conducta sexual de la rata macho con una misma hembra, inmediatamente después de alcanzar el estado de saciedad sexual. Los resultados muestran que una proporción significativamente mayor de sujetos sexualmente saciados que recibieron una dosis única de bromocriptina, inmediatamente después de alcanzar este estado, fueron capaces de copular hasta la eyaculación con la misma hembra con la que alcanzaron la saciedad sexual, comparados con aquellos que recibieron la solución vehículo. Esto sugiere que la bromocriptina tiene un efecto reactivador en la capacidad copulatoria de las ratas macho sexualmente saciadas. Este efecto puede ser explicado por medio de la acción de la bromocriptina, la cual puede estimular selectivamente a los receptores D₂ ampliamente distribuidos en las estructuras de los sistemas neurofisiológicos relacionados con la conducta sexual masculina, tales como el núcleo accumbens (NAcc), el área preóptica media (APOm), el estriado dorsal (ED), el núcleo paraventricular (NPV), núcleos autonómicos espinales, así como la adenohipófisis.

Los resultados del presente trabajo apoyan la hipótesis de que la motivación sexual y por lo tanto, las estructuras relacionadas con ella, entre las que resaltan NAcc (Damsma *et al.*, 1992; Melis y Argiolas, 1995; Van Furth *et al.*, 1995; Lorrain *et al.*, 1999; Gulliano y Allard, 2001; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009) y el APOm (Rodríguez-Manzo *et al.*, 2000; Dominguez y Hull, 2005; Kleitz-Nelson *et al.*, 2010), juega un rol importante para explicar el fenómeno de la saciedad sexual masculina (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; Lorrain *et al.*, 1999; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009); y que por medio de la estimulación de los receptores D₂, presentes en estas estructuras (Contreras *et al.*, 2002; Dominguez y Hull, 2005; Aragona, 2006) se puede revertir este estado de saciedad, al ser expuestos de nuevo a una hembra receptiva.

Un estudio realizado por Fiorino y cols. (1997) muestra que ocurre un incremento en la liberación de DA en el NAcc de ratas macho, al inicio de la conducta sexual, principalmente durante la fase apetitiva y éstos niveles se mantienen altos durante las conductas de monta e intromisión hasta lograr la eyaculación, momento en que los niveles de DA comienzan a disminuir y continúan descendiendo conforme avanzan las series copulatorias hasta llegar al

estado de saciedad sexual donde regresan a sus niveles basales. Sin embargo, cuando estos mismos sujetos se les presenta una nueva hembra receptiva, los niveles de DA en el NAcc aumentan de nuevo, al mismo tiempo que se observan a los machos dispuestos a copular de nuevo. Esta observación refuerza la idea de que la saciedad sexual puede deberse a una falta de motivación asociada a la disminución de la cantidad de DA liberada, en este caso en el NAcc, conforme van avanzando las series copulatorias, tras cada eyaculación con una misma hembra receptiva.

Por otro lado, un estudio realizado por Kleitz-Nelson y cols. (2010) demuestra que también ocurre un aumento en los niveles de DA liberada en el APOm durante las conductas apetitivas de codornices macho ante la exposición de una hembra receptiva, y estos niveles se mantienen altos durante toda la ejecución sexual. De manera similar, otros autores han mencionado que la estimulación del APOm provoca una reducción en la duración del intervalo post-eyaculatorio (Van Furth *et al.*, 1995; Rodríguez-Manzo *et al.*, 2000; Domínguez y Hull, 2005), lo cual sugiere que el APOm también juega un rol importante en la motivación sexual masculina cuando aumentan los niveles de DA en ésta área.

Se sabe también que los receptores D_2 juegan un papel importante en la regulación de la conducta sexual masculina (Foreman y Hall, 1987; Everitt, 1990; Melis y Argiolas, 1995; Domínguez y Hull, 2005), y debido a que la BrCr es un agonista específico para éste tipo de receptores, podemos suponer que la estimulación de éstos receptores, que se encuentran presentes de forma abundante en NAcc como en APOm (Contreras *et al.*, 2002; Domínguez y Hull, 2005; Aragona, 2006), puede participar en el fenómeno de la renovación de la motivación sexual, que su vez, hace posible la reactivación de la capacidad copulatoria de las ratas macho sexualmente saciadas.

En cuanto al componente consumatorio ocurrido durante la reactivación de la cópula posterior a la saciedad sexual, también puede explicarse a partir de diversas estructuras que poseen receptores D_2 , las cuales podrían estar actuando, a través de la estimulación por la BrCr, para favorecer la ejecución sexual.

Entre las estructuras que participan en la ejecución sexual masculina resalta de nuevo el APOm, ya que muchos autores la consideran la estructura más importante para la regulación de la conducta sexual masculina en todas las

especies de vertebrados (Everitt, 1990; Rodríguez-Manzo *et al.*, 2000; Paredes, 2003; Domínguez y Hull, 2005; Phillips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009). A ésta área se le ha considerado como un centro de integración de información sexualmente relevante, ya que recibe aferencias directas desde prácticamente todas las modalidades sensoriales y envía proyecciones hacia estructuras críticas para el inicio y el despliegue de la conducta sexual (Van Furth *et al.*, 1995; Domínguez y Hull, 2005). Además esta estructura recibe una considerable cantidad de terminaciones DA provenientes de la zona incerta (Feldman *et al.*, 1997). Este sistema DA incertohipotalámico se ha vinculado con la regulación de las respuestas genitales, que hacen posible el despliegue normal de la conducta sexual masculina, sobre las cuales, los receptores D₂ juegan un rol muy importante (Hull *et al.*, 1989; Bazzett *et al.*, 1991; Melis y Argiolas, 1993, Giuliano y Allard, 2001; Domínguez y Hull, 2005), y por lo tanto pueden ser también un sitio sobre el cual la BrCr, podría estar actuando para contribuir en la reactivación de la cópula posterior a la saciedad sexual con la misma hembra receptiva.

Domínguez y Hull (2005) mencionan que existe evidencia de que los receptores D₁ y D₂ en el APOm, tienen efectos opuestos sobre la conducta sexual masculina. Por ejemplo, se ha observado que la estimulación de receptores D₁ facilita las erecciones ex cópula, mientras que la estimulación de receptores D₂, inhiben la erección y facilitan la emisión seminal (Hull *et al.*, 1992; Domínguez y Hull, 2005). A partir de estas observaciones, estos autores proponen un modelo para explicar el rol de los receptores D₁ y D₂ en el APOm. Según éste modelo, la liberación de DA en ésta área, ocurrida por la estimulación sexual, provoca una activación progresiva y secuencial de ambos tipos de receptores DA, los cuales parecen tener un umbral de activación diferente con distintos efectos en el control de los reflejos genitales (Hull *et al.*, 1992; Domínguez y Hull, 2005) y cuya estimulación progresiva se explica conforme se va incrementando la cantidad de DA liberada a lo largo de la interacción sexual. Este modelo propone que una cantidad baja de DA liberada en el APOm podría activar primero a los receptores D₂ los cuales actuarían “removiendo” la inhibición tónica que, por medio de neuronas gabaérgicas presentes en esta estructura, se ejerce sobre otras regiones cerebrales que coordinan los reflejos genitales, mientras que la liberación de una cantidad moderada de DA podría estimular a los receptores D₁ que permiten la activación de mecanismos parasimpáticos que facilitan la

erección; y finalmente, una cantidad más alta de DA liberada podría estimular a los receptores D_2 que logran la activación de los mecanismos simpáticos responsables de la eyaculación (Dominguez y Hull, 2005). Esto explicaría los efectos aparentemente opuestos de ambos tipos de receptores, ya que su función podría ser más bien sinérgica puesto que la estimulación de ambos sería necesaria para el despliegue completo de la conducta sexual masculina.

Con respecto a la saciedad sexual, se ha observado que los niveles de metabolitos de la DA permanecen elevados en el APOm durante la inactividad sexual que ocurre después de haber alcanzado este estado de saciedad (Mass *et al.*, 1995; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009), sugiriendo que la DA en el APOm podría participar en la regulación de la saciedad sexual. Estas observaciones aunadas al hecho de que la estimulación del APOm es capaz de facilitar la conducta sexual (Rodríguez-Manzo *et al.*, 1995b; Kletiz-Nelson *et al.*, 2010), así como de disminuir la duración del período post-eyaculatorio (Rodríguez-Manzo *et al.*, 2000) y debido a que algunos investigadores han propuesto que la saciedad sexual puede ser un fenómeno provocado por una prolongación en el periodo post-eyaculatorio (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003), resulta lógico pensar que la saciedad sexual podría ser revertida mediante la estimulación del APOm. Sin embargo, estas observaciones entran en conflicto con un estudio realizado por Rodríguez Manzo y cols. (2000) donde se demostró que la estimulación eléctrica del APOm por sí misma, o combinada con una dosis sub-umbral de apomorfina o yohimbina, así como la inyección de un antagonista gabaérgico, a las 24 horas después de alcanzar el estado de saciedad sexual, no son capaces de revertir este estado de saciedad; por lo cual estos autores concluyen que el APOm no participa en el control o en la regulación de la saciedad sexual.

Sin embargo, los resultados del presente trabajo no encuentran conflicto con los resultados de Rodríguez-Manzo, ya que en éste estudio, la administración de BrCr se realizó inmediatamente después de que los machos alcanzaran el criterio de saciedad sexual, y no a las 24 hrs. Además, la ausencia o la insuficiente activación de receptores D_1 , los cuales promueven la erección, podría explicar por qué los machos tratados con BrCr no lograron completar una segunda serie copulatoria con la misma hembra, ya que este agonista DA es selectivo para los receptores D_2 , los cuales tienden a inhibir la erección. No

obstante, los resultados del presente trabajo, sugieren que la BrCr también podría estar actuando sobre un mecanismo que involucre a los receptores D₂ del APOm para lograr estimular la conducta sexual en los machos previamente saciados, posiblemente a través de una desinhibición de los reflejos genitales necesarios para la reactivación de la cópula tal como se menciona en el modelo propuesto por Dominguez y Hull (2005).

La explicación a este fenómeno podría plantearse de la siguiente manera: las conductas proceptivas de la hembra juegan un papel importante en la liberación de DA (Everit, 1990; Van Furth, *et al.*, 1995), particularmente cuando representa un estímulo novedoso, como lo es la presencia de otra hembra; de esta manera, en el presente estudio, la BrCr provocaría la estimulación de receptores D₂ en el APOm, facilitando los reflejos genitales necesarios para la reactivación de la cópula, mientras que la hembra por medio de sus conductas proceptivas y receptivas, podría seguir promoviendo la liberación de una pequeña cantidad de DA, que en condiciones de saciedad sexual no sería suficiente para reactivar la conducta copulatoria, pero sí para actuar sólo sobre los receptores D₁ mientras que la BrCr actuaría sobre los receptores D₂.

Por lo anterior, los resultados del presente trabajo concuerdan con la idea de que los sistemas mesolímbico dopaminérgico e incertohipotalámico, a través de la estimulación de los receptores D₂, por medio de la BrCr, son capaces de renovar la motivación sexual y hacer posible la reactivación de la conducta copulatoria de las ratas macho sexualmente saciadas.

Además de las estructuras ya mencionadas que participan en el componente motivacional que podrían estar siendo estimuladas por la BrCr, también se pueden mencionar otras estructuras con receptores D₂, que participan en la fase consumatoria de la conducta sexual, tales como el Estriado Dorsal, el NPV y núcleos autonómicos medulares (Damsma *et al.*, 1992; Eaton *et al.*, 1991; Melis y Argiolas, 1995; Giuliano y Rampin, 2000; Giuliano y Allard, 2001) sobre las cuales también podría estar actuando la BrCr, para provocar el efecto de la reactivación de la cópula posterior a la saciedad sexual.

Se sabe ampliamente que el estriado dorsal, juega un rol clave en el inicio y el control de los movimientos voluntarios, incluidos aquellos necesarios para la ejecución adecuada de la conducta sexual. Diversos estudios demuestran que la DA se libera en ésta estructura sólo después de que los machos han comenzado

a copular (Damsma *et al.*, 1992; Guliano y Allard, 2001). En este mismo sentido, se ha observado que la administración de altas dosis de antagonistas DA retrasan el inicio o anulan completamente la ejecución sexual, (Pfaus y Phillips, 1991; Guliano y Allard, 2001). Por lo tanto, tampoco se descarta la idea de que la BrCr podría estar actuando también en los receptores D_2 del estriado dorsal para estimular la reactivación de la cópula posterior a la saciedad sexual.

Otra región sobre la cual la BrCr podría tener un efecto reactivador en la conducta sexual, es en el Núcleo Paraventricular (NPV) del hipotálamo, el cual recibe también una importante cantidad de fibras DA como parte del sistema incertohipotalámico (Guliano y Allard, 2001; y Melis y Argiolas, 1987 y 1995; Eaton *et al.*, 1991), y es también una región con una cantidad importante de receptores D_2 , los cuales cuando son estimulados mediante agonistas específicos inducen erecciones y reflejos genitales ex cópula (Melis *et al.*, 1987, Giuliano y Allard, 2001; Melis y Argiolas, 1995; Eaton *et al.*, 1991). De manera contraria a lo que se ha descrito para el APOm, el efecto inductor de erección no ocurre en presencia de un agonista específico para receptores D_1 , sino por la estimulación de los receptores D_2 (Guliano y Allard, 2001; Eaton *et al.*, 1991), dándole a éstos últimos un rol estimulador importante para el despliegue de la conducta sexual masculina en esta área. El mecanismo que puede explicar este efecto pro-eréctil de los receptores D_2 en el NPV, reside en neuronas oxitocinérgicas cuyos somas que poseen ese tipo de receptores D_2 están ubicados dentro del NPV, pero sus proyecciones llegan a la médula espinal hasta el núcleo espinal pro-eréctil parasimpático que también es un inductor de erecciones (Véronneau-Longueville, *et al.*, 1999; Guliano y Allard, 2001). El efecto reactivador de la cópula observado en los machos sexualmente saciados y tratados con BrCr de este trabajo, podría ser explicado también como un resultado de la potenciación del efecto pro-eréctil de la estimulación de receptores D_2 en el NPV, haciendo posible, que los machos que estuviesen lo suficientemente motivados para interesarse por la hembra, como ya se explicó anteriormente, fueran capaces de lograr al menos una intromisión y algunos hasta alcanzar la eyaculación con la misma hembra después de la saciedad sexual.

Por último, otro sitio con receptores D_2 , que puede ser blanco para la estimulación por la BrCr, son los núcleos autonómicos de la médula espinal donde se controla finalmente la respuesta sexual propiamente dicha. Éstos núcleos

autonómicos, cuyos cuerpos celulares se han localizado a nivel toracolumbar para núcleos simpáticos y a nivel lumbosacro para los núcleos parasimpáticos (Giuliano y Rampin, 2000; Giuliano y Allard, 2001), son los encargados de controlar los reflejos genitales como la erección y la emisión seminal, provocados por cambios en la actividad de vías eferentes, tanto simpáticas como parasimpáticas, hacia los tejidos eréctiles del pene.

Estudios como los de Skagerberg y Lindvall (1985) y Holstege y cols. (1996) han demostrado la existencia de proyecciones DA provenientes del diencefalo (zonas A11 y A13) que llegan a estos núcleos autonómicos dentro de la médula espinal. Así mismo, Scatton y cols. (1984) han identificado la presencia de receptores D₂ dentro del núcleo parasimpático lumbosacral, así como también en los núcleos dorsomedial y dorsolateral de la médula, los cuales poseen neuronas cuyos axones llegan al pene y se les reconoce una acción pro-eréctil (van Dijken *et al.*, 1996). Estos hallazgos aportan más evidencia para suponer que la BrCr está actuando también directamente en los receptores D₂ de los centros autonómicos espinales encargados de controlar las respuestas genitales necesarias para realizar las intromisiones y la eyaculación con la misma hembra inmediatamente después de la saciedad sexual.

Finalmente, un estudio de Radosavljevic y cols. (2012) en el que se administró BrCr directamente en el pene de ratas, demostró que éste fármaco, tiene también un efecto directo en la erección, ya que además de ser un agonista D₂, puede funcionar como un bloqueador de receptores alfa-1-adrenérgicos, localizados en el músculo liso vascular del pene ejerciendo una función en la regulación del flujo sanguíneo que controla la erección. Por lo tanto, se puede añadir que la BrCr, además de actuar en los receptores D₂ de las estructuras neurofisiológicas mencionadas anteriormente, tiene también un efecto pro-eréctil directo, el cual puede contribuir a la reactivación de la cópula en las ratas macho sexualmente saciadas.

Resulta también de vital importancia mencionar el efecto que tiene la BrCr sobre los niveles plasmáticos de prolactina (PRL) y la relación que tiene esta hormona con el fenómeno de la saciedad sexual para explicar los resultados del presente trabajo.

Las células productoras y secretoras de PRL se encuentran en la hipófisis anterior y la secreción de esta hormona es controlada por la acción de la DA

sobre los receptores D₂ de estas células (Freeman *et al.*, 2000; Mac Leod y Lehmeier, 1974; Burris, *et al.*, 1991). Esta regulación de la secreción de PRL es realizada principalmente por neuronas DA del sistema tuberoinfundibular, cuyo origen se encuentra en el núcleo arcuato del hipotálamo y sus proyecciones terminan en la eminencia media donde se libera la DA al torrente sanguíneo del sistema porta vascular hipofisiario (Melis y Argiolas, 1995). La regulación de la secreción de PRL también está controlada por la misma PRL ya que en las mismas células donde se produce se han encontrado receptores para esta hormona, sugiriendo la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativa regulado por la propia PRL periférica, que junto con la DA, controla su secreción (Freeman *et al.*, 2000; Krüger, *et al.*, 2005). Es importante mencionar que aunque la PRL no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, puede ser secretada por los plexos coroideos hacia el fluido cerebroespinal o pasar a través del área postrema u otros órganos periventriculares y subsecuentemente alcanzar el tejido cerebral. (Krüger, *et al.*, 2005), por lo que no se descarta la posibilidad de que la PRL pueda actuar en otras estructuras cerebrales más profundas, como aquellas relacionadas con la conducta sexual.

Por ejemplo, estudios clínicos en humanos han encontrado que pacientes masculinos con hiperprolactinemia, además de presentar bajo o nulo deseo sexual, también tienen problemas de erección así como niveles bajos de gonadotropinas, y subsecuentemente una marcada disminución en la producción de esteroides sexuales, los cuales se sabe ampliamente que son necesarios para el despliegue de la conducta sexual (Lal *et al.*, 1991; Thorne *et al.*, 1974; Doherty *et al.*, 1981). De manera similar, estudios en ratas han demostrado que el aumento en los niveles plasmáticos de PRL provoca un incremento en el número de intromisiones y aumenta la duración de las latencias de eyaculación, así como ocurre una disminución del hitrate. Por lo que se ha sugerido que la PRL pueda funcionar como un inhibidor de la conducta sexual (Doherty *et al.*, 1985, 1990; Kalra *et al.*, 1975; Kooy *et al.*, 1988; Krüger, *et al.*, 2005).

En este mismo sentido, diversos estudios, tanto en humanos como en animales sanos, han mostrado que los niveles plasmáticos de PRL aumentan inmediatamente después de una eyaculación, fenómeno que no ocurre cuando la estimulación sexual no es la suficiente como para lograr la eyaculación (Exton *et*

al., 2000 y 2001; Krüger *et al.*, 2002 y 2005); y explicaría también la inhibición sexual presente después de la eyaculación durante el periodo refractario.

Krüger y cols. (2005) han sugerido que la PRL juega un rol regulador de la liberación de DA en las estructuras implicadas en la conducta sexual por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa; entre los que resaltan el APOm, NAcc y el estriado dorsal los cuales parecen modificar su actividad en presencia de PRL. (Krüger *et al.*, 2002; 2005). Entonces, si la actividad DA de las estructuras involucradas en la conducta sexual, está claramente influenciada por la PRL (Krüger *et al.*, 2002).y esta a su vez se le ha relacionado con la inhibición sexual presente en el período refractario, es lógico pensar que la PRL también podría jugar un rol importante en el establecimiento de la saciedad sexual.

Todo esto sugiere que las eyaculaciones consecutivas que realizan los machos de este experimento, al copular *ad libitum* con una misma hembra, provocan un incremento en los niveles de PRL, los cuales podrían explicar la inhibición sexual presente durante el estado de saciedad sexual alcanzado después de dichas eyaculaciones; y dado que se conoce que la secreción de la PRL está controlada por los receptores D₂, estimulados por la DA, y que la BrCr es un fármaco generalmente utilizado para revertir el aumento en los niveles de PRL (Doherty *et al.*, 1981; Gloria, *et al.*, 1984) resulta lógico pensar que la BrCr, administrada en los machos de este experimento, logra disminuir los niveles de PRL alcanzados durante el desarrollo de la saciedad sexual, lo cual se ve reflejado en la capacidad de los machos para volver a copular con la misma hembra después de haber quedado sexualmente saciados.

El segundo objetivo de este trabajo consistió en comparar los parámetros conductuales de la cópula durante la reactivación sexual con una misma hembra, por efecto de la bromocriptina, posterior a la saciedad, con aquellos que ocurrieron en la reactivación de la cópula con una nueva hembra receptiva, mediante el efecto Coolidge. Los resultados mostraron que prácticamente todos los parámetros analizados no difieren significativamente en ambos grupos, excepto para el hitrate que resultó significativamente mayor en el grupo que recibió la BrCr, comparado con el grupo de machos que fueron expuestos a hembras receptoras diferentes. Es decir, los parámetros conductuales observados durante la reactivación de la cópula con la misma hembra posterior a la saciedad sexual por acción de la BrCr resultaron muy similares a los parámetros

conductuales observados durante la reactivación de la cópula provocada por una nueva hembra receptiva.

Esto puede indicar que la BrCr puede influir en que la hembra familiar con la que se alcanzó el estado de saciedad sexual recupere sus propiedades de incentivo sexual relevante, de forma muy similar a como lo haría una hembra nueva no familiar, apoyando de nuevo la idea de que la reactivación de la cópula inmediatamente después de alcanzar el estado de saciedad sexual, se debe a los cambios en las niveles de DA y la activación de sus receptores correspondientes (Fiorino *et al.*, 1997; Rodríguez-Manzo, 1999a; Tlachi-López, *et al.*, 2012; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009; Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Por último, en el tercer objetivo se pretendió comparar los elementos conductuales que conforman a las series copulatorias durante la reactivación de la conducta sexual inmediatamente después de alcanzar la saciedad, con aquellos desplegados al inicio de la primer serie copulatoria. Los resultados de dicha comparación muestran que los parámetros motivacionales, como las latencias de monta e intromisión (Melis y Argiolas, 1995), son muy similares durante la reactivación de la cópula posterior a la saciedad con respecto al inicio de la primer serie copulatoria previa a la saciedad. Por el contrario, los parámetros ejecutorios, que se relacionan más a aspectos fisiológicos, tales como la frecuencia de montas e intromisiones, así como la capacidad eyaculatoria, sí mostraron diferencias, siendo mayores al inicio de la conducta sexual que durante la reactivación de la cópula posterior a la saciedad.

Este resultado se podría explicar considerando que los machos que logran montar o intrometer después de la saciedad sexual, se encuentran sexualmente motivados en un nivel similar al que se encontraban al inicio de la primer serie copulatoria previa a la saciedad. Sin embargo, en lo que respecta a los parámetros ejecutorios como la cantidad de montas e intromisiones que son capaces de hacer los machos sexualmente saciados, se observa que las frecuencias no son tan altas como al inicio de la conducta sexual, esto podría explicarse si se considera que los sujetos sexualmente exhaustos se encuentran bajo un desgaste fisiológico difícil de recuperar en tan poco tiempo. Por ejemplo, se ha reportado, que en ratas macho capaces de reactivar su conducta copulatoria posterior a la saciedad sexual provocada por la exposición a una nueva hembra receptiva (mediante el efecto Coolidge), aunque son capaces de

desplegar el patrón conductual completo de montas, intromisiones y eyaculaciones, son incapaces de lograr la expulsión de semen, además de que ocurre una disminución del 44% de espermatozoides presentes en el epidídimo de los machos que son capaces de copular de nuevo con una hembra diferente (Tlachi-López *et al.*, 2012), lo cual habla de una disminución en la capacidad fisiológica para copular, comparada con aquella que no ha pasado por varias series copulatorias.

Es importante mencionar, que en los tres grupos de sujetos estudiados en este trabajo (BrCr, Veh y Coolidge) hubo machos capaces de reactivar la conducta sexual posterior a la saciedad, aunque cada uno con un porcentaje distinto.

Este fenómeno se podría explicar considerando que los machos que lograron reactivar la cópula después de alcanzar el criterio de saciedad sexual, independientemente del grupo al que pertenecían, se encontraban lo suficientemente motivados sexualmente para poder reiniciar una nueva serie copulatoria. Esta reactivación en la conducta sexual de los sujetos sexualmente exhaustos, puede ser explicada en cada uno de los grupos por una razón diferente:

1) En el grupo tratado con BrCr, se observó que el 80% de los machos son capaces de reanudar la conducta sexual realizando al menos una intromisión posterior a la saciedad. Este resultado puede ser explicado por el efecto de la BrCr en las estructuras ya mencionadas anteriormente.

2) En el segundo grupo, un 80% de los machos son capaces de copular realizando al menos una intromisión, lo cual se explica por el efecto Coolidge, en el que una nueva hembra receptiva se vuelve un incentivo sexualmente relevante, lo suficientemente intenso como para reactivar la motivación sexual (Fiorino *et al.*, 1997; Philips-Farfán y Fernández-Guasti, 2009; Rodríguez-Manzo, 1999a; Tlachi-López *et al.*, 2012).

3) En el tercer grupo, a pesar de que no recibieron ningún fármaco, ni fueron expuestos a una nueva hembra receptiva, un 40% de machos fueron capaces de intrometer con la misma hembra con la que alcanzaron la saciedad sexual. Este fenómeno podría explicarse por medio de dos mecanismos: a) Debido a que las conductas proceptivas que despliegan la hembras que continúan receptivas, pueden seguir siendo una estimulación lo suficientemente intensa y

sexualmente relevante como para reactivar la motivación sexual en algunos machos; y b) la reactivación de la cópula en machos sexualmente saciados que recibieron la solución vehículo podría explicarse también mediante el efecto que se ha reportado que tiene el alcohol, utilizado en la solución vehículo, en la reactivación de la conducta sexual. Varios estudios parecen indicar que el etanol puede estimular la liberación de DA (Alomary *et al.*, 2003) produciendo un efecto similar, aunque menos notorio, al de los agonistas dopaminérgicos, o ante la presencia de una nueva hembra receptiva, es decir, el efecto de la reactivación sexual en los machos que recibieron la solución vehículo, puede deberse a que el aumento en la liberación de DA logra incrementar el valor incentivo de la hembra sexualmente receptiva, aunque sea la misma con la que se alcanzó el estado de saciedad sexual. Se ha reportado que el alcohol a dosis bajas puede estimular la actividad locomotora mediante la activación dopaminérgica en el área tegmental ventral (ATV), y que a altas dosis se activan las terminales dopaminérgicas en NAcc (Alomary *et al.*, 2003; Joyce e Iversen, 1979; Kalivas *et al.*, 1983). Aunado a esto, el efecto puede deberse también a que el etanol induce un incremento en los niveles plasmáticos y dentro del SNC de testosterona de ratas macho, principalmente durante los primeros treinta minutos después de su administración (Alomary *et al.*, 2003).

Esta interpretación de los resultados puede reforzar aún más la idea de que la reactivación de la cópula posterior a la saciedad puede deberse más al componente motivacional, donde está involucrada la liberación de DA, o al menos la estimulación de receptores D₂, en el NAcc y APOm principalmente.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo sugieren que la reversión del estado de saciedad sexual que se observó en los machos al copular con la misma hembra con la que se alcanzó este estado, puede ser lograda de manera inmediata por medio de la administración de bromocriptina, y que esta reversión es prácticamente idéntica a la observada en el efecto Coolidge. Este efecto puede ser explicado, en parte mediante la estimulación de los receptores D_2 , presentes en el NAcc y el APOm, provocando una renovación en la motivación sexual posterior a la saciedad, en un nivel suficiente para permitir la reactivación de la ejecución sexual con la misma hembra o con una diferente. De manera similar, la estimulación los receptores D_2 presentes en estriado dorsal, NPV y los núcleos autonómicos espinales, continúan jugando un papel importante en la reactivación de la ejecución sexual posterior a la saciedad. Por otro lado, la disminución de los niveles plasmáticos de PRL ocurridos por la inhibición de su liberación al estimular los receptores D_2 de la adenohipófisis, también contribuye en gran medida al fenómeno de la reversión de la saciedad sexual masculina al permitir que aumenten los niveles de DA liberada en las estructuras previamente mencionadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahlenius, S., Engel, J., Larsson, K. y Svensson, L. (1982) Effects of Pergolide and Bromocriptine on Male Rat Sexual Behavior. *J. Neural Transmission*. 54, 165-170.
- Alomary, A. A., Vallée, M., O'Dell, L. E., Koob, G. F., Purdy, R. H. y Fitzgerald, R. L. (2003) Acutely Administered Ethanol Participates in Testosterone Synthesis and Increases Testosterone in Rat Brain. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 27, 38-43.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G. y Arias-Montaña, J.A. (2000) Dopamina: Síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed 2000*. 11, 39-60.
- Bazzett, T. J., Eaton, R. C., Thompson, J. T., Markowski, V. P. Lumley, L. A. y Hull, E. M. (1991) Dose dependent D₂ effects on genital reflexes after MPOA injections of quinolorane and apomorphine. *Life Sciences*. 84, 2309-2315.
- Bitran, D. y Hull, E. M. (1987) Pharmacological Analysis of Male Rat Sexual Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 11, 365-389.
- Bommer, J., Del Pozo, E., Ritz, E. y Bommer G. (1979) Improved sexual function in male haemodialysis patients on bromocriptine. *The Lancet*. 496-497.
- Brailowsky, S. (2002). Los Neurotransmisores. En *Las sustancias de las sueños*. Págs: 72-80. México. Fondo de Cultura Económica.
- Brody, S. y Krüger, T. H. C. (2006) The post-orgasmic prolactin increase following intercourse is greater than following masturbation and suggest greater satiety. *Biological Psychology*. 71, 312-315.
- Burris, T. P., Stringer, L. C. y Freeman, M. E. (1991) Pharmacologic evidence that D₂ receptor subtype mediates dopaminergic stimulation of prolactin secretion from the anterior pituitary gland. *Neuroendocrinology*. 54 (2), 175-183.
- Camacho, F. J., García, P. y Paredes, R. G. (2007) Reproducción y hedonismo en la conducta sexual. En Juárez-González, J. (Ed.), *Neurobiología del Hedonismo*. Págs. 75-95. México: Manual Moderno.
- Calne, D. B. y Claveria, L. E. (1975) Hypotermic action of bromocriptine. *Br. J. Pharmac.* 54, 123-124.

- Contreras, C. M., Saavedra, M., Rodríguez, J. F., Bernal, B. y Gutiérrez, A. G. (2002) Neuroquímica de la motivación y la emoción. En Hernández-González, M. (Ed.) *Motivación Animal y Humana*. Págs: 39-63. México: Manual Moderno.
- Damsma, G., Pfaus, J. G., Wenkstern, D., Phillips, A. G. y Fibiger, H. C. (1992) Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: comparison with novelty and locomotion. *Behavioral Neuroscience*. 106: 181-121.
- DeMaria, J. E., Lerant, A. A. y Freeman, M. E. (1999) Prolactin activates all three populations of hypothalamic neuroendocrine dopaminergic neurons in ovariectomized rats. *Brain Research*. 837, 236-241.
- Doherty, P. C., Bartke, A. y Smith, M. S. (1981) Differential effects of bromocriptine treatment on LH release and copulatory behavior in hyperprolactinemic male rats. *Hormones and Behavior*. 15, 436-450.
- Doherty, P. C., Bartke, A., Smith, M. S. y Davis, L. (1985) Increased serum prolactin levels mediate the suppressive effects of ectopic pituitary grafts on copulatory behavior in male rats. *Hormones and behavior*. 19, 111-121.
- Doherty, P. C., Wu, D. E. y Matt K. S. (1990) Hyperprolactinemia preferentially inhibits erectile function in adrenalectomized male rats. *Life sciences*. 47, 141-148.
- Dominguez, J. M. y Hull, E. M. (2005) Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. *Physiology and Behavior*. 86, 356-368.
- Eaton, R. C., Markowski, V. P., Lumley, L. A., Thompson, J. T., Moses, J. y Hull, E. M. (1991) D₂ receptors in the paraventricular nucleus regulate genital responses and copulation in male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 39, 177-181.
- Everitt, B. J. (1990) Sexual motivation: a neural and behavioral analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14, 217-232.
- Exton, M. S., Krüger, T. H. C., Koch, M., Paulson, E., Knapp, W., Hartmann, U. y Schedlowski, M. (2001) Coitus-induced orgasm stimulates prolactin secretion in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 26, 287-294.
- Exton, M. S., Truong, T. C., Wingenfeld, S. A., Leygraf, N., Saller, B., Hartmann, U. y Schedlowski, M. (2000) Neuroendocrine response to film-induced

- sexual arousal in men and women. *Psychoneuroendocrinology*. 25, 187-1999.
- Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F. (1997) Catecholamines. En *Principles of Neuropsychopharmacology*. Págs: 303 a 324. Estados Unidos de América: Sinauer Associates, inc.
- Fernández-Guasti, A. y Rodríguez-Manzo, G. (2003) Pharmacological and physiological aspects of sexual exhaustion in male rats. *Scandinavian Journal of Psychology*. 44, 257-263.
- Fiorino, D.F., Coury, A. y Philips, A.G. (1997) Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *Journal of neuroscience*. 17 (12), 4849-4855.
- Foreman, M. M. y Hall, J. L. (1987) Effects of D₂-Dopaminergic Receptor Stimulation on Male Rat Sexual Behavior. *Journal of Neural Transmission*. 68, 153-170.
- Freeman, M. E., Kanyicska, B., Lerant, A. y Nagy, G. (2000) Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiological Reviews*. 80 (4), 1523-1631.
- Giordano, M. (2007) El estriado dorsal y ventral: la interfase entre cognición, motivación y acción. En Juárez-González, J. (Ed.), *Neurobiología del Hedonismo*. Págs. 1-20. México: Manual Moderno.
- Giuliano, F. y Allard, J. (2001) Dopamine and sexual function. *International Journal of Impotence Research*. 13 (3), 18-28.
- Giuliano, F. y Rampin, O. (2000) Central neural regulation of penile erection. *Neuroscience and behavioral Reviews*. 24, 517-533.
- Gloria, E., Regisford, C. y Katz, L. S. (1994) Effects of Bromocriptine Treatment on the Expression of Sexual Behavior in Male Sheep (*Ovis aries*). *Journal of Animal Science*. 72, 591-597.
- Gomora, J. C., Avila, G. y Cota, G. (1996) Ca⁺² current expression in pituitary melanotrophs of neonatal rats and its regulation by D₂ dopamine receptors. *Journal of Physiology*. 492 (3), 763-773.
- González-Pimentel, R. y Hernández-González, M. (2002) Aspectos motivacionales de la conducta sexual. En Hernández-González, M. (Ed.) *Motivación Animal y Humana*. Págs 127-151. México: Manual Moderno.

- Hernández-González, M. (2002) Neurofisiología de los procesos motivacionales. En Hernández-González, M. (Ed.) *Motivación Animal y Humana*. Págs 21-37. México: Manual Moderno.
- Holstege, J. C., Van Dijken, H., Buijs, R. M., Goedknecht, H., Gosens, T. y Bongers, C. M. H. (1996) Distribution of dopamine immunoreactivity in the rat, cat and monkey spinal cord. *Journal of comparative neurology*. 376, 631-652.
- Hull, E. M., Bazzett, T. J., Warner, R. K., Eaton, R. C. y Thompson, J. T. (1990) Dopamine receptors in the ventral tegmental area modulates male sexual behavior in rats. *Brain Research*. 512, 1-6.
- Hull, E. M., Eaton, R. C., Markowski, V. P., Moses, J., Lumley, L. A. y Loucks, J. A. (1992) Opposite influence of medial preoptic D₁ and D₂ receptors on genital reflexes: implications for copulation. *Life Sciences*. 51, 1705-1713.
- Hull, E. M. y Dominguez, J. M (2007) Sexual Behavior in Male Rodents. *Hormone and Behavior*. 52 (1), 45-55.
- Hull, E. M. y Rodríguez-Manzo, G. (2009) Male sexual behavior. En Pfaff, D. W., Arnold, A. P., Etgen, A. M., Farbach, S. E. y Rubin, R. T (Ed.), *Hormones, Brain and behavior* (2nd ed.), Págs: 5-65. San Diego: Academic Press.
- Hull, E. M., Warner, R. K., Bazzett, T. J., Eaton, R. C., Thompson, J. T. y Scaletta, L. L. (1989) D₂/D₁ ratio in the medial preoptic area affects copulation of male rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 251 (2), 422-251.
- Jackson, D. M. y Westlind-Danielsson, A. (1994) Dopamine Receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmac Ther*. 64 291-369.
- Joyce, E. M. e Iversen, S. D. (1979). The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neuroscience letters*. 14(2), 207-212.
- Kalivas, P. W., Widerlöv, E., Stanley, D., Breese, G., y Prange, A. J. (1983). Enkephalin action on the mesolimbic system: a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 227(1), 229-237.
- Kalra, P. S., Simpkins, J. W., Luttge, W. G., y Kalra S, P. (1983) Effects on male sex behavior and preoptic dopamine neurons of hyperprolactinemia induced by MtTW15 pituitary tumors. *Endocrinology*. 113 (6), 2065-2071.

- Kelsey, J. E. y Carlezon, W. A. Jr. (2002) Prior experience with bromocriptine in the home cage attenuates locomotor sensitization in rats. *Behavioral Brain Research*. 134, 1-8.
- Kleitz-Nelson, H. K., Domínguez, J. M. y Ball, G. F. (2010) Dopamine Release in the Medial Preoptic Area is Related to Hormonal Action and Sexual Motivation. *Behavioral Neuroscience*. 124 (6), 773-779.
- Kooy, A., Wber, R. F. A., Ooms, M. P. y Vreeburg, J. T. M. (1988) Deterioration of male sexual behavior in rats by the new prolactin-secreting tumor 7315b. *Hormones and Behavior*. 22, 351-361.
- Krüger, T. H. C, Haake, P., Hartmann, U., Schedlowsky, M., y Exton, M. S. (2002) Orgasm-induced prolactin secretion: feedback control sexual drive? *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 26, 31-44.
- Krüger, T. H. C, Hartmann, U. y Schedlowski, M. (2005) Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans. *World J Urol*. 23, 130-138.
- Kvetnansky, R., Sabban, E. L. y Palkovits, M. (2009) Catecholaminergic systems in stress: Structural and Molecular Genetics Approaches. *Physiol. Rev* 89: 535-606.
- Lal, S., Kiely, M. E., Thavundayil, J. X., Stewart, J. D., Assalian, P. y Ackman, C. F. D. (1991) Effect of bromocriptine in patients with apomorphine-responsive erectile impotence: an open study. *J. Psychiatr Neurosci*. 16 (5), 262-266.
- Lorrain, D. S., Riolo, J. V., Matuszewich, L. y Hull, E. M. (1999) Lateral Hypothalamic Serotonin Inhibits Nucleus Accumbens Dopamine: Implications for Sexual Satiety. *Journal of Neuroscience*. 19 (17), 7648-7652.
- MacLeod, R. M. y Lehmeyer, J. E. (1974) Studies on the mechanism of the dopamine-mediated inhibition of prolactin secretion. *Endocrinology*. 94, 1077-1085.
- Mas, M., Fumero, B., Fernández-Vera. J. R. y González-Mora, J. L. (1995) Neurochemical correlates of sexual exhaustion and recovery as assessed by in vivo microdialysis. *Brain Research*, 657, 13-19.

- Meisel, R.L y Sachs, B. J. (1994) The Physiology of Male Sexual Behavior. En Knobil, E. y Neil, J.D. (Ed.), The Physiology of Reproduction Vol. 2 (2nd ed., Págs: 3-105). New York: Raven Press.
- Melis, M. R. y Argiolas, A. (1995) Dopamine and Sexual Behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 19 (1), 19-38.
- Melis, M. R., Argiolas, A. y Gessa, G. L. (1987) Apomorphine-induced penile erection and yawning: site of action in brain. *Brain Research*. 415, 98-104.
- Paredes, R. G. (2003) Medial preoptic area/anterior hypothalamus and sexual motivation. *Scandinavian Journal of Psychology*. 44, 203-212.
- Philips-Farfán, B. V. y Fernández-Guasti, A. (2009) Endocrine, neural and pharmacological aspects of sexual satiety in male rats. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 33, 442-445.
- Pfaus, J. G. y Gorzalka, B. B. (1986) Opioids and Sexual Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 11, 1-34
- Pfaus, J. G. y Phillips, A. G. (1991) Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat. *Behavioral Neuroscience*. 105, 727-743.
- Radosavljevic, M., Pajovic, B., Radunovic, M., Radojevic, N. y Bjelogrljic, B. (2012) Influence of dihydroergotamine, bromocriptine, and ergotamine on penile erection in wistar rats. *Journal of andrology*. 33 (5), 866-871.
- Rodriguez-Manzo, G. (1999a) Blockade of the establishment of the sexual inhibition resulting from sexual exhaustion by de Coolidge effect. *Behavioural Brain Research*. 100, 245-254.
- Rodriguez-Manzo, G., (1999b) Yohimbine interacts with the dopamine system to reverse sexual satiation: further evidence for a role of sexual motivation in sexual exhaustion. *European Journal of pharmacology*. 372, 1-8.
- Rodriguez-Manzo, G. y Fernández-Guasti, A. (1994) Reversal of sexual exhaustion by serotonergic and noradrenergic agents. *Behavioural Brain Research*. 62, 127-134.
- Rodriguez-Manzo, G. y Fernández-Guasti, A. (1995a) Opioid antagonists and the sexual satiation phenomenon. *Psychopharmacology*. 122, 131-136.
- Rodriguez-Manzo, G. y Fernández-Guasti, A. (1995b) Participation of the central noradrenergic system in the reestablishment of copulatory behavior of

- sexually exhausted rats by Yohimbine, naloxone, and 8-OH-DPAT. *Brain Research Bulletin*. 38 (4), 399-404.
- Rodríguez-Manzo, G., Larsson, K., Pellicer, F. y Fernández-Guasti, A. (2000) Stimulation of the Medial Preoptic Area Facilitates Sexual Behavior but Does Not Reverse Sexual Satiation. *Behavioral Neuroscience*. 114 (3), 553-560.
- Scatton, B., Dubois, A. y Cudennec, A. (1984) Autoradiographic localization of dopamine receptors in the spinal cord of rat using [³H]-N-Propylnorapomorphine. *Journal of Neural Transmission*. 59, 251-256.
- Schran, H. F., Tse, F. L. S. y Bhuta, S. I. (1985) Pharmacokinetic and pharmacodynamics of bromocriptine in the rat. *Biopharmaceutic & Drug Disposition*. 6, 301-311.
- Seeman, P. y Van Tol, H. H. (1994) Dopamine Receptor Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 15 (7), 264-270.
- Sibley, D. R. y Neve, K. A., (1997) Regulation of dopamine receptor function and expression. D₂ receptors. En Neve K.A y Neve, R. L (Ed.) *The dopamine receptors*. Págs: 395-396 USA: Humana Press Inc.
- Skagerberg, G. y Lindvall, O. (1985) Organization of diencephalic dopamine neurons projecting to the spinal cord in the rat. *Brain research*. 342, 340-351.
- St Onge, J. R. y Floresco, S. B. (2009) Dopaminergic Modulation of risk-based decision making. *Neuropsychopharmacology*. 34, 681-697.
- Tlachi-López, J. L., Eguibar, J. R., Fernández-Guasti, A. y Lucio, R. A. (2012) Copulation and ejaculation in male rats under sexual satiety and the Coolidge effect. *Physiology & Behavior*, 106, 626-630.
- Thorner, M. O., McNeilly, A. S., Hagan, C. y Besser, G. M. (1974) Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *British medical journal*. 2, 419-422.
- ToxiWiki (2013). Bromocriptine. Recuperado el 6 de marzo de 2013 de <https://toxwiki.wikispaces.com/bromocriptine>.
- Trouillas, J., Chevallier, P., Remy, C., Rajas, F., Cohen, R., Calle, A., Hooghe-Peters, E. L. y Rousset, B. (1999) Differential Action of the dopaminergic agonist Bromocriptine on growth of SMtTW tumors exhibiting a prolactin

- and/or somatotroph cell phenotype: relation to dopamine D₂ receptor expression. *Endocrinology*. 140 (1), 13-21.
- van Dijken, H., Dijk, J., Voorn, P. y Holstege J. C. (1996) Localization of Dopamine D₂ receptor in rat spinal cord identified with immunocytochemistry and in situ hybridization. *European Journal of Neuroscience*. 8, 621-682.
- Van Furth, W. R., Wolternik, G. y van Ree, J. M. (1995) Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Research Reviews*. 21 162-184.
- Venetikou, M. S. (2013) Bromocriptine: Past and Present: From the In Vitro and In Vivo Experimental Studies to the Clinical Data. Webmedcentral. Disponible en: http://www.webmedcentral.com/article_view/4010. [Consultado el 10 de mayo de 2013].
- Véronneau-Longueville, F., Rampin, O., Freund-Mercier., M. J., Tang, Y., Calas, A., Marson, L., McKenna, K. E., Stoeckel, M. E., Benoit, G. y Giuliano, F. (1999) Oxytocinergic innervation of autonomic nuclei controlling penile erection in the rat. *Neuroscience*. 93, (4) 1437-1447.