

Comportamiento sexual y ansiedad

Sexual behavior and anxiety

Recibido: Marzo 2008

Aceptado: Febrero 2009

Nadia Romina Justel

Bentosela Mariana y

Mustaca Alba Elisabeth

Instituto de Investigaciones Médicas

Correspondencia: Dirección, Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA), Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), Combatientes de Malvinas 3150. Capital, Argentina. Correo electrónico: nadiajustel@gmail.com ; marianabentosela@yahoo.com.ar; albamustaca@gmail.com

Resumen

En el presente trabajo se revisarán las investigaciones con animales no humanos que atañen a la relación existente entre comportamiento sexual y ansiedad. Por una parte, los resultados más relevantes indican que el comportamiento sexual posee un efecto de tipo ansiolítico o atenuante del estrés, que se manifiesta tanto en la conducta de los sujetos como a niveles fisiológicos o neuroendocrinos. Por otra parte, hay estudios que hacen referencia a la relación de signo contrario, es decir, cómo el estrés afecta el comportamiento sexual de los animales.

Palabras claves: ansiedad, comportamiento sexual, estrés, ácido gamma aminobutírico, opioides, hormonas sexuales.

Abstract

The present work reviews the research about the relation between sexual behavior and anxiety in animals. The most relevant results suggest that sexual behavior has an anxiolytic-like effect. This phenomenon is expressed on the subject's behavior, besides the physiological and neuroendocrine levels. Also, the review includes studies about the opposite relation, it means, how the stress affects the animal's sexual behavior.

Keywords: anxiety, sexual behavior, stress, GABA, opioids, sexual hormones.

La creencia popular de que el comportamiento sexual posee un efecto relajante ha encontrado en los últimos tiempos un importante apoyo científico. Actualmente existe en la literatura abundante evidencia que indica que las respuestas sexuales disminuyen la ansiedad. Este efecto mostró ser un fenómeno robusto y general ya que se manifiesta en diferentes situaciones estresantes y en varias especies de animales. Por otra parte, también

hay evidencia de que el estrés provoca alteraciones en la respuesta sexual.

En el presente trabajo se revisarán las investigaciones que estudian el efecto ansiolítico que posee el comportamiento sexual si se ejecuta antes de una situación de estrés o viceversa, las alteraciones que ocurren en la misma respuesta si los sujetos están en

estado de ansiedad al momento de su realización. Más específicamente, la respuesta sexual será analizada a nivel comportamental y sobre todo en función de los mecanismos neurobiológicos involucrados que pudieran dar cuenta de su efecto ansiolítico. La utilización de modelos animales permitió avanzar en la comprensión de este fenómeno, ya que, a diferencia de los trabajos con humanos, es posible manipular experimentalmente las variables necesarias para su estudio. La mayoría de los trabajos revisados se van a referir principalmente a roedores, debido a que son los animales más utilizados para entender los mecanismos del comportamiento sexual en mamíferos.

Previamente se realizará una breve descripción del funcionamiento de los ejes neuroendocrinos involucrados en el comportamiento sexual y el estrés para una mejor comprensión de la relación entre ambos.

Eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG)

En la pubertad los órganos sexuales (testículos u ovarios: gónadas) son estimulados por el cerebro para producir hormonas y éstas hacen que un organismo madure desde el punto de vista sexual. El comienzo de la pubertad ocurre cuando las células en el hipotálamo segregan hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH), las cuales estimulan la producción y liberación de dos hormonas gonadotróficas en la glándula hipófisis anterior. Las mismas, a la vez, estimulan a los ovarios o testículos para que produzcan sus hormonas, que en última instancia son las responsables de la madurez sexual (Eje HPG). Estas son: la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona leutinizante (LH). Como respuesta a esta estimulación, las gónadas segregan hormonas esteroideas sexuales, los ovarios producen estradiol (estrógenos) y los testículos, testosterona (T). Esta última es un andrógeno, palabra que proviene del latín, en el cual *andros* significa hombre y *gennao*, engendrar; esta hormona tiene un efecto masculinizador. Cabe señalar que ambos tipos de glándulas producen una pequeña cantidad de las hormonas del otro sexo (Carlsson, 1996; Gray, 1993).

Comportamiento sexual

El comportamiento sexual de los machos de distintas especies es bastante variado, aunque las características esenciales de penetración, impulsos pélvicos y eyaculación son

comunes a todos los mamíferos (Sachs & Barfield, 1976). El comportamiento sexual de la rata fue el más ampliamente estudiado y más el de los machos que el de las hembras. Cuando una rata macho encuentra una hembra receptiva pasará algún tiempo oliéndola, tocándola y lamiendo sus órganos genitales, luego la montará y realizará el impulso pélvico. La montará varias veces, logrando la penetración en la mayoría de ellas. Despues de 8-15 penetraciones, el macho eyaculará. Luego dejará de tener actividad sexual durante un determinado período. La mayoría de los mamíferos volverá a copular haciendo pausas cada vez más prolongadas después de cada eyaculación, lo que se conoce como *período refractario* (Beach, 1956). En el caso de los roedores, los siguientes parámetros son considerados óptimos en el comportamiento sexual del macho: eyaculaciones aceleradas, rápidas, con altas frecuencias en función del tiempo y con un número reducido de penetraciones previas (Van Furth, Wolterink & Van Ree, 1995).

Por otra parte, cuando la hembra se encuentra receptiva buscará activamente al macho, oliéndolo, lamiéndolo y mostrando conductas específicas de la especie. La rata particularmente adoptará la postura conocida como lordosis (*lordos* en griego significa encorvado), que facilita la penetración por parte del macho.

Sachs y Meisel (1988) realizaron una distinción que se encuentra a menudo en la literatura entre *motivación* y *performance*. El primer término se refiere a la anticipación, expectativa de la situación sexual (también denominado "componente apetitivo"), mientras que el segundo se refiere a la parte consumatoria del acto sexual. La activación pertenece a la primera fase del comportamiento sexual (apetitiva o motivacional). Esta etapa ocurre luego del encuentro con una hembra receptiva y se asocia con la activación del eje HPG, lo cual sucede antes del contacto sexual con la hembra (aspecto consumatorio, performance). La mera presencia de la hembra receptiva produce la activación del eje HPG en el macho con experiencia sexual previa, evidenciado por un aumento en el plasma sanguíneo de T y LH. Si la hembra no se encuentra receptiva (en estro), no se observa el aumento de estas hormonas (Alexander, Packard & Hines, 1994; Amstislavskaya & Popova, 2004). Además, los machos muestran otras preferencias notables por una hembra en estro sobre una que no se encuentra en esta fase del ciclo; por ejemplo los machos pasan más tiempo en la cercanía

de una hembra que se encuentra en estro aunque se evite el contacto con la misma (Beach, 1956; Hetta & Meyerson, 1978; Merkx, 1983).

Luego de la actividad sexual los niveles en el plasma sanguíneo de corticosterona (C) y testosterona (T) aumentan en machos de varias especies (Graham & Desjardins, 1980; Kamel, Mock, Wright & Frankel, 1975, Retana-Marquez, Bonilla-Jaime & Velázquez-Moctezuma, 1998). Esto ha sido observado en ratas con experiencia sexual, no encontrándose en ratas sin experiencia sexual, llamadas también “naive”. En cambio, la C aumenta luego de la experiencia sexual tanto en machos con experiencia como sin ella.

La experiencia sexual influencia la respuesta de la T al estímulo sexual, facilitando la adquisición o expresión de asociaciones aprendidas entre el ambiente y la actividad sexual. Los machos con experiencia sexual aprenderían a secretar T en anticipación a la actividad sexual y asocian los estímulos ambientales con los sexuales, como por ejemplo el olor de la hembra en estro. Así, es posible que la experiencia sexual pueda influenciar el eje gonadal, por lo cual podría argumentarse que los machos aprenderían con la experiencia sexual repetida que los olores de una hembra en estro se asocian de manera positiva con el acto sexual (Amstislavskaya & Popova, 2004; Bonilla-Jaime, Vázquez-Palacios, Arteaga-Silva & Retana-Márquez, 2006; López, Olster & Ettenberg, 1999; Van Furth & Van Ree, 1996). Para ejemplificar esta relación, se puede describir el experimento llevado a cabo por Bonilla-Jaime y otros (2006). Los autores expusieron a ratas macho con experiencia sexual a seis diferentes estímulos sexuales según los grupos: grupo control (sin estimulación alguna), una hembra ovariectomizada, hembra no receptiva, hembra receptiva con la vagina obstruida, hembra receptiva de la cual se encontraban separados por una grilla y hembra con la cual se les permitía eyacular. Luego de la presentación a los diferentes tratamientos se midieron los niveles de T en el plasma sanguíneo. Encontraron que aumentaban de manera significativa en aquellos machos que fueron expuestos a las hembras receptivas, no sólo en el grupo al que se le había permitido eyacular. Esto sugiere que puede haber una interacción entre el sistema olfativo (más precisamente el órgano vomeronasal) y el eje HPG, que hace que el mismo se active luego de oler a la hembra en estro, o su orina (James & Nyby, 2002). El órgano vomeronasal no detecta moléculas transportadas

por el aire, como lo hacen los bulbos olfatorios, sino que más bien es sensible a compuestos no volátiles presentes en la orina u otras sustancias y estos componentes son los que producen la respuesta hormonal (Amstislavskaya & Popova, 2004). Cuando este órgano se lesioná, los animales tenderán a indagar de la misma manera orina de una hembra en estro como de un macho, lo cual no sucede con animales intactos (Pankevich, Cherry & Baum, 2006).

En los machos sin experiencia sexual, la T no se incrementa de manera significativa al lograr la eyaculación (Kamel, Wright, Mock & Frankel, 1977), mientras que en los machos con experiencia, como se mencionó anteriormente, la mera presencia de una hembra que se encuentra receptiva logra aumentar los niveles del andrógeno, sin la necesidad de llegar a la eyaculación.

Estos resultados sugieren que la experiencia sexual modifica la intensidad y los patrones de la respuesta hormonal tanto antes como después de la actividad sexual. Es posible que en los primeros encuentros sexuales intervengan procesos asociativos de tipo pavloviano que modifican no sólo la respuesta motriz sino también la neurohormonal. En este sentido, la participación del condicionamiento clásico en el comportamiento sexual fue estudiado extensamente con codornices por Domjan y Gutiérrez (e.g., Akins, Domjan & Gutiérrez, 1994; Gutiérrez & Domjan, 1996; Gutiérrez & Domjan, 1997). Por ejemplo, Domjan, Blesbois y Williams (1998) hallaron en codornices que un estímulo apareado con la oportunidad de copular con una hembra no sólo aumentó el tiempo que los sujetos estaban cerca del estímulo sino que también incrementó el volumen de semen y espermatozoides respecto de controles no apareados.

La corticosterona, en cambio, no tiene el mismo patrón de respuesta, ya que aumenta tanto en machos con experiencia como sin ella al ser expuestos a una hembra, sin importar si es o no receptiva. Estos resultados podrían indicar que el aumento de corticosterona se debe a un factor social producto del encuentro con un conespecífico (Bonilla-Jaime *et al.*, 2006).

Por otra parte, el comportamiento sexual se facilita con la administración de T, ya que se ha encontrado que ratas macho, luego de recibir inyecciones con el andrógeno, muestran una reducción en la latencia de monta (James & Nyby, 2002).

Eje hipotálamo-pituitaria-glándulas adrenales (HPA)

El término estrés se refiere a la reacción fisiológica causada por la percepción de situaciones aversivas o amenazantes. Los estímulos o situaciones que causan estrés son llamados estresores. Ellos pueden variar en relación a la intensidad, duración y frecuencia o en su origen en físicos, biológicos, psicológicos o sociales (Sandi, Venero & Cordero, 2001; Selye, 1936). Ejemplos de estresores que causan malestar físico en roedores son: shocks eléctricos en las patas de un animal, inmersión en agua fría, pinchar la cola del animal (*tail pinch*), inmovilización, ejercicio, restricción de la comida, etc. (Retana-Márquez, Bonilla-Jaime, Vázquez-Palacios, Martínez-García & Velázquez-Moctezuma, 2003). Ejemplos de estresores psicológicos o sociales son la disminución o eliminación de reforzadores apetitivos (frustración) o la separación de la cría de su madre.

El estrés en función de su duración se clasifica en agudo y crónico. El primero hace referencia a la exposición a estresores de pocos minutos a unas horas, mientras que el segundo implica la exposición prolongada a los mismos, de horas a días. La respuesta del organismo hacia cada uno de estos dos tipos de estrés es diferente. Además, tampoco se responde de la misma forma hacia diferentes tipos de estresores crónicos: por ejemplo, es mucho más aversivo para el animal someterlo a inmersión en agua helada que inmovilizarlo (Retana-Márquez *et al.*, 2003).

En la respuesta neurofisiológica de estrés se destaca la importancia del hipotálamo, que es la estructura del sistema nervioso central encargada de integrar la información referente al estímulo o situación estresante, además es capaz de modular una gran variedad de procesos fisiológicos y metabólicos a través de la activación de dos sistemas: el sistema nervioso autónomo y el eje HPA.

Al producirse una situación de estrés la rama simpática del sistema nervioso autónomo se activa y las glándulas adrenales segregan adrenalina y noradrenalina. Éstas, junto con el cortisol, son consideradas las hormonas prototípicas del estrés. Las dos primeras afectan el metabolismo de la glucosa, incrementan el flujo sanguíneo y elevan la presión sanguínea. Las situaciones estresantes aumentan la liberación de noradrenalina en el

hipotálamo, la corteza frontal y el cerebro frontal basal lateral (Cenci, Kalén, Mandel & Bjorklund, 1992; Yokoo, Ymada, Yoshida, Tanaka & Nishi, 1990). Con respecto al cortisol, el mismo es el producto final del eje HPA.

Para describir de manera esquemática el funcionamiento del eje HPA puede decirse que el hipotálamo induce a la hipófisis anterior o adenohipófisis a través del CRF (factor de liberación de corticotrofina) a secretar la hormona adrenocorticotrofina (ACTH), que a su vez estimula a la corteza adrenal a producir cortisol o glucocorticoide (GC), llamado también corticosterona en especial al referirse a especies animales distintas a los humanos. Es importante destacar que tanto la adrenalina como la noradrenalina (catecolaminas) son también capaces de estimular la secreción de ACTH, dando cuenta de que el funcionamiento de este eje es complejo.

Si bien los efectos a corto plazo de los GC ayudan a un animal a sobrevivir, a largo plazo resultan perjudiciales. Estas consecuencias incluyen aumento en la presión sanguínea, daño del tejido muscular, diabetes esteroide, infertilidad, inhibición del crecimiento, aumento de respuestas inflamatorias y supresión del sistema inmunológico (McEwen & Sapolsky, 1995). Un efecto bastante severo del estrés a largo plazo es el daño cerebral. Los estudios con animales mostraron que la exposición prolongada a los GC destruye las neuronas situadas en una región específica del hipocampo (Sapolsky, Krey & McEwen, 1986).

Efecto del comportamiento sexual sobre el estrés

Diversas evidencias experimentales sugieren que el comportamiento sexual atenuaría la respuesta de estrés. Si a los animales se les permite copular y eyacular antes de estar sometidos a una tarea ansiogénica, exhibirán menor ansiedad comparados con aquellos animales a los cuales no se les permitió la cópula con eyaculación (Fernández-Guasti, Roldán-Roldán & Saldívar-González, 1989; Freidin, Kamenetzky & Mustaca, 2004; Saldívar-González & Fernández-Guasti, 1994). Por ejemplo, el comportamiento de enterramiento defensivo es una respuesta innata exhibida por las ratas ante estímulos aversivos, consiste en enterrar fuentes de estimulación nocivas bien localizadas (Rodríguez-Manzo, López-Rubalcava & Fernández-Guasti, 1999). Para estudiarlo

en el laboratorio existe una prueba que consiste en una pequeña vara eléctrica emergiendo de una de las paredes laterales de la caja experimental por donde pasa corriente eléctrica y viruta alrededor de ella. Cuando el animal explora y toca la vara recibiendo un choque eléctrico, la tapa con la viruta. Se encontró que el tiempo que las ratas utilizan para mover y acumular la viruta sobre la fuente de estimulación nociva es significativamente menor cuando a los animales se les permitió previamente acceder a una hembra y eyacular, respecto a animales controles que no eran expuestos a ese estímulo o bien se les permitía una cópula de sólo cinco intromisiones (Fernández-Guasti *et al.*, 1989). Es más, la reducción en el comportamiento de enterramiento defensivo era más abrupta en las ratas que habían alcanzado dos eyaculaciones, una 24 horas y otra inmediatamente antes del test, que aquellos machos que sólo habían eyaculado una vez antes de la prueba. Este efecto ansiolítico no se continuaba acentuando con más eyaculaciones posteriores (i.e. seis eyaculaciones), y el efecto de atenuación de la ansiedad no se observa pasadas 24 horas de la eyaculación, es decir, cuando el animal volvió a sus niveles basales. Estos resultados sugieren que el efecto es agudo y no de tipo acumulativo (Rodríguez-Manzo *et al.*, 1999).

También se halló que la eyaculación incrementa la latencia de escape de ratas macho en el test del plato caliente, en el cual se toman como medidas dependientes el tiempo que el animal tarda en lamerse sus patas o intenta escapar de una plataforma que tiene una temperatura elevada (Saldívar-González & Fernández-Guasti, 1994). Este efecto también se observa si se somete a los animales a un periodo de *saciedad sexual*, que consiste en exponer a la rata macho al acceso de hembras receptivas durante cuatro horas. Si se vuelve a probar a los sujetos luego de 24 horas de alcanzado este criterio, seguirán exhibiendo el efecto de tipo ansiolítico, comparados con aquellos animales a los que no se les permitió la cópula *ad libitum*. En relación con estos fenómenos, Fernández-Guasti, Swaab y Rodríguez-Manzo (2003) estudiaron diferentes áreas cerebrales involucradas en el comportamiento sexual y su relación con los receptores de andrógenos (RA). Los autores hallaron que alcanzar una eyaculación disminuye los RA en el núcleo medial preóptico y en el *nucleus accumbens*. En cambio, al llegar al criterio de saciedad sexual, a estos dos sitios se suma la disminución de los RA en el núcleo ventromedial del hipotálamo.

Si bien gran parte de los estudios de estrés en animales no humanos utilizan presentaciones de estímulos aversivos que provocan dolor físico (por ej., la prueba de enterramiento defensivo), muchas de las situaciones aversivas que enfrentamos están vinculadas a pérdidas o disminución de recompensas o gratificaciones esperadas, es decir, a *frustración* o “dolor psicológico” (Papini, Wood, Daniel & Norris, 2006). La frustración se define operacionalmente como un estado provocado cuando se disminuye u omite la cantidad o calidad de un reforzador apetitivo en presencia de una expectativa de recompensas o de reforzadores de mayor magnitud (Amsel, 1992). En este sentido, Freidin, Kamenetzky y Mustaca (2004) replicaron los hallazgos del efecto ansiolítico de la conducta sexual utilizando un procedimiento de frustración. La misma fue inducida por un contraste negativo sucesivo consumatorio (CNSc). En ese procedimiento, los animales tienen acceso a una solución azucarada altamente concentrada, típicamente agua azucarada al 32% (peso por volumen) y luego reciben una concentración menor (agua azucarada al 4%). El contraste negativo se expresa en una disminución abrupta del consumo respecto de otros animales que siempre recibieron la concentración menor (Flaherty, 1996) y como un cambio en el patrón de conductas del animal. Freidin y otros (2004) hallaron que las ratas macho que tuvieron oportunidad de eyacular antes del segundo ensayo de devaluación del reforzador pero no antes del primero, atenuaron los efectos de la frustración, evidenciado por mayor consumo de la sustancia devaluada que aquellos sujetos que no tuvieron acceso a la respuesta sexual. Tal resultado es similar al hallado con la utilización de drogas ansiolíticas en el mismo procedimiento. Este hallazgo extiende el efecto ansiolítico de la eyaculación a procedimientos de estrés provocado por eventos psicológicos y asociativos.

En conclusión, el comportamiento sexual atenúa la ansiedad, tanto la provocada por dolor físico como psicológico. En el dolor físico estos efectos se encontraron aplicando distintas condiciones de exposición a machos y a hembras receptoras, por ejemplo con una o varias eyaculaciones, o bien, a sexo *ad libitum*.

Hasta lo que se revisó, no se hallaron estudios que repliquen estos fenómenos en ratas hembras. Por esta razón nos centraremos en los mecanismos fisiológicos del efecto ansiolítico de la respuesta sexual en los machos.

Posibles mecanismos fisiológicos del efecto ansiolítico del comportamiento sexual

Se han propuesto diversos mecanismos fisiológicos que podrían actuar en los efectos ansiolíticos de la respuesta sexual. Los más extensamente estudiados son el sistema endocrino, más específicamente la activación de hormonas sexuales, el sistema GABAérgico, y por último el sistema opioide.

Efectos ansiolíticos de la testosterona

Como se expresó en los apartados anteriores, la testosterona (T) es una hormona liberada por las gónadas, es un andrógeno, y resulta ser esencial para la expresión del comportamiento sexual masculino. Los diversos datos de la literatura apoyan la hipótesis de que la liberación de esta hormona causa un efecto ansiolítico en los machos. Este mismo resultado ocurre si aumentan las hormonas sexuales en hembras (Frye, 2007; Frye & Walf, 2002; Picazo & Fernández-Guasti, 1995).

La T puede aumentar de manera endógena, por ejemplo que el animal eyacule o si se lo expone a una hembra en estro; o de manera exógena, cuando se aplican inyecciones subcutáneas de la hormona (Aikey, Nyby, Anmuth & James, 2002; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2005; Retana-Márquez & otros, 2003; Taylor, Weiss & Rupich, 1985), o mediante la implantación de una cápsula en el cuerpo del animal que distribuye la T de manera gradual (Bitran, Kellogg & Hilvers, 1993; Edinger & Frye, 2004; Svensson, Akesson, Engel & Soderpalm, 2003).

Las investigaciones muestran que el tratamiento con T causa efectos ansiolíticos en roedores machos, ya sea liberada de manera endógena o exógena, tanto con administraciones agudas (e.g. Aikey *et al.*, 2002 y Frye & Edinger, 2004) como crónicas (ej. Bing *et al.*, 1998; Bitran *et al.*, 1993; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2005; Taylor *et al.*, 1985).

Aikey y otros (2002) realizaron diversos experimentos para evaluar la influencia de la T sobre la ansiedad. Para aumentar la T de manera endógena expusieron a ratas macho a una hembra en estro o a la orina de una hembra receptiva. Para aumentar los niveles en el plasma sanguíneo de la hormona de manera exógena inyectaron

T. Luego de 30 minutos de la exposición a los diferentes estímulos, probaron a los animales en el laberinto en cruz elevado, aparato que mide la ansiedad. Todos los animales expuestos a los diversos estímulos que activaron la T, mostraron menor ansiedad comparados con aquellos animales que no recibieron el tratamiento (controles). Efectuaron el mismo experimento aplicando dihidrotestosterona (DHT), un metabolito reducido de la T, llegando a los mismos resultados. Los hallazgos fueron similares cuando aumentaron los niveles de T con la cápsula que segregaba dicha hormona (Bitran *et al.*, 1993, Svensson *et al.*, 2003). La prueba de conflicto de Vogel arrojó resultados similares. En esta prueba a animales privados de agua se los coloca ante un bebedero y cuando intentan beber reciben una suave descarga eléctrica, lo que se observa es el conflicto del animal entre su necesidad fisiológica y el castigo que recibe por saciarla. Luego del tratamiento tanto con ansiolíticos como con T se halló que los animales experimentales soportaban más el castigo, evidenciado en un mayor consumo de agua, que los animales que no recibieron el tratamiento (Bing *et al.*, 1998). Los resultados de los efectos ansiolíticos de la administración de T no sólo se mostraron en ratas (Bing *et al.*, 1998; Bitran *et al.*, 1993), sino también en ratones (Aikey *et al.*, 2002), ovejas (Bouissou & Vandenheede, 1996) y novillos (Boissy & Bouissou, 1994).

La comparación entre machos con y sin experiencia sexual mostró que los primeros exhiben menores niveles de ansiedad, medida en el laberinto en cruz elevado, en el test de campo abierto, en el laberinto en forma de cero (*zero maze*) y en la prueba de luz-oscuridad. Esta concordancia entre experiencia sexual y bajos niveles de ansiedad o miedo se relaciona con un nivel elevado de secreción de andrógenos, es decir, la T y sus diferentes metabolitos reducidos (Edinger & Frye, 2007).

La T puede aromatizarse o reducirse. Al aromatizarse se convierte en estradiol (E2) y al reducirse se convierte a diferentes metabolitos; dihidrotestosterona (DHT), 3-alfa-androstanediol (3-alfa-diol). Diversos estudios muestran que son los metabolitos reducidos de la T los que estarían ejerciendo el efecto ansiolítico, más que su aromatización (Aikey *et al.*, 2002; Bitran *et al.*, 1993; Edinger & Frye, 2004, 2006, 2007).

En los roedores, la extirpación de los testículos (la fuente primaria de T endógena) incrementa la ansiedad

comparados con ratas intactas en el test de campo abierto (Adler, Vescovo, Robinson & Kritzer, 1999), en la tarea de *defensive freezing* (Frye & Seliga, 2001) y en el laberinto en cruz elevado (Bitran *et al.*, 1993). En perros, la gonadectomía incrementa la ansiedad y las respuestas de miedo (Hart & Eckstein, 1997).

Este conjunto de estudios permitiría suponer que la elevación de los niveles de testosterona (ya sea de manera endógena o exógena) es al menos uno de los factores relevantes para explicar el mecanismo por el cual la conducta sexual provoca una reducción de la respuesta de estrés.

Además, teniendo en cuenta la hipótesis de que la disminución de la ansiedad producto del comportamiento sexual está mediada por la T, la liberación de dicha hormona ante la exposición a la hembra receptiva, hecho que se explicitaba en párrafos anteriores, explicaría por qué no sería necesaria la eyaculación para encontrar el efecto ansiolítico.

Sistema GABAérgico

El GABA (ácido gama-aminobutírico) es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. Hay tres tipos de receptores para el neurotransmisor: GABAA, GABAB y GABAC. Se considera que a partir de la interacción de las benzodiacepinas (drogas ansiolíticas) con los receptores GABAA se producen los efectos clínicos ansiolíticos de estas drogas (Carlsson, 1996).

La estimulación del sistema GABA causa efectos ansiolíticos; por ejemplo, las inyecciones intracerebrales de GABA producen efectos ansiolíticos en situaciones aversivas (Graeff, Brando, Audi & Schutz, 1986); la administración de antagonistas de GABAA reducen la ansiedad en varios modelos animales (Rasmussen, Scheider & Peterson, 1981); las drogas ansiolíticas, benzodiacepinas, posiblemente ejercen su efecto ansiolítico incrementando la afinidad de los receptores GABAérgicos (Fernández-Guasti *et al.*, 1990). Se encontraron varios datos en la literatura que sugieren que este neurotransmisor juega un rol esencial en el comportamiento sexual. Por ejemplo, se halló que la administración de antagonistas de GABA y de las benzodiacepinas inhibe la reducción de la ansiedad luego de la eyaculación. Esto sugiere que los sistemas GABAérgico y benzodiacepínico estarían involucrados

en la respuesta ansiolítica expresada por los animales al eyacular (Fernández-Guasti *et al.*, 1989; Fernández-Guasti & Saldívar, 1990; Saldívar, Ríos & Fernández-Guasti, 1990).

También existe información de que la primera eyaculación es ansiolítica, y la segunda ú más, medida operacionalmente con el paradigma de enterramiento defensivo. Estos hallazgos concuerdan con los resultados vistos en relación a la neurotransmisión GABAérgica. Se encontró un incremento drástico en los niveles de GABA en los fluidos cerebrales luego de que el animal eyacula por primera vez y aún más luego de la segunda eyaculación, por lo cual podría pensarse que la transmisión GABAérgica mediaría la respuesta (Fernández-Guasti, Roldán-Roldán & Saldívar, 1989, 1990).

También se mencionaba en párrafos precedentes que, luego de que el animal eyacula se incrementa la latencia de escape en el test de plato caliente. Se observa un aumento similar después de que a los animales se les administrara una benzodiacepina (diazepam). Estos incrementos en las latencias de escape en animales que eyacularon desaparecieron cuando se inyectó flumazenil, un antagonista de benzodiacepinas (Saldívar-González & Fernández-Guasti, 1994).

Con relación a la T y su efecto ansiolítico se plantea la posibilidad de que los metabolitos reducidos de la hormona (3-alfa-diol, androsterona, DHT), los cuales son considerados como andrógenos “débiles” pero potentes agonistas de GABA, sean los que causen el efecto ansiolítico en los animales, ya que se necesitan menores dosis de los mismos que de T para causar el mismo fenómeno (Aikey, *et al.*, 2002; Bitran *et al.*, 1993; Edinger & Frye, 2004, 2005, 2006, 2007; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003; Frye, Babson & Walf, 2006; Frye & Edinger, 2004; Frye, Park, Tanaka, Rosellini & Svare, 2001; Frye, 2007; Rosellini, Svare, Rhodes & Frye, 2001). A nivel cortical se encontró que el tratamiento con T disminuye la concentración de GABA, mientras que incrementa la sensibilidad de los receptores de GABAA en la corteza (Bitran *et al.*, 1993; Zhang *et al.*, 1999). Antagonistas de los receptores de GABAA (como lo son la bicucullina y la picrotoxina) bloquearon el efecto ansiolítico encontrado por la T en el laberinto en cruz elevado (Aikey *et al.*, 2002).

Todos estos datos tomados en conjunto permitirían suponer que los efectos ansiolíticos hallados en los diferentes componentes de la conducta sexual podrían involucrar al sistema GABAérgico o benzodiacepínico.

Sistema opioide

Los opioides brindaron por siglos un alivio del dolor y del estrés. Su uso como analgésico, ansiolítico y narcótico se encuentra ampliamente estudiado en la literatura científica. Esta atenuación del dolor se produce no sólo por la administración exógena de opioides, sino que en situaciones de estrés o de dolor físico el organismo produce un incremento en la liberación endógena de los mismos (Papini *et al.*, 2006; Van Furth *et al.*, 1995).

Luego de la actividad sexual los niveles endógenos de opioides aumentan en los sujetos, por lo cual podría pensarse que esta liberación endógena podría estar implicada en los efectos de atenuación del estrés encontrados en los animales luego del comportamiento sexual. Por ejemplo, durante e inmediatamente después de la eyaculación se halló que en ratas y hámster aumentan significativamente la actividad y los niveles endógenos de *beta*-endorfinas en el cerebro y plasma sanguíneo (Murphy, 1981, Szchetzman, Herskowitz & Simantov, 1981). Por otro lado, Coolen, Fitzgerlad, Yu y Lehman (2004) han demostrado la activación de receptores de opioides *mu* en el área preóptica medial luego de la copulación en ratas macho. Forsberg, Wiesenfeld-Hallin, Eneroth y Sodersten (1987) informaron que la eyaculación produce hipoalgesia que puede ser revertida por naloxone.

En otro estudio, Van Furth y Van Ree (1994, 1996 a y b) colocaron una rata macho en una caja de dos compartimentos durante 5 minutos, permitiéndole al animal explorar. Inmediatamente después se introducía una hembra receptiva en el compartimiento *contrario* al que se encontraba el sujeto, dejándolos luego copular durante 15 minutos. En días posteriores se repitió el procedimiento y se evaluó como medida dependiente la cantidad de cambios que realiza el macho entre los compartimentos, anticipando la llegada de la hembra. El número de cambios disminuía cuando se administraban al animal antagonistas de opioides, demostrando la importancia de los mismos en el aspecto apetitivo de la conducta sexual. Además los opioides se encuentran involucrados en la iniciación del comportamiento sexual

luego de la eyaculación, aspecto que también se considera en la literatura como apetitivo o motivacional, ya que la administración de naloxone extiende el intervalo post-eyacular (Szchetzman *et al.*, 1981, Van Furth *et al.*, 1994) e inhibe el reinicio de la copulación en machos saciados luego de la introducción de una nueva hembra (Miller & Baum, 1981).

Con los datos recavados hasta este punto podría sugerirse que la activación del sistema opioide durante la respuesta sexual sería otro de los factores que influyen en el efecto ansiolítico que se está exponiendo.

Hasta el momento se ha expuesto el efecto de la conducta sexual sobre la ansiedad y el estrés, y puede sugerirse a la luz de los datos revisados que el comportamiento sexual posee un efecto de tipo ansiolítico. Este fenómeno se manifiesta a diferentes niveles, tanto desde el punto de vista comportamental como a nivel fisiológico o neuroendocrino.

Efecto del estrés sobre el comportamiento sexual

A pesar de que la actividad sexual provoca efectos relajantes, también es cierto que los estados de ansiedad, miedo o estrés pueden producir alteraciones en la respuesta sexual. Diversos resultados experimentales apoyan esa hipótesis. Por ejemplo, el comportamiento sexual puede perjudicarse si previamente los animales son inmersos en agua helada. Se observó que los diferentes parámetros de la conducta sexual se ven afectados por este estresor: incrementa la latencia de monta (tiempo transcurrido desde la introducción de la hembra hasta que ocurre la primera monta), de penetración (tiempo que transcurre entre las penetraciones sucesivas) y de eyaculación (tiempo que transcurre desde la primera penetración hasta que el animal alcanza la eyaculación), disminuye la frecuencia eyacularia (cantidad de eyaculaciones que el animal logra al estar con la hembra), etc. (Retana-Márquez, Domínguez-Salazar & Velázquez-Moctezuma, 1996).

Diversas drogas, por ejemplo dosis altas de una ansiolítica, como las benzodiacepinas (i.e. diazepam), provocan un incremento en el número de montas que el animal debe realizar para alcanzar la eyaculación, un aumento en la latencia de la eyaculación y el intervalo

posteyaculario (tiempo que transcurre entre el momento en que el animal alcanza la eyaculación hasta la primera intromisión de la siguiente serie eyacularia). Los mismos resultados se obtuvieron cuando se expone al animal a altas intensidades de ansiedad, inducidas por dosis altas de betacarbolinas, un agonista inverso de las benzodiacepinas, estos resultados sugieren que existe una curva de U invertida en los efectos del estrés sobre la respuesta sexual, ya que tanto una droga que disminuye la ansiedad como una que la aumenta logran perjudicar el comportamiento sexual, sugiriendo que el animal necesita cierto grado de activación para la realización óptima de la conducta sexual (Fernández-Guasti, Roldán-Roldán & Saldívar, 1990).

Esta relación entre conducta sexual y estrés puede corresponderse con los ejes que se mencionaban anteriormente (HPG y HPA). La idea más difundida es la de que existe un efecto antagonístico entre ambos: cuando uno de ellos aumenta su actividad, el otro la disminuye. Los datos encontrados en la literatura, muestran que los machos bajo estrés (es decir, con una hiperactivación del eje HPA) exhiben una supresión de la secreción de testosterona, de la espermatogénesis y de la libido, todos ellos relacionados con el eje HPG (Sapolsky *et al.*, 1986; Selye, 1936). Uno de los mecanismos propuestos para explicar la supresión de la actividad reproductiva durante el estrés involucra al CRF, que puede inhibir la liberación de gonadotropinas directa o indirectamente a través de los opioides endógenos o por la acción directa de glucocorticoides en diferentes niveles del eje HPG, reduciendo la LH, la sensibilidad de las células de Leydig a LH, o disminuyendo los receptores testiculares a esta hormona (Monder, Sakai, Miroff, Blanchard & Blanchard, 1994).

Es importante tener en cuenta el tiempo de exposición al estresor, ya que el estrés que se considera crónico hace que prevalezca el eje adrenal sobre el gonadal y entonces lo supera, encontrando por ende los resultados de la inhibición entre ambos ejes (Retana-Márquez, Bonilla-Jaime, Vázquez-Palacios, Martínez-García & Velázquez-Moctezuma, 2003).

Freidin y Mustaca (2004) han extendido los hallazgos del efecto del detimento de la conducta sexual debido a estrés físico a un estrés psicológico de extinción consumatoria, en el cual los animales reciben en una primera fase un reforzador de alta magnitud (solución

azucarada al 32%) y luego sorpresivamente, en una segunda fase, el tubo que contenía la solución se presenta vacío. Cuando inmediatamente después se los expusieron a una hembra receptiva, mostraron un decremento en la *performance* sexual, evidenciado en una menor eficiencia copulatoria, comparados con los controles que siempre habían estado expuestos al tubo vacío.

Otro de los mecanismos que podría estar implicado en el detimento del comportamiento sexual luego del estrés es la activación del sistema opioide, ya que se encuentran amplios datos en la literatura que documentan como este sistema daña la conducta sexual. Por ejemplo, los agonistas de opioides, como la morfina, heroína, metadona y beta-endorfinas, producen una inhibición del comportamiento sexual en los mamíferos si son administradas en altas dosis o de manera crónica (Pfaus & Gorzalka, 1987). Se halló que las inyecciones agudas de morfina o metadona inhiben el comportamiento sexual en animales macho y hembra en dosis que no afectan a la actividad motora o la conducta de tipo social. MackIntosh, Vallano y Barfield (1980) encontraron que una dosis de 3 mg/kg (intraperitoneal, IP) de morfina administrada 30 minutos antes del test fue inefectiva para inhibir el comportamiento sexual, mientras que una dosis de 6 mg/kg (IP) produjo una inhibición completa de los parámetros sexuales. Esta inhibición fue revertida por una dosis de 30 mg/kg de naloxone (antagonista de opioides) administrado 30 minutos antes de la morfina. Sin embargo, una única inyección de morfina y heroína en bajas dosis (frecuentemente 2 a 5 mg/kg) no tiene efectos sobre el comportamiento sexual. En cambio, la administración de dosis mayores (más de 70 mg/kg) o la cronicidad del tratamiento de morfina y heroína invariablemente resultan en una inhibición de la actividad sexual de varias especies animales, por ejemplo ratas, ratones, perros, monos (para una revisión, Pfaus & Gorzalka, 1987).

A nivel hormonal se encuentra que los opioides inhiben la génesis de andrógenos a través de efectos directos en los testículos. Específicamente, la morfina la suprime, reflejándose en una disminución en los niveles de T en el plasma sanguíneo. Los efectos de la morfina pueden ser bloqueados por naltrexone (antagonista de opioides), lo cual demostraría que los efectos de la droga son mediados por receptores de opioides en los testículos (Adams, Sewing, Forman, Meyer & Cicero, 1993).

Otros experimentos mostraron que los niveles de T se reducen de manera significativa en ratas macho luego de pasadas 8 horas de administraciones de morfina, así como también los niveles circulantes de LH (Tokunaga, Muraki & Hosoya, 1977). Este decremento de LH se encontró igualmente en ratas hembra, aunque para producir este efecto se necesitan dosis mayores que las usadas para machos (Pang, Zimmerman & Sawyer, 1974, 1977).

Por otro lado, la administración de endorfinas disminuye el porcentaje de montas en ratas macho y elimina el comportamiento copulatorio (Fabbri *et al.*, 1989; Meyerson, Malmnas & Everitt, 1985). A su vez, inhiben la lordosis en las ratas hembra (Pfaus & Gorzalka, 1987). La administración de naloxone y naltrexone facilita la receptividad sexual en las ratas y hámster y también induce a ratas previamente inactivas a efectuar comportamientos de monta y eyaculación (Fabbri *et al.*, 1989). En relación con estos hallazgos, se demostró que ratas y ratones genéticamente obesos tienen elevadas las concentraciones de beta-endorfinas en el plasma sanguíneo y el tratamiento con naloxone facilita la copulación y la proporción de animales activos sexualmente (Hemmes & Schoch, 1980; Margules, Moisset, Lewis, Shibuya & Pert, 1978).

En síntesis, entre el comportamiento sexual y el sistema opioide existiría una correlación negativa debido a que este sistema inhibe diferentes parámetros del comportamiento sexual, ya sea que se tomen medidas directas (como pueden serlo, monta y eyaculaciones que exhibe el animal) o indirectas (como pueden ser los niveles endógenos de hormonas sexuales). También dan cuenta de esta correlación negativa los estudios que se encuentran en la literatura acerca de la administración exógena de antagonistas de opioides (*i.e.* naltrexone, naloxone) debido a que con la misma pueden encontrarse mejoras en el desempeño sexual de los sujetos.

Sin embargo, a pesar de estas claras evidencias de un déficit en el rendimiento sexual a causa del estrés, también se encuentran en la literatura datos opuestos. Uno de los ejemplos fue dado por Retana-Márquez y otros (1996, 2003), quienes mostraron que la conducta sexual de las ratas macho se modifica diferencialmente dependiendo de las características de cada estrésor y de la duración de la exposición al mismo. Exponer al

animal a inmovilización (estresor considerado de menor magnitud) no perjudica la conducta sexual del macho, así como tampoco los niveles de la hormona testosterona en el plasma sanguíneo. En cambio, la deteriora la inmersión en agua fría. Más aún, Caggiula y Vlahoulis (1974) hallaron un efecto facilitador del estrés sobre las respuestas sexuales. Los autores mostraron que si exponían a los animales a un estresor de baja intensidad, como pinchar la cola de la rata (*tail pinch*), se producía un incremento de la actividad sexual del animal, medido operacionalmente como incremento en el porcentaje de montas, intromisiones y eyaculaciones exhibidas por los sujetos. Resultados similares fueron encontrados por Leyton y Stewart (1996), y por Sachs y Barfield (1974). En el mismo sentido, la aplicación de dosis bajas de ansiedad inducidas por una baja dosis de betacarbólidas (agonistas inversos de las benzodiacepinas) facilitan el comportamiento sexual (Fernández-Guasti *et al.*, 1990).

Se podría concluir que con intensidades bajas del estresor puede hallarse una facilitación de la respuesta sexual o al menos un efecto nulo, pero con intensidades mayores el efecto más robusto es el de un detrimento.

También a nivel neuroendocrino, existen evidencias de esta relación sinérgica entre ambos sistemas: el de la ansiedad y el de la respuesta sexual. Por ejemplo, Bonilla-Jaime y otros (2006) evidenciaron que las hormonas del estrés y de la conducta sexual aumentan durante el encuentro sexual. Entonces estarían en juego la corticosterona (eje HPA) y la testosterona (eje HPG) actuando en conjunto y no inhibiéndose, como se expresaba precedentemente. Lo que se propone es que el aumento conjunto de las dos hormonas prepara al macho para la interacción social, como la competición y el cortejo. Así que podrían englobarse la T y C en un grupo más amplio llamado interacción social, que abarca la preparación para la agresión y para la reproducción (Retana-Márquez *et al.*, 1998).

En síntesis, este conjunto de hallazgos permite suponer que no existe una relación lineal entre la conducta sexual y la ansiedad, de manera que no es posible aseverar que la ansiedad deteriora directamente el comportamiento sexual, sino que más bien puede considerarse como una relación muy sutil. Nuevamente estos resultados sugieren que existe una curva de tipo U invertida donde encontramos niveles óptimos de

activación para un comportamiento sexual eficiente (aquejlos que se encontrarían en la mitad de la curva) y niveles que los perjudican (que serían los valores que se encuentran a los extremos de la curva), por lo cual sería posible suponer que niveles de ansiedad media optimizan el comportamiento sexual, mientras que muy altos y muy bajos, lo deterioran. Estos resultados concuerdan con la clásica teoría más general de Yerkes-Dodson (1908), quienes describieron una relación de U invertida entre *performance* y ansiedad.

Discusión

El conjunto de datos recavados a lo largo de esta revisión evidencia que la relación existente entre comportamiento sexual y ansiedad es compleja, con muchos aspectos que necesitan ser dilucidados.

Los resultados más relevantes indican que el comportamiento sexual posee un efecto de tipo ansiolítico o atenuante del estrés en los animales, que se manifiesta tanto en la conducta de los sujetos, como a niveles fisiológicos o neuroendocrinos.

A nivel comportamental se constata que tanto los efectos estresantes provocados por la estimulación de tipo física (por ejemplo shocks eléctricos) o psicológica (disminución de expectativas esperadas por el animal) disminuyen o se atenúan por una estimulación sexual previa a la presentación del estresor. Este decremento de la ansiedad ocurre a causa ya sea de la consumación de la respuesta sexual completa o de la administración de hormonas sexuales. Estos efectos estarían mediados por aumentos en los niveles circulantes de hormonas sexuales tanto en el macho como en la hembra. Además, también estarían implicados los sistemas GABAérgico y opioide. Resumiendo, lo que se demuestra es que la neurotransmisión GABAérgica aumenta con las eyaculaciones y la estimulación de este sistema logra disminuir la ansiedad. Existiría así una correlación positiva entre el sistema GABA y el comportamiento sexual, es decir, la neurotransmisión GABAérgica se incrementa cuando lo hacen los parámetros sexuales, y lo mismo ocurriría con el sistema opioide, ya que luego de la actividad sexual se aprecia un aumento de los niveles endógenos de opioides. Es importante recalcar que esta última es una relación compleja, ya que se

hay diversos datos en la bibliografía que demuestran cómo la administración endógena de opioides daña al comportamiento sexual.

Por otra parte, los eventos aversivos pueden producir alteraciones en la respuesta sexual posterior. En la mayoría de los casos provocan deterioros, aunque también se hallan mejorías o ningún efecto, dependiendo de las características del estresor. Los posibles mecanismos implicados serían el eje adrenocortical, así como el sistema opioide.

La revisión realizada hasta aquí permite delimitar algunos de los posibles caminos que sería interesante seguir investigando. Por ejemplo, existen muchos estudios la participación de las hormonas sexuales sobre el efecto ansiolítico de la conducta sexual, pero muy pocos utilizan el comportamiento sexual mismo como variable independiente. De las bases de datos utilizadas se han encontrado sólo 5 trabajos sobre ese tema (Fernández-Guasti *et al.*, 1989; Freidin *et al.*, 2004; Saldívar-González & Fernández-Guasti, 1994; Rodríguez-Manzo *et al.*, 1999). Además, todos estos estudios utilizaron ratas machos.

En función de dichas investigaciones se conocen en profundidad cuáles son los mecanismos neurobiológicos implicados en el fenómeno. Sin embargo, estas explicaciones no excluyen otras de tipo asociativo. Por una parte, existen vastas evidencias que indican que un incremento en la actividad del sistema apetitivo necesariamente origina una disminución en la actividad del sistema aversivo, y viceversa. De esto se sigue que la presentación de cualquier reforzador apetitivo reduce parte de los efectos de un reforzador negativo, y lo inverso también se encuentra (para una revisión ver Mackintosh, 1983). Por otra parte, otras evidencias de la literatura indican que el comportamiento sexual es uno de los reforzadores apetitivos por excelencia, junto a la comida y al agua (Beach & Jordan, 1956; Crawford, Holloway & Domjan, 1993; Kagan, 1955; Lopez *et al.*, 1999; Sheffield, Wulff & Backer, 1951; Ware, 1968), por lo cual la conducta sexual como refuerzo apetitivo estaría reduciendo parte de los efectos provocados por el estrés, entendido el mismo como reforzador aversivo.

También sería de sumo interés poder indagar en el efecto del comportamiento sexual sobre estímulos aversivos

de tipo psicológico o social. Si bien se conoce que hay una analogía funcional entre miedo y frustración, y entre miedo y dolor psicológico y social (Papini *et al.*, 2006), se desconoce la extensión de esas analogías.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente el apoyo de Conicet y SECyT a través del proyecto PICT 2004 número 25335.

Referencias

- Adams, M., Sewing, B., Forman, J.; Meyer, E. & Cicero, T. (1993). Opioid-Induced Suppression of Rat Testicular Function. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 266 (1), 323-328.
- Adler, A., Vescovo, P., Robinson, J. & Kritzer, M. (1999). Gonadectomy in adult life increases tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the prefrontal cortex and decreases open field activity in male rats. *Neuroscience*, 89 (3), 939-954.
- Agmo, A. & Berenfeld, R. (1990). Reinforcing Properties of Ejaculation in the Male Rat: Role of Opioids and Dopamine. *Behavioral Neuroscience* 104 (1), 177-182.
- Aikey J., Nyby J., Anmuth D. & James P. (2002). Testosterone Rapidly Reduces Anxiety in Male House Mice (*Mus Musculus*). *Hormones and Behavior*, 42, 448-460.
- Akins, C. K., Domjan, M. & Gutiérrez, G. (1994). Topography of sexual conditioned behavior in male Japanese quail (*(Coturnix japonica)*) depends on the CS-US Interval. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20 (2), 199-109.
- Alexander G., Packard M. & Hines, M. (1994). Testosterone has rewarding Affective Properties in Male Rats: Implications for the Biological Basis of Sexual Motivation. *Behavioral Neuroscience*, 108 (2), 424-428.
- Amsel, A. (1992). *Frustration theory: An analysis of dispositional learning and memory*. New York: Cambridge University Press.
- Amstislavskaya T. & Popova, N. (2004). Female-induced sexual arousal in male mice and rats: behavioral and testosterone response. *Hormones and Behavior*, 46, 544-550.
- Beach, F. (1956). Characteristics of masculine "sex drive". *Nebraska Symposium on Motivation*. Lincoln: University of Nebraska Press, 1-41.
- Beach, F. & Jordan, L. (1956). Effects of sexual reinforcement upon the performance of male rats in a straight runway. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49, 105-110.
- Bing, O., Heilig, M., Kakoulidis, P., Sundblad, C., Wiklund, L. & Eriksson, E. (1998). High doses of testosterone increase anticonflict behavior in rat. *European neuropsychopharmacology*, 8, 321-323.
- Bitran D., Kellogg, C. & Hilvers, R. (1993). Treatment with an Anabolic-Androgenic Steroid Affects Anxiety-Related Behavior and Alters the Sensitivity of Cortical GABA_A Receptors in the Rat. *Hormones and Behavior*, 27, 568-583.
- Bonilla-Jaime, H., Vázquez-Palacios, G., Arteaga-Silva, M. & Retana-Marquez, S. (2006). Hormonal responses to different sexually related conditions in male rats. *Hormones and Behavior*, 49, 376-382.
- Boissy, A. & Bouissou, M. (1994). Effects of androgen treatment on behavioral and physiological responses of heifers to fear-eliciting situations. *Hormones and Behavior*, 28, 66-83.
- Bouissou, M. & Vandenheede, M. (1996). Long-term effects of androgen treatment on fear reactions in ewes. *Hormones and Behavior*, 30, 93-99.
- Caggiula, A. & Vlahoulis, M. (1974). Modifications in the copulatory performance of Male Rats Produced by repeated peripheral shock. *Behavioral Biology*, 11, 269-274.
- Carlsson, N. (1996). *Fundamentos de psicología fisiológica*. Mexico: Prentice-Hall.
- Cenci, M., Kalén, P., Mandel, R. & Björklund, A. (1992). Regional differences in the regulation of dopamine and noradrenaline release in medial frontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen: a microdialysis study in the rat. *Brain Research*, 581 (2), 217-228.
- Coolen, L., Fitzgerald, M., Yu, L. & Lehman, M. (2004). Activation of mu opioid receptors in the medial preoptic area following copulation in male rats. *Neuroscience*, 124, 11-21.
- Crawford, L., Holloway, K. & Domjan, M. (1993). The nature of sexual reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60, 55-66.

- Domjan, M., Blesbois, E. & Williams, J. (1998). The Adaptive Significance of Sexual Conditioning: Pavlovian Control of Sperm Release. *Psychological Science*, 9 (5), 411-415.
- Edinger, K & Frye, C. (2004). Testosterone's Analgesic, Anxiolytic, and Cognitive-Enhancing effects May Be Due in part to Actions of Its 5alpha-Reduced Metabolites in the Hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 118 (6), 1352-1364.
- Edinger, K & Frye, C. (2005). Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5-alfa-reduced metabolites in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 418-430.
- Edinger, K & Frye, C. (2006). Intrahippocampal administration of an androgen receptor antagonist, flutamide, can increase anxiety-like behavior in intact and DHT-replaced male rats. *Hormones and Behavior*, 50, 216-222.
- Edinger, K & Frye, C. (2007). Sexual experience of male rats influences anxiety-like behavior and androgen levels. *Physiology and Behavior*. [in press].
- Fabbri, A., Jannini, E., Gnessi, L., Ulisse, S., Moretti, C. & Isidori, A. (1989). Neuroendocrine control of male reproductive function. The opioid system as a model of control at multiple sites. *Journal of Steroid Biochemistry*, 32 (1B), 145-150.
- Fernández-Guasti, A. & Martínez-Mota, L. (2005). Anxiolytic-like actions of testosterone in the buryingbehavior test: Role of androgen and GABA-benzodiazepine receptors. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 762-770.
- Fernández-Guasti, A., Roldán-Roldán, G., & Saldívar, A. (1989). Reduction in anxiety after ejaculation in the rat. *Behavioral Brain Research*, 32, 23-29.
- Fernández-Guasti, A., Roldán-Roldán, G., & Saldívar, A. (1990). Pharmacological Manipulation of Anxiety and Male Rat Sexual Behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 35, 263-267.
- Fernández-Guasti, A. & Saldívar, A. (1990). Participation of the GABA-benzodiazepine system in the inhibition of defensive burying produced by ejaculation. *Behavior and Pharmacology*, 1, 429-436.
- Fernández-Guasti, A., Swaab, D. & Rodríguez-Manzo, G. (2003). Sexual behavior reduces hypothalamic androgen receptor immunoreactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 501-512.
- Flaherty, C. F. (1996). *Incentive Relativity*. New York: Cambridge University Press.
- Forsberg, G., Wiesenfeld-Hallin, Z., Eneroth, P. & Sodersten, P. (1987). Sexual behavior induces naloxone-reversible hypoalgesia in male rats. *Neuroscience Letters*, 81, 151-154.
- Francis, K. T. (1981). The relationship between high and low trait psychological stress, serum testosterone, serum cortisol. *Experientia*, 37, 1296-1297.
- Freidin E. & Mustaca A. (2004). Frustration and sexual behavior in male rats. *Learning and Behavior*, 32 (3), 311-320.
- Freidin E., Kamenetzky G. & Mustaca A. (2005). Anxiolytic-like effect of ejaculation upon frustration. *Learning and Behavior*, 33 (3), 277-286.
- Frye, C. (2007). Some rewarding effects of androgens may be mediated by actions of its 5-alfa reduced metabolite 3-alfa-androstanediol. *Pharmacology, Biochemistry Behavior*, 86, 354-367.
- Frye, C., Babson, A. & Walf, A. (2007). Self-administration of 3-alfa-androstanediol increases locomotion and analgesia and decreases aggressive behavior of male hamsters. *Pharmacology, Biochemistry Behavior*, 86 (2), 415-421.
- Frye, C. & Edinger, K. (2004). Testosterone's metabolism in the hippocampus may mediate its anti-anxiety effects in male rats. *Pharmacology, Biochemistry Behavior*, 74, 473-481.
- Frye, C., Park, D., Tanaka, M., Rosellini, R. & Svare, B. (2001). The testosterone metabolite and neurosteroid 3-alfa-androstanediol may mediate the effects of testosterone on conditioned place preference. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 731-750.
- Frye, C. & Seliga A. (2001). Testosterone increases analgesia, anxiolysis and cognitive performance of male rats. *Cognition, Affect Behavioral Neuroscience*, 1, 371-381.
- Graeff, F., Brandao, M., Audi, E. & Schutz, M. (1986). Modulation of the brain aversive system by GABAergic and serotonergic mechanisms. *Behavioral Brain Research*, 21, 65-72.
- Graham, J. & Desjardins, C. (1980). Classical Conditioning induction of leutinizing hormone and testosterone secretion in anticipation of sexual activity. *Science*, 210, 1039-1041.

- Gray, J. A. (1993). *The psychology of fear and stress*. Cambridge: University Press.
- Gutiérrez, G. & Domjan, M. (1996). Learning and male-male sexual competition in Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Comparative Psychology*, 110 (2), 170-175.
- Gutiérrez, G. & Domjan, M. (1997). Differences in the sexual conditioned behavior of male and female Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Comparative Psychology*, 111(2), 135-142.
- Hart, B & Eckstein, R. (1997). The role of gonadal hormones in the occurrence of objectionable behaviors in dogs and cats. *Applied Animal Behavior Science*, 52, 331-344.
- Hemmes, R. & Schoch R. (1980). Effects of high dosage testosterone and naloxone on the sexual behavior of genetically obese male Zucker rats. *Program and Abstracts of the Eastern Conference of Reproductive Behavior*. New York, p. 55.
- Hetta, J. & Meyerson, B. (1978). Effects of different endocrine conditions of the incentive animals, on sex-specific orientation in the male rat. *Acta Physiogical Scandinavian Suppl.*, 453, 29-45.
- James, P. & Nyby, J. (2002). Testosterone rapidly affects the expression of copulatory behavior in house mice (*Mus Musculus*). *Physiology Behavior*, 75, 287-294.
- Kagan, J. (1955). Differential reward value of incomplete and complete sexual behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48, 59-64.
- Kamel, F., Mock, E., Wright, W. & Frankel, A. (1975). Alterations in plasma concentrations of testosterone, LH, and prolactin associated with mating in the male rat. *Hormones and Behavior*, 6, 277-288.
- Kamel, F., Mock, E., Wright, W. & Frankel, A. (1977). The influence of mating and related stimuli on plasma levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and testosterone in male rat. *Endocrinology*, 101, 421-429.
- Konorsky, J. (1964). Integrative activity of the brain. University of Chicago Press.
- Leyton, M. & Stewart J. (1996). Acute and repeated Activation of Male Sexual Behavior by Tail Pinch: Opioid and Dopaminergic Mechanisms. *Physiology Behavior* 60 (1), 77-85.
- Lieblich, I., Baum, M., Diamond, P., Goldblum, H., Iser C. & Pick, C. (1985) Inhibition of mating by naloxone or morphine in recent castrated but not intact male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 22, 361-364.
- López H., Olster, D. & Ettenberg, A. (1999). Sexual Motivation in the Male Rat: The Role of Primary Incentives and Copulatory Experience. *Hormones and Behavior*, 35, 176-185.
- McEwen, B. & Sapolsky, P. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205-216.
- McIntosh, T., Vallano, M. & Barfield, R. (1980). Effects of Morphine, beta-endorphin and Naloxone on Catecholamine Levels and Sexual Behavior in the Male Rat *Pharmacology, Biochemistry Behavior*, 13, 435-441.
- Mackintosh, N.J. (1983). *Conditioning and associative learning*. Oxford: University Press.
- Margules, D., Moisset, B., Lewis, M., Shibuya, H. & Pert, C. (1978). Beta-endorphin is associated with overeating in genetically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa). *Science*, 202, 988-991.
- Merkx, J. (1983). Sexual motivation of the male rat during the oestrus cycle of the female rat. *Behavior Brain Research*, 7, 229-237.
- Meyerson, B., Malmnas, C. & Everitt, B. (1985). Neuropharmacology, neurotransmitters and sexual behavior in mammals. In *Handbook of Behavioral Neurobiology*, 7, *Reproduction*, edited by Adler, Pfaff and Goy. New York: Plenum Press, 495-536.
- Miller, R. & Baum, M. (1987). Naloxone inhibits mating and conditioned place preference for an estrous female in male rats soon after castration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 26, 781-789.
- Monder, C., Sakai, R., Miroff, Y., Blanchard, D. & Blanchard, R. (1994). Reciprocal changes in plasma corticosterone and testosterone in stressed male rats maintained in a visible burrow system: Evidence for a mediating role of testicular 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology*, 134, 1193-1198.
- Murphy, M. (1981). Methadone reduces sexual performance and sexual motivation in the male Syrian Golden Hamster. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 14, 561-567.

- Mustaca, A. E. & Papini, M. (2005). Consummatory Successive Negative Contrast Induces Hypoalgesia. *International Journal of Comparative Psychology, 18*, 333-339.
- Pang, C., Zimmerman, E. & Sawyer, C. (1974). Effects of morphine on proestrous surge of leutinizing hormone in the rat. *Anatomy Record, 178*, 434-443.
- Pang, C., Zimmerman, E. & Sawyer, C. (1977). Morphine inhibition of the preovulatory surges of plasma leutinizing hormone and follicle stimulating hormone in the rat. *Endocrinology, 101*, 1726-1732.
- Pankevich, D.; Cherry, J. & Baum, M. (2006). Effect of vomeronasal organ Removal From Male Mice on Their Preference for and Neural Fos Responses to Female Urinary Odors. *Behavioral Neuroscience, 120* (4), 925-936.
- Papini, M. R. & Dudley, R. T. (1997). Consequences of surprising reward omissions. *Review of General Psychology, 3*, 275-285.
- Papini, M. R., Wood, M., Daniel, A. & Norris, J. (2006). Reward Loss as Psychological Pain. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy, 6* (2), 189-213.
- Pellegrini, S., Wood, M., Daniel, A. M. & Papini, M. R. (2005). Opioid receptors modulate recovery from consummatory successive negative contrast. *Behavioral Brain Research, 164*, 239-249.
- Pfau, J. & Gorzalka, B. (1987). Opioids and Sexual Behavior. *Neuroscience and Behavioral Reviews, 11*, 1-34.
- Rasmussen, K., Scheider, H. & Peterson, E. (1981). Sodium valproate exerts anticonflict activity in rats without any concomitant rise in forebrain GABA levels. *Life Science, 29*, 2163-2170.
- Retana-Marquez, S.; Bonilla-Jaime, H. & Velázquez-Moctezuma, J. (1998). Lack of effect of corticosterone administration on male sexual behavior of rats. *Physiology and Behavior, 63* (3), 367-370.
- Retana-Márquez, S., Bonilla-Jaime, H., Vázquez-Palacios, G.; Martínez-García, R. & Velázquez-Moctezuma, J. (2003). Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats. *Hormones and Behavior, 44*, 327-337.
- Retana-Márquez, S., Domínguez-Salazar, E. & Velázquez-Moctezuma, J. (1996). Effect of acute and chronic stress on masculine sexual behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinology, 21* (1), 39-50.
- Rodríguez-Manzo, G., López-Rubalcava, C. & Fernández-Guasti, A. (1999). Anxiolytic-like effect of ejaculation under various sexual behavior conditions in the male rat. *Physiology Behavior, 67* (5), 651-657.
- Rosellini, R., Svare, B., Rhodes, M. & Frye, C. (2001). The testosterone metabolite and neurosteroid 3-alfa-androstanediol may mediate the effects of testosterone on conditioned place preference. *Brain Research Reviews, 37*, 162-171.
- Sachs, B. & Barfield, R. (1974). Copulatory behavior of male rats given intermittent electric shocks: theoretical implications. *Journal of Comparative Physiology and Psychology, 86*, 607-615.
- Sachs, B. & Barfield, R. (1976). Functional analysis of masculine copulatory behavior in the rat. *Advance Study of Behavior, 7*, 91-154.
- Sachs, B. & Meisel R. (1988). The physiology of male sexual behavior. In E. Knobil and Neill (Eds.), *The physiology of reproduction*, vol. 2. New York: Raven Press, 1393-1485.
- Saldívar, A., Ríos C. & Fernández-Guasti, A. (1990). Differential Role of Serotonin and Noradrenaline on Anxiety Reduction After Ejaculation in the Rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 38*, 807-812.
- Saldívar-Gonzalez A. & Fernandez-Guasti A. (1994). Ejaculation induced changes in escape latency in the hot plate test: pharmacological análisis of anxiolytic versus analgesic effect. *Behavioural Brain Research, 60*, 191-198.
- Sandi, C.; Venero, C. & Cordero, M. I. (2001). *Estrés, memoria y trastornos asociados*. Barcelona: Editorial Ariel.
- Sapolsky, R., Krey, L. & McEwen, B. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinology Review, 7*, 622-629.
- Selye, H. (1946). The general adaptation syndrome and diseases of adaptation. *Journal of Clinical Endocrinology, 6*, 117-230.

- Sheffield, F., Wulff, J. & Backer, R. (1951). Reward value of copulation without sexual drive reduction. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 44*, 3-8.
- Svensson, A., Akesson, P., Engel, J. Soderpalm, B. (2003). Testosterone treatment induces behavioral disinhibition in adult male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 75*, 482-490.
- Szchetman, H., Hershkowitz, M. & Simantov, R. (1981). Sexual Behavior decreases pain sensitivity and stimulates endogenous opioids in male rats. *European Journal of Pharmacology, 70*, 279-285.
- Taylor, G., Weiss J. & Rupich, R. (1985). Suprathreshold Manipulations of Testosterone and Reproductive Functioning in Gonadally Intact Sexually Experienced and Inexperienced Male rats. *Physiology Behavior, 35*, 735-739.
- Tokunaga, Y., Muraki, T. & Hosoya, E. (1977). Effects of repeated morphine administration on copulation and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of male rats. *Japan Journal Pharmacology, 27*, 65-70.
- Van Furth, W. R., & Van Ree, J. M. (1994). Endogenous opioids and sexual motivation and performance during the light phase of the diurnal cycle. *Brain Research, 636*, 175-179.
- Van Furth, W. R. & Van Ree, J. M. (1996). Sexual Motivation: Involvement of endogenous opioids in the ventral tegmental area. *Brain Research, 729*, 20-28.
- Van Furth, W. R. & Van Ree, J. M. (1996). Appetitive Sexual Behavior in Male Rats: 1. The Role of Olfaction in Level-Changing Behavior. *Physiology and Behavior 60* (3), 999-1005.
- Van Furth, W. R., Wolterink, G. & Van Ree, J. M. (1995). Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Research Reviews, 21*, 162-184.
- Ware, R. (1968). Development of differential reinforcing values of sexual responses in the male albino rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 65*, 461-465.
- Yokoo, H., Yamada, S., Yoshida, M., Tanaka, M. & Nishi, S. (1992). Attenuation of the inhibitory effect of dynorphin on dopamine release in the rat nucleus accumbens by repeated treatment with methamphetamine. *European Journal of Pharmacology, 222* (1) 343-347.
- Zhang, L., Chang, Y., Feldman, A., Wu M., Lahjouji, F., Barker, J.; Qain, Hu, Maric, D,*et al.* (1999). The expression of GABA_A receptor alfa-2 subunit is upregulated by testosterone in rat cerebral cortex. *Neuroscience Letters, 265*, 25-28.