

24/1/16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**POSIBLE PARTICIPACION DEL SISTEMA OPIOIDE
EN LA CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA HEMBRA**

TESIS PROFESIONAL

Que para optar por el título de

B I O L O G A

Presenta

MARTHA VERONICA OROPEZA BLANDO

1 9 8 4



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. INTRODUCCION.

LA CONDUCTA SEXUAL Y EL CICLO ESTRAL.

En la rata hembra como en las hembras de numerosas especies de mamíferos podemos observar que se presentan periodos alternantes de actividad e inactividad sexual que se deben a variaciones cíclicas en la función ovárica de modo que la máxima expresión de conducta sexual se sincroniza con la ovulación (10,34).

En el momento de máxima actividad sexual de la rata hembra (Estro) podemos reconocer tres características que son: la atractividad, la proceptividad y la receptividad (3).

La atractividad tiene como finalidad estimular la conducta sexual en el macho e incluye cambios morfológicos y fisiológicos en la hembra como hinchazón y diferente coloración del área genital y la producción de sustancias odoríferas.

La proceptividad engloba las reacciones que la hembra tiene hacia el macho, con las que lo invita a establecer y/o mantener la interacción sexual facilitando la expresión de la conducta sexual en el macho. Existen varios patrones proceptivos en las hembras entre los que mencionaremos:

- la postura de presentación en la que asume una posición agazapada que difiere del reposo por la tensión de las patas

- la presentación puede acompañarse de un crejido provocado por rápidas sacudidas de la cabeza
- también a la presentación le precede la actitud de espera (hoping) en la que la hembra se coloca delante del macho y se queda un momento agachada como si esperara la monta
- además también se observa con frecuencia el que la hembra corre zigzagueando y se detiene repentinamente (darting).

Dewsbury (14) combina estas dos últimas reacciones en lo que él llama el "dart-hop" y que describe como una serie de saltos rápidos hacia adelante alternando con paradas bruscas. Esto corresponde a lo que se observa en muchas ocasiones pero no implica que ambas reacciones sean inseparables, hay hembras que pueden presentar solamente zigzagueo e únicamente actitud de espera.

Otros patrones proceptivos incluyen el que la hembra se aproxime y se aleje del macho lo cual provoca que él la siga y subsiguientemente la monte, si esto no ocurre la hembra se aproxima nuevamente y otra vez se aleja.

La receptividad involucra la adopción de una postura que facilita la introducción del pene y la eyaculación; esta postura es la lordosis en la que la hembra arquea su espalda elevando tanto la pelvis como la cabeza, con sus cuatro patas extendidas. La lordosis en la rata no es espontánea, se presenta en respuesta a la mon

ta del macho.

Los patrones post-intromisión por parte de la hembra varían en función de la reacción del macho pero entre los más comunes están: voltear la cabeza para ver al macho, levantarse sobre sus patas posteriores, sacudir la cabeza o limpiarse la cara.

La receptividad es inicialmente facilitada y luego disminuye progresivamente durante el período de astro conductual como resultado de la estimulación repetida durante el apareamiento (22,48,52).

En la rata la ovulación es espontánea y como el cuerpo lúteo no llega a ser funcional a menos que haya embarazo o pseudoembarazo, cada ciclo estral dura solo cuatro o cinco días y puede detectarse mediante lavados o raspados vaginales puesto que el epitelio vaginal también experimenta cambios periódicos que se relacionan con las variaciones hormonales propias de cada ciclo.

Las diferentes fases del ciclo estral se pueden caracterizar según sus tipos celulares de la siguiente manera (ver 17):

- Estró: se observan células epiteliales cornificadas, sin núcleo.
- Metaestró: las células cornificadas son mucho menos abundantes y empiezan a aparecer algunos leucocitos (se conoce también como Diestro I).
- Diestro (Diestro II): los leucocitos son muy numerosos y ya no hay células cornificadas, quizá puedan aparecer algunas células

epiteliales nucleadas.

- Proestro: se encuentran gran cantidad de células epiteliales con núcleo. Pueden aparecer también leucocitos y algunas células cornificadas.

En el caso de ratas que presentan ciclos de cinco días se agrega a cada ciclo un día más de diestro.

RELACION DE EVENTOS HORMONALES Y CONDUCTUALES DURANTE EL CICLO

ESTRAL.

Para describir los eventos hormonales y conductuales que ocurren durante el ciclo estral de la hembra, podemos tomar como punto de referencia el momento de la ovulación (01:00 h del día del estro vaginal) (como revisión véase 17; Fig. 1)

- 12 h después de la ovulación (13:00 h del día del estro vaginal)

Estrógenos, progesterona, LH y PRL presentan bajos niveles plasmáticos y FSH aunque está disminuyendo, aun no llega a sus niveles basales, quizá porque la testosterona que producen durante el proestro las células de los folículos en crecimiento y las células intersticiales mantiene ciertos niveles de FSH hasta la mañana del estro, capaces de estimular algunos folículos para que inicien su crecimiento.

- 36 h después de la ovulación (13:00 h del día del metastro)

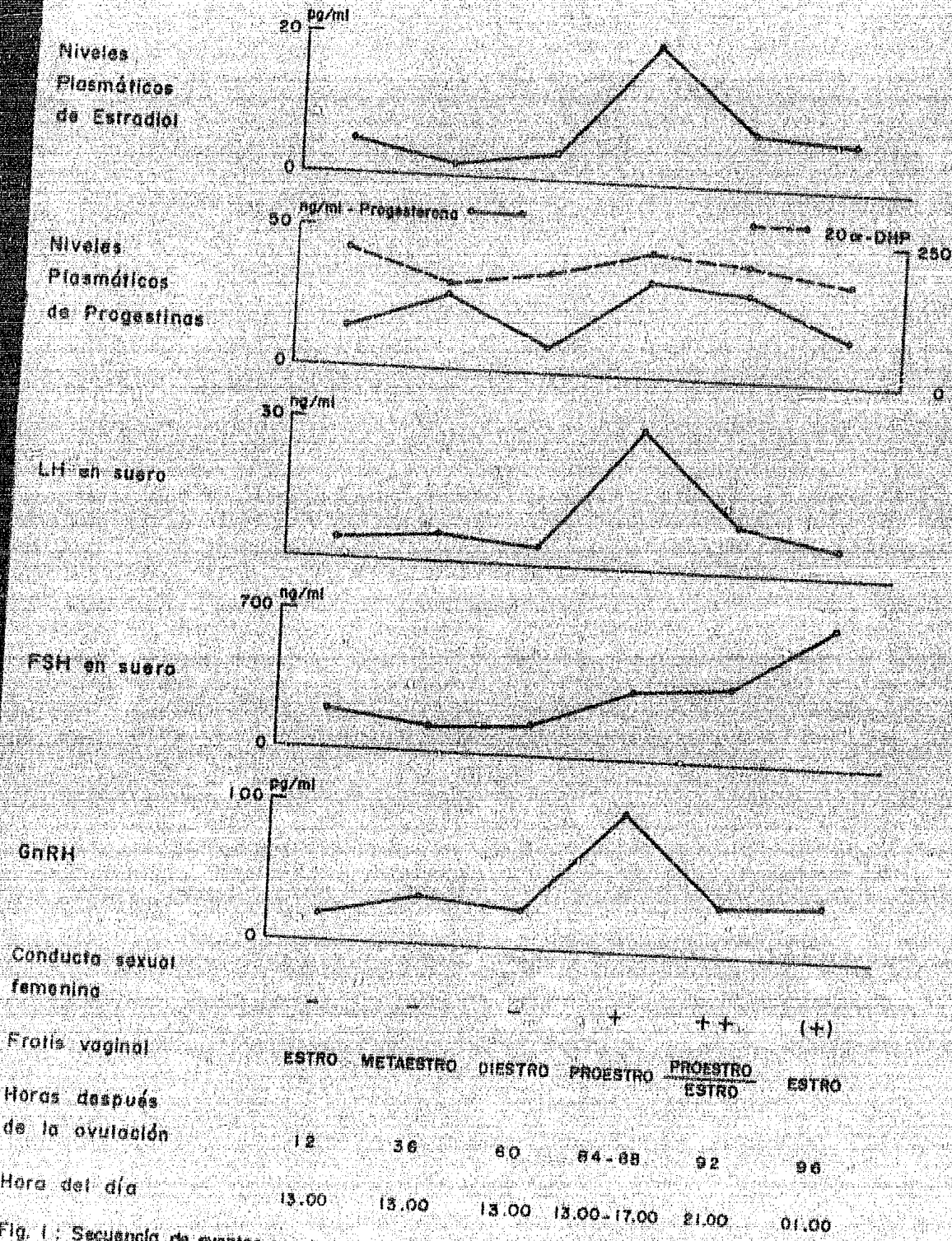


Fig. 1: Secuencia de eventos en el ciclo estrol de cuatro días de la rata. En él se presentan las fluctuaciones en GnRH, en gonadotropinas y en esteroides ováricos, la fase del ciclo estrol revelada por los frotis vaginales y la presentación de conducta sexual femenina en relación con el momento de la ovulación.

Hay bajos niveles de estrógenos, LH, FSH y PRL en sangre, sin embargo LH y FSH ya actúan sobre algunos folículos estimulándolos para que crezcan. El tamaño de la teca interna también aumenta y es esta estructura la principal productora de estrógenos, aunque también los secretan el cuerpo lúteo y las células de la glándula intersticial. Los niveles de progesterona han aumentado porque los cuerpos lúteos recientemente formados la secretan.

- 56 h después de la ovulación (9:00 h del día del diestro)

LH y FSH aunque no han aumentado sus niveles, siguen estimulando el crecimiento de los folículos y la producción de estradiol este último evita la atresia folicular; LH puede tener un efecto de lisis sobre las células del cuerpo lúteo con lo que decrecen los niveles de progesterona secretada por dicha estructura ovárica

- 62 h después de la ovulación (15:00 h del día del diestro)

La estimulación de la hipófisis sobre la secreción ovárica de estrógenos es máxima y éstos siguen aumentando. Los niveles séricos de gonadotropinas son bajos quizá porque el estradiol inhibe las neuronas del hipotálamo basal medial.

- 80 a 85 h después de la ovulación (9:00 a 14:00 h del día del proestro)

Los niveles plasmáticos de LH, FSH y PRL aún son bajos en tanto que los estrógenos alcanzan sus valores máximos. Existe tam-

bién una cierta elevación de progesterona de origen adrenal que tal vez facilita o interviene en la regulación temporal de la inminente elevación de LH. Por otra parte los estrógenos actúan sobre hipófisis y diencefalo para provocar las marcadas elevaciones de LH, FSH y PRL, además producen una marcada distensión uterina. Aunque el estradiol aún no es suficiente para inducir conducta sexual, aparentemente prepara los tejidos neurales involucrados en la expresión de la conducta de lordosis, principalmente en el hipotálamo basal medial (HBM).

- 85 a 89 h después de la ovulación (14:00 a 18:00 h del día del proestro)

El estradiol puede estimular la liberación de un pulso de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) del área preóptica y núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior (AH-SON-FOA por sus siglas en inglés) el cual hace que disminuya la sensibilidad de la hipófisis a GnRH liberada del hipotálamo basal medial de modo que hay un incremento uniforme en el nivel sérico de LH que dura alrededor de treinta minutos, y que tiene, entre otros los siguientes efectos:

- . ruptura masiva de folículos destinados a ovular
- . atresia de folículos que no iban a ovular
- . luteinización de los folículos prevulatorios o en degeneración

de modo que empiezan a secretar progesterona en lugar de estrógenos

. determinación de la vida media del cuerpo lúteo que se empieza a formar.

La curva preovulatoria de LH siempre precede a una elevación drástica en los niveles de progesterona secretada por el tejido ovárico intersticial y cuyas efectos son entre otros:

. completar la ruptura folicular actuando sobre la pared del folículo

. facilitar la conducta de lordosis que se inicia entre las 17:00 y 18:00 h

. relajar el esfínter cervical para permitir la liberación del fluido intraluminal del útero

. evitar que haya curvas diarias de LH, las cuales se han reportado en ratas ovariectomizadas que han recibido tratamiento con estradiol y que se bloquean inyectando progesterona el día de la última administración de estrógenos (39). No está claro aún cómo afectarían al ciclo estral estas elevaciones diarias de LH,

La elevación en niveles séricos de PRL es provocada por el alza de estrógenos pero parece que tiene poca o ninguna influencia sobre el ciclo estral. Quizá pueda tener algún efecto en provocar la regresión de cuerpos lúteos de ciclos anteriores o aumentar

la secreción de progesterona preovulatoria estimulando la corteza suprarrenal. En cuanto a FSH se ha observado que hay un incremento significativo de sus niveles plasmáticos 4 h después del disparo en los niveles de LH, PRL y progesterona, este aumento de FSH es quizá iniciado por GnRH y mediado por estradiol. Asimismo de estimular un nuevo grupo de folículos, también puede unirse con LH para la inducción de la ovulación aunque esta combinación no sea indispensable para la ovulación.

- 92 h después de la ovulación (21:00 h del día del proestro)

LH y PRL han regresado a sus niveles basales en tanto que FSH está aún elevada, la progesterona está todavía por arriba de los niveles basales y los estrógenos están bajando. El estro conductual es mínimo.

- 96 h después de la ovulación previa. O h de una nueva ovulación (01:00 h del día del estro vaginal)

Se presenta la ovulación con bajos niveles de LH, PRL, estradiol, progesterona y GnRH, solo FSH continúa elevada. El estro conductual va siendo menos intenso y es reemplazado por conductas de rechazo (48).

EL SISTEMA NERVIOSO EN LA REGULACION NEUROENDOCRINA DEL CICLO ESTRAL Y LA CONDUCTA SEXUAL.

Hasta aquí hemos descrito los cambios hormonales y conductuales que ocurren durante cada ciclo estral en la rata, hemos mencionado también la participación de algunas áreas cerebrales en la regulación neuroendócrina del ciclo, pero nos parece importante revisar este aspecto con mayor detenimiento pues se ha demostrado que no solo las hormonas hipofisarias estimulan la secreción de esteroides ováricos sino que éstos a su vez regulan la producción de las primeras a niveles tanto hipofisario como neural.

Las hormonas hipotalámicas producidas básicamente en el hipotálamo basal medial influyen tanto en la liberación como en la secreción de las gonadotropinas y éstas a su vez actúan sobre los ovarios y participan en la regulación de su esteroidogénesis a través de cambios intracelulares en los niveles de AMP cíclico (27) y a través de las prostaglandinas (30).

Aparentemente el área preóptica y el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo anterior (AH-SCH-POA) pueden afectar la función del hipotálamo basal medial (HBM) pues lesiones en esta zona inhiben la liberación preovulatoria de gonadotropinas en tanto que la estimulación eléctrica del área preóptica causa la liberación de LH.

En general la mayoría de los estudios al respecto implican

la acción de los estrógenos sobre AH-SCN-POA con la consecuente liberación de LH adecuada para la ovulación; sin embargo también se han buscado los efectos de progesterona a este nivel encontrándose que implantes de esta hormona en el área preóptica provocan pseudo embarazo en ratas intactas el cual implica la liberación de PRL.

Por otra parte las hormonas esteroideas pueden también actuar en el hipotálamo basal medial para influir sobre la liberación de gonadotrofinas. Los estrógenos pueden estimular o inhibir experimentalmente la liberación de LH y esto será dependiendo de la dosis y del momento del implante (16).

Las hormonas gonadales también pueden actuar directamente sobre la hipófisis ya sea estimulando o inhibiendo la secreción de gonadotrofinas.

Como podemos ver existen múltiples relaciones entre cada uno de los componentes del llamado "eje hipotálamo-hipófisis-ovario" implicado en la regulación neuroendócrina del ciclo estral, pero además de éstas debemos considerar las autorregulaciones que ocurren en cada nivel. Así por ejemplo las hormonas hipofisarias alcanzan el hipotálamo basal medial y alteran la síntesis o la liberación del péptido correspondiente a la hormona. En cuanto a los factores hipotalámicos, el factor es liberado y puede actuar sobre el mismo tejido para evitar que se siga produciendo (Fig.2).

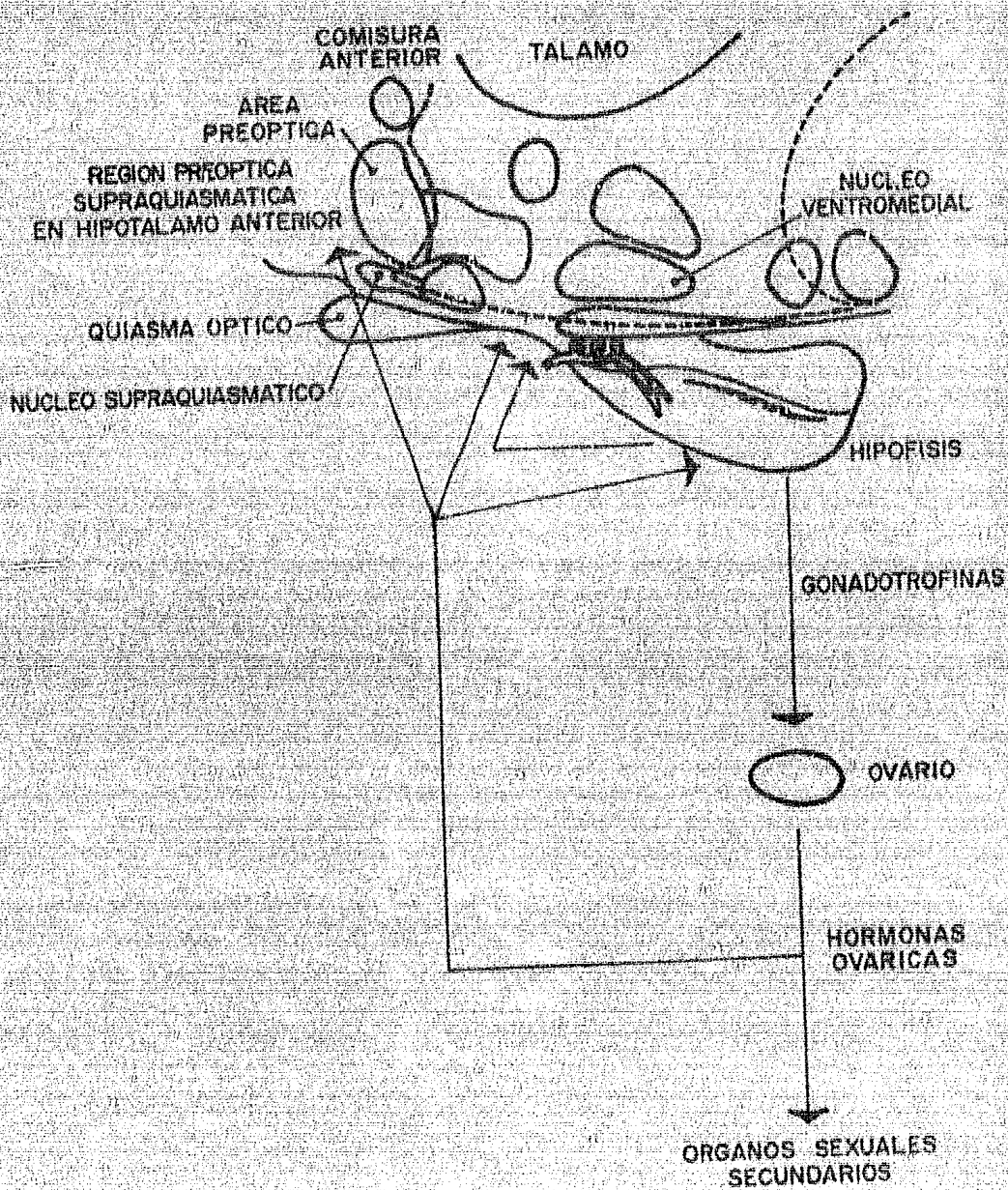


Fig. 2: Diagrama esquemático del hipotálamo de la rata y sus relaciones recíprocas con la hipófisis y el ovario.

Además de las regiones cerebrales involucradas en la regulación hormonal del ciclo estral, se han estudiado las áreas que pueden participar en la expresión de la conducta sexual de la rata hembra.

Las lesiones en el hipotálamo rostral y en el núcleo ventromedial suprimen la conducta de receptividad sexual en la rata hembra. Esta conducta no puede ser restituida por la administración exógena de hormonas, lo que sugiere que estas zonas hipotalámicas son esenciales para la expresión de la receptividad sexual.

En cambio, la bulbectomía olfatoria disminuye el umbral a estrógenos para la expresión de conducta de estro en ratas hembra. Igualmente la neocórtex puede tener algún efecto inhibitorio tónico sobre la receptividad, pues al lesionarla se incrementa el cociente de lordosis de ratas ovariectomizadas que recibieron dosis subumbrales de estrógenos.

Por otra parte, se ha visto que la integridad funcional de algunas áreas de la corteza es importante para la expresión de patrones proceptivos como el orejeo y la actitud de espera.

Además de estos estudios se han hecho implantes de hormonas esteroideas en diferentes áreas cerebrales para tratar de localizar aquellas que se relacionan con la expresión de la conducta sexual en ratas hembra. Por ejemplo, implantes de benzoato de estradiol

en el área preóptica y en el núcleo ventromedial de ratas ovariectomizadas inducen receptividad sin causar efectos periféricos: estos resultados concuerdan con los que se tienen de los estudios en que se lesionan las áreas implicadas.

En cambio los estudios hechos utilizando implantes de progesterona arrojan resultados mas variables. Así por ejemplo, la progesterona implantada en el hipotálamo basal medial de ratas ovariectomizadas que habían recibido estrógenos previamente, facilita la lordosis (45), pero otros autores (49) reportan este efecto facilitador en hembras ovariectomizadas cuando el implante se hace en la formación reticular mesencefálica. Estos implantes son efectivos en facilitar la lordosis pero no tienen acción sobre los patrones preceptivos.

La participación de estrógenos-progesterona para la inducción del estro conductual que fue inicialmente apoyada por las correlaciones entre niveles hormonales y conducta de estro, ha sido demostrada a través de diferentes experimentos. Powers (46) ha mostrado que la ovariectomía realizada antes de las 14:00 h del día del proestro reduce la expresión de la lordosis en las horas siguientes. Otros estudios que demuestran la interacción de estrógenos-progesterona, son aquellos en los que a hembras ovariectomizadas se les administran estas hormonas solas o en combinación de tal ma

nera que ha sido demostrado que el estro conductual puede inducirse óptimamente con un tratamiento combinado de ambas hormonas.

La progesterona solamente facilita la lordosis en hembras que han sido previamente "preparadas" con una inyección de estrógenos. El lapso mínimo de tiempo que debe transcurrir entre ambas inyecciones es de 12 a 18 h independientemente de la dosis de estrógenos que se haya administrado; en cambio la duración de este período de preparación por parte de los estrógenos sí depende de la cantidad inyectada: cuando ésta es superior a la dosis umbral, la progesterona puede facilitar la conducta aún inyectándola 96 h después de los estrógenos. La progesterona además promueve la atracción, el zigzagueo y el crejco en la rata, habiendo mayor correlación entre dichos componentes conductuales y la dosis de progesterona inyectada, que entre ésta y la intensidad de la lordosis, la cual depende de la dosis de estrógenos que se haya dado (como revisión véase 34).

La acción de la progesterona sobre la conducta sexual femenina es bifásica, pues así como facilita su expresión también la inhibe (29, 36, 46): en general las evidencias indican que si existe progesterona después de que ha ocurrido el alza de estrógenos, cuando el estro conductual se ha iniciado, entonces se observa su acción facilitadora, pero si la progesterona se encuentra presente

en estos niveles al iniciarse la fase estrogénica, su efecto será inhibitorio. Aún más, además de este efecto inhibitorio sobre la conducta sexual femenina que se conoce como inhibición concurrente, existe otro tipo de inhibición por progesterona llamada inhibición secuencial, que ocurre inmediatamente después de la presentación de un período de estró conductual inducido por estrógenos-progesterona. El mecanismo por el cual se ejercen los efectos inhibitorios de progesterona sobre la conducta sexual femenina aún no ha sido establecido.

Es sin embargo interesante que la conducta de estró natural en la rata intacta tenga una duración tan breve (15 a 20 horas aproximadamente). Se ha observado además, que el apareamiento repetido durante el período de estró conductual produce un acortamiento de este período (22) y este efecto no se produce cuando se suprime por denervación la información aferente proveniente de la vagina y el ovriv (28). Esto sugiere la participación de un mecanismo neural inhibitorio en la supresión del estró conductual.

LOS OPIOIDES Y SU RELACION CON LA CONDUCTA SEXUAL.

Los opioides son sustancias cuya estructura y acciones fisiológicas son similares a las de la morfina y que producen sus efectos altamente selectivos al unirse a receptores específicos local-

nados en la membrana de neuronas blanco, es decir aquellas implicadas de alguna manera en las funciones en las que participan los opiáceos (1, 11, 53).

A partir de que se aislaron e identificaron los péptidos opioides endógenos, encefalinas y beta-endorfinas, del sistema nervioso central (23) se han realizado un gran número de estudios acerca de sus posibles acciones fisiológicas, los cuales arrojan evidencias de su participación en funciones como: la analgesia, el control neuroendócrino y algunos aspectos de la actividad reproductiva (1,5,7,).

Se ha atribuido al sistema opioide un efecto inhibitor sobre la conducta sexual en la rata macho debido a que la morfina (25,32), encefalinas (43) y beta-endorfinas (32) inhiben la conducta de monta, efecto que es revertido por el bloqueo de los receptores opiáceos con naloxona (32), mismo que por otra parte provoca un incremento en la conducta sexual de la rata macho intacta (31,36,44), al igual que en la rata macho hipofisectomizada y castrada tratada con dosis subabstrales de testosterona (37). Del mismo modo, la naloxona induce conducta de monta en la rata macho que de manera espontánea es sexualmente inactiva (21).

La naloxona es un antagonista específico de los opioides sin propiedades agonistas que revierte las acciones de morfina, por lo

que ha sido muy utilizada en los estudios de los efectos de esta droga.

En la rata hembra la morfina puede inhibir la ovulación y la elevación preovulatoria en los niveles de LH si se administra en el día del proestro vaginal durante el periodo "crítico" para la liberación ovulatoria de LH, momento que precede al estro conductual (2,9,40,41,51).

Estos resultados se han obtenido con dosis de 20, 40, 50 y 60 mg/kg de sulfato de morfina y parece que su efectividad depende de la dosis utilizada, siendo la mayor la que bloquea la ovulación en el 100% de los animales que la recibieron. Para el resto de las dosis hay un cierto porcentaje de hembras (en proporción inversa a la dosis) que ovulan a pesar de la droga (2,40).

No obstante, la inhibición por morfina parece ser de tipo "todo o nada" es decir que en aquellas ratas en las que la droga fue efectiva no se encontraron ovocitos indicando que la elevación ovulatoria de LH no se presentó; pero en aquellas en las que la morfina no actuó, la ovulación fue total y por lo tanto los niveles de LH aumentaron lo suficiente para dispararla (2,24,40,42).

Por otra parte la dosis menor de morfina aunque no bloqueó la ovulación en algunas de las hembras tratadas, estudios de sus niveles hormonales en suero, revelaron un retardo en el disparo de LH

además de que su valor máximo fue significativamente menor que el alcanzado por las ratas no tratadas (2,24,40,42); esto explica entonces que las ratas hayan ovulado pues la elevación en los niveles plasmáticos de LH ocurrió dentro de un período de "activación" (4) en el que la presencia de la hormona aún puede desencadenar la ovulación.

Los efectos hasta aquí descritos son revertidos por el bloqueo de los receptores morfinicos con su antagonista, la naloxona.

En cuanto a los mecanismos involucrados en estos efectos, los datos experimentales indican que la morfina no interfiere ni con la actividad hipofisaria ni con las acciones de las hormonas hipofisarias sobre ésta (35) sino que sus efectos se manifiestan a nivel hipotalámico, tal vez a través de neurotransmisores (probablemente dopamina) que regulan la liberación de LHRH en los vasos porta-hipotalámico-hipofisarios. Así la morfina bloquea los niveles de LHRH de tal manera que el estímulo para la liberación de LH hipofisaria no se presenta o es insuficiente.

También se ha reportado que la met-enkefalina inhibe la liberación de LH en la rata (6).

Además se ha encontrado que el contenido de encefalinas en el hipotálamo basal medial, área preóptica e hipófisis anterior es muy alto en la mañana del día del proestro pero disminuye signifi-

cativamente en la tarde del proestro y durante el estro temprano, coincidiendo con el estro conductual natural (26).

Estos estudios sugieren que las encefalinas pueden participar en la regulación de la función hipotalámica-hipofisiaria durante el ciclo estral en la rata (26).

En el caso de la especie humana Gauden y col. (20) reportan que un 74% de mujeres cuyos ciclos menstruales fueron normales desarrollaron irregularidades en los mismos o amenorreas durante el tiempo en que recibieron por lo menos una dosis diaria (no cuantificada) de heroína. Stoffer (54) por su parte reporta un 90% de disfunción menstrual en mujeres adictas a heroína.

Por otra parte se ha reportado que en mujeres con amenorreas hipotalámicas hipogonadotróficas la actividad opioide es mayor que en mujeres cuyos ciclos menstruales son normales (47).

También Santen (50) demostró que existen alteraciones en los mecanismos hipotalámicos que controlan la secreción de gonadotrofinas en mujeres con disfunción menstrual y que estaban recibiendo metadona.

Con respecto al hombre hay reportes en el sentido de que la adicción a heroína puede producir impotencia y disminución del apetito sexual (13).

Todas estas observaciones parecen apoyar la hipótesis de que

los opioides alteran funciones reproductoras en la especie humana, actuando probablemente a nivel hipotalámico en forma similar a lo que se ha propuesto para el caso de la rata.

En resumen, hemos visto ya que la inhibición del estro conductual en la rata intacta durante sus ciclos reproductivos es un fenómeno que no se explica satisfactoriamente por las fluctuaciones en la secreción de hormonas gonadales. Se sabe que inicialmente la progesterona facilita la conducta sexual inducida por estrógenos y posteriormente la inhibe (inhibición secuencial) y que el mecanismo por el cual se produce esta inhibición no se ha dilucidado. Se ha propuesto también la participación de un mecanismo neural inhibitorio de la receptividad sexual asociado con el estímulo del apareamiento (8). Se ha reportado también que la mayor incidencia de receptividad en la rata durante la noche del día del proestro y las primeras horas del día del estro coincide con la reducción del contenido de encefalinas en el hipotálamo basal medial, área preóptica e hipófisis anterior, estructuras cuya participación fundamental en la integración del comportamiento sexual en la rata hembra ha sido demostrada (34). Por otra parte se ha observado una facilitación de la conducta sexual masculina en la rata, al interferir con naloxona la acción de los opioides endógenos (32,36,44).

Con base al demostrado efecto del hipotálamo en la conducta sexual de la rata, y de los opioides en la regulación hormonal del ciclo estral vía el hipotálamo, se considera de interés analizar el posible efecto de los opioides en los mecanismos inhibidores del comportamiento sexual en la rata hembra, en forma directa (por adición de morfina) e indirecta (por naloxona).

II. SECCION EXPERIMENTAL.

METODOLOGIA GENERAL.

Se utilizaron 90 ratas hembra Sprague-Dawley adultas, de 200 a 250 g. de peso corporal que permanecieron bajo condiciones constantes de temperatura (22°C). En cuanto a la iluminación, para el primer experimento las ratas estuvieron bajo el ciclo de luz natural (luz de 5:00 a 19:00 h) y para el segundo experimento se las sometió a un ciclo invertido de 14-10 h de luz-oscuridad (luz de 18:30 a 8:30 h). Para las observaciones que se hicieron durante la fase oscura del ciclo, las áreas se iluminaron con luz roja.

Las pruebas de conducta sexual de las hembras se hicieron en cajas de acrílico transparente con base cuadrada de 60 cm por lado y 40 cm de altura. Se tuvieron tres cajas y en cada una se colocó un macho vigoroso de la misma cepa. La hembra se introdujo sucesivamente en cada una de las tres cajas permitiendo que cada macho la montara tres o cuatro veces hasta completar 10 montas. Esto es con el fin de que los machos no se cansen demasiado y de que la hembra reciba montas de varios sujetos diferentes.

En cada prueba se evaluaron tres parámetros, a saber: el coeficiente de receptividad (C.R.), el grado de lordosis (G.L.) y el coeficiente de rechazo (C.R.).

El cociente de receptividad se define como el número de lordosis presentadas por la hembra, por cada 10 montas recibidas; de igual manera el cociente de rechazo es el número de montas, de las 10 recibidas, en las que la hembra rehuye la monta del macho y esto puede ser pateándolo, escapando, vocalizando o volteándose.

Finalmente el grado de lordosis se refiere al grado de arqueamiento del dorso de la hembra en la lordosis y se evaluó como grado 1, cuando la hembra solo se estira y la elevación de su cabeza y pelvis en adopción de la lordosis es apenas perceptible; el grado 2, correspondió a un claro arqueamiento de la columna vertebral y el grado 3, equivalió a una lordosis bien definida en la que la elevación de la cabeza y la pelvis es muy pronunciada. El grado de lordosis se reportó como el promedio resultante de la suma de los valores obtenidos en cada lordosis dividida entre el número total de lordosis registradas.

Adicionalmente anotamos si la hembra presentaba patrones proceptivos como orejeo, zigzagueo o actitud de espera y por otra parte si el macho tuvo intromisiones y/o eyaculaciones durante la prueba.

Los resultados (de C.R., E.G.L. y C.r.) de los diferentes grupos fueron comparados mediante la prueba "U" de Mann-Whitney,

EXPERIMENTO 1: Efecto de la morfina sobre la conducta sexual de la
rata hembra intacta.

Se utilizaron 43 ratas hembra intactas sometidas al ciclo natural de luz. Se escogieron para el experimento solo aquellas que tuvieron como mínimo dos ciclos regulares de 4 días antes del mismo. En el inicio del llamado periodo crítico de secreción hormonal (14:30 h del día del proestro) se inyectó sulfato de morfina (donada por SSA, México) en dosis de 40 mg/kg i.p. en 0.5 ml de agua inyectable a 28 animales y a otros 15 animales se les inyectó 0.5 ml de solución salina i.p. A las 18:00 h del mismo día cada animal se sometió a una prueba de conducta sexual. Inmediatamente después de la prueba a un grupo de 25 animales se les anestesió ligeramente con éter y se les tomaron 2 ml de sangre a cada uno por punción directa a corazón (57) con una jeringa heparinizada (Tabla 1). El plasma se separó centrifugando la sangre a 2500 rpm durante 10 minutos y se congeló a 4°C para un estudio paralelo en el que se determinará el efecto de morfina sobre los niveles de progesterona. A los otros 18 animales no se les tomó la muestra de sangre para evitar el stress que producen la anestesia y la punción.

Después de la prueba o bien de la toma de sangre en su caso, a 9 de los animales que recibieron morfina se les inyectaron 2 mg

de progesterona (0,2 ml) y a todos los 34 sujetos restantes se les inyectó un volumen equivalente de aceite de ajonjolí.

Cuatro horas después de la inyección de progesterona o aceite se probó nuevamente la receptividad sexual de las hembras.

Durante la mañana siguiente, entre 11:00 y 13:00 h se verificó si hubo o no bloqueo de la ovulación, ovariectomizando a las hembras y explorando los oviductos en busca de ovocitos de acuerdo a la técnica de Domínguez y col. (15).

Así se compararon los resultados de tres tratamientos:

1. hembras inyectadas con salina + aceite (testigos), n=15
2. hembras inyectadas con morfina + aceite, n=19
3. hembras inyectadas con morfina + progesterona, n=9

La administración de progesterona tiene por objeto verificar si la posible inhibición de la receptividad producida por morfina es mediada por una disminución en la secreción endógena de progesterona y puede ser revertida por el tratamiento exógeno con dicha hormona.

EXPERIMENTO 2: Efecto de la naloxona sobre la inhibición secuencial de la conducta sexual producida por progesterona en la rata ovariectomizada y tratada con estrógenos y progesterona.

Se ovariectomizaron 45 ratas por incisión medial ventral, cortando la porción terminal de cada cuerno uterino de manera que la extracción de los ovarios fue total en todos los casos. Quince días después de la operación, cada animal fue inyectado con 6, 8, o 10 μ g de benzoato de estradiol (BE) s.c. a las 22:00 h de su ciclo luz-obscuridad (12:00 h). 44 h después de la administración de BE se inyectaron 2 mg de progesterona (P_4) s.c., dosis que debe producir un efecto inicial facilitador sobre la conducta de lordosis que desaparece después de 24 horas y que inhibirá la posible facilitación producida por una segunda administración de progesterona. Esta segunda dosis de 2 mg de progesterona s.c. se les administró 68 h después de BE a 17 ratas y a 23 ratas se les inyectó 0.2 ml de aceite.

Se efectuaron pruebas de conducta sexual a las 48, 68 y 72 h después de la administración de BE. La prueba a las 68 h servirá para verificar la disminución de la receptividad sexual 24 horas después de la primera administración de progesterona. La prueba a las 72 h permitirá reconocer un posible efecto facilitador produ-

cido por la segunda administración de progesterona o al efecto inhibitorio producido por la primera administración (inhibición secuencial). Treinta minutos antes de la última prueba se inyectó el hidrato de naloxona (Laboratorios Dupont, México) en dosis de 20 mg/kg en 0.5 ml de agua inyectable o 0.5 ml de solución salina, ambas por vía i.p. El efecto de naloxona se evaluó en esta última prueba. De este modo se comparó la respuesta presentada por cuatro grupos de sujetos:

Grupo	0 h	44 h	48 h	68 h	71.5 h	72 h	n
1	BE	P ₄	prueba	prueba, aceite	salina	prueba	11
2	BE	P ₄	prueba	prueba, aceite	naloxona	prueba	12
3	BE	P ₄	prueba	prueba, P ₄	salina	prueba	7
4	BE	P ₄	prueba	prueba, P ₄	naloxona	prueba	10

RESULTADOS

EXPERIMENTO 1

En la Tabla 1 se presentan los porcentajes de ratas que ovularon y de ratas que no ovularon en los grupos inyectados con morfina y en los testigos, comparando aquellas a las que se les tomó sangre contra aquellas a las que no se les tomó. El 100% de los animales testigo presentó ovulación total. De los sujetos tratados con morfina 42% presentaron ovulación total (8 o más ovocitos), 21.5% presentaron ovulación parcial (1 a 7 ovocitos) y 35.7% no ovularon. Puede verse en los sujetos tratados con morfina una tendencia hacia un mayor bloqueo de la ovulación en los animales a los que no se les tomó la muestra de sangre en relación a aquellos a los que si se les tomó. Sin embargo la distribución de los sujetos no permitió un análisis estadístico que revelara estas diferencias.

Las figuras 3, 4 y 5 presentan los resultados de las pruebas de conducta sexual en este experimento. Con respecto al cociente de receptividad, al comparar los valores obtenidos en cada uno de los grupos (1. testigo, 2. tratamiento con morfina y aceite y 3. tratamiento con morfina y progesterona) a las 18:00 h los grupos 2 y 3 tuvieron valores significativamente menores que el grupo testigo ("U"=B4, $p < 0.05$). Entre estos dos grupos hubo también una di-

Tabla 1. Porcentajes de ratas que presentaron ovulación total, parcial o cuya ovulación fue bloqueada por la administración de morfina (40 mg/kg) o solución salina inyectada a las 14:30 h del día del proestro. Se presenta el efecto producido por la punción cardiaca para la toma de sangre, a las 19:00 h del mismo día.

Tratamientos		Ovulación total	Ovulación parcial	No Ovulación
morfina + aceite n = 19	con toma de sangre	60% (6/10)	10% (1/10)	30% (3/10)
	sin toma de sangre	33% (3/9)	33% (3/9)	33% (3/9)
morfina + P ₄ n = 9	con toma de sangre	50% (2/4)	25% (1/4)	25% (1/4)
	sin toma de sangre	20% (1/5)	20% (1/5)	60% (3/5)
salina + aceite n = 12	con toma de sangre	100% (4/4)	—	—
	sin toma de sangre	100% (8/8)	—	—

ferencia en el cociente de receptividad que aunque parecía muy grande, no fue estadísticamente significativa y esto puede deberse a que el número de individuos en el tercer grupo fue muy pequeño ($n=9$) comparado con los 17 individuos del grupo 2. En la prueba de las 22:00 h las diferencias entre los valores del grupo testigo y de los grupos tratados con morfina no fueron estadísticamente significativas (Fig. 3-A).

Como en los grupos 2 y 3 hubo ratas que ovularon y ratas que no ovularon, se decidió separar los datos de cada caso obteniéndose tres nuevos grupos: a) ratas con ovulación total, b) ratas con ovulación parcial y c) ratas que NO ovularon.

En los grupos que presentaron ovulación total, el valor de cociente de receptividad a las 18:00 h fue aparentemente menor en los sujetos inyectados con morfina que en los sujetos testigo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa y a las 22:00 h los valores para los tres grupos fueron similares, evidenciando además que en las ratas que ovularon totalmente, la progesterona no facilitó la expresión de la conducta sexual (Fig. 3-B).

En cuanto a las ratas que ovularon parcialmente, en los grupos 2 y 3 no hubo receptividad a las 18:00 h pero a las 22:00 h los valores de cociente de receptividad fueron nuevamente similares a los del grupo testigo. En este caso la progesterona tampoco

facilitó la expresión de la conducta sexual (Fig. 3-C).

Finalmente para aquellas ratas en las que la morfina sí fue efectiva para bloquear la ovulación, este fármaco también redujo la expresión de la conducta sexual tanto a las 18:00 h como a las 22:00 h (" U "=21, $p < 0.05$ y " U "=2.5, $p < 0.001$, respectivamente) (Figura 3-D).

Al analizar el promedio del grado de lordosis los resultados son similares en cuanto a que los promedios totales de cada grupo tratado con morfina solo son menores que en el grupo testigo a las 18:00 h (" U "=18.5 y $p < 0.01$), pero no a las 22:00 h (Fig. 4-A).

En las ratas en las que la morfina no bloqueó la ovulación, no se afectó tampoco el grado de lordosis. La progesterona no tuvo efecto facilitador sobre el grado de lordosis presentado por las ratas que recibieron morfina (Fig. 4-B).

En los grupos que presentaron ovulación parcial hubo una inhibición total de la lordosis a las 18:00 h en tanto que a las 22:00 h los valores no muestran diferencias significativas entre los sujetos testigo y los sujetos inyectados con morfina (Fig. 4-C).

En aquellas ratas que no ovularon, el grado de lordosis fue significativamente menor en los grupos tratados con morfina comparados con el grupo testigo tanto a las 18:00 h como a las 22:00 h (" U "=2, $p < 0.05$; " U "=2, $p < 0.05$) (Fig. 4-D).

No hubo diferencias entre los testigos y los sujetos tratados con morfina en cuanto al rechazo presentado durante las pruebas al analizar los valores totales de cada grupo (Fig. 5-A) ni los valores por separado de las ratas que ovularon total (Fig. 5-B) o parcialmente (Fig. 5-C). En estos casos en general, el rechazo disminuyó en la segunda prueba con respecto a la primera. En el caso de las ratas que no ovularon, en las que la morfina produjo una disminución de la receptividad, también el rechazo a las 18:00 h fue significativamente menor ($U=19, p<0.05$) que en los testigos mientras que a las 22:00 h las ratas de los grupos 2 y 3 aparentemente rechazaron más las montas que las ratas del grupo testigo aunque esta diferencia no tuvo significancia.

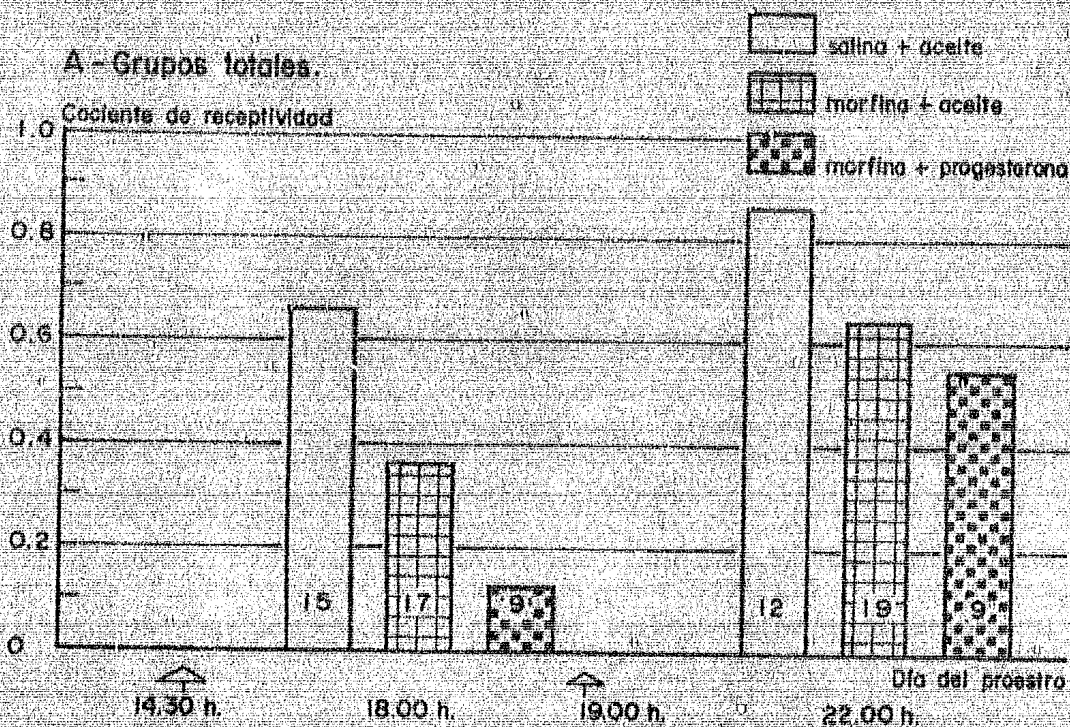
Fig. 3: Cociente de Receptividad mostrado por ratas hembras intactas, a las 18:00 h. y 22:00 h. del día del Proestro, bajo los tratamientos que se indican. En A se presentan los resultados obtenidos en los grupos totales, independientemente del efecto producido por la inyección de morfina sobre la ovulación. En B, C y D se muestran por separado los datos de los sujetos que presentaron ovulación total (8 o más ovocitos), ovulación parcial (1 a 7 ovocitos), o que no ovularon, respectivamente. En C y D se muestra en barra punteada el grupo de ratas testigo para fines de comparación.

Fig. 4: Promedio del Grado de Lordosis mostrado por ratas hembras intactas a las 18:00 y 22:00 h. del día del Proestro, bajo los tratamientos que se indican y asignando a las lordosis los siguientes grados: 1) lordosis débil, 2) lordosis marcada, 3) lordosis intensa. En A se presentan los resultados de los grupos totales, en B, C y D por separado, los datos de los sujetos que tuvieron ovulación total, ovulación parcial, o que no ovularon. En C y D se muestra en barra punteada el grupo de ratas testigo, como comparación.

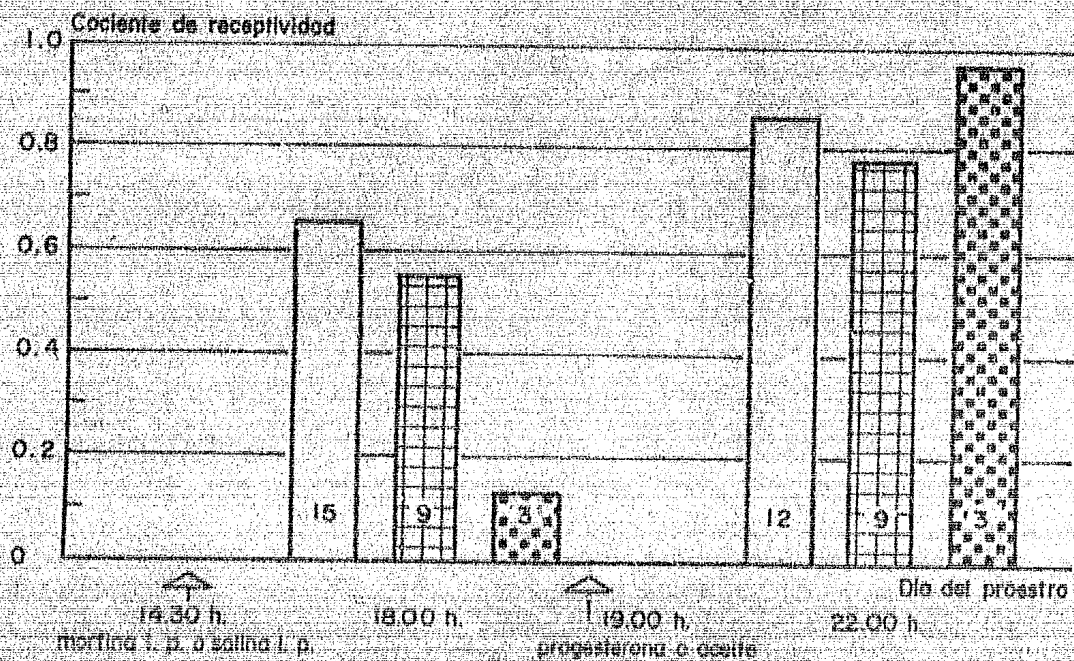
Fig. 5: Cociente de Rechazo mostrado por ratas hembra intactas, a las 18:00 h. y 22:00 h. del día del Proestro, bajo los tratamientos que se indican. En A se presentan los resultados obtenidos en los grupos totales independientemente del efecto producido por la inyección de morfina sobre la ovulación. En B, sujetos con ovulación total, en C sujetos con ovulación parcial, y en D sujetos que no ovularon. En C y D se muestra en barra punteada el grupo de ratas testigo para fines de comparación.

COCIENTES DE RECEPTIVIDAD

A - Grupos totales.



B - Grupos con ovulación total.



COCIENTES DE RECEPTIVIDAD

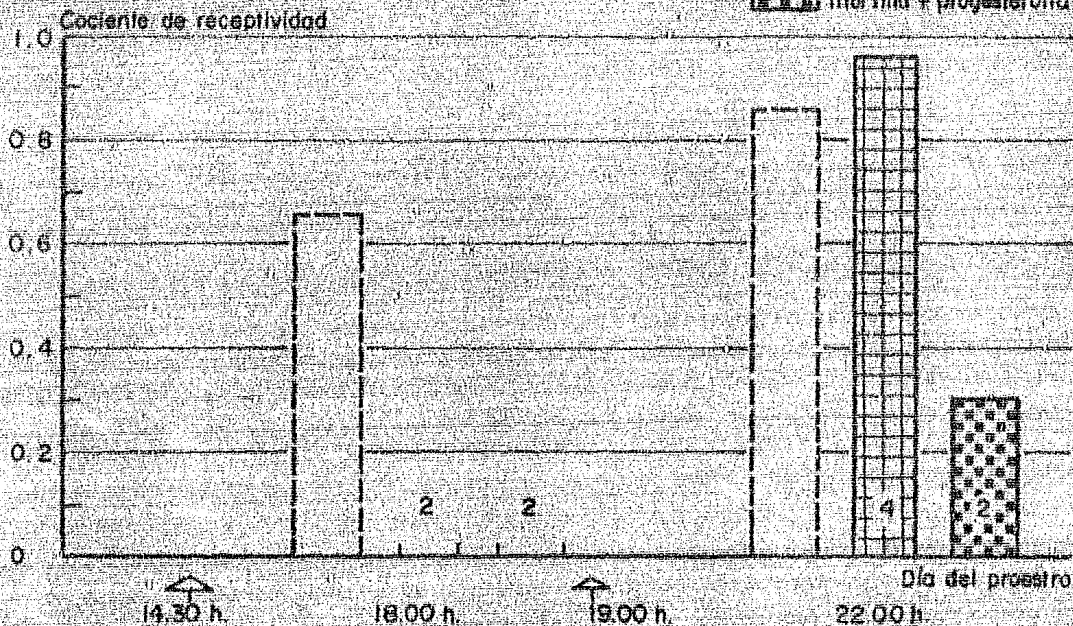
C - Grupos experimentales con ovulación parcial.



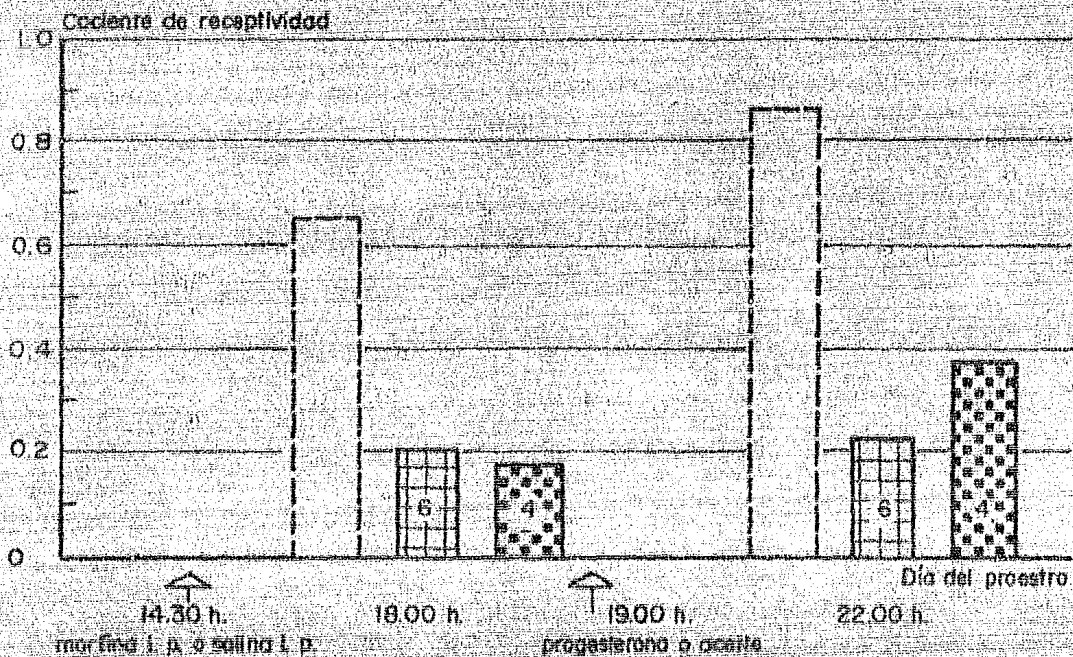
morfina + aceite



morfina + progesterona



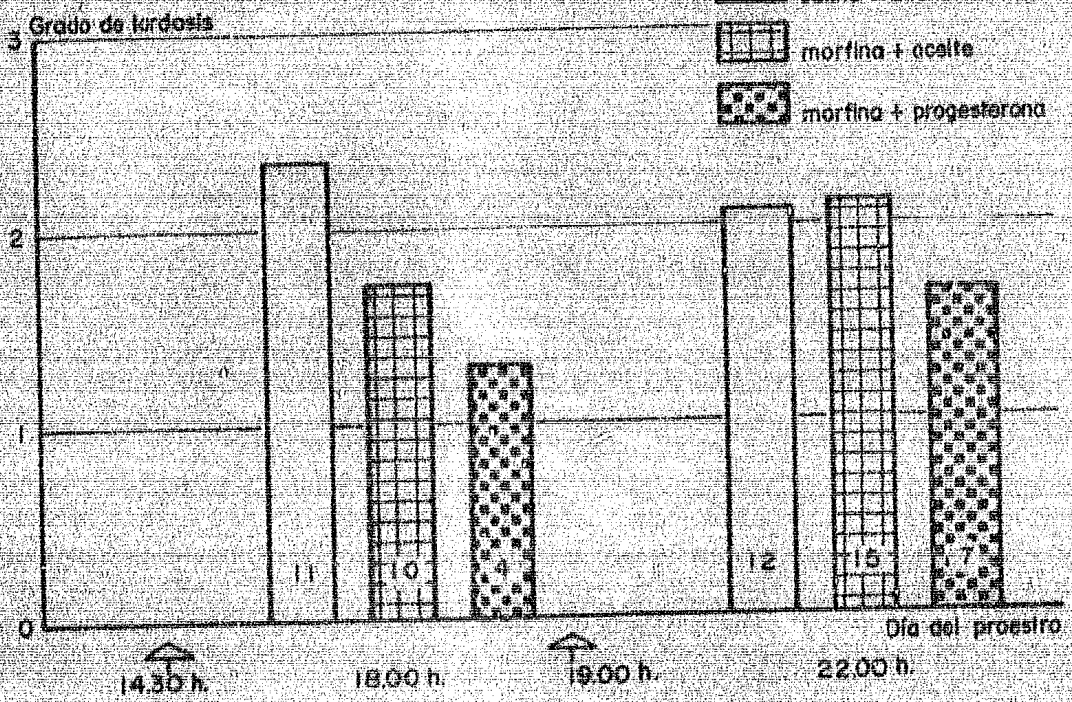
D - Grupos experimentales que no ovularon.



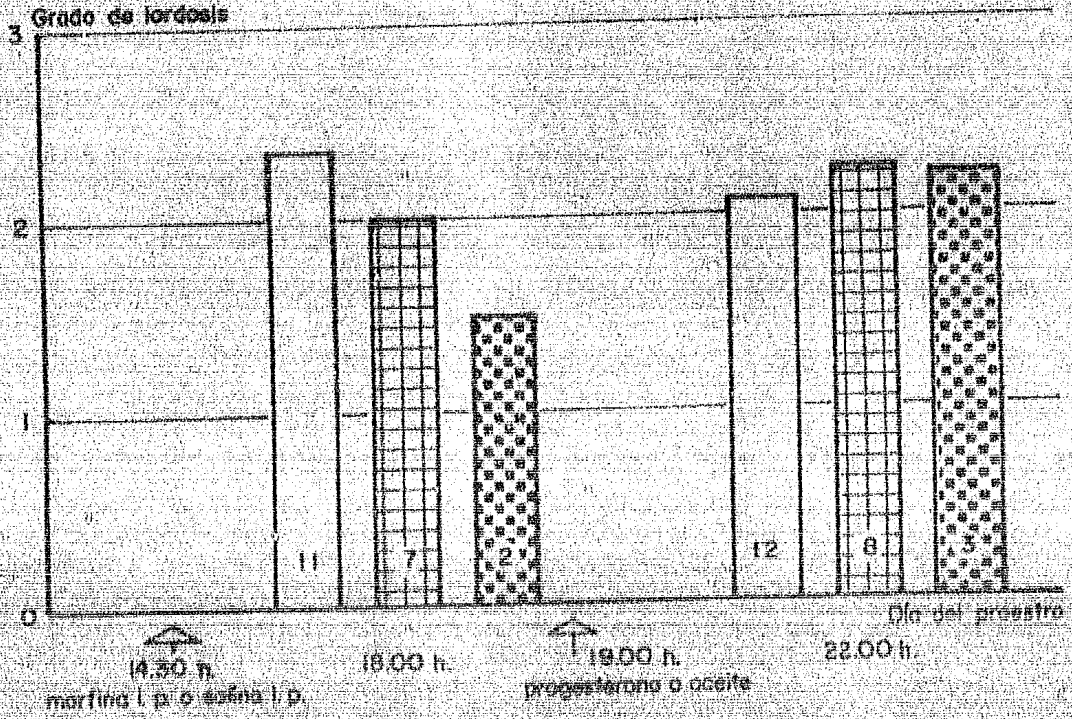
PROMEDIO DEL GRADO DE LORDOSIS

A - Grupos totales.

- salina + aceite
- morfina + aceite
- morfina + progesterona





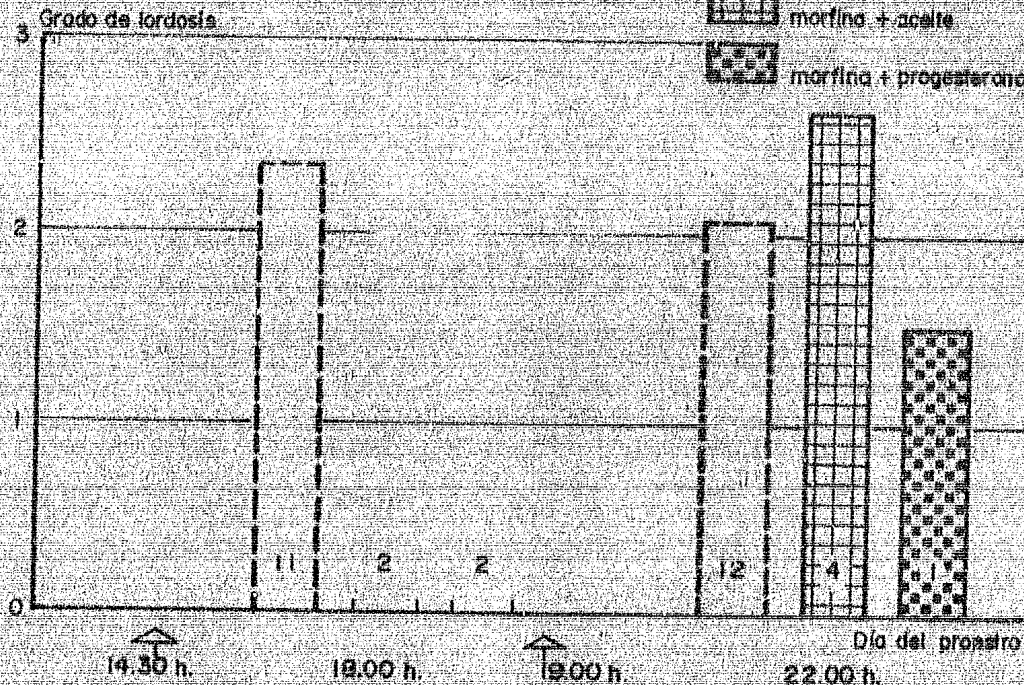
B - Grupos con ovulación total.



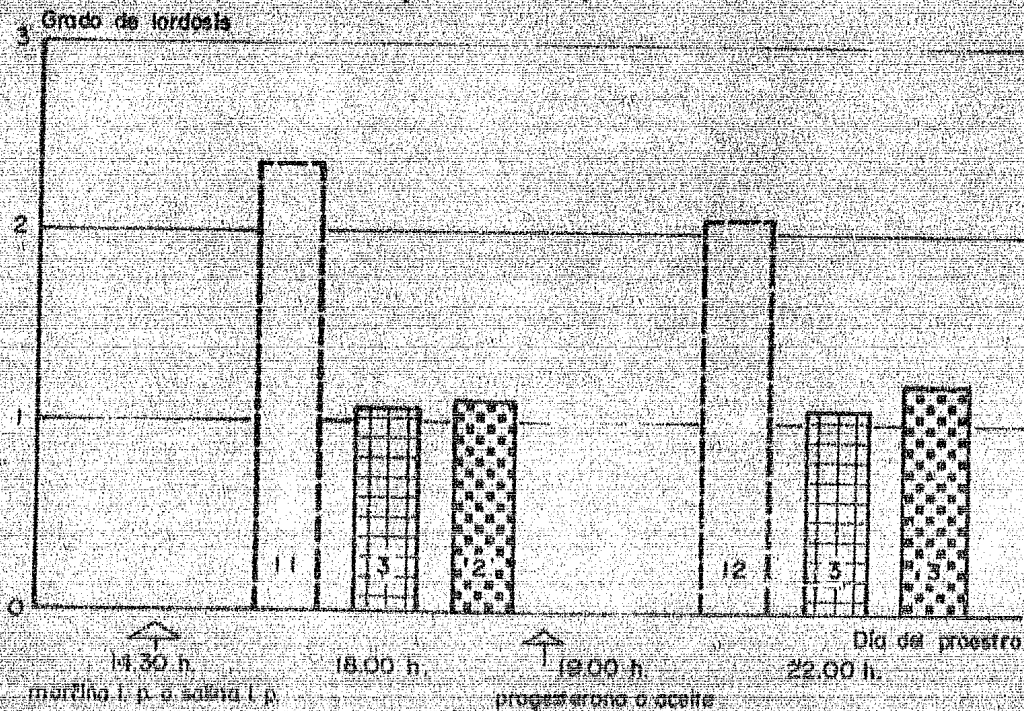
PROMEDIO DEL GRADO DE LORDOSIS

C - Grupos experimentales con ovulación parcial.

 morfina + aceite
 morfina + progesterona

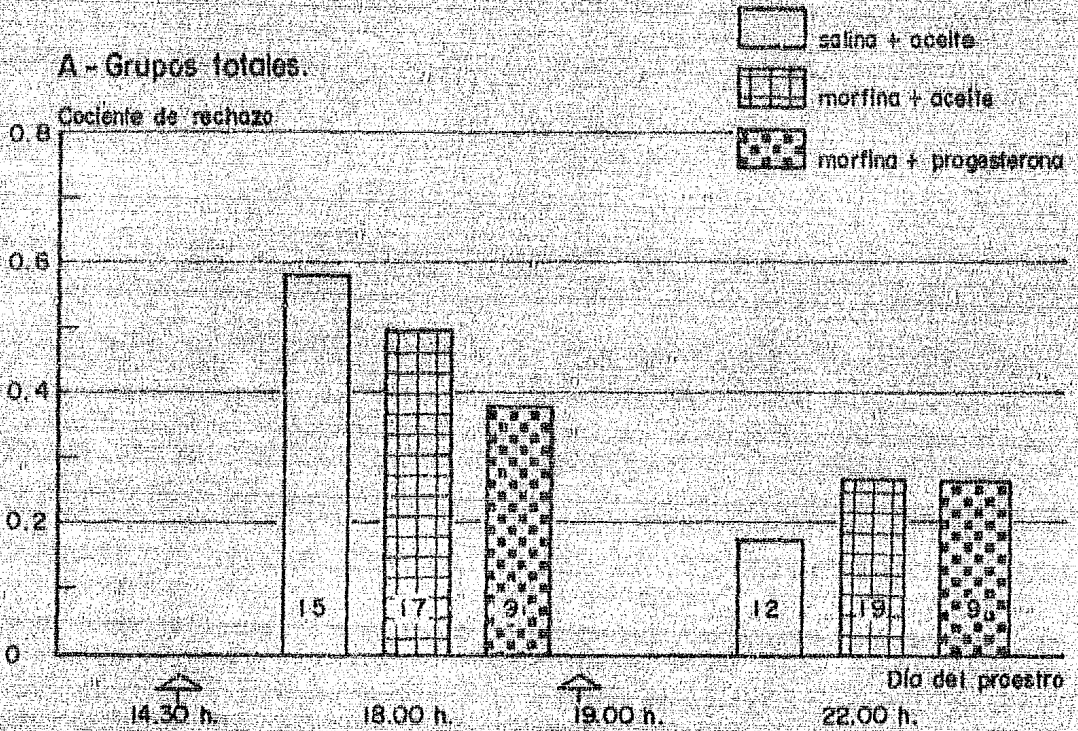


D - Grupos experimentales que no ovularon.

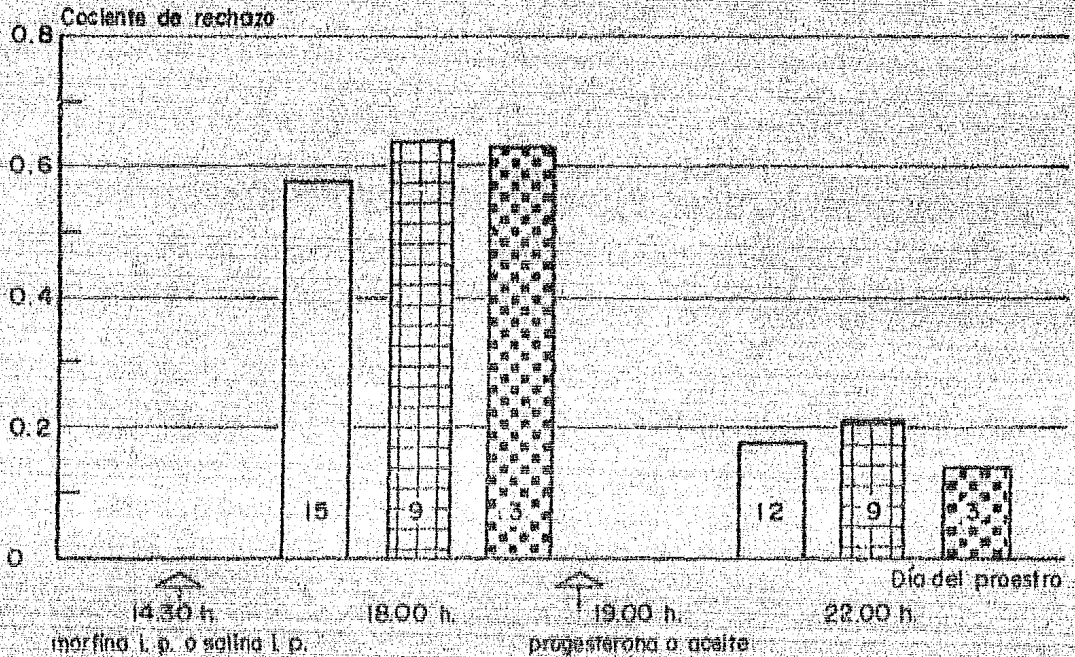


COCIENTES DE RECHAZO

A - Grupos totales.



B - Grupos con ovulación total.



COCIENTES DE RECHAZO

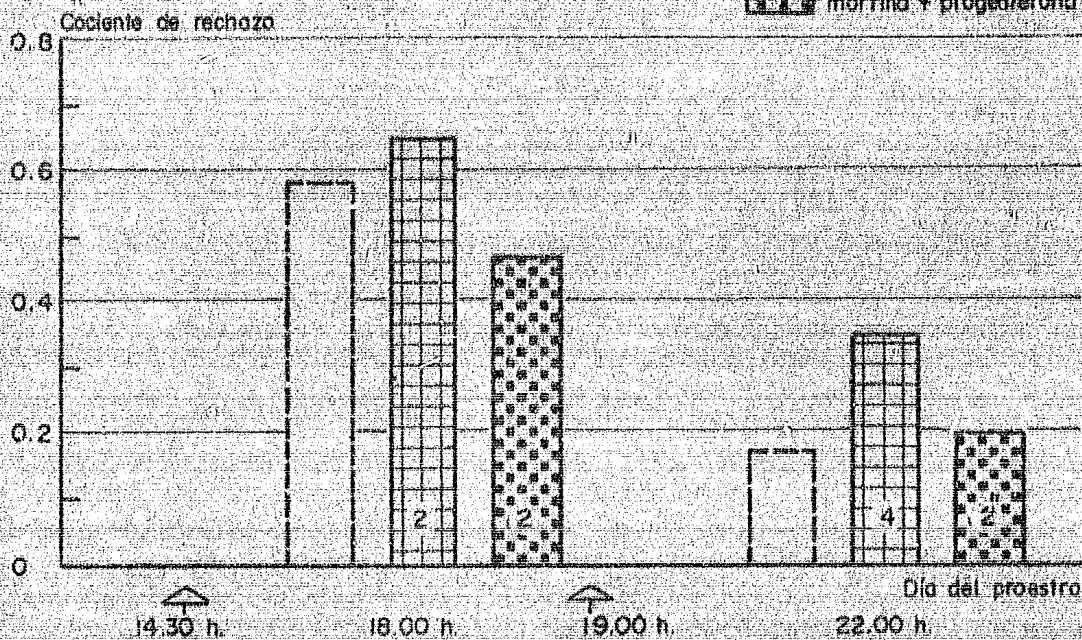
C - Grupos experimentales con ovulación parcial.



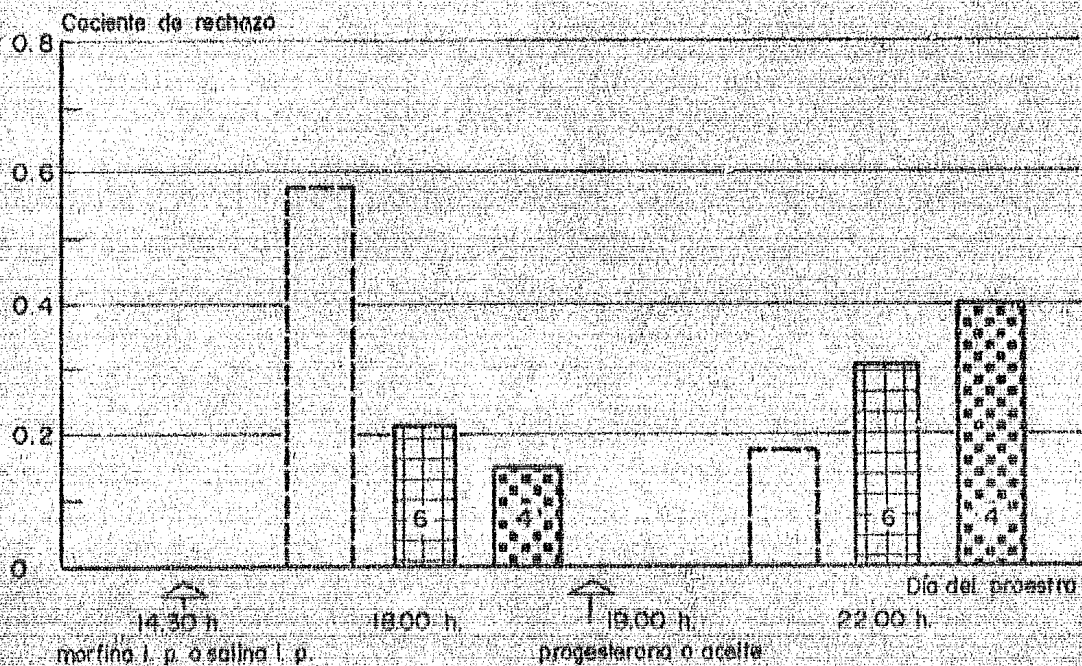
morfina + aceite



morfina + progesterona



D - Grupos experimentales que no ovularon.



EXPERIMENTO 2

Los resultados de este experimento se presentan en la figura 6. Las respuestas de los cuatro grupos de sujetos se manejaron en forma independiente desde la primera prueba aun cuando la segunda dosis de progesterona y la inyección de naloxona se administraron hasta después de la segunda prueba.

En la figura 6 podemos observar que en los grupos 1, 2 y 3 el cociente de receptividad es similar entre sí y solamente el grupo 4 tiene per se una receptividad menor que el resto de los grupos.

Para la segunda prueba, a excepción del grupo 1 en el que el efecto no es tan marcado, se observa una clara disminución en el cociente de receptividad 24 h después de la primera administración de progesterona indicando la terminación del estro conductual.

En la tercera prueba, realizada 4 h después vimos que el grupo 1 no muestra cambio en su cociente de receptividad al compararlo con el de la prueba anterior.

El segundo grupo presentó un aumento significativo ($U=101$, $P<0.05$) en la receptividad después de la administración de naloxona. En el grupo 3 el aumento en la receptividad producido por la inyección de la segunda dosis de progesterona es muy pequeño y no es significativo.

y finalmente en el último grupo se observa un incremento muy

significativo ($U=80.5$, $p<0.01$) en el cociente de receptividad después del tratamiento con una segunda dosis de progesterona y naloxona. Esta respuesta es significativamente mayor que la presentada por los sujetos sometidos a los otros tres tratamientos.

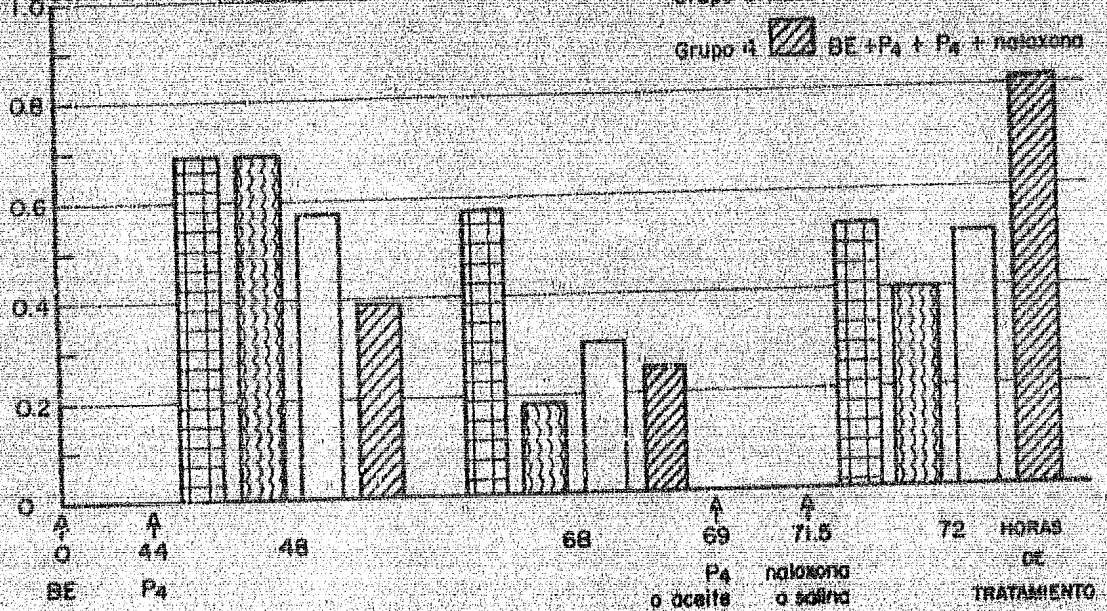
Con respecto al grado de lordosis al comparar los valores de la segunda prueba con los de la tercera prueba, en ninguno de los grupos se encontraron diferencias significativas.

Y al comparar los valores de los grupos 2, 3 y 4 con los del grupo 1, obtenidos en la tercera prueba, el aumento en el grado de lordosis después de la segunda administración de progesterona (grupo 3) fue significativo ($U=52.5$, $p<0.001$).

Por otra parte se encontró una disminución en el grado de lordosis después de la inyección de naloxona (grupo 2) con respecto al grupo al que no se le administró esta droga. Esta diferencia también fue significativa ($U=15$, $p<0.01$).

COCIENTE DE RECEPTIVIDAD

Cociente de receptividad



GRADO DE LORDOSIS

Grado de lordosis

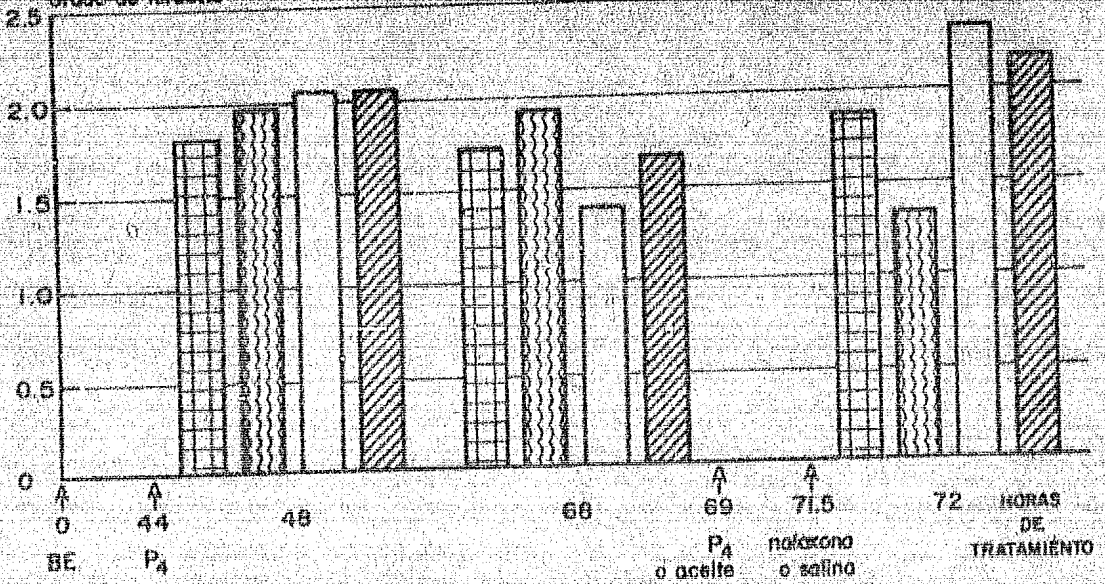


Fig. 6: Receptividad sexual presentada por ratos ovariectomizados sometidos a tratamiento con benzoina de estradiol (BE 6, 6.5-10 µg) y progesterona (P₄, 2 mg) 44 h después de BE y 68 h después de BE y que recibieron naloxona (20 mg/kg) o solución salina 30 minutos antes de la última prueba.

D I S C U S I O N .

Los resultados del experimento 1 coinciden con los reportes de otros autores en cuanto al bloqueo de la ovulación producido por la administración de morfina durante el período crítico para la liberación del pico de LH. Así, Pang y col. (42) obtienen ovulación en 62% de las hembras inyectadas con morfina en dosis de 40 mg/kg a las 14:00 h del día del proestro y en solo 10% de aquellas tratadas con 60 mg/kg. Barraclough y Sawyer (2) reportan ovulación en solo 19% de las hembras al administrarles 50 mg/kg de morfina a las 14:00 h del proestro. En el presente experimento, 65% de las ratas tratadas con morfina (40 mg/kg) ovularon, ya sea total (más de 8 ovocitos) o parcialmente (1 a 7 ovocitos) pero el efecto sedante fue tan severo que decidimos no aumentar la dosis.

Nuestros datos difieren de reportes previos que consideran el bloqueo de la ovulación por morfina como un fenómeno todo o nada, esto es, no reportan la posibilidad de que se presente ovulación parcial. Sin embargo, Leiri y col. (24) reportan que una dosis de morfina de 10 mg/kg, que para otros autores no es efectiva en bloquear la ovulación, retrasó el pico de LH por aproximadamente 2 h y disminuyó el valor máximo alcanzado a las 18:00 h comparado con los testigos. Por otra parte, Blake (4) reporta que hay un período de activación para la liberación de LH, que sigue al perio-

de crítico y dura aproximadamente 2 h. Por esto pensamos que en las ratas que ovularon parcialmente, pudo haber un pulso tardío de LH, de menor magnitud que el pulso normal, que alcanzó a estimular la liberación de algunos ovocitos.

En el presente estudio se encontró una mayor incidencia de ovulación en los sujetos tratados con morfina a los que se les tomó una muestra de sangre por punción cardíaca a las 19:00 h del procedimiento, que en aquellos a los que no se les tomó. Una posible explicación a esto sería que el stress producido por la anestesia y la punción misma, hubiera producido un aumento en la liberación de LH que escapara al bloqueo por morfina. Datos similares han sido reportados por Pang y col. (42) y por Turpen y col (55) quienes demostraron una elevación en los niveles circulantes de LH 2.5 minutos después del inicio del stress por éter en ratas. Este efecto pudo haber contribuido para producir el alto porcentaje de ovulación encontrado en nuestro estudio.

La disminución en el cociente de receptividad presentado a las 18:00 h por el total de las ratas tratadas con morfina respecto de la respuesta mostrada por los sujetos testigo, podría atribuirse al efecto sedante de la morfina puesto que además a las 22:00 h, esta disminución ya no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo, al separar los grupos de acuerdo a la respuesta

ovulatoria obtenida al día siguiente, se observó una correlación entre la efectividad de morfina para bloquear la ovulación y para inhibir la expresión de la receptividad sexual. Así, el efecto inhibitorio sobre la receptividad sexual fue máximo en las ratas que no ovularon y prácticamente nulo en aquellas que presentaron ovulación total, pese a que en ambos grupos se manifestó un nivel similar de adaptación por morfina.

Es interesante observar que en los casos en los que se presentó ovulación parcial, la receptividad sexual se inhibió a las 18:00 h pero no a las 22:00 h. Esto pudiera reflejar nuevamente la relación entre la efectividad de morfina para suprimir o retardar la liberación de LH y su efecto inhibitorio sobre la conducta de estro. Si esto es así, la presentación de receptividad sexual a las 22:00 h y la ruptura de algunos ovocitos (ovulación parcial) pudiera ser la expresión de este fenómeno.

La correlación entre la supresión de la ovulación y la supresión del estro conductual podría ser explicada en base a un mecanismo hormonal. El bloqueo de la liberación de LH por sí mismo y al interferir con la luteinización, podría determinar una disminución en la producción de progesterona. La falta de progesterona impediría entonces la adecuada expresión del estro conductual.

Sin embargo, nuestros resultados no mostraron una reversión por

progesterona del bloqueo de la receptividad producido por morfina.

Otra posibilidad es que morfina haya interferido con la expresión de la receptividad sexual actuando a nivel del hipotálamo.

Se ha sugerido que los péptidos opioidas endógenos estimulan a las neuronas serotonérgicas (33) y por otra parte son conocidos los efectos inhibitorios de las vías serotonérgicas sobre la expresión de la receptividad sexual (12). Además, se ha reportado que la administración de morfina disminuye los niveles de norepinefrina (NE) en el cerebro completo y en el hipotálamo de la rata (33).

La morfina reduce también el disparo y la liberación de NE de las neuronas del locus coeruleus, el cual es una fuente importante de NE en el hipotálamo. Esto es de relevancia en vista de las recientes evidencias aportadas por el grupo de Beyer (18) sobre la participación de NE en la expresión de la conducta sexual femenina en la rata.

El hecho de que los efectos inhibidores de morfina sobre la expresión de la receptividad sexual se encontraron asociados con sus efectos inhibidores sobre la ovulación, sugiere otra posibilidad. La morfina bloquea la ovulación actuando a nivel hipotalámico a través de la supresión de la liberación de LHRH (33). Se ha demostrado experimentalmente que esta hormona hipotalámica es capaz de facilitar la expresión de la conducta sexual femenina en

ratas pretratadas con estrógenos (19). Es por lo tanto una explicación alternativa al que morfina, al interferir con la liberación de LHRH en las ratas que no ovularon, suprimiera la posible acción facilitadora que tuviera esta hormona hipotalámica sobre la expresión del estro conductual natural. Esto no excluye, sin embargo, la posibilidad descrita anteriormente de un efecto neural de morfina sobre las vías implicadas en la expresión de la lordosis.

La inhibición secuencial por progesterona es aquella producida por una primera dosis del esteroide, consecutiva al tratamiento con estrógenos, y que se manifiesta por la inefectividad de una segunda dosis de progesterona para estimular nuevamente la conducta de estro (34). En el experimento 2 de nuestro estudio, esta inhibición no se manifestó completamente, puesto que la segunda administración de progesterona fue aún capaz de estimular la expresión de conducta de receptividad en los sujetos. Esto puede deberse a que se administró una dosis alta de estrógenos, cuyo efecto podría ser insuficientemente inhibido por progesterona (34). Sin embargo, la conducta sexual inducida en nuestra variedad, Sprague-Dawley de ratas, con dosis menores de BE es muy escasa y variable, lo que nos llevó a utilizar dosis de 6 a 10 μg de BE. Sin embargo, aún en estas condiciones, fue posible detectar un efecto facilitador de naloxona, sobre la expresión de la conducta sexual feme-

nina. Este efecto se manifestó en ausencia de la segunda administración de progesterona, pero fue máximo cuando se administró naloxona a sujetos que previamente recibieron una segunda inyección de progesterona (grupo 4: EE + P + P + Naloxona).

En nuestros resultados se observa que naloxona produjo el mayor efecto facilitador sobre el cociente de receptividad y no sobre el grado de lordosis, en tanto que la segunda dosis de progesterona parece estimular principalmente la intensidad de la lordosis.

El mecanismo a través del cual se puede haber producido la facilitación de la conducta de estro por naloxona no es claro. En este esquema experimental sería difícil postular la participación de la LHRH en la expresión de la conducta de receptividad. Sin embargo no podemos excluir esta posibilidad dado que no contamos con la información acerca del posible efecto de naloxona sobre la liberación de LHRH en la rata ovariectomizada, tratada con estrógenos y progesterona.

Se podría proponer alternativamente la participación de un mecanismo neural en el cual, el bloqueo de los receptores opioideos por naloxona suprimiera una posible influencia inhibitoria de los opioides endógenos sobre la expresión del estro conductual, traducida posiblemente a través de modificaciones en la neurotransmisión de alguna vía involucrada en la expresión de esta conducta.

III. RESUMEN GENERAL.

Se investigó la posible participación de los péptidos opioides endógenos en la expresión de la conducta sexual femenina de la rata, para ello se utilizaron dos esquemas experimentales:

1. Se estudió el efecto de la administración de morfina en la tarde del proestro en 43 ratas hembra intactas, sobre la expresión de conducta sexual femenina 4 y 8 h después. Se correlacionó la incidencia de conducta sexual femenina con la habilidad de la morfina para interferir con la ovulación.
2. Se estudió también el efecto de un bloqueador de los receptores μ opioides, naloxona, sobre la inhibición secuencial de la conducta sexual femenina producida por progesterona en un grupo de 45 ratas ovariectomizadas, tratadas con estrógenos y progesterona.

Se encontró que la morfina produjo una disminución significativa en la receptividad sexual de aquellas ratas en las que se suprimió la ovulación. Esta inhibición no parece depender de la secreción preovulatoria de progesterona dado que la administración exógena de 2 mg de progesterona a las ratas tratadas con morfina no fue capaz de restituir su conducta sexual.

Este efecto no puede ser tampoco atribuido a la acción sedante de morfina puesto que ésta se produjo igualmente en las ratas

que si ovularon sin disminuir su receptividad.

La administración de naloxona durante el final del período de estrógeno conductual inducido por estrógenos y progesterona mantuvo la receptividad sexual por arriba del nivel de los controles. Este efecto parece ser independiente de la acción inhibitoria de la progesterona sobre la receptividad sexual.

Los presentes resultados sugieren en efecto la existencia de un mecanismo inhibitor de la expresión de la conducta femenina en la rata mediado por opioides.

Se podrían reforzar estos resultados, ampliando las muestras de modo de reducir la variabilidad en los grupos y estandarizando aún más las condiciones de los bioterios. Por otra parte, se podrían complementar con otras evidencias, como por ejemplo estudiar una dosis mayor de progesterona hasta obtener una inhibición secuencial y bajo estas condiciones probar la capacidad de naloxona para facilitar la conducta sexual. Se podrían investigar los efectos de morfina, D-ala²-met-enkefalina y naloxona sobre diferentes etapas del estró natural y del estró producido por estrógenos y progesterona.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Adler, M.W. (1980) Opioid Peptides Minireview. *Life Sciences* 26:497-510
2. Barraclough, C.A. and Sawyer, C.H. (1955) Inhibition of the release of pituitary ovulatory hormones in the rat by morphine. *Endocrinology* 57:329
3. Beach, F.A. (1976) Sexual attractivity, proceptivity and receptivity in female mammals. *Horm. Behav.* 7:105-136
4. Blake, Ch.A. (1974) Differentiation between the "critical period", the "activation period" and the "potential activation period" for neurohumoral stimulation of LH release in preestrus rats. *Endocrinology* 95:572-578
5. Blank, M.S.; Panerai, A.E.; Friesen, H.G. (1979) Opioid peptides modulate LH secretion during sexual maturation. *Science* 203:1129
6. Bruni, J.F.; Van Vugt, D.; Marshall, S. and Meites, J. (1977) Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin on serum prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone. *Life Sciences* 21:461-466
7. Bunney Jr., W.E.; Pert, C.B.; Elee, W.; Coats, E.; Pert, A. and Davis, G.O. (1979) Basic and clinical studies of endorphin. *Annals of Internal Medicine* 91:239
8. Carter, C.S.; Landauer, M.R.; Tiemey, B.M. and Jones, T. (1976) Regulation of female sexual behavior in the golden hamster: behavior effect of mating and hormones. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 90:139

9. Cicero, T.J.; Badger, T.M.; Wilcox, C.; Bell, R.D. and Meyer, E.R. (1977) Morphine decreases luteinizing hormone by an action on the hypothalamic-pituitary axis. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 203:548
10. Clemens, L.G. and Christensen, L.W. (1975) Sexual Behavior In: *The Behavior of Domestic Animals* (Hafes, E.S.E. Ed) Bailliere Tindall, London
11. Cox, B.M. (1982) Endogenous opioid peptides: A guide to structures and terminology. *Life Sciences* 31:
12. Crowley, W.R. and Zemlan, F.P. (1981) The Neurochemical Control of Mating Behavior. In: *Neuroendocrinology of Reproduction: Physiology and Behavior*. (Adler, N.T., Ed) Plenum Press, New York
13. Cushman, F. (1972) Sexual behavior in heroin addiction and methadone maintenance. *N.Y. State J. Med.* (June) 1261
14. Dewsbury, D.A. (1979) Description of Sexual Behavior in Research on Hormone-Behavior Interactions. In: *Endocrine Control of Sexual Behavior* (Bayer C., Ed) Raven Press New York, pp 3
15. Dominguez, R. and Smith, E.R. (1964) Barbiturate blockade of ovulation on days other than proestrus in the rat. *Neuroendocrinology* 19:212
16. Feder, H. (1981) Experimental Analysis of Hormone Actions on the Hypothalamus, Anterior Pituitary and Ovary. In: *Neuroendocrinology of Reproduction: Physiology and Behavior* (Adler, N.T., Ed) Plenum Press, New York, pp 243

17. Feder, H. (1981) Estrous Cyclicity in Mammals. In: Neuroendocrinology of Reproduction: Physiology and Behavior (Adler N.T., Ed) Plenum Press, New York, pp 279
18. Fernández-Guasti, A.; Larson, K. and Beyer, C. (1985) Potentiative action of noradrenergic and receptor stimulation inducing lordosis behavior. Pharmacol. Biochem. and Behav. (en prensa)
19. Foreman, M.M. and Moss, R.L. (1977) Effects of subcutaneous injection and intrahypothalamic infusion of releasing hormones upon lordotic response to repetitive coital stimulation. Horm. Behav. 8:219-234
20. Gauden, E.C.; Littlefield, D.C.; Putoff, O.E. and Seivert, A.L. (1964) Menstrual abnormalities associated with heroin addiction. Am. J. Obst. Gynecol. 90:155
21. Gessa, G.L.; Paglietti, E. and Pellegrini-Quarantotti, B. (1979) Induction of copulatory behavior in sexually inactive rats by naloxone. Science 204:203
22. Hardy, D.F. and DeBald, J.F. (1972) Effects of coital stimulation upon behavior of the female rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 83:195
23. Hughes, J.; Smith, T.W.; Kosterlitz, H.W.; Fothergill, J.A.; Morgan, B.A. and Morris, H.R. (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature (London) 258:577

24. Isiri, T.; Chen, H.T.; Campbell, C.A. and Meites, J. (1980) Effects of caloxone and morphine on the proestrus surge of prolactin and gonadotrophin in the rat. *Endocrinology* 106:1568
25. Kuezz, R; Mumford, L. and Teixeira, A.R. (1978) Sexual behavior in morphine dependent rats. *Br. Journal Pharmacol.* 52:389
26. Kumar, M.S.A.; Chen, C.L. and Mather, T.F. (1979) Changes in the pituitary and hypothalamic content of methionine-enkephalin during the estrus cycle of rats. *Life Sciences* 25:1687
27. Labrie, F.; Borgeat, P.; Barden, N.; Desulieu, M.; Ferland, L.; Drouin, J.; Delcan, A. and Morin, O. (1976) Role of cyclic AMP in Neuroendocrine Control. In: *Subcellular Mechanisms in Reproductive Neuroendocrinology* (F. Naftolin, K.J. Ryan and I.J. Davies, Eds) Elsevier, Amsterdam
28. Ledder, J. and Zeilmaker, G.H. Role of pelvic nerves in the postcopulatory abbreviation of behavioral estrus in female rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 90:925
29. Marrone, B.L.; Rodriguez-Sierra, J.F. and Feder, H.H. (1977) Lordosis inhibiting effects of progesterone in the female rat. *Horm. Behav.* 8:391
30. Mc Cann, S.M.; Ojeda, S.R.; Harms, P.O.; Wheaton, J.E.; Sundberg, D.K. and Fawcett, C.P. (1976) Control of Adenohypophyseal Hormone Secretion by Prostaglandins. In: *Subcellular Mechanisms in Reproductive Neuroendocrinology* (F. Naftolin, K.J. Ryan and I.J. Davies, Eds) Elsevier, Amsterdam

31. McConell, S.K.; Baum, M.J. and Badger, T.M. (1981) Lack of correlation between naloxone-induced changes in sexual behavior and serum LH in male rats. *Horm. Behav.* 15:16
32. McIntosh, T.K.; Vullano, M.L.; and Barfield, R.J. (1979) Effects of morphine, beta-endorphin and naloxone on catecholamine levels and sexual behavior in the male rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13:435
33. Meites, J.; Bruni, J.F.; Van Vugt, A. and Smith, A.F. (1979) Relation of endogenous opioid peptides and morphine to neuroendocrine function. *Life Sciences* 24:1325
34. Morali, G. and Beyer, C. (1979) Neuroendocrine Control of Mammalian Estrous Behavior. In: *Endocrine Control of Sexual Behavior* (Beyer C., Ed) Raven Press, New York
35. Muraki, T.; Tokunga, Y.; Nakadate, T. and Kato, R. (1980) Suppressive effect of morphine on serum gonadotrophin levels in castrated rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 246:324
36. Myers, B.M. and Baum, M.J. (1979) Facilitation by opiate antagonist of sexual performance in the male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 10:615
37. Myers, B.M. and Baum, M.J. (1980) Facilitation of copulatory performance in male rats by naloxone: Effects of hypophysectomy, 17-estradiol and luteinizing hormone. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12:365
38. Nadler, R.D. (1970) A biphasic influence of progesterone on sexual receptivity of spayed female rats. *Physiol. Behav.* 5:95

39. Neill, J.D. and Smith M.S. (1974) Pituitary-Ovarian Interrelationships in the Rat. *In: Current Topics in Experimental Endocrinology* Vol II (V.H. T. James and L. Martini, Eds) Academic Press, New York
40. Packman, P.M. and Rotchild, J.A. (1976) Morphine inhibition of ovulation: Reversal by naloxone. *Endocrinology* 99:7
41. Pang, C.N.; Zimmerman, E. and Sawyer C.H. (1974) Effects of morphine on the proestrus surge of luteinizing hormone in the rat. *Anat. Rec.* 176:434
42. Pang, C.N.; Zimmerman, E. and Sawyer, C.H. (1977) Morphine inhibition of the preovulatory surges of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the rat. *Endocrinology* 101:1726
43. Pellegrini-Quarantotti, B.; Corda, M.G.; Paglietti, E.; Biggio, G. and Gessa, G.L. (1978) Inhibition of copulatory behavior in male rats by D-ala-met-enkephalinamide. *Life Sciences* 23:673
44. Pellegrini-Quarantotti, B.; Paglietti, E.; Bonanni, A.; Petta, M. and Gessa, G.L. (1978) Naloxone shortens ejaculation latency in male rats. *Experientia* 35:324
45. Powers, J.B. (1971) Facilitation of lordosis in ovariectomized rats by intracerebral progesterone implants. *Brain. Res.* 48:311
46. Powers, J.B. (1970) Hormonal control of sexual receptivity during the estrous cycle of the rat. *Physiol. Behav.* 5:831-835
47. Quigley, M.E.; Sheenan, K.L.; Casper, R.F. and Yen, S.S.C. (1980) Evidence for increased dopamine and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotrophic amenorrhea. *J. Clin. Endocr. Metab.* 50:949

48. Rodgers, C.H. (1970) Timing of sexual behavior in the female rat. *Endocrinology* 86:1181
49. Ross, F.; Claybaugh, C.; Clemens, L.G. and Gorski, P.A. (1971) Short latency induction of estrous behavior with intracerebral gonadal hormones in ovariectomized rats. *Endocrinology* 89:32
50. Santen, R.J.; Sefsky, J.; Bilio, N and Lipper, R. (1975) Mechanism of action of narcotics in the production of menstrual dysfunction in women. *Fert. Steril.* 26:538
51. Sawyer, C.H.; Vaughn, C. and Barraclough C.A. (1955) Mechanism of blockade of pituitary activation in the rat by morphine, atropine and barbiturates. *Endocrinology* 57:345-354
52. Schoelch-krieger, M.; Orr, D. and Ferper, T. (1976) Temporal patterning of sexual behavior in the female rat. *Behav. Biol.* 18:379-386
53. Snyder, S.H. (1981) Los Receptores Opíacos y las Sustancias Endógenas. En: *El Cerebro, Libros de Investigación y Ciencia* (W.H. Freeman and Company, Eds) Labor, Barcelona
54. Steffer, S.S. (1968) A gynecologic study of drug addicts. *Am. J. Obst. Gynecol.* 101:779
55. Turpan, C.; Johnson, D.C. and Dunn, J.D. (1976) Stress-induced gonadotropin and prolactin secretory patterns. *Neuroendocrinology* 20:339
56. Zarrow, M.X.; Brody, P.N. and Denenberg, V.H. (1968) The Role of Progesterone in Behavior. In: *Reproduction and Sexual Behavior.* (M. Diamond, Ed) Indiana University Press
57. Zarrow, M.X.; Yochim, Y.M. and Mc Carthy, J.L. (1965) *Experimentals Endocrinology: A Sourcebook of Basic Techniques* Academic Press, New York