



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Efecto de la supresión de prolactina en la
conducta paterna del gerbo de Mongolia
(*Meriones unguiculatus*)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

P R E S E N T A

FLORENCIA ADRIANA ESPINOSA VALDEZ

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ

COMITÉ TUTOR: DR. LUIS ARTURO BAIZA GUTMAN
DRA. IVETTE CALDELAS SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



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 esta 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.



Dr. Isidro Ávila Martínez
Director General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día 30 de enero del 2012, se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS (BIOLOGÍA EXPERIMENTAL)** del (la) alumno (a) **ESPINOSA VALDEZ FLORENCIA ADRIANA** con número de cuenta 97238357 con la tesis titulada "El efecto de la supresión de prolactina en la conducta paterna del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)", realizada bajo la dirección del (la) **DRA. JUANA ALBA LUIS DÍAZ:**

Presidente: DR. ROBERTO DOMÍNGUEZ CASALÁ
Vocal: DR. LUIS ARTURO BAIZA GUTMAN
Secretario: DRA. MARÍA ESTHER CRUZ BELTRÁN
Suplente: DRA. MARÍA ELENA AYALA ESCOBAR
Suplente: DRA. ALICIA ELIZABETH HERNÁNDEZ ECHEAGARAY

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria, D.F., a 3 de febrero de 2012.

DRA. MARÍA DEL CORO ARIZMENDI ARRIAGA
COORDINADORA DEL PROGRAMA

c.c.p. Expediente del (la) interesado (a)

Agradecimientos

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM la oportunidad para fortalecer mi formación profesional a través de mi estancia en la Maestría en Ciencias Biológicas (Orientación Biología Experimental).

Al CONACyT por otorgarme la beca que me permitió dedicarme de tiempo completo a la realización de mis estudios de posgrado, CVU 292724.

Esta investigación fue financiada por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación E Innovación Tecnológica (IN223610) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A mi tutora principal Dra. Juana Alba Luis Díaz.

A mi Comité Tutorial:

Doctor Luis Arturo Baiza Gutman

Doctora Ivette Caldelas Sánchez

A los miembros de mi jurado:

Dr. Roberto Domínguez Casalá

Dra. María Esther Beltrán Cruz

Dra. María Elena Ayala Escobar

Dra. Alicia Elizabeth Hernández Echeagaray

Dedicatorias

A la Dra. Juana Alba Luis Díaz por su inigualable guía, disposición y conocimientos vertidos en la realización de esta tesis.

Al Dr. Roberto Domínguez Casalá por su increíble paciencia, dedicación y guía a través de mi trayectoria en el posgrado, por ser eterna fuente de inspiración, por tanto apoyo, por creer en mí. Gracias por TODO.

A las Dras. María Esther Beltrán Cruz y María Elena Ayala Escobar por su guía, enseñanzas, inagotable paciencia e insuperable apoyo durante este camino.

A la Dra. Alicia Elizabeth Hernández Echeagaray por sus observaciones, en la mejora de este trabajo.

Quiero agradecer a una mujer excepcional que me ha acompañado y cobijado durante este trayecto; a la Dra. Juana Monroy Moreno por su insuperable apoyo, gracias maestra.

Al Dr. Eliezer Erosa Rosado y Mtro. Gerardo Reyes, por su guía en el análisis estadístico de este trabajo.

Al Maestro Agustín Carmona y a la bióloga Cynthia Cadena, por su enseñanza de las técnicas y metodologías que me permitieron realizar la parte experimental de este trabajo.

A mi familia, por estar siempre al pendiente en este trayecto.

A mis hermanos, por su apoyo constante, cariño y comprensión.

A mis compañeros y amigos del laboratorio (y futuros biólogos): Sonia Piña y Víctor Adrián Gallardo, gracias por todo su apoyo y sobre todo por los momentos de inigualable amistad.

Quiero hacer un homenaje tatuado con fuego en el corazón a aquél que compartió un trozo intensamente vivo de su vida y de su precioso paso por la mía.

Es un homenaje sin palabras a sus palabras, a las notas de su voz, a la luz de su mirada, a la expresión de su rostro al decir te amo, al enojarse, al llorar, al hablar de cosas simples, al decir de las más trascendentes, al ritmo de sus pasos, a la chispa de su buen humor, al humo de su genio, al color de sus ropajes, al estilo de sus movimientos, a sus ocurrencias únicas, a lo extraño de sus gustos, a lo familiar compartido, a sus abrazos sin final, a sus besos con toda entrega, a sus regaños, a sus huidas, a su permanencia, a su resistencia, a su manera de luchar, de creer y de crear. Al ser irrepetible por quien conocí, viví y experimenté lo que sólo él pudo haberme enseñado. Maestro total de mi paso por la tierra, héroe de mi vida. Por él que fui un día rescatada, salvada, arropada, aleccionada y amada; por quien crecí, me transforme, me exorcizo, renací y volví a morir. Ser sin cuya presencia, la mía no tendría pies ni cabeza, sentido o dirección, porque como un ángel terrestre te apareciste en mí andar y me ofreció su existencia.

No importa el tiempo, no importa el espacio, tu ser insustituible como recompensa del destino para ver esa manifestación sin igual del amor. Por aquél en cuya presencia me recree una y otra vez.

Aquél cuya huella digital ha quedado grabada en el ADN de mi alma y en tinta en mi piel; al amor de mi vida: Dr. Ezequiel Hernández Pérez.

ÍNDICE GENERAL

1. Resumen.....	1
2. Abstract.....	3
3. Introducción.....	4
4. Especies de vertebrados que presentan conducta paterna.....	11
5. Conducta paterna.....	15
5.1. Bases neurales de la conducta paterna.....	18
5.2. Bases hormonales de la conducta paterna.....	19
5.2.1. Prolactina.....	26
5.2.2. Biosíntesis de la prolactina.....	29
6. Dopamina: síntesis, almacenamiento y liberación.....	31
6.1. Dopamina: recaptura.....	32
6.2. Dopamina: metabolismo.....	32
6.3. Circuitos dopaminérgicos.....	33
6.3.1. Sistema nigroestriado.....	34
6.3.2. Sistema mesolímbico-mesocortical.....	34
6.3.3. Sistema tuberohipofisario.....	34
7. Receptores dopaminérgicos	
7.1. Clasificación de los receptores dopaminérgico.....	35
7.2. Localización de los receptores dopaminérgicos.....	36

8. Antecedentes.....	39
9. Planteamiento del problema.....	42
10. Justificación.....	42
11. Hipótesis.....	43
12. Objetivo General.....	43
12.1. Objetivos Particulares.....	43
13. Material y métodos.....	44
14. Registro de la conducta paterna.....	46
14.1. Cuantificación de la prolactina.....	46
14.1.2. Análisis Estadístico.....	47
15. Resultados.....	47
16. Discusión.....	57
17. Conclusiones.....	59
18. Referencias.....	60
19. Anexo.....	73

1. Resumen

En los algunos roedores machos que presentan cuidados paternos ocurren cambios hormonales, que no han sido observados en los machos con cuidados unipaternos. Estos cambios involucran a hormonas como la prolactina, la testosterona y progesterona. En el gerbo de Mongolia las concentraciones de prolactina en plasma aumentan cuando el macho proporciona cuidados a sus crías, esto hace suponer que esta hormona puede estar involucrada en la regulación de la conducta paterna de este roedor. En el presente estudio se analizó el efecto de la supresión de la prolactina en la conducta paterna del gerbo de Mongolia. La secreción de esta hormona fue bloqueada con dos agonistas dopaminérgicos bromocriptina y cabergolina. Para establecer el efecto de la supresión de prolactina en la conducta paterna de este mamífero se realizaron 3 experimentos, en los que se utilizaron 54 machos 54 hembras, sin experiencia sexual, con una edad de 150 a 200 días, los cuales fueron apareados aleatoriamente por pareja. En el primer experimento a 10 gerbos machos se les administró bromocriptina (7.5 mk/kg) disuelta en aceite de sésamo y a otros 10 machos sólo el vehículo, en los días 3 y 4 siguientes al nacimiento de sus hijos. Las observaciones de la conducta paterna se realizaron a las 4 horas siguientes a la administración de la droga. En el segundo experimento a 8 machos se les administró cabergolina (0.25 mg/kg), disuelta en solución fisiológica, entre los días 1 y 2 del postparto. A otros 8 machos en la misma condición se administró el vehículo. En este experimento se realizaron observaciones de la conducta paterna entre las 24 y 72 horas siguientes a la administración del fármaco. En el experimento 3, a 9 machos se les colocó un implante subcutáneo *Alzet micro-osmotic pump* 1002, en la región dorsal, entre los días 4 a 6 del postparto. Los implantes liberaron 0.45 mg/día de bromocriptina, con una tasa de liberación de 0.018 mg/h, durante un periodo de 14 días. A 9 machos del grupo control se les colocó un implante con el vehículo. La administración de bromocriptina y cabergolina en dosis única no disminuyó significativamente ninguna de las actividades paternas del gerbo de Mongolia ($P > 0.05$). Asimismo, la administración de cabergolina sostenida tampoco afectó ($P > 0.05$) las principales actividades

paternas, a pesar de que la administración de estos agonistas dopaminérgicos disminuyó significativamente ($P < 0.05$) la concentración plasmática de prolactina. Estos resultados sugieren que la prolactina hipofisaria no participa en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia, aunque no se descarta que la prolactina proveniente de otras fuentes pueda estar implicada en la regulación de esta conducta.

2. Abstract

In some male rodents exhibit parental care hormonal changes occur that have not been observed in males with unipaternal care. These changes mainly involve hormones such as prolactin, testosterone and progesterone. In the Mongolian gerbil plasma prolactin concentrations increase when the male provides care to his young, so it is believed that this hormone may be involved in the regulation of paternal behavior of this rodent. In the present study was analyzed the effect of suppression of prolactin in parental behavior in the Mongolian gerbil. The secretion of this hormone was suppressed with two dopamine agonists, bromocriptine and cabergoline. To determine the effect of the suppression of prolactin in the paternal behavior of this mammal, it were performed 3 experiments, which were used 54 males and 54 females, sexually inexperienced, with age from 150 a 200 days. These animals were randomly paired couples. In the first experiment 10 males were administered subcutaneously bromocriptine (7.5 mg/kg), dissolved in sesame oil, other 10 males were given only the vehicle, at 4 days after the birth of their pups. The observations of the paternal behavior were realized at 4 following the administration of the drug. In the second experiment 8 males were given orally cabergoline (0.25 mg/kg), between 1 and 2 days postpartum, 8 males in the same condition, were given the vehicle. In this experiment the observations of paternal behavior were realized between 72 after 24 h following the administration of this dopamine agonist. In the third experiment, 9 males were placed subcutaneous (Alzet osmotic pump 1002, in the dorsal region, between the 4 to 6 days postpartum. The implants liberated 0.45 mg/day of bromocriptine, with a rate of liberation of 0.018 mg/h, during 14 days. 9 males in the control grupo placed an implant with the vehicle. The administration of bromocriptine and cabergoline a single dose did not decrease significantly ($P>0.05$) any of the activities of the Mongolian gerbil fathers. Likewise, the sustained administration of cabergoline did not affect ($P> 0.05$) the paternal behavior of this rodent, although the administration of these dopamine agonists decreased significantly plasma prolactin ($P<0.05$). These results suggest that pituitary prolactin is not involved in the regulation of paternal behavior in the Mongolian gerbil; although it is possible that prolactin from other sources may be involved in regulating this behavior.

3. Introducción

En muchas especies de mamíferos (incluyendo a los humanos) las tareas del cuidado de las crías, excepto la lactancia, son compartidas por el padre y la madre. Aunque se ha descrito la fisiología de la conducta materna, poco se conoce acerca de los cambios hormonales o mecanismos neurobiológicos que hacen posible el despliegue de la conducta paterna. Se ha observado que en los mamíferos los cuidados paternos son poco comunes debido a sus estrategias reproductivas. Mientras que las hembras han desarrollado estructuras morfológicas, conductas y rutas metabólicas, que las adecuaron para alimentar y cuidar a su progenie (Maier, 2001). El desarrollo embrionario que se efectúa dentro del cuerpo materno, aunado a la dependencia alimenticia de los hijos de la leche materna, determinan que la presencia del padre no sea necesaria para la supervivencia de los hijos. Estos factores contribuyen a la deserción del macho de la pareja después del apareamiento. Sin embargo, en un 5% de los mamíferos, el macho permanece con la hembra después de aparearse y participa en el cuidado de las crías (Kleiman y Malcolm, 1981; Elwood, 1983). Entre estos mamíferos se encuentran varias especies de primates, carnívoros, perisodáctilos, artiodáctilos, quirópteros, lagomorfos y roedores (Elwood, 1983).

El estudio de las variaciones endocrinas que se presentan en los machos que despliegan conducta paterna muestra resultados variados. Existen estudios que se han realizado en especies que van desde peces hasta primates (Schradin y Anzenberger, 1999).

En primates como el mono tamarino cabeza de algodón el padre se encarga también de cargar, proteger y compartir alimentos (Nunes *et al.*, 2001). En especies biparentales como el gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) (Piovanotti y Vieira, 2004), ratón de la pradera (*Microtus ochrogaster*) (Lonstein y De Vries, 1999), hámster siberiano (*Phodopus sungorus*) (Wynne-Edwards y Lisk, 1989) y ratón californiano (*Peromyscus californicus*) (Gubernick *et al.*, 1993) son socialmente monógamas, y ambos padres presentan cuidados parentales. Sin

embargo el cuidado paterno que se observa en peces, anfibios y aves, se describe a los padres sólo como vigilantes de la descendencia (Schradin y Anzenberger, 1999).

4. Especies de vertebrados que presentan conducta paterna

En dos especies de peces con cuidado paterno exclusivo, existe una relación causal entre la concentración de prolactina y el cuidado paterno. En la mojarra norteamericana de agallas azules (*Lepomis macrochirus*), los machos construyen nidos en sus colonias. Las hembras visitan los nidos para desovar yéndose después y dejando solos a los machos con sus crías. La conducta paterna que muestran los machos de las mojarras incluye dar ventilación a los huevos y protegerlos de las larvas y depredadores hasta que las crías salen del nido (Kindler *et al.*, 1991).

En un experimento realizado por Kindler *et al.* (1991) machos de mojarras azules fueron capturados en campo después de que el desove se había producido. Algunos machos fueron implantados con pellets de bromocriptina y otros con pellets placebo, y un tercer grupo fue solo manipulado. Cada pez fue liberado nuevamente en su territorio menos de 2 minutos después de que fue capturado.

Los machos tratados con bromocriptina mostraron un decremento total hacia un modelo de depredador en comparación con ambos grupos controles. En contraste, éstos controles mostraron más nado en forma de anillos, un típico patrón conductual de los machos en anidación que indican nidos vacíos.

Esto también redujo el tiempo disponible para la ventilación de los huevos, y más del 75% de los huevos cuyos machos fueron tratados con bromocriptina fueron infectados con hongos, mientras que menos del 25% de los huevos de los machos control fueron infectados. Por lo tanto la inhibición de la secreción endógena de prolactina, redujo no solo de manera significativa el cuidado paternal, sino que también redujo el éxito reproductivo de estos machos (Kindler *et al.*, 1991).

El mismo patrón de comportamiento ha sido descrito para el pez espinoso de tres espinas (*Gasterosteus aculeatus*). Como sucede con las mojarras de agallas azules, el macho del espinoso construye nido en los cuales las hembras desovan. Cuando el macho del espinoso está anidando, pero aún no tiene crías su velocidad de nado es baja con el fin de oxigenar el nido, preparándolo para recibir a sus huevos fertilizados (De Ruiter *et al.*, 1986).

En el pez monógamo disco azul (*Symphysodon aequifasciata*), la inyección de prolactina en ambos sexos no solo incrementan la tasa de ventilación del nido, sino que también produce un aumento de la producción de moco celular. Estas células de la epidermis las producen para ser utilizado como alimento para las crías, lo que indica que la conducta parental depende la concentración de prolactina (Blüm y Fiedler, 1965, 1974).

Muchas especies de aves son socialmente monógamas, y ambos miembros de la pareja exhiben cuidado parental. En las aves el cuidado paterno puede ser dividido en dos fases: 1) fase de incubación y 2) fase de post incubación (crianza y alimentación de los polluelos). En el cuadro uno se muestran estudios resumidos en los cuales se ha examinado la relación entre la concentración de prolactina y el cuidado paterno en diferentes especies de aves (Buntin, 1996)

Cuadro 1. Especies de aves que muestran una relacion entre la prolactina y el comportamiento paterno.

Especie de ave	Fase de incubación		Fase de crianza	
	♂	♀	♂	♀
Sphenisciformes <i>Aptenodytes patagonicus</i> (Pingüino emperador)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Eudyptes chrysolophus</i> (pingüino de macarrones)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Pygoscelis papua</i> (Pingüino de Papúa)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
Procellariiformes <i>Diomedea exulans</i> (Albatros vagabundo)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en las hembras.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>D. chrystoma</i> (albatro cabeza gris)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>D. melanophris</i> (albatros de ceja negra)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.

Especie de ave	Fase de incubación		Fase de crianza	
	♂	♀	♂	♀
Pelecaniformes <i>Sula capensis</i> (Alcatraz de cabo)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
Anseriformes <i>Cygnus atratus</i> (cisne negro)	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en las hembras.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
Pelecaniformes <i>Sula capensis</i> (Alcatraz de cabo)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Anser indicus</i> (Gancho de barras)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
Falconiformes <i>Parabuteo unicinctus</i> (Halcón de Harris)	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en las hembras.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina disminuye inmediatamente después de la eclosión.	La concentración de prolactina disminuye inmediatamente después de la eclosión.
Charadriiformes <i>Actitis macularia</i> (Manchado Sandpiper)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en los machos.	La concentración de prolactina disminuye inmediatamente después de la eclosión.	La concentración de prolactina disminuye inmediatamente después de la eclosión.

Especie de ave	Fase de incubación		Fase de crianza	
	♂	♀	♂	♀
<i>Calidris pusilla</i> (Pusilla Sandpiper)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Phalaropus tricolor</i> La gaviota o (falaropo de Wilson)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en los machos.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	No hay un aumento en la concentración de prolactina, no existe ningún cuidado materno.
<i>P. lobatus</i> (Falaropo de cuello rojo)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en los machos.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	No hay un aumento en la concentración de prolactina, no existe ningún cuidado materno.
Columbiformes <i>Streptopelia risoria</i> paloma (doméstica)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
Psittaciformes <i>Nymphicus hollandicus</i> (cacatúa ninfa o carolina)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
Passeriformes <i>Ficedula hypoleuca</i> (papamoscas cerrojillo)	Los machos de esta especie no incuban.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en los machos.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en las hembras.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.

Especie de ave	Fase de incubación		Fase de crianza	
	♂	♀	♂	♀
<i>Junco hyemalis</i> (junco ojioscuro)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en las hembras.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Lonchura striata</i> (gorrión capuchino del Japón)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Serinus canarius</i> (canario común)	Lo machos de esta especie no incuban.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Zonotrichia leucophrys</i> (gorrión corona blanca)	Lo machos de esta especie no incuban.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>Melospiza melodía</i> (gorrión melódico)	Lo machos de esta especie no incuban.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en los machos.
<i>Sturnus vulgaris</i> (estornino pinto)	Lo machos de esta especie no siempre participan en la incubación, pero cuando lo hacen se registra una elevación en la concentración de prolactina.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.

Especie de ave	Fase de incubación		Fase de crianza	
	♂	♀	♂	♀
<i>Aphelocoma ultramarina</i> (Jay mexicano)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.
<i>A. coerulescens</i> (pepitero gris)	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.	La concentración de prolactina se encuentra más elevada que en las hembras.	La concentración de prolactina se encuentra elevada.

En términos generales, en los machos de las aves, la concentración de prolactina se incrementa durante la incubación, ya sea durante la crianza o disminuyendo gradualmente después de la eclosión, esto sugiere que la prolactina es factor importante en el cuidado paterno en las aves. El hecho de que el mismo patrón endocrino haya sido encontrado en la conducta materna de las aves, es una evidencia más del importante papel de la prolactina en el comportamiento del cuidado de estos vertebrados. Otro fuerte indicio de la función de la prolactina proviene de dos estudios de especies que tienen ayudantes en el nido. Los ayudantes son individuos no reproductivos que participan en la crianza de los polluelos (Buntin, 1996).

En los halcones de Harris (*Parabuteo unicinctus*) y en los arrendajos de los matorrales de Florida (*Garrulus glandarius*) cuando existen polluelos recién eclosionado en el nido, los ayudantes también muestran niveles elevados de prolactina. En el pájaro de Wilson (*Cicinnurus respublica*) y el faloropo de cuello rojo (*Phalaropus lobatus*) los machos realizan toda la incubación y el cuidado de las crías, mostrando un aumento en la concentración de prolactina, durante este período mientras que las hembras no (Buntin, 1996).

Una relación causal entre la prolactina y el cuidado parental ha sido demostrada en la paloma de anillo (*Streptopelia risoria*). Cuando a ambos padres de esta especie se les aplicó inyecciones de prolactina durante 7 días mostraron más cuidado parental hacia polluelos ajenos que los controles, que recibieron solución salina (Buntin, 1996).

En las palomas de anillo, la ocurrencia del cuidado paternal no sólo depende de la prolactina, sino también la producción de la llamada leche de buche, utilizada para alimentar a las crías. Esto es una analogía entre la leche de los mamíferos y de como la regulación endocrina de forma endógena controla la producción de alimento para las crías de estas especies (Buntin, 1996).

Aún cuando en el área existen evidencias de la relación entre la prolactina y la conducta paterna, esta relación no es simple. Por ejemplo, en las diferencias de sexo en la incubación (tiempo que los padres pasan empollando a los huevos), no se ha demostrado una correlación entre las diferencias de sexo y las concentraciones de prolactina (Cuadro 1). En la poligamia facultativa (por ejemplo los estornios) los machos no incuban cuando se aparean con varias hembras, pero cuando se acoplan a una se vuelven monógamos. Sin embargo, los machos polígamos presentan concentraciones de prolactina elevadas similares a la de los machos monógamos (Buntin, 1996). No existe una explicación simple del porqué se eleva la concentración de prolactina en los tordos (*Turdus philomelos*) en reproducción, sin embargo existe la teoría de que este aumento es dado por el ciclo circaanual de excreción de prolactina que aumenta las concentraciones de esta hormona conforme se acerca la temporada de cría y que se ha observado en varias especies de aves (Buntin, 1996).

Solo entre el 3 y el 5% de las especies de mamíferos son socialmente monógamas, y no todas las especies monógamas exhiben conducta paterna, es por esta razón que existen solo unos cuantos estudios de la endocrinología de la conducta paterna en este gremio que confirman el patrón encontrado en estos vertebrados (Schradin y Anzenberger, 1999).

En la literatura sobre el comportamiento paternal en los roedores se incluyen informes de muchas especies, sin embargo, el comportamiento paterno parece ser más frecuente entre los múridos y los histricomorfos, que en los sciuridos (Schradin y Anzenberger, 1999).

Muchos de los reportes acerca de la conducta paterna se basan en un pequeño número de animales observados en condiciones especiales, y de los estudios sistemáticos que se han llevado a cabo, la característica más sobresaliente es su inestabilidad. La incidencia varía con las limitaciones del observador, el genotipo, la experiencia, las condiciones sociales durante la observación y las características del estímulo (Martínez, 2009).

Esta variabilidad intraespecífica hace que la aplicación del método comparativo en la comprensión de la evolución de la conducta paterna sea difícil, pero proporciona una clave en la adaptación de los roedores a diversos hábitats. A pesar de las diferencias entre especies la evolución del comportamiento paterno de los roedores parece implicar cambios en los límites y las condiciones de los patrones básicos en la ocurrencia de la conducta paterna (Dewsbury y Hasrtung, 1979).

En el orden rodentia se describe la conducta paterna en seis especies pertenecientes a la familia Muridae entre la cuales se encuentran; *Microtus californicus*, *M. ochrogaster*, *M. californicus*, *M. montanus*, *maniculatus* *Peromyscus*, y *P. leucopus* (McCarthy, 1977; Dewsbury y Hasrtung, 1979).

En el ratón de California (*Peromyscus californicus*) los machos muestran el mismo cuidado parental hacia sus cría que la hembra, con la obvia excepción de la lactancia. Los padres construyen nidos, transportan a las crías, las acicalan y pasan periodos prolongados abrigándolas en el nido en un intenso contacto físico con ellas (cuidando a sus crías). Los padres tienen concentraciones de prolactina en plasma significativamente más altas que los que no son. En condiciones experimentales, los padres muestran una conducta de recuperación hacia crías extrañas contraria de los que no lo son quienes a veces atacan y canibalizan a la

cría. Las concentraciones de prolactina de los padres son similares a las concentraciones de sus parejas (Gubernick y Kurz, 1993).

El macho del ratón de los volcanes (*Neotomodon a. alstoni*) en cautiverio proporciona a sus crías todos los cuidados otorgados por la hembra, excepto el amamantamiento. La conducta paterna es exhibida desde el nacimiento de las crías hasta el destete, y los machos invierten más tiempo en el abrigo de las crías. El acicalamiento y el olfateo que las hembras proporcionan a sus crías es menor al que brindan los machos (Luis *et al.*, 2000).

Algunos carnívoros como los lobos (*Canis lupus*), muestran un sistema de crianza comunal. En los lobos, no solo es la madre (hembra alfa) quien se encarga del cuidado de los lobeznos, sino también otras hembras, quienes experimentan una seudopreñez con concentraciones de prolactina elevadas. Todos los machos, incluyendo al padre (macho alfa), participan en el cuidado (regurgitación del alimento, acicalamiento, actividades de juego y defensa de las crías). El parto seguido del cuidado paterno ocurre en la primavera, coincidiendo con un pico estacional de prolactina para ambos sexos. En los lobos, tanto en padres como en cuidadores las concentraciones de prolactina se elevan durante el período de cuidado infantil (Jöchle, 1997).

Dentro del grupo de los primates, en un grupo de simios del Nuevo Mundo pertenecientes a la familia Callitrichidae, se encuentra documentado su extensivo cuidado paterno. La especie *Saguinus oedipus* y *Callithrix jacchus*, viven en grupos familiares con una pareja reproductora y la descendencia de nacimientos sucesivos, lo cual ayuda al cuidado posterior de las crías. El padre lleva a sus recién nacidos en la espalda (esta especie generalmente tiene gemelos) y comparte los alimentos con ellos (Schradin y Anzenberger, 1999).

La endocrinología de la paternidad ha sido estudiada en dos especies de Callitricidos. En el mono tití común (*Callithrix jacchus*), las concentraciones plasmáticas de prolactina son más altas en los padres (Ziegler *et al.*, 1996). Lo mismo ocurre en el mono tamarino cabeza de algodón (*Saguinus oedipus*) y

además esta concentración comienza a incrementarse dos semanas después del nacimiento de las crías alcanzando su pico máximo dentro de este periodo, indicando que el incremento en la concentración de la prolactina en este primate, no es causada por el estímulo de las crías (Ziegler *et al.*, 1996).

Un alto grado de cuidado paternal se produce en un especie de primate, pero hasta la fecha no se han realizado estudios de tipo neuroendocrino, debido a que existe un debate entre las posturas antropológicas que definen a la conducta paterna como parte del aprendizaje cultural y las teorías neurobiológicas que apoyan la tesis que señala a la conducta paterna como una característica biológica del homo sapiens (Lamb *et al.*, 1985).

Se ha sugerido que la prolactina puede desempeñar un papel en la regulación de la conducta paterna en el macho humano, aunque son escasos los trabajos enfocados a contestar esta interrogante. Aunque en la actualidad se conoce y se hipotetiza acerca de la relación entre las hormonas esteroides (estradiol, testosterona y cortisol) y las peptídicas (oxitocina, vasopresina y prolactina) y la forma en que éstas regulan la expresión de la conducta paterna en los mamíferos aun es un campo de investigación emergente, debido a que los datos disponibles ponen énfasis en modelos animales de reciente aparición, incluyendo a primates no humanos y el hombre (Wynne-Edwards, 2001).

5. Conducta paterna

La conducta paterna hace referencia a las actividades que el macho realiza en beneficio directo e indirecto de sus crías, antes y después de su nacimiento (Clutton-Brock, 1991). Por ejemplo, el macho de algunos roedores exhibe todos los componentes de la conducta materna, excepto el amamantamiento (Cincirelo y Wolf, 1990). En estos mamíferos las conductas paternas se clasifican en directas e indirectas; en las primeras se encuentran aquellas actividades que tienen un efecto inmediato sobre las crías como el abrigo, la recuperación, el acicalamiento, olfateo y la socialización. En las indirectas se incluyen las actividades que no implican interacciones padre-hijo, como la provisión de alimento, la construcción y

mantenimiento del nido, así como la defensa y vigilancia de éste (Cuadro 2). Estas actividades del macho benefician a la hembra, reduciendo su gasto energético e incrementando su oportunidad de sobrevivir (Kleiman y Malcolm, 1981; Gubernick y Teferi, 2000).

Los padres presentan una variedad de conductas que promueven la supervivencia y el desarrollo de las crías y que incluyen entre otras: asistencia en el momento del nacimiento, recuperación de las crías y termorregulación (Brown, *et al.*, 1995; Jones y Wynne-Edwards, 2000). Además, la conducta del padre parece ser importante para el desarrollo del reconocimiento de objetos novedosos (Bredy *et al.*, 2004), el crecimiento físico (Wang y Novak, 1992) y el desarrollo de interacciones sociales (Vieira y Brown, 2003).

En condiciones climáticas adversas, cuando las hembras lactantes son mantenidas en ambientes fríos y deben salir en busca de comida, el papel del padre es fundamental para la supervivencia de las crías (Wynne-Edwards y Lisk, 1989; Wright y Brown, 2002). Por el contrario, cuándo las condiciones de temperatura y disponibilidad de alimento son apropiadas, los datos sobre el papel del macho en la supervivencia de las crías no son tan claros e incluso pueden llegar a ser contradictorios. Algunos estudios, no encuentran cambios significativos en el crecimiento físico como efecto de la presencia del padre (Gubernick *et al.*, 1993; Vieira y Brown, 2003) e incluso sugieren como más relevante la experiencia parental previa (Piovanotti y Vieira, 2004). Además de este rol directo en el desarrollo de las crías el padre puede también ejercer una acción indirecta al modular la conducta materna: la participación del macho en el cuidado de las crías le permite a la hembra retirarse del nido para consumir agua y alimento y disminuir la hipertermia resultante del contacto físico con la camada, lo que proporciona a la madre mejores condiciones para la crianza (Walton y Wynne-Edwards, 1997; Wynne-Edwards, 1998). Estudios con especies biparentales, han mostrado que crías bajo el cuidado de ambos padres son acicaladas y lamidas en mayor proporción que crías de camadas bajo el cuidado exclusivo de la madre, lo que promueve el desarrollo cognitivo de las crías y más específicamente, su habilidad

para reconocer objetos novedosos y el desarrollo de su sistema neuroendocrino (Bester-Meredith *et al.*, 1999; Bester-Meredith y Marler, 2001).

Cuadro 2. Principales conductas paternas observadas en algunas especies del orden Rodentia.

Actividad	Descripción
Abrigo	Apoyado en sus cuatro patas, curva la región dorsal para mantener a las crías bajo su cuerpo.
Acicalamiento	Con las patas delanteras sostiene a la cría, mientras la lame, principalmente la región perianal y la cabeza.
Olfateo	Acerca la nariz a la cría hasta hacer contacto con esta, mientras mueve rítmicamente las vibrisas.
Mantenimiento del nido	Al salir del nido con las patas traseras levanta el material de nidación y cubre a las crías.
Provisión de alimento	Cuando las crías empiezan a consumir alimento sólido, el macho rompe con los dientes los pellets y se los proporciona a sus hijos.

En algunos roedores de familia de los múridos la presencia de cuidados paternos está asociada al sistema de apareamiento de monogamia social la cual está asociada al cuidado biparental y organización social, por lo que los cuidados paternos son más comunes en los roedores monógamos que en los promiscuos (Kleiman y Malcom, 1981).

Según Elwood (1983), la conducta paterna en los roedores se originó de la permanencia en pareja: al quedarse el macho con la hembra después del apareamiento, las presiones de selección lo llevaron a proporcionar cuidados a sus crías, aumentando con esto la sobrevivencia de su descendencia y su

adecuación biológica. La presencia de cuidados paternos sería una estrategia secundaria en la evolución de los roedores y en general de los mamíferos.

No obstante que en varias especies de roedores se ha observado la presencia de cuidados paternos, se desconocen los factores que intervienen en el inicio y mantenimiento de esta conducta, aunque se señala que el apareamiento, la cohabitación con la hembra preñada y la presencia de las crías pueden constituir estímulos capaces de activar los cambios neuroendocrinos esenciales en la exhibición de la conducta paterna (Elwood, 1983).

5.1. Bases neurales de la conducta paterna

Los efectos de lesión realizados en el ratón de la pradera (*Microtus ochrogaster*) señalan que el área preóptica media, la amígdala, el septo lateral y la base del núcleo de la estría terminal, son las áreas cerebrales que intervienen en la regulación nerviosa de la conducta materna, y también desempeñan un papel importante en la regulación neural de la conducta paterna y otras conductas filiativas (Rosenblatt, 1992).

Cuando a machos de la rata de laboratorio (*Rattus norvegicus*) se les colocan implantes de estrógenos en el área preóptica media, muestran comportamiento paterno, aunque estos roedores no exhiben cuidados paternos de manera natural (Rosenblatt y Ceus, 1998). En el ratón de California (*Peromyscus californicus*) las lesiones en el área preóptica media, resultan en el aumento de la latencia de inicio de la conducta paterna. Estas lesiones también afectan la conducta de olfateo y acicalamiento (Lee y Brown, 2007). En otro estudio con este roedor, se observó que cuando un macho es expuesto a los estímulos de una cría ajena de la especie, la actividad del gen c-fos se incrementa en el área preóptica media (Jong *et al.*, 2009)

El área preóptica media es un núcleo sexualmente dimórfico, y se ha observado que en la rata de laboratorio, es más grande en los machos que en las hembras (Gorski, 1978). Sin embargo, en los machos de las especies monógamas del género *Microtus*, que presentan cuidados paternos, el tamaño de este núcleo

es similar al de la hembra y menor al de los machos de las especies polígamas y unipaternas (Shapiro *et al.*, 1991).

En el ratón de California, una especie biparental con una alta incidencia de agresión y conducta territorial, el incremento en los comportamientos paternos de recuperar y agarrar a las crías resultan en un incremento en la agresión territorial cuando las crías maduran (Frazier *et al.*, 2006) y en un incremento en la expresión de vasopresina (VP) en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) (Bester-Meredith y Marler, 2003). Estos cambios en los comportamientos paternos aparentemente pueden ser transmitidos a la siguiente generación, un efecto intergeneracional similar al observado en crías de madres que lamen y acicalan a sus crías en mayor proporción (Meaney, 2001). Ratones expuestos a pocos episodios de recuperación por parte del padre exhiben un menor comportamiento de recuperación de los cachorros cuando están criando sus propias camadas (Bester-Meredith y Marler, 2003).

5.2. Bases hormonales de la conducta paterna

Durante muchos años los estudios sobre la conducta parental han estado enfocados principalmente al estudio de los factores hormonales, ambientales y de experiencia que regulan la conducta materna, y muy poco a los factores neuroendocrinos que regulan la conducta paterna. La conducta paterna parece ser iniciada y mantenida por factores distintos a los que inician y mantienen la conducta materna. Mientras que la conducta materna es influida por claves emitidas por las crías que activan una serie de neurotransmisores y hormonas que interactúan entre sí, incluyendo entre otros prolactina, estradiol, progesterona, testosterona, oxitocina, vasopresina y dopamina (Swain *et al.*, 2007), la conducta paterna parece estar regulada por múltiples factores, incluyendo entre otros la estimulación por parte de la hembra durante el apareamiento, la cohabitación con una compañera preñada y estímulos emitidos por las crías (Brown *et al.*, 1995).

Algunos autores sugieren que la conducta parental del macho y de la hembra involucra mecanismos neuroendocrinos similares (Wynne-Edwards, 2001)

sin embargo, las evidencias no son totalmente concluyente. Una de las hormonas involucradas en la conducta materna mejor estudiadas es la prolactina. En hembras de mamíferos, hacia el final del periodo de gestación hay un incremento en la concentración de prolactina plasmática, momento crucial en la producción de leche y en la reducción de la latencia en el inicio de la conducta maternal (Bridges y Ronsheim, 1990). Los machos roedores muestran generalmente una disminución en los niveles de testosterona, un mecanismo que podría ser el responsable de la disminución en la conducta infanticida del macho (Brown *et al.*, 1995), y un aumento en las concentraciones de prolactina después del parto, aumento asociado al incremento en la conducta paterna (Schradin, 2007).

El aumento en las concentraciones de prolactina durante y después del parto ocurre en un gran número de mamíferos incluyendo primates del nuevo mundo (*Callicebus cupreus*, *Callithrix jacchus*, *Callimico goeldii* y *Saguinus oedipus*) (Ziegler *et al.*, 1996; Mota y Sousa, 2000; Ziegler *et al.*, 2000; Schradin *et al.*, 2003) y roedores como gerbos de Mongolia (Brown *et al.*, 1995) y el ratón de California (Gubernick *et al.*, 1993). En primates los niveles de prolactina están claramente asociados con la experiencia del padre: a mayor número de nacimientos, mayores niveles de prolactina (Ziegler *et al.*, 2004).

En humanos, los hombres que por primera vez son padres exhiben un incremento en los niveles de prolactina durante las últimas semanas de embarazo de su pareja y en respuesta al llanto de bebés y una corta disminución en los mismos cuando son sometidos a estímulos infantiles, disminución que desaparece en padres experimentados y en padres que informan sentirse preocupados por el llanto del bebé y manifiestan interés en calmarlos (Storey *et al.*, 2000; Fleming *et al.*, 2002; Delahunty *et al.*, 2007). No obstante, estudios recientes con hámster biparentales (*Phodopus campbelli*) y en el Tití común (*Callithrix jacchus*), parecen apuntar en otra dirección: inyecciones de agonistas dopaminérgicos que reducen las concentraciones de prolactina en la periferia no alteran la conducta paterna (Brooks *et al.*, 2005; Almond *et al.*, 2006).

Algunos estudios con humanos muestran la participación de estradiol en la regulación de la conducta paterna: las concentraciones de estradiol en hombres que pronto serán padres son mayores que en sujetos control y en padres primíparos aumentan después del nacimiento (Storey *et al.*, 2000; Berg y Wynne-Edwards, 2001;). Sin embargo, esta relación reportada en humanos no ha sido confirmada en otras especies biparentales e incluso se han publicado datos contradictorios. La castración en el ratón de California y en el ratón de la pradera, reduce su conducta paterna como efecto de la disminución en las concentraciones de testosterona (Wang y De Vries, 1993; Trainor y Marler, 2001), pero dicha alteración parece estar mediada por la aromatización de testosterona en estradiol (Trainor y Marler, 2002).

Por el contrario, hámsteres biparentales que actúan como parteras durante el nacimiento de sus camadas y responden más a las crías que son alejadas del nido, exhiben altas concentraciones periféricas de estradiol las cuales se mantienen estables antes y después del nacimiento de las crías, lo que no ocurre con hámsteres no biparentales (Schum y Wynne-Edwards, 2005). Adicionalmente, aunque haya una reducción en las concentraciones de estradiol (en la periferia o en el sistema nervioso central) como efecto de la castración (Hume y Wynne-Edwards, 2005) o por el uso de inhibidores del proceso de aromatización (Hume y Wynne-Edwards, 2006), no hay alteraciones en la conducta paterna y los padres siguen recuperando con mayor frecuencia a crías que son alejadas experimentalmente del nido, en comparación con hámsters no biparentales (Hume y Wynne-Edwards, 2005).

La testosterona una hormona que regula una gran variedad de eventos fisiológicos y también ha sido implicada en la regulación de la conducta paterna (Monaghan y Glickman, 1992). Estudios que correlacionan la exhibición de la conducta paterna con las concentraciones plasmáticas de la testosterona, reportan que la concentración natural de esta hormona afecta la expresión de este comportamiento (Wynne-Edwards y Reburn 2000); en el gerbo de Mongolia las concentraciones sanguíneas de esta hormona son elevadas en los machos que

cohabitan con su pareja hasta el día veinte de la preñez y descienden significativamente tres días después del nacimiento de sus crías, permaneciendo bajas del día 10 al día 20 de lactancia (Brown *et al.*, 1995).

Gubernick y Nelson (1989) observaron que en el macho del ratón de California que vive con sus crías o con su pareja preñada, presenta concentraciones de testosterona más bajas que machos aislados. En el hámster húngaro se ha señalado que la exhibición de conducta paterna en el periodo de lactancia de las crías, coincide con bajas concentraciones sanguíneas de testosterona; mientras que la concentración se incrementan conforme se aproxima el nacimiento de sus crías, lo cual es consistente con la necesidad de defender y proteger a la hembra preñada (Reburn y Wynne-Edwards, 1999). Después del parto, las concentraciones descienden lo que se relaciona con una reducción en la agresión hacia las crías y la facilitación del despliegue de la conducta paterna (Reburn y Wynne-Edwards, 1999).

En otro estudio los machos del hámster húngaro que siempre recuperan a sus crías durante pruebas de conducta paterna tuvieron concentraciones más bajas de testosterona que los machos que nunca recuperaron a sus crías, y no se observó el descenso en las concentraciones de la hormona ni antes ni después del nacimiento de las crías (Schum y Wynne-Edwards, 2005) lo cual es diferente a lo descrito por Reburn y Wynne-Edwards (1999).

Los primeros estudios de correlación describieron que la exhibición de los cuidados paternos en especies como *Meriones unguiculatus* y *Phodopus campbelli* coincidían con concentraciones bajas de testosterona. En los machos de las aves también se ha observado una disminución en la concentración de testosterona cuando participan en el cuidado de sus hijos (Feder *et al.*, 1997).

Estos resultados llevaron a plantear que en los machos de los roedores con cuidados bipaternos, la testosterona inhibe la conducta paterna, aunque estudios posteriores señalan que la función de la testosterona en la regulación de este comportamiento debía replantearse. En el mono tamarino cabeza de algodón, la

concentración de testosterona en orina se incrementan durante la preñez y permanecen elevados durante el periodo de lactancia, coincidiendo con una alta actividad paterna (Ziegler y Snowdon, 2001).

Trainor (2001), en un estudio realizado en el ratón de California describió que altas concentraciones de testosterona son necesarias para la exhibición de los cuidados paternos. La castración en estos roedores reduce la cantidad de cuidados paternos. Además, la administración de testosterona a machos castrados incrementa las actividades paternas por arriba de lo observado en los machos en los que solo se simuló la castración. A partir de estos resultados se sugiere que en esta especie la testosterona facilita la conducta paterna y no la inhibe, como inicialmente se había planteado.

En otras especies con cuidados paternos los resultados de la castración son variables; en el gerbo de Mongolia la castración produce un incremento en los cuidados paternos (Clark y Galef, 1999); en el macho del ratón de la pradera el efecto de la castración sobre esta conducta ha sido inconsistente, debido a que mientras Wang y De Vries (1994) señalan que la castración ocasiona una disminución de los cuidados paternos, Lonstein y De Vries (1999) observaron que ésta no tienen ningún efecto sobre la conducta paterna. En esta especie se ha descrito que la testosterona actúa postnatalmente para facilitar los cuidados paternos en los machos adultos, debido a que la castración del macho en el día de nacimiento inhibe los cuidados paternos, mientras que los machos castos intactos son espontáneamente paternales (Lonstein, 2002).

En el ratón de California la testosterona no regula de manera directa la conducta paterna, si no a través de su conversión a estradiol, por medio de la aromatasa ya que cuando machos castrados tratados con testosterona más un inhibidor de la aromatasa, muestran menor conducta de abrigo y acicalamiento que machos tratados con el inhibidor más estradiol. El estradiol promueve el inicio de la conducta materna. Estos resultados ofrecen una posible explicación de cómo los mamíferos expresan cuidados paternos mientras las concentraciones de testosterona se encuentran elevadas (Trainor, 2002).

La actividad aromática en MPOA es mayor los machos del ratón de California padres, que en los machos apareados sin crías. La MPOA, es un área del cerebro que se ha sugerido como centro neuronal del control de la conducta paterna en los roedores, por lo que el incremento en la conversión de testosterona a estradiol contribuye con el inicio de la conducta paterna, ya que los machos castos rara vez exhiben cuidados paternos. Este incremento en la actividad de la aromatasa parece estar más asociado con la activación de mecanismos neuronales que promueven la conducta paterna que con la activación de mecanismos inhibitorios (Trainor, 2003).

Contrario a lo que se ha observado en el ratón de California, en el hámster húngaro, el estradiol no participa en la regulación de la conducta paterna; las concentraciones de esta hormona registradas en los machos apareados los días 8, 12, 15 y 17 del periodo de gestación de sus parejas preñadas, no difirieron significativamente de los encontrados en los machos que se mantuvieron en cohabitación con sus crías los días 1, 3, 5 y 12 del periodo de lactancia (Schum y Wynne-Edwards, 2005).

Datos contradictorios también han sido reportados sobre el rol de la progesterona en la conducta paterna, aunque son relativamente pocos los estudios que han abordado este tema. En ratones *knockout* (PRKO) o ratones inyectados con bloqueadores de los receptores de progesterona, presentan una disminución de la conducta infanticida y la agresión hacia los cachorros (Schneider *et al.*, 2003). En un estudio reciente con ratas, el tratamiento con un antagonista de progesterona no modificó la conducta paterna de los machos (Nephew *et al.*, 2008).

Estudios sobre la función que tiene la progesterona en especies biparentales son escasos. Según Schum y Wynne-Edwards (2005) las concentraciones de progesterona en padres del ratón de California son menores a las de los no padres. En hámsters biparentales hay un leve incremento antes del nacimiento lo que no se da en la especie no parental.

Además del posible efecto de esteroides en la conducta paterna, péptidos como la vasopresina y la oxitocina también participan en la regulación de los lazos entre parejas, pueden ser importantes. En el macho del ratón de California las concentraciones de oxitocina se modifican a lo largo del ciclo reproductivo disminuyen antes del parto y permanecen bajos en el período posparto. No hay diferencias en las concentraciones entre especies biparentales y especies no parentales, lo que sugeriría que la oxitocina no es importante para el inicio de la conducta paterna (Gubernick *et al.*, 1995). Algo similar ocurre en ratones de pradera: aunque en las hembras hay un incremento en la concentración de oxitocina en el hipotálamo después del nacimiento de las crías, lo que no ocurre en los machos (Wang *et al.*, 2000).

La vasopresina parece estar involucrada en la regulación de la conducta paterna, por lo menos en algunas especies. Comparaciones en la distribución de neuronas, fibras y receptores de vasopresina entre ratones californianos (biparentales) y ratones de pies blancos (*Peromyscus leucopus* – no parentales) mostraron que la especie biparental tiene una mayor inmunoreactividad en la cama del núcleo de la estría terminal (BNST) y en el septum lateral y una mayor densidad de receptores en el septum lateral (Bester-Meredith *et al.*, 1999). En ratones de la pradera la expresión de vasopresina aumenta después del parto, lo que no ocurre con su contraparte no parental (Wang *et al.*, 2000).

Además de los cambios hormonales antes mencionados, el comportamiento materno involucra correlatos neuroanatómicos claramente definidos: lesiones de MPOA disminuyen el inicio y mantenimiento de la conducta materna (Numan, 1974; Numan *et al.*, 1977; Swain *et al.*, 2007) e implantes de estradiol y prolactina en esta área estimulan el comportamiento materno (Numan *et al.*, 1977; Bridges *et al.*, 1990). La interrogante sobre los mecanismos neuronales asociados a la conducta paterna aún persiste, pero algunos estudios que muestran semejanzas en los correlatos neuronales de la conducta paterna y materna. En el ratón de California el tamaño del MPOA de hembras y machos es diferente siendo más grande el del macho, pero dichas diferencias desaparecieron cuando unos y otros

se volvieron padres (Gubernick *et al.*, 1993). Las lesiones en esta área y en la amígdala basolateral (otra región vinculada a la conducta materna) producen latencias mayores en el despliegue de la conducta paterna y alteraciones en sus conductas de oler, lamer y acicalar a las crías (Lee y Brown, 2002, 2007).

En los estudios iniciales sobre la conducta paterna, el macho de la rata de laboratorio fue el primer roedor utilizado en el estudio de las bases hormonales de este comportamiento, el cual fue originalmente descrito como “conducta materna del macho” (McQueen y Williams, 1935) no obstante, de que en esta especie los cuidados paternos no se presentan de forma natural. La inyección de estrógenos y prolactina a ratas machos no siempre desencadenaban la exhibición de la conducta paterna con la misma frecuencia y latencia que en las hembras vírgenes (Lubin *et al.*, 1972). Cuando el mismo tratamiento se realizó en machos castrados al nacimiento éstos presentaron conducta paterna (Rosenberg y Herrenkol, 1986). La inhibición de la secreción de testosterona en la etapa perinatal permite el desarrollo de la conducta “materna” en los machos (Rosenberg, 1974).

En los roedores se hipotetiza que la conducta paterna podría estar regulada por hormonas como la prolactina, la testosterona, la oxitocina, la vasopresina, los glucocorticoides y la progesterona, debido a que las concentraciones de éstas varían a través del ciclo reproductivo de los machos de las especies que presentan cuidados bipaternos (Rosenblatt, 1992).

5.2.1. Prolactina

La prolactina (PRL) es una hormona que fue considerada durante mucho tiempo de origen exclusivamente hipofisario, y cuya función más importante era la promoción de la lactancia. Sin embargo, la prolactina no sólo se sintetiza en diversos sitios del organismo, sino que también participa en una amplia variedad de procesos biológicos. Dentro de los sitios de síntesis extrahipofisarios de esta hormona se encuentran diversas células del sistema inmunológico (Bole-Feysot *et al.*, 1998).

A ratas machos, en los que se ha inducido la conducta paterna, la inyección de bromocriptina (un agonista dopaminérgico) inhibe la conducta paterna (Sakaguchi *et al.*, 1996).

La PRL es un polipeptido sintetizado y secretado principalmente por células especializadas de la hipófisis anterior denominadas lactotrofos. El nombre de esta hormona se debe a las observaciones en un extracto de glándula hipofisaria de bovino y su capacidad de promover la lactancia en conejos (Stricker, 1928). La PRL prolactina estimula el desarrollo de la glándula mamaria y la producción de las proteínas de la leche en el embarazo y en el posparto. Actualmente, se conocen más de 300 acciones biológicas de la prolactina que no están relacionadas con la lactancia o el área reproductiva, sino con la homeostasis del organismo (Bole-Feysot *et al.*, 1998).

En el cuadro tres se muestran algunas de las acciones principales de la prolactina. Por otra parte, la síntesis y secreción de la prolactina no están limitadas a la hipófisis anterior, ya que diversas estirpes celulares tienen esa capacidad, entre ellas las células del sistema inmunológico, en donde la prolactina lleva a cabo acciones autocrinas y paracrinas.

Cuadro 3. Acciones biológicas de la prolactina.

Órganos blanco	Efectos
Glándula mamaria	Regula el desarrollo y crecimiento celular, aumenta la síntesis de proteínas y carbohidratos de la leche, estimula la lactogénesis, regula el tránsito de IgA a través del epitelio celular.
Hígado, riñón, piel, páncreas, hipófisis, Sist. inmunológico, líneas celulares tumorales de glándula mamaria y de linfocitos Nb2.	Desarrollo y crecimiento celular, contribuye a la progresión del cáncer.
Gónadas	Acciones luteotrópicas y luteolíticas, inhibe la esteroidogénesis, estimula síntesis de receptores para gonadotropinas
Hipotálamo	Estimula el recambio de dopamina, disminuye la secreción de GnRH.
Páncreas	Estimula la proliferación, aumenta la actividad de las células β para la secreción de insulina.
Próstata	Estimula la proliferación, aumenta IGF-1 y sus receptores y los receptores para andrógenos.
Riñón, intestino, placenta	Regula el equilibrio de agua y electrolitos.
Sistema inmunológico:	
Células NK	Contribuye a la proliferación, la diferenciación y la respuesta LAK, estimula la síntesis de IFN- γ .
Granulocitos	Estimula la expresión del gen de IRF-1 y la síntesis de la iNOS.
Linfocitos	Estimula la inmunidad celular, la proliferación, la síntesis de IFN- γ , de IL-2 y sus receptores, inhibe la apoptosis, regula la síntesis de la iNOS, estimula la expresión del gen de IRF-1.
Monocitos	Induce la diferenciación y estimula la efectividad de presentación del antígeno, regula a la alta los receptores para GM-CSF.

5.2.2. Biosíntesis de la prolactina

La PRL, al igual que la hormona del crecimiento (GH) y el lactógeno placentario (PL), forma parte de una familia de hormonas que comparten características relacionadas con su estructura, propiedades funcionales y origen génico (Boulay y Paul, 1992, Horseman y Yu-Lee, 1994).

En el sistema inmunológico, la prolactina ejerce efectos paracrinos y autocrinos y ha sido relacionada con algunos procesos de autoinmunidad. Actualmente la prolactina es considerada no sólo como una hormona, sino también como una citocina. El gen que codifica para la prolactina se localiza en el cromosoma 6, está constituido por 5 exones y 4 intrones. Pero el gen Pit-1 del cromosoma 3, no sólo regula la expresión de prolactina, sino también la de hormona del crecimiento (GH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Boulay JL, Paul WE. 1992). Es una hormona polipeptídica constituida por una cadena de 198 aminoácidos, tiene 3 puentes disulfuro intracatenarios con una leucina NH₂ terminal y un peso molecular de 22500 daltons. Se sintetiza como una prohormona de 227 aminoácidos en el retículo endoplásmico rugoso de las células mamotropas, posteriormente esta prohormona sufre una ruptura molecular, que libera un péptido señal de 28 aminoácidos y la prolactina, la cual es transportada al aparato de Golgi, donde es encapsulada en gránulos secretores, que viajan a través del citoplasma, alcanzando la superficie de la célula, desde donde es liberada al torrente sanguíneo por exocitosis (Moore *et al.*, 1982).

Existen otras formas de PRL de mayor peso molecular que representan dímeros, polímeros, agregados y formas unidas a proteínas. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la prolactina se libera episódicamente, produciéndose 13-14 picos de máxima secreción a lo largo del día, con un intervalo entre cada pico de 93 a 95 minutos (Nasello *et al.*, 1997).

La dopamina es el inhibidor más importante de la síntesis de la prolactina hipofisaria y sus acciones son mediadas por la disminución del contenido intracelular de AMP cíclico, cuyo efecto primario se encuentra localizado a nivel de la regulación de la actividad transcripcional de Pit-1.18. El sitio de inicio de la

transcripción en los tejidos extrahipofisarios está localizado en el exón 1a, siendo un promotor distal o alternativo el que controla la regulación en estos tejidos, pero se conoce aún poco acerca de los mecanismos implicados en dicha regulación. En la placenta, específicamente en el endometrio decidual, la secreción de PRL es regulada por factores autocrinos y paracrinos de la unidad fetoplacentaria, como son la progesterona, insulina e interleucina-1 (IL-1), mientras que los reguladores clásicos de la prolactina hipofisaria como la dopamina y la hormona liberadora de tirotropina no modifican la transcripción del gen (Ben-Jonathan *et al.*, 1996).

La regulación de la transcripción depende tanto de los receptores expresados como del ambiente intracelular, lo que está directamente relacionado con los factores de transcripción presentes en la célula, que dirigen específicamente la expresión del gen de la prolactina (Van De Weerd *et al.*, 2000). El promotor alternativo de la prolactina es activado por análogos del AMPc y por la proteína cinasa A, debido a la presencia de varias secuencias de elementos de respuesta a AMPc (CRE) (Berwaer *et al.*, 1994; Reem *et al.*, 1999).

Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen dopamina se localizan principalmente en el cerebro medio, y se dividen en tres grupos principales: nigroestriadas, mesocorticales y tuberohipofisarias. El principal tracto dopaminérgico en el cerebro se origina en la zona compacta de la sustancia negra, y proyecta axones que proporcionan una densa inervación al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado; aproximadamente un 80% de toda la dopamina que se encuentra en el cerebro se encuentra en el cuerpo estriado (Bannon, 2001).

Los cuerpos celulares que contienen dopamina en los núcleos arcuato y paraventricular del hipotálamo envían axones que inervan el lóbulo intermedio de la pituitaria y la eminencia media. Estas neuronas desempeñan un importante papel en la regulación de la liberación de las hormonas hipofisarias especialmente la PRL. Adicionalmente, a estas vías principales, se han encontrado interneuronas que contienen dopamina en el bulbo olfatorio y en la retina neural (Baldessarini y Tarazi, 1996)

Los núcleos cuneiformes, el núcleo rojo, la sustancia negra y las áreas tegmentales son estructuras claramente dopaminérgicas. Lo más significativo de estas estructuras, es que sus fibras constituyen tres fascículos altamente característicos del encéfalo: el fascículo nigroestriado, que se proyecta esencialmente a los núcleos grises basales; el fascículo mesolímbico, que se proyecta sobre el sistema límbico; y el fascículo mesocortical.

6. Dopamina: síntesis, almacenamiento y liberación

El precursor de la dopamina es el aminoácido tirosina, adquirido a través de la dieta o bien a partir del aminoácido fenilalanina. La tirosina es transportada hasta el cerebro por sistemas de transporte de aminoácidos de baja afinidad, y posteriormente llega a las neuronas dopaminérgicas, desde el espacio extracelular a través de transportadores de aminoácidos de baja y alta afinidad. Una vez en las neuronas, la tirosina es convertida en dihidroxifenilalanina (L-DOPA) por la acción de la enzima citosólica tirosina hidroxilasa. Este paso es limitante en la síntesis de dopamina. La L-DOPA es transformada en dopamina por la enzima DOPA-descarboxilasa, lo cual ocurre en el citosol (Elsworth *et al.*, 1997).

En las neuronas dopaminérgicas, la dopamina es transportada desde el citosol hasta vesículas, en las que se almacena, adquiriendo una concentración 10-1000 veces superior a la del citosol. Tal como muestra la Figura 1, tras la llegada de un potencial de acción, la dopamina es liberada a la sinapsis por exocitosis, proceso en el cual se produce una entrada de iones calcio que permiten la fusión de las vesículas con la membrana neuronal (Elsworth *et al.*, 1997).

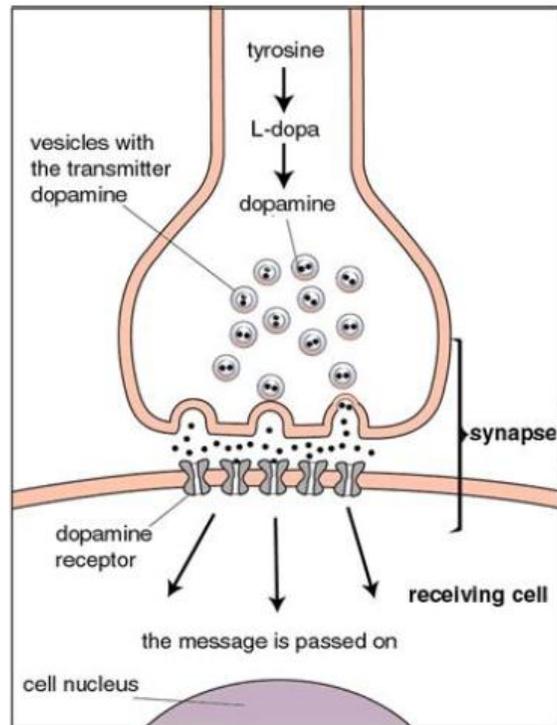


Figura 1. Sinapsis dopaminérgica

6.1. Dopamina: recaptura

En las terminales dopaminérgicas existen sistemas de transporte de alta afinidad que juegan un papel decisivo en mantener la homeostasis del neurotransmisor. Está formada por proteínas de membrana que transportan dopamina en ambas direcciones, dependiendo del gradiente, aunque en condiciones normales lo más habitual es que la dopamina liberada a la sinapsis, sea nuevamente transportada hacia la terminal nerviosa, lo que se conoce con el nombre de recaptura (Elsworth *et al.*, 1997). Dichos transportadores son proteínas con 12 dominios transmembranales, dependientes de sodio-cloro, cuya expresión es exclusiva del sistema nervioso central y la retina, esta proteína consta de (Bannon, 2001).

6.2. Dopamina: metabolismo

Otro proceso que ayuda a mantener la homeostasis de la dopamina es su biodegradación, se efectúa por dos vías diferentes: desactivación oxidativa dando

origen al ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), por acción de la monoaminooxidasa (MAO) localizada en la membrana mitocondrial externa. Existen dos isoformas, la α y la β ; la isoforma α es la que se encuentra en las neuronas dopaminérgicas y adrenérgicas, mientras que la isoforma β se localiza en células gliales, astrocitos y neuronas serotoninérgicas, siendo la dopamina el sustrato de ambas. Por otro lado, la dopamina también puede ser convertida en 3-metoxitiramina a través de la catecol-o-metiltransferasa (COMT). Los dos productos de la degradación sufren transformación enzimática antes de dar origen al metabolito inactivo más importante de la dopamina, el ácido homovalínico (Elsworth *et al.*, 1997; Flórez y Pazos, 2003).

6.3. Circuitos dopaminérgicos

A pesar de que las neuronas que utilizan la dopamina como neurotransmisor son muy pocas, este sistema de neurotransmisión juega un papel fundamental al regular el movimiento, la conducta y liberación de hormonas (Martin-Dale, 2000).

Los circuitos dopaminérgicos se dividen en: nigroestriado, mesolímbico-mesocortical y tuberohipofisario; tal como se puede observar en la Figura 2.

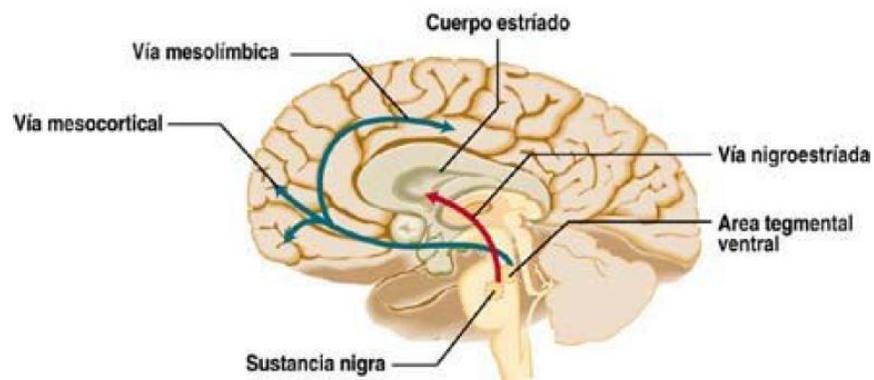


Figura 2. Circuitos dopaminérgicos

6. 3.1. Sistema nigroestriado:

El sistema nigroestriado se origina en la sustancia negra, que se localiza en el mesencéfalo. El cual presenta una zona compacta, formada por neuronas dopaminérgicas, y otra reticulada, formada principalmente por neuronas GABAérgicas. Los axones de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra constituyen el principal tracto dopaminérgico en el cerebro, que se proyectan al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado. Este sistema participa en la regulación motora y la ejecución de tareas, permitiendo que el movimiento se realice de forma armoniosa y obedezca a las órdenes voluntarias del individuo de acuerdo con patrones motores bien establecidos (Flórez y Pazos, 2003)

6.3.2. Sistema mesolímbico-mesocortical:

Tiene su origen en el área tegmental ventral del también mesencéfalo. Contiene células dopaminérgicas que envían proyecciones a la corteza frontal y el lóbulo límbico, conformando los circuitos mesocortical y mesolímbico, respectivamente. El sistema mesolímbico se distribuye en el sistema límbico, con excepción del hipocampo; principalmente se proyecta hacia el núcleo acumbens, tubérculo olfatorio, núcleo central de la amígdala, septum lateral y núcleo intersticial de la estría terminal (Flórez y Pazos, 2003).

El sistema mesocortical se proyecta desde la sustancia negra y el área tegmental ventral hacia las cortezas motoras, promotoras y suplementarias y a las cortezas parietal, temporal y cingular posterior, es decir, hasta las principales áreas sensomotoras y de asociación (Flórez y Pazos, 2003).

6.3.3. Sistema tuberohipofisario:

Se origina en el hipotálamo y se proyecta hacia la hipófisis. Las neuronas del sistema tuberohipofisario desempeñan un papel importante en la regulación de la liberación de las hormonas pituitarias, especialmente la prolactina. La dopamina inhibe la liberación de prolactina (Martin- Dale, 2000).

Adicionalmente a estas vías principales, se han encontrado interneuronas que contienen dopamina en el bulbo olfatorio y en la retina neural (Flórez y Pazos, 2003).

7. Receptores dopaminérgicos

7.1. Clasificación de los receptores dopaminérgicos

Hay cinco tipos de receptores dopaminérgicos que difieren en sus propiedades farmacológicas y bioquímicas (D1-D5). Se clasifican en dos subfamilias. Estas dos subfamilias se denominan siguiendo la nomenclatura de los primeros dos receptores identificados, así la subfamilia D1 incluye los receptores D1 y D5, y la subfamilia D2 incluye los receptores D2, D3 y D4 (Martin-Dale, 2000).

Todos los receptores dopaminérgicos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, con un extremo extracelular amino terminal, siete dominios transmembranal y un extremo intracelular carboxilo terminal (Figura 3).

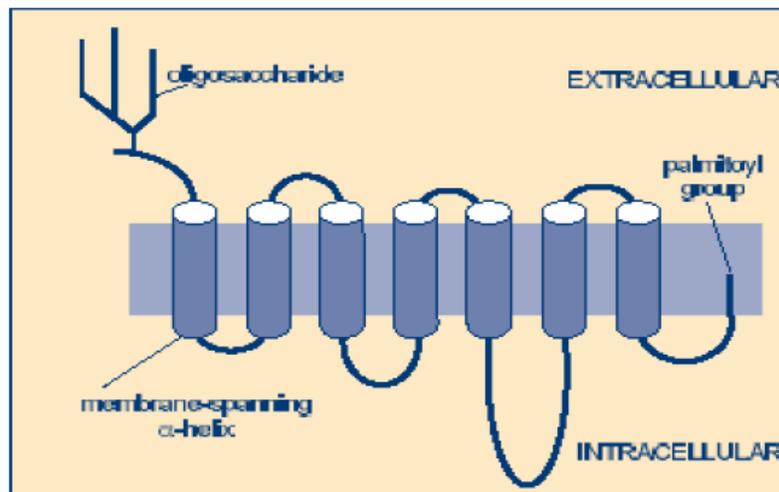


Figura 3. Representación esquemática de un receptor dopaminérgico acoplado a proteína G (Strange, 2000).

La homología entre los distintos receptores dopaminérgicos es elevada, aunque esta es mayor dentro de cada subfamilia. Por ejemplo, los receptores de la

subfamilia D1 tienen el tercer loop intracelular corto y un largo extremo carboxilo terminal, mientras que los de la subfamilia D2 tienen el tercer loop intracelular largo y un corto extremo carboxilo terminal. Este tercer loop intracelular es el que parece ser más importante para la interacción con la proteína G; de modo que para la subfamilia de receptores D2 se describen distintas variantes en base a este loop, por ejemplo, existen variantes cortas y largas de los receptores D2 y D3 (las largas tienen una inserción en este loop). También se describen variantes polimórficas del receptor D2 según cambios de un aminoácido en este loop, y en el humano para el receptor D4 distintas longitudes de inserción en dicho loop se describen variantes polimórficas en humanos (Strange, 2000).

Los receptores D1 y D5 por medio de proteínas G del tipo Gs, activan la adenilciclase (AC) que a su vez se encarga de convertir el ATP en AMP cíclico (cAMP). En cambio, los receptores D2, D3 y D4 actúan inhibiendo la AC por medio de proteínas Gi. Los receptores de la subfamilia D2 activan también a los canales de K⁺ operados por receptores y estimulan a la fosfolipasa C (PLC), quizá por vía de subunidades β y liberadas a partir de la proteína Gi activada, que convierte al bisfosfato de fosfatidil inositol (PIP2) en trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG), con modulación secundaria del Ca²⁺ y las proteínas cinasas. La señalización de los autorreceptores D2 sería por disminución de la fosforilación de la tirosina hidroxilasa en el caso de la supresión la síntesis de dopamina, y posiblemente por modulación de las corrientes de Ca²⁺ o K⁺ en el caso de que limiten la descarga de dopamina (Baldessarini *et al.*, 1996).

7.2. Localización de los receptores dopaminérgicos

Los receptores dopaminérgicos se localizan en la membrana presináptica y postsináptica (Figura 4). Los receptores presinápticos, también llamados autorreceptores, constituyen uno de los principales mecanismos responsables de la regulación de la transmisión dopaminérgica. Así, cuando la dopamina liberada al espacio sináptico estimula los autorreceptores de las regiones somatodendríticas se produce una reducción de la actividad espontánea de la neurona. La estimulación de los autorreceptores presentes en las terminaciones nerviosas se

traduce en una inhibición de la liberación de dopamina. Ambos procesos son consecuencia de la apertura de canales de potasio (Flórez y Pazos, 2003). Todos los autorreceptores dopaminérgicos pertenecen a la subfamilia D2, y son más sensibles al efecto de la dopamina que los receptores dopaminérgicos postsinápticos (Elsworth *et al.*, 1997).

Los receptores postsinápticos son los responsables de la acción biológica de la dopamina. Los cinco receptores dopaminérgicos pueden tener localización postsináptica.

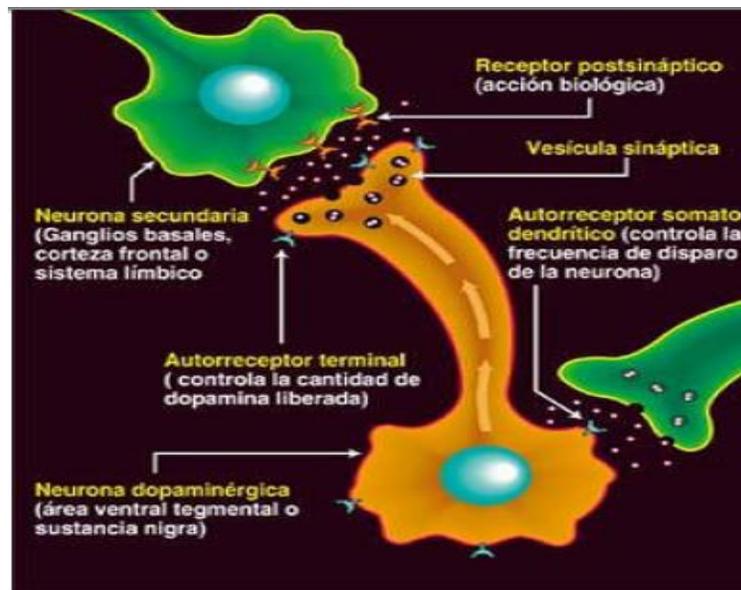


Figura 4. Localización de los autorreceptores y de los receptores postsinápticos en la sinapsis dopaminérgica.

En la especie humana, hay receptores de dopamina en el SNC y en el SNP (Figura 5). A nivel cerebral, salvo excepciones, los receptores de la subfamilia D1 predominan sobre los de la D2, y dentro de la subfamilia D1/D5, los D1 son los más abundantes. La mayor densidad de receptores D1 se encuentra en las áreas donde termina el sistema nigroestriado y mesolímbico, es decir, en el caudado, putamen, núcleo acumbens y tubérculo olfatorio, y en menor medida en hipotálamo, tálamo y corteza prefrontal. El receptor D1 parece que estaría

implicado en el control del movimiento, funciones cognitivas y funciones cardiovasculares. Los receptores D5 son muy escasos y se encuentran principalmente en el hipotálamo, hipocampo y núcleos del tálamo; la función de estos receptores aún no está clara (Strange, 2000; Flórez y Pazos, 2003).

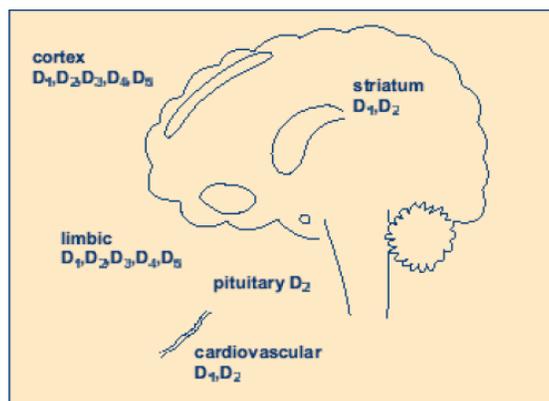


Figura 5. *Distribución de los receptores dopaminérgicos en el cerebro y periferia (Strange P.G. 2000).*

Dentro de la subfamilia D2/D3/D4, los receptores D2 son los que predominan en el cerebro. Al igual que los receptores D1 los D2, se encuentran principalmente en los lugares donde proyectan las vías nigroestriada y mesolímbica, y en menor medida en la corteza cerebral y la hipófisis. Su localización puede ser postsináptica o bien actuar como autorreceptores. Estos receptores estarían implicados en la regulación de la función motora, de ciertos aspectos de la conducta y en la secreción de prolactina. Los receptores D3 se localizan predominantemente en áreas límbicas y en menor medida en regiones de la corteza, y en muy baja proporción en el estriado. Pueden actuar como receptores post sinápticos o como autorreceptores. Los receptores D4 se expresan de forma mucho más débil, principalmente en la corteza y el sistema límbico, y no existen prácticamente en el núcleo estriado. La función de los receptores D3 y D4 todavía no está clara, pero su localización en área límbicas sugiere que jugarían un papel importante en funciones cognitivas, emocionales y de la conducta (Martin-Dale, 2000; Strange, 2000; Flórez y Pazos, 2003).

8. Antecedentes

El gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*) es originario del desierto de Mongolia. Es una especie es monógama, su periodo de gestación es de 21 a 25 días, tiene entre 4 y 8 crías por camada. Las crías al nacimiento son altricias, debido a que nacen con los ojos y los conductos auditivos cubiertos por membranas, la capacidad de termorregulación la alcanzan entre los 17 y 20 días de edad (Figura 6). Esta característica del desarrollo de las crías las hace completamente dependientes de sus padres (Cohen, 1981). El macho del gerbo de Mongolia exhibe cuidados paternos naturales, y se describe que su participación en los cuidados de las crías es muy similar a la de la hembra (Elwood, 1975; Dewsbury, 1981). El contacto del macho con los neonatos se inicia desde el día del nacimiento, debido a que las crías producen estímulos olfatorios que facilitan el reconocimiento de los padres (Clark y Galef, 2000).



Figura 6. El macho del gerbo de Mongolia invierte tiempo en el abrigo (imagen 1), acicalamiento, olfateo y recuperación de las crías (imagen 2).

Se ha descrito que en el gerbo de Mongolia las concentraciones de testosterona en plasma disminuyen cuando el macho proporciona cuidados a sus crías (Brown *et al.* 1995). No obstante, un estudio posterior indica que las concentraciones periféricas de testosterona, se mantienen tan elevados como durante el apareamiento (Luis *et al.*, 2010). Estas características lo convierten en un modelo ideal en el estudio de la regulación hormonal de la conducta paterna.

9. Planteamiento del problema

En el gerbo de Mongolia, como en otros roedores con cuidados bipaternos, las concentraciones de prolactina en plasma aumentan cuando el macho proporciona cuidados a sus crías. A la fecha, se desconoce si estos incrementos en la concentración de esta hormona, son causa o efecto de la exhibición de cuidados paternos.

10. Justificación

Las investigaciones sobre la conducta parental se han enfocado principalmente al estudio de los factores hormonales, ambientales y de experiencia que regulan la conducta materna, y muy poco a los factores que regulan la conducta paterna. La conducta paterna parece ser iniciada y mantenida por factores distintos a los que inician y mantienen la conducta materna. Mientras que la conducta materna es activada por los cambios hormonales que ocurren al final de la preñez y su mantenimiento depende de los estímulos emitidos por las crías (Swaine *et al.* 2007), la conducta paterna parece estar regulada por múltiples factores, incluyendo entre otros, la estimulación por parte de la hembra durante el apareamiento, la cohabitación con una compañera preñada y estímulos emitidos por las crías (Brown *et al.*, 1995).

Algunos estudios sugieren que la conducta parental del macho y de la hembra involucran mecanismos neuroendocrinos similares (Wynne-Edwards, 2001) sin embargo, la evidencia no es totalmente concluyente y precisa plantear diseños de investigación alternativos a los que se han estudiado.

11. Hipótesis

Dado que se considera que la PRL es una de las hormonas que regula la conducta paterna, debido a que la concentración periférica de PRL aumenta cuando el macho del gerbo de Mongolia despliegue conducta paterna, entonces se espera que la supresión farmacológica del aumento de la concentración de PRL, disminuirá la exhibición de cuidados paternos en este roedor.

12. Objetivo General

Analizar los efectos del bloqueo de la secreción de prolactina en la conducta paterna del gerbo Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

12.1. Objetivos Particulares:

Estudiar los efectos de la administración de bromocriptina en la conducta paterna del gerbo de Mongolia.

Estudiar los efectos de la administración de cabergolina en la conducta paterna del gerbo de Mongolia.

13. Material y Método

13.1. Animales

Se utilizaron 108 gerbos (54 machos 54 hembras) con un rango de edad de 150 a 200 días, sin experiencia sexual. Los animales fueron obtenidos de la colonia de gerbos de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM. Los gerbos se mantuvieron bajo un fotoperiodo invertido de 12:12 h luz-oscuridad, iniciando el encendido de las luces a las 19:00 p. m. y apagándolas a las 7:00 a. m., con una temperatura de 17 a 20°C. Se les proporcionó como alimento nutricubos Purina Rodent chow, el cual fue suplementado con semillas de girasol una vez por semana y agua corriente *ad libitum*. Desde el destete se colocaron dos gerbos del mismo sexo en una jaula (27 x 19 x 15 cm) con cama de aserrín. En estas condiciones permanecieron hasta que fueron apareados aleatoriamente con una

hembra virgen. Se mantuvo un estricto control de etiquetado de los organismos para evitar el apareamiento entre hermanos. Desde el día del apareamiento las hembras fueron pesadas semanalmente para detectar por el aumento de peso a las gestantes y registrar las fechas de nacimiento; las hembras tienen un peso promedio de 75 gramos, por lo que al registrar un peso de 85 gramos se determinaba la preñez y eran observadas cuidadosamente hasta el nacimiento de las crías.

Para suprimir la secreción de prolactina se utilizaron dos agonistas dopaminérgicos; bromocriptina y cabergolina. Estos dos fármacos tienen acceso al sistema nervioso central; la bromocriptina actúa sobre los receptores D1 y D2, mientras que la cabergolina es específica de los receptores D2 y su efecto en la liberación de prolactina es más prolongado.

13.2. Fármacos

La liberación de prolactina es inhibida tónicamente por la dopamina, por lo que los agonistas dopaminérgicos suprimen indirectamente la liberación de prolactina al unirse a los receptores de dopamina en la hipófisis (Jonathan, 1985; Cronin et al., 1984).

13.2.1. Bromocriptina

Bromocriptina es un derivado ergótico con una potente actividad agonista sobre los receptores postsinápticos de dopamina. Es un agente no hormonal que inhibe la secreción de prolactina en humanos, con poco o ningún efecto sobre las otras hormonas hipofisarias. Su vida media es de 4 a 4,5 horas (fase alfa) y 15 horas (fase terminal). El pico máximo de concentración se obtiene a las 1-3 horas (Katzung, 1999).

13.2.2. Denominación internacional DCI: Bromocriptina

Nombre químico

Ergotaman-3'6',18-triona, 2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2 metilpropil), monometanosul-fonato (sal), (5' alfa) (figura 7).

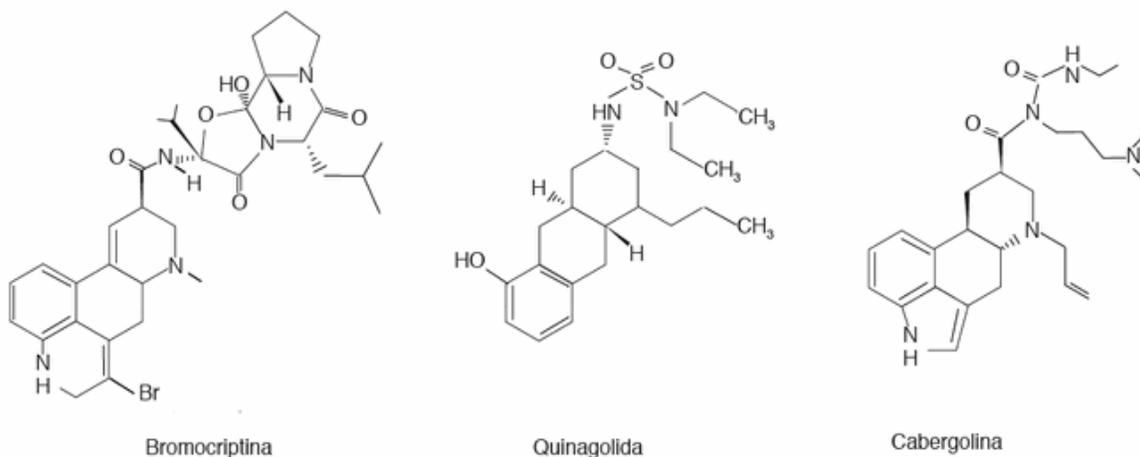


Figura 7. Estructura química de la bromocriptina y la cabergolina.

13.3. Cabergolina

Farmacocinética: El promedio de los niveles pico plasmáticos (30-70 pg/ml) se presenta a las 2-3 horas después de la administración de una dosis única de 0,5-1,5 mg. La vida media estimada de eliminación de cabergolina fluctúa entre 63 y 69 horas. El tiempo prolongado para la disminución de los efectos de cabergolina posiblemente esté relacionado con su eliminación lenta y vida media prolongada (Verhelst *et. al*, 1999). En los animales, la cabergolina y sus metabolitos se distribuyen por los tejidos. En la hipófisis la concentración del fármaco es 100 veces mayor que en el plasma y su vida media es 60 horas (Verhelst *et. al*, 1999).

Tanto en animales como en humanos, la cabergolina es ampliamente metabolizada a nivel hepático, mediante hidrólisis a metabolitos inactivos sin provocar la inducción o inhibición de las enzimas hepáticas; el metabolismo mediado por citocromo P450 es mínimo. El efecto de cabergolina se prolonga hasta por 14 días (Verhelst *et al.*, 1999).

Farmacodinámica: La secreción de prolactina por parte de la hipófisis anterior se realiza básicamente bajo el control inhibitorio del hipotálamo, a través de la liberación de dopamina por parte de las neuronas tuberoinfundibulares. La cabergolina es un agonista de larga duración de los receptores de dopamina con elevada afinidad por los receptores D2. Los resultados de los estudios in vitro demuestran que en la rata la cabergolina ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la secreción de prolactina por los lactótrofos hipofisarios en ratas (Verhelst *et. al*, 1999).

En comparación con la bromocriptina, la cabergolina necesita una menor dosis para alcanzar un efecto terapéutico más temprano (6 horas vs. 48 horas) y, marcadamente, más prolongado (14 días vs. 24 horas) (Verhelst *et. al*, 1999).

Nombre químico: N-[3-(Dimetilamino)propil]-N-[(etilamino)carbonil]- 6-(2-propenil)-8g-ergolin-8-carboxamida o 1-[(6-alilergolin-8β-il)- carbonil]-1- [3-(dimetilamino)propil]-3-etilurea (Figura 8).

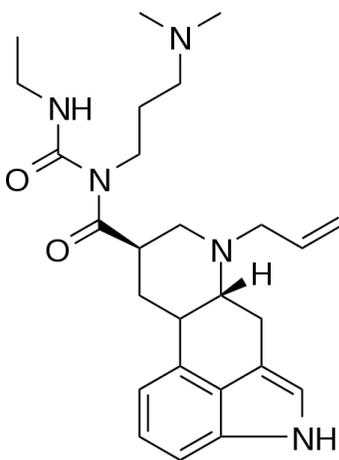


Figura 8. Estructura química de la cabergolina.

13.4. Experimentos 1 y 2

Para analizar el efecto que pudiera tener la supresión de prolactina en el mantenimiento de la conducta paterna se realizaron dos experimentos; en el primero a 10 machos del gerbo de Mongolia se les administró bromocriptina (sal de metanosulfonato de 2-Bromo- α -ergocriptina Sigma-Aldrich) a una dosis de 7.5 mg/kg al día, disuelta en aceite de sésamo (Sigma-Aldrich), por vía subcutánea, en los días 3 y 4 del postparto. A otros 10 machos (controles) sólo se les administró el vehículo. Estas dosis se eligió teniendo en cuenta lo reportado en la literatura; en el *Phodopus campbelli*, dosis de 7.5 mg/kg de bromocriptina fue eficaz en la supresión de prolactina (Brooks *et al.*, 2005). La administración de este agonista dopaminérgico se realizó en los días 3 y 4 de postparto, debido a que la conducta paterna en este roedor no está totalmente establecida durante los primeros días (Brown *et al.*, 1995).

Las observaciones de la conducta paterna en los machos del grupo control y experimental se realizaron a las 4 horas siguientes a la administración de este fármaco, debido a que vida la media de éste es de 4 a 4.5 horas (fase alfa) y 15 horas (fase terminal).

En el segundo experimento a 8 machos de este roedor se les administró cabergolina (cabergolina (Dostinex, Pfizer) a una dosis de 0.25 mg/Kg, por vía oral, disuelta en solución fisiológica, entre los días 1 y 2 del postparto. A otros 8 machos en la misma condición se administró el vehículo. En este experimento se realizaron observaciones de la conducta paterna entre las 24 y 72 horas siguientes a la administración del fármaco debido a que la vida media estimada de eliminación de cabergolina fluctúa entre 63 y 69 horas.

13.5. Experimento 3

En este experimento se utilizaron 9 machos experimentales y 9 controles. El macho fue separado de la hembra cuando se detectó que ésta estaba preñada, y puesto individualmente en una jaula. Esto se realizó con la finalidad de disminuir los estímulos de contacto emitidos por la hembra (Brown, 1995). Entre los días 4

a 6 del postparto de su pareja, se les colocó un implante subcutáneo Alzet micro-osmotic pump 1002, de un volumen de 90 μ l (Palo Alto, California, USA) en la región dorsal, después de 24 horas de recuperación fue puesto nuevamente con la hembra y las crías. Los implantes liberaron 0.45 mg de bromocriptina al día (dosis 7.5 mg/kg) con una tasa de liberación de 0.018 mg/h, durante un periodo de 14 días. La bromocriptina fue disuelta en una solución de ácido tartárico y etanol en una relación de 1:1. A los machos del grupo control se les colocó un implante hecho de Tubo Silastic, (1.57mm x 2.41mm) que contenía sólo el vehículo (90 μ l aproximadamente).

14. Registro de la conducta paterna

Las observaciones de la conducta paterna se realizaron en ausencia de la hembra, por lo cual antes de iniciar los registros ésta fue retirada de la jaula y la camada fue ajustada a 2 o 3 crías (dependiendo del número de crías que sobrevivieran). Después de 10 minutos de adecuación se iniciaron los registros conductuales. En un etograma (Luis *et. al*, 2010) se registraron las siguientes actividades paternas: abrigo, acicalamiento, olfateo, recuperación de las crías y mantenimiento del nido, expresadas en segundos y minutos. Las observaciones se realizaron de forma directa, durante 30 minutos, en la fase de oscuridad bajo luz roja, entre las 14.00 y 18.00 horas.

1.4.1. Cuantificación de prolactina

Para determinar que sí las dosis utilizadas de bromocriptina y cabergolina habían disminuido las concentraciones periféricas de prolactina, de cada uno de los machos del grupo experimental y control se obtuvieron muestras sanguíneas (200 μ l) por vía retrorbital, con capilares heparinizados. La sangre obtenida se centrifugó a 5000 rpm, durante 10 minutos. El plasma obtenido se almacenó a -40°C. La cuantificación de prolactina se realizó por duplicado por la técnica de ELISA con el kit Mouse/rat prolactin MyBiosource para 96 muestras.

14. 2. Análisis estadístico

Las conductas registradas (tiempo de abrigo, acicalamiento y olfateo) de los machos del grupo control y experimental, obtenidas en los experimentos uno y dos fueron contrastadas a través de la prueba de U de Mann-Whitney. En el experimento 3, los registros conductuales obtenidos de los grupos control y experimental fueron contrastados a través de una ANOVA de 2 vías con medidas repetidas.

Las concentraciones de prolactina de los machos del grupo control y experimental en los 3 experimentos fueron contrastadas aplicando la prueba T de Student. Para realizar el análisis estadístico se utilizaron los paquetes SPSS y Minitab, ambos versión 15.

Se graficó el tiempo invertido en cada una de las conductas paternas registradas por día, invertido por los machos de los grupos control y experimental, de los experimentos 2 y 3, con la finalidad de observar los cambios conductuales durante el periodo de observación.

15. Resultados

15.1. Experimento 1

La administración de bromocriptina (7.5mg/kg) en dosis aguda no afectó el tiempo que los machos del gerbo de Mongolia invirtieron en el abrigo de las crías ($U=87$, $P>0.05$). La dosis administrada de este agonista dopaminérgico tampoco tuvo ningún efecto significativo en la conducta de acicalamiento ($U=123$, $P>0.05$). Sin embargo, el tiempo que los machos experimentales invirtieron en el olfateo fue significativamente mayor al de los controles ($U=104$, $P<0.05$, Fig. 9).

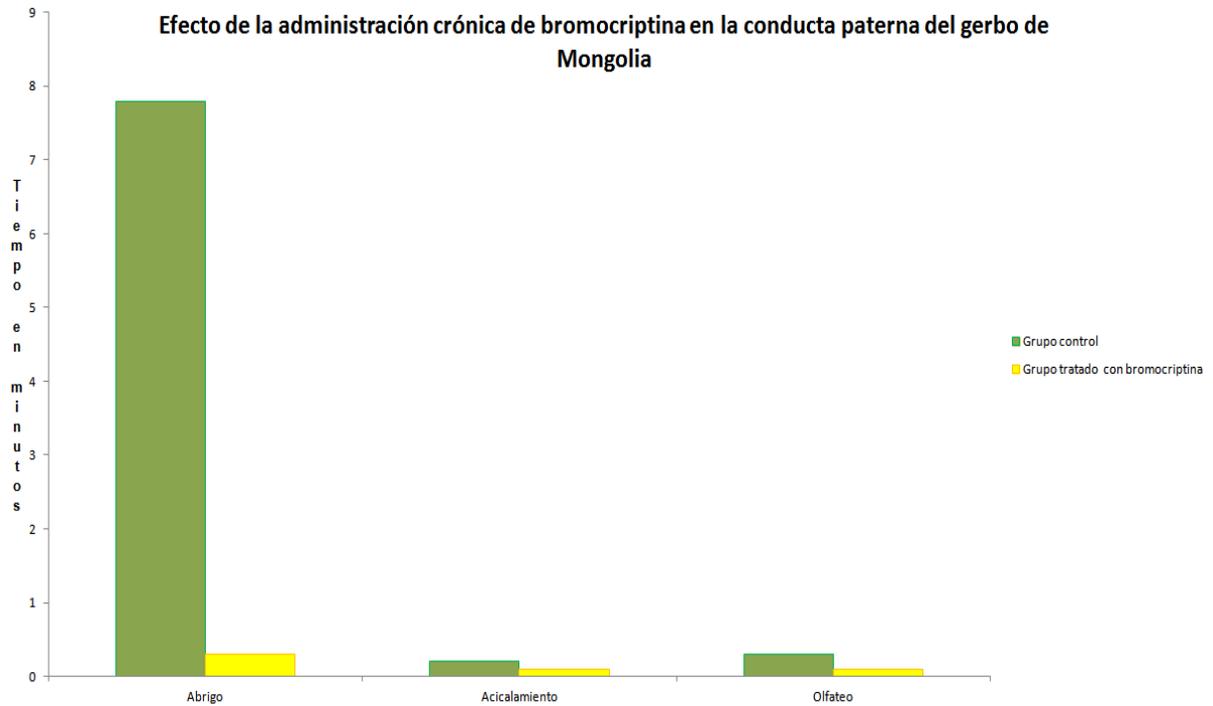


Figura 9. *Tratamiento con bromocriptina administrado de forma aguda sobre las conductas de abrigo, acicalamiento y olfateo. Los datos son presentados en medianas.*

La administración de una dosis aguda de bromocriptina (7.5 mg/kg) disminuyó significativamente la concentración plasmática de prolactina con respecto a los machos control ($t= 5.21$, d.f. 9, $P<0.01$, Fig. 10).

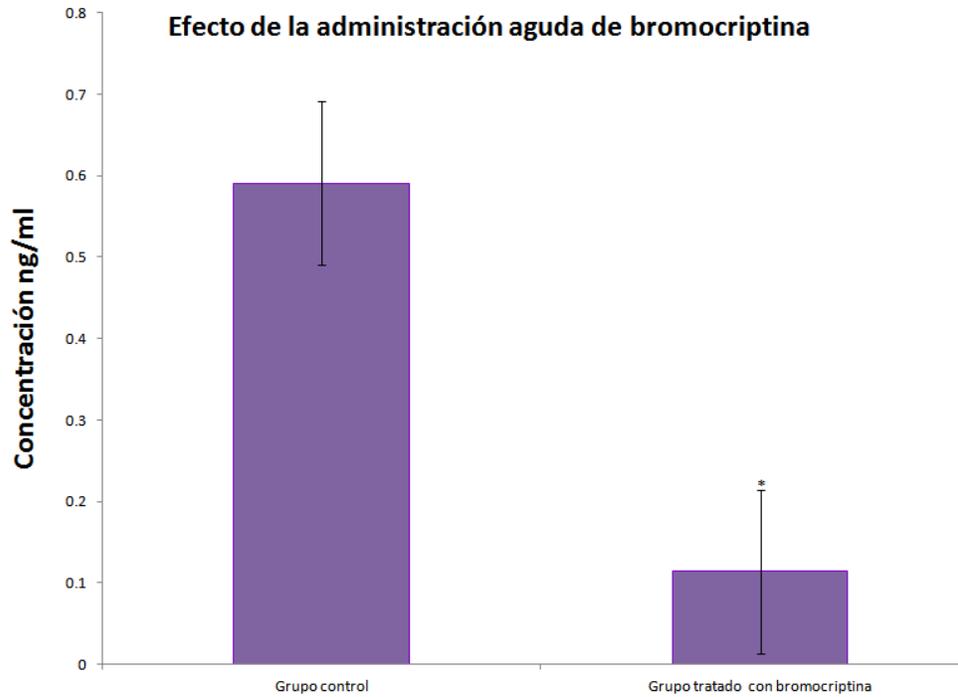


Figura 10. La administración aguda de bromocriptina disminuyó significativamente la concentración de prolactina en plasma ($P < 0.01$). Los datos son representados en medias y desviaciones estándar.

15. 2. Experimento 2

La administración de cabergolina vía oral (0.25 mg/Kg) no tuvo ningún efecto en la conducta paterna del gerbo de Mongolia; el tiempo invertido en el abrigo no difirió significativamente entre los machos a los que se les administró el agonista dopaminérgico y los controles ($U= 90$, $P>0.05$, Figura 11). Tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo invertido en el acicalamiento ($U= 89$, $P>0.05$) y el olfateo ($U= 86$, $P>0.05$).

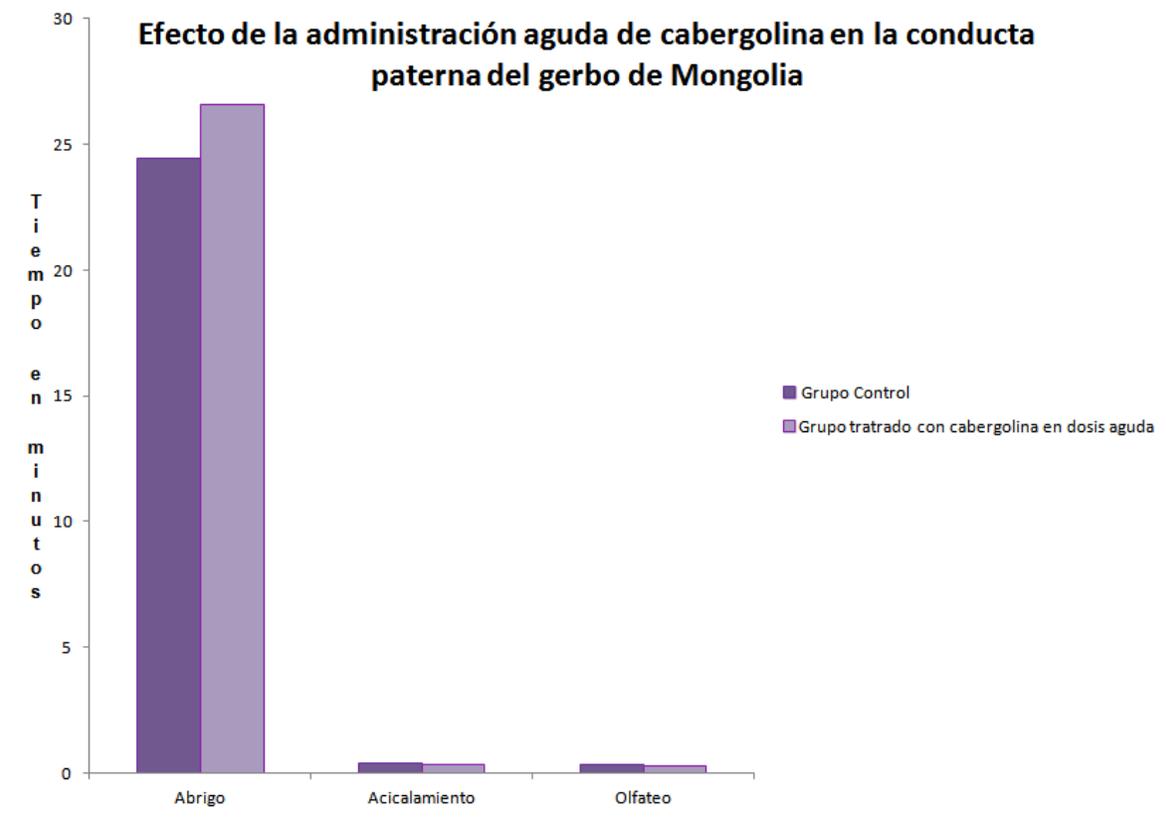


Figura 11. *Tratamiento con cabergolina administrado de forma aguda sobre las conductas de abrigo, acicalamiento y olfateo. Los datos son presentados en medianas.*

En las Figuras 11, 12 y 13, se muestra que las conductas abrigo, olfateo y acicalamiento cambiaron en función de la hora del día en se registró, pero el patrón observado en los machos control fue muy similar al de los machos a los que se les administró bromocriptina (7.5 mg/kg).

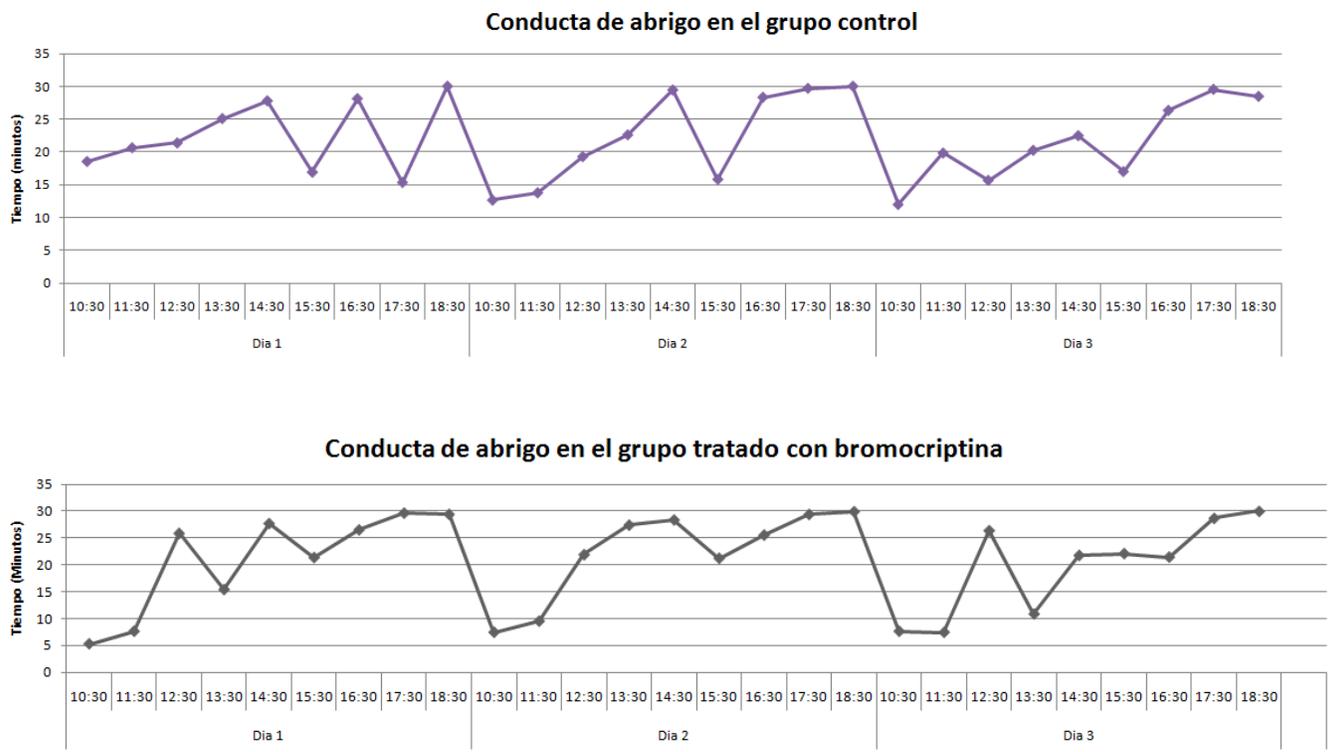


Figura 11. El comportamiento de abrigo en los individuos estudiados en el intervalo del tiempo de 10:00 a.m. a 18:00 p.m.

En la figura 12 se muestra que el comportamiento de olfateo cambió en función de la hora del día en se registró.

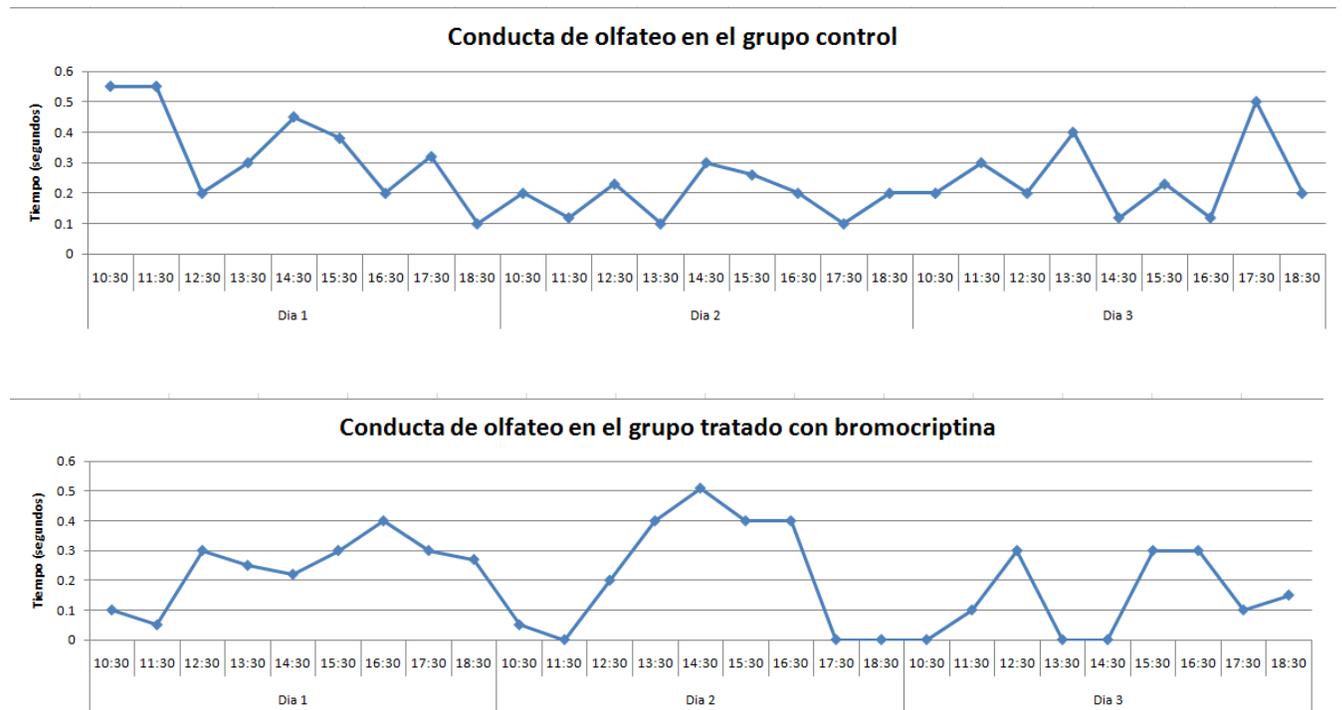


Figura 12. El comportamiento de olfateo en los individuos estudiados en el intervalo del tiempo de 10:00 a.m. a 18:00 p.m.

En la figura 13 se muestra que el comportamiento de acicalamiento cambió en función de la hora del día en se registró.

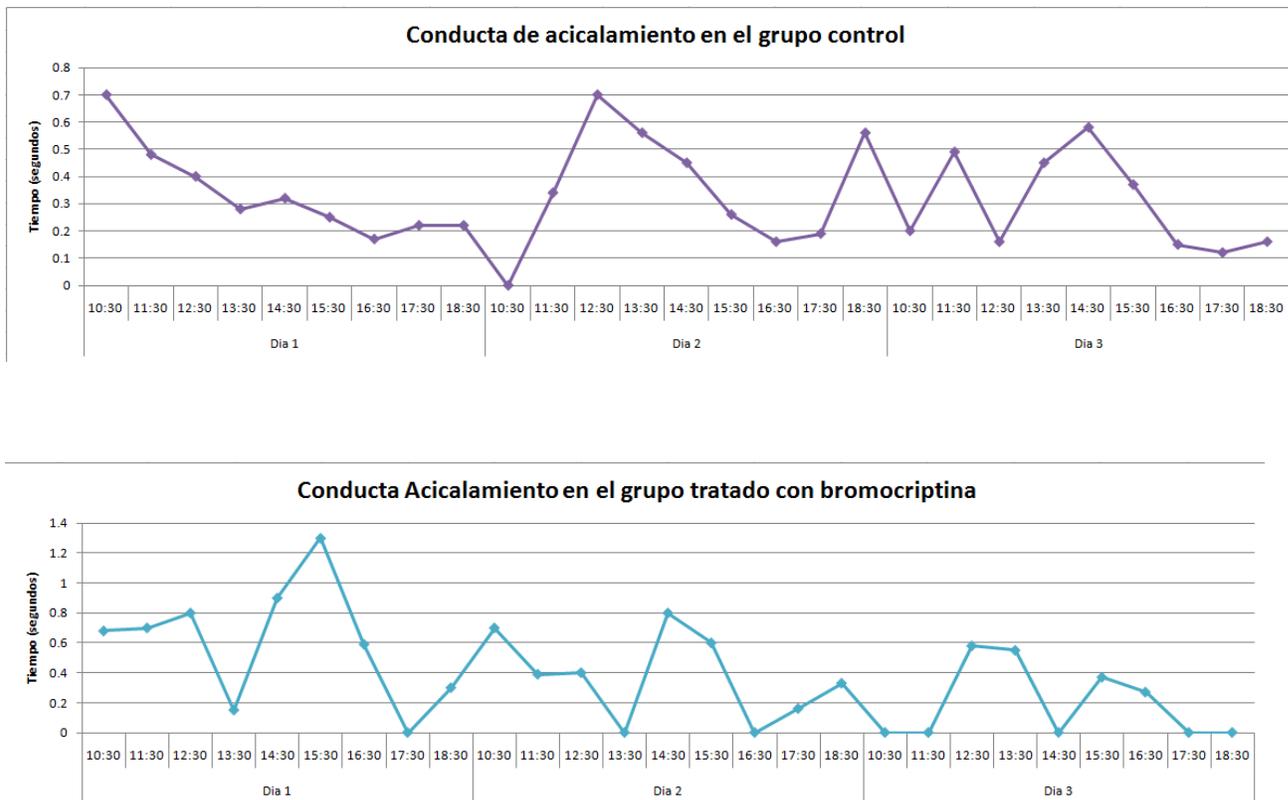


Figura 13. El comportamiento de acicalamiento en los individuos estudiados en el intervalo del tiempo de 10:00 a.m. a 18:00 p.m.

Las concentraciones de prolactina de los grupos estudiados fueron contrastados aplicando la prueba t de Student.

La administración de cabergolina también ocasionó una disminución significativa en la concentración de prolactina ($t = 4.43$, d. f. 8, $P < 0.01$, Fig. 14).

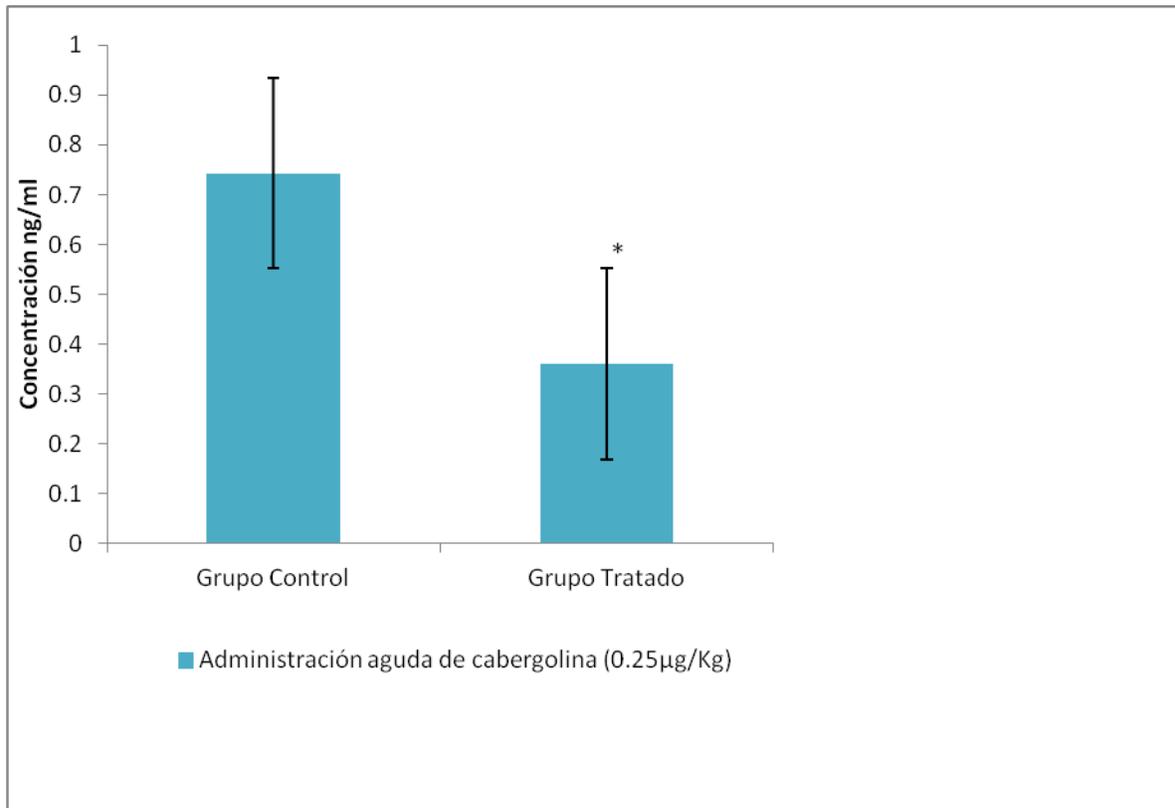


Figura 14. La concentración de prolactina fue significativamente menor ($P < 0.01$) en el grupo tratado con cabergolina de forma aguda que en el grupo control. Los datos son presentados en medias y desviaciones estándar.

15.3. Experimento 3

No se encontró una diferencia significativa en la conducta abrigo entre los grupos contrastados ($F(2,77)=0.11$, $P>0.05$), por lo que la administración crónica de cabergolina no modificó la respuesta paterna del gerbo de Mongolia medida en minutos (Figura 15).

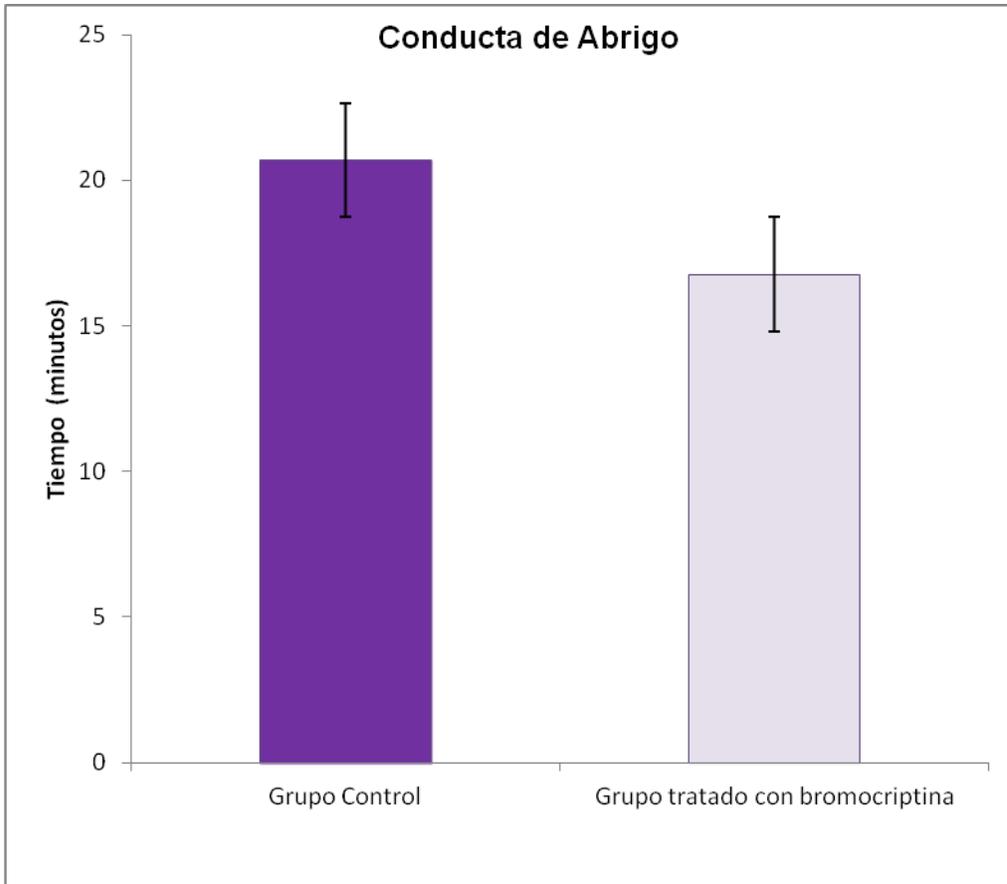


Figura 15. Efecto de la administración crónica de bromocriptina en la conducta de abrigo del gerbo de Mongolia. Los datos se presentan en medias y desviaciones estandar.

La vía de administración crónica de bromocriptina, redujo la concentración plasmática de prolactina, de manera significativa ($t = 6.93$, d. f. 8, $P < 0.01$ Fig. 16), con respecto a los controles.

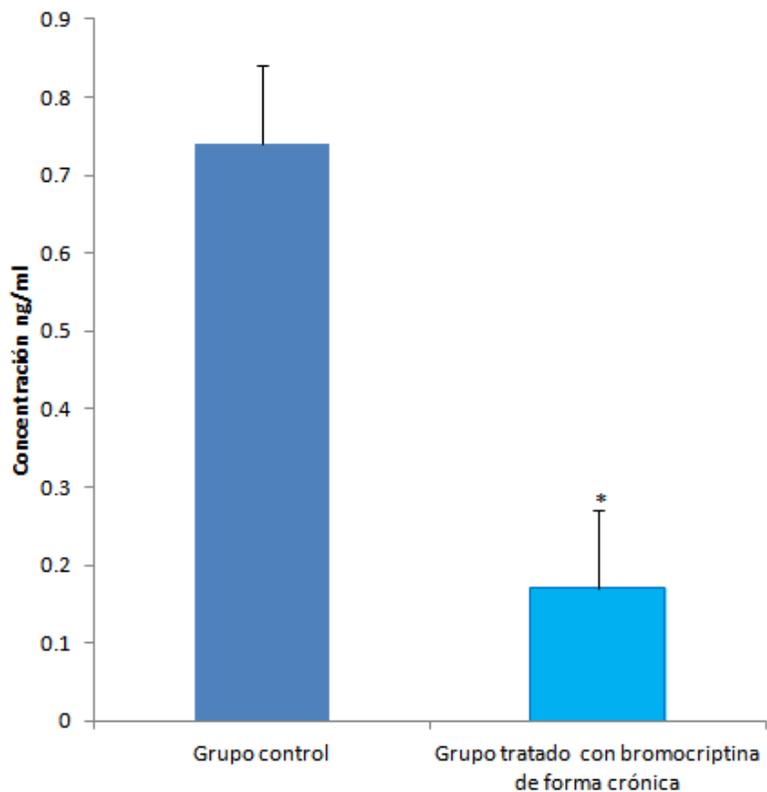


Figura 16. *Efecto de la administración crónica de bromocriptina en la concentración plasmática de prolactina.*

16. Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron que la disminución de la prolactina hipofisaria, ocasionada por la administración de bromocriptina o cabergolina no afectó significativamente la conducta paterna del gerbo de Mongolia. Estos resultados son similares a los descritos en el hámster enano, en este roedor la administración de bromocriptina o cabergolina ocasionaron una disminución en la concentración plasmática de prolactina, no obstante, las actividades paternas no fueron afectadas (Brooks *et al.*, 2005).

Como ya se había mencionado, en otros mamíferos como el primate cabeza de algodón, la rata de laboratorio, el ratón de California, el hámster húngaro y el mismo gerbo de Mongolia (Dixson y George, 1982; Gubernick y Nelson, 1989; Brown *et al.*, 1995; Ziegler *et al.*, 1996; Reburn y Wynne- Edwards, 1999), los niveles periféricos de prolactina se elevan cuando el macho proporciona cuidados a sus crías. Sin embargo, en el gerbo de Mongolia y el hámster enano la supresión de la secreción de esta hormona no tiene ningún efecto en la conducta paterna. Probablemente el aumento en los niveles de prolactina en el plasma de estos mamíferos sea efecto de la exhibición de cuidados.

Otra explicación es que la PRL, sí sea importante en la expresión de los cuidados paternos; varios estudios han mostrado que en el sistema nervioso central se sintetiza PRL (Torner *et al.*, 2004, Wilson *et al.*, 1992). Esta síntesis es regulada por mecanismos diferentes a los de la PRL hipofisaria, por lo cual no está bajo control dopaminérgico (Emanuele *et al.*, 1986; Torner *et al.*, 2004), por lo que el uso de agonistas de esta hormona no tendría ningún efecto en la conducta paterna. En este caso sería conveniente localizar los receptores de esta hormona e interferirlos directamente en regiones específicas del cerebro, para analizar el papel que desempeña la PRL producida en estas regiones neuronales sobre la conducta paterna (Bridges *et al.*, 2001).

Otra posible explicación es que la prolactina no tenga un papel central en la regulación de la conducta paterna, como ocurre en la conducta materna; en la rata

de laboratorio la administración directa de esta hormona no estimula la exhibición de cuidados maternos. Sin embargo, sí a hembras vírgenes, se administran estrógenos y prolactina la latencia de inicio de la conducta materna es menor que cuando sólo se administran estrógenos (Bridges *et al.*, 1990).

Por otra parte, los resultados de este estudio mostraron que las conductas de abrigo, olfateo y acicalamiento presentan variaciones circadianas, esto es, la ejecución es diferente a distintas horas del día que el macho pasa con las crías. En consecuencia, es necesario tomar en cuenta los ritmos circadianos en el análisis de la conducta dado que los estudios en los que se busca correlacionar las concentraciones hormonales con la exhibición de la conducta paterna no son los más indicados para analizar si una hormona está participando en la regulación de dicha conducta.

Finalmente, cabe mencionar que es necesario realizar más estudios experimentales para establecer si la prolactina, independientemente de su origen, participa en la regulación de la conducta paterna.

17. Conclusiones

- Estos resultados sugieren que la prolactina hipofisaria no participa en la regulación de la conducta paterna del gerbo de Mongolia, aunque no se descarta que la prolactina proveniente de otras fuentes pueda estar implicada en la regulación de esta conducta.

-Es probable que la prolactina no desempeñe una función central en la regulación de la conducta paterna, como ocurre en la materna, aunque aún falta realizar más investigaciones en otras especies, aún en las dos especies de mamíferos estudiadas (gerbo de Mongolia y hamster enano).

- Las bases neuroendócrinas de la conducta paterna en los roedores, y en general en los mamíferos, es un área abierta a la investigación, en la que algunos de los principales problemas es la inconsistencia en los resultados, obtenidos hasta hoy,

así como la variabilidad de los factores que parecen estar implicados en su regulación.

18. Referencias

- Almond, R. E. A., Brown, G. R. y Keverne, E. B. 2006. Suppression of prolactin does not reduce infant care by parentally experienced male common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Hormones and Behavior* 49: 673-680.
- Baldessarini R. J. y F. I. Tarazi. 1996. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical. *Harvard Review of Psychiatry* 3: 301-25.
- Bannon M.J., Michelhaugh S.K., Wang J., Sacchetti P. 2001. The human dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potencial involvement in neuropsychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology* 11: 449-455.
- Ben-Jonathan N., Mershon J. L., Allen D. L. y Steinmetz R. W. 1996. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocrine Reviews* 17: 639-69.
- Berg, S. J. y K. E. Wynne-Edwards. 2001. Changes in testosterone, cortisol, and estradiol levels in men becoming fathers. *Mayo Clinic Proceedings* 76: 582-592.
- Berwaer M., J. A. Martial y J. R. Davis. 1994. Characterization of an upstream promoter directing extrapituitary expression of the human prolactin gene. *Journal of Molecular Endocrinology* 8: 635-42.
- Bester-Meredith, J. K., Young, L. J. y C. A. Marler. 1999. Species differences in paternal behavior and aggression in *peromyscus* and their associations with vasopressin immunoreactivity and receptors. *Hormones and Behavior* 36: 25-38.
- Bester-Meredith, J. K. y C. A. Marler. 2001. Vasopressin and aggression in cross-fostered California mice (*Peromyscus californicus*) and white-footed mice (*Peromyscus leucopus*). *Hormones and Behavior* 40: 51-64.
- Bester-Meredith, J. K. y C. A. Marler 2003. Vasopressin and the transmission of paternal behavior across generations in mated, cross-fostered *Peromyscus* mice. *Behavioral Neuroscience* 117: 455-463.

- Blüm, V. y K. Fiedler. 1965. Hormonal control of reproductive behavior in some cichlid fish. *General and Comparative Endocrinology* 5: 186-196.
- Blüm, V. y K. Fiedler. 1974. Prolaktinempfindliche Strukturen im Fischgehirn. *Fortschritte der Zoologie*. 25: 155-166.
- Bole-Feysot C., V. Goffin, M. Edery, N. Binart y P. A. Kelly. 1998. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrine Reviews* 19: 225-68.
- Boulay, J. L. y W. E. Paul. 1992. The interleukin-4-related lymphokines and their binding to hematopoietin receptors. *Journal of Biological Chemistry* 267: 205-258.
- Bredy, T. W., A. W. Lee, M. J. Meaney y R. E. Brown. 2004. Effect of neonatal handling and paternal care on offspring cognitive development in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior* 46 30-38.
- Bridges, R. S., Numan, M., Ronsheim, P. M., Mann, P. E. y Lupini, C. E. 1990. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 8003-8007.
- Bridges, R. S. y Ronsheim, P. M. 1990. Prolactin (PRL) regulation of maternal behavior in rats: bromocriptine treatment delays and PRL promotes the rapid onset of behavior. *Endocrinology* 126: 837-848.
- Bridges, R. S., Rigerio, B. A. Byrnes, E. M., Yang, L., y Walter, A. M. 2001. Central infusions of the recombinant human prolactin receptor antagonist, S179D-PRL, delay the onset of maternal behavior in steroid-primed, nulliparous female rats. *Endocrinology*. 142: 730-739.
- Brooks, P. L., Vella E. T. y Wynne-Edwards K. E. 2005. Dopamine agonist treatment before and after the birth reduces prolactin concentration but does not impair paternal responsiveness in Djungarian hamsters, *Phodopus campbelli*. *Hormones and Behavior* 47: 358-366.

- Brown, R. E., Murdoch, T., Murphy, P. R. y Moger, W. H. 1995. Hormonal responses of male gerbils to stimuli from their mate and pups. *Hormones and Behavior*, 29: 474-491.
- Buntin, J. D. 1996. Neural and hormonal control of parental behavior in birds. *Advances in the Study of Behavior* 25: 161-213.
- Choen, B.J. 1981. *Mammalian models for Research on aging*. National Academy Press. Washington 587 páginas.
- Cincirelo, D. M. y Wolf J. O. 1990. The effects of mating on infanticide and pup discrimination in White-footed mice. *Behavioral Ecology Sociobiology* 26: 275-279.
- Clark y Galef Jr. 1999. A testosterone-mediated trade-off between parental and sexual effort in male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Journal of Comparative Psychology*. 113: 388-395.
- Clark, M. M. y B. G. jr Galef. 2000. Effects of experience on the parental response of male Mongolian gerbils. *Developmental Psychobiology* 36: 177-185.
- Clutton-Brock. 1991. *The evolution of parental care*. Princenton University Press, 352 páginas.
- Cronin, M. J., Evans, W. S. y M. O. Thorner. 1984. One minute of bromocriptine irreversibly inhibits prolactin release for hours. *European Journal Pharmacology* 99: 85-90.
- Delahunty, K. M., McKay, D. W., Noseworthy, D. E. y Storey, A. E. 2007. Prolactin responses to infant cues in men and women: Effects of parental experience and recent infant contact. *Hormones and Behavior* 51: 213-220.
- De Ruiter, A. J. H., S. E.. Wendelaar Bonga, H. Slijkhuis, and B. Baggerman. 1986. The effect of prolactin on fanning behavior in the male three-spined stickleback, *Gasterosteus aculeatus* L. *General and Comparative Endocrinology* 64: 273–283.

- Dewsbury. D. A. y Hasrtung. T. G.1979. Paternal behavior in six species of muroid rodents. Behavioral and neural biology 26: 466-478.
- Dewsbury, D. A. 1981. An exercise in the prediction of monogamy in the field from laboratory data on 42 species of muroid rodents. The Biologist. 63:138-162.
- Dixson, A. F. y George, L. 1982. Prolactin and parental behavior in a male New World primate. Nature. 299:551-553.
- Elwood, R. W. 1975. Paternal and maternal behavior in the Mongolian gerbil. Animal Behavior 23:766-722.
- Elwood, R. W. 1983. Paternal care in rodents, pp. 235-257, en R. W. Elwood (ed). Parental care in rodents, John Wiley, New York.
- Emanuele, N. V., Metcalfe, L., Wallock, L., Tentler, J.,Hagen, T. C., Beer,, C. T., Martinson, D., Gout, P. W., Kirsteins, L. Y Laerence, A. M. 1986. Hypohalamic prolactin: Characterization by radioimmunoassay and bioassay and reponse to hypophysectomi and restrain stress. Neuroendocrinology 44: 217-221.
- Elsworth J.D. and Roth R.H. 1997. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. Experimental Neurology 144: 4-9.
- Flórez J. A. y Pazos. 2003. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J., J. A Armijo y J. A, Mediavilla (eds.). Farmacología Humana. Barcelona p p. 3435-460.
- Frazier, C. R., Trainor, B. C., Cravens, C. J., Whitney, T. K. y Marler, C. A. 2006. Paternal behavior influences development of aggression and vasopressin expression in male California mouse offspring. Hormones and Behavior 50: 699-707.
- Feder, H. H., Storey, A, Goodwin, D., Reboulleau, C. y Silver, R. 1997. Testosterone an 5 α dihydrostestosterone levels in peripheral plasma of male and male ring doves (*Streptopelia risoria*) during the reproductive cycle. Biology of Reproduction 16: 666-667.

- Gorski, R.A., Gordon J.H. y Southman A. M. 1978. Evidence for a morphological sex differences within the medial preoptica area of the rat brain. *Brain Research*, 148: 333-346.
- Gubernick, D. J. y Nelson, R. J. 1989. Prolactin and paternal behavior in the biparental California mouse, *Peromyscus californicus*. *Hormones and behavior* 23: 203-210.
- Gubernick, D. J., Sengelaub, D. R. y Kurz, E. M. 1993. A neuroanatomical correlate of paternal and maternal behavior in the biparental California mouse (*Peromyscus californicus*). *Behavioral Neuroscience* 107: 194-201.
- Gubernick, D. J., Winslow, J. T., Jensen, P., Jeanotte, L. y Bowen, J. 1995. Oxytocin changes in males over the reproductive cycle in the monogamous, biparental California mouse, *Peromyscus californicus*. *Hormones and Behavior*, 29: 59-73.
- Gubernick, D. J., y Teferi, T. 2000. Adaptive significance of male parental care in a monogamous mammal. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 267: 147-150.
- Horseman, N. y Yu-Lee L. 1994. Transcriptional Regulation by the Helix Bundle Peptide Hormones: Growth Hormone, Prolactin, and Hematopoietic Cytokines. *Endocrine Reviews*. 15:627-649
- Hume, J. M. y Wynne-Edwards, K. E. 2005. Castration reduces male testosterone, estradiol, and territorial aggression, but not paternal behavior in biparental dwarf hamsters (*Phodopus campbelli*). *Hormones and Behavior* 48: 303-310.
- Hume, J. M. y Wynne-Edwards, K. E. 2006. Paternal responsiveness in biparental dwarf hamsters (*Phodopus campbelli*) does not require estradiol. *Hormones and Behavior* 49: 538-544.
- Jöchle, W. 1997. Prolactin in canine and feline reproduction. *Reproduction in Domestic Animals* 32: 183-193.

Jonathan N. 1985 Dopamine: A Prolactin-Inhibiting Hormone. *Endocrine Reviews* 6: 564-589.

- Jones, J. S. y Wynne-Edwards, K. E. 2000. Paternal hamsters mechanically assist the delivery, consume amniotic fluid and placenta, remove fetal membranes, and provide parental care during the birth process. *Hormones and Behavior* 37: 116-125.

- Jong, T. R., Chauke M., Harris B.N., y Saltzman W. 2009. From here to paternity: Neural correlates of the onset of paternal behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Hormones and Behavior*. 56: 220-231.

- Katzung, B. 1999. *Farmacología básica y clínica*. 7ª. ed. México DF. Manual Moderno; 1052 pp.

- Kindler, P. M., J. M. Bahr, M. R. Gross, and D. P. Philipp. 1991. Hormonal regulation of parental care behavior in nesting male bluegills: do the effects of bromocriptine suggest a role for prolactin? *Physiological Zoology* 64: 310–322.

- Kleiman, D. G. y Malcolm J. R. 1981. The evolution of male parental investment in mammals, pp. 347-387. In D. J. Gubernick & P. H. Klopfer (eds.). *Parental care in mammals*. Plenum Press, New York. 459 pp.

- Lamb, M. E., J. H. Pleck, E. L. Charnov, and J. A. Levine. 1985. Paternal behavior in humans. *American Zoologist* 25: 883–894.

- Lee, A. W. y Brown, R. E. 2002. Medial preoptic lesions disrupt parental behavior in both male and female California mice (*Peromyscus californicus*). *Behavioral Neuroscience* 116: 968-975.

- Lee, A. W. y Brown, R. E. 2007. Comparison of medial preoptic, amygdala, and nucleus accumbens lesions on parental behavior in California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiology and Behavior* 92: 617-628.

- Lonstein, J. S. y De Vries, G. J. 1999. Comparison of the parental behavior of pair-bonded female and male prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Physiology and Behavior* 66: 33-40.
- Lonstein, J. 2002. Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 26:869-888.
- Lubin, M., Leon, M., Moltz, H. y Numan, M. 1972. Hormones and maternal behavior in the male rat. *Hormones and behavior* 3: 369-374.
- Luis, J. Carmona A. Delgado J. Cervantes F. A. y Cárdenas R. 2000. Parental behavior of volcano mouse, *Neotomodon alstoni* (Rodentia: Muridae), in captivity, *Journal of mammalogy* 81: 600-605.
- Luis J., Vázquez-Gaytán B., Martínez-Torres M., Carmona A., Ramos-Blancas G., Ortíz G. 2010. Neither testosterone levels nor aggression decrease when the male Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) displays paternal behavior. *Hormones and Behavior* 57: 271-275.
- Maier, R. 2001. *Comportamiento animal*. Mc Graw Hill. España 582 pp.
- Martin-Dale. 2000. Sistema nervioso central: Otros neurotransmisores y neuromoduladores: Dopamina. En: *Farmacología*. Ed Harcourt, 4ª edición, Barcelona, p.p. 517-535.
- Martínez-Gladys, S. 2009. Mecanismos neurobiológicos de la conducta paterna. *Suma Psicológica* 14: 45-51.
- McCarty, R y Southwick, C.H. 1977. Patterns of parental care in two cricetid rodents, *Onychomys torridus* and *Peromyscus leucopus*. *Animal Behavior*. 25: 945-948.
- McQueen y Williams, M. 1935. Maternal behavior in male rats. *Science*. 82: 2125-2116.
- Meaney, M. J. 2001. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual review of neuroscience* 24; 1161-1192.

- Monaghan, E.P. y Glickman, S.E. 1992. Hormones and aggressive behavior. In J. B. Becker, S. M. Bredlove y D. Crews (eds.), Behavioral endocrinology, cambridge. MA: MIT Press. páginas 261-268
- Moore, K. E., Demarest K. T. 1982. Effects of prolactin on central dopaminergic neurons. Progresses in Neuropsychopharmacology Biology Psychiatry 6: 645-650.
- Mota, M. T. y Sousa, M. B. 2000. Prolactin levels of fathers and helpers related to alloparental care in common marmosets, *Callithrix jacchus*. Folia Primatologica, 71: 22-26.
- Nasello A.G., Vanzeler M.L., Madureira E.H., Felicio L.F. 1997. Effects of acute and long-term domperidone treatment on prolactin and gonadal hormone levels and sexual behavior of male and female rats. Pharmacology Biochemistry Behavior, 58: 1089-1094.
- Nephew, B. C., Lovelock, D. F. y Bridges, R. S. 2008. The progesterone receptor and parental behavior in juvenile rats. Developmental Psychobiology 50: 535-541.
- Numan, M. 1974. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology 87: 746-759.
- Numan, M., Rosenblatt, J. S. y Komisaruk, B. R. 1977. Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology 91: 146-164.
- Nunes, S., Fite, J. E., Patera, K. J. y French, J. A. 2001. Interactions among paternal behavior, steroid hormones, and parental experience in male marmosets (*Callithrix kuhlii*). Hormones and Behavior 39: 70-82.
- Piovanotti, M. R. y Vieira, M. L. 2004. Presence of the father and parental experience have differentiated effects on pup development in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). Behavioural Processes 66: 107-117.

- Reburn, C. J. y Wynne-Edwards KE. 1999. Hormonal changes in males of naturally biparental and uniparental mammals. *Hormones and Behavior* 35: 163-176.
- Reem G. H., Ray D. W. , Davis J.R. 1999. The human prolactin gene upstream promoter is regulated in lymphoid cells by activators of T-cells and by cAMP. *Journal of Molecular Endocrinology* 22: 285-92.
- Rosenberg, K. M. 1974. Effects of pre-and postpubertal castration and testosterone on pup-killing behavior in the male rat. *Physiology and Behavior* 13: 159-161.
- Rosenberg, P. A. y Herrenkol, L. R. 1986. Maternal behavior in male rats: critical timed for the suppressive action of androgen. *Physiology and Behavior* 16: 293-297.
- Rosenblatt, J. S. 1992. Hormone-behavior relations in the regulation of parental behavior, en: (Becker, B.J., Breedlove S.M. y crews D. eds) *Behavioral Endocrinology*. A Bradford Book MIT Press, London. 219-285.
- Rosenblatt J. S. y Ceus K. 1998. Estrogen Implants in the Medial Preoptic Area Stimulate Maternal Behavior in Male Rats. *Hormones and Behavior*.33: 23-30.
- Sakaguchi, K., Tanaka, M., Ohkubo T., Do-hura L., Fujikawa T., Sdo, S., y Nakashima K. 1996. Induction of brain prolactin receptor long-form mRNA expression and maternal behavior in pup-contacted male rat: promotion by prolactin administration and suppression by female contact. *Neuroendocrinology* 63: 559-568.
- Shapiro, L.E., Leonard C. M. Sessions C. E., Dewsbury D. A. e Insel T. R. 1991. Comparative neuroanatomy of the sexually dimorphic hypothalamus in monogamous and polygamous voles. *Brain Research*, 541: 232-240.
- Schneider, J. S., Stone, M. K., Wynne-Edwards, K. E., Horton, T. H., Lydon, J., O'Malley, B., et al. 2003. Progesterone receptors mediate male aggression toward infants. *Proceedings of the American Philosophical Society* 100: 2951-2956.

- Schradin C, Anzenberger G. 1999.Prolactin, the Hormone of Paternity. *News in Physiological Sciences*. 14:223-231.
- Schradin, C., Reeder, D. M., Mendoza, S. P. y Anzenberger, G. 2003. Prolactin and paternal care: comparison of three species of monogamous new world monkeys (*Callicebus cupreus*, *Callithrix jacchus*, and *Callimico goeldii*). *Journal of Comparative Psychology* 117: 166-175.
- Schradin, C. 2007. Comments to K.E. Wynne-Edwards and M.E. Timonin 2007. Paternal care in rodents: Weakening support of hormonal regulation of the transition to behavioral fatherhood in rodent animal models of biparental care, *Hormones and Behavior* 52: 114-121.
- Schum, J. E. y Wynne-Edwards, K. E. 2005. Estradiol and progesterone in paternal and non-paternal hamsters (*Phodopus*) becoming fathers: conflict with hypothesized roles. *Hormones and Behavior* 47: 410-418.
- Stricker P.F. G. 1928. Action du lobe anterieure de l'ypophyse sur la montée laitesse. *Cr. Soc. Biol.* 99: 1978-80.
- Storey, A. E., Walsh, C. J., Quinton, R. L. y Wynne-Edwards, K. E. 2000. Hormonal correlates of paternal responsiveness in new and expectant fathers. *Evolution and Human Behavior* 21: 79-95.
- Strange P.G. 2000. Dopamine receptors. *Tocris Reviews*; No.15.
- Swain, J. E., Lorberbaum, J. P., Kose, S. y Strathearn, L. 2007. Brain basis of early parent-infant interactions: psychology, physiology, and in vivo functional neuroimaging studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48: 262-287.
- Torner, L., Maloumby, R., Nava, G., Aranda, J., Clapp, y Neumann, I.D. 2004. In vitro release and gene upregulation of brain prolactin in response to physiological stimuli. *European Journal of Neuroscience* 19: 1601-1608.

- Trainor, B. C. y Marler, C. A. 2001. Testosterone, paternal behavior, and aggression in the monogamous California mouse *Peromyscus californicus*. *Hormones and Behavior* 40: 32-42.
- Trainor, B. C. y Marler, C. A. 2002. Testosterone promotes paternal behavior in a monogamous mammal via conversion to estrogen. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 269: 823-829.
- Trainor, B. C., Bird, I. M., Alday, N. A., Schlinger, B. A. y Marler, C. A. 2003. Variation in aromatase activity in the medial preoptic area and plasma progesterone is associated with the onset of paternal behavior. *Neuroendocrinology* 78: 36-44.
- Van De Weerd C., Peers B., Belayew A., Martial J. A., Muller M. 2000. Far upstream sequences regulate the human prolactin promoter transcription. *Neuroendocrinology* 71: 124-37.
- Verhelst J., Abs R, Maiter D.. 1999. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism* 84:2518-2522.
- Vieira, M. L. y Brown, R. E. 2003. Effects of the presence of the father on pup development in California mice (*Peromyscus californicus*). *Developmental Psychobiology* 42: 246-251.
- Walton, J. M. y Wynne-Edwards, K. E. 1997. Paternal care reduces maternal hyperthermia in Djungarian hamsters (*Phodopus campbelli*). *Physiology and Behavior* 63:1 41-47.
- Wilson, D. M. Emanuele, N. V., Jurgens, J. K. y Kelley, M.R. 1992. Prolactin message in brain and pituitary of adult male rats is identical: PCR cloning and sequencing of hypothalamic prolactin cDNA from intact and hypophysectomized adult male rats. *Endocrinology* 131: 2488:2490.

- Wang, Z. X. y De Vries, G. J. 1993. Testosterone effects on paternal behavior and vasopressin immunoreactive projections in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). Brain Research 631: 156-160.
- Wang, Z. X., Liu, Y., Young, L. J. y Insel, T. R. 2000. Hypothalamic vasopressin gene expression increases in both males and females postpartum in a biparental rodent. Journal of Neuroendocrinology, 12:2, 111-120.
- Wang, Z. X. y Novak, M. A. 1992. Influence of the Social-Environment on Parental Behavior and Pup Development of Meadow Voles (*Microtus pennsylvanicus*) and Prairie Voles (*Microtus ochrogaster*). Journal of Comparative Psychology 106: 163-171.
- Wright, S. L. y Brown, R. E. 2002. The importance of paternal care on pup survival and pup growth in *Peromyscus californicus* when required to work for food. Behavioral Processes 60: 41-52.
- Wynne-Edwards, K. E. y Lisk, R. D. 1989. Differential effects of paternal presence on pup survival in two species of dwarf hamster (*Phodopus sungorus* and *Phodopus campbelli*). Physiology and Behavior 45: 465-469.
- Wynne-Edwards, K. E. 1998. Evolution of parental care in *Phodopus*: Conflict between adaptations for survival and adaptations for rapid reproduction. American Zoologist 38: 238-250.
- Wynne-Edwards, K.E. y Reburn C.J. 2000. Behavioral endocrinology of mammalian Father hood. Trends in Ecology and Evolution. 15:464-468.
- Wynne-Edwards, K. E. 2001. Hormonal changes in mammalian fathers. Hormones and Behavior 40: 139-145.
- Wynne-Edwards, K. E. y Timonin, M. E. 2007. Paternal care in rodents: Weakening support for hormonal regulation of the transition to behavioral fatherhood in rodent animal models of biparental care. Hormones and Behavior 52: 114-121.

- Ziegler, T. E., Wegner, F. H. y Snowdon, C. T. 1996. Hormonal responses to parental and nonparental conditions in male cotton-top tamarins, *Saguinus oedipus*, a New World primate. *Hormones and Behavior* 30: 287-297.
- Ziegler, T. E., Wegner, F. H., Carlson, A. A., Lazaro-Perea, C. y Snowdon, C. T. 2000. Prolactin levels during the periparturitional period in the biparental cotton-top tamarin (*Saguinus oedipus*): interactions with gender, androgen levels, and parenting. *Hormones and Behavior* 38: 111-122.
- Ziegler. T.E. y Snowdon C. 2001.Reproductive biology of captive male cottontop tamarin monkeys as a function of social environment. *Animal Behaviour*. 61:65-78
- Ziegler, T. E., Washabaugh, K. F. y Snowdon, C. T. 2004. Responsiveness of expectant male cotton-top tamarins, *Saguinus oedipus*, to mate's pregnancy. *Hormones and Behavior* 45: 84-92.

19. Anexo A. Etograma utilizado en el registro de las conductas paternas del macho del gerbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*)

Número de macho: _____

Número de Crías: _____

Fecha de nacimiento: _____ Fecha de observación: _____

Tx: _____

Conducta	Día		Día		Día		Día	
	Hora							
Abrigo								
Olfateo								
Acicalamiento								
Tiempo en el nido								