Relaciones entre la ansiedad y la conducta sexual en roedores

Alonso Fernández Guasti*[1]
Alfredo Saldivar González**
Ofir Picazo Picazo***[1]
Gabriel Roldán Roldán**

"... One thing is certain, that the problem of anxiety is a nodal point, linking up all kinds of most important questions; a riddle, of which the solution must cast a flood of light upon our whole mental life."

Freud, 1917 (17).

Summary

In this review we summarize the possible relationships between anxiety and sexual behaviour in rats. These relationships have been studied from two different points of view: one considers the effects of modifying anxiety by the execution of sexual behaviour, and the other analyzes the effects of copulation while on an anxiety state. In the final section we studied whether the anxiety levels changed along the various phases of the estrous cycle of the rat, and the possible differential effect of the anxiolytic drug diazepam. The associations between anxiety and sexual state have been studied using behavioural and pharmacological approaches. The reason for including these methods is based on the extensive pharmacological knowledge of anxiety. The common sexual behaviour of the male rat parameters was registered. On the basis of its advantages over other tests, the conditioned defensive burying behaviour paradigm was used to determine the anxiety levels.

In this study we present evidence showing that the pharmacologically-induced anxiety produces a biphasic effect on male copulatory behaviour. Thus, the administration of low doses of the anxiogenic compound Zk 39106, results in a reduction of the number of intromissions preceding ejaculation. This effect is abolished by the injection of Ro 15-1788, a central benzodiazepine receptor antagonist. Conversely, high doses of Zk 39106 inhibited sexual activity by decreasing the proportion of copulating animals. The administration of the anxiolytic compound, diazepam, produces an inhibitory effect characterized by increased mounting and a prolongation of the ejaculation latency and the postejaculatory interval. This effect was also effectively blocked by Ro 15-1788 administration.

Recently, we have extended the study of the facilitatory influence of anxiety on sexual behaviour by using a very interesting model named the enforced interval of copulation. This model consists in the interruption of mating by means of the female withdrawal during one minute each time the male achieves an intromission. Such manipulation results in a reduction of the number of intromissions accompanied by a behavioural anxiety-like repertoire. In the pharmacological characterization of this phenomenon, we have observed that various anxiolytic benzodiazepines block the reduction of the number of intromissions preceding ejaculation, induced by the enforced interval process. Moreover, Ro 15-1788 prevented the anxiolytics effect. These data strongly suggest that the enforced interval of copulation produces enhanced anxiety that may be blocked by anxiolytic drugs.

The other point of analysis consisted in studying the possible alterations in the basal anxiety state through the various stages of copulation. In this respect it is interesting to note that sexual behaviour, besides its basic reproductive function, may also serve a social role in various primate species. On these basis, together with the knowledge regarding the participation of the GABAergic system in the mediation of anxiety and the increase of this transmission during the postejaculatory interval, we studied whether the anxiety levels were modified along the various phases of copulation and to which extent the changes in anxiety could be related to the GABA-benzodiazepine system. In the present review we show evidence that a decrease in anxiety occurs after the first and the second ejaculation. Comparatively higher levels of anxiety (similar to those found in the control group) were observed during the execution of the first series of copulation. The second experiment performed revealed that the administration of the GABA-benzodiazepine antagonists Ro 15-1788 completely reversed the effect of reduction of the anxiety found after ejaculation. These data indicate that the reduction in anxiety found after ejaculation is a GABAergic dependent phenomenon.

In the third section of this review we analyzed the changes in anxiety during the various phases of the female endocrine cycle and the possible differential effect of the anxiolytic diazepam depending on the gender and the estrous cycle phase. Several lines of evidence have indicated gender and within estrous cycle differences in the neurotransmitter systems involved in the control of anxiety. Additionally, it has been reported that the steroid hormones, that peak during the ovulatory phase (estrogen and progesterone), may modify the GABAergic transmission, thus indicating that these hormones may affect the responsiveness of this system to anxiolytic drugs. Our results show that the basal anxiety levels vary along the four rat estrous cycle phases. During the proestrus phase a low anxiety state was found in comparison to the other phases. Moreover, the differential effect of diazepam between males and females tested in various phases of the estrous cycle is reported. This anxiolytic drug produces a more pronounced effect on reactivity in females during the proestrus phase than that observed in males or in females in other estrous cycle phases. Additionally, diazepam-induced anxiolysis was more potent on male than on female subjects.

All data presented in this review is focused on the possible relationships between sexual state and anxiety. The results

* *Sección de Terapéutica Experimental, Departamento de Farmacología y Toxicología, CINVESTAV, Ap. Postal 22026, 14000 México, D. F.*
[1]** *División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, 14370 México, D. F.*
*** *Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Km. 38.5 Carr. Xochimilco-Oaxtepec, Ex-Hacienda del Mayorazgo, I.P.N. México.*

obtained in preclinical studies are discussed on the basis of their potential clinical relevance.

Resumen

En la presente revisión se resumen las relaciones que existen entre la ansiedad y la conducta sexual desde diferentes puntos de vista: en el primero se observó el efecto que produce la ansiedad sobre la ejecución de la conducta sexual en el macho; en segundo término, se analizó el efecto que tiene la actividad sexual del macho sobre los niveles de ansiedad. Finalmente se estudió la variación en el estado de ansiedad y el posible efecto diferencial del diazepam a lo largo del ciclo estral en la rata. Las relaciones entre la ansiedad y la conducta sexual se estudiaron utilizando una aproximación farmacológica. En el análisis de la conducta sexual se registraron los parámetros convencionales establecidos. Para determinar los niveles de ansiedad se utilizó una prueba conductual denominada "enterramiento defensivo condicionado", ya que tiene ciertas ventajas sobre otras pruebas.

En este estudio se presentan evidencias que muestran que la ansiedad inducida farmacológicamente produce un efecto bifásico sobre la conducta sexual en el macho. Así, la ansiedad moderada facilita la conducta sexual, mientras que la ansiedad extrema la inhibe. Por el contrario, la administración del ansiolítico diazepam entorpece la ejecución de la cópula. Este efecto, aunque también está regulado a nivel central, no parece deberse a la actividad ansiolítica de este fármaco sino a su acción miorrelajante. Con el fin de estudiar el efecto facilitador de la ansiedad sobre la cópula, hemos propuesto una manipulación experimental denominada "intervalo forzado de intromisión" (IFI), como modelo de ansiedad sexual. La caracterización farmacológica del IFI mostró que la facilitación de la conducta sexual debida a esta manipulación se puede bloquear en forma específica por el tratamiento con varios ansiolíticos, y se sugiere su relación con un incremento en la ansiedad.

En cuanto al efecto que tiene la actividad sexual sobre los niveles de ansiedad, se observó que la eyaculación induce una disminución en ésta, que se mantiene a lo largo de las siguientes series copulatorias. La explicación para este fenómeno de ansiolisis posteyaculatoria está sustentada en diversos estudios que muestran un incremento en el tono GABAérgico durante el periodo posteyaculatorio. En vista de que varios estudios proponen la participación del receptor GABA-benzodiacepínico en la regulación de la ansiedad, sugerimos que este sistema de neurotransmisión está involucrado en el fenómeno antedicho. Para confirmarlo se administró el antagonista Ro 15-1788 y se realizó la prueba de ansiedad después de dos eyaculaciones observando una completa reversión de la reducción en la ansiedad debida a la eyaculación. Sin embargo, estos resultados no excluyen la participación de otros neurotransmisores. Este hallazgo tiene cierto paralelismo con algunas descripciones etológicas y clínicas.

Finalmente, algunos reportes indican la existencia de diferencias dependientes del sexo, así como variaciones durante el ciclo endócrino en la hembra, en los sistemas de neurotransmisión involucrados en la ansiedad. En la sección final de esta revisión se muestra que los niveles basales de ansiedad varían a lo largo del ciclo estral en la rata, siendo más bajos durante el proestro que en las otras fases. Se encontró además que el diazepam tiene un efecto diferencial en machos y hembras siendo más pronunciada la ansiolisis inducida por este fármaco en los machos. Se sugieren algunas implicaciones clínicas de estos resultados en relación al síndrome premenstrual.

Introducción

Algunos estudios recientes indican que las alteraciones producidas por la ansiedad son los trastornos más comunes de la población en general (1). Estas alteraciones se acompañan de dos síntomas característicos: niveles elevados de ansiedad y conductas de evitación (1). En el hombre, estos síntomas algunas veces aparecen acompañados de trastornos gastrointestinales, tensión muscular, mareo e insomnio (34). Si bien es difícil pensar que los animales puedan mostrar alteraciones similares, sí es posible usar modelos preclínicos que nos permitan hacer manipulaciones experimentales que generen un mejor conocimiento de las bases que subyacen a tales alteraciones.

En los últimos años el estudio de la ansiedad ha sido fundamentalmente farmacológico. De hecho, las bases terapéuticas de esta alteración se conocen de manera relativamente profunda (23, 25). Sin embargo, los mecanismos fisiológicos que subyacen a la ansiedad no se conocen suficientemente, como los de muchos otros trastornos psiquiátricos.

Algunos estudios realizados en la clínica psiquiátrica revelan un alto grado de interacción entre la esfera de la actividad sexual y la de la ansiedad en los humanos (48). En la actualidad se dispone de un brillante y detallado análisis sobre la importancia de la sexualidad en la organización de la estructura psíquica de los individuos, en una amplia gama de trastornos psiquiátricos (31, 41).

Se han revisado ampliamente los efectos que produce un incremento en los niveles de ansiedad, así como el tratamiento con fármacos ansiolíticos sobre la conducta sexual en los humanos (47, 48, 56). Además, se ha determinado la variación en los niveles de ansiedad a lo largo del ciclo menstrual (20, 27). A este respecto resulta interesante hacer notar que se conocen con mucho mayor profundidad y detalle las alteraciones que produce la ansiedad sobre la respuesta sexual en los humanos que la manera como este estado emocional modifica la conducta sexual en los animales. Esta diferencia está basada, por lo menos parcialmente, en el hecho de que el incremento en la ansiedad interfiere con el desarrollo de las respuestas sexuales normales en el hombre. Además los estados elevados de ansiedad se consideran como una parte del cuadro clínico que caracteriza al síndrome premenstrual.

El objetivo de la presente revisión consiste en resumir algunos resultados recientes en el análisis de las relaciones entre la ansiedad y la conducta sexual. Cabe resaltar que las posibles analogías entre los efectos de la ansiedad en los animales de laboratorio y aquellos que existen en la clínica, deben ser considerados con cautela, pues a pesar de que la investigación básica puede tener implicaciones clínicas en algunos casos, las extrapolaciones pueden ser riesgosas.

Las relaciones entre la conducta sexual del macho y los niveles de ansiedad se estudiaron desde dos puntos de vista: en un primer abordaje se observaron los efectos de la ansiedad sobre la ejecución de esta conducta sexual. En este estudio se utilizaron varios fármacos que selectivamente modifican los estados de ansiedad. Además, realizamos la caracterización farmacológica de un nuevo paradigma que proponemos como un modelo de ansiedad sexual, ya que en este modelo se observa que el macho despliega durante la cópula una serie de conductas características de esta-

dos ansiogénicos en los roedores, y sugerimos así que la actividad sexual se desarrolla bajo un nivel aumentado de ansiedad.

El otro tema de exploración consistió en establecer los niveles y posibles cambios de la ansiedad a lo largo de la actividad copulatoria, en ratas del sexo masculino. Este análisis representa un enfoque puramente conductual en el que se estudiaron los efectos que ejerce la conducta sexual sobre los niveles de ansiedad.

En la tercera parte de esta revisión incluimos algunos datos que muestran la variación en el estado de ansiedad a lo largo del ciclo endócrino de las hembras y el efecto diferencial del diazepam dependiendo de la fase del ciclo y del género de los individuos.

En la presente serie de trabajos se utilizaron fundamentalmente técnicas farmacológicas. La razón por la cual se usaron primordialmente estos métodos se debe al amplio conocimiento farmacológico de la ansiedad. Así, existen tres tipos de drogas que actúan a nivel del receptor benzodiacepínico: 1) agonistas con acciones ansiolíticas (las benzodiacepinas); 2) agonistas inversos con efectos ansiogénicos (algunas beta carbolinas como la Zk 39106), y 3) antagonistas sin efectos por sí mismos sobre la ansiedad, pero con la capacidad de bloquear las acciones de los agonistas y de los agonistas inversos (algunas imidazodiacepinas como el Ro 15-1788) (25, 26, 52).

El análisis conductual de esta serie de trabajos se realizó por técnicas clásicas para cada una de ellas. En relación a la actividad sexual del macho se identificaron los tres patrones característicos: a) conducta de monta: el macho se posa sobre la parte posterior de la hembra, realiza una serie de movimientos pélvicos pero no alcanza a tener inserción peneana; b) conducta de intromisión; al igual que en el caso de la monta, el macho realiza movimientos pélvicos pero alcanza a obtener inserción peneana; el patrón de desmonta es altamente estereotipado; c) conducta de eyaculación: el macho realiza una serie de movimientos pélvicos muy intensos y a pesar de que el patrón de desmonta no es estereotipado, invariablemente ocurre acicalamiento genital después de la eyaculación. Con base en estos tres patrones, en el análisis de la conducta sexual se calcularon los siguientes parámetros: latencia de la intromisión, número de montas e intromisiones preeyaculatorias, la latencia de la eyaculación, la duración del periodo posteyaculatorio y una medida derivada, denominada "intervalo interintromisión", que se calcula dividiendo la latencia de la eyaculación entre el número de intromisiones (ver figura 1). En contraste con la actividad sexual de los humanos, se considera que un acortamiento de la latencia de la eyaculación, de la duración del periodo posteyaculatorio o del intervalo de interintromisión, así como una reducción del número de montas e intromisiones preeyaculatorias, reflejan una facilitación de la conducta sexual. El incremento en la duración o el número de estos eventos se considera como un efecto inhibitorio (36).

Los niveles de ansiedad se midieron utilizando la prueba de conducta defensiva de enterramiento. Esta prueba se ha descrito como un paradigma sensible y selectivo para el análisis de los estados de ansiedad en los roedores (59, 60). Los parámetros que se registraron en esta prueba fueron la latencia al despliegue de la conducta de enterramiento y la conducta acumulativa de enterramiento. El incremento en la latencia de enterramiento se interpreta como una reducción en la reactividad, mientras que el decremento en la conducta de enterramiento se explica como una reducción de los niveles de ansiedad (59). En el caso del estudio en las hembras, las diferentes fases del ciclo endócrino se establecieron por medio del análisis citológico de frotis vaginales.

Modificación de la conducta sexual provocada por la ansiedad en la rata macho

Existe alguna evidencia proveniente principalmente de datos empíricos y clínicos que indica que la ansiedad puede afectar la actividad sexual de manera bifásica. Así, se ha reportado que los estados de ansiedad moderada facilitan la eyaculación (46, 56), mientras que la ansiedad extrema puede dar como resultado una completa inhibición de la conducta sexual con impotencia (18, 47). Aunque la bibliografía sobre el tema es muy escasa en la investigación básica, se ha observado un efecto similar de la ansiedad sobre la conducta de apareamiento. Beach y Fowler en 1959 (4), reportaron que la "ansiedad situacional" provoca

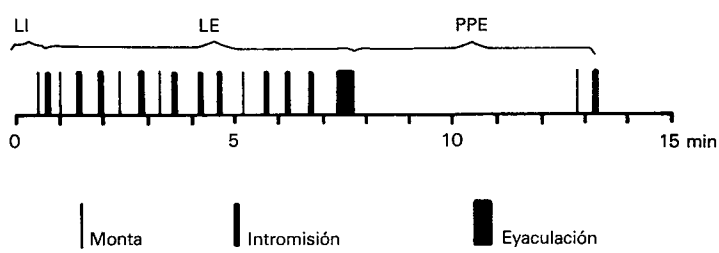

FIGURA 1.- Patrón copulatorio normal de la rata macho. Los parámetros que se analizan son: la latencia de intromisión (LI); la latencia de eyaculación (LE); la duración del periodo posteyaculatorio (PPE); el número de montas; el número de intromisiones y la duración del III: Intervalo de interintromisión, medida derivada que se obtiene dividiendo la latencia de eyaculación entre el número de intromisiones.

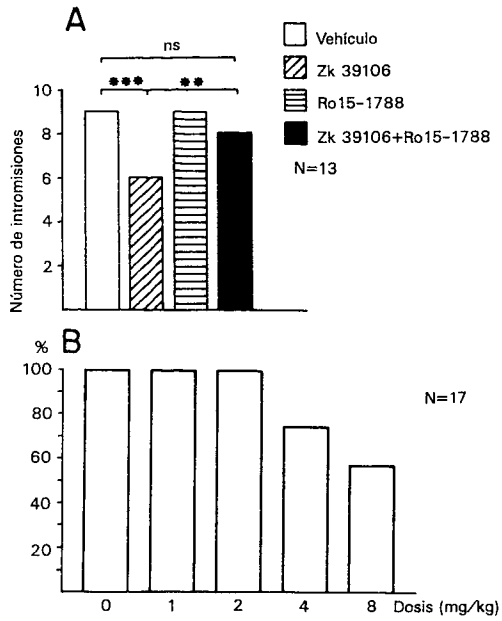

FIGURA 2.- Panel A: Efecto de la beta-carbolina Zk-39106 (2 mg/kg) y el Ro 15-1788 (10 mg/kg) sobre el número de intromisiones expresado en medianas. Se utilizó un diseño de cuadro latino balanceado, de tal suerte que los animales recibieron todos los tratamientos con intervalos de una semana entre cada uno. El análisis estadístico se realizó con la prueba de varianza Friedman seguido de comparaciones pareadas con la prueba T de Wilcoxon. n.s. no significativo; ** $p < 0.02$; *** $p < 0.01$. Panel B: Efecto de la administración de dosis crecientes de Zk-39106 sobre el porcentaje de animales que muestran conducta sexual. Se utilizó un diseño de cuadro latino balanceado en el cual los animales recibieron todas las dosis del fármaco con intervalos de una semana. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba Q de Cochran ($Q = 6.28$; $p < 0.05$).

una facilitación de la cópula, reflejada en una reducción del 40% aproximadamente en el número de intromisiones necesarias para alcanzar la eyaculación. La aplicación de estímulos estresantes tales como la manipulación excesiva o los choques eléctricos, tienen el mismo efecto facilitador (37, 55). Por el contrario, si se aumenta considerablemente la intensidad del choque eléctrico y por ende su efecto ansiogénico, se observa una disminución en el número de animales que muestran actividad sexual (3). Igualmente, la conducta copulatoria puede inhibirse al asociarse a estímulos aversivos de distinta naturaleza (42, 50). Esta acción inhibitoria de condicionamiento aversivo puede prevenirse mediante el tratamiento con diazepam (42, 43). Hemos encontrado recientemente que la ansiedad inducida farmacológicamente tiene el mismo efecto bifásico sobre la cópula (14). De este modo, la administración de dosis bajas de la droga ansiogénica beta carbolina Zk-39106 (2.0 mg/kg), reduce el número de intromisiones que preceden a la eyaculación (fig. 2A). Esta acción de la beta carbolina es completamente bloqueada por el Ro 15-1788, un antagonista del receptor benzodiacepínico a nivel central (Fig. 2A). Contrariamente, las dosis altas de dicho agente ansiogénico (8.0 mg/kg) inhiben la actividad sexual provocando una reducción en el porcentaje de animales que consiguen eyacular (Fig. 2B).

Por otra parte, la administración de diazepam inhibe la ejecución de la cópula al provocar un aumento significativo del número de montas y un alargamiento del periodo posteyaculatorio (Fig. 3).

Estos efectos parecen estar regulados a nivel cerebral, ya que el Ro 15-1788 es capaz de revertirlos parcial o totalmente. Sin embargo, es difícil asegurar que la acción inhibitoria del diazepam se deba a sus propiedades ansiolíticas, en vista de que esta droga tiene

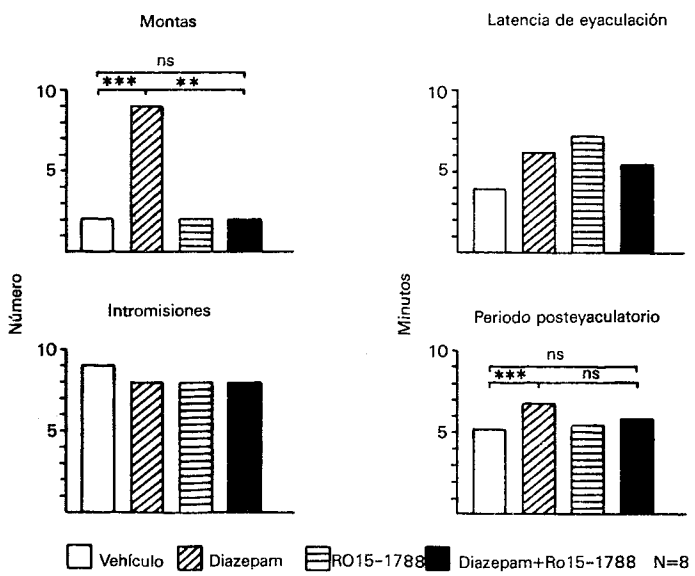

FIGURA 3.- Efecto del diazepam (1 mg/kg) y el Ro 15-1788 (10 mg/kg) sobre algunos componentes de la conducta sexual de la rata macho, expresado en medianas. El análisis estadístico se realizó con la prueba de varianza de Friedman seguida de comparaciones pareadas con la prueba T de Wilcoxon. n.s. no significativo; ** $p < 0.02$; *** $p < 0.01$.

también efectos miorrelajantes y sedantes que pudieran interferir con la realización de la conducta sexual.

En este sentido, los estudios clínicos referentes al efecto de los ansiolíticos sobre la actividad sexual son muy escasos y contradictorios. Existen reportes tanto de incremento como de reducción de la libido provocados tanto por el clorodiazepóxido como por el diazepam (28, 38). Sin embargo, se ha descrito que los pacientes tratados con benzodiacepinas casi nunca refieren espontáneamente efectos colaterales sobre el interés sexual (44) y prácticamente no se han encontrado disfunciones sexuales provocadas por el uso de estos fármacos (56).

Recientemente nos hemos ocupado del estudio de la influencia facilitadora de la ansiedad sobre la actividad copulatoria. Para esto hemos propuesto una manipulación conductual llamada "intervalo forzado de intromisión" (IFI) como un modelo específico de ansiedad sexual (54). El IFI consiste básicamente en prolongar artificialmente el tiempo que transcurre entre una intromisión y la siguiente, es decir, el intervalo interintromisión (ver Fig. 1), retirando a la hembra de la arena de apareamiento durante un tiempo determinado cada vez que el macho consigue una inserción peneana (36). Esta manipulación reduce el número de intromisiones necesarias para eyacular y provoca el despliegue de un repertorio conductual que semeja estados de ansiedad como hiperactividad, aumento de la agresión intraespecífica y conductas anticipatorias (19, 36).

Como se apuntó anteriormente, en vista del poco conocimiento que se tiene respecto a los mecanismos fisiológicos involucrados en la ansiedad y al avance relativo de diversas drogas que modifican selectivamente este estado emocional, la caracterización de un modelo animal de ansiedad debe satisfacer al menos los criterios farmacológicos de selectividad, sensibilidad y potencia relativa, propuestos por Treit en 1985 (60). Al caracterizar farmacológicamente este fenómeno, se observó que varias benzodiacepinas bloquean la reducción del número de intromisiones provocada por el IFI (Fig. 4). Así, los animales tratados con estos ansiolíticos muestran una cantidad de intromisiones similar a la observada en condiciones normales. Este efecto de las benzodiacepinas sobre el IFI se puede suprimir totalmente mediante la administración de Ro 15-1788 (Fig. 4), lo cual sugiere su acción selectiva en el sistema nervioso central. Los resultados anteriores nos llevan a concluir que la facilitación de la conducta sexual inducida por el IFI está asociada a un aumento de la ansiedad. Sin embargo, otros autores han propuesto que el incremento en la excitación sexual observado durante el IFI se debe a un efecto emocional similar al de la frustración (5, 19).

En los humanos se han reconocido ciertas diferencias entre los estados de ansiedad generalizada y de ansiedad sexual o asociada al coito (8). Aparentemente la facilitación para alcanzar la eyaculación provocada por el IFI podría corresponder a este segundo tipo de ansiedad más particular, ya que los efectos son inducidos durante la cópula sin ningún condicionamiento previo ni asociación con estímulos aversivos. No obstante, es necesario investigar más en torno a este modelo de ansiedad sexual con el fin de confirmar dicha hipótesis.

Es interesante hacer notar que en la bibliografía

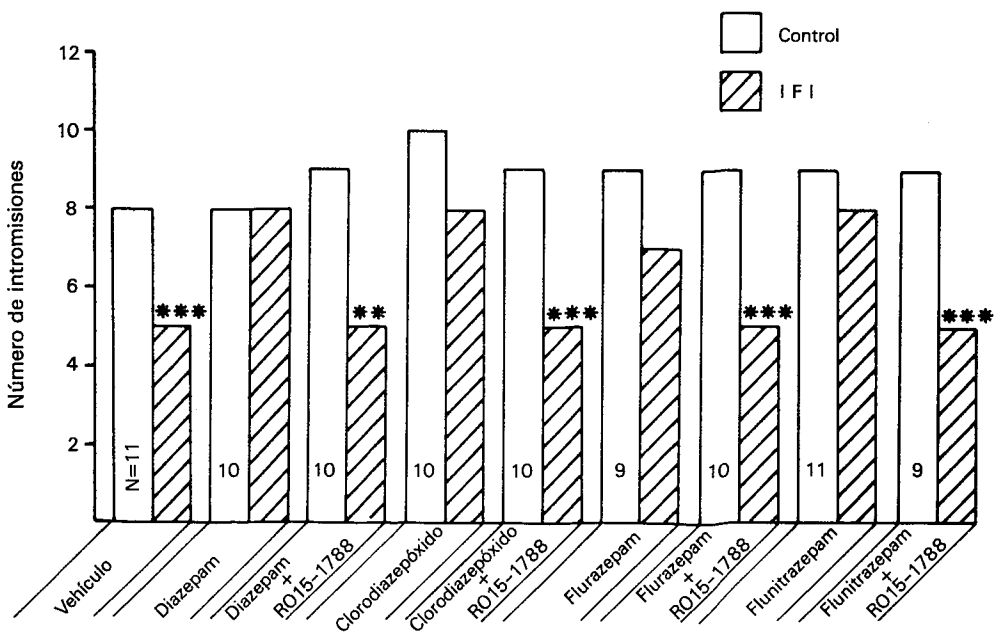

FIGURA 4.- Efecto del diazepam (1 mg/kg), clorodiazepóxido (3 mg/kg), flurazepam (10 mg/kg) y flunitrazepam (0.25 mg/kg) sobre el número de intromisiones durante el intervalo forzado de intromisión (IFI) y su antagonismo con Ro 15-1788 (10 mg/kg). Los resultados se expresan en medianas. Los grupos "control" copularon *ad libitum*, sin manipulación alguna. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba T de Wilcoxon entre los grupos en IFI y su respectivo control para cada tratamiento. ** $p < 0.02$; *** $p < 0.01$.

clínica se refiere el mismo efecto de la ansiedad sobre la conducta sexual. De tal suerte, algunos cuadros de eyaculación precoz psicogénica pueden cursar con ansiedad (46, 47). Asimismo, algunas técnicas conductuales que reducen los niveles de ansiedad, como la desensibilización sistemática, se han utilizado con éxito en el tratamiento de la eyaculación precoz (18, 30). Por otro lado, numerosos estudios reportan la relación que hay entre la inhibición de la actividad sexual y el incremento de la ansiedad (31, 41, 47), y su posible tratamiento con diversos fármacos y técnicas ansiolíticas (2, 32, 33, 35, 40). Sin embargo, pese a que los estudios recientes realizados de manera más sistemática han ayudado a esclarecer la relación entre la ansiedad y las disfunciones sexuales, nuestro conocimiento en este campo es aún muy escaso.

Reducción de la ansiedad por la eyaculación

Algunos reportes empíricos refieren una disminución de la ansiedad en los humanos después de la eyaculación, así como masturbación compulsiva en primates en cautiverio bajo situaciones de gran estrés (10). Asimismo, algunos estudios etológicos realizados en chimpancés y gorilas refieren que la conducta sexual, además de su significado intrínseco relacionado con la reproducción de la especie, revela otras funciones complejas asociadas con la organización de la estructura jerárquica y la derivación de conflictos y agresión (45). Con el objeto de averiguar cuál es la influencia de los diversos componentes de la conducta sexual sobre la ansiedad, así como investigar cuáles son las bases neuronales de dicho fenómeno, hemos desarrollado un diseño experimental que nos permita analizar el efecto de la actividad sexual sobre la ansiedad en la rata. Para tal fin se utilizó el paradigma de enterramiento defensivo condicionado descrito en la introducción (59). Nuestro grupo de trabajo ha encontrado que este modelo puede ser aplicado con éxito para el estudio de algunos eventos fisiológicos que podrían estar relacionados con cambios en los niveles de ansiedad (13, 15).

Algunos estudios farmacológicos sugieren la participación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la conducta sexual de la rata macho (11, 12). Experimentos realizados mediante técnicas bioquímicas, refieren una importante activación del sistema GABAérgico después de la eyaculación (51). Por otro lado, se ha demostrado que las benzodiacepinas, drogas utilizadas ampliamente en clínica por sus propiedades ansiolíticas, ejercen su efecto a través de incrementar la transmisión GABAérgica (24). De tal suerte se dispone de evidencias que apoyan la idea de una activación del sistema GABA-benzodiacepínico (BZ) durante la ejecución de la conducta sexual estudiada, específicamente asociada con el periodo posteyaculatorio. Con estas bases es posible suponer una disminución de los niveles de ansiedad durante esta fase de la cópula.

Así, hemos observado que la ansiedad varía durante la ejecución de la conducta sexual. En la figura 5 se muestran los niveles de ansiedad a lo largo de las siguientes etapas de la conducta de apareamiento: a) cinco intromisiones de la primera serie copulatoria; b) primera eyaculación; c) segunda eyaculación. Los animales del grupo control se probaron dentro del modelo de ansiedad sin haber realizado actividad sexual. El grupo de animales probados a través del paradigma de enterramiento después de la primera eyaculación, muestra una reducción significativa del nivel de ansiedad; esta reducción se observa de manera notable en el grupo de animales que alcanzaron dos eyaculaciones. Sin embargo, los animales probados luego de haber realizado cinco intromisiones no tienen niveles de ansiedad distintos a los de los animales control (sin actividad sexual).

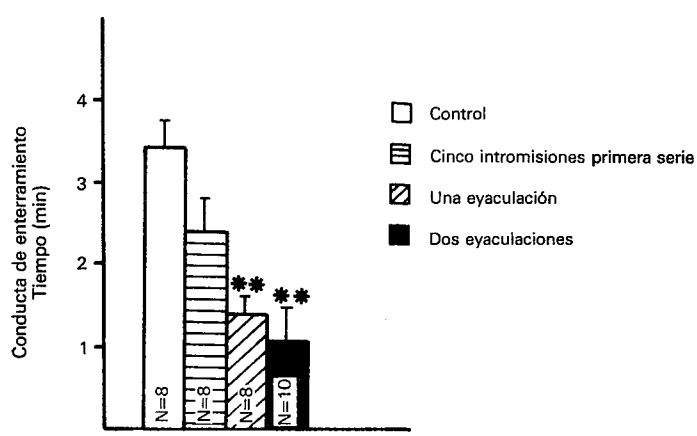

FIGURA 5.- Niveles de ansiedad después de las distintas fases de la conducta sexual expresados como promedio ± E.E. de la conducta acumulativa de enterramiento. Las comparaciones estadísticas se realizaron con el análisis de varianza de Kruskal Wallis ($H = 16.0126$, $p < 0.01$) seguido de la prueba de U de Mann Whitney, ** $p < 0.02$.

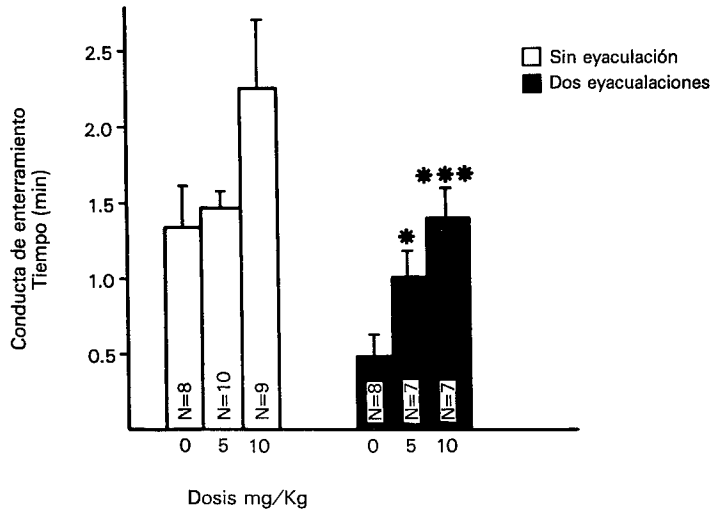

FIGURA 6.- Efecto del Ro 15-1788 sobre la reducción de la ansiedad encontrada después de la eyaculación. La ansiedad está expresada como promedio ± E.E. de la conducta acumulativa de enterramiento. Las comparaciones estadísticas se realizaron con el análisis de varianza de Kruskal Wallis (grupo sin eyaculación, $H = 3.2568$, no significativo; grupo de dos eyaculaciones, $H = 8.6555$, $p < 0.02$), seguido de las comparaciones pariadas con la prueba U de Mann Whitney, $*p < 0.05$; $***p < 0.01$.

Con base en los resultados descritos se puede proponer la existencia de un estado de disminución de la ansiedad asociada al periodo posteyaculatorio. Este estado se desencadena, al parecer, por la activación del sistema GABA-BZ que puede ser uno de tantos mecanismos de regulación de los niveles de ansiedad (Saldívar y Fernández Guasti, datos no publicados).

Con el objeto de investigar si efectivamente el sistema GABA-BZ se encuentra involucrado en la regulación de la ansiolisis posteyaculatoria, se administró el antagonista del receptor benzodiacepínico Ro 15-1788 (29). En la figura número 6 se observa que la administración de Ro 15-1788 revierte de manera dosis-dependiente el efecto ansiolítico de la eyaculación. De estos resultados se puede concluir que el sistema GABA-BZ participa importantemente en la mediación de la ansiolisis posteyaculatoria (15).

Cambios de la ansiedad durante el ciclo estral y su modificación por diazepam

Se conoce desde hace tiempo que existen diferencias sexuales importantes en relación a la estructura y funcionalidad del sistema nervioso central. Una de las diferencias más contrastantes entre los dos sexos es el tamaño del núcleo dimórfico sexual hipotalámico, que es varias veces más grande en los individuos del sexo masculino que en las hembras (21). Por otro lado, hay una gran cantidad de estudios que reportan variaciones genéricas interesantes en los mecanismos monoaminérgicos y GABAérgicos (7). Para fines del presente trabajo sólo hablaremos del sistema de neurotransimisión GABA-BZ. Así, se ha reportado que las hembras son más sensibles a los efectos convulsivantes de antagonistas GABAérgicos como la picrotoxina (49), y que el número de receptores GABA-BZ puede modificarse por efecto de las hormonas esteroides (39). Asimismo, se ha encontrado que existe mayor concentración de GABA en varias regiones neurales en machos que en hembras (57). Lo anterior permite suponer un funcionamiento diferencial de este sistema de neurotransmisión entre individuos de distinto sexo.

Sorprendentemente estas diferencias no sólo se observan a nivel genérico, sino que además este mecanismo de regulación cambia a lo largo del ciclo endócrino. Como parte de las evidencias que apoyan esta idea, está el hecho de que la administración de estrógenos y progesterona, ya sea en forma combinada o independiente, produce un aumento en el número de receptores GABAérgicos en regiones neurales aparentemente relacionadas con la regulación de la ansiedad (39). Estas hormonas alcanzan su máxima concentración durante el proestro, que es la fase previa a la ovulación (16). En vista de lo anterior podemos esperar una respuesta diferencial a los fármacos ansiolíticos, no sólo entre individuos de distinto sexo sino también entre hembras en diferentes fases del ciclo.

Por otro lado, la variación en los mecanismos reguladores de la ansiedad durante el ciclo hormonal, podría ayudar a explicar la ansiedad subyacente al síndrome premenstrual. Con base en estas evidencias y en estudios clínicos (20, 27), hemos investigado los niveles de ansiedad durante las cuatro fases del ciclo endócrino de la rata. Los resultados, presentados en la

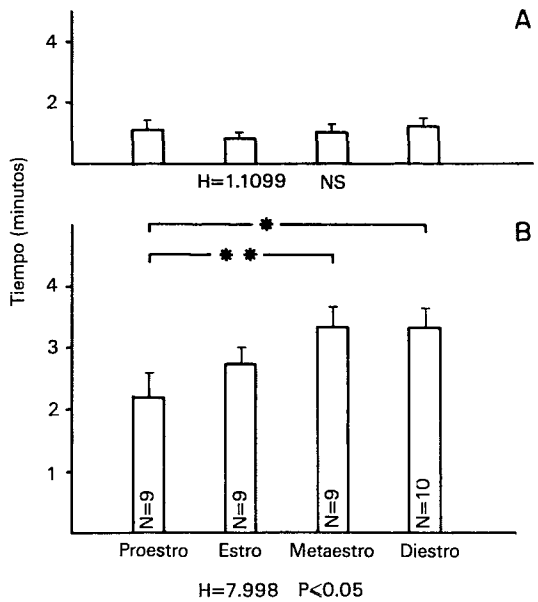

FIGURA 7.- Niveles de reactividad (latencia de enterramiento, panel A) y de ansiedad (conducta acumulativa de enterramiento, panel B) durante las cuatro fases del ciclo estral de la rata. Las barras representan el promedio ± E.E. y los corchetes indican entre qué grupos se encontraron diferencias significativas. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba de varianza de Kruskal Wallis seguida de comparaciones pareadas con la prueba de U de Mann Whitney, * $p < 0.05$; ** $p < 0.02$.

figura 7, indican que las hembras en proestro muestran una menor conducta acumulativa de enterramiento que las hembras estudiadas en cualquier otra fase del ciclo. Por lo anterior podemos suponer que en la fase de proestro se observan niveles más bajos de ansiedad.

Otros autores también han encontrado disminución de la emocionalidad durante la fase ovulatoria con otras pruebas conductuales (6, 22), lo que hace suponer una acción ansiolítica de las hormonas esteroides (17-beta-estradiol y progesterona) que se encuentran elevadas en esta fase. A pesar de que existe controversia en relación a la actividad ansiolítica de estas hormonas, se ha demostrado recientemente en un estudio llevado a cabo por el método doble-ciego, que la progesterona tiene efectos terapéuticos en el tratamiento de la ansiedad asociada al síndrome premenstrual (9). Además, se ha establecido que la progesterona produce claros efectos ansiolíticos medidos en un paradigma de conflicto en las ratas (53). Considerando sólo a los animales en proestro y metaestro, por ser estas las fases donde la diferencia en la ansiedad es mayor, probamos el efecto ansiolítico del diazepam y lo comparamos con animales del sexo masculino (Figura 8).

Los resultados muestran que los tres grupos estudiados difieren en la disminución de la reactividad inducida por la administración de esta droga, siendo las hembras en proestro más sensibles en este aspecto que los machos y sobre todo que las hembras en metaestro. La ausencia de hormonas esteroides, característica de la fase de metaestro, podría ser responsable de esta insensibilidad, pues ya se ha visto que el sistema GABAérgico está fuertemente influenciado por las hormonas sexuales (39), principalmente por la acción de las progestinas (58). De esta manera sugerimos que un aumento en la transmisión GABAérgica durante el proestro, producido por la elevación de estrógenos y progesterona, es la causa de este incremento en la reactividad. Cabe aclarar que el incremento del tono GABAérgico por acción hormonal no necesariamente implica variaciones de la reactividad en condiciones fisiológicas; en este caso fue necesaria la administración del agonista GABA-BZ para poner de manifiesto el efecto que estamos analizando.

En relación a la ansiedad, la mayor diferencia se observa a nivel genérico. Considerando que los grupos tratados se comparan con un grupo control diferente, encontramos que los machos son más sensibles que las hembras al efecto ansiolítico del diazepam, pues sólo este grupo muestra diferencias significativas a la dosis de 1 mg/kg en relación a su respectivo control. Este hecho apoya la idea de que existe un tono GABAérgico basal más elevado en el sexo masculino, posiblemente porque contiene niveles más elevados de GABA en ciertas áreas cerebrales (57). Otra evidencia en apoyo de esta idea son las diferencias encontradas por Pericic y colaboradores entre hembras y machos tratados con picrotoxina, pues como mencio-

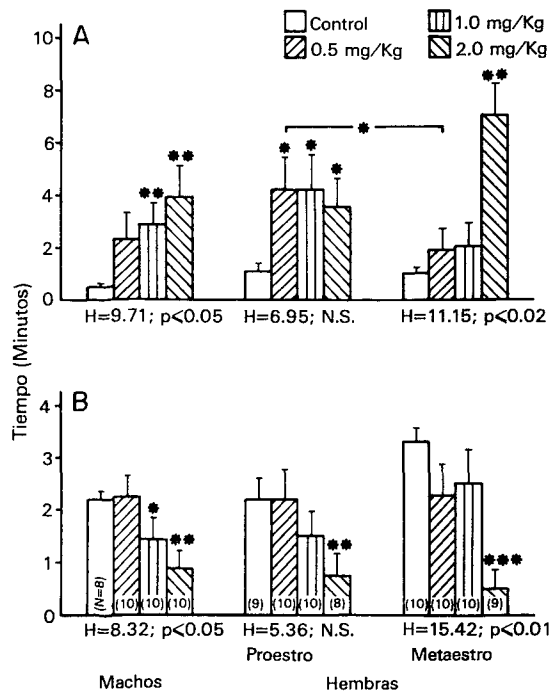

FIGURA 8.- Efecto del diazepam sobre los niveles de reactividad (latencia de enterramiento, panel A) y ansiedad (conducta acumulativa de enterramiento, panel B) en machos y hembras en distintas fases del ciclo. Estos parámetros están expresados como promedio ± E.E. Se realizó análisis de varianza con la prueba de Kruskal Wallis seguida de comparaciones pareadas con la prueba de U de Mann Whitney entre los grupos experimentales y su respectivo control, * $p < 0.05$; ** $p < 0.02$; *** $p < 0.01$.

namos anteriormente, se requieren dosis menores de este antagonista para producir convulsiones en los individuos del sexo femenino. Nuestros resultados sugieren que las acciones terapéuticas agudas del diazepam deberían reconsiderarse en la clínica tomando en cuenta no sólo el sexo del paciente, sino también la fase del ciclo endócrino en que se encuentre, en el caso de las mujeres.

De todo lo anterior se desprende que el estudio del binomio conducta sexual-ansiedad es de gran interés tanto por sus implicaciones clínicas como por el significado puramente teórico de este problema. Durante mucho tiempo, el tema de la actividad sexual tanto en humanos como en animales había permanecido al margen de los grandes cauces de la investigación científica. El estudio de la conducta sexual obtiene pleno reconocimiento hace relativamente poco tiempo, y es hasta mediados de 1950 cuando la conducta de apareamiento empieza a ser estudiada experimentalmente en modelos animales, siendo que la ciencia moderna existe hace aproximadamente tres siglos. Durante un largo periodo el estudio de la sexualidad se realizó de manera puramente especulativa. Otro de los grandes nudos de la investigación científica en el área de la conducta había sido el hecho de tomar invariablemente animales del sexo masculino en el diseño experimental, despreciando de esta manera a la mitad de los individuos de una especie. La caracterización del tono emocional en las hembras a lo largo del ciclo estral, permite a nuestro juicio un abordaje original y novedoso de los grandes capítulos de la neurofarmacología conductual, lo que entre otras ventajas resulta de gran valor para el estudio de drogas en la fase preclínica de su estudio. Por último cabe hacer notar, que es indispensable realizar más investigaciones básicas y clínicas para entender cómo la ansiedad puede modificar la excitación sexual y el desarrollo de la cópula y cómo se pueden tratar más efectivamente las disfunciones que se relacionan con ambas conductas.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATON: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III-R).* American Psychiatric Association Press, Washington, D. C., E.U., 1987.
2. ANASARI J M: Impotence: prognosis - a controlled study. *Br J Psychiatr,* 128:194-198, 1976.
3. BEACH F A, CONOVITZ M W, STEINBERG F, GOLDSTEIN A C: Experimental inhibition and restoration of mating behaviour in male rats. *J Genet Psychol,* 89:165-181, 1956.
4. BEACH F A, FOWLER H: Effects of "situational anxiety" on sexual behaviour in the male rat. *J Comp Physiol Psychol,* 52:245-248, 1959.
5. BERMANT G: Effects of single and multiple enforced intercopulatory intervals on the sexual behaviour of male rats. *J Comp Physiol Psychol,* 57:398-403, 1964.
6. BURKE A W, BROADHURST P L: Behavioural correlates of the oestrous cycle in the rat. *Nature,* 209:223-224, 1966.
7. CARLSSON M: *Sex Differences in Monoaminergic Mechanisms in Rat.* University of Göteborg, Gotemburgo, Suecia, 1988.
8. COOPER A J: A clinical study of "coital anxiety" in male potency disorders. *Br J Psychiat,* 114:719-731, 1969.
9. DENNERSTEIN L, SPENCER-GARDNER C, GOTTIS G, BROWN J B, SMITH M A, BURROWS G D: Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial. *Br Med J,* 290:1617-1621, 1985.
10. ERWIN J, MAPLE T L, MITCHELL G: *Captivity and Behaviour.* Van Nostrand Reinhold. Londres, 1979.
11. FERNANDEZ GUASTI A, LARSSON K, BEYER C: GABAergic control of masculine sexual behaviour. *Pharmacol Biochem Behav,* 24:1065-1070, 1986a.
12. FERNANDEZ GUASTI A, LARSSON K, VEGA SANABRIA J: Depression of postejaculatory ultrasonic vocalization by (+) bicuculline. *Behav Brain Res,* 19:35-39, 1986b.
13. FERNANDEZ GUASTI A, ROLDAN ROLDAN G, SALDIVAR A: Reduction in anxiety after ejaculation. *Behav Brain Res,* 32:23-29, 1989.
14. FERNANDEZ GUASTI A, ROLDAN ROLDAN G, SALDIVAR A: Pharmacological manipulation of anxiety and rat masculine sexual behaviour. *Pharmacol Biochem Behav,* 35:263-267, 1990.
15. FERNANDEZ GUASTI A, SALDIVAR A: Participation of the GABA-benzodiazepine system in the reduction of anxiety produced by ejaculation. *Behavioural Pharmacology* (en prensa).
16. FREEMAN M E: The ovarian cycle of the rat. En: Knobil E, Neill J D (eds.). *The Physiology of Reproduction.* Raven Press, Nueva York, N.Y., 1893-1928, 1988.
17. FREUD S: *A General Introduction to Psychoanalysis.* Washington Square Press, Nueva York, N.Y., 1960.
18. FRIEDMAN D, LIPSEDGE M S: Treatment of phobic anxiety and psychogenic impotence. *Br J Psychiat,* 118:87-90, 1971.
19. GERALL A: Effect of interruption of copulation on male guinea pig sexual behaviour. *Psychol Rep,* 4:215-221, 1958.
20. GOLUB S: The magnitude of premenstrual anxiety and depression. *Psychosom Med,* 38:4-12, 1976.
21. GORSKI R A, GORDON J H, SHRYNE J E, SOUTHAM A M: Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Am Sci,* 148:333-346, 1978.
22. GRAY J A, LEVINE S: Effect of induced oestrus on emotional behaviour in selected strains of rats. *Nature,* 201:1198-1200, 1964.
23. GREENBLATT D J, SHADER R I: *Benzodiazepines in Clinical Practice,* Raven Press, Nueva York, N.Y., 1984.
24. HAEFELY W: Actions and interactions of benzodiazepine agonists and antagonists at GABAergic synapses. En: Bovery N G (ed). *Action and Interaction of GABA and benzodiazepines.* Raven Press, Nueva York, N.Y., 1984.
25. HAEFELY W. Tranquilizers. En: D G Grahame-Smith (ed). *Psychopharmacology 2, Part 1: Preclinical Psychopharmacology.* Elsevier Science Publisher. Amsterdam, 92-182, 1985.
26. HAEFELY W, POLC P: Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates. En: R W Olsen, J C Venter (eds). *Benzodiazepine-GABA Receptors and Chloride Channels: Structural and Functional Properties.* Alan R. Liss, Nueva York, N.Y., 1985.
27. HALLMAN J: *The Premenstrual Syndrome: Epidemiological, Biochemical and Pharmacological Studies.* Uppsala University, Uppsala, Suecia, 1987.
28. HUGHES J M: Failure to ejaculate with chlordiazepoxide. *Am J Psychiat,* 121:610-611, 1964.
29. HUNKELER W, MOHEER H, PIERI L, POLC P, BONETTI E P, CUMIN R, SHAFFNER R, HAEFELY W: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature,* 290:514-516, 1981.

30. JONES W, FASEG J, PARK P: Treatment of single partner sexual dysfunction by systematic desensitization. *Obstet Gynecol,* 39:411-417, 1972.
31. KAPLAN H S: *The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunctions.* Brunner/Mazel, Nueva York, N.Y., 1974.
32. KAPLAN H S, NOVICK A: The treatment of sexual phobias: The combined use of antipanic medication and sex therapy. *J Sex Marital Ther,* 8:3-28, 1982.
33. KILLMAN P R, AUERBACK R: Treatments of premature ejaculation and psychogenic impotence: a critical review of the litterature. *Arch Sex Behav,* 8:81-100, 1979.
34. KLEIN F D, RABKIN J: *Anxiety. New Research and Changing Concepts.* Raven Press, Nueva York, N.Y., 1981.
35. KOCKOTT G, DITTMAN F, NUSSELT L: Systematic desensitization of erectile impotence: a controlled study. *Arch Sex Behav* 4: 493-499, 1975.
36. LARSSON K: *Conditioning and Sexual Behaviour in the Male Albino Rat.* Almqvist and Wiksell, Estocolmo, Suecia, 1956.
37. LARSSON K: Nonspecific stimulation and sexual behaviour in the male rat. *Behaviour* 20:110-114, 1963.
38. LEHMAN H D, BAN T A: *Pharmacology of Tension and Anxiety.* Thomas and Springfield, USA., 1970.
39. MAGGI A, PEREZ J: Progesterone and estrogens in rat brain: modulation of GABA (gamma-aminobutyric acid) receptor activity. *Eur J Pharmacol,* 103:165-168, 1984.
40. MANEKSHA S, HARRY T B: Lorazepam in sexual disorders. *Br J Clin Pract,* 29:175-176, 1975.
41. MASTERS W, JOHNSON V E: *Human Sexual Inadecuacy.* Little Brown. Boston, Mass., 1970.
42. MCDONNELL S M, KENNEY R M, MECKELY P E, GARCIA M C: Conditioned suppression of sexual behaviour in stallions and reversal with diazepam. *Physiol Behav,* 34:951-956, 1985.
43. MCDONNELL S M, KENNEY R M, MECKLEY P E, GARCIA M C: Novel environment suppression of stallions sexual behaviour and effects of diazepam. *Physiol Behav,* 37:503-505, 1986.
44. MILLER R R: Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am J Hosp Pharm,* 30:584-592, 1973.
45. MITCHELL G: *Behavioral Sex Differences in Non Human Primates.* Von Nostrand Reinhold, Londres, 1979.
46. MUNJACK D J, KANNO P H, OZIEL L J: Ejaculatory disorders: some psychometric data. *Psychol Rep,* 43:783-787, 1978.
47. NORTON G R, JEHU D: The role of anxiety in sexual dysfunctions: a review. *Archiv Sex Behav,* 13:165-183, 1984.
48. PATTERSON D G, O'GORMAN E C: Sexual anxiety in sexual dysfunction. *Br J Psychiatry,* 155:374-378, 1989.
49. PERICIC D, MANEV H, LAKIC N: Sex differences in the reponse of rats to drugs affecting GABAergic transmission. *Life Sci,* 36:541-547, 1986.
50. PETERS R H: Learned aversions to copulatory behaviours in male rats. *Behav Neurosci,* 97:140-145, 1983.
51. QURESHI G A, SODERSTEN P: Sexual activity alters the concentration of aminoacids in the cerebrospinal fluid of male rats. *Neurosci Lett,* 70:374-378, 1986.
52. RICHARDS J G, SCHOCH P, MOHLER H, HAEFELY W: Benzodiazepine receptors resolved. *Experientia,* 42:121-126, 1986.
53. RODRIGUEZ-SIERRA J F, HOWARD J L, POLLARD G T, HENDRICKS S E: Effect of ovarian hormones on conflict behaviour. *Psychoneuroendocrinology,* 9:293-300, 1984.
54. ROLDAN ROLDAN G, FERNANDEZ GUASTI A: Is the enforce interval of copulation a model of sexual anxiety. *21st. Conference on Reproductive Behaviour.* Saratoga Springs, Nueva York, N.Y., 1989.
55. SACHS B D, BARFIELD R J: Copulatory behaviour in male rats given intermittent electric shocks: theoretical implications. *J Comp Physiol Psychol,* 86:607-615, 1974.
56. SHADER R I, ELKINS I: The effects of antianxiety and antipsychotic drugs on sexual behaviour. *Mod Probl Pharmacopsych,* 15:91-110, 1980.
57. SHEPHARD R A, NIELSEN E B, BROADHURST P L: Sex and strain differences in benzodiazepine receptor binding in roman rat strains. *Eur J Pharmacol,* 77:327-330, 1982.
58. SMITH S S, WATERHOUSE B D, CHAPIN J K, WOODWARD D J: Progesterone alters GABA and glutamate responsiveness: a possible mechanism for its anxiolytic action. *Brain Res,* 400:353-359, 1987.
59. TREIT D, PINEL J P J, FIBIGER H C: Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of new anxiolytic agents. *Pharmacol Biochem Behav,* 15:619-626, 1981.
60. TREIT D: Animal models for the study of antianxiety agents: a review. *Neurosci Biobehav Rev,* 9:203-222, 1985.

Respuestas de la sección
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación

1. D
2. A
3. D
4. A
5. C
6. C
7. B
8. D
9. E
10. D
11. E
12. A y D
13. E
14. A
15. C