

# Preferencias condicionadas por sexo y drogas: comparación de las bases neurales

G.A. Coria-Avila <sup>a</sup>, J.G. Pfaus <sup>c</sup>, M. Miquel <sup>a,d</sup>, P. Pacheco <sup>b</sup>, J. Manzo <sup>a</sup>

PREFERENCIAS CONDICIONADAS POR SEXO Y DROGAS: COMPARACIÓN DE LAS BASES NEURALES

**Resumen.** *Objetivo. Realizar una comparación comportamental y neurobiológica de las preferencias condicionadas de pareja inducidas por sexo y las condicionadas por drogas en modelos de estudio llevados a cabo en animales de laboratorio. Desarrollo. Las preferencias condicionadas por sexo o por consumo de drogas tienen similitudes. En ambos procesos se aprende a asociar cambios de estado fisiológico y subjetivo a lo que se denomina recompensa con estímulos ambientales, induciendo así la formación de preferencias aprendidas, lo que ha llevado a pensar que tanto las preferencias de pareja que aparecen después de encuentros sexuales como el consumo repetido de drogas dependen, al menos en parte, del condicionamiento clásico que ocurre por la asociación de estímulos condicionados y la recompensa. Además, en ambos procesos se activan áreas cerebrales mesolímbicas que dependen de los mismos neurotransmisores, como la dopamina, los opioides y la oxitocina, entre otros. Agonistas de éstos facilitan el desarrollo de preferencias condicionadas y los antagonistas afectan a su desarrollo. Conclusiones. Los datos en animales experimentales sugieren que las preferencias condicionadas por drogas utilizan mecanismos cerebrales involucrados en la recompensa sexual. Dichos mecanismos se activan para detectar y aprender a buscar estímulos como los sexuales, importantes para la supervivencia y la reproducción. [REV NEUROL 2008; 46: 213-8]*  
**Palabras clave.** *Aprendizaje. Condicionamiento. Dopamina. Drogas. Opioides. Oxitocina. Placer. Recompensa. Sexo.*

## INTRODUCCIÓN

La supervivencia y la adecuación reproductora de los humanos y los animales dependen en gran medida de las decisiones que toman. Todos los seres vivos nos enfrentamos constantemente a circunstancias que requieren la toma de decisiones cuando se tienen varias opciones, como distintos tipos de comida, parejas potenciales para aparearse, o lugares para estar o vivir. De manera general, muchas decisiones que un individuo toma cotidianamente dependen de sus preferencias, las cuales a su vez dependen de mecanismos de motivación innatos o aprendidos.

Los mecanismos innatos que modulan las preferencias dependen de la información genómica de cada individuo, la cual produce el desarrollo y organización cerebrales para formar circuitos neurales que en su momento facilitan la expresión de preferencias que no necesitan aprenderse. Un ejemplo es la preferencia de pareja en individuos heterosexuales hacia el sexo opuesto a consecuencia de la formación de núcleos cerebrales sexualmente dimórficos dependientes de la exposición a hormonas esteroideas. En este caso, la preferencia hacia el sexo opuesto se expresa por defecto. Sin embargo, las preferencias también pueden aprenderse en períodos perinatales cuando los

individuos se exponen a estímulos durante períodos críticos del desarrollo neural, lo cual conduce a la formación de improntas. Algunos estudios demuestran que decisiones concernientes a la preferencia de pareja [1,2], de comida [3] o de algunas drogas de abuso [4,5] en animales adultos pueden deberse a improntas formadas en períodos prenatales y posnatales tempranos. Kendrick et al, por ejemplo, mostraron la preferencia sexual hacia hembras de una especie distinta en machos que tuvieron madres nodrizas de dicha especie [2], lo cual demuestra que incluso las preferencias de pareja innatas hacia una misma especie pueden ser modificadas por improntas a los que un individuo se expone en períodos perinatales. Así mismo, Jacobson et al demostraron, con un análisis retrospectivo, que personas que recibieron exposición perinatal a anfetaminas [4] u opioides [5] tenían un mayor consumo de dichas drogas cuando alcanzaban la edad adulta, lo cual justificaron a través de mecanismos de improntas, es decir, aprendizaje por exposición temprana.

Sin embargo, los mecanismos innatos y las improntas no son las únicas maneras de formar preferencias que afectan a la adecuación y la reproducción. También pueden formarse en períodos tardíos, dependiendo de los estímulos a los que un individuo se expone diariamente, los cuales pueden producir cambios en el estado fisiológico que resultan agradables o aversivos. El sexo y las drogas, por ejemplo, son estímulos que modulan de manera importante la fisiología de cualquier individuo, alterando estados internos y, consecuentemente, la percepción de lo externo. Ambos estímulos producen efectos positivos tanto excitantes como calmantes, los cuales pueden experimentarse como recompensa y, por tanto, pueden modular la manera en que el cerebro integra estímulos internos y externos, produciendo en muchos casos cambios neurales de corto o largo plazo que generan preferencias condicionadas de las que no somos conscientes. Este artículo tiene por objetivo analizar las bases comportamentales y neurales de preferencias aprendidas por exposición a drogas y sexo. De manera general se argumenta que las drogas actúan sobre circuitos neurales que evolucionaron para detectar e integrar otro tipo de estímulos, como el sexo.

Aceptado tras revisión externa: 20.02.08.

<sup>a</sup> Instituto de Neuroetología. Universidad Veracruzana. <sup>b</sup> Departamento de Biología Celular y Fisiología. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Unidad Periférica Xalapa. Universidad Nacional Autónoma de México. Xalapa, Veracruz, México. <sup>c</sup> Center for Studies in Behavioral Neurobiology. Department of Psychology. Concordia University. Montreal, Canadá. <sup>d</sup> Universitat Jaume I. Castellón de la Plana, España.

Correspondencia: Genaro A. Coria-Avila, PhD. Instituto de Neuroetología. Universidad Veracruzana. Avda. Dr. Luis Castelazo, s/n. Col. Industrial Las Animas. CP 91190. Xalapa, Veracruz, México. E-mail: gcoria@uv.mx

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) por la beca de estudios de posgrado (128099) y repatriación (51177) de G.C. y Redes Temáticas: Red de Trastornos Adictivos 071016. Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), España.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

## PREFERENCIAS CONDICIONADAS

Se sabe que la recompensa desempeña un papel muy importante en el proceso que dirige a un individuo a formar preferencias nuevas, y tanto las drogas como el sexo inducen recompensa, la cual puede entenderse como un cambio fisiológico y subjetivo positivo, excitante o calmante, y perceptible por el individuo. En ocasiones se experimenta como placer, pero en otras quizá sólo como cambios en la consciencia que inducen más seguridad, más tranquilidad o menos miedo.

La recompensa inducida por drogas o por estímulos sexuales puede inducir aprendizaje que potencialmente puede modular las preferencias de un individuo. Desde el punto de vista del condicionamiento pavloviano, un estímulo neutral que no induce ninguna respuesta fisiológica natural puede asociarse a un estímulo incondicionado que sí produce una respuesta fisiológica. Un ejemplo de estímulos incondicionados son los cambios que genera una droga sobre el organismo o los estímulos sexuales antes, durante y después de la cópula. Casualmente, un estímulo neutral puede convertirse en un predictor del estímulo incondicionado y desencadenar una respuesta fisiológica y/o comportamental similar a la causada por el estímulo incondicionado. Cuando esto ocurre, el estímulo neutral se denomina estímulo condicionado, y la respuesta que induce, respuesta condicionada. El desencadenamiento de las respuestas por un estímulo condicionado debe entenderse como un proceso de reactivación de una memoria emocional previamente adquirida.

Se cree que muchas de las preferencias inducidas por drogas y sexo son en parte el resultado de un proceso de condicionamiento en el que una preferencia se aprende a partir de las predicciones de recompensa que hace el cerebro basándose en los estímulos condicionados. En el caso de las drogas podemos incluir los lugares y cosas que le recuerdan a un consumidor la recompensa que sintió (p. ej., un estado mental alterado, más energía, más relajación, menos dolor...).

La asociación y predicción de la recompensa puede desencadenar el deseo por el consumo. En el caso del sexo, también puede haber características del lugar donde ocurre la cópula o características físicas en la pareja que desencadenan el deseo de estar con ella o con individuos que se asemejan a ella, en parte por la asociación con recompensa sexual. Los estímulos sexuales incondicionados que actúan como recompensa pueden experimentarse durante el cortejo o durante el contacto físico. Además, estímulos que ocurren antes, durante y después del orgasmo también producen estados positivos que pueden ser excitantes o calmantes y, por tanto, producir recompensa que induce condicionamiento.

Con la ayuda de la psicología experimental en animales se han desarrollado métodos de estudio que permiten inferir si un estímulo fue suficientemente grande como para producir una memoria emocional recompensadora o aversiva. Una técnica común es la preferencia de lugar condicionada (PLC), la cual se basa en la premisa de que todos los seres vivos aprendemos a preferir estímulos que producen algún tipo de recompensa o euforia, evitando aquellos estímulos que producen dolor o disforia. Las cajas experimentales de PLC usualmente tienen dos compartimentos físicamente distintos (negro frente a blanco, suelo de reja frente a suelo de barras, etc.), los cuales funcionan como estímulos condicionados que los animales pueden distinguir perfectamente y asociar con los estados recompensadores o aversivos que experimentan [6].

## *Preferencias inducidas por sexo*

Se ha demostrado que, con una sola prueba de condicionamiento, las ratas desarrollan PLC por compartimentos asociados con la cópula [7], lo cual indica que el sexo induce un estado de recompensa con suficiente intensidad para condicionarse a estímulos ambientales que sirven de predictores futuros. Es decir, después de una sola experiencia copuladora, los animales son capaces de desarrollar una preferencia (observada con más tiempo y más visitas) hacia uno de los compartimentos distintivos de una caja de PLC que se ha asociado con sexo.

La recompensa sexual también puede inducir preferencias de pareja en base a la predicción de recompensa que un individuo hace a través de estímulos condicionados. Por ejemplo, Kippin et al [8,9] demostraron que cuando ratas macho tenían que elegir entre dos hembras receptivas (una con un olor condicionado en la espalda y la otra sin olor), mostraban preferencia por hembras con olor sólo si éste se había asociado previamente a la posibilidad de eyacular con una hembra. Es decir, la preferencia por hembras con olor no se consolidaba si el olor se había asociado a cópulas que no culminaban en una eyaculación, en las cuales se retiraba a los machos de la caja de cópula después de unas cuantas intromisiones. Debe mencionarse que si los machos eyaculaban con una hembra sin olor pero se exponían a una hembra con olor durante el período posteyaculatorio, también desarrollaban preferencia de pareja por hembras con olor. Esto significa que, durante la eyaculación, ocurren cambios fisiológicos importantes que se prolongan por algunos minutos durante el período posteyaculatorio y que facilitan el aprendizaje de estímulos condicionados que predicen la recompensa experimentada.

En el caso de las hembras también se ha demostrado que cuando tienen la oportunidad de copular con dos machos distintos, eligen al que tiene un estímulo condicionado previamente asociado a la posibilidad de controlar la cópula y experimentar recompensa sexual [10,11].

El efecto de la recompensa sexual sobre las preferencias de pareja también es aplicable a otras especies y con efectos más notorios a los observados en ratas. Por ejemplo, los ratones de pradera (*Microtus ochrogaster*) desarrollan preferencias por una pareja después de haber copulado con ésta. La preferencia que se observa en esta especie es tan fuerte, duradera y exclusiva hacia una sola pareja que se denomina comportamiento monógamo [12]. Por tanto, en este caso, la monogamia podría considerarse una preferencia condicionada por sexo.

## *Preferencias inducidas por drogas*

Las ratas también desarrollan PLC hacia lugares asociados a la administración de ciertas drogas como cocaína intravenosa (0,5 mg/kg) o intraperitoneal (10 mg/kg) [13], o inyecciones de morfina (5 mg/kg) [14,15]. Esto indica que, al igual que con el sexo, dichas drogas inducen un estado de recompensa de suficiente intensidad que puede asociarse a estímulos condicionados en el ambiente.

Desde el punto de vista comportamental, esta circunstancia sugiere que tanto el sexo como las drogas dopaminérgicas y opioidérgicas (cocaína y morfina, respectivamente) podrían activar mecanismos neurobiológicos similares que culminan en la expresión de preferencias de lugar condicionadas. Es importante preguntarse hasta qué punto las preferencias aprendidas dependen de las mismas vías neurales o de las mismas sustancias químicas.

## NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LAS PREFERENCIAS INDUCIDAS POR SEXO Y DROGAS

### *Dopamina*

A través de pruebas de voltametría [16] y de microdiálisis [17] se ha demostrado que la dopamina participa en las preferencias condicionadas por sexo y drogas. Por ejemplo, durante el comportamiento sexual de ratas hay un incremento incondicionado de dopamina en áreas mesolímbicas como el núcleo *accumbens* (NAc). El NAc recibe estimulación directa de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Además, se ha detectado incremento de dopamina [18] y más expresión de la proteína Fos [19] en el NAc cuando ratas macho se exponen a olores neutrales condicionados (p. ej., almendra) asociados previamente con recompensa sexual.

Wang et al demostraron que la administración sistémica de agonistas dopaminérgicos como la apomorfina facilitan la formación de preferencia de pareja en ratones de pradera hembras que se exponían a un macho, incluso en ausencia de apareamiento, mientras que los antagonistas de dopamina como el haloperidol afectaban la formación de preferencia de pareja, incluso después del apareamiento. Además, demostraron que inyecciones sistémicas de antagonistas de dopamina específicos para el receptor tipo  $D_2$  (pero no para el tipo  $D_1$ ) afectaban la preferencia de pareja, mientras que agonistas para el receptor tipo  $D_2$  (pero no del tipo  $D_1$ ) facilitaban la formación de preferencia de pareja [20]. Los ratones de pradera macho también forman una preferencia de pareja por una hembra a la que se exponen estando bajo los efectos de inyecciones de apomorfina, incluso sin que ocurra cópula. Por el contrario, machos inyectados con haloperidol no forman preferencia de pareja, incluso con hembras con las que han copulado [21]. Aragona et al [21] también demostraron que inyecciones de haloperidol aplicadas directamente en el NAc inhiben el efecto facilitador del apareamiento o de la apomorfina sobre la formación de preferencia de pareja, mientras que la apomorfina inyectada directamente en el NAc facilita la formación de preferencia de pareja en ausencia de apareamiento.

Con respecto a las preferencias condicionadas por drogas, la dopamina también desempeña un papel. Por ejemplo, estudios de voltametría [22] y microdiálisis [23] indican que drogas como la cocaína o las anfetaminas [24] incrementan la actividad dopaminérgica en el NAc de ratas. Además, las inyecciones de anfetaminas directamente en el NAc inducen preferencia de lugar condicionado [25]. Cabe mencionar que el incremento de dopamina producido por anfetaminas se ha correlacionado con incrementos de euforia en humanos [26], lo cual sugiere que la liberación de dopamina en el NAc después del tratamiento con anfetaminas puede favorecer el condicionamiento a estímulos ambientales. Además, estudios sobre reforzamiento condicionado han demostrado que inyecciones de antagonistas dopaminérgicos  $D_2$  bloquean completamente los efectos reforzadores de las anfetaminas [27] y que inyecciones sistémicas de agonistas  $D_2$  (p. ej., quimpirole) inducen preferencia de lugar condicionado, mientras que agonistas  $D_1$  inducen aversión de lugar condicionado en animales de laboratorio [28].

Dado que las inyecciones de anfetamina dentro del NAc pueden inducir preferencia de lugar condicionado (indicando las propiedades recompensadoras de la droga), es posible que las inyecciones de apomorfina o agonistas  $D_2$  dentro del NAc también induzcan un estado de recompensa de suficiente intensi-

dad. Esto explicaría por qué los ratones de pradera desarrollan una preferencia por la pareja a la que se exponen al estar bajo los efectos de apomorfina y agonistas  $D_2$ , incluso en ausencia de apareamientos, ya que en condiciones naturales el apareamiento produciría la elevación de dopamina en el NAc.

Algunos investigadores han sugerido que la dopamina es el neurotransmisor que subyace a los deseos de conseguir algo, incrementando el 'cuánto deseamos' ese algo, sin afectar las propiedades hedónicas o el 'cuánto nos gusta' [29]. Berridge et al han sugerido que las drogas de abuso pueden hacer que un individuo se vuelva adicto al sensibilizar el sistema dopaminérgico induciendo niveles anormales de 'cuánto deseamos' la droga, sin incrementar el 'cuánto nos gusta'. Una analogía similar podría ocurrir en las preferencias de pareja condicionadas, donde los estímulos condicionados de la pareja activan el sistema dopaminérgico, el cual modula el 'cuánto deseamos' a la pareja. Así, tras varios encuentros sexuales, los individuos aprenden a predecir la recompensa sexual a través de los estímulos condicionados, los cuales nos hacen 'preferir' o 'querer más' a la pareja con dichos estímulos condicionados.

Existe evidencia en humanos de que pequeñas dosis de otras drogas como la morfina pueden incrementar el deseo por la droga y comportamientos de búsqueda de ésta, sin aumentar de una manera consciente un efecto hedónico en quienes la consumen [30]. Dada esta evidencia es también posible que, en los ratones de pradera, la preferencia de pareja que se observa con inyecciones de apomorfina o agonistas  $D_2$  en ausencia de apareamiento ocurra sin un efecto consciente de recompensa. Esto sugiere la posibilidad de que la estimulación del sistema dopaminérgico, de una manera moderada que no causa sensación de placer detectable, es suficiente para producir preferencias condicionadas. Ello explicaría la formación de preferencias de pareja en ausencia de placer sexual, siempre y cuando el sistema dopaminérgico se estimule de alguna manera, lo cual, en teoría, puede ocurrir con cualquier estímulo que cause sorpresa y que llame la atención.

### *Oxitocina y vasopresina*

Los sistemas de oxitocina y vasopresina también modulan de manera similar las preferencias inducidas por sexo y drogas. Por ejemplo, cuando a ratones de pradera hembra se les inyecta oxitocina directamente en el NAc y se los expone a una pareja, desarrollan preferencia de pareja, incluso en ausencia de apareamiento [31], mientras que la inyección de antagonistas de oxitocina en el NAc afecta la formación de preferencia de pareja aunque haya ocurrido el apareamiento. En el caso de la vasopresina se ha demostrado que, en ratones monógamos, las inyecciones sistémicas de vasopresina facilitan la formación de preferencias de pareja, aun en ausencia del apareamiento [32]. Además, las comparaciones de la distribución de receptores de oxitocina en el cerebro entre ratones de pradera monógamos (que forman preferencias de pareja) y polígamos (que no forman preferencias) han revelado diferencias importantes [33]. Específicamente, los ratones monógamos expresan más receptores de oxitocina en el NAc que los polígamos. Es probable que la oxitocina liberada antes, durante y después de la cópula sea, en parte, responsable de la recompensa, y que, por tanto, constituya un mediador de la preferencia de pareja condicionada que ocurre después del sexo. Esta hipótesis es respaldada por el hecho de que el tratamiento subcutáneo con oxitocina induce preferencia de lugar condicionado [34], lo que indica que

es capaz de producir un estado de recompensa de suficiente intensidad por sí misma que puede condicionarse a estímulos ambientales y, probablemente, a estímulos condicionados de la pareja.

La oxitocina también se ha considerado un modulador del efecto de ciertas drogas. En una revisión de Kovacs et al [35] se comunicaron los efectos de la coadministración de oxitocina con diferentes tipos de drogas adictivas. Entre los hallazgos se informó de que el tratamiento con oxitocina bloquea varios de los síntomas ocurridos por la abstinencia de morfina en ratones adictos. Además, la oxitocina produce una disminución de la autoadministración intravenosa de heroína y de la hiperlocomoción causada por la cocaína [35]. Esto sugiere que la oxitocina (y quizá también la vasopresina) modula los efectos recompensadores del sexo y las drogas.

### Opioides

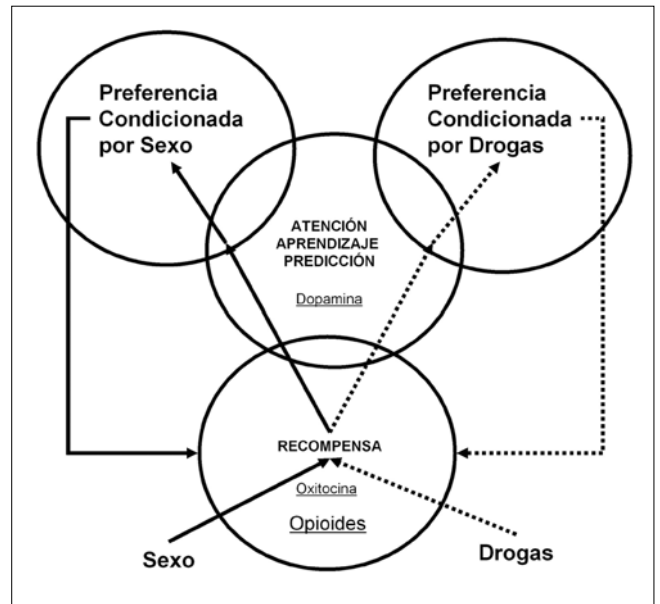
Además de la dopamina, la oxitocina y la vasopresina, se ha considerado que los opioides desempeñan un papel central en la recompensa tanto sexual como a las drogas. Los opioides pueden causar euforia en humanos, así como autoadministración en animales de laboratorio. Inyecciones sistémicas o intracerebrales de agonistas de opioides específicos para receptores  $\mu$  y  $\delta$  inducen PLC, mientras que agonistas del receptor  $\kappa$  inducen aversión de lugar condicionada [36].

Se ha demostrado que las propiedades recompensadoras de la eyaculación en ratas se bloquean con tratamientos sistémicos del antagonista de opioides naloxona [7,37], así como también se bloquean las propiedades recompensadoras de las cópulas controladas en ratas hembra [38] y las preferencias de pareja condicionadas [39]. Es importante mencionar que los opioides se relacionan íntimamente con la actividad dopaminérgica, y ésta, a su vez, con la actividad oxitocinérgica [40].

### SENSIBILIZACIÓN A SEXO Y DROGAS

El proceso de sensibilización se considera una respuesta comportamental o fisiológica incrementada como resultado de una sobreestimulación previa de circuitos neurales involucrados en dicha respuesta. Por ejemplo, el tratamiento con drogas de abuso como la cocaína o las anfetaminas induce un incremento en la locomoción de un individuo. El tratamiento repetido con dichas drogas puede producir sensibilización de la respuesta de locomoción, la cual se observa tras un período de abstinencia, cuando se trata nuevamente a los individuos con dosis menores a las anteriores, pero la respuesta locomotora es mayor que en individuos control que no recibieron la droga con anterioridad.

Fiorino et al [41] demostraron que la administración de anfetaminas en una dosis suficiente para producir sensibilización motora también generó sensibilización a estímulos sexuales. Específicamente, mostraron que los machos que en el pasado se trataron con anfetamina, respondían con latencias de monta e intromisión más cortas en comparación con individuos control no sensibilizados con la droga. Asimismo, observaron que machos previamente sensibilizados con el tratamiento de anfetamina respondían con mayor liberación de dopamina en el NAc cuando se ponían frente a una hembra receptiva detrás de una división de alambre [42]. Fiorino et al argumentaron que existe una sensibilización cruzada entre sexo y algunas drogas de abuso, en especial las que actúan más directamente sobre circuitos



**Figura.** Desarrollo de preferencias condicionadas a partir de la recompensa inducida por estímulos sexuales y drogas. El sexo y las drogas son estímulos poderosos que producen recompensa al activar el sistema de opioides y oxitocina/vasopresina. El incremento de opioides (y quizá también de oxitocina y vasopresina) facilitan la liberación de dopamina hacia áreas mesolímbicas como el núcleo *accumbens*. Éste es importante para procesos de atención, aprendizaje y asociación de placer con estímulos condicionados, los cuales ayudan a identificar a una pareja o a un lugar condicionado. A través de preferencias condicionadas, los individuos incrementan la probabilidad de volver a experimentar recompensa, lo que produce reforzamiento del circuito.

dopaminérgicos; sin embargo, se desconoce si existe sensibilización cruzada en circuitos neurales que dependen de opioides, oxitocina o vasopresina (Figura).

### CONCLUSIONES

De manera general se ha aceptado que, durante el consumo de drogas de abuso, éstas 'secuestran' sistemas neurales que evolucionaron para responder a algo evolutivamente importante, y que dichos circuitos responden de una manera exagerada y supernatural a los componentes químicos de las drogas [43]. Tiene sentido pensar que los sistemas cerebrales involucrados en la recompensa evolucionaron para detectar y aprender a buscar estímulos importantes para la supervivencia y la reproducción, por ejemplo, con el objetivo de encontrar una pareja potencialmente adecuada para el apareamiento y, una vez hallada, formar un vínculo emocional que mantuviera su preferencia sobre otras parejas potenciales (en especies monógamas), lo cual facilitaría el apareamiento, la reproducción y el cuidado de las crías por ambos padres.

El consumo de drogas y el sexo producen recompensa inmediata y, por tanto, facilitan la atención a los estímulos que podrían servir como predictores para la obtención de estos efectos en eventos futuros. Ambos procesos parecen ser mediados comúnmente por la dopamina, la oxitocina y los opioides. Se sabe que la actividad dopaminérgica dentro del NAc es necesaria para la atención a estímulos condicionados; también modula el valor incentivo de dichos estímulos [44] y participa en su predicción [45]. Esto ha servido para explicar la actividad dopaminérgica durante la predicción y consumo de drogas

o durante la predicción de sexo y recompensa sexual. Por tanto, tiene sentido pensar que aquellos tratamientos que alteren este sistema neural también afectan el valor incentivo de estímulos condicionados.

La relación entre los opioides y la dopamina es más o menos conocida [40]. Sin embargo, la interacción entre dopamina y oxitocina en el NAc o vasopresina en el pálido ventral, donde se encuentra en mayor cantidad, se desconocen por el momento. El apareamiento, la recompensa sexual y la interacción social pueden producir incrementos de opioides endógenos y éstos, a la vez, producen incrementos de dopamina en áreas mesolímbicas. Esta interacción debe facilitar la atención a los diferentes estímulos incondicionados y neutrales que pueden convertirse en predictores de recompensa sexual. En animales polígamos es probable que este proceso sólo facilite la excitación sexual y que convierta a un animal inexperto en experto. Sin embargo, en animales con potencial monógamo, la oxitocina en hembras y la

vasopresina en machos podrían consolidar el proceso de recompensa sexual y atención, produciendo preferencias de pareja que, en algunos casos, duren toda una vida.

Entender el proceso neurobiológico de la formación de preferencias sociales y de pareja a través del sexo puede ayudar a comprender más los mecanismos que llevan a un individuo a volverse adicto a una droga (y viceversa). Se ha demostrado con anterioridad que individuos estimulados socialmente es menos probable que consuman drogas adictivas [46,47]. Por tanto, tiene sentido pensar que individuos que carecen de estimulación adecuada de aquellos circuitos que evolucionaron para ser estimulados con placer social (y quizá sexual), sean más propensos a consumir sustancias o practicar actividades que produzcan estimulación de esos circuitos. Así, la estimulación repetida de esos circuitos por vía natural (convivencia social y sexo) o artificial (drogas) puede llevar a la formación de preferencias condicionadas.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Batenson P. Early experience and sexual preferences. In Hutchinson JB, ed. *Biological determinants of sexual behavior*. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1978. p. 29-53.
- Kendrick KM, Hinton MR, Atkins K, Haupt MA, Skinner JD. Mothers determine sexual preferences. *Nature* 1998; 395: 229-30.
- Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics* 2001; 107: E88.
- Jacobson B, Nyberg K, Eklund G, Bygdeman M, Rydberg U. Obstetric pain medication and eventual adult amphetamine addiction in offspring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 677-82.
- Jacobson B, Nyberg K, Gronbladh L, Eklund G, Bygdeman M, Rydberg U. Opiate addiction in adult offspring through possible imprinting after obstetric treatment. *BMJ* 1990; 301: 1067-70.
- Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 613-72.
- Ågmo A, Berenfeld R. Reinforcing properties of ejaculation in the male rat: role of opioids and dopamine. *Behav Neurosci* 1990; 104: 177-82.
- Kippin TE, Samaha AN, Sotiropoulos V, Pfau JG. The development of olfactory conditioned ejaculatory preferences in the male rat. II. Parametric manipulation of conditioning session number and duration. *Physiol Behav* 2001; 73: 471-85.
- Kippin TE, Pfau JG. The development of olfactory conditioned ejaculatory preferences in the male rat. I. Nature of the unconditioned stimulus. *Physiol Behav* 2001; 73: 457-69.
- Coria-Avila GA, Ouimet AJ, Pacheco P, Manzo J, Pfau JG. Olfactory conditioned partner preference in the female rat. *Behav Neurosci* 2005; 119: 716-25.
- Coria-Avila GA, Jones SL, Solomon CE, Gavrilá AM, Jordan GJ, Pfau JG. Conditioned partner preference in female rats for strain of male. *Physiol Behav* 2006; 88: 529-37.
- Williams JR, Catania KC, Carter CS. Development of partner preferences in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). The role of social and sexual experience. *Horm Behav* 1992; 26: 339-49.
- Spyraki C, Nomikos GG, Varonos DD. Intravenous cocaine-induced place preference: attenuation by haloperidol. *Behav Brain Res* 1987; 26: 57-62.
- Bardo MT, Miller JS, Neisewander JL. Conditioned place preference with morphine: the effect of extinction training on the reinforcing CR. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 21: 545-9.
- Olmstead MC, Franklin KB. The development of a conditioned place preference to morphine: effects of microinjections into various CNS sites. *Behav Neurosci* 1997; 111: 1324-34.
- Mas M, González-Mora JL, Louilot A, Solé C, Guadalupe T. Increased dopamine release in the nucleus accumbens of copulating male rats as evidenced by in vivo voltammetry. *Neurosci Lett* 1990; 110: 303-8.
- Pfau JG, Damsma G, Nomikos GG, Wenkstern DG, Blaha CD, Phillips AG, et al. Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Res* 1990; 530: 345-8.
- Gelez H, Coria-Avila GA, Woehrling D, Rajabi H, Pfau JG. A neutral odor previously paired with copulation enhances dopamine release in the nucleus accumbens of male rats [abstract]. *Horm Behav* 2005; 48: 102.
- Kippin TE, Cain SW, Pfau JG. Estrous odors and sexually conditioned neutral odors activate separate neural pathways in the male rat. *Neuroscience* 2003; 117: 971-9.
- Wang Z, Yu G, Cascio C, Liu Y, Gingrich B, Insel TR. Dopamine D2 receptor-mediated regulation of partner preferences in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*): a mechanism for pair bonding? *Behav Neurosci* 1999; 113: 602-11.
- Aragona BJ, Liu Y, Curtis JT, Stephan FK, Wang Z. A critical role for nucleus accumbens dopamine in partner-preference formation in male prairie voles. *J Neurosci* 2003; 23: 3483-90.
- Ng JP, Hubert GW, Justice JB Jr. Increased stimulated release and uptake of dopamine in nucleus accumbens after repeated cocaine administration as measured by in vivo voltammetry. *J Neurochem* 1991; 56: 1485-92.
- Hernández L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci* 1988; 42: 1705-12.
- Hernández L, Lee F, Hoebel BG. Simultaneous microdialysis and amphetamine infusion in the nucleus accumbens and striatum of freely moving rats: increase in extracellular dopamine and serotonin. *Brain Res* 1987; 19: 623-8.
- Hemby SE, Jones GH, Justice JB Jr, Neill DB. Conditioned locomotor activity but not conditioned place preference following intra-accumbens infusions of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106: 330-6.
- Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 81-96.
- Wolterink G, Phillips G, Cador M, Donselaar-Wolterink I, Robbins TW, Everitt BJ. Relative roles of ventral striatal D1 and D2 dopamine receptors in responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 110: 355-64.
- Hoffman DC, Beninger RJ. Selective D1 and D2 dopamine agonists produce opposing effects in place conditioning but not in conditioned taste aversion learning. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31: 1-8.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward, hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 28: 309-69.
- Lamb RJ, Preston KL, Schindler CW, Meisch RA, Davis F, Katz JL, et al. The reinforcing and subjective effects of morphine in post-addicts: a dose-response study. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 1165-73.
- Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR. Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav* 2001; 40: 133-8.
- Cushing BS, Martin JO, Young LJ, Carter CS. The effects of peptides on partner preference formation are predicted by habitat in prairie voles. *Horm Behav* 2001; 39: 48-58.
- Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5981-5.
- Liberzon I, Trujillo KA, Akil H, Young EA. Motivational properties of oxytocin in the conditioned place preference paradigm. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 353-9.
- Kovacs GL, Sarnyai Z, Szabo G. Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 945-62.
- Mucha RF, Herz A. Motivational properties of kappa and mu opioid re-

- ceptor agonists studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 86: 274-80.
37. Miller RL, Baum MJ. Naloxone inhibits mating and conditioned place preference for an estrous female in male rats soon after castration. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 26: 781-9.
  38. Paredes RG, Martínez I. Naloxone blocks place preference conditioning after paced mating in female rats. *Behav Neurosci* 2001; 115: 1363-7.
  39. Coria-Avila GA, Lemme I, Ryan R, Boulard B, Saucke-Lacelle E, Gavrilá AM, et al. Conditioned partner preference in female rats is abolished by opioid or dopamine antagonist [abstract]. Washington DC: Society for Neurosciences Online; 2006.
  40. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 252-8.
  41. Fiorino DF, Phillips AG. Facilitation of sexual behavior in male rats following D-amphetamine-induced behavioral sensitization. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 142: 200-8.
  42. Fiorino DF, Phillips AG. Facilitation of sexual behavior and enhanced dopamine efflux in the nucleus accumbens of male rats after D-amphetamine-induced behavioral sensitization. *J Neurosci* 1999; 19: 456-63.
  43. Nesse RM, Berridge KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997; 278: 63-6.
  44. Hernández G, Hamdani S, Rajabi H, Conover K, Stewart J, Arvanitogiannis A, et al. Prolonged rewarding stimulation of the rat medial forebrain bundle: neurochemical and behavioral consequences. *Behav Neurosci* 2006; 120: 888-904.
  45. Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 1992; 12: 4595-610.
  46. Panksepp J, Knutson B, Burgdorf J. The role of brain emotional systems in addictions: a neuro-evolutionary perspective and new 'self-report' animal model. *Addiction* 2002; 97: 459-69.
  47. Panksepp J, Nocjar C, Burgdorf J, Panksepp JB, Huber R. The role of emotional systems in addiction: a neuroethological perspective. *Nebr Symp Motiv* 2004; 50: 85-126.

*CONDITIONED PREFERENCES INDUCED BY SEX AND DRUGS: A COMPARISON OF THE NEURAL BASES*

**Summary.** Aim. *To compare the behavioral and neural bases of conditioned preferences induced by drugs and sex in animal models. Development. Sex- and drug-induced preferences have certain commonalities. For example, sex and drug reward can induce the development of new preferences, leading to the idea that the partner preferences that develop after sexual encounters and drug consumption are, in part, consequences of classical conditioning. Both phenomena depend on the activity of mesolimbic areas, and neurotransmitters such as dopamine, opioids and oxytocin. Agonists for these neurotransmitters facilitate conditioned preferences in the absence of sex and drug reward, whereas antagonists disrupt them even after sex or drug consumption. Conclusions. This review adds evidence to the idea that conditioned preferences induced by drugs use similar neural systems as those that evolved to sense and learn about natural rewards like sex. [REV NEUROL 2008; 46: 213-8]*

**Key words.** *Conditioning. Dopamine. Drugs. Learning. Opioids. Oxytocin. Pleasure. Reward. Sex.*