

## Capítulo 15

# Influencias Medio Ambientales y Farmacológicas Sobre el Bostezo y el Aseo en Dos Sublíneas de Ratas con Una Frecuencia de Bostezo Espontáneo Diferente

José Ramón Eguibar\*, Alejandro Moyaho y José C. Romero Carbente  
*jeguibar@siu.buap.mx\**, *amoyaho@siu.buap.mx*, *carbente@yahoo.com*

Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla,  
Apartado. Postal 406, Puebla, Pue. C.P. 72000, México.  
Tel. (22) 2244-8811, Fax: (22) 2233-4511

\* = Correspondencia

---

### CONCEPTOS GENERALES DE LA CONDUCTA DE BOSTEZO.

El bostezo es una conducta estereotipada que se caracteriza por una apertura amplia de la boca, con dilatación de la laringe, inspiración profunda seguida de una breve fase de espiración. Una definición similar fue escrita por Sir Charles Darwin en 1873 "como un acto motor que consiste en una inspiración profunda, seguida por una larga espiración y al mismo tiempo de una fuerte contracción simultánea de muchos músculos esqueléticos incluyendo los de alrededor de los ojos, se acompaña de lagrimeo y he visto incluso como ruedan estas por las mejillas". Sin embargo, a la fecha su significado funcional exacto no ha sido determinado. El bostezo está ampliamente representado en la escala filogenética, se ha descrito al bostezo en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos.

En los libros de texto de fisiología se hace escasa referencia al bostezo y generalmente se encuentra en un apartado asociado a las actividades que modifican el ritmo respiratorio como son: el vómito, el hipo y el propio bostezo. El escaso interés puede que se deba, en parte, a que el bostezo solo marginalmente se le ha visto como un síntoma asociado a estados patológicos como: la enfermedad de Parkinson, la encefalitis epidémica, algunos tipos de tumores cerebrales particularmente los de la región frontal, lesiones del tallo cerebral, ciertos tipos de epilepsia, entre otros. Cabe destacar que recientemente se ha

## Capítulo 15

observado un incremento significativo de bostezo como un síntoma premonitorio de las crisis de migraña.

Dado que el bostezo está asociado a cambios del ritmo respiratorio, una de las hipótesis iniciales propuso que el bostezo se produce ante cambios en la presión parcial de oxígeno o de bióxido de carbono. En una serie de experimentos en los cuales se controló el porcentaje de dichos gases mediante una máscara que cubre la nariz y la boca del sujeto se pudo controlar los cambios del porcentaje de bióxido de carbono de un 3% hasta un 5%, o de oxígeno desde un 21% hasta un 100% en el aire inspirado los cuales producen cambios significativos del ritmo respiratorio, pero no de la frecuencia de bostezo. Por otra parte, la ejecución de un ejercicio moderado en sujetos aislados que piensan acerca del bostezo produce también cambios dramáticos en la frecuencia respiratoria, pero no en la del bostezo, lo que indica que ambas conductas no están correlacionadas y por ende pueden ser diferenciadas en sus centros de control neuronal en el tallo cerebral. En el laboratorio hemos probado que en ratas con una alta frecuencia de bostezo el efecto del cambio de altitud desde 2,144 m (altura de la Ciudad de Puebla), hasta el nivel del mar (en el Puerto de Veracruz) no produjeron cambios significativos en la frecuencia de bostezo espontáneo, lo que soporta los hallazgos de que los cambios de la presión parcial de oxígeno no juegan un papel relevante en la regulación de la frecuencia de bostezo.

En el caso de los humanos el bostezo se ha asociado a diversos estados mentales como son el tedio, el aburrimiento, o bien la transición entre la vigilia y el sueño o viceversa. Quizás de manera empírica la asociación del bostezo con los cambios de sueño a la vigilia o de la vigilia al sueño sean las más socorridas, en este sentido mediante el uso de encuestas a estudiantes de licenciatura se ha podido mostrar que la probabilidad de ocurrencia del bostezo coincide con dichas transiciones y se asocia a estiramientos del cuerpo. Debe destacarse que un aspecto menos evidente es el de asociar al bostezo con estados de estrés, como puede ser en los humanos el acercarse al turno en una fila de donantes de sangre o bien ser el próximo ponente en la lista de conferencistas ambas situaciones producen un incremento de la frecuencia de bostezo, lo que implica que ante una situación de estrés psicológico leve a moderado produce un incremento significativo de la frecuencia de bostezo. En animales se ha mostrado que el estrés es también un buen inductor de bostezo, así el horario restringido de acceso a la comida genera un estado de alertamiento asociado, el cual a su vez incrementa de manera significativa la frecuencia de bostezo, tanto en animales de laboratorio como de aquellos que están confinados en zoológicos. El bostezo es también parte del repertorio conductual que se produce después de un estímulo novedoso tanto en aves como en mamíferos y frecuentemente se asocia a la conducta de acicalamiento.

Sin duda, el aspecto más intrigante del bostezo es su carácter contagioso, esto es el ver a una persona que bosteza, o incluso el oír o el leer acerca del bostezo produce en el receptor esta conducta. El Dr. Provine de la

Universidad de Maryland en los Estados Unidos de Norteamérica mediante el uso de un programa de computación pudo determinar los requisitos mínimos de la expresión facial necesarios para que el bostezo sea contagioso. A partir de sus estudios con humanos pudo establecer que son: el contorno de los labios, la posición de las cejas y de las mejillas los responsables de la expresión facial necesarios para que se produzca bostezo. Asimismo el leer, el oír o incluso simplemente el acto de pensar en el bostezo es suficiente para que se produzca esta conducta lo que demuestra su carácter altamente contagioso; por lo que este autor ha propuesto que el bostezo es un estímulo liberador o de desplazamiento ante situaciones de estrés o de tensión emocional.

El bostezo es además parte del despliegue conductual de defensa del territorio en los peces peleadores siameses (*Betta splendens*), algo muy similar a lo que ha sido descrito en varias especies de primates o de hipopótamos en las cuales el animal macho dominante muestra una mayor frecuencia de bostezo respecto de los animales subordinados. En este sentido existe una observación peculiar e interesante en relación con el papel social del bostezo hecha por el etólogo inglés Hall en 1962, este autor mostró que en monos patas (*Erythrocebus patas*) recientemente capturados, la introducción de un espejo a su jaula de confinamiento produjo un incremento sustancial de la frecuencia de bostezo lo que muestra que el bostezo tiene relación con el nivel de estrés ante un intruso o bien de su papel contagioso.

Un problema fundamental con el estudio del bostezo lo constituye su baja frecuencia de expresión espontánea. En el caso de la rata albina (*Rattus norvegicus*) macho adulta de la cepa Wistar la media es menor a un bostezo/hora (b/h), en el caso de la cepa Sprague-Dawley esta frecuencia oscila entre 1 y 2 b/h. En 1985, establecimos en el Instituto de Fisiología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla una colonia de ratas con una alta frecuencia de bostezo, a partir de un pie de cría obtenido del Centro Médico Nacional I.M.S.S. En el curso de una observación basal de bostezo obtuvimos un macho que bostezo 22 veces en una hora al ser observado en un cilindro de vidrio (190 mm de diámetro y 100 mm de altura). A partir de este macho y mediante cruzamientos consanguíneos (hermanos con hermanas) hemos obtenido una sublínea de ratas con una alta frecuencia de bostezo espontáneo con un promedio que oscila alrededor de 20 b/h a lo largo de 58 generaciones, esto es un orden de magnitud mayor al de la cepa que le dio origen; a esta sublínea se le denomina HY de sus siglas en inglés "high yawning". Adicionalmente, a través de un segundo pie de cría obtenido del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Secretaría de Salud establecimos una segunda sublínea consanguínea con una baja frecuencia de bostezo espontáneo, la denominada LY de sus siglas en inglés "low-yawning", con una media de entre 1 y 2 b/h. Mediante estudios de entrecruzamiento entre animales HY y LY pudimos determinar mediante el índice de Bruell, el cual permite medir el número de caracteres segregados. Este índice muestra que al entrecruzar animales machos HY con hembras LY se obtuvo un valor de 0.91, mientras que la cruce de machos LY con hembras HY es de 0.74,

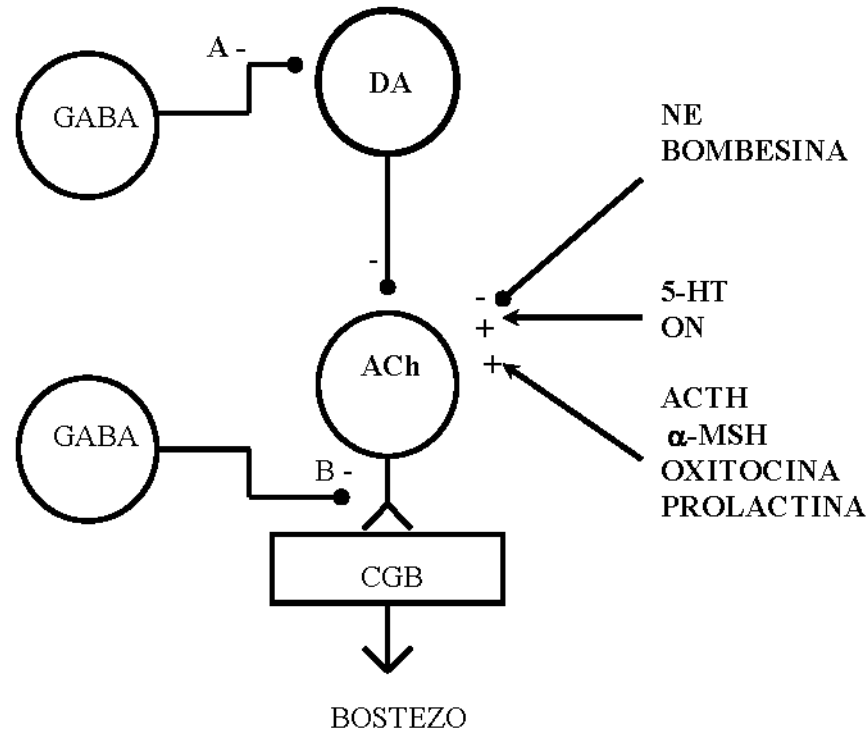
estos datos indican que la frecuencia de bostezo está controlada por una sola unidad que se segrega. Es necesario, sin embargo, determinar en el futuro mediante estudios de cariotipo o de sondas genéticas las diferencias cromosómicas que soporten nuestros hallazgos a partir del estudio de genética de poblaciones antes mencionado. La obtención de los animales HY nos ha permitido realizar distintos tipos de estudios acerca de la influencia de variables medio ambientales y de distintos tipos de fármacos sobre la frecuencia del bostezo en distintos contextos experimentales que se describen a continuación.

#### FARMACOLOGIA DEL BOSTEZO.

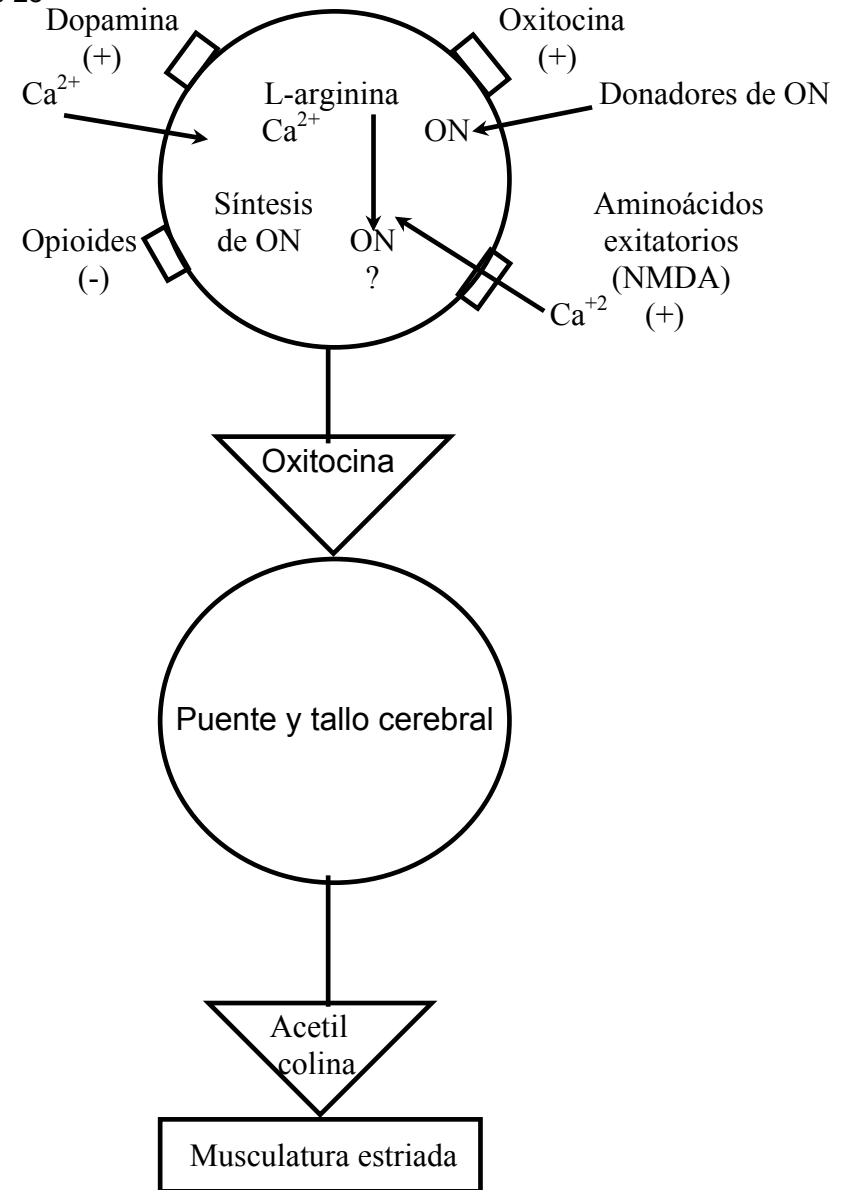
Existen datos en la literatura que muestran que el bostezo es producido por distintos neurotransmisores y neuromoduladores. Las primeras evidencias experimentales en roedores mostraron que la inyección intracerebroventricular (i.c.v.) de la hormona adrenocorticotropa (ACTH<sub>1-24</sub>) y de la porción alfa de la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH), las cuales derivan del péptido pro-opiomelanocortina, producen un síndrome conductual caracterizado por aseo excesivo, bostezo, estiramiento del cuerpo y erecciones del pene. En 1977, Urbá-Holmgren y cols., mostraron que la inyección sistémica de la fisostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa; o de la pilocarpina, un agonista colinérgico muscarínico, producen incrementos significativos de la frecuencia de bostezo en ratas Wistar. El aumento del bostezo producido por la fisostigmina es bloqueado por la administración previa de escopolamina, un antagonista colinérgico muscarínico central, por lo que estos hallazgos sugieren la participación de vías colinérgicas centrales en esta conducta. En ese mismo año un par de investigadores Polacos Mogilnicka y Klimek (1977) reportaron que la administración de agonistas dopaminérgicos con acción preferencial sobre los autorreceptores producen también un incremento significativo del bostezo; un poco tiempo después mediante experimentos de interacción de fármacos Holmgren y Urbá-Holmgren (1980) propusieron un circuito básico que controla la expresión de la conducta de bostezo el cual está conformado por neuronas colinérgicas las cuales activan al centro generador de bostezo, probablemente localizadas a nivel del tallo cerebral. Las neuronas colinérgicas están controladas a su vez por neuronas dopaminérgicas inhibitorias (véase Figura 15-1). Por otra parte, los investigadores Japoneses Yamada y Furukawa (1981) mostraron una interacción de neuronas que contienen  $\alpha$ -MSH, dopamina, acetilcolina y serotonina las cuales regulan el circuito básico antes mencionado (véase Figura 15-1)

Algunos experimentos realizados en los últimos 20 años han mostrado la participación de otros neuropéptidos en la inducción de bostezo, entre ellos destacan por su efecto estimulador de la frecuencia de bostezo la oxitocina, la prolactina, la ACTH<sub>1-24</sub> y la  $\alpha$ -MSH. El grupo del Dr. Argiolas en Italia ha propuesto que las neuronas oxitocinérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo, son las que juegan un papel clave para la producción de bostezo. De hecho, este grupo de investigación propuso que todos los inductores antes mencionados

confluyen en las neuronas oxitocinérgicas y es a través de la producción de óxido nítrico que se incrementa la frecuencia de bostezo y de las erecciones del pene en la rata. El mecanismo de acción se debe a que la activación de la óxido nítrico sintetasa produce óxido nítrico, y es este gas el responsable de una liberación masiva de oxitocina, de modo que este neuropéptido activaría entonces a las neuronas del centro generador del bostezo. Para corroborar esta hipótesis estos autores italianos han administrado tanto al sustrato del óxido nítrico sintetasa la L-arginina como a donadores de óxido nítrico como la nitroglicerina, el nitroprusiato de sodio o del isoamil-nitrito los cuales producen un incremento significativo y dosis-dependiente del bostezo y de las erecciones del pene, tanto al administrarse sistémicamente como al aplicarse directamente en el núcleo paraventricular del hipotálamo, lo que indica el papel central de este gas en la regulación del bostezo y de las erecciones del pene (véase Figura 15-2).



**Figura 15-1.** Organización del circuito neuronal que controla al bostezo. El circuito básico que controla al centro generador del bostezo (CGB) está constituido por un grupo de neuronas colinérgicas (ACh) que estimulan al CGB, las cuales son inhibidas tónicamente por neuronas dopaminérgicas (DA). Sobre este circuito básico ejercen sus influencias otros neurotransmisores y neuropéptidos como: GABA ácido  $\gamma$ -aminobutírico, NE norepinefrina, 5-HT serotonina, ACTH hormona adrenocorticotrópica,  $\alpha$ -MSH porción alfa de la hormona estimulante de los melanocitos.



**Figura 15-2.** Esquema que muestra a la neurona oxitocinérgica del núcleo paraventricular del hipotálamo que comanda al generador del bostezo. Las neuronas que contienen oxitocina reciben influencias excitadoras de oxitocina, dopamina y de óxido nítrico e inhibitorias de péptidos opioides, estas neuronas comandan a neuronas del puente y del tallo cerebral para activar la musculatura de cuello y cara responsables de generar al bostezo.

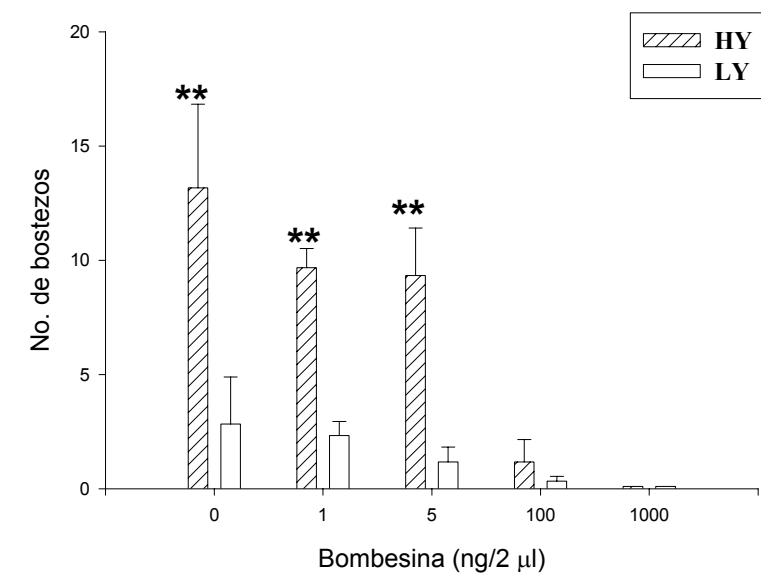
Como ya se mencionó el circuito básico neuronal que controla el bostezo consta de neuronas colinérgicas que estimulan al centro generador del bostezo (CGB) y que son inhibidas a su vez por neuronas dopaminérgicas (véase Figura 15-1). En experimentos farmacológicos hemos podido mostrar que en las ratas HY la pilocarpina, un agonista colinérgico muscarínico, produce incrementos de bostezo similares a los obtenidos en ratas LY; mientras que las curvas dosis-efecto con apomorfina o con el (-)-3PPP, drogas con acción preferencial sobre los autorreceptores o receptores presinápticos dopaminérgicos los cuales producen una inhibición de la liberación de la dopamina endógena, incrementan la frecuencia de bostezo al permitir la activación de las neuronas colinérgicas. Un dato importante es el que las curvas dosis-efecto están desplazadas a la izquierda en las ratas HY lo que indica una mayor sensibilidad de este tipo de receptores en las HY respecto de las LY. En experimentos recientes hemos mostrado que el quinpirole, un agonista más específico para los receptores D<sub>2</sub>, produce un incremento de la frecuencia de bostezo mayor en las ratas HY, lo que refuerza la hipótesis de que las ratas HY muestran una mayor sensibilidad en los receptores dopaminérgicos presinápticos respecto de las LY. Otros experimentos en curso están encaminados a determinar la cantidad y sensibilidad de los receptores dopaminérgicos en núcleos cerebrales específicos en ambas sublíneas.

El circuito neuronal básico de producción de bostezo recibe influencia de varios neuropéptidos que regulan su expresión, de entre ellos destaca la hormona adrenocorticotropina (ACTH<sub>1-24</sub>), la cual al administrarse intraventricularmente produce incremento de la frecuencia de bostezo similar en ambas sublíneas. Debemos destacar que la existencia de las ratas HY nos ha permitido mostrar que un péptido obtenido de la piel de rana *Bombina bombina*: la bombesina, péptido emparentado con el liberador de gastrina, el cual se encuentra en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central de mamíferos, produce una disminución significativa de la frecuencia de bostezo (véase Figura 15-3), siendo este efecto inhibitorio único entre los neuropéptidos estudiados. Así mismo el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, a través de sus receptores GABA<sub>A</sub> produce una disminución de la frecuencia de bostezo probablemente por modulación de las neuronas dopaminérgicas, mientras que a través de receptores GABA<sub>B</sub> se modula la actividad de las terminales colinérgicas y produce una disminución del bostezo inducido por colinomiméticos (véase Figura 15-1). La existencia de las ratas con alto bostezo ha permitido estudiar acciones inhibitorias en la frecuencia de bostezo; así, estos animales han contribuido a dilucidar con detalle los circuitos neuronales que participan en la regulación y control de la conducta del bostezo.

#### VARIABLES MEDIO AMBIENTALES QUE INFLUENCIAN LA CONDUCTA DE BOSTEZO.

La obtención de las ratas HY nos ha permitido también probar cuales variables del medio ambiente son capaces de modificar la frecuencia de bostezo. Hemos podido determinar que el ciclo luz/oscuridad tiene un efecto importante sobre la frecuencia de bostezo, ya que esta conducta se incrementa

significativamente antes de que inicie la fase de actividad de las ratas, esto es en la transición del período de luz al de oscuridad; este ritmo no tiene un sustrato endógeno, ya que la exposición de los animales a condiciones de luz continua no produjo el corrimiento libre del pico en la frecuencia de bostezo. En condiciones de luz constante la restricción del acceso al alimento o al agua produce un pico anticipatorio de la frecuencia de bostezo, lo que indica que esas condiciones son sincronizadoras adecuadas de la frecuencia de bostezo, de hecho, en condiciones de luz/oscuridad de 12:12 horas y de restricción alimenticia hemos mostrado que el estado de ansiedad que genera la restricción de alimentos incrementa la frecuencia de bostezo. Parece que el estado de ansiedad asociado a la predicción es la responsable del incremento del bostezo, en este mismo sentido hemos podido mostrar que un estado de ansiedad por la aplicación de choques eléctricos de baja intensidad en las patas incrementan de manera significativa la frecuencia de bostezo en las ratas HY lo que soporta que un estrés ligero a moderado es un estímulo adecuado para desencadenar la conducta de bostezo.



**Figura 15-3.** Frecuencia de bostezo producida por la administración intracerebroventricular de bombesina. Nótese que a las dosis 1 y 5 ng la bombesina incrementa ligeramente el bostezo en las ratas HY y LY. Las dosis de 100 y 1,000 ng abaten la conducta del bostezo en ambas sublíneas.

Debemos destacar que las ratas HY no solo tienen una alta frecuencia espontánea de bostezo sino que esta conducta se correlaciona de modo directo con una alta frecuencia de erecciones espontáneas del pene ( $r=0.84$ ,  $p<0.05$ ), además de que ambas conductas se correlacionan estrechamente en el tiempo. La correlación entre ambas conductas se observa también con la administración sistémica de agonistas dopaminérgicos con acción preferencial sobre los autorreceptores dopaminérgicos como son la apomorfina, la bromocriptina, o el quinpirole o con la administración central de oxitocina o de ACTH<sub>1-24</sub>. Debemos destacar también que las ratas HY muestran también un ritmo circadiano de erecciones del pene espontáneas, sin que a la fecha se tenga una hipótesis que explique esta asociación temporal estrecha entre ambas conductas.

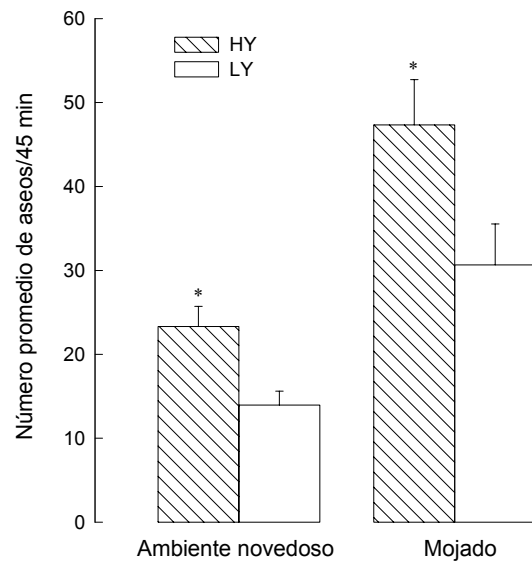
Aunado a la asociación temporal de las frecuencias de bostezo y de erecciones del pene; las ratas HY muestran también una mayor expresión de la conducta de aseo. En efecto, las ratas HY tienen un mayor número de episodios de aseo cuando se exponen ante un ambiente novedoso o bien cuando son mojadas por inmersión en agua (Figura 15-4). De hecho tanto el bostezo como el aseo son inducidos cuando se expone a los animales a situaciones estresantes ligeras o bien después de la administración central (a nivel de los ventrículos laterales o del III ventrículo) de ACTH<sub>1-24</sub>,  $\alpha$ -MSH y de derivados de estos que contengan la parte activa que es el heptapéptido con la secuencia de aminoácidos: "Met-Glu-His-Fen-Arg-Tri-Gli". Esta secuencia del péptido es capaz de inducir un síndrome conductual caracterizado por: bostezos, estiramientos, erecciones del pene y aseo excesivo en varias especies animales entre las que se incluyen a la rata, el ratón, el hámster, el gato, el conejo y los perros. Recientemente, el grupo de Argiolas ha podido mostrar que el efecto de los péptidos derivados de la pro-opiomelanocortina se debe a su interacción con los receptores de melanocortina tipo 4 en el núcleo paraventricular hipotálmico. Como se mencionó anteriormente, es en este núcleo hipotálmico donde confluyen e interactúan tanto la dopamina, la oxitocina y los aminoácidos excitadores, así como el ACTH<sub>1-24</sub> para inducir bostezo y erecciones del pene (véase Figura 15-2).

Esta región hipotálmica periventricular forma parte del área eferente capaz de producir aseo excesivo cuando se le estimula eléctricamente. En otras líneas de experimentación se ha mostrado que el circuito nigro-estriado participa de manera importante en la regulación tanto del bostezo como del aseo. En el caso del bostezo la administración local de agonistas dopaminérgicos con acción preferencial sobre los autorreceptores en el núcleo caudado produce incrementos significativos de la frecuencia de bostezo, mientras que la lesión de la sustancia nigra pars compacta (SNc), principal fuente de dopamina hacia el núcleo caudado, disminuye la frecuencia de bostezo producido por la administración de drogas con acción sobre los autorreceptores dopaminérgicos. En el caso del aseo los investigadores norteamericanos Berridge y Wishaw (1992) han mostrado que la lesión del estriado rompe la organización secuencial de la cadena sintáctica del aseo, esto es, la organización estereotipada y jerarquizada de los componentes

faciales del aseo como son el lamido de las extremidades anteriores, la limpieza del área de la cara particularmente en el hocico y las vibrisas, mediante elipses cortas, para continuar lamiéndose de nueva cuenta las patas delanteras y asearse entonces las orejas mediante un movimiento de elipses largas, esta secuencia se continúa cuando el animal se lame uno de los dos costados del cuerpo para completar la cadena sintáctica del aseo. De hecho la lesión de la SNc con 6-hidroxidopamina o del globo pálido con ácido kaínico produce una desorganización de la cadena sintáctica del aseo, pero no se altera por la lesión del cerebelo o de la corteza cerebral, estos hallazgos apuntan a que tanto el bostezo como el aseo comparten al circuito nigroestriado como un circuito regulador fundamental de ambas conductas. De hecho ambas conductas se han observado en animales que tan solo conservan el tallo cerebral íntegro, donde probablemente se localicen los centros generadores de dichos patrones conductuales. También se ha observado bostezo en humanos con malformaciones severas del sistema nervioso central, en los cuales solo el tallo cerebral es funcional. Estos datos apuntan a que ambas conductas, bostezo y aseo, comparten varias estructuras neuronales, sin embargo no se ha podido determinar ni su papel fisiológico, ni su correlación temporal, aspectos que creemos poder discernir con la ayuda de las ratas HY. Así a través del empleo de las ratas HY hemos podido mostrar que después de un estímulo novedoso que produce una reacción de despertar y activación cortical, se produce aseo estereotipado, seguido de bostezo, reposo y eventualmente sueño. Notablemente, secuencias conductuales similares han sido reportadas en aves perturbadas en su medio ambiente natural. En base a esto se ha propuesto que el bostezo y el aseo pueden cumplir el papel de disminuir la activación conductual producida por aquellos estímulos que producen un estrés ligero, esta correlación de la expresión de ambas conductas quizás se deba a que disminuyen los estados de ansiedad y por ende tranquilizar al animal que fue perturbado por un estímulo medio ambiental. En este mismo sentido se ha observado incremento del bostezo y del aseo como parte del repertorio de conductas sustitutivas o de desplazamiento en grupos de primates de distintas especies o en humanos ante situaciones de conflicto, por lo que podemos sugerir que estas dos conductas contribuyen a la homeostasis del estado de excitación cerebral. Sí tomamos esta última aseveración podemos entender porque un campañol -un ratón de campo- ante un señuelo de halcón despliega aseo y no huye, desplazando así su energía tensional y emocional con estos actos motores.

Cabe la pena destacar que desde el punto de vista farmacológico la administración de agonistas dopaminérgicos D<sub>1</sub> producen un incremento de la frecuencia de las cadenas sintácticas de aseo. En las ratas HY la administración sistémica de SKF-38393 produce un ligero incremento del número de episodios de aseo, siendo el aseo de las patas, el aseo facial, el aseo del cuerpo y el aseo anogenital los más afectados; mientras que en las LY se incrementan el aseo de las patas, el aseo anogenital, el aseo del cuerpo y el aseo facial, lo que muestra una organización diferente de su aseo. Este efecto es similar al que se produce

con la administración intracerebroventricular del ACTH<sub>1-24</sub>, ya que este neuropéptido produce en las HY un incremento de la duración del aseo, pero de manera inusual en la rata produce también un incremento del número de episodios de aseo. La oxitocina, un neuropéptido con un potente efecto inductor de aseo, ejerce un mayor incremento de la frecuencia de bostezo en las ratas HY que se correlaciona con erecciones del pene, pero ejerce un efecto menor en las ratas LY. La oxitocina también produce incrementos mayores de la duración media y del número de episodios de aseo, de bostezo y erecciones del pene en las ratas HY, respecto de las LY. Estos hallazgos sugieren diferencias en los circuitos neuronales que regulan y controlan al bostezo y el aseo en estas sublíneas isogénicas, evidencias similares han sido encontradas en grupos de roedores tomando como criterio la expresión de conductas específicas en pruebas de evitación activa o pasiva, o la ingesta de alcohol, lo que válida el uso de este tipo de animales con características conductuales homogéneas.



**Figura 15-4.** Estimulación de la conducta de aseo por distintas maniobras medio ambientales. Las gráficas muestran que las ratas HY se asean más que las LY cuando se les expone a un ambiente novedoso o bien al ser mojados por inmersión en agua, \*  $p < 0.05$  t de Student.

**ESTUDIO DE LA MOTIVACION Y DE LA EJECUCION DE LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA EN LAS RATAS HY Y LY.**

Hemos expuesto previamente que las ratas HY tienen más erecciones del pene que las LY cuando se exponen a un ambiente novedoso o bajo la administración sistémica de drogas dopaminérgicas y de algunos neuropéptidos. Tomando en consideración el alto número de erecciones del pene de las ratas HY, un interés del laboratorio se ha centrado en el estudio de la conducta sexual masculina a través de la cual evaluamos las erecciones del pene *in cópula* en las ratas HY y LY. Adicionalmente, la conducta sexual masculina nos permite evaluar los aspectos motivacionales y los consumatorios de un patrón temporal organizado. Conviene recordar que las ratas HY también muestran una desorganización de la conducta de aseo, mientras que en las LY muestran una organización céfalo-caudal lo que sugiere una desorganización en este patrón motor.

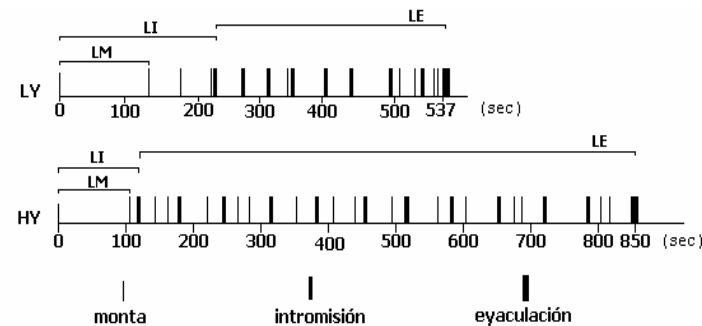
El primer parámetro que evaluamos fue el porcentaje de sujetos que completaron el patrón copulatorio, en las ratas HY un 50% de ellas eyacularon, mientras que un 80% de las LY alcanzaron la eyaculación. Estos hallazgos muestran que ambas sublíneas de ratas tienen un porcentaje de machos que alcanzan la eyaculación en menor proporción a lo reportado en las ratas Sprague-Dawley obtenidas mediante reproducción exogámica, en los cuales se ha reportado que cerca del 100% de los animales eyaculan.

Para evaluar tanto la motivación a copular como la ejecución de este acto motor, se midieron las latencias de monta y de intromisión, así como la duración del intervalo post-eyaculatorio a lo largo de cuatro series copulatorias. Los datos obtenidos muestran que esos valores son similares en ambas sublíneas, lo que nos permite concluir que ambos grupos de animales muestran una adecuada motivación para copular.

En el caso de los aspectos consumatorios cuantificamos el número de intromisiones y el número de montas. Los resultados muestran que las frecuencias de monta y de intromisión son ligeramente mayores en las HY; sin embargo, esto no significa que su capacidad de erección dentro de la cópula sea diferente de las LY, estos hallazgos contrastan con los resultados de un mayor número de erecciones espontáneas e inducidas por agentes dopaminérgicos en las ratas HY respecto de las LY. Dadas las similitudes en los aspectos motivacionales y consumatorios, evaluamos adicionalmente la organización de la conducta sexual mediante el análisis del número de ráfagas, el intervalo inter-intromisorio y la latencia de la eyaculación. Una ráfaga es la secuencia de una o más montas con o sin intromisión que se ejecutan consecutivamente y que no se interrumpen más que por conductas dirigidas hacia la hembra, como son la exploración y olfacción de los genitales. Las ratas HY muestran en promedio 22 ráfagas antes de eyacular, ya que la mayoría de las montas con o sin intromisión se presentan como ráfagas independientes. Por otra parte, en las ratas LY el promedio de ráfagas es de 13 y en este grupo las intromisiones se agruparon en dos o más montas que se acompañan o no de intromisión. Estos datos nos

permiten sugerir de la misma manera que en el aseo, la ejecución de la conducta sexual en las ratas HY se organiza de manera diferente a la de las LY.

Un parámetro adicional en la organización de la conducta sexual es el intervalo inter-intromisión, el cual es el resultado de dividir la latencia de eyaculación entre el número de intromisiones previas a la eyaculación, encontramos que las ratas HY requieren de casi el doble de tiempo que las LY para que se lleve a cabo la siguiente intromisión. Ya que las ratas HY tienen un intervalo de 72 seg entre las intromisiones, mientras que las LY intrometen cada 41 seg. En el caso de la latencia para alcanzar la eyaculación -el tiempo que transcurre de la primera intromisión hasta la eyaculación- las ratas HY requieren en promedio 744 seg, mientras que las LY requirieron de tan solo 395 seg. Dado que la latencia de eyaculación es dependiente del intervalo interintromisorio, estas variables se han considerado como un parámetro que permite comparar la organización del patrón copulatorio. En la Figura 15-5 se ilustra el patrón copulatorio para las ratas HY y LY, puede observarse que tanto la latencia de monta como la de intromisión son similares en ambas sublíneas, así como el número de montas y de intromisiones; sin embargo, el número de ráfagas, el intervalo inter-intromisión y la latencia de eyaculación mostraron valores mayores en las ratas HY respecto de las LY. El que las ratas HY requieran mas tiempo para realizar la secuencia de intromisiones durante la cópula se debe, al menos en parte, a que durante la ejecución de la conducta sexual masculina emergen conductas fuera de contexto como son las conductas de exploración, husmeo y erguidos, las cuales se presentan en mayor proporción en las HY; mientras que otras conductas como son el aseo del cuerpo, el aseo de los genitales y la exploración de los genitales de la hembra son iguales entre ambas sublíneas. De estos hallazgos se puede concluir que las ratas HY muestran una alteración de la organización de patrones conductuales con una organización temporal estricta.



**Figura 15-5.** Organización promedio del patrón copulatorio en las ratas HY y LY. El panel superior muestra la organización promedio de una serie copulatoria en las ratas macho LY, las ráfagas de montas con o sin intromisiones llevan a una latencia de eyaculación de 395 seg. El panel inferior muestra la forma como las ratas HY organizan en promedio una serie copulatoria. Varias de las ráfagas de montas están constituidas por una sola monta y el intervalo inter-intromisorio es mayor por lo que la latencia de eyaculación se alarga hasta los de 744 seg.

## CONCLUSIONES

Las sublíneas de ratas obtenidas mediante entrecruzamientos endogámicos son modelos experimentales que permiten evaluar de manera detallada las vías neuronales, los neurotransmisores, la fisiología de los mecanismos reguladores de la ejecución temporal de dichas conductas. Estos modelos se agregan a los obtenidos mediante técnicas de biología molecular como son los animales transgénicos o los carentes de un solo gen (knock out), aunque en estos últimos la conducta solo ha sido empleada como un bioensayo y no han estado encaminados al análisis a los mecanismos que motivan o controlan la ejecución de un acto conductual. En el caso de la conducta de aseo y la conducta sexual masculina en las ratas HY y LY hemos podido describir de manera detallada su organización secuencial y discernir las alteraciones en su organización temporal y la relación entre sus distintos componentes. Estas sublíneas ofrecen entonces la oportunidad de analizar la participación de las estructuras neuronales como el circuito nigro-estriado, el cual ha sido considerado responsable de la organización de ejecución tanto del acicalamiento, como de la organización temporal de la conducta sexual masculina.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos profundamente el cuidado de los animales por parte de A. Ugarte, J. Lazcano y M. Avendaño. Parte de los resultados experimentales descritos en este capítulo se deben a los trabajos de tesis de maestría en Ciencias Fisiológicas de M. Barajas Técotl y M. Díaz Romero, a las cuales agradecemos su entusiasmo y participación. Este trabajo fue parcialmente financiado por el proyecto CONACyT No. 31758-N; por la VPII-BUAP 2002 y el proyecto VIEP II76G01 a favor de José Ramón Eguibar. JCRC fue becario de CONACyT No. 153836.

## LECTURAS RECOMENDADAS

Anías J, Holmgren B, Urbá-Holmgren R y Eguibar JR.- Circadian variation of yawning behavior. *Acta Neurobiol. Exp.* 44 (1984) 179-185.

Argiolas A y Melis MR.- The neuropharmacology of yawning. *Eur. J. Pharmacol.* 343 (1998) 1-16.

Baenninger R.- On yawning and its functions. *Psych. Bull. Rev.* 4 (1997) 198-207.

Baenninger R.- Some comparative aspects of yawning in *Betta splendens*, *Homo sapiens*, *Panthera leo* and *Papio sphinx*. *J. Comp. Psychol.* 4 (1987) 349-354.

Barbizet J.- Yawning. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 21 (1958) 203-209.

### *Bostezo y Aseo en Ratas*

Berridge KC y Whishaw IQ.- Cortex, striatum y cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Exp. Brain Res.* 90 (1992) 275-290.

Berridge KC.- Substantia nigra 6-OHDA lesions mimic striatopallidal disruption of syntactic grooming chains: a neural system analysis of sequence control. *Psychobiol.* 17 (1989) 377-385.

Delius JD.- Preening and associated comfort behavior. *Ann. NY Acad. Sci.* 525 (1988) 40-55.

Díaz-Romero M, Moyaho A y Eguibar JR.- Bombesin decreases yawning in a high-yawning subline of Sprague-Dawley rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71 (2002) 103-109.

Doger E, Urbá-Holmgren R, Eguibar JR y Holmgren B.- GABA-ergic modulation of yawning behavior. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34 (1989) 237-240.

Dourish CT y Cooper SJ.- Neural basis of drug-induced yawning. En: Dourish C.T. y Cooper S.J. (Eds.).- *Neurobiology of Stereotyped Behaviour.* Oxford University Press, England (1990) 91-116.

Eguibar JR, Moyaho A y Valencia J.- Yawning is more than a behavioral expression of the sleep-wake cycle: a behavioral with de-arousal properties. *Sleep Res.* (1995) 81.

Ferrari W, Gessa GL y Vargiu L.- Behavioral effects induced by intracisternally injected ACTH and MSH. *Ann. NY Acad. Sci.* 104 (1963) 330-345.

Gessa GL, Pisano M, Vargiu L, Crabai F y Ferrari W.- Stretching and yawning movements after intracerebral injection of ACTH. *Rev. Can. Biol.* 26 (1967) 229-236.

Gispen WH y Isaacson RL.- ACTH-induced excessive grooming in the rat. *Pharmacol. Ther.* 12 (1981) 209-246.

Hall KRL.- Behaviour of monkeys toward mirror images. *Nature.* 195 (1962) 1258-1261.

Heusner AP.- Yawning and associated phenomena. *Physiol. Rev.* 26 (1946) 156-168.

Holmgren B, Budelli R, Urbá-Holmgren R, Eguibar JR, Holmgren M, Baz-Tellez G y Anías J.- Food anticipatory yawning rhythm in the rat. *Acta Neurobiol. Exp.* 51 (1991) 97-105.

Holmgren B, Urbá-Holmgren R, Trucios N, Zermeño M y Eguibar JR.- Association of spontaneous and dopaminergic-induced yawning and penile erections in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 22 (1985) 31-35.

Jacome DE.- Compulsive yawning as migraine premonitory symptom. *Cephalalgia.* 21 (2001) 623-625.

Meisel R y Sachs B.- The physiology of male sexual behavior. En: Knobil, E. y Neil JD. (Eds.).-

### *Capítulo 15*

*The Physiology of Reproduction.* Raven Press, New York, U.S.A. (1994) 83-105.

Moyaho A, Eguibar JR y Diaz JL.- Induced grooming transitions y open field behaviour differ in high- y low-yawning sublines of Sprague-Dawley rats. *Animal Behav.* 50 (1995) 61-72.

Plomin R, De Fries JC, McClean GE y Rutter M.- *Behavioral genetics.* 3<sup>rd</sup>. edition W. H. Freeman and Company (1997) USA

Provine RR y Hamernik HB.- Yawning: relation to sleeping and stretching in humans. *Ethology.* 76 (1987) 152-160.

Provine RR, Tate BC y Geldmacher LL.- Yawning: no effect of 3-5% CO<sub>2</sub>, 100% O<sub>2</sub>, and exercise. *Behav. Neural Biol.* 48 (1987) 382-393.

Urbá-Holmgren R, González RM y Holmgren B.- Is yawning a cholinergic response? *Nature* 267 (1977) 261-262.

Urbá-Holmgren R, Trucios N, Holmgren B, Eguibar JR, Gavito A, Cruz G y Santos A.- Genotypic dependency of spontaneous yawning frequency in the rat. *Behav. Brain Res.* 40 (1990) 29-35.

Urbá-Holmgren R, Santos A, Holmgren B y Eguibar JR.- Two inbred rat sublines that differ in spontaneous yawning behaviour also differ in their responses to cholinergic and dopaminergic drugs. *Behav. Brain Res.* 56 (1993) 155-159.

Yamada K y Furukawa T.- The yawning elicited by  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone involves serotonergic-dopaminergic-cholinergic neuron link in rats. *Naunyn-Sch. Arch. Pharmacol.* 316 (1981) 155-160.