

## TESTOSTERONA, EMOCIÓN Y COGNICIÓN: ESTUDIOS EN ANIMALES CASTRADOS\*

### TESTOSTERONE, EMOTION AND COGNITION: CASTRATED ANIMALS STUDIES

NADIA JUSTEL\*\*, MARIANA BENTOSELA\*\*\* Y ELIANA RUETTI\*\*\*\*

\*Trabajo realizado en el marco de los proyectos PICT 2004 N° 25335 y PICT 2005 N° 38020 de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

\*\*Licenciada en Psicología. Becaria Doctoral de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA) - Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM). Combatientes de Malvinas 3150 - (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina. E-Mail: nadiajustel@gmail.com

\*\*\*Doctora en Psicología. Miembro de la Carrera del Investigador Científico del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

\*\*\*\*Doctora en Psicología. Becaria Post-Doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Las autoras agradecen a la Dra. Alba Mustaca y al Lic. Angel Elgier sus invaluable comentarios y aportes para la preparación del manuscrito.

#### RESUMEN

Se informa una revisión de las principales investigaciones referidas al efecto de la depleción de las hormonas sexuales, mediante la gonadectomía, sobre el comportamiento de ratas macho adultas. Esta revisión se divide en dos grandes áreas: por un lado, se describen las líneas de investigación acerca del efecto de la *castración* sobre la *emoción* y por otro, se discuten los aportes relevantes relacionados con el efecto de la depleción de *testosterona* sobre la *cognición*. Los resultados de distintas investigaciones y métodos empleados sugieren que la depleción de testosterona tiende a provocar mayor ansiedad, disminuir los umbrales de dolor y a producir mayores respuestas de tipo depresivas. El reemplazo con testosterona puede revertir estos efectos. Los trabajos acerca de los efectos cognitivos señalan que existe una relación compleja y ambigua entre los andrógenos y la cognición.

Algunos trabajos muestran efectos deletéreos cuando los animales sufren una depleción de testosterona; varios de ellos pueden ser revertidos con la administración de hormonas sexuales.

Ahora bien, hay trabajos que muestran que la gonadectomía no siempre produce un déficit en el desempeño de los sujetos. Específicamente, se encuentra un deterioro cuando la memoria de trabajo es el foco de atención. En última instancia, se realiza una revisión de los mecanismos neurobiológicos implicados en el efecto de la gonadectomía sobre el comportamiento o distintas tareas.

Los datos sugieren que la metabolización de la testosterona sería el componente efectivo en la reducción de la ansiedad y en el mejor desempeño observado en las tareas cognitivas.

*Palabras clave:* Testosterona; Emoción; Cognición; Castración.

## ABSTRACT

Sexual behavior is a very important part in the life of animals, and sexual hormones, such as estrogen in females and *testosterone* in males, regulate the behavior of most mammals. Testosterone, the male sexual hormone, plays an important role in the development of the brain organization necessary for sexual behavior. Some evidences show that testosterone affects animal behavior and has an anxiolytic as well as analgesic effects on the behavior of rats, mice, dogs, and humans. For example, men who have higher endogenous levels of testosterone have a lower incidence of depression. Conversely, young hypogonad men, with low endogenous testosterone, are more likely to be diagnosed with anxiety or depressive disorders, and exhibit decreased performance in some cognitive tasks. In animal models of androgen deficiency, androgens can mediate both, affective and cognitive behavior. Removing rats primary source of endogenous androgens through androgen extirpation (i.e., castration or gonadectomy) results in increased anxiety-like behavior, and detriments in cognitive performance. In the present paper, we review the main research on the effect of sexual hormone depletion, through gonadectomy, on the behavior of adult male rats. There are different ways to study the influence of testosterone on *emotion* and *cognition*, the study of the sexual behavior, the study of the administration of testosterone and their metabolites and the effect of the depletion of testosterone. This review is arranged in two main sections: on the one hand, we describe studies about *castration* effects on animal emotion; on the other hand, we discuss most relevant contributions linked to the effect of testosterone depletion on cognition. To finish, there is a section where we explain the neurobiological mechanisms involved in emotion and cognition of animals with hormone depletion. Data suggests that testosterone modulates emotion, in particular anxiety, fear, pain, and depression responses. Results from different investigations using diverse methodologies suggest that testosterone depletion tends to cause higher anxiety and depressive-like responses and to lower pain thresholds; some of the tests used to evaluated emotion are: open field test, elevated plus maze, defensive burying, Vogel's paradigm, tail flick, hot plate, among others. In addition, testosterone replacement can reverse these effects in male

rodents in some of these tests. Studies on the cognitive consequences of hormones point towards the existence of a complex and ambiguous relationship between androgens and cognition. Some studies show deleterious effects when animals are subjected to testosterone deletion, most of which can be reverted with sexual hormones administration, for example in the defensive freezing to electric shocks. However, there are several studies showing that gonadectomy does not always cause a performance deficit, and that the deficit may appear depending on certain variables of the studied tasks, in particular the time intervals among stimuli, for example in radial maze. More specifically, performance deteriorates when working memory is evaluated. To finish, we review the neurobiological mechanisms involved in the effect of gonadectomy on behavior. Similar findings occur when either emotion or cognition is assessed, though studies on this last area are scarcer. Data suggest that testosterone metabolism is the effective component in anxiety reduction and increased cognitive performance. In particular, evidence indicates that androgen and estrogen receptors would be involved in this phenomenon, and that these effects could be blocked through the administration of antagonist drugs. Last, it is important to stress that the relationship between testosterone and both emotion and cognition is extremely complex. There is no doubt that the gonads affect animal and human existence and thus more research is needed to continue studying and clarifying these relationships which play an important role in our existence.

*Key words:* Testosterone; Emotion; Cognition; Castration.

El comportamiento sexual es una parte muy importante de la vida de los animales y las hormonas sexuales, como el estrógeno en las hembras y la testosterona en los machos, regulan la conducta de la mayoría de los mamíferos. Se encuentra documentado en la literatura que las hormonas sexuales influyen en el estado de ánimo y la cognición de los humanos. Por ejemplo, el decremento hormonal asociado a la edad correlaciona con el humor negativo y con un incremento de la

ansiedad tanto en mujeres como en hombres (Davis, 2001; Lund, Bever-Stille & Perry, 1999; Seidman, 2003; Sternbach, 1998). Los hallazgos obtenidos a través de los modelos animales se encuentran en la misma dirección, ya que por ejemplo la castración en roedores macho incrementa el comportamiento ansioso (Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003), el miedo (Edinger & Frye, 2004) y produce un decremento en la cognición (Cecarelli, Scaramuzzino & Aloisi, 2001). También se observa que en perros la castración incrementa la ansiedad y las respuestas de miedo (Hart & Eckstein, 1997). Además, se sabe que las hormonas sexuales afectan las interacciones sociales con individuos de la misma especie, tanto para competir por el acceso a recursos, como para obtener una mejor pareja para la reproducción sexual (López, Olster & Ettenberg, 1999).

La *testosterona* (T) es la hormona sexual masculina y juega un papel muy importante en la organización cerebral necesaria para el desarrollo y la conducta sexual (Janowsky, 2006). Existen antecedentes que señalan que la T afecta el comportamiento de los animales, ya que posee un efecto tanto ansiolítico como analgésico sobre la conducta de ratas, ratones, perros y humanos (Justel, Bentosela & Mustaca, en prensa). Existen diferentes formas de estudiar la influencia de la T sobre la emoción y la cognición. Por ejemplo, el estudio de la conducta sexual directa (Fernández-Guasti, Roldán-Roldán & Saldívar, 1989; Freidin, Kamenetzky & Mustaca, 2005), la administración tanto periférica como intracerebral de la T y de sus metabolitos (Aikey, Nyby, Anmuth & James, 2002; Edinger & Frye, 2007a) y el efecto de la depleción de la T, ya sea por la castración de los animales o por la administración de antagonistas (Edinger & Frye, 2004; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003, 2005).

El objetivo de este trabajo es revisar las principales investigaciones acerca del efecto de la depleción de las hormonas sexuales sobre el comportamiento de ratas macho adultas. Dado que la castración produce una gran variedad de efectos, este trabajo se presenta en dos grandes áreas: por un lado, se descri-

ben las líneas de investigación acerca del efecto de la gonadectomía (GDX) sobre la emoción de los animales; por otro lado, se discuten los principales aportes relacionados con el efecto de la depleción de la T sobre la cognición en distintas tareas de aprendizaje.

#### Mecanismo de acción de la testosterona

La T es producida principalmente por los testículos, aunque las hembras también la producen pero en menor cantidad, y es regulada a través de la retroalimentación hormonal que requiere señales del hipotálamo y de la glándula pituitaria. Es una hormona esteroidea que se sintetiza a partir del colesterol, en los testículos y las glándulas adrenales. La T puede ser convertida a estradiol en el cerebro por la enzima aromatasa, que se halla presente en la amígdala y el hipocampo, ambas estructuras importantes para las respuestas emocionales, el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, alternativamente la T puede ser metabolizada por la enzima  $5\alpha$ -reductasa a dihidrotestosterona (DHT), la cual es convertida a  $5\alpha$ -androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol ( $3\alpha$ -diol) y  $5\alpha$ -androstane- $3\beta,17\beta$ -diol ( $3\beta$ -diol), la DHT puede unirse a los receptores de andrógenos, sin embargo el  $3\alpha$ -diol y  $3\beta$ -diol tienen mayor afinidad por los receptores GABAérgicos (RGB) que por los receptores de andrógenos (Edinger & Frye, 2004, 2005; Frye, Koonce, Edinger, Osborne & Walf, 2008).

El efecto de las hormonas gonadales sobre el sistema nervioso central ha sido definido como organizacional y activacional (Pilgrim & Hutchinson, 1994). El *efecto organizacional* se refiere a la acción perinatal de las hormonas gonadales. Se trata de un efecto permanente y que difiere en cada sexo, se evidencia no solamente en los caracteres sexuales primarios y secundarios, también en el sistema nervioso central, donde muchas estructuras son diferentes entre machos y hembras tanto a nivel anatómico como funcional (McEwen, 1999; Rhodes & Rubin, 1999). Por el contrario, los efectos activacionales son transitorios y

dependen de los niveles de hormonas gonadales circulantes en el momento en que determinado comportamiento es estudiado.

Los receptores de andrógenos se encuentran en diferentes regiones cerebrales que son cruciales para la emoción, el aprendizaje y la memoria, como por ejemplo, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal (Janowsky, 2006). Existen estudios que señalan que la T modifica la fisiología y la función del hipocampo. Por ejemplo, la privación de andrógenos produce un decremento en la densidad sináptica en el hipocampo tanto en ratas (Leranth, Petnehazy & MacLusky, 2003) como en monos (Leranth, Prange-Kiel, Frick & Horvath, 2004), y se encontró que el reemplazo con T en animales machos castrados normaliza esta alteración de la densidad sináptica (Leranth et al., 2003).

Específicamente, el procedimiento de castración en los roedores machos consiste en la extracción de las gónadas. En primer lugar, los animales son anestesiados, generalmente con ketamina (90 mg/kg) y xilasina (10 mg/kg). Suelen operarse 28 días antes de comenzar las pruebas comportamentales, para asegurar la ausencia completa de la liberación endógena de andrógenos por los testículos. En los animales GDX y los sujetos a los que se les realiza una operación simulada (*Sham*), se realiza una incisión en el saco del escroto y en la túnica subyacente al mismo. En los animales GDX, el conducto deferente se liga bilateralmente y los testículos son removidos, en cambio los sujetos que reciben la operación simulada son suturados luego de realizada la incisión.

Finalizadas las cirugías, ya sean de castración o de operación simulada para los controles, se espera por lo general unos 28 días para testear a los animales, ya que en este tiempo se produce la depleción de los andrógenos circulantes. En algunos casos, se utiliza el reemplazo sistémico o intra-cerebral de los andrógenos para revertir los diversos efectos provocados por la castración. El reemplazo con las hormonas se puede realizar desde el primer día después de la cirugía, o bien después de esperar un lapso de

tiempo de aproximadamente 3 semanas. De acuerdo a los objetivos de la investigación, el suplemento con los andrógenos puede ser agudo o crónico, hay trabajos que realizan administraciones durante 4 días mientras que otros las realizan por meses.

## GONADECTOMÍA Y EMOCIÓN

Las evidencias de la literatura muestran que los animales GDX presentan mayores respuestas de ansiedad, miedo, dolor y conductas de tipo depresivas en distintas pruebas que evalúan emoción; este deterioro puede ser revertido con la administración sistémica o intrahipocampal de T o de sus metabolitos reducidos, DHT,  $3\alpha$ -diol o  $3\beta$ -diol (Bernardi, Genedani, Tagliavini & Bertolini, 1989; Edinger & Frye, 2004; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003; Forman, Tingle, Estilow & Carter, 1989).

En primer lugar, se hará referencia a pruebas que evalúan ansiedad, como lo son la prueba de campo abierto, el laberinto en cruz elevado, la tarea de enterramiento defensivo y la prueba de consumo de bebida castigada (Pellow, Chopin, File & Briley, 1985; Pellow & File, 1986; Treit, Pinel & Fibiger, 1981; Vogel, Beer & Clody, 1971).

La prueba de campo abierto se utiliza comúnmente para medir tanto ansiedad como actividad general o locomoción. El campo abierto consiste, la mayoría de las veces, en un aparato que tiene forma de cuadrado con paredes y piso de madera, el cual está dividido en cuadrantes centrales y periféricos. El aparato debe ser un lugar novedoso para los animales. Habitualmente se los coloca en el mismo y se les permite explorarlo durante 5 minutos, en los cuales se registra la cantidad de cruces que realizan en el área central y en la periferia y la cantidad de defecación. Normalmente, la ambulación por los cuadrados periféricos del aparato se considera como una medida de actividad general, mientras que recorrer los cuadrados centrales y tener poca o nula defecación y micción, es un indicador de bajos niveles de ansiedad (Pellow et al., 1985).

Se encuentra que los animales GDX presentan menores entradas a los cuadrados centrales de este aparato, comparados con animales intactos o con sujetos GDX que recibieron el reemplazo de T o de sus metabolitos reducidos (Edinger & Frye, 2004, 2005; Frye & Edinger, 2004). Es decir, al evaluar el comportamiento de los animales castrados en esta prueba, se observa que la GDX produce mayores respuestas de ansiedad en los roedores machos.

Hay resultados contradictorios en relación a la medida de actividad general en la prueba de campo abierto, ya que en varios trabajos se encontró que en ratas macho la castración no afecta este parámetro (Edinger & Frye, 2005; Justel, Ruetti, Mustaca & Bentosela, 2009; Slob, Bogers & Van Stolk, 1981). Sin embargo, en otros trabajos se encontraron resultados opuestos, la GDX afecta la actividad en la prueba de campo abierto, es decir que los sujetos GDX muestran un decremento en la actividad comparados con los animales intactos (Adler, Vescovo, Robinson & Kritzer, 1999; Edinger & Frye, 2004). En relación a la defecación, los animales GDX presentan una mayor emisión de bolos que las ratas macho intactas (Slob et al., 1981).

La prueba de laberinto en cruz elevado también es considerada como una prueba que mide el conflicto de los animales entre el temor y la motivación, por ende es utilizada para evaluar ansiedad. Este aparato tiene 4 brazos en cruz de igual tamaño, 2 de los cuales se hallan encerrados por paredes, mientras que los 2 restantes se encuentran abiertos. La ambulación de los animales por los brazos abiertos es considerada una medida de baja ansiedad, cuanto mayor tiempo se encuentren los sujetos en los brazos abiertos, menor ansiedad estarían presentando (Pellow & File, 1986). Los resultados obtenidos acerca del comportamiento de los animales GDX en esta prueba son similares a los hallados en el campo abierto. Es decir, los animales GDX presentan mayores *scores* en los parámetros de ansiedad en comparación con los animales intactos o con sujetos con el reemplazo sistémico o in-

trahipocampal de andrógenos, dado que presentan menor número de entradas a los brazos abiertos del aparato o menor porcentaje de tiempo en los mismos (Edinger & Frye, 2004, 2005; Frye & Edinger, 2005).

El comportamiento de enterramiento defensivo es una respuesta innata exhibida por las ratas ante estímulos aversivos. El mismo consiste en enterrar fuentes de estimulación nocivas bien localizadas (Rodríguez-Manzo, López-Rubalcava & Fernández-Guasti, 1999). Para su estudio en laboratorio existe una prueba que consiste en una pequeña vara eléctrica que emerge de una de las paredes laterales de la caja experimental por donde pasa corriente eléctrica, alrededor de ella se encuentra viruta. Cuando el animal explora y toca la vara recibiendo un choque eléctrico, puede tapanla con la viruta, exhibir un comportamiento de congelamiento, o realizar ambas conductas. Esta prueba permite evaluar distintas variables, que pueden ser analizadas y utilizadas según los fines de cada investigación. Por ejemplo, Edinger y Frye (2004, 2005) evalúan con esta prueba la respuesta de congelamiento de los animales. Específicamente, las autoras encuentran que los animales GDX presentan mayor tiempo de congelamiento en respuesta a la descarga eléctrica, comparados con animales intactos o con sujetos que recibieron la administración de T o de sus metabolitos reducidos (Edinger & Frye, 2004).

Ahora bien, Fernández-Guasti y Martínez Mota (2003, 2005) investigaron otros parámetros implicados en la prueba de enterramiento defensivo, como la latencia del comportamiento de enterramiento, es decir el tiempo transcurrido desde la presentación de la descarga hasta que los animales comienzan a enterrar la fuente de estimulación nociva. Otra variable que se utiliza es medir la cantidad de tiempo total que los animales están efectivamente enterrando la vara. La primera de estas variables es una medida de la reactividad, mientras que la segunda se relaciona con los niveles de ansiedad de los sujetos. Estos autores inyectaron de manera aguda y crónica diferentes dosis de T a ani-

males GDX y hallaron que sólo las dosis más altas administradas de manera crónica fueron efectivas en reducir la ansiedad en esta prueba (pasaban menos tiempo enterrando la vara) en comparación con los animales GDX sin el reemplazo de T. Las dosis más bajas mostraron una tendencia a disminuir la ansiedad, que no llegó a la significación estadística, mientras que el tratamiento agudo no mostró ser efectivo en absoluto (Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003).

Las diferencias encontradas entre los hallazgos de Edinger y de Frye y Fernández-Guasti y de Martínez-Mota, pueden deberse a las variables dependientes que utilizan, como congelamiento o cantidad de tiempo que los animales están enterrando la fuente de estimulación nociva. Por otra parte, las divergencias entre ambas líneas pueden deberse a los regímenes de administración que utilizan para realizar el reemplazo hormonal: un implante que dispensa las drogas en un caso; o cuatro administraciones subcutáneas cada 48 horas, en el otro. Sin embargo, se requieren más estudios para poder profundizar en el fenómeno.

Gray, Rickwood, Drewett y Dunne (1977), utilizando otro tipo de tarea, realizaron un trabajo en el cual se evaluaba el comportamiento de animales que debían atravesar un corredor lineal para obtener alimento como reforzador. Las ratas macho GDX fueron entrenadas con un programa de reforzamiento parcial o de reforzamiento continuo para obtener la recompensa, y luego recibieron una fase de extinción. Habitualmente con los animales intactos, se observa que los animales reforzados solamente en un porcentaje de ensayos (reforzamiento parcial) presentan una mayor resistencia a la extinción de la respuesta que las ratas reforzadas de manera continua (efecto de reforzamiento parcial sobre la extinción, ERPE). Más aún, el reforzamiento parcial produce un efecto de frustración en los ensayos cuyos animales no reciben el reforzador (Amsel, 1992).

En este estudio se encontró que durante la fase de extinción, los grupos vehículo entrenados con un programa de reforzamiento parcial corrieron más rápidamente

que las ratas que habían sido reforzadas de forma continua. De manera que el efecto de reforzamiento parcial se observó también en animales castrados. El reemplazo con T presentó una diferencia muy pequeña entre los animales entrenados con reforzamiento parcial o continuo. Los grupos administrados con T o con vehículo no difirieron entre sí en la condición de reforzamiento continuo. Sin embargo, en la condición de reforzamiento parcial, los animales inyectados con vehículo fueron más rápidos, es decir, extinguieron más lentamente la respuesta de correr por el laberinto, en comparación con las ratas que recibieron el suplemento con T (Gray et al., 1977). Estos resultados sugerirían que la castración deterioró el aprendizaje de la extinción de la respuesta en los animales castrados. Sin embargo, este deterioro no se observó en los sujetos castrados que recibieron el reemplazo con esta hormona.

Otra tarea que se utiliza para evaluar la ansiedad de los animales es el paradigma de conflicto de Vogel, o consumo de agua castigado en animales sedientos (Vogel et al., 1971). Además de considerarse una medida válida de ansiedad, la misma también es tomada como parámetro para evaluar comportamientos de tipo impulsivos (Soubrié, 1986). En esta prueba, a los animales privados de agua se les presenta una bebida castigada (reciben una leve descarga eléctrica al intentar beber). El conflicto y la ambivalencia de los animales se observa entre su necesidad fisiológica de beber y el castigo que recibe por saciarla. Svensson, Soderpalm y Engel (2000) estudiaron el efecto de la GDX y del reemplazo con T utilizando este paradigma. Los autores hallaron que la GDX aumenta la inhibición comportamental, es decir los animales castrados beben menos comparados con sujetos con operación simulada, y este incremento en la inhibición fue prevenido en las ratas castradas que recibieron el reemplazo con T. Estos autores sugieren dos interpretaciones con respecto a los resultados obtenidos: por un lado, esta inhibición podría estar indicando un aumento en el control de los impulsos por

parte de los sujetos GDX, pero por otro lado, los datos podrían indicar que la castración produce efectos de tipo ansiogénicos en las ratas macho.

Hay evidencia que señala que la percepción del dolor puede estar afectada por los esteroides gonadales (Forman et al., 1989). La castración en ratas machos produce un aumento en la percepción del dolor utilizando dos pruebas nociceptivas diferentes: por un lado, en la inmersión de la cola en una fuente de calor intenso (Edinger & Frye, 2004, 2005; Frye & Edinger, 2004) y por otro lado en el plato caliente (*hot plate*; Forman et al., 1989). Los animales GDX mostraron una reducción en el tiempo de reacción ante la colocación de la cola en el calor, como así también una disminución en el tiempo que tardaron en lamerse sus patas delanteras y traseras en el plato caliente. La administración exógena de T, o de sus metabolitos reducidos, aumentó significativamente el tiempo tardado en retraer la cola de la fuente de calor como también la latencia en lamerse las patas en sujetos GDX, asemejándose el desempeño al hallado en animales intactos.

Las hormonas sexuales se encuentran involucradas en algunos tipos de depresión (O'Connor, Archer, Hair & Wu, 2002; Rchavi, Sepcuti & Weizman, 1987) y se le han atribuido propiedades antidepresivas a la T (Herrmann & Beach, 1976). Para probar el efecto de la T en la depresión, Bernardi y colaboradores (1989) utilizaron dos modelos animales de depresión: el test de natación forzada (Porsolt, Anton, Blavet & Jalfre, 1978) y la prueba de suspensión de la cola (Steru, Chermat, Thierry & Simon, 1985). Los ratones GDX o intactos fueron administrados con un antidepresivo clásico (desipramina), con T de manera crónica o con una sustancia vehículo y luego fueron testeados con las tareas antes nombradas. Se encontró que los sujetos GDX presentaban mayor inmovilidad tanto en el test de natación como en el de suspensión de la cola, ambas medidas estarían indicando comportamientos de tipo depresivos (mayor respuesta de desamparo pasivo) y este efecto

pudo revertirse tanto con el antidepresivo clásico como con el reemplazo con T a los animales castrados.

Sin embargo, Martínez-Mota y Fernández-Guasti (2004) hallaron que la GDX y la T no produjeron cambios en el comportamiento de los roedores en el test de natación forzada. Ahora bien, las acciones antidepresivas de la fluoxetina, clomipramina y desipramina fueron totalmente bloqueadas por la GDX. Además, el suplemento con T restauró completamente la acción de la desipramina, aunque no tuvo efectos sobre las otras dos drogas antidepresivas. Las diferencias entre Bernardi y colaboradores (1989) y Martínez-Mota y Fernández-Guasti (2004) pueden deberse a la diferencia de especie, ya que los primeros utilizaron ratones para su investigación y los segundos, ratas; además se usaron diferentes regímenes de administración de la droga, 4 días de tratamiento por un lado y 10 días de administración sistémica por el otro.

En resumen, con respecto a los comportamientos de tipo depresivo, los datos son controversiales y se necesitan aún más estudios para poder arribar a una conclusión acerca del efecto de las hormonas sexuales sobre la depresión.

En conclusión, los datos revisados en este apartado muestran una importante modulación de la T en la emoción, particularmente en respuestas de ansiedad, miedo, dolor y conductas de tipo depresiva. Los resultados de distintas investigaciones y métodos empleados sugieren que la depleción de T tiende a provocar mayor ansiedad, a disminuir los umbrales de dolor y mayores respuestas de tipo depresivas. Además, el reemplazo con T puede revertir estos efectos en los roedores machos.

## GONADECTOMÍA Y COGNICIÓN

Los andrógenos afectan el desempeño en distintas tareas de aprendizaje y memoria, ya que los receptores de T están presentes en diferentes regiones corticales importantes para la cognición (Janowsky, 2006).

Este efecto se encontró en una gran variedad de tareas tanto apetitivas como aver-sivas. Por ejemplo, se encuentra documentado en la literatura que las hormonas sexuales masculinas afectan el desempeño en una tarea de reconocimiento de objeto. Este protocolo tiene dos etapas, en la primera se presentan a los animales dos objetos iguales durante un período de tiempo, luego de un intervalo variable, los sujetos vuelven a ser puestos en la arena con uno de los objetos familiares y con uno novedoso. Generalmente se observa que los machos intactos presentan una alta frecuencia de aproximación hacia el objeto novedoso, y pasan más tiempo explorándolo en comparación con el objeto presentado previamente (Ennaceur & Delacour, 1988).

Ceccarelli y colaboradores (2001) hallaron que las ratas macho castradas presentan una disminución del tiempo de exploración hacia un objeto novedoso en comparación con los machos intactos. En un trabajo similar, Aubele, Kaufman, Montalmant y Kritzer (2008) hallaron que las ratas macho castradas exploran menos tiempo el objeto novedoso, comparadas con ratas intactas y con animales castrados y administrados con el reemplazo de T. Estos datos señalan que el tratamiento con T puede mejorar significativamente el desempeño cognitivo en animales castrados.

En la tarea de evitación inhibitoria, las ratas son colocadas en una caja con dos compartimentos, separados ambos por una puerta guillotina. Uno de los compartimentos es blanco y luminoso, el otro es oscuro. Para el entrenamiento, se coloca a cada animal en el compartimento blanco y se lo deja explorarlo por 2 minutos. Luego de la habituación de los sujetos, se vuelve a colocar a los animales en el compartimento blanco por un minuto. La puerta guillotina es levantada y se mide la latencia para cruzar hacia el lado oscuro. La puerta se cierra luego de que la rata ingresa al lado oscuro y recibe un choque eléctrico leve. Después de 24 horas, los sujetos son nuevamente colocados en el compartimento blanco, la puerta guillotina se abre nuevamente y se mide el

tiempo que el animal tarda en ingresar al compartimento asociado al choque. Mayores latencias indicarían un mejor desempeño cognitivo (Venault et al., 1986).

Para evaluar la hipótesis de que la T mejora el desempeño cognitivo en animales GDX, Edinger y Frye (2007a) administraron T, DHT y  $3\alpha$ -diol directamente en el hipocampo de ratas macho GDX. Ellas encontraron que tanto con la administración de T como la de sus metabolitos reducidos, mejoraron el desempeño en una tarea de evitación inhibitoria, en comparación con controles GDX que no recibieron las distintas drogas. Sin embargo, también se hallaron resultados contradictorios en este paradigma, ya que la castración de ratas macho adultas no afectó el aprendizaje en una tarea de evitación inhibitoria, en comparación con animales intactos o con operación simulada en un trabajo de Harooni, Naghdi, Sepehri y Rohani (2008). Si bien ambos trabajos emplearon procedimientos prácticamente idénticos, es importante dar cuenta de una diferencia de suma importancia entre ambos equipos. Edinger y Frye (2007a) dejaron pasar de 4 a 6 semanas antes del testeo de los sujetos en la prueba de evitación inhibitoria, mientras que Harooni y colaboradores (2008) sólo dejaron pasar 7 días entre la operación y el testeo. Por lo cual se necesitarían más investigaciones con este tipo de prueba para poder arribar a una conclusión certera acerca del fenómeno en cuestión.

Se encuentran varios estudios que evalúan diferentes protocolos de evaluación cognitiva y que no hallan divergencias entre los animales GDX e intactos, sin embargo demuestran que en esos mismos paradigmas al aumentar los intervalos entre la adquisición de la tarea y la evaluación de la memoria, las diferencias se hacen notorias, sugiriendo que las hormonas sexuales modulan la memoria de trabajo. Por ejemplo, se halló que ni la castración ni la administración de T afectaron la adquisición de una tarea de emparejamiento demorado a la posición en un laberinto en T (*delayed matching-to-position*, Gibbs, 2005).



En esta tarea se utiliza un laberinto en forma de T en el cual los animales son entrenados en pares de ensayos. En el primer ensayo se fuerza a los animales a ingresar en uno de los brazos para obtener la recompensa, dado que el otro brazo del laberinto permanece bloqueado. Luego de un intervalo de tiempo (cuya duración se manipula para evaluar memoria de trabajo), se coloca nuevamente a los animales en el laberinto, con ambos brazos abiertos. Los sujetos reciben el reforzador, si en el segundo ensayo eligen ingresar al brazo en el que previamente habían recibido la recompensa.

En este trabajo se encontró que ambos tratamientos, la GDX y el reemplazo con el andrógeno, afectaron la memoria de trabajo, al aumentar el intervalo de demora utilizado (30, 60 y 90 segundos). Se observó que todos los animales disminuían su desempeño a medida que aumentaba el intervalo utilizado. Sin embargo, los sujetos castrados tratados con T presentaron un mejor desempeño ya que el deterioro debido al aumento del intervalo fue menor, en comparación con los animales que no recibieron el reemplazo con la hormona (Gibbs, 2005).

Además, se encuentra documentado en la literatura que la castración no afecta el desempeño durante la adquisición ni durante el testeo en un laberinto acuático de Morris (Sandstrom, Kim & Wasserman, 2006). Tanto los animales intactos como los castrados aprenden la localización de una plataforma visible o escondida; ambos grupos adquieren la tarea a una tasa similar y cometen el mismo tipo de errores durante la prueba. Estos resultados señalan que la castración no afecta la adquisición en una tarea de memoria de referencia espacial. Sin embargo, la GDX deteriora la retención de la memoria de trabajo en una prueba de emparejamiento demorado al lugar (*delayed matching-to place*) utilizando este mismo protocolo (Sandstrom et al., 2006). Se observa que este efecto depende del intervalo empleado. Los animales intactos y los castrados recuerdan la localización de la plataforma para poder escapar cuando el intervalo entre la exposición y la prueba de retención es de 10 minutos. Por el contrario, si

el intervalo se aumenta a 60 minutos, los animales GDX presentan un deterioro en la retención, mientras que los sujetos intactos mantienen su desempeño. También se halló que el implante de T mejora el desempeño en los animales GDX, que alcanzan el nivel de los controles intactos. Nuevamente, estos resultados sugieren un papel modulador de la T sobre la memoria de trabajo (Sandstrom et al., 2006). Resultados similares fueron hallados por Daniel, Winsauer y Moerschbaecher (2003). Los autores también evaluaron la memoria de trabajo, pero utilizando otro protocolo: un laberinto radial de ocho brazos. Los autores entrenaron animales castrados para atravesar este laberinto en busca de alimento, y encontraron que los sujetos GDX presentaron un deterioro en el desempeño de esta tarea. Además, en el mismo estudio evaluaron el efecto de un antagonista muscarínico (escopolamina) y de un antagonista nicotínico ganglionar (mecamylamina) sobre el desempeño de animales castrados e intactos en una tarea de memoria de trabajo. Los resultados señalan que la castración exagera el deterioro en el desempeño provocado por la administración de ambas drogas antagonistas y resaltan también la fuerte interacción entre las hormonas sexuales y el sistema colinérgico (Daniel et al., 2003).

Kritzer, McLaughlin, Smirlis y Robinson (2001) mostraron que la GDX deteriora la adquisición de una tarea de alternancia demorada en un laberinto en T. En este trabajo los autores compararon el desempeño en un laberinto en T entre animales castrados y animales GDX que recibieron el reemplazo de T o de estradiol. Se encontró que los sujetos castrados inyectados con vehículo, y los que habían sido administrados con estradiol presentaban un déficit en la realización de la tarea, comparados con los animales GDX que recibieron el reemplazo con T.

van Hest, van Kempen, van Haaren y van de Poll (1988) hallaron que los niveles de hormonas gonadales circulantes pueden afectar una tarea de aprendizaje operante apetitivo. Los animales fueron entrenados para realizar una respuesta de alternancia

entre la presión de dos palancas para obtener alimento como reforzador. Luego de presionar la palanca, se aumentaba el intervalo entre la respuesta y la presentación de la recompensa, estos intervalos variaban entre 15, 30 y 60 segundos. Los resultados de este trabajo señalan que los machos intactos adquirieron una respuesta exitosa de alternancia más rápida, en comparación con los animales castrados.

Kritzer, Brewer, Montalmant, Davenport y Robinson (2007) encontraron que los animales GDX muestran un desempeño diferente en distintas tareas operantes relacionadas con la actividad dopaminérgica. Por un lado, los animales se testearon en un procedimiento que consistía en alternar la respuesta de presión entre dos palancas, para así poder recibir la recompensa. Se contaba la cantidad de sesiones que los animales necesitaban para alcanzar el criterio de 25 respuestas alternadas en una única sesión de 40 minutos. Utilizando este paradigma se encontró que la adquisición de alternancia de la respuesta es más lenta en los animales GDX y en el grupo GDX que recibía la administración de estradiol, en comparación con animales intactos y castrados administrados con T. Por otro lado, los animales castrados inyectados con vehículo y con estradiol aprendieron más lentamente una tarea de discriminación de luz / oscuridad, en comparación con los sujetos controles y con los GDX que recibieron el reemplazo con T (Kritzer et al., 2007).

Se hallaron resultados contradictorios al estudiar el efecto de las hormonas sexuales en un paradigma de condicionamiento de aversión gustativa (Chambers, 1976, 1980). Típicamente en este procedimiento, los animales tienen acceso a una solución azucarada que luego se asocia con el malestar intestinal provocado por una inyección de cloruro de litio. Una vez establecida la asociación, se encuentra que los animales suprimen el consumo de la solución durante los ensayos subsiguientes. En estos trabajos se evalúa la cantidad de ensayos que los animales tardan en extinguir la aversión al sabor, y cuánto tardan en volver a consumir la so-

lución azucarada (que ya no se presenta asociada a la inyección de cloruro de litio). Por un lado, los machos castrados presentan una tasa de extinción más rápida en este tipo de tarea, en comparación con animales intactos (Chambers, 1976). Por otro, los machos GDX con el reemplazo de T presentan una tasa de extinción comparable a los animales intactos. Estos resultados sugieren que el desempeño en la extinción depende de los niveles de andrógenos, de manera que se produce una extinción más lenta cuando hay mayores niveles de T circulantes.

En este mismo tipo de protocolo se encontró que el estradiol, pero no la progesterona, bloquea la acción de T sobre la extinción en machos castrados (Chambers, 1980). Los machos GDX presentan una tasa de extinción más lenta en comparación con los sujetos intactos. Sin embargo, la administración de T y de estradiol conjuntamente hace que la extinción de los animales sea similar a la de los GDX inyectados con vehículo. Así, aunque la administración de estradiol no afecta la extinción de los machos castrados por sí misma, impide que se manifieste el efecto de la T sobre la extinción de un condicionamiento de aversión gustativa.

Por otra parte, la T hace más lenta la extinción en este paradigma cuando se administra a las ratas macho GDX durante la fase de extinción de esta tarea, pero no cuando la administración se realiza sólo durante la adquisición del condicionamiento (Chambers & Sengstake, 1979).

En otro trabajo, se mostró que el estradiol es efectivo para bloquear la extinción más lenta provocada por la T en animales castrados, cuando se administra durante la adquisición, la extinción, o durante ambas fases (Chambers & Yuan, 1990).

Se encontraron resultados opuestos estudiando la extinción de otra tarea de aprendizaje, es decir que los animales castrados presentan una extinción más lenta, en comparación con animales que recibieron una operación simulada. Específicamente, esto fue hallado en una extinción de tipo consumatoria en la cual se les permitía a animales privados de alimento el acceso diario a una

solución azucarada altamente concentrada durante 10 días, luego de los cuales se omitía sorpresivamente la presentación del reforzador. Se halló que los sujetos GDX presentaron una extinción más lenta de la respuesta consumatoria, en comparación con los sujetos controles (Justel et al., 2009).

En síntesis, los trabajos acerca de los efectos cognitivos señalan que existe una relación compleja y ambigua entre los andrógenos y la cognición. Algunos trabajos muestran efectos deletéreos cuando los animales sufren una depleción de T y varios de ellos pueden ser revertidos con la administración de las hormonas sexuales. Ahora bien, hay varios trabajos que muestran que la GDX no siempre produce un déficit en el desempeño de los sujetos, solamente luego de que se manipulan muy específicamente ciertas variables de las tareas estudiadas, en especial los intervalos de tiempo entre los estímulos utilizados. Sobre todo se encuentra un deterioro en el desempeño de los sujetos cuando la memoria de trabajo es el foco de atención.

Debido a estas controversias se necesitan aun más trabajos que ahonden en el papel cumplido por las hormonas sexuales en la cognición.

#### **MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LOS EFECTOS EMOCIONALES Y COGNITIVOS DE LA TESTOSTERONA**

En los estudios de mecanismos neurobiológicos realizados en animales GDX se encontraron resultados similares en tareas que evalúan tanto emoción como cognición, aunque los trabajos en esta última área son más escasos. A continuación se detallan algunos estudios relevantes de la literatura.

Como se mencionó anteriormente, la T tiene dos vías de metabolización. Las evidencias parecerían indicar que los efectos de tipo ansiogénicos encontrados en los sujetos GDX mostraron ser dependientes de la reducción de T a DHT y  $3\alpha$ -diol y no de su aromatización a estradiol. Además, se observó la restauración del desempeño comportamental con la administración exógena

de los andrógenos, junto con un aumento de los niveles de T y de sus metabolitos en el hipocampo (Edinger & Frye 2004, 2005; Frye & Edinger, 2004). Por otro lado, los datos revisados sugieren que la metabolización de DHT a  $3\alpha$ -diol sería el paso más importante implicado en la disminución de la ansiedad, ya que el bloqueo con un inhibidor de la enzima que realiza la metabolización de DHT a  $3\alpha$ -diol (indometacina) incrementó el comportamiento de ansiedad de los sujetos en el campo abierto, en el laberinto en cruz elevado, en el test de enterramiento defensivo, en la prueba de evitación inhibitoria y en la de reconocimiento de objeto (Frye & Edinger, 2004).

Una hipótesis sugiere que la T y la DHT pueden ejercer sus acciones de tipo ansiolíticas a través de los receptores de andrógenos (RA), los cuales se encuentran localizados en el hipocampo. Para testear esto, Edinger y Frye (2006) realizaron varios experimentos en los cuales ratas intactas, GDX o GDX más el reemplazo con DHT fueron administradas con un antagonista de los RA (flutamida), y luego se evaluaban en diferentes tareas, entre ellas, la prueba de campo abierto, el laberinto en cruz elevado, enterramiento defensivo, evitación inhibitoria y reconocimiento de objeto. Hallaron que las ratas intactas y GDX administradas con DHT, y luego inyectadas con flutamida, disminuían las entradas a los cuadrados centrales del campo abierto y el tiempo de permanencia en los brazos abiertos del laberinto y aumentaban el congelamiento ante la presentación de la descarga, además aumentaban el tiempo que pasaban con el objeto familiar, disminuyendo por ende el empleado con el novedoso, comparadas con sus respectivos controles. De manera que los animales intactos administrados con el antagonista de los RA se comportaron como los animales GDX. Estos resultados sugieren el importante papel que cumplen los RA en la reducción de la ansiedad.

Ahora bien, otra hipótesis sugiere que el mecanismo de acción por el cual los andrógenos estarían ejerciendo el efecto de tipo ansiolítico es a través de los receptores de

estrógeno (RE), que poseen dos isoformas: alfa y beta (RE $\alpha$  y RE $\beta$ ). La T y DHT no pueden unirse a los RE, pero la DHT se metaboliza a 3 $\alpha$ -diol, 3 $\beta$ -diol y androsterona, y estos componentes sí tienen afinidad por los RE, especialmente por el sub-tipo  $\beta$ . Estos datos sugerirían que los efectos de los andrógenos podrían estar mediados por las acciones de los RE $\beta$ . Para testear esta posibilidad Frye y colaboradores (2008) realizaron una serie de experimentos. Evaluaron a ratones GDX salvajes (*wild type*), *knock out* para los RE $\beta$  (KORE $\beta$ ) y ratas en una prueba de campo abierto, en el laberinto en cruz elevado y en la prueba de reconocimiento de objeto, exponiéndolos a la administración de diferentes tipos de drogas: vehículo, 3 $\alpha$ -diol, 3 $\beta$ -diol y androsterona. Las autoras hallaron que los ratones salvajes y las ratas castradas administradas con 3 $\alpha$ -diol o 3 $\beta$ -diol realizaron mayores entradas a los cuadrados centrales del campo abierto, estuvieron mayor tiempo en los brazos abiertos del laberinto, además mejoraron su desempeño en la prueba de reconocimiento de objeto, disminuyendo el tiempo que pasaban con el objeto familiar y aumentando la exploración al novedoso, en comparación con los sujetos controles y los KORE $\beta$ . Es decir, los ratones deficientes de los RE $\beta$  no mostraron reducciones del comportamiento de tipo ansioso en estas pruebas. Por lo cual los RE $\beta$  serían un posible sitio de acción de los metabolitos de los andrógenos. Similares resultados fueron hallados con otra prueba que también evalúa ansiedad, como lo es la prueba de luz / oscuridad. La única salvedad que vale resaltar es que la androsterona sólo fue efectiva reduciendo la ansiedad en el laberinto en cruz elevado, no en las demás pruebas (Frye et al., 2008).

Fernández-Guasti y Martínez-Mota (2005) quisieron investigar si el efecto de tipo ansiolítico presentado por la T era debido a su afinidad con los RA o si más bien su efecto se debía a que sus metabolitos reducidos tienen una gran afinidad por los RGB. Para ello, administraron un antagonista de los RA (flutamida) y un antagonista de los RGB (flumazenil). Lo que encontraron, similarmente

a lo hallado por Edinger y Frye, es que la T administrada de manera crónica presenta un efecto de tipo ansiolítico y que este fenómeno puede revertirse a través de la administración de flutamida. Sin embargo, a diferencia de lo encontrado por Edinger y Frye, los metabolitos reducidos no mostraron ser eficientes en la reducción de la ansiedad y el efecto hallado con la T no pudo ser revertido con el flumazenil. Los datos sugieren la importante participación de los RA intracelulares en la modulación de la ansiedad producida por la T. De todas maneras, la participación de los RGB no puede ser excluida, por lo que nuevamente, es necesario realizar mayores estudios para esclarecer los mecanismos neurobiológicos implicados en este efecto.

La literatura muestra que los machos castrados son más sensibles a la acción del diazepam (DZP - Stock, Foradori, Ford & Wilson, 2000). Debido a ello, Fernández-Guasti y Martínez-Mota (2003) estudiaron la relación existente entre este fenómeno y la secreción de andrógenos. Para ello realizaron un experimento en el cual inyectaban a ratas machos GDX o intactas con DZP, con DZP más la administración conjunta de una dosis crónica de T, o con vehículo. Los autores hallaron que los sujetos GDX eran más sensibles a la acción del DZP que las ratas intactas y que este efecto podía revertirse con la administración conjunta de DZP y T. Estos datos sugerirían que los andrógenos pueden influenciar la acción de las benzodiazepinas.

Svensson, Bernstsson, Engel y Soderpalm (2000) realizaron un experimento para estudiar el papel que juegan los receptores benzodiazepínicos en los animales GDX, aunque utilizando otro paradigma. Las ratas GDX o con operación simulada recibían la administración de DZP y luego se testeaban en una tarea de bebida castigada, como la mencionada anteriormente. Observaron que el DZP produjo una desinhibición de la respuesta en ambos grupos, aunque con la dosis más alta de DZP el comportamiento desinhibido disminuía en los animales controles, pero no en los castrados. Los autores alegan que esto puede deberse a la menor concentración de RGB en los sujetos GDX, aunque

sugieren que se necesitan más estudios para confirmar esto.

En un trabajo posterior, Svensson, Berntsson y colaboradores (2000) estudiaron la relación existente entre la serotonina (5HT) y la GDX. Hallaron que la depleción de 5HT realizada con una lesión aumentaba el comportamiento desinhibido en los animales y que este efecto podía reducirse con la GDX y a su vez ser restaurado con la administración de T. En este mismo trabajo no se halló el fenómeno encontrado en el trabajo citado en el párrafo precedente, es decir que los animales GDX presentaban un comportamiento más inhibido que los sujetos con operación simulada. Los autores explican esta diferencia debido a las condiciones de vivienda de los animales, en uno de los experimentos los sujetos se encontraban alojados en grupo, mientras que en el otro se encontraban individualizados, aunque no aportaron más especificaciones acerca de las condiciones de vivienda en las cuales se hallaban los sujetos. Es necesario realizar más estudios para llegar a una explicación válida acerca de la diferencia de resultados en base a las condiciones de vivienda y/o alojamiento.

La corticosterona (CORT) se halla involucrada en la respuesta de estrés (McEwen & Sapolsky, 1995). Handa y colaboradores (1994) realizaron un estudio para evaluar el efecto de la castración sobre la respuesta de CORT y ACTH ante situaciones estresantes. Encontraron que la GDX en ratas macho incrementó los niveles de CORT y ACTH luego de la exposición a descargas eléctricas y después de la exposición a un ambiente novedoso en una prueba de campo abierto. También encontraron que el tratamiento de los animales GDX con T y DHT redujo la liberación de CORT y de ACTH ante ambos estresores al nivel de los animales intactos.

En síntesis, los datos sugieren que la metabolización de la T sería el componente efectivo en la reducción de la ansiedad y el incremento de la cognición; más específicamente, la evidencia indica que los RA y los RE estarían implicados en este fenómeno y que los efectos encontrados pueden ser blo-

queados con la administración de antagonistas de los RA.

Igualmente son muy escasos los trabajos que investigan los mecanismos implicados en el déficit que produce la GDX en la cognición, ya que sólo dos pruebas dan cuenta de ellos: la prueba de evitación inhibitoria (Edinger & Frye, 2007a) y la de reconocimiento de objeto (Ceccarelli et al., 2001). Debido a ello, es fundamental seguir investigando los posibles mecanismos involucrados en la cognición de los animales castrados. Por ejemplo, sería interesante estudiar el papel de los receptores benzodiazepínicos, serotoninérgicos y colinérgicos en las diferentes pruebas de memoria y aprendizaje.

## CONCLUSIONES

En este trabajo se revisaron las principales investigaciones acerca del efecto de la depleción de las hormonas sexuales sobre el comportamiento de ratas macho adultas. Se describieron las líneas de investigación acerca del efecto de la GDX sobre la emoción de los animales; también se discutieron los principales aportes relacionados con el efecto de la disminución de T sobre la cognición en diversas tareas de aprendizaje y memoria. Finalmente se describieron los trabajos que estudian los mecanismos involucrados en tales efectos. El conjunto de los datos revisados indica que existe una relación intrínseca que dista de ser lineal entre la testosterona, la emoción y la cognición.

Los efectos de la T sobre la emoción son más consistentes que los relacionados con la cognición. Señalan que los animales GDX presentan mayores respuestas de ansiedad, miedo, conductas de tipo depresivas y disminución en los umbrales de dolor evaluados con distintas pruebas y que este deterioro puede ser revertido con la administración sistémica o intrahipocampal de T o de sus metabolitos reducidos (Bernardi et al., 1989; Edinger & Frye, 2004; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003; Forman et al., 1989).

Específicamente, los datos de la literatura señalan que los sujetos GDX presentan comportamientos de mayor ansiedad en la prueba de campo abierto, el laberinto en cruz elevado, el test de enterramiento defensivo y el de bebida castigada (Edinger & Frye, 2004; Fernández-Guasti & Martínez-Mota, 2003; Svensson, Berntsson et al., 2000; Svensson, Soderpalm et al., 2000). Además, la T podría estar implicada también en los comportamientos de tipo depresivos. Esto queda evidenciado en la prueba de natación forzada y en el test de suspensión de la cola, aunque los datos son contradictorios (Forman et al., 1989; Edinger & Frye, 2005). Con respecto al dolor, hay evidencias que indican que los animales castrados presentan conductas de mayor dolor en la prueba del plato caliente y en el test de inmersión de la cola en una fuente de calor intenso, aunque también en este aspecto la bibliografía es escasa.

Algunos de los deterioros producidos como consecuencia de la depleción de los andrógenos pueden revertirse con la administración exógena de T o de sus metabolitos reducidos. También en este sentido hay resultados contradictorios, ya que si bien algunos autores encuentran que el reemplazo es efectivo en restituir las funciones dañadas en los animales, otros trabajos no pudieron arribar a los mismos hallazgos. Debido a las contradicciones mencionadas sería necesario realizar más estudios para poder seguir investigando el fenómeno.

Los trabajos acerca de los efectos cognitivos señalan que también existe una relación compleja y ambigua entre los andrógenos y la cognición. Algunos estudios muestran efectos deletéreos cuando los animales sufren una depleción de T, que pueden ser revertidos con la administración de hormonas, por ejemplo el test de aversión gustativa, la tarea de aprendizaje operante o la prueba de reconocimiento de objeto (Cecarelli et al., 2001; Chambers, 1976; Kritzer et al., 2001).

Ahora bien, hay varios estudios que indican que la GDX no siempre produce un deterioro en el desempeño de los sujetos, solamente se consigue este efecto luego de manipular muy específicamente ciertas va-

riables de las investigaciones, por ejemplo el intervalo que sucede entre la adquisición de una tarea y el testeado de la misma, tal como se describió en la prueba de evitación inhibitoria, tarea de emparejamiento demorado a la posición en un laberinto en T, el laberinto acuático o el laberinto radial de 8 brazos (Daniel et al., 2003; Edinger & Frye, 2007a; Gibbs, 2005; Sandstrom et al., 2006). Específicamente, los trabajos señalan que se encuentra un deterioro en el desempeño de los sujetos castrados al evaluar la memoria de trabajo. Debido a estas controversias se necesitan aun más trabajos para analizar el papel de las hormonas sexuales masculinas en la cognición.

Para finalizar, es necesario señalar que existe una relación sumamente importante y compleja entre la testosterona, la emoción y la cognición. Es indudable que las gónadas influyen en gran parte de la existencia de los animales y humanos, por lo cual también se necesitan mayores investigaciones para seguir estudiando y clarificar esta relación.

A nivel aplicado, estos trabajos constituyen un aporte de gran relevancia para todas aquellas situaciones en las que se produce espontáneamente la depleción del eje gonadal como por ejemplo, la vejez. Estas investigaciones promueven el desarrollo de tratamientos para los individuos de la población de mayor edad, que experimentan un descenso en los niveles de andrógenos y junto a esto, desórdenes de la emoción y de la cognición. Por otra parte, son de suma importancia para aquellas patologías que afectan al eje gonadal, como por ejemplo el hipogonadismo, o trastornos de la alimentación, como la anorexia. Además, un tipo de demencia, como la enfermedad de Alzheimer, que está asociada a un descenso de las funciones cognitivas, también estaría mediada por los niveles de andrógenos. En este sentido, el reemplazo con T a hombres con deterioro mínimo asociado a la edad, el cual es un precursor de la enfermedad de Alzheimer, mejora las funciones cognitivas y retrasa el comienzo de esta enfermedad (Tan, Pu & Culberson, 2003). Mayores estudios se requieren para determinar los efectos exactos

y los mecanismos neurobiológicos a través de los cuales el reemplazo hormonal con andrógenos afecta a los seres humanos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adler, A., Vescovo, P., Robinson, J. & Kritzer, M. (1999). Gonadectomy in adult life increases tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the prefrontal cortex and decreases open field activity in male rats. *Neuroscience*, 89(3), 939-954.
- Aikey, J., Nyby, J., Anmuth, D. & James, P. (2002). Testosterone rapidly reduces anxiety in male house mice (*Mus Musculus*). *Hormones and Behavior* 42, 448-460.
- Amsel, A. (1992). *Frustration theory: An analysis of dispositional learning and memory*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Aubele, T., Kaufman, R., Montalmant, F. & Kritzer, M. (2008). Effects of gonadectomy and hormone replacement on a spontaneous novel object recognition task in adult male rats. *Hormones and Behavior*, 54, 244-252.
- Bernardi, M., Genedani, S., Tagliavini, S. & Bertolini A. (1989). Effects of castration and testosterone in experimental models of depression in mice. *Behavioral Neuroscience*, 103, 1148-1150.
- Ceccarelli, I., Scaramuzzino, A. & Aloisi, A.M. (2001). Effects of gonadal hormones and persistent pain on non-spatial working memory in male and female rats. *Behavioral Brain Research*, 123, 65-76.
- Chambers, K.C. (1976). Pseudo-castration effects of social isolation on extinction of a taste aversion. *Physiology & Behavior*, 21, 29-32.
- Chambers, K.C. (1980). Progesterone, estradiol, testosterone and dihydrosterone: Effects on rate of extinction of a conditioned taste aversion in rats. *Physiology & Behavior*, 24, 1061-1065.
- Chambers, K.C. & Sengstake, C.H. (1979). Temporal aspects of the dependency of a dimorphic rate of extinction on testosterone. *Physiology & Behavior*, 22, 53-56.
- Chambers, K.C. & Yuan, D. (1990). Blockage of the effects of testosterone on extinction of a conditioned taste aversion by estradiol: Time of action. *Physiology & Behavior*, 48, 277-281.
- Daniel, J.M., Winsauer, P.J. & Moerschbaecher, J. (2003). Castration in rats impairs performance during acquisition of a working memory task and exacerbates deficits in working memory produced by scopolamine and mecamylamina. *Psychopharmacology*, 170, 294-300.
- Davis, S. (2001). Testosterone deficiency in women. *Journal of Reproductive Medicine*, 46, 291-296.
- Edinger, K. & Frye, C. (2004). Testosterone's analgesic, anxiolytic, and cognitive-enhancing effects may be due in part to actions of its 5 $\alpha$ -reduced metabolites in the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 118(6), 1352-1364.
- Edinger, K. & Frye, C. (2005). Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5 $\alpha$ -reduced metabolites in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 418-430.
- Edinger, K. & Frye, C. (2006). Intrahippocampal administration of an androgen receptor antagonist, flutamide, can increase anxiety-like behavior in intact and DHT-replaced male rats. *Hormones and Behavior*, 50, 216-222.
- Edinger, K. & Frye, C. (2007a). Androgens' effects to enhance learning may be mediated in part through actions at estrogen receptor- $\beta$  in the hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 78-85.
- Edinger, K. & Frye, C. (2007b). Sexual experience of male rats influences anxiety-like behavior and androgen levels. *Physiology and Behavior*, 92(3), 443-453.

- Ennaceur, A. & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioral Brain Research*, *31*, 47-59.
- Fernández-Guasti, A. & Martínez-Mota, L. (2003). Orchidectomy sensitizes male rats to the action of diazepam on burying behavior latency: Role of testosterone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *75*, 473-479.
- Fernández-Guasti, A. & Martínez-Mota, L. (2005). Anxiolytic-like actions of testosterone in the burying behavior test: Role of androgen and GABA-benzodiazepine receptors. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 762-770.
- Fernández-Guasti, A., Roldán-Roldán, G. & Saldívar, A. (1989). Reduction in anxiety after ejaculation in the rat. *Behavioral Brain Research* *32*, 23-29.
- Forman, L., Tingle, V., Estilow, S. & Carter, J. (1989). The response to analgesia testing is affected by gonadal steroids in the rat. *Life Sciences*, *45*, 447-454.
- Freidin, E., Kamenetzky, G. & Mustaca, A. (2005). Anxiolytic-like effect of ejaculation upon frustration. *Learning and Behavior*, *33* (3), 277-286.
- Frye, C. & Edinger, K. (2004). Testosterone's metabolism in the hippocampus may mediate its anti-anxiety effects in male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *78*, 473-481.
- Frye, C. & Edinger, K. (2005). Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5 $\alpha$ -reduced metabolites in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 418-430.
- Frye, C., Koonce, C., Edinger, K., Osborne, D. & Walf, A. (2008). Androgens with activity at estrogen receptor beta have anxiolytic and cognitive-enhancing effects in male rats and mice. *Hormones and Behavior*, *54*(5), 726-734.
- Gibbs, R.B. (2005). Testosterone and estradiol produce different effects on cognitive performance in male rats. *Hormones and Behavior*, *48*, 268-277.
- Gray, J.A., Rickwood, L., Drewett, R.F. & Dunne, E. (1977). Gonadal hormones and effects of partial reinforcement on appetitive behaviour in the rat. *Physiology & Behavior*, *19*, 41-45.
- Handa, R.J., Nunley, K.M., Lorens, S.A., Louie, J.P., McGivern, R.F. & Bollnow, M.R. (1994). Androgen regulation of adrenocorticotropin and corticosterone secretion in the male rat following novelty and foot shock stressors. *Physiology & Behavior*, *55*, 117-124.
- Harooni, H.E., Naghdi, N., Sepehri, H. & Rohani, A.H. (2008). Intra hippocampal injection of testosterone impaired acquisition, consolidation and retrieval of inhibitory avoidance learning and memory in adult male rats. *Behavioural Brain Research*, *188*, 71-77.
- Hart, B. & Eckstein, R. (1997). The role of gonadal hormones in the occurrence of objectionable behaviors in dogs and cats. *Applied Animal Behavior Science*, *52*, 331-344.
- Herrman, W.M. & Beach, R.C. (1976). Psychotropic effects of androgens: A review of clinical observations and new human experimental findings. *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmakologie*, *9*, 205-219.
- Janowsky, J.S. (2006). Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(2), 77-82.
- Justel, N., Bentosela, M. & Mustaca, A. (en prensa). Comportamiento sexual y ansiedad [Sexual behavior and anxiety]. *Revista Latinoamericana de Psicología*.
- Justel, N., Ruetti, E., Mustaca, A. & Bentosela, M. (2009). *Sexual hormones and frustration: Effects of testosterone on consummatory extinction*. Trabajo presentado para su publicación.
- Kritzer, M.F., Brewer, A., Montalant, F., Davenport, M. & Robinson, J.K. (2007). Effects of gonadectomy on performance in



- operant tasks measuring prefrontal cortical function in adult male rats. *Hormones and Behavior*, 51, 183-194.
- Kritzer, M.F., McLaughlin, P.J., Smirlis, T. & Robinson, J.K. (2001). Gonadectomy impairs T-maze acquisition in adult male rats. *Hormones and Behavior*, 39, 167-174.
- Leranth, C., Petnehazy, O. & MacLusky, N. (2003). Gonadal hormones affect synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats. *Journal of Neuroscience*, 23, 1588-1592.
- Leranth, C., Prange-Kiel, J., Frick, K.M. & Horvath, T.L. (2004). Low CA1 spine synapse density is further reduced by castration in male non-human primates. *Cerebral Cortex*, 14, 503-510.
- López, H., Olster, D. & Ettenberg, A. (1999). Sexual motivation in the male rat: The role of primary incentives and copulatory experience. *Hormones and Behavior*, 36, 176-185.
- Lund, B.C., Bever-Stille, K.A. & Perry, P.J. (1999). Testosterone and andropause: The feasibility of testosterone replacement therapy in elderly men. *Pharmacotherapy*, 19, 951-956.
- Martínez-Mota, L. & Fernández-Guasti, A. (2004). Testosterone-dependent antidepressant-like effect of noradrenergic but not of serotonergic drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 78, 711-718.
- McEwen, B.S. (1999). Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 96, 7128-7130.
- McEwen, B. & Sapolsky, P. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 205-216.
- O'Connor, D., Archer, J., Hair, W., Wu, F. (2002). Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. *Physiology & Behavior*, 75, 557-566.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. & Briley, M. (1985). Validation of open: Closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14, 149-167.
- Pellow, S. & File, S.E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24, 525-529.
- Pilgrim, C. & Hutchinson, J.B. (1994). Developmental regulation of sex differences in the brain: Can the role of gonadal steroids be redefined? *Neuroscience*, 60, 843-855.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N. & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47, 379-391.
- Rchavi, M., Seputi, H. & Weizman, A. (1987). Upregulation of imipramine binding and serotonin uptake by estradiol in female rat brain. *Brain Research*, 410, 135-139.
- Rhodes, R.L. & Rubin, R.T. (1999). Functional sex differences ('sexual diergism') of central nervous system cholinergic systems, vasopressin, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in mammals: A selective review. *Brain Research Review*, 30, 135-152.
- Rodríguez-Manzo, G., López-Rubalcava, C. & Fernández-Guasti, A. (1999). Anxiolytic-like effect of ejaculation under various sexual behavior conditions in the male rat. *Physiology & Behavior*, 67(5), 651-657.
- Sandstrom, N., Kim, J. & Wasserman, M. (2006). Testosterone modulates performance on a spatial working memory task in male rats. *Hormones and Behavior*, 50, 18-26.
- Seidman, S.N. (2003). Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World Journal of Biology and Psychiatry*, 4, 14-20.
- Slob, A.K., Bogers, H. & Van Stolk, M.A. (1981). Effects of gonadectomy and exogenous gonadal steroids on sex differences in open field behaviour of adult rats. *Behavioral Brain Research*, 2, 347-362.

- Soubrié, P. (1986). Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behaviour. *Behavioral Brain Science*, 9, 319-364.
- Sternbach, H. (1998) Age-associated testosterone decline in men: Clinical issues in psychiatric. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1310-1318.
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B. & Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85, 367-370.
- Stock, H., Foradori, C., Ford, K. & Wilson, M.A. (2000). A lack of tolerance to the anxiolytic effects of diazepam on the plus maze: Comparison of male and female rats. *Psychopharmacology*, 147, 362-370.
- Svensson, A., Berntsson, J., Engel, J. & Soderpalm, B. (2000). Disinhibitory behavior and GABA<sub>A</sub> receptor function in serotonin-depleted adult male rats are reduced by gonadectomy. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 67, 613-620.
- Svensson, A., Soderpalm, B. & Engel, J. (2000). Gonadectomy enhances shock-induced behavioral inhibition in adult male rats: Implications for impulsive behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 65(4), 731-736.
- Tan, R., Pu, S. & Culbertson, J. (2003). Role of androgens in mild cognitive impairment and possible interventions during andropause. *Med Hypotheses*, 60, 448-452.
- Treit, D., Pinel, J.P. & Fibiger, H.C. (1981). Conditioned defensive burying: A new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15, 619-626.
- van Hest, A., van Kempen, M., van Haaren, F. & van de Poll, N.E. (1988). Memory in male and female Wistar rats: Effects of gonadectomy, and stimulus presentations during the delay interval. *Behavioural Brain Research*, 29, 103-110.
- Venault, P., Chapouthier, G., de Carvalho, L.P., Simian, J., Morre, M., Dodd, R.H. & Rossier, J. (1986). Benzodiazepine impairs and beta-carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature*, 321, 864-866.
- Vogel, J., Beer, B. & Clody, D. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacologia*, 21, 1-7.
- Walpole, H. (1776). *The castle of Otranto* (3ra ed.). New York: Dover Thrift Editions.

Laboratorio de Psicología Experimental y Aplicada (PSEA)  
Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM)  
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas  
y Técnicas (CONICET)  
Universidad de Buenos Aires (UBA)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina

Fecha de recepción: 2 de febrero de 2009  
Fecha de aceptación: 13 de octubre de 2009