



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

“Efecto del extracto acuoso de la damiana (*Turnera  
diffusa*, Willd) en la conducta sexual de la rata macho”

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
B I Ó L O G A  
P R E S E N T A :

PILAR ORTIZ LÓPEZ



FACULTAD DE CIENCIAS  
UNAM

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. LUCIA ALBA MARTÍNEZ MOTA

2005



FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION ESCOLAR

0349874



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ**  
**Jefe de la División de Estudios Profesionales de la**  
**Facultad de Ciencias**  
**Presente**

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

Efecto del extracto acuoso de la damiana (Turnera diffusa,  
Willd) en la conducta sexual de la rata macho.  
realizado por Pilar Ortiz López

con número de cuenta 09519159-7 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director	
Propietario	Dra Lucía Alba Martínez Mota
Propietario	Dra Carolina López Rubalcava
Propietario	M en C Rosa Estrada Reyes
Suplente	M en C Miguel Carro Juárez
Suplente	Dra Gabriela Rodríguez Manzo

Consejo Departamental de Biología

FACULTAD DE CIENCIAS

M en C Juan Manuel Rodríguez Chávez.



UNIDAD DE ENSEÑANZA  
DE BIOLOGÍA

## **Agradecimientos:**

En primer lugar, quiero agradecer a dos Instituciones muy importantes para mí: al **Instituto Nacional de Psiquiatría**, y a la **Universidad Nacional Autónoma de México**. La primera porque me permitió realizar el trabajo de tesis con el que pretendo titularme como Bióloga; y la segunda, aún más importante, porque no sólo me ha formado como estudiante y profesionalista, sino que además me ha permitido adquirir una gran cantidad de valores éticos, culturales y sociales.

También agradezco a la Dra Lucía Martínez M (\* **Lucy** \*), porque gracias a su asesoramiento, y a su enorme sensibilidad, he podido trabajar en el laboratorio con mucha confianza.

A mis sinodales – **Caro, Rosy, Miguel** y la **Dra Gaby**- les agradezco la revisión crítica y objetiva del trabajo escrito, porque gracias a ello me doy cuenta de que en todo trabajo siempre existirá algo que mejorar.

Del laboratorio, le doy gracias a **todos mis compañeros** porque de una u otra manera me ayudaron a realizar este trabajo, sobre todo en la parte experimental, además de contar con su agradable amistad.

En el ámbito familiar, agradezco tanto el interés puntual como la ansiedad de **mis padres** por la fecha de titulación, y les doy gracias por la educación con la que nos formaron tanto a mis hermanos como a mí.

A mi esposo, **Javier**, le regalo este trabajo que inicié prácticamente desde que unimos nuestras vidas. Te agradezco la paciencia, confianza y amor que me has dado, porque gracias a ello he logrado terminar este trabajo.

Y aunque todavía no naces, te agradezco **tu presencia en mí**, porque cada uno de tus movimientos impulsó de manera definitiva que lograra esta meta.

Finalmente, y no menos importante, te doy gracias **Dios** porque sencillamente sin la existencia de la VIDA no hubiera sido posible la presencia de esta hermosa carrera: **BIOLOGIA**.

## **Dedicatorias:**

☺ A mi '**Pequeñit@**' que viene en camino ...

porque será una de las personas más importantes en mi vida.

☺ A **Javito** con todo mi amor ...

porque a pesar de mis defectos, él se empeña en vivir con mis cualidades.

☺ Y a mis papás ...

porque, afortunadamente, durante más de 27 años me han protegido con su cariño.

INDICE	Página
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	2
II. DISFUNCIÓN ERÉCTIL	
2.1 Disfunción eréctil e impotencia	4
2.2 Psicofarmacología de la DE y su terapéutica	6
III. DAMIANA ( <i>Turnera diffusa</i> Willd)	
3.1 Usos tradicionales	8
3.2 Clasificación taxonómica	9
3.3 Características botánicas	10
3.4 Localización geográfica	11
3.5 Importancia económica	12
3.6 Análisis químico	12
3.7 Estudios farmacológicos de <i>Turnera diffusa</i>	13
IV. CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO	
4.1 Modelos animales de conducta sexual	15
4.1.1 <i>Conducta sexual masculina de la rata</i>	15
4.1.2 <i>Modelo de saciedad sexual de la rata macho</i>	18
4.2 Bases neuroquímicas de la conducta copulatoria de la rata macho.	20
4.3 Análisis fisiológico de la conducta sexual masculina de la rata	26
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
VI. HIPÓTESIS	30
VII. OBJETIVO GENERAL Y PARTICULARES	31
VIII. MATERIAL Y METODOS.	
8.1 Sujetos experimentales	31
8.2 Fármacos y sustancias utilizadas	32
8.3 Pruebas conductuales	
8.3.1 <i>Prueba de conducta sexual</i>	33
8.3.2 <i>Prueba de saciedad sexual</i>	34
8.4 Diseño experimental	35
8.5 Análisis Estadístico	37
IX. RESULTADOS	38

X. DISCUSIÓN	47
XI. CONCLUSIONES	53
APÉNDICE A	54
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	55

## RESUMEN

La damiana (*Turnera diffusa* Willd) es una planta que ha sido utilizada en la medicina tradicional con diversos fines, entre ellos para aumentar el deseo y la potencia sexual; sin embargo, a la fecha son escasos los trabajos científicos que respalden su reputación como afrodisíaco. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar las posibles propiedades estimulantes del extracto acuoso de *T diffusa* sobre la conducta sexual de ratas macho con diferentes niveles de desempeño sexual. El efecto producido por el extracto de *T diffusa* fue comparado con el de yohimbina, un compuesto conocido ampliamente por sus propiedades afrodisíacas. Para este trabajo utilizamos ratas macho adultas, que fueron clasificadas de acuerdo a su desempeño sexual en: ratas sexualmente expertas (SE), es decir que eyaculan en un tiempo menor a 15 min., o en ratas copuladoras deficientes (CD), aquellas que eyaculan después de 15-30 min de cópula, o que no alcanzan la eyaculación en 2 de 4 sesiones de prueba; y ratas sexualmente saciadas (SS), es decir, ratas SE a las que se les permite copular libremente por un periodo de 4h. Los tratamientos fueron: vehículo (solución salina 0.9 %, po, -1h); yohimbina (2 ó 4 mg/kg, ip, -30 min) o una solución del extracto acuoso de *T diffusa* (20, 40, 80 mg/kg, po, -1h). En las ratas SE ni yohimbina ni el extracto acuoso de *T diffusa* modificaron los parámetros de conducta sexual, ni el porcentaje de animales que alcanzaron la eyaculación. En las ratas CD *T diffusa* (20 mg/kg) produjo una disminución del número de montas, la latencia de eyaculación así como una tendencia a aumentar el porcentaje de animales que alcanzaron la eyaculación. Estos efectos fueron semejantes a los producidos por yohimbina. En las ratas SS, *T diffusa* (80 mg/kg) produjo una tendencia a aumentar el porcentaje de animales SS que alcanzaron la eyaculación (más del 70%), y un aumento del porcentaje de animales (45.45%,  $p < 0.05$ ) que reiniciaron una segunda serie eyaculatoria. Esta respuesta fue menos potente que la producida por yohimbina (100%). Con base en estos resultados concluimos que el extracto acuoso de *Turnera diffusa* produce facilitación de la conducta sexual sólo en los individuos que muestran un déficit en ésta. Tal facilitación se produjo modificando el componente de ejecución en los machos CD, en tanto que en las ratas SS este efecto parece estar mediado por cambios en el componente motivacional. Estos resultados dan soporte a la reputación tradicional que tiene la damiana como afrodisíaco y a su uso como un estimulante natural de la conducta sexual en el humano.

## I. INTRODUCCIÓN

El ejercicio de la sexualidad es parte fundamental para el mantenimiento de la especie, pero también cumple con otras funciones como el placer y el establecimiento de vínculos sentimentales. Por ello, el deterioro de alguno de los componentes que conducen a un buen desempeño sexual es tomado como un problema que requiere pronta solución (López Sáez, 2000). El humano, – especialmente del género masculino– ha buscado como solución a este problema una especie de píldora mágica que cure, pero que a la vez se convierta en una hacedora de nuevos y rejuvenecidos impulsos por el sexo, que prolongue la erección y haga más duradero el orgasmo (López Sáez, 2000). En este sentido, las plantas han jugado un papel importante debido a que muchas se les atribuyen propiedades medicinales, y para el caso de las disfunciones sexuales, propiedades afrodisíacas (Díaz, 1976). Se sabe, por ejemplo, que de las 250 mil especies de plantas con flor que hay en el mundo, aproximadamente de un 25 a un 50% se les ha utilizado en alguna ocasión con propósitos medicinales (Farnsworth, 1993). Desafortunadamente, sólo al 1% se les ha estudiado exhaustivamente para comprobar científicamente su efecto real (Cox y Balick, 1994). Por lo anterior, resulta evidente que existen muy pocos estudios que evalúen las propiedades afrodisíacas que popularmente se les atribuyen a algunas plantas (Arletti et al, 1999; Onuaguluchi y Nwafor, 1999; Ang et al, 2001; Dhawan et al, 2003; Carro et al, 2004). Debido a esta escasez de trabajos científicos, resulta necesario recurrir a la tradición popular para que se siga dando un progreso continuo en el conocimiento de la etnobotánica (Cox y Balick, 1994).

En cuanto a la utilización de plantas como afrodisíacos, encontramos las primeras referencias históricas en el Génesis (Capítulo 30) del Antiguo Testamento donde la Mandrágora (*Mandrágora autumnalis*) hace su primera aparición, en el sentido de que es considerada una planta afrodisíaca. En este texto se menciona que Rubén, hijo de Lea, se la ofrece a su madre, pero no aclaran si fue ella misma o Jacob, el padre, quien la consumió (López Sáez, 2000).

El hecho de que la palabra afrodisíaco sea empleada desde hace mucho tiempo, hace necesario definirla. Todo parece indicar que el origen del término afrodisíaco tiene sus raíces en la denominación dada por los griegos a la Diosa del amor, Afrodita, que nace -según la mitología- de la espuma del mar (*Aphros*). Su significado hace referencia a aquel medicamento o sustancia que provoca un aumento del deseo sexual y del ejercicio del sexo; que además es seguro (sin efectos secundarios), selectivo (que sólo actúa sobre y para la actividad sexual) y cuyo efecto está relacionado con la dosis empleada. Uno de los compuestos conocidos, que se acerca a la definición de afrodisíaco, es la yohimbina (López, 2000). Este compuesto es un alcaloide que actúa sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos fungiendo como antagonista. Los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos median la inhibición presináptica de la liberación de noradrenalina, por lo que yohimbina promueve la liberación de noradrenalina central, lo cual estimula la expresión de la conducta sexual (Bobes et al, 2000).

En México también existen evidencias de que el hombre, desde la época prehispánica, ya se preocupaba por varios aspectos de la sexualidad (tales como la reproducción, la esterilidad, la regulación de la fertilidad, así como el desempeño sexual deficiente) (Ponce, 1986), y que para poner remedio a sus enfermedades, tanto los aztecas como algunas culturas mesoamericanas precolombinas, utilizaban la información que ya tenían sobre etnobotánica (Huxtable, 1992). Se sabe, por ejemplo, que una de las plantas considerada y utilizada como afrodisíaco desde siglos atrás es la damiana, cuyo nombre científico es *Turnera diffusa* Willd (Martínez, 1993). Actualmente, existe en el mercado una multitud de preparados herbales a los que se les atribuye dicha propiedad; sin embargo, en varios casos el efecto pudiera ser placebo, es decir, algunas personas (debido a prejuicios que ellas mismas originan y no por el tratamiento en sí) reaccionan de manera positiva a cualquier tratamiento recetado, lo cual a su vez provoca cambios objetivos, fisiológicos y bioquímicos (Katzung, 1991). Es por este motivo, y debido también a la escasez de trabajos experimentales que comprueben las posibles propiedades estimulantes de tales plantas sobre la conducta sexual, que en el presente trabajo se evaluará el efecto que tiene el extracto acuoso de damiana en un modelo animal de conducta sexual masculina.

## II. DISFUNCIÓN ERÉCTIL

### 2.1 Disfunción eréctil e impotencia

La disfunción eréctil (DE), también llamada a veces "impotencia", es una enfermedad que ha preocupado a la población masculina desde tiempo atrás (Ponce, 1986) debido a que, aunque ésta no es una patología considerada grave -en cuanto a que la salud del paciente no se ve comprometida- si produce un profundo trastorno en quien la padece ya que afecta directamente su calidad de vida y la de su pareja, influyendo en su entorno familiar, laboral y social (Bobes et al, 2000).

La disfunción eréctil se define, de manera aceptada, como la incapacidad repetida de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme como para tener una relación sexual (Fazio y Brock, 2004; Heruti et al, 2005; Melman y Hirsch, 2003; Mennickent et al, 2005; Rosen et al, 2005). Este término ha reemplazado a la palabra impotencia no sólo porque es menos peyorativo (Fazio y Brock, 2004), sino también porque "impotencia" se suele usar para describir otros problemas que interfieren con la relación sexual y la reproducción, tales como la falta de deseo sexual y los problemas con la eyaculación o el orgasmo (Melman y Hirsch, 2003). Debido a lo anterior, el uso del término disfunción eréctil deja en claro que esos otros problemas no están implicados y que no es válido hacer sinónimos ambos términos (Melman y Hirsch, 2003). No cabe duda de que la DE es el síntoma clave de la impotencia, pero nunca es conveniente confundir el síntoma y el proceso patológico subyacente. En este sentido si hay una restauración puntual de la función eréctil por medios farmacológicos, no significa la resolución de una impotencia selectiva debida al rechazo consciente o inconsciente del compañero sexual (Bobes et al, 2000).

Por otra parte, la DE puede manifestarse como una incapacidad total para lograr una erección, una capacidad inconsistente para hacerlo, o una tendencia a tener solamente erecciones breves. Aunque estas variaciones hacen difícil definir la DE y calcular su incidencia, actualmente existen datos que son alarmantes (Melman y Hirsch, 2003). En Estados Unidos, por ejemplo, las estadísticas indican que aproximadamente el 5% de los varones es

completamente impotente a los 40 años de edad. El problema empeora con el envejecimiento puesto que aumenta a un 15% a los 70 años de edad. Un fenómeno aún más alarmante, por el porcentaje que representa, es el hecho de que aproximadamente el 50% de los varones entre 40 y 70 años de edad presentan algún grado de disfunción eréctil (Stahl, 2000). Un estudio, realizado en Arabia Saudita, determinó la severidad de la DE padecida en su población mediante el uso de nueve preguntas provenientes del Massachusetts Male Aging Study (MMAS). En éste se mostró que el 21% de los hombres, con disfunción eréctil que estuvieron sujetos a la investigación, presentaron una DE leve, el 60% tuvo DE moderada y el 19% DE severa, y se encontró que la edad promedio en la cual se iniciaba la DE era a los 39.6 años (Abolfotouh y Al-Helali, 2001). En México, de acuerdo con datos recientes, se encontró que alrededor del 40% de los varones entre 40 y 50 años de edad presentan DE y el porcentaje aumenta hasta un 80% después de los 65 años (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003). Se trata de un trastorno provocado por distintas causas, entre las cuales destacan las siguientes (Lipshultz y Kim, 1999):

- Causas orgánicas: Diabetes, enfermedades del corazón, desórdenes neurológicos, cirugías o traumas pélvicos, efectos colaterales de medicación, desequilibrios hormonales, alcoholismo y abuso de drogas o tabaquismo excesivo.
- Causas psicológicas: Estrés o ansiedad provocada por el trabajo, preocupación por un desempeño sexual pobre, problemas maritales, orientación sexual no resuelta, depresión, experiencia sexual traumática.

Se calcula que la disfunción eréctil es de origen psicológico en 20% de los pacientes, de origen exclusivamente orgánico en un porcentaje similar y en el 60% restante las causas son tanto orgánicas como psicológicas (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003). Además los factores de riesgo que tienen una mayor probabilidad para provocar una DE son, en primer lugar, el envejecimiento, seguido del consumo de alcohol, el consumo de medicamentos, la adicción a drogas y la falta de ejercicio (Abolfotouh y Al-Helali, 2001).

## 2.2 Psicofarmacología de la DE y su terapéutica

Para facilitar tanto el análisis de los fenómenos neurofisiológicos implicados en la producción del comportamiento sexual así como la etiología de la DE, se han considerado tres niveles de integración: periférico, espinal y cerebral. Los dos primeros intervienen esencialmente en los fenómenos consumatorios, es decir en la producción de la respuesta sexual, mientras que los mecanismos cerebrales son específicamente relevantes para los aspectos apetitivos, es decir desarrollo del deseo sexual y el inicio de su expresión conductual (Bobes et al, 2000).

En condiciones normales, el impulso sexual es una señal que viaja desde el cerebro hacia la médula espinal, la cual a través de nervios periféricos, llega hasta las células musculares lisas del pene. Una de las señales intercelulares más importantes es el óxido nítrico (NO), debido a que participa como mediador principal erectogénico. El NO producido por los nervios erectores y por el endotelio en respuesta a la acetilcolina y a otros transmisores, actúa sobre las células musculares lisas que favorecen la relajación de pene: activa la guanilato ciclasa soluble que produce GMP cíclico (GMPc), el cual reduce los niveles intracitosólicos de  $Ca^{+2}$ , además de hiperpolarizar la célula mediante la apertura de canales de potasio (Bobes et al, 2000). También es posible inducir erección mediante el aumento de AMPc por estimulación con el péptido intestinal vasoactivo (VIP), prostaglandina E1(PGE1) y otros mediadores que activan la adenilato ciclasa. El GMPc permanece el tiempo necesario para que ocurra la relajación muscular, y es la fosfodiesterasa (tipo V en el caso del pene) la que eventualmente degrada al cGMP produciendo detumescencia, es decir, la pérdida de la erección (Bobes et al, 2000 y Stahl, 2000).

En algunas personas este proceso fisiológico normal se ve alterado provocando DE, y es por ello que desde hace años se ha buscado la mejor manera de revertirla. Algunas acciones inmediatas que han resultado efectivas son la suspensión del consumo de tabaco o de la ingesta excesiva de alcohol. Otra medida terapéutica efectiva en el 70-80% de los casos es la inyección (prácticamente indolora) de prostaglandina en uno de los costados del pene, la

cual relaja la musculatura lisa, simulando los mecanismos fisiológicos típicos, y de esta manera se provoca la erección (Instituto Virtual de Urología, 2002).

Sin embargo, en algunas ocasiones en que existe deseo sexual, el problema reside en que la cantidad de cGMP es insuficiente para dar origen a la erección. Afortunadamente existen nuevos medicamentos que mejoran la concentración del cGMP, como es el caso del sildenafil conocido comercialmente como Viagra (Pfizer). Este fármaco retrasa la velocidad de destrucción del cGMP formado, al inhibir a la enzima que normalmente lo degrada (Stahl, 2000). La ventaja de utilizar este fármaco consiste en que es activo por vía oral. Desafortunadamente, se han observado efectos colaterales relacionados con la vasodilatación en otras áreas del cuerpo, produciendo cefalea y rubor; o con la inhibición de la fosfodiesterasa 5 en la retina, que provoca cambios en la percepción del color (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Finalmente, y como ya se mencionó, desde hace años la población indígena ha utilizado una vasta información etnobotánica para tratar enfermedades relacionadas con el desempeño sexual. Un ejemplo clásico de estos tratamientos es la yohimbina, un alcaloide que se obtiene de la corteza de *Corynanthe yohimbi* (Bobes et al, 2000). Al evaluar los efectos de esta droga se observó que es particularmente activa en el 50% de los individuos que presentan DE cuyo origen es psicológico y fisiológico. Sin embargo, debido al gran número de efectos colaterales referidos tales como hipertensión, ansiedad, agitación, diarrea e irritación de la piel, el uso de la yohimbina se encuentra muy limitado (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).

Otra de las plantas que ha sido famosa desde tiempo atrás, ya que según la tradición popular tiene propiedades afrodisíacas, es la damiana y debido a lo anterior ha sido recomendada para casos de "impotencia" (Martínez, 1993).

### III. DAMIANA (*Turnera diffusa* Willd)

#### 3.1 Usos tradicionales

La damiana es una planta que se conoce desde hace siglos; por ejemplo, en el siglo XVI algunos misioneros ya la mencionaban, y desde entonces se le han adjudicado diferentes propiedades medicinales. En los Estados Unidos de América, desde 1874 a la fecha se le ha considerado como excelente tónico y afrodisíaco (Martínez, 1993). Además, también se ha informado su uso contra la debilidad muscular y nerviosa, empleando un macerado de las hojas y tomándolo en forma de té. Otros de los usos recomendados eran para tratar la inflamación de la vejiga, la impotencia, la nefritis y la diabetes (Arias y Costas, 1976; Martínez, 1993). Se han publicado numerosos testimonios médicos autorizados favorables para esta planta, según puede verse en el *Keystone Medical Journal* Jun 1884, en el *Medical Age* 1885 y en *Therapeutical Gazatte* March 1880 y 1881 (Martínez, 1993). Finalmente, también se ha informado el uso de la damiana en enfermedades psiquiátricas como la depresión (Lifchitz, 1968). En la tabla 3.1 podemos observar otros usos y aplicaciones de la damiana que se han registrado, así como la parte de la planta que es consumida para este fin (Díaz, 1976).

Tabla 3.1 Usos y aplicaciones medicinales reportados para *T diffusa*.

USOS	PARTE DE LA PLANTA UTILIZADA	EVALUACION FARMACOLOGICA	INFORMACION POPULAR (Etnomedicina)
Afrodisíaco	hoja		*
Antidiabético	hoja		*
Catártico	hoja		*
Dispepsia por Tuberculosis	planta entera		*
Diurético	Hoja	*	*
Estimulante	Hoja		*
Eupéptico	hoja, planta entera		*

Tabla 3.1 Continuación

USOS	PARTE DE LA PLANTA UTILIZADA	EVALUACION FARMACOLOGICA	INFORMACION POPULAR (Etnomedicina)
Expectorante	hoja		*
Impotencia Sexual	hoja, planta entera		*
Jaqueca por bebidas Alcohólicas	planta entera		*
Estimula el metabolismo	planta entera		*
Nefritis	hoja		*
Orquitis	hoja		*
Actúa sobre el sistema Nervioso	No hay información		*
Tónico	hoja, planta entera		*
Tónico cerebral	hoja		*
Inflamaciones catarrales	hoja		*
De la vejiga			

### 3.2 Clasificación Taxonómica

La siguiente clasificación taxonómica de *T. diffusa* corresponde al sistema de Engler (1964, en Alcaraz, 1999):

División: Tracheophyta

Subdivisión: Angiospermae

Clase: Dicotyledoneae

Subclase: Arquiclamideas

Orden: Violales

Familia: Turneracea

Género: *Turnera*

*T diffusa* se ha clasificado con diferentes nombres a lo largo del tiempo: en 1825 se clasificó como *T microphylla*; en 1835 como *Bohadschia humifusa*, en 1843 como *T humifusa*, en 1876 *T aphrodisiaca*, en 1883 *T diffusa* var. *aphrodisiaca*, y en 1899 *T pringlei* (Shreve y Wiggins, 1964 en Alcaraz, 1999). El nombre científico que se reconoce actualmente es *Turnera diffusa*, Willd. El nombre genérico *Turnera* es en honor a William Turner, herbolario inglés, y la especie *diffusa* se refiere a que su distribución es expandida o difusa (sin límites) (Vines, 1960). Por otro lado, el género *Turnera* tiene varias especies reportadas como son *T. pumilla*, *T. Velutina*, *T. callosa*, *T. Ulmifolia* y *T. Palmeri* (Ramírez, 1903 y Ramírez, 1904); de éstas, sólo *T ulmifolia* es utilizada también como eupéptico y tónico (Díaz, 1976).

Respecto al nombre común, en México es conocida como damiana, pero también se conoce como hierba de la pastora, pastorcita (Querétaro), hierba del venado (San Luis Potosí, Tamaulipas), ítamo real o misibkok (Yucatán), entre otros (Martínez, 1993).

Hay que advertir que con el nombre de "damiana" se conocen plantas que difieren mucho desde el punto de vista botánico y, por supuesto en sus propiedades. Así, el vulgo llama también damiana a la *Bigelowia veneta* A. Gray y a la *Chrysactinia mexicana* A. Gray (Martínez, 1993).

### 3.3 Características botánicas

*T diffusa* es un arbusto caducifolio que mide entre 0.30 a 2 m de altura, con tallos ramificados, lisos y rectos, de color amarillo a pardo rojizo (Thomson, 1980); las ramas son pubescentes cuando jóvenes y posteriormente son lisas; las hojas son simples, alternas o arracimadas, oblongas o estipuladas con peciolos cortos, ápice obtuso, base corta acunada, márgenes dentados con 8 a 10 dientes de cada lado; el tamaño de la hoja varía entre 10 y 25 mm y presenta nervaduras prominentes por el envés e impresas en el haz, la superficie es lisa de color verde olivo brillante. Las yemas son grises con pubescencia abundante, estípulas lineales y aromáticas sobre todo cuando están frescas. Las flores de la damiana son axilares, pequeñas de 8 a 12 mm, color amarillo brillante, perfectas regulares, su cáliz es sésil, de 13 mm aproximadamente, tubular, tomentoso, con 5 pétalos de 6-8 mm de longitud

escasamente acunados, a veces retorcidos insertos en la entrada del tubo del cáliz, 5 estambres insertos cerca de los pétalos; sépalos oblongos o un poco aovados. El fruto es una cápsula ovoide de 4-6 mm de longitud, dehiscente del ápice a la mitad, trivalvar, de color verde. La semilla es de color café o blanquecino cremoso, con testa dura de superficie áspera, reticulada, dando apariencia de mazorca de maíz. El embrión es recto con abundante endospermo, carnoso, mide aproximadamente 2 mm de longitud por 1 mm de ancho y pesa 1.04 a 1.06 mg (Vines, 1960).



Imagen obtenida de Lara y Márquez, 1996.



Imagen obtenida de [www.linneo/put/T/turnera\\_diffusa/turnera\\_diffusa.htm](http://www.linneo/put/T/turnera_diffusa/turnera_diffusa.htm)

### 3.4 Localización Geográfica

La distribución de la damiana está reportada en diferentes partes del continente americano, tales como el Oeste de Texas, Sur de California, México, Las Antillas y Sudamérica (Vines, 1960). En México, la damiana se encuentra en Baja California Sur, San Luis Potosí, Coahuila, Chihuahua, Sinaloa, Nayarit, Tamaulipas, Querétaro, Guanajuato, Zacatecas y Guerrero (Sepúlveda, 1977). Particularmente en Baja California Sur se localiza dentro de la vegetación denominada matorral xerófilo, vegetación que se encuentra a una altitud que va de los 0 a los 300 m, crece en un clima de árido a semiárido, con temperaturas medias anuales de 22.1 a 24°C y precipitación pluvial baja (con una media anual de 180 a 267 mm). Los suelos son de textura ligera clasificados como

migajón arenoso a arena migajonosa, con pH ligeramente alcalino, pobres en nitrógeno, con pendiente de no más del 5% en laderas, planicies y mesetas (Wiggins, 1980).

### **3.5 Importancia Económica**

En la industria, las hojas secas de damiana se pulverizan y se empaican en pequeñas bolsas de material permeable, para usarse como bebida, al igual que cualquier otro tipo de té. Otro uso industrial importante que se le dan a las hojas de damiana, es como saborizante de licor. Se sabe que existen al menos 3 compañías que emplean las hojas de damiana como base para la elaboración del licor que producen; estas compañías se ubican, una en la Paz, Baja California Sur; otra en Guadalajara, Jalisco, y otra en la Ciudad de México (Alcaraz, 1999). Al hacer una búsqueda por Internet, podemos encontrar algunas marcas de licor de damiana tal como *Gran Reserva*.

Actualmente la totalidad de las hojas secas de damiana que se encuentran en el mercado proceden de las poblaciones silvestres, debido a que no se pueden cultivar por las dificultades que presenta la germinación de la semilla para la propagación masiva de esta planta. Por tal motivo, la damiana silvestre se recolecta en el campo y se comercializa, por intermediarios o por empresas beneficiadoras que empaican el producto, destinando una parte al consumo local y otra para el interior del país o en algunos casos para exportación (Alcaraz, 1999).

### **3.6 Análisis químico**

Las hojas secas y los extractos de damiana son muy aromáticos debido a los aceites esenciales que contienen (ver apéndice A). De estos aceites, los más abundantes fueron: óxido de cariofileno, cariofileno,  $\delta$ -cadineno, elemeno y 1,8-cineol (Duke, 2001, Alcaraz-Meléndez et al, 2004). Otros compuestos que se han encontrado son p-cymeno, timol y algunos sesquiterpenos ( $\alpha$ -copaeno, calameneno) (Duke, 2001). En 1976 se detectó en extractos etanólicos de damiana, la presencia de  $\beta$ -pineno, triacontano,  $\beta$ -sitosterol, triacosanona, acetovainillina, hexacosanosol-1 y un flavonoide denominado gonzalitosina I (5-hydroxy-7,3',4'-trimethoxy-flavona) (Domínguez e Hinojosa, 1976). En 1981 se

detectó la presencia de un glicósido cianogénico identificado como tetraphyllin B (Alcaraz, 1999), y en el 2002 se encontró un flavonoide llamado luteolina-8-C- $\alpha$ -L-ramnopiranosil(1 $\rightarrow$ 2)quinovopiranosida, además de p -arbutina (Piacente et al, 2002). De estos compuestos, se sabe que el  $\beta$ -sitosterol tiene propiedades estrogénicas, antihipercolesterolémicas y antiprostáticas (Duke, 2001); mientras que  $\delta$ -cadineno y 1,8-cineol están implicados en el metabolismo de la testosterona, aunque no se sabe exactamente en qué manera (Alcaraz-Meléndez et al, 2004).

### **3.7 Estudios farmacológicos de *Turnera diffusa***

A pesar de la fama que tiene la damiana como una planta con diferentes usos medicinales, se han realizado muy pocos estudios científicos que validen algunas de sus propiedades. Uno de éstos es el de Alarcón-Aguilar et al (1998) quienes evaluaron el posible efecto hipoglicémico de 28 plantas mexicanas, administradas en conejos machos, saludables, transitoriamente hiperglicémicos debido a manipulación farmacológica. Los autores encontraron que siete de las 28 plantas estudiadas redujeron el pico hiperglicémico. Dentro de estas plantas se encuentra *T diffusa*, y de acuerdo con esta investigación, sería importante hacer un estudio toxicológico, ya que estos resultados sugieren la validez del uso clínico de *T diffusa* en el control de la Diabetes mellitus.

Por su parte Andersen y Fogh (2001), realizaron experimentos para verificar la actividad que tiene una preparación herbal sobre el vaciado gástrico y la pérdida de peso en personas con sobrepeso. Esta preparación es una mezcla de tres plantas: Hierba Maté (hojas de *Ilex paraguayensis*), Guarana (semillas de *Paullinia cupana*) y Damiana (hojas de *Turnera diffusa*). Los extractos de cada especie fueron mezclados y preparados en cápsulas que se ingirieron con jugo de manzana. Sus resultados mostraron que hay un retardo en el vaciado gástrico así como pérdida de peso corporal después de 45 días de ingesta, además de que se mantuvo el peso a lo largo de un año si se seguía el tratamiento. Debido a estos resultados los autores proponen que la preparación herbal podría ser un nuevo método adicional para facilitar la pérdida de peso.

Otro estudio reciente (Hernández et al, 2003), determinó la actividad antibacterial de *T diffusa* y otras plantas que se utilizan en medicina tradicional para curar enfermedades gastrointestinales. Los resultados mostraron que, principalmente el extracto hexánico, tenía actividad antibacterial contra cepas de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas que causan la mayoría de las enfermedades gastrointestinales más comunes dentro de la población mexicana. Tal información resulta muy importante debido a que puede guiar al descubrimiento de compuestos antibacteriales.

En cuanto al prestigio popular que tiene *T diffusa* como afrodisíaco existen pocos trabajos científicos que lo confirmen. Arletti et al, en 1999 realizaron un trabajo de investigación con el objetivo de evaluar la influencia que tienen los extractos fluidos de *Turnera diffusa* y *Pfaffia paniculata* en la conducta sexual, tanto de las ratas macho sexualmente activas como de ratas consideradas "impotentes", es decir, cuya ejecución de la conducta sexual es deficiente. Los autores encontraron que ambos extractos no fueron efectivos para mejorar la eficacia copulatoria de ratas sexualmente eficientes, sin embargo, estos extractos mejoraron significativamente la conducta copulatoria de las ratas consideradas "impotentes", particularmente cuando los extractos fueron aplicados en un volumen de 1 ml/kg. La mejoría de la conducta sexual de las ratas impotentes fue reflejada en un aumento del porcentaje de ratas que alcanzaron la eyaculación, así como una reducción estadísticamente significativa de las latencias de monta, intromisión y eyaculación, así como del intervalo posteyaculatorio. Estos resultados proveen un soporte científico a la reputación tradicional que tiene *Turnera diffusa* como una droga estimulante de la conducta sexual. Sin embargo, el estudio de Arletti et al (1999) carece de una explicación con respecto a la dosis efectiva para estimular la conducta sexual masculina, por lo que este punto resultó de interés para plantear el presente trabajo.

## IV. CONDUCTA SEXUAL DE LA RATA MACHO

### 4.1 Modelos animales de conducta sexual

En vista de que existen limitadas posibilidades para estudiar tanto la conducta sexual como sus bases neurobiológicas en humanos, algunos investigadores han recurrido al uso de animales para acceder a este tipo de conocimiento (Pfaus, 1996; Agmo y Ellingsen, 2003). Mucho se ha cuestionado acerca de si se pueden transpolar los resultados obtenidos en animales a la población humana, por ello es importante hacer notar que existen algunas similitudes notables entre los humanos y los mamíferos utilizados en el laboratorio, sobre todo en relación a la regulación neuroquímica, neuroendocrina y neuroanatómica de la excitación sexual masculina (Pfaus, 1996). En vista de lo anterior, no todos los investigadores estudiosos de la conducta sexual animal se interesan en esta conducta *per se*, sino que utilizan el modelo de conducta sexual animal como herramienta para estudiar otros temas como, por ejemplo, los circuitos neuronales implicados en la motivación (Agmo y Ellingsen, 2003). Finalmente, cabe mencionar que los estudios de conducta sexual conducidos en animales de laboratorio han sido una herramienta de gran utilidad, ya que han permitido establecer nuevos conceptos sobre la conducta sexual en humanos. En este sentido se ha evidenciado, por ejemplo, que la bisexualidad es una condición natural y, que la conducta homosexual se presenta en la mayoría de los animales, lo que deja de lado algunas ideas o prejuicios tradicionales (Agmo y Ellingsen, 2003).

4.1.1 *Conducta sexual masculina de la rata*. El estudio de la conducta sexual masculina en roedores es útil para analizar los diferentes elementos que participan en la conducta sexual normal, así como para detectar y estudiar posibles tratamientos que permitan revertir los estados anormales. Dado que la conducta sexual, en general, es especie-específica y estereotipada, existe la facilidad de observar tanto una situación normal como cambios en la cópula.

En condiciones normales, cuando un macho encuentra a una hembra sexualmente receptiva, éste se orienta hacia ella, la olfatea, e inmediatamente inicia la persecución que lleva a la cópula (Dewsbury, 1979). La receptividad

sexual de la hembra es necesaria para permitir el cortejo y la cópula. En condiciones normales, este estado de receptividad sexual se presenta de forma cíclica en hembras con ovulación espontánea y es dependiente de las variaciones en la concentración de hormonas ováricas. En el caso de la rata, la receptividad sexual se observa en la fase de estro o “celo” y es manifestada por el reflejo de lordosis – la dorsiflexión de la espalda y desviación de la cola - que permite la inserción peneana (Dewsbury, 1979).

La conducta sexual que inicia el macho sigue un patrón estereotipado en el cual se observan tres eventos principales: a) montas, definidas como movimientos pélvicos del macho sin inserción peneana intravaginal, acompañadas por abrazamientos del macho con sus patas delanteras, (figura 4.1) b) intromisiones, definidas como movimientos pélvicos del macho seguidas de una acometida más profunda que indica que hubo inserción peneana; este evento va acompañado de una separación repentina entre el macho y la hembra (figura 4.2); y finalmente c) eyaculación, es decir, la emisión seminal que se acompaña con un movimiento pélvico más profundo y duradero que el de las intromisiones, con una retirada lenta por parte del macho con elevación de la parte superior del cuerpo (figura 4.3). Se ha visto que para que ocurra la eyaculación debe haber al menos una intromisión (Dewsbury, 1979). La eyaculación es seguida por un periodo de refractoriedad a la estimulación sexual que se denomina intervalo post-eyaculatorio. Este periodo tiene una duración de 4 a 5 min y se prolonga de uno a dos minutos después de cada eyaculación sucesiva.



Figura 4.1 El macho monta a la hembra realizando movimientos pélvicos, sin provocar la conducta de lordosis en la hembra (Fotografía tomada durante la prueba de conducta sexual).

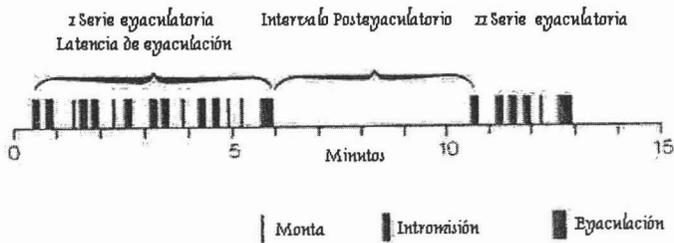


Figura 4.2 Durante la intromisión, el macho provoca en la hembra la conducta de lordosis que permite la inserción peneana (Fotografía tomada durante la prueba de conducta sexual).



Figura 4.3 Después de eyacular, de manera característica, el macho eleva la parte superior del cuerpo (Fotografía tomada durante la prueba de conducta sexual)

El grupo completo de montas, intromisiones y eyaculación es denominado serie eyaculatoria. Cuando se incluye el intervalo post-eyaculatorio se denomina serie copulatoria. Como se observa en el esquema 1, cada serie eyaculatoria incluye varias montas e intromisiones, es terminada con la eyaculación, y está separada de otras series por un periodo posteyaculatorio de inactividad sexual (Dewsbury, 1979). En general, una segunda serie copulatoria se caracteriza por una reducción del número de montas, de intromisiones y por acortamiento de la latencia de eyaculación. Por lo tanto, se dice que la segunda serie copulatoria se encuentra facilitada respecto de la primera (Dewsbury, 1979).



Esquema 1. Patrón conductual que presenta el macho en presencia de una hembra receptiva. (Tomado de Larsson, 1979)

Por último, es importante mencionar que, al igual que en los humanos, en una población de ratas macho se pueden presentar diferencias individuales en el desempeño sexual. Así, en el esquema 1 podemos observar que una rata macho promedio exhibe una latencia de eyaculación menor a los 15 minutos. Debido a lo anterior, y gracias a que resulta útil tener grupos de ratas con diferentes niveles de desempeño sexual, los machos utilizados para la presente tesis fueron clasificados de acuerdo al siguiente criterio:

1. Machos sexualmente expertos, es decir aquellos que muestran una latencia de eyaculación menor a 15 minutos en, al menos 2 de 4 pruebas.
2. Machos con cópula deficiente o inconsistente, también llamados "sluggish" (lentos), que alcanzan la eyaculación después de 15 minutos de actividad copulatoria o que no eyaculan en dos o más pruebas.

4.1.2. *Modelo de Sacidad sexual de la rata macho.* Se ha visto que cuando una rata macho tiene actividad copulatoria continua con una misma hembra receptiva, a partir de la cuarta serie eyaculatoria hay un aumento del número de intromisiones previo a la eyaculación, además de un incremento en las latencias de eyaculación y del intervalo posteyaculatorio, hasta que finalmente la rata macho cesa de copular, o monta repetidamente a la hembra sin alcanzar a eyacular. Estos cambios cuantitativos pueden considerarse como signos de que la rata macho está llegando a la sacidad sexual (Larsson, 1979). El criterio para establecer que una rata macho está sexualmente saciada es que

la rata macho no copula en un periodo de observación de 30 minutos después de que se le ha permitido copular continuamente, produciéndose en ella un estado de inhibición prolongada de la conducta sexual (Dewsbury, 1979). También se ha mostrado que 24 horas después del desarrollo de la saciedad sexual, ésta se expresa de dos diferentes maneras: una gran proporción de ratas sexualmente saciadas no copulan y, una tercera parte de la población es capaz de ejecutar una serie eyaculatoria a partir de la cual no se recuperan (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Por otra parte, se ha demostrado que la inhibición de la conducta sexual se debe a la eyaculación repetida, de la cual se recuperan completamente 15 días después de la prueba de saciedad (Larsson, 1979), y que no es una consecuencia de factores inespecíficos o periféricos como baja motricidad o cansancio (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). En este sentido, diversos experimentos han mostrado que varios tratamientos, incluyendo fármacos noradrenérgicos, opioides, dopaminérgicos y serotoninérgicos, pueden revertir el estado de inhibición de la conducta sexual presente en ratas sexualmente saciadas, en el sentido de que los animales, 24 horas después de estar sometidos a la prueba de saciedad sexual, recuperan la capacidad de reanudar la cópula y, en algunos casos, son capaces de llevar a cabo más de una serie copulatoria (Rodríguez-Manzo 1999b; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti 1994, 1995a,b). De forma interesante, hay evidencias que indican que esta inhibición de la cópula se asocia a una reducción en la motivación para copular (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994, 1995a). Por ejemplo, cambiar constantemente el incentivo sexual, es decir, las hembras sexualmente receptivas, impide el establecimiento de la inhibición sexual característica de la saciedad sexual (Rodríguez-Manzo, 1999a).

En nuestro laboratorio, el procedimiento utilizado para inducir la saciedad sexual consiste en permitir que los machos copulen libremente con una misma hembra receptiva, durante un periodo de 4h en el que realizan entre 5 y 12 series eyaculatorias (7 eyaculaciones en promedio) (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). Veinticuatro horas después (ya que antes de este tiempo pudiera influir el cansancio, falta de alimento y agua, o incluso el cambio del fotoperiodo), los machos son expuestos a nuevas hembras sexualmente

receptivas y, ante este estímulo, 1/3 de la población es capaz de realizar una serie eyaculatoria completa a partir de la cual ya no se recuperan, en tanto que 2/3 muestra inhibición completa de la conducta sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). Al conjunto de las dos sesiones se le denomina prueba de saciedad sexual.

Debido a que en las ratas macho sometidas a la prueba de saciedad sexual se produce un estado de inhibición de la conducta sexual, este modelo resultó útil en el presente trabajo, ya que nos permitió observar si el extracto acuoso de *T diffusa* producía algún efecto en animales con inhibición temporal de la conducta sexual.

#### **4.2 Bases neuroquímicas de la conducta copulatoria de la rata macho**

Uno de los motivos que originó el estudio de la farmacología de la conducta sexual fue que, clínicamente, se dieron varios casos en los que numerosas drogas, prescritas inicialmente para otros tratamientos, mostraron tanto efectos secundarios benéficos como perjudiciales sobre la actividad sexual humana (Bitran y Hull, 1987). Actualmente, para generar conocimiento en esta disciplina se ha recurrido al uso de diferentes modelos animales; sin embargo, en esta tesis, la información que se presenta proviene del estudio de ratas de laboratorio, ya que este animal es el sujeto de trabajo de la mayoría de los investigadores de esta área.

A partir de una revisión realizada por Bitran y Hull en 1987, se encontró que: 1) el sistema serotoninérgico generalmente inhibe la expresión de la conducta sexual masculina, aunque el receptor 5-HT<sub>1A</sub> facilita esta conducta (tabla 4.1); 2) los agonistas dopaminérgicos facilitan varios aspectos de la conducta copulatoria, además de las respuestas genitales provocadas por pruebas de reflejo (*ex cópula*) (tabla 4.2), mientras que los antagonistas inhiben medidas tanto del componente apetitivo como del consumatorio (ver sección 4.3; Pfaus y Phillips, 1991); 3) la actividad noradrenérgica parece incrementar el componente apetitivo de la conducta sexual (tabla 4.3); 4) los agonistas colinérgicos facilitan la eyaculación, o en algunos casos, retardan o evitan el inicio de la cópula (tabla 4.4); 5) los agonistas GABAérgicos inhiben las

respuestas sexuales tanto *in* como *ex cópula* (tabla 4.5); 6) los agonistas opiáceos parecen inhibir la cópula y los reflejos peneanos, aunque los antagonistas tienen efectos mixtos (tabla 4.6); 7) algunos péptidos como la hormona adenocorticotrópica (ACTH) y la estimulante de los melanocitos (MSH) promueven la conducta copulatoria y las respuestas genitales; 8) la oxitocina facilita las repuestas peneanas *ex cópula* (tabla 4.6); y 9) la exposición a largo plazo a prolactina inhibe la conducta sexual y las respuestas peneanas. De lo anterior, es importante enfatizar que: 1) los efectos de los fármacos sobre una conducta son dosis-dependientes; 2) algunas drogas aplicadas a dos o más áreas cerebrales diferentes pueden producir efectos local-específicos, y 3) una droga puede provocar un efecto cuando un animal se encuentra en un estado hormonal dado, y otro o ninguno cuando el estado es alterado (Bitran y Hull, 1987).

TABLA 4.1 Efectos de drogas serotoninérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho.

Droga	Receptor 5-HT	Efecto	Observaciones
<b>Precursor</b>			
5-HTP	5-HT <sub>1A/B</sub>	-	Incrementó LE (Ahlenius y Larsson, 1998).
<b>Inhibidor de MAO</b>			
Pargilina	(Todos los subtipos)	-	Redujo el número de machos SE. Aumentó NI y LE en los machos copuladores (Bitran y Hull, 1987).
<b>Bloqueador de la recaptura de 5-HT</b>			
Fluoxetina	(Todos los subtipos)	+ -	Indujo PE/SYS (Bitran y Hull, 1987). La administración subcrónica redujo LE y la motivación sexual en ratas macho (Vega et al, 1998).
<b>Agonistas</b>			
8-OH-DPAT	5-HT <sub>1A</sub>	+	Redujo NI, LE y IPE (Bitran y Hull, 1987). Revirtió la saciedad sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).
Lisuride	?	+	Redujo NI y LE. (Bitran y Hull, 1987).

TABLA 4.1 Continuación.

Droga	Receptor 5-HT	Efecto	Observaciones
TFMPP	5-HT <sub>1B/C</sub>	-	Inhibió la conducta sexual masculina. Aumentó NM y LE (Fernández-Guasti et al, 1992).
<b>Antagonista</b>			
Mirtazapina	5-HT <sub>2C</sub>	+	La administración aguda mejora varios parámetros de la ejecución copulatoria de ratas macho y estimula la motivación sexual (Benelli et al, 2004).
Melatonina	5-HT <sub>2A</sub>	+	Efecto facilitatorio de la conducta sexual en ratas macho (Brotto y Gorzalka, 2000).
<b>Neurotoxinas</b>			
5,7-DHT		+	Redujo intervalos entre I, LE e IPE. Incrementó el número de ratas macho copuladoras castradas (Bitran y Hull, 1987).

ABREVIACIONES: IPE, intervalo posteyaculatorio; LE, latencia de eyaculación, MAO, Monoamina Oxidasa; NI, Número de Intromisiones; NM, número de montas; PE/SYS, erección peneana/síndrome estiramiento-bostezo; SE, Sexualmente Expertos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; 5-HTP, 5-hidroxitripofano; 5,7-DHT, 5,7-dihidroxitriptamina; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamin)tetralina. + Efecto positivo, - Efecto negativo.

TABLA 4.2 Efectos de drogas dopaminérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho.

Droga	Receptor D	Efecto	Observaciones
Precursor L-DOPA			
Dosis Bajas		+	Incrementó el número de machos "sluggish" que copularon. Redujo NI y LE en machos SE. (Bitran y Hull, 1987).
Dosis Altas		-	Incrementó LE, intervalo entre I, e IPE. (Bitran y Hull, 1987).
<b>Agonistas</b>			
Apomorfina	(todos los subtipos)	+	Redujo NI y LE. (Bitran y Hull, 1987). Incrementó el porcentaje de ratas SS que copularon (Rodríguez-Manzo, 1999).
	D <sub>2</sub>	+	Efecto proeréctil en ratones (Rampin et al, 2003).
Lisuride			
Dosis Bajas		+	Indujo PE/SYS (Bitran y Hull, 1987).

TABLA 4.2 Continuación.

Droga	Receptor D	Efecto	Observaciones
Lisuride			
Dosis Altas	(todos los subtipos)	-	Redujo la incidencia de PE/SYS. (Bitran y Hull, 1987).
<b>Antagonistas</b>			
Haloperidol	(todos los subtipos)	-	Bloqueó los efectos facilitatorios de la apomorfina. Bloqueó el PE/SYS inducido por lisuride (Bitran y Hull, 1987). Retardó el inicio de la cópula y disminuyó el NI (Pfaus y Phillips, 1989). Bloqueó el efecto facilitatorio de yohimbina en ratas SS (Rodríguez-Manzo, 1999b).
	D <sub>2</sub>	-	Bloqueó el efecto proeréctil de apomorfina (Rampin et al, 2003).
Raclopride	D <sub>2</sub>	-	Bloqueó los efectos facilitatorios de 8-OH-DPAT (Matuszewich et al, 1999).
SCH 2390	D <sub>1</sub>	-	Aumentó NM, LM, LI y redujo el NI y el número total de eyaculaciones de ratas macho (Pfaus y Phillips, 1991).

ABREVIACIONES: IPE, intervalo posteyaculatorio; LE, latencia de eyaculación; NI, Número de Intromisiones; NM, número de montas; LI, latencia de intromisión; LM, latencia de monta; PE/SYS, erección peneana/síndrome estiramiento-bostezo; SE, Sexualmente Expertos; SS, sexualmente saciadas; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamin)tetralina; + Efecto positivo; - Efecto negativo.

TABLA 4.3 Efectos de drogas noradrenérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho.

Droga	Receptor	Efecto	Observaciones
Noradrenalina		+	La inyección bilateral en el SL incrementó la motivación y ejecución de la conducta sexual de la rata macho (Gulia et al, 2002).
<b>Agonistas</b>			
Clonidina	alpha-2	-	Redujo el número de animales que eyaculaban, bloqueó la conducta de montas inducida por lisuride (Bitran y Hull, 1987; Clark y Smith, 1990).
Isoproterenol	beta (no específico)	+	La inyección bilateral en el SL estimuló la conducta copulatoria (Gulia et al, 2002).

TABLA 4.3 Continuación.

Droga	Receptor	Efecto	Observaciones
<b>Antagonistas</b>			
Propranolol	beta	-	La inyección bilateral en el SL inhibió la conducta copulatoria (Gulia et al, 2002).
Yohimbina, Imiloxan e Idazoxan	alpha-2	+	Facilitó la cópula en machos sexualmente inexpertos, redujo LI, LE, NI, el intervalo entre I e IPE. Potenció la conducta de monta inducida por lisuride (Bitran y Hull, 1987). Yohimbina revirtió la saciedad sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). La inyección bilateral en el SL incrementó la motivación y ejecución de la conducta sexual de la rata macho (Gulia et al, 2002).

ABREVIACIONES: LI, latencia de intromisión, LE, latencia de eyacuación; NI, Número de Intromisiones; PE/SYS, erección penil/síndrome estiramiento-bostezo; SL, septum lateral; SE, Sexualmente Expertos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; 5,7-DHT, 5,7-dihidroxitriptamina; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamin)tetralina. + Efecto positivo, - Efecto negativo

TABLA 4.4 Efectos de drogas colinérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho.

Droga	Receptor ACh	Efecto	Observaciones
<b>Inhibidor de AChE</b>			
Fisostigmina	(todos los subtipos)	-	Decrecentó el número de macho copuladores (Bitran y Hull, 1987).
<b>Agonistas</b>			
Nicotina			
Dosis Bajas	nicotínicos	+/-	Redujo NI, LE, IPE y el número de machos copuladores (Bitran y Hull, 1987).
Dosis Altas		-	Redujo el número de machos copuladores (Bitran y Hull, 1987) y la frecuencia de intromisiones (Retana et al, 1993).
Oxotremorina	muscarínico	-	La administración ICV incrementó LM, LI y el intervalo entre I (Bitran y Hull, 1987).
		+/-	Redujo la frecuencia de intromisión, LE y aumentó la frecuencia eyaculatoria (Retana et al, 1993).

TABLA 4.4 Continuación.

Droga	Receptor Ach	Efecto	Observaciones
<b>Antagonista</b>			
Atropina	muscarínico	-	Redujo el número de machos copuladores. (Bitran y Hull, 1987).
Scopolamina	muscarínico	-	Redujo el número de machos copuladores, retardó el inicio de la cópula y disminuyó la frecuencia eyaculatoria (Retana et al, 1993).

ABREVIACIONES: ACh, acetilcolina; AChE, acetil colinesterasa; ICV, intracerebroventricular; LE, latencia de eyaculación; LM, latencia de monta; NI, Número de Intromisiones; LI, latencia de intromisión; + Efecto positivo, - Efecto negativo, IPE, intervalo posteyaculatorio.

TABLA 4.5 Efectos de drogas GABAérgicas sobre la conducta sexual de la rata macho.

Droga	Receptor	Efecto	Observaciones
<b>Agonistas</b>			
Muscimol	GABA <sub>A</sub>	-	Redujo el número de machos copuladores (Bitran y Hull, 1987).
<b>Antagonistas</b>			
Bicuculina	GABA <sub>A</sub>	+	Incrementó el número de machos castrados que copulan y redujo IPE (Bitran y Hull, 1987).
Picrotoxina	GABA <sub>A</sub>	-	Provoca cambios a largo plazo en la fisiología y conducta reproductiva de ratas macho, redujo NM (Yasuhara et al, 2005).

ABREVIACIONES: GABA, ácido gamma-aminobutírico; IPE, intervalo posteyaculatorio; NM, número de montas; + Efecto positivo, - Efecto negativo.

TABLA 4.6 Efectos de neuropéptidos sobre la conducta sexual de la rata macho.

Droga	Efecto	Observaciones
<b>Opiáceos</b>		
<b>Agonistas</b>		
Morfina		
Dosis Bajas	+/-	Redujo NM y eyaculaciones en machos castrados, pero no en intactos (Bitran y Hull, 1987).
Dosis Altas	-	Incrementó IPE (Bitran y Hull, 1987).

TABLA 4.6 Continuación.

Droga	Efecto	Observaciones
Dinorfina (1-13)	+	Inyectada en el MPOA redujo LE y NI (Band y Hull, 1990).
$\beta$ -Endorfina	-	Redujo el número de machos copuladores, incrementó LM (Bitran y Hull, 1987).
<b>Antagonistas</b>		
Naloxona	+	Incrementó el número de machos copuladores, redujo LM, LI, NI y LE (Bitran y Hull, 1987), revirtió la saciedad sexual (Fernández-Guasti y Rodríguez-Manzo, 2003).
Naltrexona	-	Facilitó la conducta sexual masculina de ratas, redujo LM, LE y aumentó la velocidad de monta (Cohen et al, 1996).
Oxitocina	+	Redujo NM, LI, LM y LE en machos SE (Bitran y Hull, 1987).
Dosis Altas	-	Redujo el número de machos copuladores (Bitran y Hull, 1987).

ABREVIACIONES: IPE, intervalo posteyaculatorio; LE, latencia de eyaculación, LM, latencia de monta; LI, latencia de intromisión; NI, Número de Intromisiones; NM, número de montas; MPOA, área preóptica media; SE, Sexualmente Expertos; + Efecto positivo, - Efecto negativo.

### 4.3 Análisis fisiológico de la conducta sexual masculina de la rata

Se ha propuesto que existen principalmente dos mecanismos fisiológicos involucrados en la expresión de la conducta sexual, que son relativamente independientes (Larsson, 1979, Everitt, 1990). El primero, llamado mecanismo de la motivación o deseo sexual, determina la respuesta sexual del macho previa a los actos copulatorios de monta e intromisión. Su función es llevar la excitación sexual de un macho hasta un umbral en el cual las respuestas consumatorias puedan ocurrir. Las conductas que indican motivación en la rata macho son todas aquellas que lo preparan para tener un contacto consumatorio con la hembra y, generalmente, son activadas por una secuencia ordenada de estímulos (Everitt, 1990). Así, el acercamiento a un incentivo (por ejemplo el lugar donde la cópula ha ocurrido en otras ocasiones) guía a la aparición del acercamiento a otro incentivo (la hembra), hasta que los reflejos copulatorios puedan ocurrir (Agmo, 1999). Las condiciones que facilitan la motivación sexual incluyen la presencia de una pareja receptiva para la cópula

y otros estímulos asociados con la cópula, estímulos genitales producidos durante la ejecución del acto sexual, cualquier estímulo ambiental que incremente el nivel de respuesta del macho a la pareja y finalmente las hormonas gonadales (Agmo, 1999; Larsson, 1979). Hasta ahora se ha propuesto la latencia de monta, la latencia de intromisión, el intervalo posteyaculatorio, así como el incremento en la proporción de animales que exhiben conducta sexual, como medidas relacionadas con la motivación (Bitran y Hull, 1987; Everitt, 1990, Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994; Smith et al 1987) (Tabla 4.7). Otros autores incluyen además al intervalo entre-intromisiones como un parámetro que también refleja motivación (Smith et al, 1987; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1995b).

Con la ayuda de varias técnicas se ha podido encontrar que hay áreas cerebrales muy importantes relacionadas con la motivación sexual, entre ellas destacan estructuras límbicas como el hipotálamo anterior, el núcleo amigdaloides corticomediales, la estra terminalis y el núcleo base de la estra terminalis. Estas áreas tienen en común que reciben proyecciones noradrenérgicas y dopaminérgicas, y estos neurotransmisores están involucrados en la motivación (Larsson, 1979). Además, también se ha señalado al núcleo accumbens y al área preóptica media como áreas principales en la generación de la motivación sexual (Agmo, 1999; Everitt, 1990; López y Ettenberg, 2002; Lorrain et al, 1999; Paredes 2003; Shimura et al 1994).

Por su parte, los mecanismos de ejecución incluyen circuitos neurales que median los reflejos genitales básicos, por ejemplo, la erección peneana, los movimientos peneanos y la emisión de semen, los movimientos pélvicos del macho que facilitan la intromisión y la eyaculación, y los ajustes posturales a la pareja sexual (Larsson, 1979). Con respecto a las medidas que reflejan la eficacia copulatoria, se ha señalado que una reducción en el número de montas, intromisiones y en la latencia de eyaculación, denotan la facilitación del componente consumatorio (Bitran y Hull, 1987, Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994) (Tabla 4.7). Se ha considerado que el área preóptica media (APM) es una región sensible a esteroides que también tiene que ver con los

aspectos consumatorios (ejecución) de la conducta sexual (Everitt, 1990 y Shimura et al, 1994).

Tabla 4.7 Medidas que reflejan la facilitación en el componente de motivación o en el de ejecución de la conducta sexual de la rata macho.

COMPONENTE	Latencia de intromisión (LI)	Número de montas (NM)	Número de intromisiones (NI)	Latencia de eyacuación (LE)	Intervalo posteyaculatorio (IPE)
Motivacional	disminuye				disminuye
Ejecutorio		disminuye	disminuye	disminuye	

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que existe carencia de información científica que respalde la fama popular de varias especies de plantas utilizadas como afrodisíacos y que existe duda de la efectividad de éstas, es necesaria una investigación seria sobre su actividad biológica para lograr una regularización del uso de las mismas. En cuanto a *T diffusa*, existe evidencia de que estimula la conducta sexual de ratas con cópula deficiente, sin embargo falta investigar qué sucede cuando el extracto se administra en ratas sexualmente saciadas, es decir en aquellas que muestran una inhibición temporal de la conducta sexual, y en las ratas que copulan de manera inconsistente; así como también definir a qué dosis el extracto produce un efecto estimulador de la conducta sexual. Por otra parte, si existe una alteración en la conducta sexual de la rata macho, falta observar qué componentes de esta conducta son las que se ven modificadas por la administración del extracto de *Turnera diffusa*, ya que puede estar influyendo el componente de ejecución, el motivacional o ambos.

## VI. HIPÓTESIS

Si el extracto acuoso de *Turnera diffusa* produce un efecto estimulante sobre la expresión de la conducta sexual, como lo reporta la medicina tradicional, entonces, debemos observar una facilitación de la conducta sexual en ratas con diferentes niveles de desempeño sexual.

## VII. OBJETIVO GENERAL Y PARTICULARES

El objetivo general de este trabajo es analizar si el extracto acuoso de *Turnera diffusa* facilita la conducta sexual de la rata macho.

Los objetivos particulares, derivados del anterior, son los siguientes:

1. Explorar si el extracto acuoso de *T diffusa* facilita la conducta sexual de ratas que copulan de manera eficiente, así como de aquéllas con cópula deficiente ("sluggish").
2. Explorar si la administración del extracto acuoso de *T diffusa* revierte la inhibición de la conducta sexual presente en las ratas macho sexualmente saciadas.
3. Analizar qué componente de la conducta sexual masculina es modificado por el extracto acuoso de *T diffusa*: motivación, ejecución, o ambos.

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

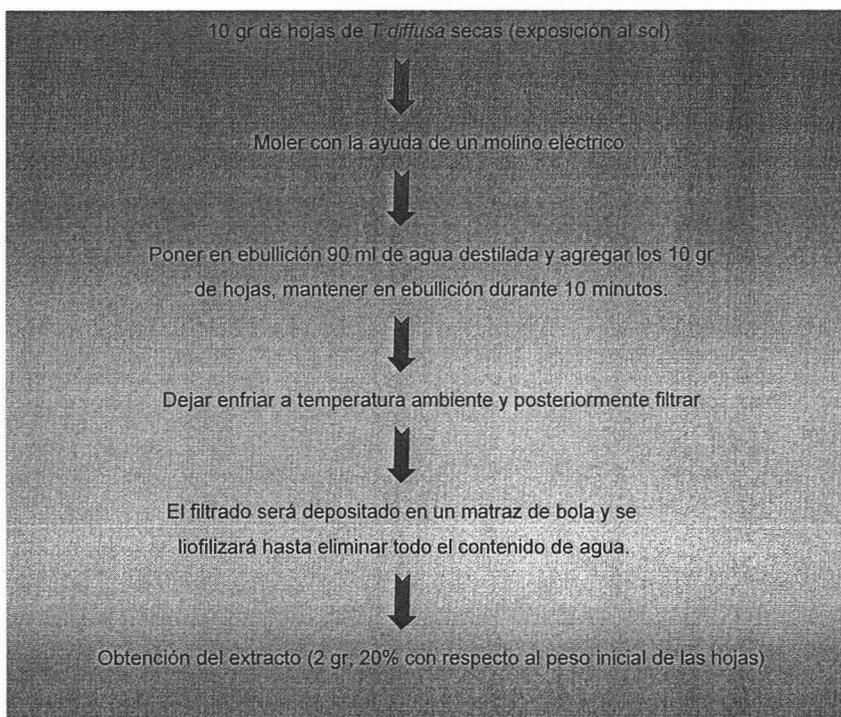
### 8.1 Sujetos experimentales

Para todos los experimentos utilizamos ratas macho, adultas, de la cepa Wistar, con un peso aproximado de 250-300 g al inicio del experimento. Se ocuparon un total de 145 ratas hembra y 171 ratas macho, las cuales se mantuvieron en grupos de ocho individuos por caja (41 cm x 58 cm x 21 cm). Todos los animales tuvieron libre acceso a agua y alimento específico para roedores (Purina).

Debido a que el periodo de sueño en las ratas ocurre durante el día (mientras que la mayoría de sus actividades ocurren en el periodo nocturno), invertimos su ciclo de luz/oscuridad para que el periodo de iluminación normal no influyera en su conducta (Krinke, 2000). Por lo tanto, éstas se mantuvieron en cuartos de bioterio con un ciclo de luz/oscuridad invertido (12 hrs luz/12 hrs oscuridad; la luz se apagaba a las 10:00 horas). Los experimentos se llevaron a cabo durante el período de oscuridad (entre 13:00-15:00) en un cuarto de experimentación iluminado con luz roja.

## 8.2 Fármacos y sustancias utilizadas

El extracto acuoso liofilizado de *T diffusa* fue una donación de la M en C Rosa Estrada Reyes, y fue preparado en el laboratorio de Fitoquímica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. La planta fue recolectada en el estado de Hidalgo, México, y fue identificada por la botánica Eva Aguirre Hernández, quien comparó la planta colectada con un espécimen (No 11486) obtenido del Herbario de Plantas Medicinales del Instituto Mexicano del Seguro Social. El método que se siguió para obtener el extracto acuoso liofilizado de *T diffusa* trató de apegarse lo más posible al método llevado a cabo en medicina tradicional y consistió en lo siguiente:



El extracto acuoso liofilizado se disolvió en solución salina (NaCl 0.9%) más 0.1 ml de tween 80 (Polioxietileno Sorbitan Monooleato, Sigma; Aldrich MO, USA).

El fármaco que se utilizó como control positivo fue el hidrocloreuro de yohimbina (Sigma-RBI, MO, USA) disuelto en agua destilada, mientras que

para el grupo control vehículo se utilizó solución salina (NaCl 0.9%) mas 0.1 ml de tween 80.

La vía de administración para la yohimbina fue intraperitoneal (2 ml/kg), con una latencia de 30 minutos, mientras que tanto para el extracto acuoso de *T diffusa* como para el vehículo la administración fue por vía oral (2 ml/kg), con una latencia de una hora, de acuerdo con los datos de estudios previos (Arletti et al, 1998). El extracto acuoso se administró por vía oral dado que un experimento piloto mostró que al aplicarlo por vía intraperitoneal se producía irritación gástrica y dolor abdominal. La administración por vía oral fue realizada con la ayuda de una cánula fabricada con una aguja dental calibre 18, de acero inoxidable, a la cual se le añadió una punta roma de plata.

### **8.3 Pruebas Conductuales**

**8.3.1 Prueba de Conducta Sexual.** La prueba inició colocando cada macho, de manera individual, en una arena de observación, cilíndrica, hecha de acrílico transparente (65 cm de diámetro por 48 cm de altura). Después de un periodo de cinco minutos de adaptación a la caja de observación, se depositó una hembra receptiva. Para lograr que las hembras intactas muestren receptividad sexual al momento de la prueba, éstas recibieron un tratamiento secuencial con hormonas ováricas, que consistió de una inyección de valerianato de estradiol (4.0 µg/0.1ml, s.c., por rata) seguida, 44 horas después, de una inyección de progesterona (1 mg/0.1ml, s.c., por rata). Los efectos máximos de receptividad se obtienen 4 horas después de la inyección de progesterona, por lo cual se permite este tiempo de latencia para poder iniciar la prueba de conducta sexual (Moralí y Beyer, 1979).

Del patrón conductual que realiza el macho se registraron los siguientes parámetros (de acuerdo con Dewsbury, 1979):

- Número de monta. Número de montas realizadas antes de la eyaculación.
- Número de intromisiones. Número de intromisiones realizadas antes de la eyaculación.
- Latencia de intromisión. Tiempo que transcurre desde que se introduce a la hembra hasta que ocurre la primera inserción peneana.

- Latencia de eyaculación. Tiempo que transcurre desde la primera intromisión hasta que el macho alcanza la eyaculación.
- Intervalo posteyaculatorio. Tiempo que transcurre desde la eyaculación hasta la primera intromisión de la siguiente serie copulatoria.

La prueba se termina: a) después de que ocurre la primera intromisión posteyaculatoria, o cuando no realizan la intromisión después de 15 minutos desde la eyaculación; b) a los 30 minutos desde que se introduce a la hembra, en caso de que no ocurra intromisión, o c) cuando la latencia de eyaculación excede los 30 minutos desde la primera intromisión (Dewsbury, 1979).

Todas las ratas macho fueron expuestas a cuatro sesiones de prueba de conducta sexual, con intervalos de una semana entre cada prueba. Al final de la cuarta prueba las ratas fueron clasificadas de acuerdo con su desempeño sexual en:

1. Machos sexualmente expertos: aquellos que eyaculan en menos de 15 minutos, en al menos dos de las 4 sesiones de prueba.
2. Machos copuladores deficientes: aquellos que requieren de más de 15 minutos después de la primera intromisión para eyacular, o no alcanzan a eyacular en dos de 4 sesiones de prueba.

8.3.2 *Prueba de Sacidad sexual.* Un grupo de machos sexualmente expertos fueron sometidos a una prueba de sacidad sexual. Esta prueba consistió en colocar a cada macho en una arena de observación con una hembra receptiva y permitirles que realicen la cópula por un periodo de cuatro horas con la misma hembra. Veinticuatro horas después, obtuvimos un grupo de machos sexualmente saciados que serán expuestos a nuevas hembras receptivas para probar su actividad sexual precedida por los tratamientos farmacológicos (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

#### 8.4 Diseño experimental

Los animales de cada condición sexual: sexualmente expertos, copuladores deficientes y sexualmente saciados, fueron divididos en grupos independientes que recibieron uno de los tratamientos como se muestra a continuación:

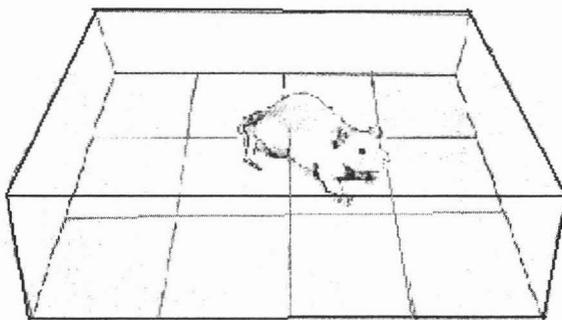
Machos sexualmente expertos	Machos con cópula deficiente	Machos sexualmente saciados
Vehículo n=9	Vehículo n=9	Vehículo n=10
Yohimbina 4 mg/kg n=8	Yohimbina 4 mg/kg n=8	Yohimbina 2 mg/kg n=6
<i>T diffusa</i> 20 mg/kg n=21	<i>T diffusa</i> 20 mg/kg n=18	<i>T diffusa</i> 20 mg/kg n=12
	<i>T diffusa</i> 40 mg/kg n=9	<i>T diffusa</i> 40 mg/kg n=10
		<i>T diffusa</i> 80 mg/kg n=11

La dosis alta de 4 mg/kg de yohimbina para los machos copuladores deficientes y los sexualmente expertos activos fue elegida con base en estudios previos que muestran un efecto de facilitación de la conducta sexual (Smith et al, 1987); sin embargo, debido a que bajo el estado de saciedad sexual el umbral para la acción de la yohimbina así como de otras drogas disminuye, se eligió una dosis de 2 mg/kg para este grupo (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994, 1995b).

En cuanto a la dosis elegida de *T diffusa*, se realizó un estudio piloto para determinar las posibles dosis efectivas que facilitan la conducta sexual. En ratas sexualmente expertas no se aumentó la dosis de *T diffusa* a 40 y 80 mg/kg debido a que 1) no se encontró tendencias a estimular la conducta sexual con la dosis de 20 mg/kg; 2) en comparación con ratas CD (cuya conducta sexual es inconsistente), la dosis de 20 mg/kg es suficiente para provocar efectos positivos sobre la conducta sexual, y; 3) tampoco yohimbina, en la dosis efectiva para promover la facilitación de la conducta sexual de otros modelos animales, produjo efectos sobre la actividad copulatoria de ratas SE.

Después de administrar los tratamientos (Ver sección 8.2), todos los grupos fueron sometidos a una prueba de conducta sexual; la prueba terminó 30 minutos después de la introducción de la hembra registrando los parámetros conductuales antes descritos (ya que es el tiempo suficiente para que una rata eyacule y pueda volver a realizar otra serie copulatoria; además de que este tiempo, para el caso de ratas SS, te permite observar si una rata muestra o no interés por tener actividad copulatoria).

Debido a que los fármacos pueden afectar la conducta sexual de manera inespecífica, como resultado de una alteración de la capacidad motora, es importante estimar los efectos del tratamiento farmacológico sobre la actividad locomotriz (Bitran y Hull, 1987). Por tal motivo se realizó una prueba de actividad locomotriz, en otros grupos de ratas macho, administrando vehículo, yohimbina (4mg/kg) o *Turnera diffusa* (en todas las dosis). La prueba consistió en colocar a cada una de las ratas macho en una caja (39 cm x 49 cm x 19 cm) dividida en 12 cuadros de 6.5 x 4.8 cm, y dejarlas caminar libremente durante un periodo de cinco minutos registrando cuántas veces pasaba de un cuadro a otro.



### **8.5 Análisis Estadístico**

Los datos porcentuales fueron analizados utilizando la prueba  $F$  de Fisher. Las comparaciones estadísticas de los parámetros específicos de conducta sexual (LI, NM, NI, LE e IPE) entre los grupos tratados y su grupo control fueron hechas utilizando la ANOVA para datos no paramétricos Kruskal-Wallis. Si la ANOVA alcanzaba significancia estadística ( $p < 0.05$ ), las comparaciones pareadas fueron hechas con una prueba de Dunn. Las medidas temporales, tales como LI, LE e IPE, se expresaron como promedios  $\pm$  error estándar. Las medidas discretas como NM y NI fueron expresadas como medianas. Para comparar el intervalo posteyaculatorio basal, entre el grupo de ratas sexualmente expertas y el de copuladoras deficientes (puesto que las ratas sexualmente saciadas basales no presentan IPE), se utilizó una  $t$  de Student. Finalmente, para la prueba de actividad locomotriz los datos fueron analizados con una ANOVA de una vía y los datos se expresaron como número de cuentas promedio  $\pm$  error estándar.

## IX. RESULTADOS

En las figuras 1 y 2 se ilustran los parámetros que reflejan los niveles basales de conducta sexual de ratas macho sexualmente expertas (SE), copuladoras deficientes (CD) o sexualmente saciadas (SS). En el porcentaje de animales que copulan (figura 1), el 100% de ratas SE fue capaz de ejecutar intromisiones, alcanzar la eyaculación y reiniciar una segunda serie eyaculatoria. La calidad de la cópula de estas ratas (figura 2) se distinguió por presentar, en sus parámetros de conducta sexual, valores más bajos que los mostrados tanto por las ratas CD como las SS (LI=  $25.22 \pm 10.88$  segundos, NM=  $3.66 \pm 1.22$ , NI=  $10.33 \pm 1.53$ , LE=  $422 \pm 91.48$  segundos, IPE=  $407 \pm 18.77$  segundos). En contraste con lo observado en los machos SE, 24h después de la prueba de saciedad sexual sólo el 40% de las ratas SS alcanzó a eyacular ( $p= 0.011$  versus SE), y su cópula se caracterizó por una tendencia a aumentar el número de montas e intromisiones, sin cambios estadísticamente significativos en las latencias de intromisión y eyaculación en relación con los machos SE (figura 2, paneles A y B). Tal como se esperaba, de este 40% de ratas SS que copularon, ninguna fue capaz de reiniciar una segunda serie copulatoria ( $p=0.001$  versus grupo de ratas SE). Por otra parte, la proporción de ratas CD que alcanzaron a eyacular y a reiniciar la cópula no fue estadísticamente diferente de la de machos SE ( $p>0.2$ , para todos los porcentajes). Sin embargo, la deficiencia en el desempeño sexual de los machos CD, comparada con el de los machos SE, fue manifestada por aumento del número de intromisiones precedentes a la eyaculación ( $H_2= 6.733$ ,  $p= 0.035$ , figura 2 panel B), así como por aumento de la latencia de eyaculación ( $H_2= 7.994$ ,  $p= 0.018$ , panel D). En este grupo de animales no se observaron diferencias en el número de montas ( $H_2= 2.174$ ,  $p= 0.337$ , panel A), la latencia de intromisión ( $H_2= 2.802$ ,  $p= 0.246$ , panel C) y el intervalo posteyaculatorio ( $T_{9,9}= 74$ ,  $p= 0.885$ , panel E).

## PORCENTAJE BASAL DE RATAS SE, CD Y SS QUE COPULAN

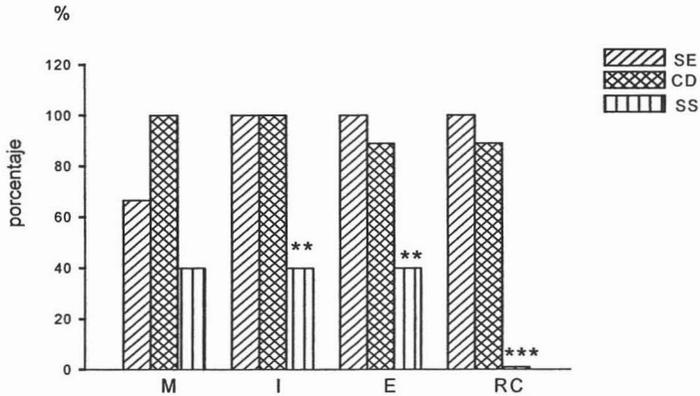


Figura 1. El porcentaje de ratas SS que intromiten y eyaculan es menor respecto a ratas SE. Además, a diferencia de las ratas SE, las SS no reinician la cópula. Prueba *F* de Fisher: \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs SE. M: montan, I: intromiten, E: eyaculan, RC: reinician otra serie copulatoria. SE: sexualmente expertas; CD: copuladores deficientes; SS: sexualmente saciadas

En la gráfica 3 se ilustra el efecto de *Turnera diffusa* y de yohimbina en ratas SE, CD y SS expresado en los porcentajes de ratas que copulan. Debido a que el 100% del grupo basal, tanto de ratas SE (panel A) como de ratas CD (panel B), mostraron conducta copulatoria, resultó imposible observar efectos facilitatorios de los tratamientos farmacológicos en estos dos grupos de ratas. En contraste, en el grupo de ratas SS (panel C), el tratamiento con yohimbina (2 mg/kg) facilitó la conducta sexual, ya que produjo aumento del porcentaje de ratas que ejecutaron montas ( $p = 0.034$ ) e intromisiones ( $p = 0.034$ ), alcanzaron la eyaculación ( $p = 0.034$ ), y que reanudaron la cópula después del periodo refractario ( $p = 0.001$ ). El tratamiento con *Turnera diffusa* en dosis crecientes (20, 40 y 80 mg/kg) produjo un incremento gradual del porcentaje de animales SS que copularon. De hecho, la dosis de 80 mg/kg provocó que el 72.72% de la población de ratas SS alcanzara la eyaculación (tendencia que no alcanzó significancia estadística) y que el 45% de estos animales re-iniciara la cópula después de una primera eyaculación ( $p = 0.035$  versus grupo vehículo).

## CONDUCTA SEXUAL DE RATAS SE, CD Y SS TRATADAS CON VEHICULO

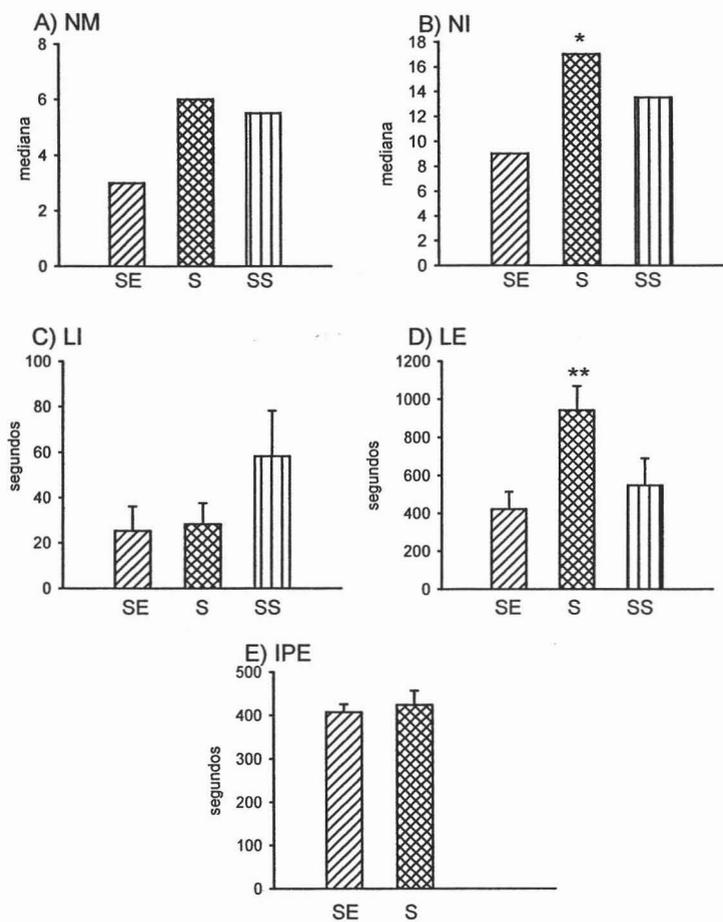


Figura 2. Cambios en los parámetros específicos de la conducta sexual de ratas sexualmente expertas (SE), copuladores deficientes (CD) y sexualmente saciadas (SS) tratadas con vehiculo. NM: número de montas; NI: número de intrusiones; LE: latencia de eyaculación; IPE: intervalo post-eyaculatorio. La prueba *post-hoc* fue Dunn: \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ . Para comparar el IPE se utilizó la prueba *t* de Student: no significativa.

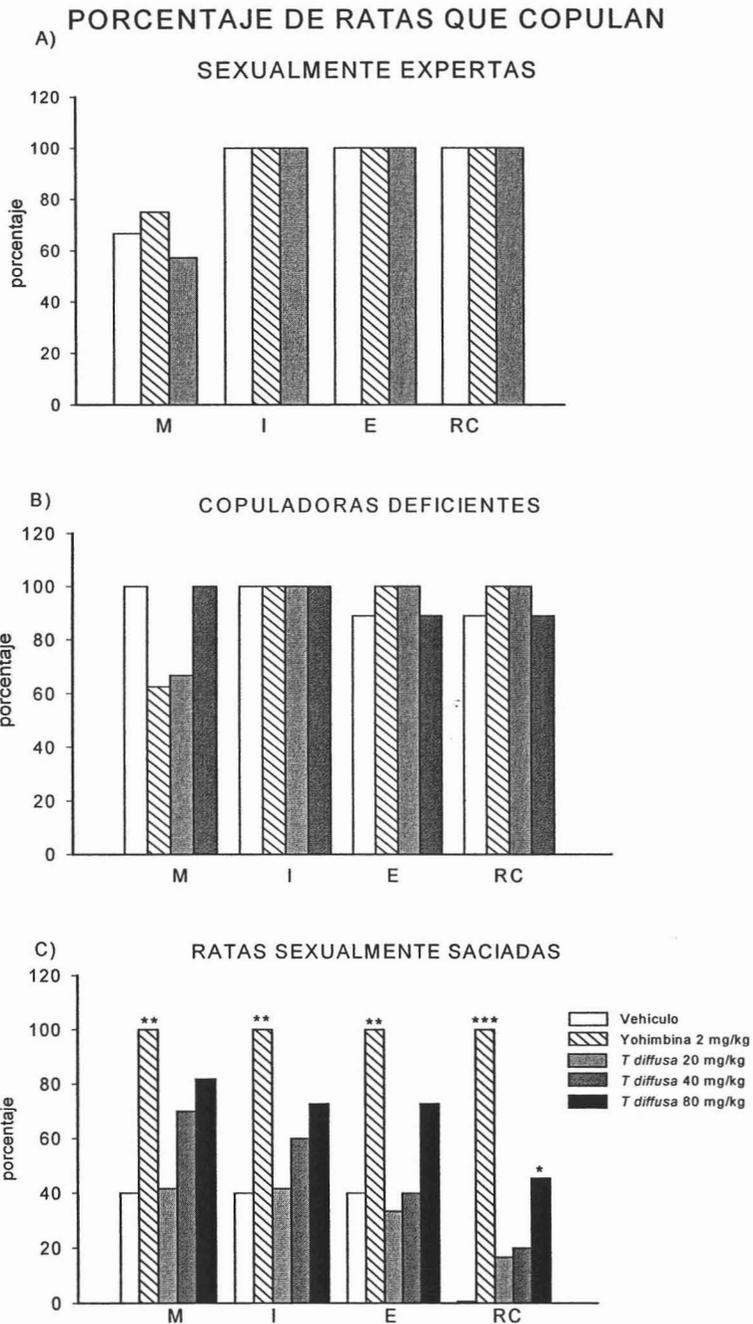


Figura 3. La prueba estadística utilizada para comparar el efecto de los tratamientos vs el grupo control fue F de Fisher: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . M: montan, I: intrómiten, E: eyaculan, RC: reinician otra serie copulatoria.

La figura 4 ilustra el efecto de *Turnera diffusa* o yohimbina sobre los parámetros específicos de la conducta sexual de ratas SE. Ni yohimbina ni *Turnera diffusa* modificaron el número de montas ( $H_2=3.443$ ,  $p=0.179$ , panel A) e intromisiones precedentes a la eyaculación ( $H_2= 1.825$ ,  $p=0.401$ , panel B), la latencia de intromisión ( $H_2= 1.294$ ,  $p= 0.524$ , panel C), la latencia de eyaculación ( $H_2= 1.781$ ,  $p= 0.410$ , panel D) ni el intervalo posteyaculatorio ( $H_2= 3.206$ ,  $p= 0.201$ , panel E) en este grupo de animales.

En la figura 5 observamos el efecto de *Turnera diffusa* o yohimbina en las ratas CD. En general, los machos CD ejecutan más intromisiones ( $H_4= 22.874$ ,  $p<0.001$ , panel B) antes de eyacular y tienen una latencia de eyaculación ( $H_4= 4.589$ ,  $p<0.001$ , panel D) de mayor duración, en comparación con los machos SE. El efecto principal de *Turnera diffusa*, a la dosis de 20 mg/kg, fue disminuir tanto el número de montas ( $H_4= 20.062$ ,  $p<0.001$ , panel A) como la latencia de eyaculación, estableciendo estos parámetros de la conducta sexual al nivel de los machos SE. El efecto facilitador de *Turnera diffusa* en los machos CD no se observó en el número de intromisiones, la latencia de intromisión ( $H_4= 4.589$ ,  $p= 0.332$ , panel C) ni el intervalo posteyaculatorio ( $H_4= 11.676$ ,  $p= 0.020$ , panel E). *T diffusa* a la dosis de 40 mg/kg provocó una tendencia no significativa a aumentar el número de montas, latencia de eyaculación e intervalo posteyaculatorio. Yohimbina disminuyó tanto el número de montas e intromisiones, como la latencia de eyaculación de los machos CD, y tal respuesta copulatoria fue semejante a la observada en los machos SE. A su vez, yohimbina redujo el intervalo post-eyaculatorio en los machos CD en comparación con aquellos tratados con vehículo ( $T_{8,8}= 86.5$ ,  $p= 0.05$ , panel E).

En la figura 6 se ilustra el efecto de *Turnera diffusa* o yohimbina sobre los parámetros específicos de la conducta sexual de ratas SS. La saciedad sexual produjo un ligero incremento del número de montas e intromisiones con respecto a ratas SE, que no alcanzó a ser estadísticamente significativo. *Turnera diffusa*, a 20 mg/kg, y yohimbina produjeron una disminución del número de intromisiones ( $H_4= 11.64$ ,  $p= 0.021$ , panel B) que fue estadísticamente diferente del grupo de machos SS tratados con vehículo. De

hecho, las ratas tratadas con yohimbina ejecutaron menos intromisiones que las ratas SE.

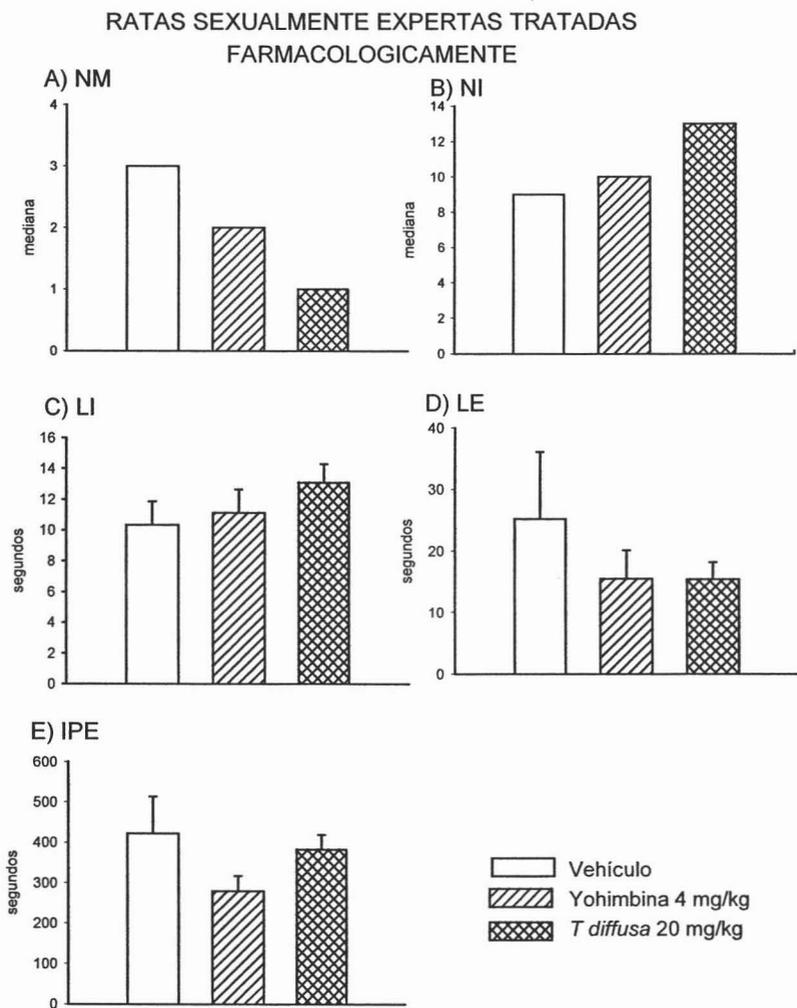


Figura 4. Efecto de yohimbina o *T diffusa* sobre la conducta sexual de ratas sexualmente expertas. Prueba estadística Kruskal-Wallis: No significativa. NM: número de montas, NI: número de intromisiones, LI: latencia de intromisión, LE: latencia de eyaculación, IPE: intervalo posteyaculatorio.

Ninguna de las dosis de *T diffusa* produjo disminución del número de montas ( $H_4= 3.487$ ,  $p= 0.480$ , panel A) y de la latencia de eyaculación ( $H_5= 4.84$ ,  $p= 0.436$ , panel D). Por su parte, yohimbina produjo una tendencia a reducir la latencia de eyaculación de las ratas SS ( $T_{4,6}= 31$ ,  $p= 0.067$ , versus ratas SS vehículo). *Turnera diffusa* a la dosis de 40 mg/kg aumentó tanto la latencia de intromisión ( $H_5= 12.603$ ,  $p= 0.027$ , panel C) como el intervalo posteyaculatorio ( $H_4= 13.696$ ,  $p<0.008$ , panel E) en comparación con las ratas SE. El análisis estadístico del intervalo post-eyaculatorio se realizó tomando en cuenta, naturalmente, sólo a los animales que fueron capaces de reiniciar una segunda serie copulatoria. Aunque tanto *Turnera diffusa* como yohimbina provocaron que el intervalo post-eyaculatorio de estos grupos fuera más prolongado que el de los machos SE, el efecto facilitatorio se observa en el aumento del número de animales SS que re-iniciaron la cópula (45 y 100%, respectivamente),

Por último, ninguno de los tratamientos –yohimbina, o las diferentes dosis de *Turnera diffusa*- modificó la actividad ambulatoria de los animales en comparación con el grupo de ratas tratadas con vehículo ( $F_{4, 39} =2.522$ ,  $p=0.058$ , tabla 11.1), además de que no se observó alteraciones en su coordinación motriz.

Tabla 11.1 Efecto de yohimbina o *T diffusa* en la actividad ambulatoria de ratas sexualmente intactas.

Tratamientos	Número de cuentas promedio	Error estándar
Control	46.11	4.51
Yohimbina 4mg/kg	46.85	3.46
<i>T diffusa</i> 20 mg	57.5	4.84
<i>T diffusa</i> 40 mg	44.0	4.22
<i>T diffusa</i> 80 mg	37.87	4.84
Anova de una vía	No significativa: $F_{4,39}=2.52$ , $p=0.058$	

## RATAS COPULADORAS DEFICIENTES

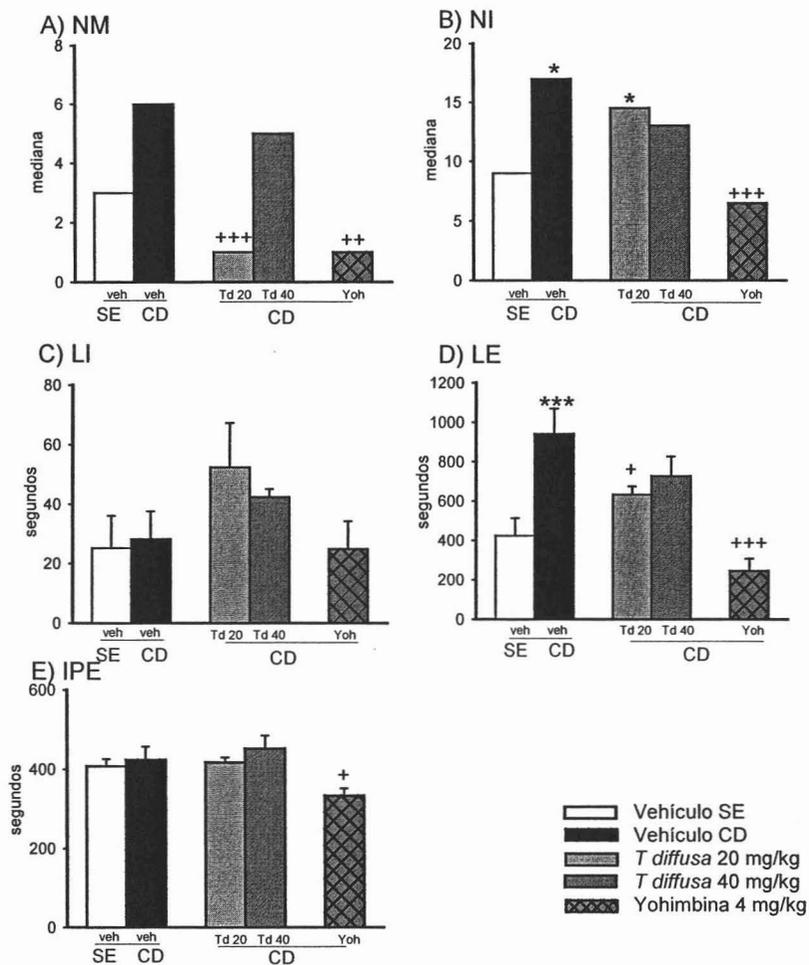


Figura 5. *T diffusa* provocó una disminución del número de montas y de la latencia de eyacuación en ratas CD comparadas con su grupo basal. Prueba Kruskal Wallis, si la prueba resultaba significativa se utilizó una prueba de Dunn (+, CD experimentales vs su grupo control: + $p$ <0.05; ++ $p$ <0.01; +++ $p$ <0.001; \*, para comparar los CD vs SA: \* $p$ <0.05; \*\*\* $p$ <0.001).

## RATAS SEXUALMENTE SACIADAS

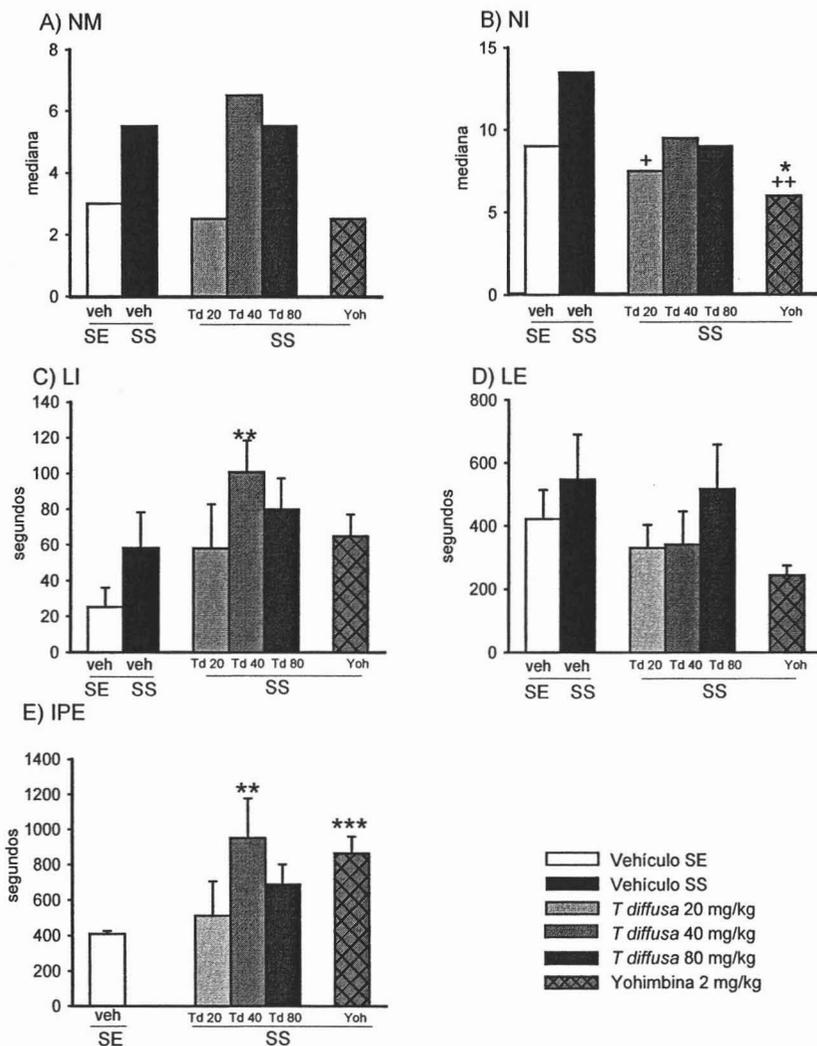


Figura 6. Efecto de la yohimbina o *T diffusa* sobre la conducta sexual de ratas sexualmente saciadas. Prueba Kruskal Wallis, si la prueba resultaba significativa se utilizó una prueba de Dunn (+, SS vehículo vs SS experimentales,  $+p < 0.05$ ,  $++p < 0.01$ ; \*, para comparar SE vs los SS,  $*p < 0.05$ ;  $**p < 0.01$ ;  $***p < 0.001$ ). SE: sexualmente expertos, SS: sexualmente saciados, veh: vehículo, Td: *T diffusa*, Yoh: yohimbina.

## X. DISCUSIÓN

Debido a que existen limitadas posibilidades para estudiar la conducta sexual directamente en humanos, en este trabajo utilizamos animales de laboratorio para poder cumplir con los objetivos. En la rata, así como en animales de otras especies, la conducta sexual sigue una pauta fija y estereotipada que se repite en todos los individuos de una especie y de un episodio sexual a otro, lo que facilita su caracterización (Agmo, 1999; Pfaus, 1996). La conducta sexual tiene, además, dos mecanismos o procesos que permiten su expresión: el motivacional o apetitivo -procesos cuya función es poner en contacto sexual a un animal con otro (Agmo, 1999), y el de ejecución, caracterizado por la presencia de reflejos genitales básicos que desencadenan ciertas conductas consumatorias, en el caso del macho, la erección peneana que conduce a la intromisión, los ajustes posturales durante el encuentro sexual, y cuando se alcanza el umbral, a la emisión del semen (Larsson, 1979). Además se ha descrito que existen parámetros que pueden reflejar cambios ocurridos en alguno de los mecanismos de la conducta sexual. Hasta ahora se ha considerado que la disminución en la latencia de intromisión, intervalo posteyaculatorio, así como el aumento en la proporción de animales que copulan, reflejan la facilitación del componente motivacional. A su vez, la reducción en el número de montas e intromisiones antes de la eyaculación, así como una disminución en la latencia de eyaculación denotan la facilitación del componente de ejecución (Bitran y Hull, 1987; Everitt, 1990, Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994).

Como pudimos observar en nuestros experimentos, el 100% de las ratas SE intromiten, eyaculan y reinician una segunda serie eyaculatoria, a diferencia de los porcentajes obtenidos en ratas CD y SS. Un detalle importante a considerar es el hecho de que no todas las ratas SE realizan montas. Lo anterior no se debe a que algunas ratas SE pierdan la capacidad de realizar esta conducta, sino a que, durante las sesiones previas de conducta sexual, obtienen mayor experiencia para lograr intromisiones en vez de montas. Como se esperaba, las ratas CD y SS mostraron diferencias en su desempeño sexual respecto a las ratas SE. Por su parte, las ratas CD tienen un déficit en el

componente de ejecución de la conducta sexual, ya que mostraron mayor número de intromisiones así como una latencia de eyaculación prolongada (Bitran y Hull, 1987, Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). Debido a lo anterior, este grupo se utilizó como una herramienta para evaluar el efecto de los tratamientos sobre el componente de ejecución de la conducta sexual. Por otro lado, trabajos previos indican que la ejecución repetida de la conducta copulatoria reduce el valor de recompensa que representa la hembra y/o la ejecución de los reflejos copulatorios. Es por ello que, se piensa que la inhibición de la conducta sexual en ratas SS se debe a una disminución del componente motivacional (Agmo, 1999; Rodríguez-Manzo, 1999a,b; Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994, 1995a). Por nuestra parte, observamos que un porcentaje reducido de ratas SS copularon (40%), además de que ninguna rata SS fue capaz de reiniciar una segunda serie copulatoria. Por esta razón, utilizamos el modelo de saciedad sexual para evaluar los posibles cambios en el componente de motivación producidos por la administración del extracto acuoso de *Turnera diffusa*.

En las ratas SE tratadas farmacológicamente, pudimos observar que ni *Turnera diffusa*, en sus diferentes dosis, ni yohimbina, modificaron la calidad de cópula de los machos. A su vez, la cantidad de animales copuladores tampoco se modificó ya que el 100% de ellos ejecutaron intromisiones, alcanzaron la eyaculación y re-iniciaron la cópula. Debido a que no es posible mejorar la cópula eficiente que muestran las ratas SE, este grupo no funcionó como un modelo adecuado para evaluar efectos facilitadores del extracto de *T diffusa*. Por su parte, aunque la dosis elegida de yohimbina ha sido reportada por otros autores como una dosis efectiva para promover facilitación de la conducta sexual en ratas consideradas sexualmente inactivas debido a una variedad de situaciones (no copuladoras, castradas, niveles bajos de testosterona, etc.); así como en copuladoras deficientes (Smith et al., 1987), éste fármaco también resultó inefectivo para promover cambios en ratas SE; es decir, en aquellas que muestran un desempeño sexual eficiente. Por lo tanto, es probable que la no-facilitación de la conducta sexual por *Turnera diffusa* o por yohimbina, se deba a que los machos SE ya muestran niveles eficientes de conducta copulatoria.

Como se mencionó en párrafos anteriores, el grupo de ratas CD mostró deficiencias en su desempeño sexual, motivo por el cual, este fenómeno nos permitió evaluar la posible propiedad estimulante de *Turnera diffusa* sobre la conducta sexual. Así tanto *T diffusa*, a 20 mg/kg, como yohimbina, a 4 mg/kg, produjeron una tendencia no significativa a aumentar el porcentaje de animales copuladores. Lo anterior se debe a que, de manera natural, el porcentaje de ratas CD que alcanzaron la eyaculación y reiniciaron la cópula no es marcadamente bajo. Por otro lado, *Turnera diffusa* a 20 mg/kg, así como yohimbina, fueron eficaces para facilitar el componente de ejecución en estos machos, ya que promovieron la disminución del número de montas así como de la latencia de eyaculación. Aún cuando el extracto acuoso no modificó el NI, LI e IPE, logró que la calidad de cópula de las ratas CD fuera parecida a la de las ratas SE. En cuanto a la dosis de 40 mg/kg de *T diffusa*, ésta resultó infectiva, ya que no modificó de manera significativa los parámetros de la conducta sexual de ratas CD. Datos recientes de nuestro laboratorio indican que si se administra la dosis de 10 mg/kg en ratas CD, existe una tendencia a disminuir la LE y a que el 100% alcancen a eyacular, por lo que es probable que *T diffusa* tenga efectos bifásicos, ya que a la dosis de 40 mg/kg comienza a perder efectos específicos sobre el grupo de ratas CD. No se podría proponer que a partir de esta dosis hay efectos inespecíficos puesto que la prueba de actividad locomotriz mostró que *T diffusa* no produce alteraciones en la ambulación de los animales.

El paradigma de saciedad sexual utilizado en este trabajo produjo en los machos copuladores un estado de inhibición prolongada de la conducta sexual consecuente a la eyaculación repetida. Veinticuatro horas después de que las ratas copularon libremente, la inhibición de la cópula se expresó de dos maneras: el 60% de la población fue incapaz de ejecutar la conducta copulatoria, en tanto que el 40% de la población pudo ejecutar montas e intromisiones y alcanzar una sola eyaculación. Como se esperaba, ninguna rata pudo iniciar una segunda serie copulatoria, respuesta característica del estado de saciedad sexual (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). Nuestros resultados están de acuerdo con los de la literatura, ya que ésta reporta que 2/3 de la población de machos SS son incapaces de mostrar

conducta copulatoria, y sólo 1/3 de la población realiza una serie copulatoria de la cual ya no se recuperan (Rodríguez-Manzo y Fernández-Guasti, 1994). De forma interesante, *Turnera diffusa* a 40 mg/kg produjo una tendencia a aumentar el porcentaje de animales que montan (70%), intromiten (60%) y reinician (20%) una segunda serie copulatoria. Este efecto alcanzó significancia estadística a 80 mg/kg, dosis a la cual el 45.45% de ratas SS pudo reiniciar una segunda serie eyaculatoria. Este resultado indica que *T diffusa* es capaz de incrementar el porcentaje de ratas copuladoras, por lo que podemos pensar que está modificando el componente motivacional de la conducta sexual en un estado de inhibición producido por la eyaculación repetida, y que tal efecto no se produce como consecuencia de una estimulación motriz general. Por lo tanto, de acuerdo con estos resultados, *Turnera diffusa* facilita la expresión de la conducta copulatoria en ratas sexualmente saciadas, aunque tales efectos son menos pronunciados que los de yohimbina.

En cuanto al desempeño sexual de las ratas SS tratadas con *T diffusa*, este extracto no facilitó de manera significativa el componente de ejecución de la conducta sexual; sin embargo, es importante tomar en cuenta que este grupo de machos muestra un fuerte deterioro transitorio de la conducta sexual (puesto que solamente un reducido porcentaje de ratas SS es capaz de realizar una serie copulatoria, 24 horas después de la prueba de saciedad sexual) por lo que la importancia del efecto de *T diffusa* radica en lograr que los machos SS presenten conducta copulatoria.

En este estudio decidimos utilizar yohimbina, como control positivo, debido a que este fármaco ha resultado eficiente para facilitar la conducta sexual sobre estados de inhibición sexual (Smith et al., 1987). Sin embargo, resultó difícil comparar el efecto de *Turnera diffusa* con el que produjo yohimbina debido a una gran variedad de diferencias que existen entre ambos. Como pudimos confirmar en nuestros experimentos, este fármaco modifica principalmente el componente motivacional de la conducta sexual, ya que aumenta la proporción de machos SS que logra copular, y disminuye el intervalo posteyaculatorio en ratas CD. *Turnera diffusa* produjo efectos similares sólo en el grupo de animales SS, ya que en los machos CD la facilitación de la conducta sexual se estableció sólo en el componente de

ejecución. Por otro lado, en los machos SS, para lograr revertir la inhibición de la conducta sexual, estas ratas requieren de dosis mayores de *T diffusa* (hiposensibilidad), en contraste con la hipersensibilidad que muestran al tratamiento con yohimbina. En este sentido, las diferencias se pueden deber a varios factores, entre ellos, a que los mecanismos de acción, a través del cual actúan yohimbina y *T diffusa*, pueden ser diferentes. Con respecto a *Turnera diffusa*, a la fecha, existen algunas evidencias que indican que ésta produce efectos relajantes en la musculatura lisa del cuerpo cavernoso, lo cual conduciría a la erección del pene; sin embargo, se desconoce a través de que mecanismo se está provocando esa relajación (Hnatszyn et al, 2003). También, es importante mencionar que, la vía de administración es diferente, ya que yohimbina fue administrada por vía intraperitoneal (lo que impide el metabolismo de primer paso que se lleva a cabo en el hígado en el caso de que fuera por vía oral), en tanto que *T diffusa* fue administrada por vía intragástrica. En un estudio piloto, en el que administramos *T diffusa* por vía intraperitoneal, encontramos que aunque producía un efecto facilitador sobre la conducta sexual de machos SS, éstos mostraban signos de dolor abdominal reflejado en estiramientos corporales. Este efecto deletéreo impidió administrar el extracto por la vía intraperitoneal. Finalmente, otra de las diferencias entre yohimbina y *T diffusa* consiste en que yohimbina es un compuesto puro, con un mecanismo de acción definido, ya que actúa vía los autorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, que median la liberación de noradrenalina (Smith et al., 1987), mientras que el extracto acuoso de *T diffusa* contiene una gran cantidad de compuestos, los cuales podrían tener, cada uno, diferentes mecanismos de acción. Hasta ahora, se ha reportado que *T diffusa* contiene aceites esenciales, de los cuales se piensa que  $\delta$ -cadineno y 1,8- cineol podrían ser algunos de los compuestos que tienen que ver con las propiedades estimulantes de la conducta sexual (Alcaraz-Meléndez et al, 2004) debido a su participación en el metabolismo de la testosterona. Por otra parte, con respecto a los demás compuestos de *T diffusa*, como triacotano, beta-sitosterol, triacosanona, acetovainillina, hexacosanosol-1, 5-hydroxy-7,3',4'-trimethoxy-flavona, etc., (Duke, 1985 y Alcaraz, 1999) no se les ha descrito actividad afrodisíaca.

Por último, debido a que el extracto acuoso de *T diffusa* facilitó la expresión de la conducta sexual en modelos animales de conducta sexual deficiente y de conducta sexual inhibida, estos resultados dan un soporte a la reputación tradicional que tiene *T diffusa* como afrodisíaco. Sin embargo, es necesario continuar realizando experimentos que nos permitan descubrir qué sistemas de neurotransmisión está afectando el extracto de *T diffusa*. Además, se requiere seguir experimentando en otros modelos animales de conducta sexual, y realizar estudios toxicológicos, ya que esto permitiría que en un futuro se hicieran trabajos experimentales en poblaciones humanas con alguna disfunción sexual específica para poder validar el uso de esta planta.

## XI. CONCLUSIONES

1. El extracto acuoso de *Turnera diffusa* facilita la conducta sexual masculina de ratas que muestran deficiencias en su desempeño sexual (CD y SS), logrando que la calidad de la cópula sea parecida al de ratas SE.
2. El extracto de *T diffusa* produce efectos positivos ya sea en el componente motivacional o en el de ejecución, dependiendo de la dosis administrada.
3. Debido a que el extracto acuoso de *Turnera diffusa* provocó un aumento del deseo sexual y mejoró su ejecución, se puede considerar que este compuesto tiene propiedades afrodisíacas.
4. Por lo tanto, ya que el extracto de *T diffusa* pudiera ser útil cuando hay deficiencias en la expresión de la cópula, pero no parece ser capaz de mejorar un desempeño sexual adecuado, es necesario seguir experimentando en otros modelos animales de conducta sexual para poder validar el uso de esta planta como afrodisíaco dentro de la población humana.

## APÉNDICE A

Aceites esenciales extraídos de plantas silvestres de damiana (Alcaraz-Meléndez et al, 2004).

- $\alpha$ -pineno
- $\beta$ -pineno
- Limoneno
- 1,8-cineolo
- $\alpha$ -cubebeno
- (+)-3-careno
- coaeno
- linalool D
- $\beta$ -cubebeno
- pinocarvona
- aristoleno
- (+)-norinona
- $\beta$ -elemeno
- cariofileno
- aloaromadendreno
- mirtenal
- $\delta$ -cadineno
- $\gamma$ -amorfenol
- verbenona
- $\beta$ -germacreno
- $\gamma$ -cadineno
- mirtenol
- oxido cariofileno
- globulol
- (-)espatulenol

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Agmo, A. 1999. Sexual motivation –an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. *Behavioural Brain Research* 105:129-150.
- Agmo, A y Ellingsen, E. 2003. Relevance of non-human animal studies to the understanding of human sexuality. *Scandinavian Journal of Psychology*. 44:293-301.
- Alarcón-Aguilar F. J., R, Román-Ramos; S, Pérez-Gutiérrez; A, Aguilar-Contreras y J.L, Flores-Sáenz. 1998. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *Journal of ethnopharmacology*. June 61(2): 101-109.
- Alcaraz-Meléndez, L. 1999. Estudio de las condiciones para la micropropagación de damiana (*Turnera diffusa*). Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. UNAM. 98 pp.
- Alcaraz-Meléndez L, Delgado-Rodríguez J, Real-Cosío S. 2004. Analysis of essential oils from wild and micropropagated plants of damiana (*Turnera diffusa*). *Fitoterapia* 75:696-701.
- Ahlenius S y Larsson K. 1998. Evidence for an involvement of 5-HT1B receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacology* 137(4): 374-82.
- Andersen, T. y Fogh, J. 2001. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. June 14(3): 243-250.
- Ang, H; Ikeda, S y Gan, E. 2001. Evaluation of the potency activity of aphrodisiac in *Eurycoma longifolia* Jack. *Phytotherapy Research*. August 15 (5): 435-436.
- Arias, H y Costas, F. 1976. Plantas medicinales. Biblioteca Práctica México. pp 44-45.
- Aletti, R; Benelli, A; Cavazzuti, E; Scarpetta, G y Bertonilli, A.1999. Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfaffia paniculata* extracts on the sexual behaviour of male rats. *Psychopharmacology* 143: 15-19.
- Band LC y Hull EM. 1990. Morphine and dynorphin(1-13) microinjected into the medial preoptic area and nucleus accumbens: effects on sexual behavior in male rats. *Brain Research* 524(1):77-84.

- Benelli A, Frigeri C, Bertolini A y Genedani S. 2004. Influence of mirtazapine on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology* 171(3): 250-8.
- Bitran, D y Hull E.M. 1987. Pharmacological Analysis of Male Rat Sexual Behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 11: 365-389.
- Bobes G ,J y Dexeus, S; De Bes, T y Raola, J. 2000. Psicofármacos y Función Sexual. Madrid. Ediciones Díaz de Santos. pp 4-18.
- Brotto LA y Gorzalka BB. 2000. Melatonin enhances sexual behavior in the male rat. *Physiol Behavior* 68(4):483-6.
- Carro, M; Cervantes, E; Cervantes, M y Rodríguez-Manzo, G. 2004. Aphrodisiac properties of *Montanoa tomentosa* aqueous crude extract in male rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 78:129-134.
- Clark JT y Smith ER. 1990. Clonidine suppresses copulatory behavior and erectile reflexes in male rats: lack of effect of naloxone pretreatment. *Neuroendocrinology* 51(3):357-364.
- Cohen E, Keshet G, Shavit Y, Weinstock M. 1996. Prenatal naltrexone facilitates male sexual behavior in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 54(1):183-8
- Cox, P.A. y Balick, J. 1994. The ethnobotanical approach to drug discovery. *Scientific American*. June 60-65.
- Dhawan, J; Kumar, S y Sharma, A. 2003. Aphrodisiac activity of methanol extract of leaves of *Passiflora incarnata* Linn. in mice. *Phytotherapy Research*. April 17(4): 401-403
- Dewsbury, D.1979. Description of Sexual Behaviour in Research on Hormone-Behaviour Interactions. En: Beyer C. *Endocrine Control of Sexual Behaviour*. Raven Press. USA, pp 3-22.
- Díaz J, L. 1976. Usos de las plantas medicinales de México. *Monografías Científicas II*. Instituto Mexicano para el estudio de las plantas medicinales A.C. México, pp 123.
- Domínguez X. e Hinojosa M. 1976. Mexican medicinal plants. XXVIII. Isolation of 5-hydroxy-7,3',4'-trimethoxy-flavone from *Turnera diffusa*. *Planta Medica* 30:68-71.
- Duke, J. 1985. *Handbook of medicinal herbs*. CRC Press. New York, pp 492 y 577

- Everitt, B. 1990. Sexual motivation: a neural and behavioural analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Summer. 14(2):217-232.
- Farnsworth, N.R. 1993. Ethnopharmacology and future drug development: the North American experience. *Journal of Ethnopharmacology*. 38:145-152.
- Fazio L y Brock G. 2004. Erectile dysfunction: management update. *JAMC* 170(9): 1429-37.
- Fernández-Guasti A, Escalante A, Ahlenius S, Hillegaard V y Larsson K.1992. Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub> receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behavior. *European Journal of Pharmacology*. 210: 121-129
- Fernández-Guasti, A y Rodríguez-Manzo, G. 2003. Pharmacological and physiological aspects of sexual exhaustion in male rats. *Scandinavian Journal of Psychology*. 44(3): 257-263.
- Fernández-Guasti, A y Rodríguez-Manzo, G. 2003. ¿Tomar o no fármacos relacionados con la actividad sexual?. *Avance y Perspectiva*. CINVESTAV. Octubre-diciembre 22:227-233.
- Gulia KK, Kumar VM y Mallick HN. 2002. Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 72(4):817-23.
- Hernández T, Canales M, Avila J, Durán A, Caballero J, Romo de Vívar A, Lira R. 2003. Ethnobotany and antibacterial activity of some plants used in traditional medicine of Zapotitlán de las Salinas, Puebla (México). *Journal of Ethnopharmacology*. 88:181-188.
- Heruti R, Shochat T, Tekes-Manova D, Ashkenazi I, y Justo D. 2005 Association between Erectile Dysfunction and sleep disorders measured by self-assessment questionnaires in adult men. *J Sex Med* 2:543-550.
- Hnatyszyn O, Moscatelli V, García J, Rondina R, Costa M, Arranz C, Balaszczuk A, Ferraro G y Coussio J D. 2003. Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the *corpus cavernosum* of Guinea pig. *Phytomedicine* 10:669-674
- Huxtable, R.J. 1992. The pharmacology of extinction. *Journal of Ethnopharmacology*. 37(1):1-11.

Instituto.Virtual.de.Urología. Fecha de publicación: 19/04/02.

[http://www.urovirtual.net/paciente/noticias/dis\\_erectil/noticias02.asp](http://www.urovirtual.net/paciente/noticias/dis_erectil/noticias02.asp)

- Katzung, B. 1991. Farmacología Básica. Editorial El Manual Moderno. 4ª ed. México, pp 58.
- Krinke, G. 2000. The laboratory rat. Editorial Academic Press. London UK, pp 47.
- Lara F y Márquez C. 1996. Plantas medicinales de México. Composición, usos y actividad biológica. Universidad Nacional Autónoma de México. México, pp 47.
- Larsson, K. 1979. Features of the Neuroendocrine Regulation of Masculine Sexual Behavior. En: Beyer C. Endocrine Control of Sexual Behavior. Raven Press. USA, pp 77-145.
- Lifchitz, A. 1968. Plantas medicinales uso universal. 4ª ed. Guía Práctica de Botánica Medicinal. Edit. Kier. Argentina, pp 88.
- Lipshultz, Larry I y Kim, Edward D. 1999. Treatment of Erectile Dysfunction in Men With Diabetes. JAMA. Feb. 281:465-466. <http://jama.ama-assn.org/>
- López H y Ettenberg A. 2002. Exposure to female rats produces differences in c-fos induction between sexually-naïve and experienced male rats. Brain Research 947: 57-66.
- López Sáez, J.A.2000. Botánica mágica y misteriosa. Ediciones Mundi-Prensa. España. pp 231-235.
- Lorrain D, Riolo J, Matuszewich L y Hull E. 1999. Lateral hypothalamic serotonin inhibits nucleus accumbens dopamine: implications for sexual satiety. The Journal of Neuroscience 19(17):7648-7652.
- Martínez, M. 1993. Las plantas medicinales de México 6ª.ed. Botas México. pp 120, 398, 442.
- Matuszewich L, Lorrain DS, Trujillo R, Domínguez J, Putnam SK y Hull EM. 1999. Partial antagonism of 8-OH-DPAT'S effects on male rat sexual behavior with a D2 but not a 5-HT1A, antagonist. Brain Research 820(1-2): 55-62.
- Melman A y Hirsch M. 2003. Erectile Dysfunction. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Publication December No. 04-3923. <http://kidney.niddk.nih.gov/spanish/pubs/impotence/>

- Mennickent S, Zurita L, Vega M, Villegas G. 2005. Características del uso de Sildenafil en una muestra de pacientes a nivel de farmacias comunitarias de Concepción, Chile. *Rev Med Chile* 133: 667-673.
- Moralí, G y Beyer, C. 1979. Neuroendocrine Control of Mammalian Estrous Behavior. En: Beyer C. *Endocrine Control of Sexual Behaviour*. Raven Press. USA, pp 36-51.
- Onuaguluchi, G y Nwafor, P. 1999. Pharmacological basis for the use of the antivenom water soluble extract of *Diodia scandens* as a laxative, oxytocic agent and a possible aphrodisiac in traditional medicine practice in Eastern Nigeria. *Phytotherapy Research*. September 13(6): 459-463.
- Paredes RG. 2003. Medial preoptic area/anterior hypothalamus and sexual motivation. *Scandinavian Journal of Psychology*. 44(3): 203-12.
- Pfaus, J.G y Phillips AG. 1989. Differential effects of dopamine receptor antagonists on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology* 98(3): 363-8
- Pfaus, J.G y Phillips AG. 1991. Role of dopamine in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in the male rat. *Behav Neurosci* 105(5):727-43.
- Pfaus, J. 1996. Homologies of Animal and Human Sexual Behaviors. *Hormones and Behavior*. 30:187-200.
- Piacente S, Camargo E, Zampelli A, Gracioso J, Souza A, Pizza C, y Villegas W. 2002. Flavonoids and arbutin from *Turnera diffusa*. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*. 57c:983-985.
- Ponce, G. 1986. Estudio químico-biológico de extractos vegetales que alteran el proceso reproductivo. Tesis de Maestría. Facultad de Química. UNAM. DF, pp 1.
- Rampin O, Jerome N, Suaudeau C. 2003. Proerectile effects of apomorphine in mice. *Life Sci* 72(21):2329-36.
- Retana-Márquez S, Salazar ED, Velázquez-Moctezuma J. 1993. Muscrinic and nicotinic influences on masculine sexual behavior in rats: effects of oxotremorine, scopolamine, and nicotine. *Pharmacol Biochem Behav* 44(4): 913-7.

**ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA**

- Rodríguez-Manzo, G y Fernández-Guasti, A. 1994. Reversal of sexual exhaustion by serotonergic and noradrenergic agents. *Behavioural Brain Research* 62:127-134.
- Rodríguez-Manzo, G y Fernández-Guasti, A. 1995a. Opioid antagonists and the sexual satiation phenomenon. *Psychopharmacology* 122:131-136
- Rodríguez-Manzo, G y Fernández-Guasti, A. 1995b. Participation of the Central Noradrenergic System in the Reestablishment of Copulatory Behavior of Sexually Exhausted Rats by Yohimbine, Naloxone, and 8-OH-DPAT. *Brain Research Bulletin*. 48(4):399-404.
- Rodríguez-Manzo, G. 1999a. Blockade of the establishment of the sexual inhibition resulting from sexual exhaustion by the Coolidge effect. *Behavioural Brain Research*. 100: 245-254.
- Rodríguez-Manzo, G. 1999b. Yohimbine interacts with the dopaminergic system to reverse sexual satiation: further evidence for a role of sexual motivation in sexual exhaustion. *European Journal of Pharmacology*. 372:1-8.
- Ramírez, J. 1903. Lectura de Turno. La Damiana *Turnera diffusa*-afrodisiaca. *Anales del Instituto Médico Nacional*. (México). 5:238-243.
- Ramírez, J. 1904. La Damiana *Turnera diffusa*-afrodisiaca. En Ramírez, J. *Estudios de Historia Natural*. Imprenta de la Secretaría de Fomento México pp 174-182.
- Rosen R, Broderick G, Shabsigh R, Swindle R, Lockhart D y Cameron A. 2005. Sensitivity of the psychological and interpersonal relationship scales to oral therapies for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2:461-468.
- Sepúlveda, B.J. y Parra, H.H. 1977. Algunas consideraciones sobre la damiana. (*Turnera diffusa* Willd) *Ciencia Forestal*. 2 (7):59-61.
- Shimura, T, Yamamoto, T y Shimokochi, M. 1994. The medial preoptic area is involved in both sexual arousal and performance in male rats: re-evaluation of neuron activity in freely moving animals. *Brain Research*. Mar 21; 640(1-2):215-222.
- Smith E, S; L, Lee R; L, Schnur S; M, Davidson J. 1987. Alpha –Adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: 1 Mating Behavior. *Physiology & Behavior* 41: 7-14.

- Stahl, S. M. 2000. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press. USA pp 539-548.
- Thomson, W.1980. *Guía práctica ilustrada de las plantas medicinales*. Edit. Blume España pp 106 y 170.
- Vega J, Larsson K, Eriksson E. 1998. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sexual motivation in male rats. *Pharmacol Biochem Behavior* 60(2):527-32.
- Vines, R.1960. *Trees, Shrubs and Woody vines of the southwest*. University of Texas Press. Austin. USA. pp 764-765.
- Wiggins, I. 1980. *Flora of Baja California*. Stanford University Press. USA. pp 817-818.
- [www.linneo.net/plut/T/turnera\\_diffusa/turnera\\_diffusa.htm](http://www.linneo.net/plut/T/turnera_diffusa/turnera_diffusa.htm)
- Yasuhara F, Kempinas WG y Pereira OC. 2005. Reproductive and sexual behavior changes in males rats exposed perinatally to picrotoxin. *Reprod Toxicol* 19(4): 541-6