

## Influencia hormonal en las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por estimulación de campo \*

J. V. Beneit, P. Lorenzo y A. Hidalgo\*\*

Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense  
Madrid

(Recibido el 12 de mayo de 1983)

J. V. BENEIT, P. LORENZO and A. HIDALGO. *Hormonal Influence on the Responses of the Rat Vas Deferens Induced Field Stimulation*. Rev. esp. Fisiol., 39, 429-434, 1983.

The effect of castration and treatment with testosterone propionate (PT), estradiol benzoate ( $E_2$ ) and ciproterone acetate (CPA) on the responses of the vas deferens in rat has been studied. Castration produces a time-dependent decrease of the response amplitude. PT augments the response amplitude in normal rats and reverses the effect of castration.  $E_2$  augments the response amplitude in normal rats without modifying the castration effect. CPA does not change the response of the vas deferens. The results suggest that PT and  $E_2$  through possible different mechanisms, facilitate the transmission in rat vas deferens, whereas castration obstructs it.

La función de las sinapsis adrenérgica y colinérgica en órganos sexuales secundarios del macho está regulada por la tasa de testosterona circulante (11), aunque esta regulación se produce en sentido diferente según las estructuras. La castración genera motilidad espontánea en vesícula seminal (21), conducto deferente (18) y glándula coaguladora (20) y la testosterona previene la instauración de esta mo-

tilidad. La castración aumenta la sensibilidad del músculo liso de vesícula seminal a agonistas adrenérgicos, colinérgicos, angiotensina, tiramina y  $Cl_2Ba$  (15, 25, 26), mientras que la testosterona soluble aumenta la respuesta a noradrenalina y disminuye la de adrenalina (16). El tratamiento de ratas castradas con estrógenos aumenta la sensibilidad de vesícula seminal de rata a adrenalina, noradrenalina, acetilcolina y metacolina (25). También en glándula coaguladora aumenta la sensibilidad a serotonina, adrenalina, acetilcolina y  $Cl_2Ba$  (20) después de la castración. La testosterona revierte ambos efectos. En conducto deferente, la castra-

\* Trabajo sufragado con una Ayuda del F.I.S. N.º 119/81.

\*\* A quien debe dirigirse toda la correspondencia: Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Oviedo (España).

ción disminuye la sensibilidad a estimulantes  $\alpha$ -adrenérgicos (13, 14) y la aumenta frente a agonistas colinérgicos e isoproterenol (1, 7).

En este trabajo se estudia la influencia de la castración y del tratamiento con testosterona, estradiol y el antiandrógeno acetato de ciproterona sobre las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por estimulación eléctrica de campo.

### Material y métodos

Se han utilizado ratas macho Wistar de 350-400 g de peso distribuidas en los siguientes grupos: A) Control; B) Animales tratados con propionato de testosterona (PT: 1 mg/kg/día/15 días, s.c.); C) Animales castrados y sacrificados a los 15, 30 y 60 días de la castración; D) Animales castrados y tratados con PT (1 mg/kg/día/15 días, s.c.) desde el primer día de la castración. Un grupo de animales, sacrificados a los 30 días de la castración, recibió tratamiento con PT (1 mg/kg/día, s.c.) durante los 7 últimos días. E) Animales tratados con benzoato de estradiol ( $E_2$ : 0,17 mg/kg/día/15 días, s.c.); F) Animales castrados y tratados con  $E_2$  (0,17 mg/kg/día/15 días, s.c.) desde el primer día de la castración. G) Animales tratados con acetato de ciproterona (CPA: 50 mg/kg/día/21 días, s.c.). Se utilizaron como solventes: aceite de oliva para PT y  $E_2$  y una mezcla de aceite de oliva y benzoato de bencilo en proporción 9:1 para el CPA. La influencia de los solventes en la reactividad del conducto deferente se descartó en dos grupos experimentales accesorios. La castración se realizó por vía transescrotal bajo anestesia con éter.

Transcurridas 24 horas de la última administración los animales fueron decapitados y, mediante una laparotomía media, se extrajeron los conductos deferentes que, una vez libres de adherencias, se montaron en sendos baños de órgano ais-

lado de 2 ml de capacidad provistos de dos electrodos verticales. Durante el experimento se mantuvieron constantes la temperatura a 37°C y el gaseado con carbógeno (95 %  $O_2$  y 5 %  $CO_2$ ). Como medio de incubación se utilizó Krebs de composición mM: ClNa, 118; ClK, 4,75;  $Cl_2Ca$ , 2,5;  $PO_4KH_2$ ;  $CO_3HNa$ , 1,2, y glucosa, 11.

La estimulación de campo se realizó con un estimulador Grass FT03 mediante la técnica de AMBACHE y ZAR (2): trenes de pulsos de voltaje supramáximo, frecuencia 10 Hz, 0,1 ms de duración cada minuto, variando el número de pulsos por tren desde 1 a 20. Las contracciones se registraron en un quimógrafo Braum mediante una palanca de Gimbal.

Fármacos utilizados: propionato de testosterona, benzoato de estradiol y acetato de ciproterona (Schering España, S. A.).

### Resultados

La castración y el tratamiento con  $E_2$  instauran intensa motilidad espontánea. La producida por el tratamiento con CPA fue considerablemente menor. La testosterona revierte este efecto.

La castración produce una depresión tiempo-dependiente de la amplitud de las respuestas inducidas por estimulación de campo, siendo la inhibición más intensa a los 60 días de la castración (fig. 1, A). El tratamiento de animales normales con PT (1 mg/kg/día/15 días) aumenta la amplitud de la contracción del conducto deferente. El tratamiento de animales castrados con PT (1 mg/kg/día/7 días) revierte el efecto depresor de la castración en animales sacrificados a los 30 días de la castración, mientras que el tratamiento con PT (1 mg/kg/día/15 días) de animales castrados y sacrificados a los 15 días de la castración aumenta la amplitud de la respuesta contráctil (fig. 1, B).

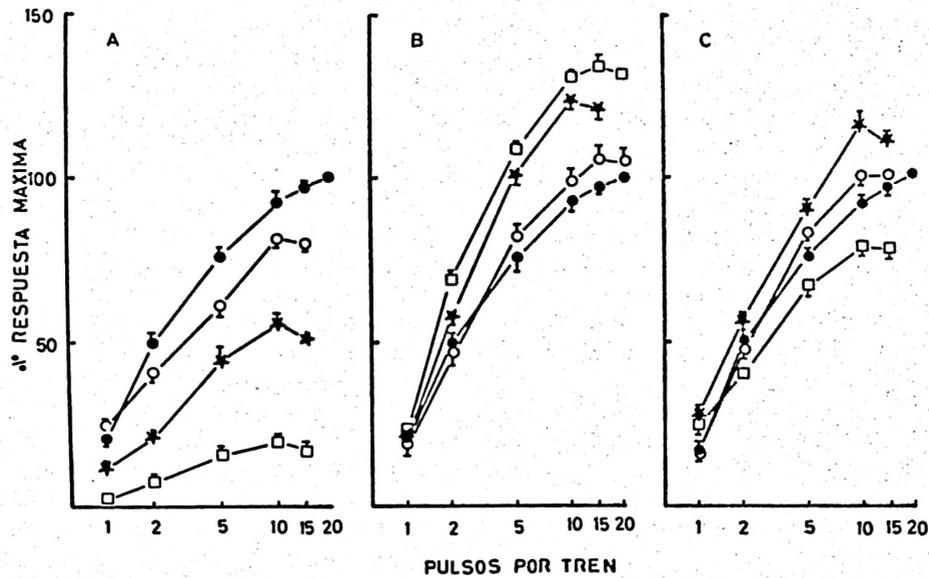


Fig. 1. Efectos de la castración y del tratamiento con propionato de testosterona (PT), benzoato de estradiol (E<sub>2</sub>) y acetato de ciproterona (CPA) sobre las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por estimulación de campo (Voltaje supramáximo, 10 Hz, 0, 1 ms).

En ordenadas, porcentaje de respuesta máxima; en abscisas, número de pulsos por tren. Las barras verticales representan el E.S.M. para un mínimo de 7 datos. A) Control (●); animales sacrificados a los 15 (○), 30 (★) y 60 (□) días de la castración. B) Control (●), animales tratados durante 15 días con PT (□), castrados y tratados durante 15 días con PT (★), tratados con PT durante los 7 últimos días previos a ser sacrificados a los 30 días de la castración (○). C) Control (●), tratados con E<sub>2</sub> (★), castrados y tratados con E<sub>2</sub> (□), y tratados con CPA (○).

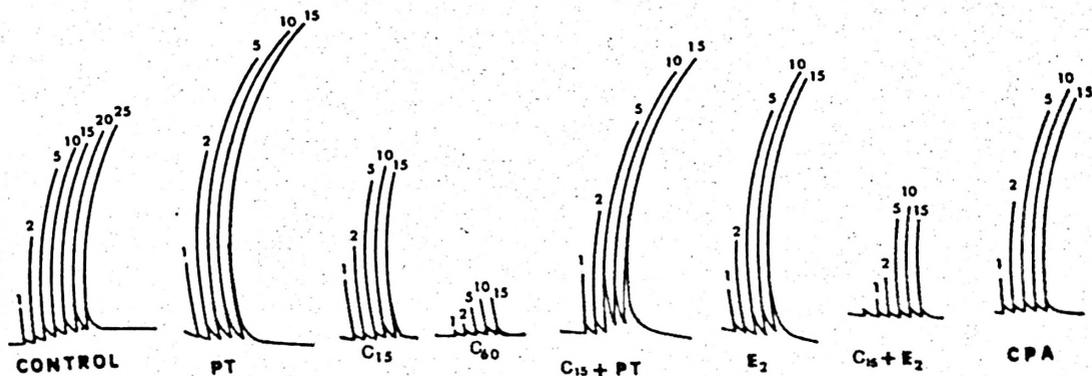


Fig. 2. Ejemplos representativos de las respuestas del conducto deferente de rata, inducidas por estimulación de campo (Voltaje supramáximo, 10 Hz, 0, 1 ms), en diferentes situaciones experimentales.

Las cifras sobre las contracciones representan el número de pulsos por tren. Animales tratados durante 15 días con propionato de testosterona (PT) y benzoato de estradiol (E<sub>2</sub>) y durante 21 días con acetato de ciproterona (CPA). Animales sacrificados a los 15 y 30 días (C<sub>15</sub>, C<sub>30</sub>) de la castración. Animales castrados y tratados durante 15 días con propionato de testosterona (C<sub>15</sub> + PT) o benzoato de estradiol (C<sub>15</sub> + E<sub>2</sub>).

El  $E_2$  aumenta la amplitud de la respuesta contráctil del conducto deferente de ratas normales, pero no modifica el efecto depresor de la castración sobre la misma cuando se administra a ratas castrada (fig. 1, C).

El antiandrógeno CPA no modifica, a la dosis ensayada, la amplitud de las respuestas del conducto deferente (fig. 1, C).

La figura 2 muestra ejemplos representativos de las respuestas del conducto deferente de rata en diferentes situaciones experimentales. En ratas control es posible obtener curvas pulso-respuesta modificando el número de pulsos por tren desde 1 hasta 25; en cambio, todas las situaciones experimentales introducidas condicionan un agotamiento de la respuesta cuando se estimula con trenes de 15 o más pulsos, alcanzándose, generalmente, la amplitud máxima con trenes de 10 pulsos.

### Discusión

La motilidad espontánea inducida por la castración (21, 25) ha sido atribuida a un aumento de la conductancia al calcio extracelular (14, 19), y depolarización de membrana (19), mientras que la inducida por  $E_2$  sería consecutiva, posiblemente a disminución de testosterona circulante (22). No se ha encontrado supresión de la motilidad espontánea por el CPA como citan otros autores (10) sino que ésta, aunque en menor grado que la castración y  $E_2$ , está aumentada respecto de los controles.

La disminución de la amplitud de la contracción en conducto deferente de animales castrados puede ser debida a varios factores: atrofia muscular (18), y alteraciones del contenido iónico (18) o del de neurotransmisores (28). Probablemente, los factores que juegan un papel decisivo en la instauración del efecto son

las modificaciones del contenido de calcio intracelular y la atrofia muscular ya que la castración no afecta al contenido de noradrenalina (NA) (27), la NA liberada por estimulación de campo deprime la amplitud de la contracción (3) y la testosterona, que disminuye el contenido de NA en el conducto deferente (15), aumenta la amplitud de las respuestas tanto en ratas normales como en ratas castradas y tratadas durante 15 días con PT.

Los estrógenos atrofian el epitelio andrógeno-dependiente de estructuras sexuales accesorias de ratas macho, pero antagonizan la atrofia muscular inducida por la castración en estas estructuras (8, 22, 23). Este efecto anabolizante de los estrógenos (4) puede explicar el aumento de la amplitud de las respuestas en conducto deferente de ratas normales aunque no puede descartarse que, al menos parcialmente, sea consecutivo a modificaciones del balance iónico en los tejidos (4, 5, 12), a que disminuyan la liberación de NA (6), faciliten la interacción del neurotransmisor excitador, liberado mediante estimulación de campo, con sus receptores y/o aumenten el número de receptores para el mismo (25) como ocurre en otras estructuras. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en vesícula seminal de cobayo, la castración suprime el efecto de los estrógenos en conducto deferente de rata.

El antiandrógeno CPA produce efectos cualitativamente diferentes a los de la castración quirúrgica no sólo frente a las respuestas inducidas por estimulación de campo, sino también frente a las contracciones inducidas por fenilefrina, ClK y Cl<sub>2</sub>Ba (datos sin publicar). Posiblemente esta divergencia de efectos guarde relación con algunas de las propiedades del CPA independientes de su actividad antiandrogénica (p. ej., actividad progestacional y glucocorticoidea) ya que no modifica los niveles de andrógenos ni de estrógenos en ratas normales (25), aunque los reduce cuando están aumentados (24),

ni produce modificaciones del músculo liso del conducto deferente (9).

La castración y el tratamiento con PT, E<sub>2</sub> y CPA condicionan un agotamiento funcional de las respuestas cuando se estimula con trenes de 15 o más pulsos y, puesto que la liberación de neurotransmisor es dependiente de la longitud de los trenes de estimulación (17), es posible que tanto la castración como PT, E<sub>2</sub> y CPA interfieran con la síntesis o liberación del neurotransmisor excitador, desconocido, que se libera del conducto deferente de rata por estimulación eléctrica de campo.

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se desprende que la reactividad del conducto deferente de rata a la estimulación de campo está en relación con el estado hormonal y que tanto la testosterona como el estradiol, por mecanismos presumiblemente diferentes, la facilitan mientras que la castración la dificulta.

#### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Martínez Alvarez y a Shering España, S. A., por proporcionar los fármacos utilizados.

#### Resumen

Se ha estudiado el efecto de la castración y del tratamiento con propionato de testosterona, benzoato de estradiol y acetato de ciproterona sobre las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por estimulación eléctrica de campo. La castración produce una disminución tiempo-dependiente de la amplitud de las respuestas. El propionato de testosterona aumenta la amplitud de las respuestas en ratas normales y revierte el efecto depresor de la castración. El benzoato de estradiol aumenta la amplitud de las respuestas en ratas normales sin modificar el efecto de la castración. El acetato de ciproterona no modifica las respuestas del conducto deferente. Los resultados sugieren que, aunque por mecanismos diferentes, andrógenos y estrógenos faci-

litán la transmisión en conducto deferente de rata mientras que la castración la dificulta.

#### Bibliografía

1. AGOSTINI, M. del C., BORDA, E. S., GIMENO, M. F. y GIMENO, A. L.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **250**, 212-220, 1981.
2. AMBACHE, N. y ZAR, M. A.: *J. Physiol.*, **216**, 359-389, 1971.
3. AMBACHE, N., DUNK, L. P., VERNEY, J. y ZAR, M. A.: *J. Physiol.*, **227**, 433-456, 1972.
4. BATRA, S.: *Trends Pharmacol. Sci.*, **1**, 388-391, 1980.
5. BATRA, S. y MUNTZIN, G.: *European J. Pharmacol.*, **76**, 87-91, 1981.
6. BENGTTSSON, B.: *Acta Physiol. Scand.*, **104**, 287-298, 1978.
7. BORDA, E. S., AGOSTINI, M. del C., GIMENO, M. F. y GIMENO, A. L.: *Pharmacol. Res. Com.*, **13**, 487-499, 1981.
8. BOUTON, M., PORNIN, C. y GRANDADAM, J. A.: *J. Steroid. Biochem.*, **15**, 403-408, 1981.
9. CASAS, M.: Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Oviedo, 1980.
10. CHINOY, M. R. y CHINOY, N. J.: *Indian J. Exp. Biol.*, **17**, 1176-1181, 1979.
11. GIBSON, A.: *J. Auton. Pharmacol.*, **1**, 331-358, 1981.
12. GIBSON, A. y POLLOCK, D.: *Br. J. Pharmacol.*, **57**, 559-563, 1976.
13. GILMORE, D. P. y McGRATH, J. C.: *Br. J. Pharmacol.*, **61**, 473-474, 1977.
14. GREENBERG, S., KADOWITZ, P. J., SCHELL, M. P. y LONG, J. P.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **185**, 505-513, 1973.
15. GREENBERG, S., LONG, J. P., BURKE, J. P., CHAPNICK, B. y VAN ORDEN, L. S.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **184**, 56-61, 1973.
16. GRUNT, J. A. y HIGGINS, J. T.: *Am. J. Physiol.*, **198**, 15-20, 1960.
17. HUGHES, J. y ROTH, R. H.: *Br. J. Pharmacol.*, **51**, 373-381, 1974.
18. MACDONALD, A. y McGRATH, J. C.: *Br. J. Pharmacol.*, **69**, 49-58, 1980.
19. MARKUS, R. P., LAPA, A. J. y VALLE, J. R.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **214**, 423-426, 1980.
20. MARKUS, R. P., GONCALO, M. C. y LAPA, A. J.: *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **14**, 181-185, 1981.

21. MARTINS, T. y VALLE, J. R.: *Endocrinology*, 25, 80-90, 1939.
22. NEUBAUER, B. y MAWHINNEY, M.: *Endocrinology*, 108, 680-684, 1981.
23. NEUBAUER, B., BLUME, Ch., CRICCO, R., GREINER, J. y MAWHINNEY, M.: *Invest. Urol.*, 18, 229-234, 1981.
24. NEUMANN, F.: *Horm. Metab. Res.*, 9, 1-17, 1977.
25. PICARELLI, Z. P. y VALLE, J. R.: *Br. J. Pharmacol.*, 35, 468-475, 1969.
26. PORTO, C. S., ADREU, L. C. y PICARELLI, Z. P.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 250, 204-211, 1981.
27. SJOSTRAND, N. O. y SWEDIN, G.: *Acta Physiol. Scand.*, 98, 323-338, 1976.
28. WAKADE, A. R., GARCÍA, A. G. y KIRPEKARD, S. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 193, 424-434, 1975.