

## Diferente comportamiento del conducto deferente de rata de animales castrados y tratados con acetato de ciproterona\*

A. Hidalgo\*\*, M. Casas-Tineo, M. J. García de Boto y F. Andrés-Trelles

Departamento de Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina  
Oviedo

(Recibido el 15 de julio de 1983)

A. HIDALGO, M. CASAS-TINEO, M. J. GARCIA DE BOTO, and F. ANDRES-TRELLES. *Differential Responses of the Rat Vas Deferens in Castrated and Cyproterone Acetate-Treated Rats*. Rev. esp. Fisiol., **40**, 159-164, 1984.

The effects of castration and treatment with the antiandrogen cyproterone acetate (CPA) on the responses of the vas deferens of the rat induced by phenylephrine, KCl and BaCl<sub>2</sub> has been studied. Both castration and CPA induced a spontaneous motility in the rat vas deferens. Castration produces a decrease of the response amplitude induced by phenylephrine and KCl and an increase of those induced by BaCl<sub>2</sub> in animals killed 30 days after castration. CPA increases the response amplitude induced by phenylephrine and KCl without modifying those induced by BaCl<sub>2</sub>. These results suggest that the antiandrogen CPA produces modifications qualitatively different from castration.

**Key words:** Vas deferens, Cyproterone acetate, Castrated rat.

Los andrógenos regulan la transmisión adrenérgica y colinérgica en estructuras sexuales del macho (8) aunque en sentido diferente según las mismas. La castración genera motilidad espontánea en conducto deferente (15), vesícula seminal (21) y glándula coaguladora (17), y aumenta la sensibilidad de vesícula seminal y glándula coaguladora a agonis-

tas adrenérgicos y colinérgicos y Cl<sub>2</sub>Ba (11, 17, 21) mientras que en conducto deferente disminuye la sensibilidad a estimulantes adrenérgicos alfa (9) y estimulación de campo (2) y aumenta la de agonistas colinérgicos e isoproterenol (1, 3). El tratamiento con testosterona revierte estos efectos (2, 11).

El acetato de ciproterona (CPA) es un potente antiandrógeno que compete eficazmente con la unión de dihidrotestosterona (DHT) a sus receptores citoplasmáticos (19) por lo que produce una «castración química». Sin embargo, no modifica las respuestas del conducto de-

\* Trabajo sufragado con ayudas del F.I.S. n.º 119/81 y de la Comisión Asesora de I.C.Y.T. n.º 1226/82.

\*\* A quien debe dirigirse toda la correspondencia.

ferente inducidas por estimulación de campo mientras que la castración quirúrgica las disminuye (2).

El objetivo del presente trabajo es estudiar la influencia de la castración y del tratamiento con CPA en las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por fenilefrina, ClK y Cl<sub>2</sub>Ba, fármacos cuyo mecanismo de acción es bien conocido (13, 14) mientras que en la estimulación de campo aún no se conoce el neurotransmisor responsable de la respuesta contráctil.

### Material y métodos

Se han utilizado ratas macho Wistar de 350-400 g de peso, distribuidas en los siguientes grupos: A) Ratas control; B) Ratas castradas y sacrificadas a los 7, 15 y 30 días de la castración, y C) Ratas tratadas con CPA (10 mg/kg/día/21 días s.c.). La castración se realizó por

vía transescrotal bajo anestesia con éter. Como solvente del CPA se utilizó una mezcla de aceite de oliva y benzoato de benzilo (9:1). La influencia del solvente en la reactividad del conducto deferente se descartó en un grupo experimental adicional. Los animales se mataron de un golpe en la región cervico-occipital y posterior sangrado por sección del paquete vascular del cuello. Una vez libres de adherencias, ambos conductos deferentes se montaron en sendos baños de órgano aislado de 40 ml de capacidad, gaseados con mezcla carbógena (95 % O<sub>2</sub> y 5 % CO<sub>2</sub>) y a temperatura constante de 37° C. Como medio de incubación se utilizó Krebs de composición mM: ClNa, 118; ClK, 4,75; Cl<sub>2</sub>Ca, 2,5; PO<sub>4</sub>KH<sub>2</sub>, 1,19; CO<sub>3</sub>HNa, 25; SO<sub>4</sub>Mg, 1,2 y glucosa, 11.

Se realizaron curvas dosis-respuesta con fenilefrina ( $1 \times 10^{-7}$ — $1 \times 10^{-5}$ M) administrando el fármaco directamente en el baño; cada dosis permanecía en

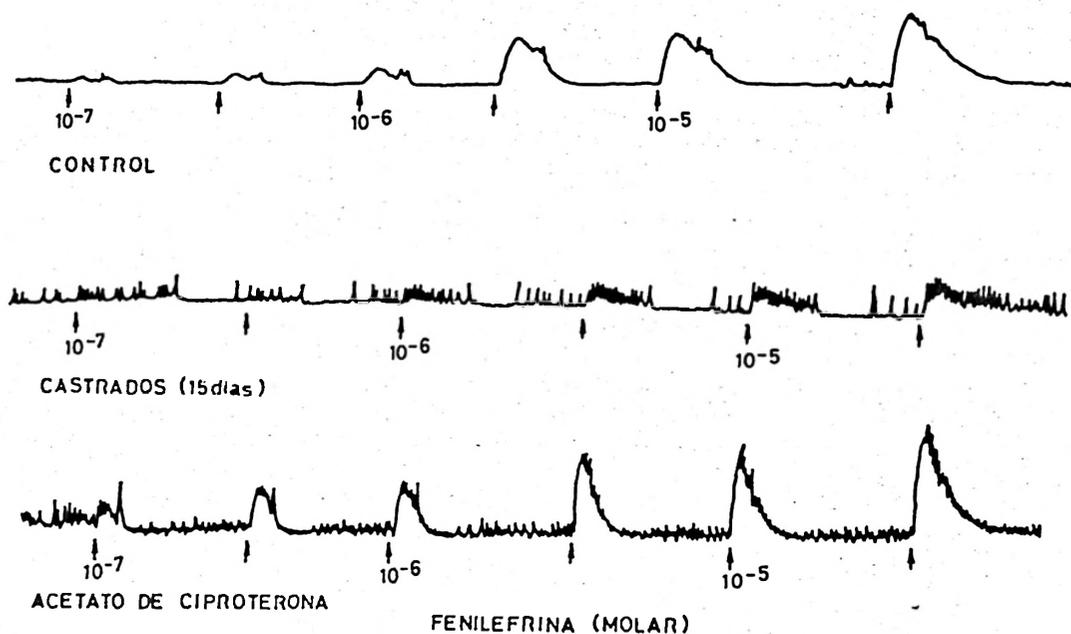


Fig. 1. Respuestas inducidas por fenilefrina en conducto deferente de ratas en distintas situaciones experimentales.

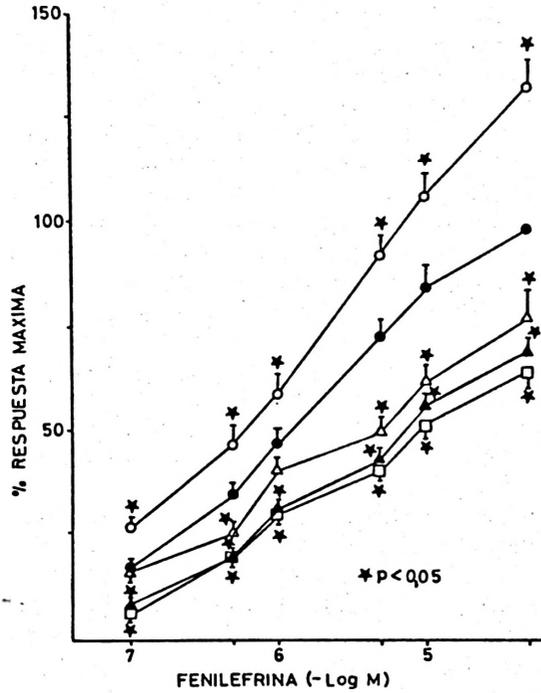


Fig. 2 Efectos de la castración y el tratamiento con acetato de ciproterona (CPA) sobre las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por fenilefrina.

En ordenadas, porcentaje de respuesta máxima; en abscisas,  $-\log$ . de la concentración molar de fenilefrina. Control (●); después de 7 (Δ), 15 (▲) y 30 (□) días de castración y animales tratados con CPA (10 mg/kg/día/21 días, s.c.) (O). Las barras verticales representan el E.S.M. para un mínimo de 7 datos.

contacto con el órgano hasta alcanzar la amplitud máxima de la respuesta contráctil. Las dosis de fenilefrina se administraron con un intervalo de 5 minutos. El ClK (80 mM) y el Cl<sub>2</sub>Ba (30 mM) se administraron directamente en el baño dejando transcurrir 25 minutos entre cada dos administraciones de cada uno de los estimulantes. Las contracciones se registraron en un polígrafo Washington MD 4C mediante transductores Washington D1 para contracciones isométricas. La valoración estadística de los resultados se realizó mediante un t-test.

Se utilizaron los siguientes fármacos: cloruro de fenilefrina (Sigma), ClK y Cl<sub>2</sub>Ba (Merck) y acetato de ciproterona (Schering España S.A.).

**Resultados**

Las modificaciones que la castración y el CPA producen sobre las respuestas del conducto deferente son marcadamente diferentes y, en algunos casos, antagónicas.

La castración aumenta la motilidad espontánea del conducto deferente tanto en reposo como después de la estimulación adrenérgica mientras que la motilidad espontánea inducida por el CPA es inferior a la producida por la castración pero más intensa que en el control (figura 1).

La castración produce una depresión tiempo-dependiente de las respuestas in-

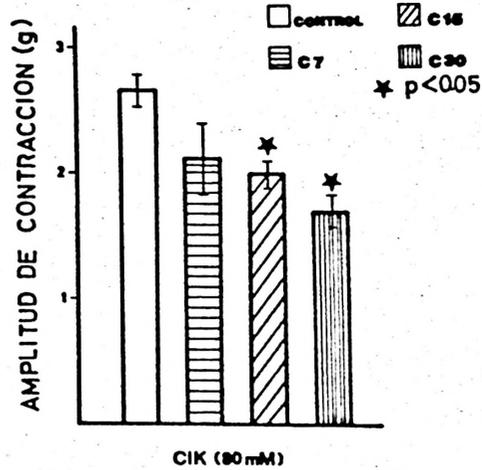


Fig. 3. Efecto de la castración sobre las respuestas del conducto deferente de rata inducidas por ClK (80 mM).

En ordenadas, amplitud de la respuesta en gramos. Animales sacrificados a los 7 (C7), 15 (C15) y 30 (C30) días después de la castración. Las barras verticales representan el E.S.M. para un mínimo de 7 datos.

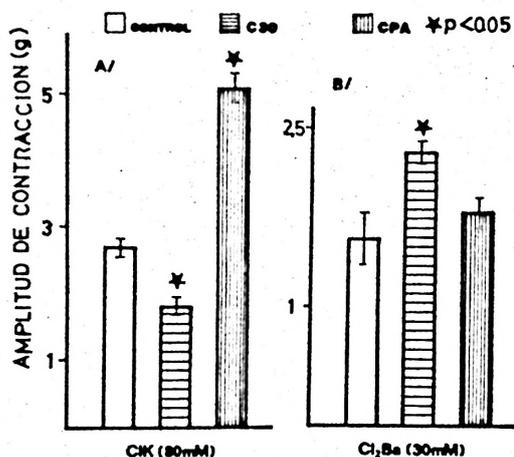


Fig. 4. Efectos de la castración y del tratamiento con acetato de ciproterona (CPA) sobre las respuestas inducidas por CIK (80 mM) (A) y Cl<sub>2</sub>Ba (30 mM) (B) en conducto deferente de rata.

En ordenadas, amplitud de la contracción en gramos, C30, animales sacrificados a los 30 días de la castración. Las barras verticales representan el E.S.M. para un mínimo de 7 datos.

ducidas por fenilefrina. La inhibición máxima de las respuestas se obtiene a los 30 días de la castración. En cambio, el tratamiento con CPA aumenta la amplitud de las respuestas (fig. 2).

La amplitud de las contracciones inducidas por el CIK (80 mM) disminuye en función del tiempo de castración (fig. 3), alcanzándose la inhibición máxima a los 30 días, y aumenta en animales tratados con CPA (fig. 4).

El tratamiento con CPA no modifica las contracciones inducidas por Cl<sub>2</sub>Ba (30 mM), pero las respuestas inducidas por este fármaco están aumentadas en animales sacrificados a los 30 días de la castración (fig. 4, B).

### Discusión

La castración se acompaña siempre de aumento de la motilidad espontánea

del conducto deferente (17, 21). El CPA produce, en este sentido, efectos similares a los de la castración, lo que indicaría que la dosis ensayada es útil para producir una «castración química». Sin embargo, no está clara la génesis de la motilidad espontánea inducida por la castración, aunque se ha postulado la participación de factores miógenos (15), modificaciones del contenido de calcio en la fibra lisa del conducto deferente (10) y aumento de la conductancia al calcio extracelular (16).

Se ha descrito que la castración aumenta el contenido de calcio intracelular (10, 14), lo que puede explicar el aumento de la amplitud de las respuestas inducidas por Cl<sub>2</sub>Ba que actúa, fundamentalmente, a través de calcio intracelular (13, 14). En cambio, la atrofia muscular (15), subsensibilidad receptorial (4) y/o alteraciones de la población receptorial (20) y del contenido de proteínas contráctiles (7) podrían explicar la disminución de la amplitud de las respuestas inducidas por fenilefrina y CIK.

Los efectos producidos por el CPA no son superponibles con los de la castración. El CPA no produce alteraciones estructurales (6) ni del contenido de calcio (5) en la fibra muscular del conducto deferente, lo que puede explicar que no modifique las respuestas inducidas por Cl<sub>2</sub>Ba. En cambio, el aumento de la amplitud de las respuestas a fenilefrina y CIK no puede explicarse a través de estos mecanismos ni tampoco como consecuencia de una disminución de los niveles de testosterona, ni de su actividad progestacional, ya que no modifica la tasa de testosterona circulante (18) y produce efectos contrarios a los de la progesterona (12). Sin embargo, el CPA, que se comporta como un eficaz antagonista competitivo de la DHT (19) y que produce fenómenos de membrana compatibles con la castración quirúrgica, podría facilitar la permeabilidad al calcio extracelular a través de canales

voltaje-dependientes y de canales acoplados a receptor (22) inducidos, respectivamente, por fenilefrina y por CIK.

Los resultados obtenidos sugieren que tanto la castración quirúrgica como el tratamiento con CPA producen efectos similares sobre la permeabilidad de membrana al calcio extracelular pero completamente diferentes en cuanto a las respuestas inducidas por diferentes agonistas, posiblemente relacionados con las modificaciones de testosterona circulante producidas por la castración y por la CPA.

#### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Martínez-Alvarez y a Schering España, S. A. por la generosa donación del acetato de ciproterona.

#### Resumen

Se estudian los efectos de la castración, y del tratamiento con el antiandrógeno acetato de ciproterona sobre las contracciones del conducto deferente de rata inducidas por fenilefrina, CIK y Cl<sub>2</sub>Ba. Tanto la castración como el acetato de ciproterona inducen motilidad espontánea en el conducto deferente. La castración disminuye la amplitud de las contracciones inducidas por fenilefrina y CIK y aumenta la amplitud de las inducidas por Cl<sub>2</sub>Ba en animales sacrificados a los 30 días de la castración. El acetato de ciproterona aumenta la amplitud de las contracciones inducidas por fenilefrina y CIK sin modificar las de Cl<sub>2</sub>Ba. Los resultados obtenidos sugieren que el antiandrógeno acetato de ciproterona produce modificaciones cualitativamente diferentes a la castración.

#### Bibliografía

- AGOSTINI, M. del C., BORDA, E. S., GIMENO, M. F. y GIMENO, A. L.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 250, 212-220, 1981.
- BENNET, J. V., LORENZO, P. e HIDALGO, A.: *Rev. esp. Fisiol.*, 39, 429-434, 1983.
- BORDA, E. S., AGOSTINI, M. del C., GIMENO, M. F. y GIMENO, A. L.: *Pharmacol. Res. Commun.*, 13, 487-199, 1981.
- CALIXTO, J. B. y RAE, G. A.: *Biol. Reprod.*, 25, 481-486, 1981.
- CANGA, A.: Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Oviedo, 1981.
- CASAS, M.: Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Oviedo, 1980.
- CHARLWOOD, R. A., HANDBERG, G. M. y PENNEFATHER, J. N.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 7, 11-21, 1979.
- GIBSON, A.: *J. Auton. Pharmac.*, 1, 331-358, 1981.
- GILMORE, D. P. y McGRATH, J. C.: *Br. J. Pharmac.*, 61, 473-474 pp. 1977.
- GREENBERG, S., KADOWIT, P. J., SCHELL, M. P. y LONG, J. P.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185, 505-513, 1973.
- GREENBERG, S., LONG, J. P., CHAPNICK, B. y VAN ORDEN, L. S.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 184, 56-61, 1973.
- HIDALGO, A., CANGA, A. y ANDRÉS-TRELLES, F.: *XIX Reunión de la S.E.C.F.* Málaga. 1982. Com. 86.
- JURKIEWICZ, A., MARKUS, R. P. y PICARELLI, Z. P.: *Eur. J. Pharmacol.*, 31, 292-304, 1975.
- JURKIEWICZ, A., LANGUELOH, A. y GUEDES, A.: *Eur. J. Pharmacol.*, 45, 145-151, 1977.
- MCDONALD, A. y McGRATH, J. C.: *Br. J. Pharmac.*, 69, 49-58, 1980.
- MARKUS, R. P., LAPA, A. J. y VALLE, J. R.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214, 423-426, 1980.
- MARKUS, R. P., GONÇALO, M. C. y LAPA, A. J.: *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 14, 181-185, 1981.
- NEUBAUER, R. BLUME, CH., CRICCO, R., GREINER, J. y MAWHYNNY, M.: *Invest. Urol.*, 18, 229-234, 1981.
- NEUMANN, F.: *Horm. Metab. Res.*, 9, 1-17, 1977.
- PENNEFATHER, J. N., VARDOLOV, L. y HEATH, P.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1, 451-462, 1974.
- PICARELLI, Z. P. y VALLE, J. R.: *Br. J. Pharmac.*, 35, 468-475, 1969.
- TRIGGLE, D. J.: En «New perspectives on calcium antagonist» (G. B. Weiss, ed.). Am. Physiol. Soc. Waverly Press, Inc, Baltimore, 1981, pp. 1-18.

