

## Contracción de diferentes zonas de la cápsula testicular de rata *in vitro* inducida por noradrenalina

L. Martínez, F. Andrés-Trelles y A. Hidalgo\*

Laboratorio de Farmacología  
Facultad de Medicina  
33006 Oviedo (España)

(Recibido el 6 de abril de 1988)

L. MARTINEZ, F. ANDRES-TRELLES and A. HIDALGO. *The Response to Noradrenaline of Different Preparations of the Testicular Capsule of the Rat in vitro*. Rev. Esp. Fisiol., 45 (1), 79-88, 1989.

The contractions induced by Noradrenaline (NA) on several preparations of the testicular capsule of the rat have been studied. Increasing concentrations of NA were added both in a single and cumulative way to the whole capsule and to some portions: the mediastinic and non mediastinic portions and to the anterior and posterior portions. All the preparations show concentration-dependent responses to NA except the non mediastinic portion. The maximal amplitude of the contraction was induced in the mediastinic portion, where the greatest amount of contractile cells exists. The NA dose that induces the maximal effect ( $E_{max}$ ) is different in each preparation. A lower  $pD_2$  is obtained in the cumulative curves when they are compared with the non cumulative curves. In both concentration-response curves a desensitizing effect appears, when  $3 \times 10^{-6} M$  of NA is reached in the cumulative ones and with higher NA doses in the non cumulative ones. Repeated single doses of NA ( $10^{-5} M$ ) also show desensitization. This effect is independent of the resting time between consecutive doses and it is not modified by propranolol ( $10^{-6} M$ ), normetanephrine ( $10^{-5} M$ ) or TMB-8 ( $10^{-5} M$ ), but it is decreased by imipramine ( $3 \times 10^{-8} M$ ) and indomethacin ( $3 \times 10^{-6} M$ ). This suggests that neural uptake and release of prostaglandins might be involved in this desensitization.

Key words: Rat testicular capsule, Noradrenaline, Desensitization.

Se ha propuesto que la contracción de la cápsula testicular juega un importante papel en la salida de los espermatozoides desde el testículo hasta el epidídimo (9). La contracción capsular parece debida a las fibras musculares lisas constituyentes de la túnica albugínea si bien algunos autores han descrito la existencia de miofibroblastos que presumiblemente estarían

implicados en la contracción (7, 8, 13). De las especies estudiadas, las células contráctiles son más abundantes en el conejo que en la rata, cerdo y hombre. Asimismo, la distribución de las células contráctiles en la cápsula difiere de unas especies a otras; en el conejo se distribuyen uniformemente mientras que en la rata, cerdo y hombre la mayor parte se encuentra en la zona de la cápsula donde ésta se sumerge en el mediastino testicular —zona mediastínica—

\* A quien debe dirigirse la correspondencia.

(10, 16, 29). Se ha descrito inervación adrenérgica y colinérgica en la cápsula testicular (2).

Es conocido que la cápsula testicular se contrae en respuesta a dosis simples de agonistas adrenérgicos, colinérgicos, estimulantes iónicos y algunos péptidos (2, 7, 9, 22, 24), y que, en algunas especies, la amplitud de la contracción es diferente de unas zonas a otras (7, 12, 22).

En este trabajo se estudia la respuesta inducida por noradrenalina en diferentes zonas de la cápsula testicular (zonas mediastínica, no mediastínica, anterior y posterior) y cápsula entera evertida. Resultados preliminares fueron comunicados al X Congreso de la Sociedad Española de Farmacología (25).

### Material y Métodos

Se utilizaron ratas machos Wistar de 300-350 g que se mataron por decapitación. Se extrajeron ambos testículos y, una vez separados los túbulos seminíferos, se obtuvieron las preparaciones de distintas zonas de la cápsula testicular: 1) cápsulas seccionadas sagitalmente en una zona externa, epididimal o mediastínica y una zona interna o no mediastínica (fig. 1, A), y 2) cápsulas seccionadas frontalmente en una zona anterior o inferior y una zona posterior o superior (fig. 1, B). Asimismo se utilizaron cápsulas enteras evertidas (7) (fig. 1, C). A efectos de evaluación de los resultados las zonas anterior y posterior se incluyeron en el mismo grupo, puesto que la zona mediastínica, que es la que contiene mayor proporción de elementos contráctiles y de inervación, queda dividida en dos mitades iguales.

Las preparaciones se montaron verticalmente en baños de órgano aislado de 10 ml de capacidad y fueron incubadas en Krebs cuya composición, en mM, fue la siguiente: 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. Durante los ex-

perimentos se mantuvieron constantes la temperatura a 37 °C y el gaseado con mezcla carbógena (95 % de O<sub>2</sub> y 5 % de CO<sub>2</sub>). La tensión de reposo fue de 0,5 g y el período de estabilización de 45 minutos. Las contracciones se registraron en un polígrafo Omniscriber D5000 mediante transductores de fuerza.

Se realizaron curvas dosis-respuesta acumulativas y no acumulativas de noradrenalina (NA) en todos los tipos de preparaciones ensayados, añadiendo en cada caso dosis crecientes de NA y dejándola actuar hasta que alcanzaba el efecto máximo (aproximadamente 2 min, fig. 2). La escala ensayada fue de 10<sup>-8</sup> a 3 × 10<sup>-4</sup> M en el caso de las curvas acumulativas y de 10<sup>-8</sup> a 10<sup>-5</sup> M cuando se realizaron curvas dosis-respuesta no acumulativas. En ambos casos se realizaron dos curvas dosis-respuesta en cada tipo de preparación siendo el período de reposo entre ambas de 30 min.

La zona mediastínica, que es en la que se obtiene una mayor amplitud de respuesta (fig. 2), se utilizó para ensayar diferentes escalas de dosis acumulativas y si las contracciones son reproducibles o se produce desensibilización. Asimismo se ensayó la influencia del tiempo de reposo entre cada dos curvas. También se ensayaron dosis simples (3 × 10<sup>-7</sup> y 10<sup>-5</sup> M) de NA en todos los tipos de preparaciones y la influencia del período de reposo entre cada dos exposiciones a la NA.

Dosis simples de 10<sup>-5</sup> M de NA se ensayaron en presencia de propranolol (10<sup>-6</sup> M), bloqueante de receptores adrenérgicos beta (28), imipramina (3 × 10<sup>-8</sup> M) y normetanefrina (10<sup>-5</sup> M), bloqueantes de recaptación neuronal y extraneuronal respectivamente (26, 32, 35), TMB-8 (10<sup>-5</sup> M), bloqueante de la movilización de calcio intracelular (6, 23), y de indometacina (3 × 10<sup>-6</sup> M), inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (37).

Terminado el experimento se determinó el peso fresco de las preparaciones.

Fármacos: noradrenalina (L-Arterenol

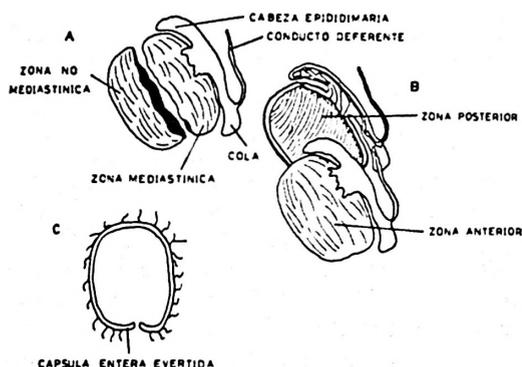


Fig. 1. Representación esquemática del procedimiento de obtención de las distintas zonas de la cápsula testicular.

Se aíslan el testículo y el epidídimo y posteriormente se realiza un corte sagital (A) —dividiéndose la cápsula en una zona epididimaria o mediastínica y otra no mediastínica— o un corte frontal (B) —dividiéndose la cápsula en una zona anterior y otra posterior—. En otros casos, una vez separada del epidídimo y de los túbulos seminíferos, la cápsula era evertida (C). En todos los casos las preparaciones se montaron verticalmente en baños de órgano aislado.

bitartrate, Sigma), propranolol (clorhidrato de propranolol, ICI-Farma, S.A.), imipramina (clorhidrato de imipramina, Ciba-Geigy), normetanefrina (DL-normetanefrine hidrocloreto, Sigma), TMB-8 (3,4,5-trimethoxybenzoic acid 8-(diethylamino)octyl ester hydrochloride, Sigma), e indometacina (Merck Sharp y Dohme de España, S.A.). Las disoluciones de los fármacos se prepararon diariamente. Las concentraciones indicadas en el texto se refieren a la concentración final en el baño de órganos.

Los resultados se expresan como valores medios  $\pm$  el E.S.M. en porcentaje de respuesta o en gramos de contracción. La comparación entre diferentes curvas dosis-respuesta se realizó considerando como 100 % de respuesta el efecto máximo alcanzado en la primera de ellas si se expresa en porcentajes. Para el cálculo del  $pD_2$  se

realizaron rectas de regresión para cada curva dosis-respuesta utilizando los valores comprendidos entre el 20 y el 80 % del efecto máximo. La significación estadística se estimó mediante el test de la *t* de Student para datos independientes y pares de datos. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa de ordenador Pharm/Pcs (34).

### Resultados

La noradrenalina ( $10^{-8}$  a  $10^{-5}$  M) administrada de forma no acumulativa produce *in vitro* contracción de la cápsula testicular de rata que se caracteriza por un

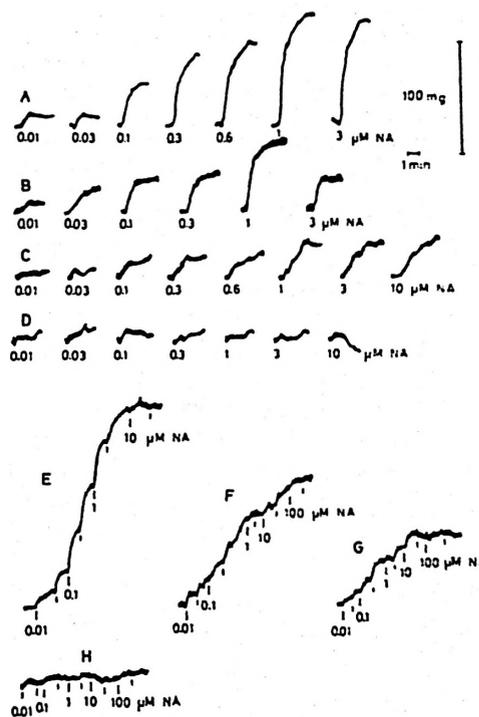


Fig. 2. Contracción inducida por dosis crecientes de noradrenalina añadidas de forma no acumulativa (A-D) o acumulativa (E-H). Zonas mediastínica (A, E), cápsula entera (B, F), corte frontal (C, G) y zona no mediastínica (D, H).

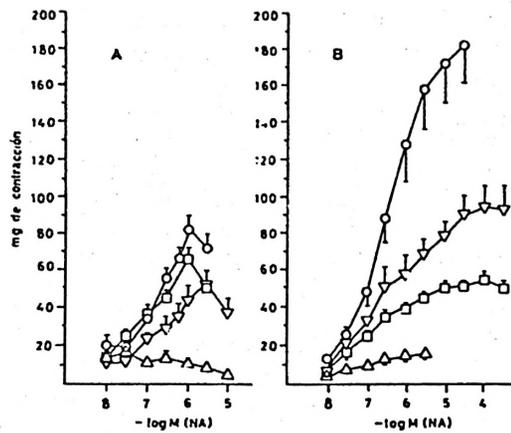


Fig. 3. Contracción inducida por dosis crecientes no acumulativas (A) y acumulativas (B) de noradrenalina en diferentes zonas de la cápsula testicular de rata.

(○), zona mediastínica (n = 12); (□), corte frontal (n = 6); (▽), cápsula entera (n = 6) y (△), zona no mediastínica (n = 4). En abscisas, concentración molar de noradrenalina. En ordenadas, amplitud de contracción en mg. Las barras verticales representan el E.S.M.

ascenso rápido seguido de una fase de meseta. La amplitud de la contracción es dependiente de la dosis y varía según la zona ensayada (fig. 2, A); en la zona no mediastínica, prácticamente no se produce contracción.

La fig. 3, A muestra las curvas dosis-respuesta no acumulativas a NA en distintas zonas de la cápsula testicular. Para su representación se han estimado sólo las primeras curvas debido a la instauración de desensibilización. El efecto máximo (Emax) se alcanza con concentraciones diferentes y varía con las zonas ensayadas (tabla I). Las diferencias respecto al Emax de la zona mediastínica son estadísticamente significativas.

Los valores del  $pD_2$  para cada tipo de preparación (tabla I) son significativamente diferentes entre sí; el orden de afinidad es el siguiente: corte frontal > zona mediastínica > cápsula entera.

Cuando se administra la NA ( $10^{-8}$  a  $3 \times 10^{-4}$  M) de forma acumulativa, se obtienen curvas dosis-respuesta (fig. 2, B).

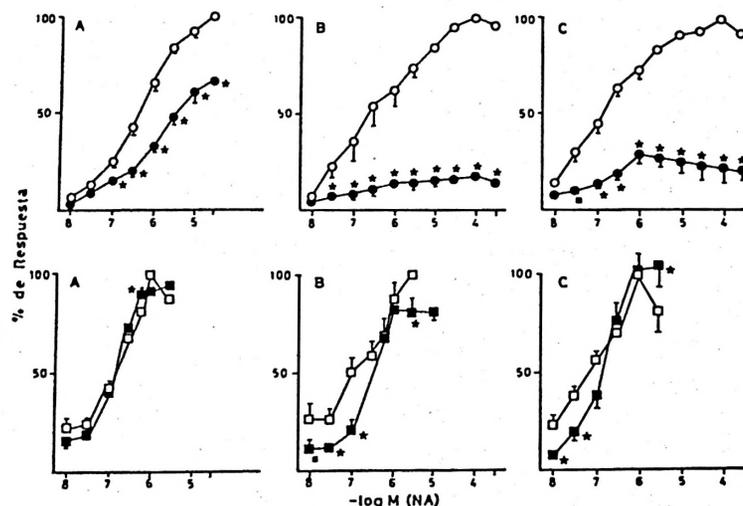


Fig. 4. Respuestas de diferentes zonas de la cápsula testicular de rata a dosis crecientes acumulativas (parte superior) y no acumulativas (parte inferior) de noradrenalina, en dos exposiciones sucesivas.

El período de reposo entre la primera exposición (○, □) y la segunda (●, ■) fue de 30 minutos. A) zona mediastínica (n = 12); B) cápsula entera (n = 6); C) corte frontal (n = 8). En abscisas, concentración molar de noradrenalina. En ordenadas, porcentaje de respuesta. Las barras verticales representan el E.S.M. ■ p < 0,05; ★ p < 0,001.

Tabla I. *Parámetros de las curvas dosis-respuesta a noradrenalina en distintas zonas de la cápsula testicular de rata.*

Se presentan los valores del efecto máximo (E/max) en mg de contracción y pD<sub>2</sub> (-log DE<sub>50</sub>) en dos exposiciones sucesivas (1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> curva) a noradrenalina distanciadas 30 minutos. En A, la noradrenalina se añadió de forma acumulativa; en B, se añadió de forma no acumulativa. Los datos se expresan como valores medios ± E.S.M. n = número de experimentos.

Preparación	Peso medio	n.º	E <sub>max</sub> 1. <sup>a</sup> curva	E <sub>max</sub> 2. <sup>a</sup> curva	pD <sub>2</sub> 1. <sup>a</sup> curva	pD <sub>2</sub> 2. <sup>a</sup> curva
<b>Zona mediastínica</b>						
A	41,14 ± 3,75	12	184,01 ± 22,21	115,47 ± 13,19	6,37 ± 0,27	6,21 ± 0,10
B		12	82,83 ± 6,77	79,33 ± 8,38	6,90 ± 0,03 c <sub>3</sub>	6,94 ± 0,07 c <sub>3</sub>
<b>Corte frontal</b>						
A	38,93 ± 3,87	6	55,66 ± 3,98	15,66 ± 2,29	6,83 ± 0,05 c <sub>1</sub>	7,06 ± 0,01 c <sub>1</sub> c <sub>3</sub> b <sub>4</sub>
B		8	65,75 ± 6,39	6,00 ± 6,06	7,21 ± 0,006 c <sub>3</sub> c <sub>2</sub>	6,91 ± 0,05 c <sub>3</sub> c <sub>4</sub>
<b>Cápsula entera</b>						
A	65,18 ± 15,90	6	96,33 ± 11,4	17,33 ± 3,52	6,54 ± 0,08 a <sub>1</sub>	6,86 ± 0,14 b <sub>1</sub>
B		6	51,66 ± 8,12	43,33 ± 10,25	6,86 ± 0,08 c <sub>3</sub>	6,78 ± 0,09
<b>Zona no mediastínica</b>						
A	31,95 ± 0,71	4	15,68 ± 4,83	—	—	—
B		4	16 ± 3,39	19 ± 2,75	—	—

a) p < 0,05; b) p < 0,01; c) p < 0,001. 1) Significación entre los mismos parámetros obtenidos con curvas acumulativas en diferentes zonas; 2) idem con curvas no acumulativas; 3) Significación entre los mismos parámetros obtenidos con curvas acumulativas y no acumulativas y 4) significación entre los mismos parámetros obtenidos en la primera y la segunda exposición tanto en curvas acumulativas como no acumulativas.

De la misma forma que ocurre en las curvas dosis-respuesta no acumulativas, la amplitud de la contracción varía con las zonas ensayadas, y tampoco se obtienen curvas dosis-respuesta en la zona no mediastínica. El efecto máximo se alcanza, asimismo, con dosis diferentes (tabla I). Las diferencias respecto al E<sub>max</sub> en la zona mediastínica son estadísticamente significativas, así como en el E<sub>max</sub> de la zona mediastínica y la cápsula entera dependiendo de que la NA se administre de forma acumulativa o no acumulativa. El E<sub>max</sub> no se modifica significativamente entre la primera y la segunda curva no acumulativa, pero se reduce significativamente en las curvas acumulativas.

Los valores del pD<sub>2</sub> para cada tipo de preparación son diferentes entre sí (tabla

I); el orden de afinidad es el siguiente: corte frontal > cápsula entera > zona mediastínica. Asimismo existe diferencia significativa en el pD<sub>2</sub> para la NA cuando las curvas dosis-respuesta son acumulativas o no acumulativas; en todos los casos el pD<sub>2</sub> fue más alto cuando se realizaron curvas no acumulativas.

Cuando se realizaron dos o más curvas dosis-respuesta, se observó la instauración de desensibilización —más acusada cuando la NA se añade de forma acumulativa—, que se caracteriza por disminución del E<sub>max</sub> y del pD<sub>2</sub> (fig. 4). Esta desensibilización es independiente del tiempo de reposo entre cada dos curvas (fig. 5, A-C) y parece guardar relación con la dosis ensayada.

Puesto que en las curvas dosis-respuesta

acumulativas se ensayaron dosis hasta 30 veces superiores a las utilizadas en las curvas dosis-respuesta no acumulativas, se realizaron curvas dosis-respuesta acumulativas en rangos de dosis más cortos y dosis máximas inferiores, para estudiar si la

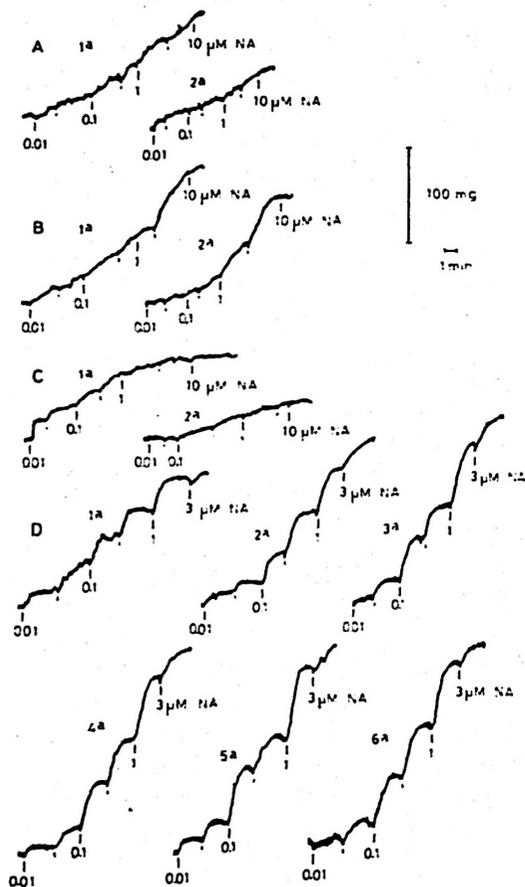


Fig. 5. Influencia del período de reposo entre dos curvas en las respuestas de la cápsula testicular de rata seccionada frontalmente a noradrenalina (NA).

El período de reposo fue de 30, 45 y 60 min en A) B) y C), respectivamente. Un comportamiento similar se observó en la cápsula entera y en la zona mediastínica. D) respuestas de la zona mediastínica de la cápsula testicular de rata a NA en seis curvas dosis-respuesta sucesivas. 1<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> curva dosis-respuesta obtenida en la misma preparación.

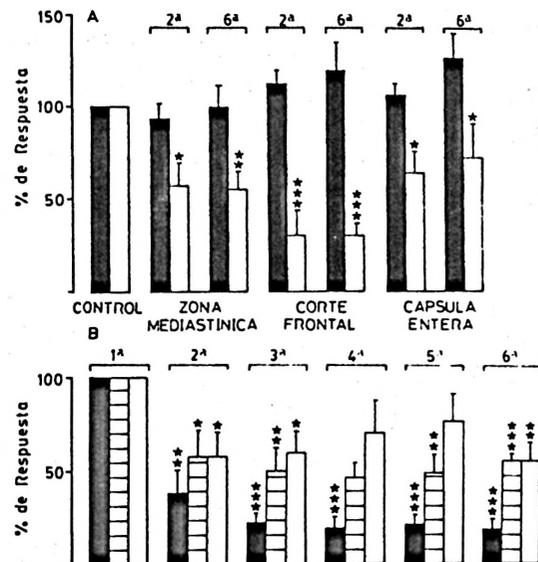


Fig. 6. A. Atenuación de las respuestas inducidas por la noradrenalina, en diferentes zonas de la cápsula testicular e influencia del tiempo de reposo en las respuestas de la zona mediastínica.

En ordenadas, porcentaje de respuesta. Las barras verticales representan el E.S.M. para seis datos. A) Atenuación de las respuestas inducidas por dosis simples de noradrenalina ( $3 \times 10^{-7}$  M —■— y  $1 \times 10^{-5}$  M —□—). Se representan los valores obtenidos en la primera (Control), segunda y sexta exposición. El tiempo de reposo entre dos dosis fue de 30 minutos. B) Influencia del período de reposo entre dos administraciones de noradrenalina ( $10^{-5}$  M) en las respuestas de la zona mediastínica. Se representan los valores obtenidos en seis administraciones sucesivas, 1.<sup>a</sup>-6.<sup>a</sup>, considerando la primera como control. El período de reposo entre dos administraciones fue de 5 (■), 15 (□) y 30 (□) min.

desensibilización guarda relación con la dosis máxima a que se expone el órgano. Los experimentos se realizaron en la zona mediastínica y, como se muestra en la fig. 5, B y en la tabla II, no se produce disminución del  $E_{max}$  ni del  $pD_2$  cuando la dosis máxima no excede de  $3 \times 10^{-6}$  M. El  $E_{max}$  puede, incluso, aumentar.

Se ensayó también si las respuestas inducidas por dosis simples de NA son reproducibles o no. Para ello, el órgano

Tabla II. *Parámetros de las curvas dosis-respuesta obtenidos con diferentes rangos de dosis de noradrenalina en la zona mediastínica de la cápsula testicular de rata.*

Se presentan los valores obtenidos en la primera, segunda y sexta curva dosis-respuesta de noradrenalina. Los datos se expresan como valores medios  $\pm$  E.S.M. La comparación de los parámetros obtenidos no mostró diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

N.º exper.	Escala de dosis	Efecto máximo (mg)	pD <sub>2</sub>
6	1 $\times$ 10 <sup>-8</sup> M; 3 $\times$ 10 <sup>-7</sup> M y 1 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M	1. <sup>a</sup> ) 97,33 $\pm$ 18,26	7,32 $\pm$ 0,05
		2. <sup>a</sup> ) 99,66 $\pm$ 21,06	7,21 $\pm$ 0,14
		6. <sup>a</sup> ) 133,06 $\pm$ 39,97	7,46 $\pm$ 0,20
12	3 $\times$ 10 <sup>-8</sup> M a 1 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M	1. <sup>a</sup> ) 76,66 $\pm$ 8,49	6,72 $\pm$ 0,11
		2. <sup>a</sup> ) 84,5 $\pm$ 10,09	6,85 $\pm$ 0,09
		6. <sup>a</sup> ) 105,05 $\pm$ 13,41	6,85 $\pm$ 0,16
12	1 $\times$ 10 <sup>-8</sup> M a 3 $\times$ 10 <sup>-6</sup> M	1. <sup>a</sup> ) 81,83 $\pm$ 5,42	6,74 $\pm$ 0,08
		2. <sup>a</sup> ) 80,83 $\pm$ 8,22	6,23 $\pm$ 0,61
		6. <sup>a</sup> ) 103,08 $\pm$ 9,63	6,86 $\pm$ 0,12

—zona mediastínica de la cápsula testicular— fue expuesto hasta 6 veces a dosis de NA de 3  $\times$  10<sup>-7</sup> ó 10<sup>-5</sup> M con un período de reposo entre cada dos dosis de 30 min. Se produce desensibilización —expresada como disminución de la amplitud de la contracción— para 10<sup>-5</sup> M, pero no para 3  $\times$  10<sup>-7</sup> M (fig. 6, A). La desensibilización observada con dosis simples de 10<sup>-5</sup> M de NA se acentúa cuando el período de reposo entre dos exposiciones se

reduce (fig. 6, B), no se modifica con propranolol (10<sup>-6</sup> M), normetanefrina (10<sup>-5</sup> M) o TMB-8 (10<sup>-5</sup> M), y se previene con imipramina (3  $\times$  10<sup>-8</sup> M) más normetanefrina (10<sup>-5</sup> M) y con indometacina (3  $\times$  10<sup>-6</sup> M) (fig. 7).

## Discusión

La cápsula testicular de rata carece de motilidad espontánea y muestra una con-

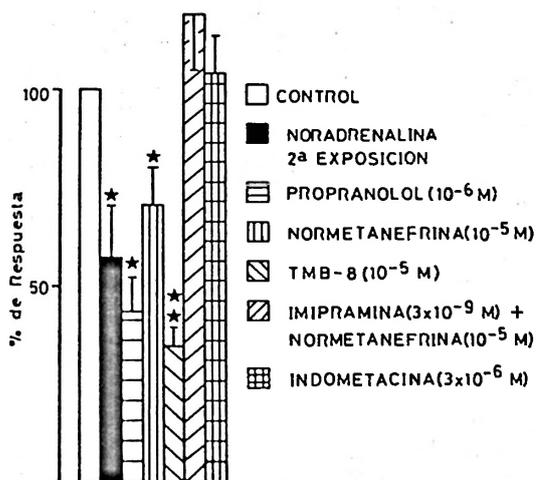


Fig. 7. *Modificaciones por propranolol, normetanefrina, TMB-8, imipramina más normetanefrina e indometacina de la desensibilización producida por noradrenalina (10<sup>-5</sup> M) en la zona mediastínica de la cápsula testicular de rata.*

La desensibilización se estima como disminución de la amplitud de la respuesta a noradrenalina en la segunda exposición (■) respecto a la primera (□) que se toma como control. Los fármacos ensayados para prevenir la desensibilización permanecieron en el medio de incubación durante todo el experimento. La primera contracción obtenida en su presencia se consideró como control (□) y la segunda se estimó en porcentaje respecto a la primera. Las barras verticales representan el E.S.M. para un mínimo de 6 datos. \*p < 0,05; \*\*p < 0,001, calculado frente a su propio control.

tracción tónica en respuesta a la NA, similar a la descrita por otros autores (7-10, 24, 31) para diferentes agonistas, incluida la NA.

De forma similar a lo descrito en cápsula testicular humana (12), las zonas de la cápsula testicular de rata ensayadas muestran diferente sensibilidad a la NA. Esta reactividad parece relacionada con la distribución de las células contráctiles y la inervación, más abundantes en la zona mediastínica (10, 16, 29), pero no con el peso del tejido puesto que la cápsula entera se contrae menos que la zona mediastínica o las preparaciones obtenidas por corte frontal de la cápsula.

El Emax alcanzado es mayor, en todas las zonas ensayadas, cuando la NA se añade de forma acumulativa que cuando se realizan curvas dosis-respuesta no acumulativas, posiblemente porque al ser la contracción lenta y mantenida se consigue un mayor rendimiento en la actividad contráctil al producirse el estímulo de forma progresiva (4, 20).

Los valores del  $pD_2$  estimados para la NA en cápsula testicular de rata son similares a los descritos en otras preparaciones, p.e. en conducto deferente y músculo anocócigeo de rata (19, 21, 30). En todos los casos el  $pD_2$  fue mayor cuando la NA se añadió de forma no acumulativa, lo que sugiere que en las curvas dosis-respuesta acumulativas se produce un cierto grado de desensibilización; cuando se reduce el número de dosis puede llegar a producirse hipersensibilidad, como se ha descrito en otras estructuras (20).

La desensibilización es un problema frecuente en farmacología experimental y se ha descrito tanto para fármacos que producen relajación como contracción, sobre todo cuando se realizan curvas dosis-respuesta acumulativas (4, 15, 20, 27, 36, 38). Los mecanismos de desensibilización no están claros y pueden variar de unos fármacos a otros; entre ellos se citan disminución del número o de la afinidad de los receptores (15, 33), liberación de

prostaglandinas (1, 11), acúmulo de mediadores (4, 18) o aumento de la recaptación (3, 38).

En la cápsula testicular de rata, la desensibilización es más intensa cuando se realizan curvas dosis-respuesta acumulativas. Esta desensibilización es independiente del período de reposo entre dos curvas y parece relacionada con la dosis máxima a que se expone la preparación ya que, cuando se realizan curvas dosis-respuesta acumulativas con diferentes escalas de dosis, sin exceder de  $3 \times 10^{-6}$  M, no se produce desensibilización. Además, cuando se estimula la cápsula con dosis simples de  $10^{-5}$  M de NA también se produce desensibilización.

La desensibilización parece independiente de sensibilización de receptores beta porque no se modifica con el propranolol; tampoco parece relacionada con la recaptación extraneuronal ni con la movilización de calcio intracelular porque no se atenúa con normetanefrina ni con TMB-8, en cambio, parece relacionada con la liberación de prostaglandinas y con la recaptación neuronal, como se ha descrito en otras preparaciones (1, 11, 38), porque se previene con el inhibidor de ciclooxigenasa indometacina y con imipramina. Es posible que ambos mecanismos estén relacionados ya que se ha descrito que la indometacina potencia los efectos de la imipramina sobre las contracciones del conducto deferente de rata inducida por NA (5). Por otra parte, las prostaglandinas, particularmente las de la serie E, reducen y la indometacina aumenta la liberación de NA, mecanismo que ha sido propuesto para explicar el aumento de la presión arterial en animales tratados con indometacina (14, 17).

#### *Agradecimientos*

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los laboratorios Ici-Farma, S.A., Ciba-Geigy y Merck Sharp & Dohme de España, S.A. por la donación generosa de varios de los productos utilizados.

### Resumen

Se estudia, en diferentes zonas de la cápsula testicular de rata, la contracción inducida por noradrenalina. La cápsula entera evertida y las zonas mediastínica, no mediastínica, anterior y posterior se exponen a dosis crecientes, acumulativas o no de noradrenalina. Excepto la zona no mediastínica, todas las preparaciones ensayadas se contraen de forma dosis-dependiente con noradrenalina. La máxima amplitud de contracción se alcanza en la zona mediastínica. El efecto máximo (Emax), se alcanza con concentraciones diferentes de NA, según la zona ensayada. El  $pD_2$  es mayor en todas las zonas cuando se realizan curvas dosis-respuesta no acumulativas, que cuando se realizan de forma acumulativa. Las curvas dosis-respuesta acumulativas no son reproducibles cuando las preparaciones se exponen, en la primera curva a concentraciones superiores a  $3 \times 10^{-6}$  M de noradrenalina; con concentraciones inferiores no se produce desensibilización, la cual es menos intensa en las curvas dosis-respuesta no acumulativas. La desensibilización que se presenta para dosis simples de  $10^{-5}$  M de noradrenalina, es independiente del período de reposo entre dos exposiciones a noradrenalina, no se modifica con propranolol ( $10^{-6}$  M) nor-metanefrina ( $10^{-5}$  M) o TMB-8 ( $10^{-5}$  M), pero se previene con imipramina ( $3 \times 10^{-8}$  M) y con indometacina ( $3 \times 10^{-6}$  M), lo que sugiere que en la desensibilización pueden participar mecanismos de recaptación neuronal y de liberación de prostaglandinas.

Palabras clave: Cápsula testicular, Rata, Noradrenalina, Desensibilización.

### Bibliografía

1. Abbracchio, M. P.; Daffonchio, L. y Omini, C.: *Pharmacol. Res. Commun.*, 18, 93-110, 1986.
2. Bell, C. y McLean, J. R.: *J. Reprod. Fert.*, 32, 253-258, 1973.
3. Boyle, F. C. y Digges, K. G.: *J. Auton. Pharmacol.* 2, 97-102, 1982.
4. Brink, Ch. Duncan, P. G. y Douglas, J. S.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 219, 1-6, 1981.
5. Casas Tineo, M.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Oviedo. 1987.
6. Chiou, C. Y. y Malagodi, M. H.: *Br. J. Pharmacol.*, 53, 279-285, 1975.
7. Davis, J. R. y Langford, G. A.: *J. Reprod. Fert.* 19, 595-598, 1969.
8. Davis, J. R. y Langford, G. A.: En «The Human Testis» (E. Rosenberg y C.A. Paulsen, eds.). Academic Press, Nueva York, 1970. Vol. I, pp. 281-237.
9. Ellis, L. C.; Buhrlay, L. E. y Hargrove, J. L.: *Arch. Androl.*, 1, 139-146, 1978.
10. Ellis, L. C., Groesbeck, M. D. Farr, C. H. y Tesi, R. J.: *Arch. Androl.*, 6, 283-294, 1981.
11. Fano, M., Abbracchio, M. P., Cattabeni, F., Daffonchio, L. Hernández, A. y Omini, C.: *J. Auton. Pharmacol.* 6, 47-51, 1986.
12. Firlit, C. F.; King, L. R. y Davis, J. R.: *J. Urol.* 113, 500-504, 1975.
13. Gorkas, K. y Bock, P.: *Cell. Tiss. Res.* 154, 533-541, 1974.
14. Gullner, H. G.: *J. Auton. Nerv. Sys.*, 8, 1-12, 1983.
15. Harden, T. K.: *Pharmacol. Rev.*, 35, 5-32, 1983.
16. Hargrove, J. L., MacIndoe, J. H. y Ellis, L. C.: *Fertil. Steril.*, 28, 1.146-1.157, 1977.
17. Hedqvist, P.: en «Chemical neurotransmission. 75 years» (L. Stjarne; P. Hedqvist; H. Lagercrantz y A. Wennmalm, eds.). Academic Press. Nueva York, 1981, pp. 223-233.
18. Johansson, S. R. M. y Andersson, R. G. G.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 49, 241-247, 1981.
19. Kenakin, T. P.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 216, 210-219, 1981.
20. Kenakin, T. P.: *Pharmacol. Rev.*, 36, 165-222, 1984.
21. Leedman, J. A. y Pennefather, J.: *J. Auton. Pharmacol.*, 6, 39-46, 1986.
22. Leeson, Th. y Cookson, F. B.: *J. Morphol.*, 144, 237-254, 1974.
23. Malagodi, M. H. y Chiou, C. Y.: *Eur. J. Pharmacol.*, 27, 25-33, 1974.
24. Manso, G., Sánchez, M., Hidalgo, A. y Andrés-Trelles, F.: *Eur. J. Pharmacol.*, 131, 285-287, 1986.
25. Martínez, L., Manso, G., Andrés-Trelles, F. e Hidalgo, A.: *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*, 3, 163, 1986.
26. Mireyless, S. E. y Foster, R. W. W.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 833-835, 1973.
27. Nedergaard, O. A. y Westermann, E.: *Br. J. Pharmacol.*, 34, 475-483, 1968.
28. O'Donnell, S. R., Walduck, K. y Wanstall, J. C.: *Br. J. Pharmacol.*, 68, 705-710, 1980.
29. Ohanian, N. C., Rodríguez, H., Martino, I., Rieppi, G., Garofolo, E. G. y Roca, R. A.: *J. Reprod. Fert.*, 57, 79-85, 1979.

30. Orallo, F., Fontenla, J. A. y Cadavid, I.: *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*, 4, 49-55, 1987.
31. Rikimaru, A. y Suzuki, T.: *Tohoku J. Exp. Med.*, 108, 283-289, 1972.
32. Sánchez, M., Andrés-Trelles, F. e Hidalgo, A.: II Reunión Luso-Española de Farmacología, 1983, Com E-26.
33. Sibley, D. R., Nambi, P. y Lefkowitz, R. J.: En «Molecular mechanisms of transmembrane signalling». (M.M. Cohen y A. Houslay, eds.). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam. 1985. pp. 359-374.
34. Tallarida, R. J. y Murray, R. B.: Manual of pharmacologic calculations with computer programs (2.ª ed.). Springer-Verlag, Nueva York, 1987.
35. Trendelenburg, U.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 332, 201-207, 1986.
36. Triggle, D. L.: *Trends Pharmacol. Sci*, 2, 395-398, 1980.
37. Vane, J. R y Williams, K. I.: *Br. J. Pharmacol.*, 48, 629-639, 1973.
38. Westfall, D. P. y Fleming, W. W.: *Fed. Proc.*, 30, 656, 1975.