

Actividad de los indoles pineales y la testosterona sobre la conducta sexual

M. Rodríguez, J. Sosa, R. Castro y C. López-Arias

Departamento de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
Tenerife (España)

(Recibido el 14 de enero de 1983)

M. RODRIGUEZ, J. SOSA, R. CASTRO and C. LOPEZ-ARIAS. *Effect of Pineal Indoles and Testosterone on Sexual Behaviour in Rat*. Rev. esp. Fisiol., 40, 31-36. 1984.

The possible action of melatonin and 5-methoxytryptophol, two pineal indoles, upon castrated male rat sexual behaviour with three testosterone dose levels was studied. Both indoles reduced the number of mounts and intromissions. 5-Methoxytryptophol, in addition, decreased the number of ejaculations. The sexual actions of the pineal indoles are prevented by the administration of high testosterone dose levels (500 µg/day).

Key words: Sexual behaviour, Melatonin, 5-Methoxytryptophol, Testosterone.

El eje endocrino hipotálamo-hipofisogonadal ejerce un importante control sobre la conducta sexual. La castración en animales de laboratorio machos adultos se sigue de disminución gradual de la respuesta sexual. Este cambio puede ser impedido o revertido mediante la administración de andrógenos (4, 13, 34). También el LH-RH ejerce un control directo de la conducta sexual que no desaparece tras la hipofisectomía (26, 27).

La glándula pineal podría influir sobre este eje endocrino a distintos niveles: 1) los productos pineales modifican la liberación de LH-RH (35, 36). 2) Dos indoles

pineales, la melatonina (37, 38) y el 5-metoxitriptofol (30), disminuyen la secreción de gonadotrofinas. 3) Estos indoles pueden alterar directamente el metabolismo periférico de los esteroides gonadales (1). Sin embargo, la posible actividad de la glándula pineal sobre la conducta sexual ha sido escasamente estudiada (22).

El objetivo de este trabajo es el estudio del papel de los indoles pineales en la conducta sexual. Se utiliza para ello la melatonina y el 5-metoxitriptofol. Este último compuesto ha recibido recientemente especial atención, pensándose que

constituya con la melatonina uno de los principios fisiológicamente activos de la glándula pineal (14, 19). Se intenta establecer además una relación entre la actividad de estos indoles y la biodisponibilidad de esteroides gonadales; para lo cual se utilizan animales castrados y tratados con dosis bajas, medias y elevadas de testosterona.

Material y métodos

Ciento ocho ratas Wistar macho adultas con pesos comprendidos entre 200-250 g se dividieron en nueve grupos de doce ratas cada uno, procediéndose previa anestesia con éter a su castración. Todos los sujetos experimentales permanecieron en condiciones de luz-oscuridad 12 h/12 h y en régimen de acceso libre al agua y a los alimentos. Veinte días después de la castración todos los animales recibieron una inyección subcutánea diaria de propionato de testosterona (PT) (gentilmente cedido por la casa Schering), disuelto en 0,25 ml de aceite de oliva estéril. Se formaron tres grupos experimentales, cada uno correspondiente a un nivel de dosis de PT: 10, 50 y 500 μ g. Con cada nivel de dosis de testosterona se formaron tres subgrupos, a los que se administró, además, 1 mg de 5-metoxitriptofol a uno, 1 mg de melatonina a otro (ambos indoles de Sigma) y el disolvente de los indoles al último (solución salina fisiológica con etanol al 6%). La administración de los indoles se realizó por vía s.c., 4 horas después del inicio del período de luz y simultáneamente con la testosterona. Ambos tratamientos se mantuvieron durante 10 días. Pasado el período de tratamiento y tres horas después del inicio de la fase de oscuridad, los sujetos experimentales fueron colocados en una jaula test con una hembra receptiva y con la sola iluminación de una luz roja de 20 W. Se utilizaron hembras castradas que habían sido pretratadas du-

rante tres días con inyecciones subcutáneas de 10 μ g de benzoato de estradiol (BT) (Schering) y 4 horas antes del comienzo del test con 500 μ g de progesterona (Schering) subcutánea. Las dos hormonas fueron disueltas en 0,25 ml de aceite de oliva estéril. El test de conducta sexual se realizó según el modelo de CHRISTIANSEN y CLEMENS (7). Los datos se evaluaron por Análisis de Varianza (32) entre los nueve grupos. Si existían diferencias significativas a un nivel de $p \leq 0,05$ se realizaban comparaciones por el procedimiento de SCHEFFÉ (31) entre los grupos vehículo de indoles con PT 10 y 50 μ g, y entre PT 50 y 500 μ g. Luego, a cada nivel de dosis de testosterona, se comparaban los grupos 5-metoxitriptofol y melatonina con los vehículos de indoles.

Resultados

La melatonina (fig. 1) redujo el número de montas e intromisiones para un nivel de dosis de PT equivalente a 50 μ g (fig. 2). Este indol no mostró efectos en los animales tratados con bajas (10 μ g) o altas (500 μ g) dosis de testosterona. El 5-metoxitriptofol (fig. 1) causó una disminución en el número de montas e intromisiones en los grupos que recibieron dosis

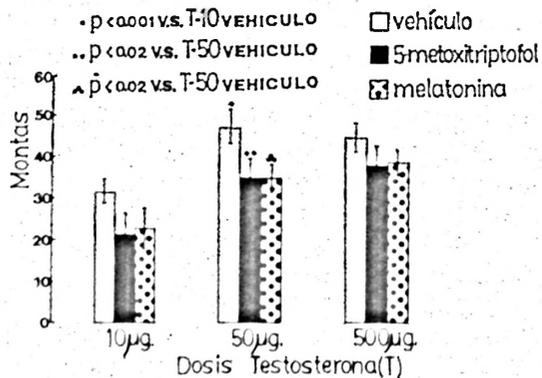


Fig. 1. Número de montas (valores de probabilidad por ANOVA y comparaciones de SCHEFFÉ).

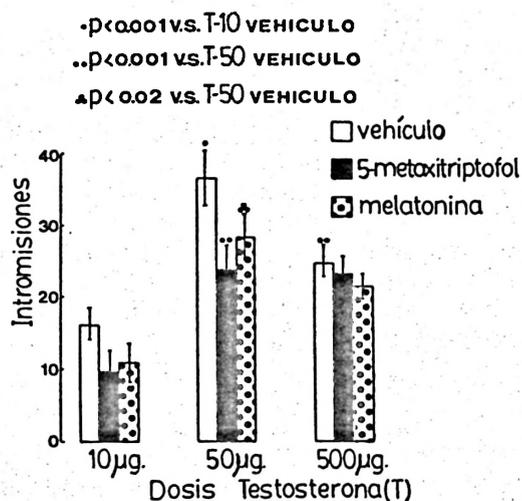


Fig. 2. Número de intromisiones (valores de probabilidad por ANOVA y comparaciones de SCHEFFE).

de 50 µg de testosterona, y en el número de eyaculaciones en los grupos tratados con dosis de 10 µg de testosterona (fig. 3). Cuando PT era inyectado diariamente a dosis de 500 µg, ninguno de los dos indoles estudiados mostró acción alguna sobre el número de montas, intromisiones y/o eyaculaciones.

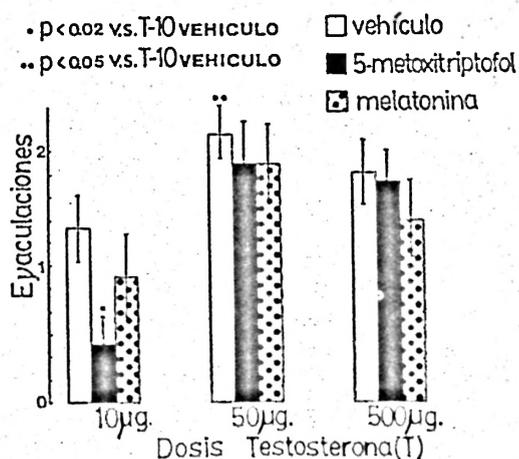


Fig. 3. Número de eyaculaciones (valores de probabilidad por ANOVA y comparaciones de SCHEFFE).

Tabla I. Latencias temporales (valores de probabilidad por ANOVA y comparaciones de SCHEFFE).

	Periodo entre Primera monta/eyaculación (min)	Periodo entre eyaculación/siguiente monta (min)
<i>Testosterona, 10 µg</i>		
Vehículo	4,4 ± 0,4	7,2 ± 1,0
Metoxitriptofol	5,0 ± 1,0	8,0 ± 2,0
Melatonina	5,0 ± 0,7	6,5 ± 1,3
<i>Testosterona 50 µg</i>		
Vehículo	3,6 ± 0,3	7,8 ± 1,4
Metoxitriptofol	4,1 ± 0,4	7,0 ± 1,2
Melatonina	4,1 ± 0,5	6,5 ± 1,3
<i>Testosterona 500 µg</i>		
Vehículo	4,0 ± 0,2	7,1 ± 1,2
Metoxitriptofol	4,1 ± 0,8	8,0 ± 1,0
Melatonina	3,0 ± 0,2	8,3 ± 1,8

Los animales que recibieron dosis de 50 µg de PT mostraron un incremento en el número de montas, intromisiones y eyaculaciones (fig. 1). Elevados niveles de testosterona (dosis de 500 µg) disminuyeron el número de intromisiones con respecto al grupo que recibió 50 µg de testosterona.

Los resultados muestran que ninguno de los tratamientos, indoles pineales o PT, cambiaba el tiempo invertido en el período refractario (desde la primera eyaculación a la siguiente monta) o desde la primera monta a la primera eyaculación (tabla I).

Discusión

Como ya era conocido previamente, la administración de dosis fisiológicas de testosterona (50 µg) a ratas castradas incrementa el número de montas, intromisiones y eyaculaciones con respecto al grupo tratado con dosis bajas (10 µg) (10, 11, 18). A niveles suprafsiológicos (500 µg) la testosterona no aumenta el número de estos patrones de conducta por encima de la normalidad (12, 17), objetivándose

incluso una disminución significativa del número de intromisiones con respecto a las dosis más fisiológicas; hecho comunicado previamente por otros autores (33). Esta actividad de la testosterona en animales de experimentación es parcialmente similar a la observada en el hombre. Este esteroide tiene utilidad terapéutica en algunos casos de reducción de libido sólo si existe una situación previa de déficit hormonal; y siempre considerando al ser humano aparte, puesto que es conocido que la sexualidad en el hombre depende más de factores sociales, y mucho menos de factores hormonales, que en el resto de los mamíferos (8, 9, 24).

Tanto la melatonina como el 5-metoxitriptofol disminuyen el número de montas e intromisiones en los grupos con una restitución adecuada de testosterona (50 μg). Con dosis suprafiológicas de testosterona la actividad de ambos indoles sobre estos patrones de conducta se extingue. El 5-metoxitriptofol reduce también el número de eyaculaciones, pero sólo en el grupo de animales pretratados con dosis bajas de testosterona (10 μg). La administración de cantidades mayores inhibe su actividad sobre este patrón. Así pues, todas las acciones de los indoles pineales estudiados sobre la conducta sexual pueden bloquearse aumentando la dosis de testosterona a 500 μg para la monta e intromisión y a 50 μg para la eyaculación.

Aunque no puede descartarse que la capacidad inhibitoria de ambos indoles sobre la conducta sexual se realice por acción directa sobre el sistema nervioso central (3), ya sea modificando la transmisión serotoninérgica (2, 21, 25), la liberación de LH-RH (16), la liberación de prolactina (5, 28) o por algún otro mecanismo, los resultados encontrados sugieren una interacción periférica con los esteroides gonadales. La administración periférica de melatonina puede disminuir la actividad de la testosterona sobre la próstata y las vesículas seminales (1) e inhibir el sistema 5- α -reductasa-3-hi-

droxiesteroide dehidrogenasa (23); sistema que juega un importante papel en la actividad de la testosterona sobre la conducta sexual (20, 29).

En este trabajo se sugiere cómo la acción de los indoles pineales estudiados sobre la conducta sexual puede inhibirse incrementando la biodisponibilidad de testosterona, todo lo cual orienta hacia una interacción entre ambos principios activos en lo referente al control hormonal de la conducta sexual.

Resumen

Se estudia la posible acción de la melatonina y el 5-metoxitriptofol, dos indoles pineales, sobre la conducta sexual de la rata macho adulta castrada y con tres niveles de restitución androgénica. Ambos indoles redujeron el número de montas e intromisiones y el 5-metoxitriptofol además disminuyó el número de eyaculaciones.

Todas las acciones sobre la conducta sexual de los indoles pineales estudiadas aquí, pueden impedirse administrando dosis elevadas de testosterona (500 $\mu\text{g}/\text{día}$).

Bibliografía

1. ALONSO, R., PRIETO, L., HERNÁNDEZ, C. y MAS, M.: *J. Endocrinol.*, **79**, 77-83, 1978.
2. ANTON-TAY, F.: En «The pineal gland» (G.E.W. Wolstenholme y J. Knight, eds.). Churchill, Londres, 1971, pp. 213-227.
3. ANTON-TAY, F. y WURTMAN, R. J.: *Nature*, **221**, 474-476, 1969.
4. BEACH, F. A.: *J. Exp. Zool.*, **191**, 91-142, 1946.
5. BLASK, D. E. y REITER, R. J.: *Biol. Reprod.*, **12**, 329-334, 1975.
6. CARDINALI, D. P. y VACAS, M. I.: *J. Neural. Transm.*, Suppl. **13**, 175-201, 1978.
7. CHRISTIANSEN, L. W. y CLEMENS, L. C.: *Endocrinology*, **87**, 1358-1360, 1974.
8. COMHAIRE, F. y VERMENLEN, A.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**, 824-829, 1975.
9. COOPER, A. J. y ISMAIL, A. A. A.: *Psychopharmacologia*, **26**, 379-386, 1972.
10. DAVIDSON, J. M.: *Anim. Behav.*, **14**, 266-272, 1966.
11. DAVIDSON, J. M., JOHNSTON, P., BLOCH, G. J., SMITH, E. R. y WEICK, R. F.: En «Proceedings of the III International Congress of Hormonal

- Steroids» (V. H. T. James y L. Martin, eds.). Academic Press, Nueva York. 1971, pp 727-730.
12. GRUNT, J. A. y YOUNG, W. C.: *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 46, 138-144, 1953.
 13. HLIŇAK, Z., MABLAFOUSEK, J. y MOHAPELOVA, A.: *Horm. Behav.*, 13, 9-20, 1979.
 14. HOOPER, R. J. L., SILMAN, R. E., LEONE, R. M., FINNIE, M. D. A., CARTER, S. J., SAVAGE, M., PREECE, M., SMITH, I. y MULLEN, P. E.: *J. Endocrinol.*, 83, 269-274, 1979.
 15. JOHNSON, L. Y. y REITER, R. J.: *Prog. Reprod. Biol.*, 4, 116-156, 1978.
 16. KAO, L. W. L. y WEISZ, J.: *Endocrinology*, 100, 1723-1726, 1977.
 17. LARSSON, K.: *Physiol. Behav.*, 1, 255-258, 1966.
 18. LARSSON, K.: En «Endocrine Control of Sexual Behavior» (Beyer, ed.), Raven Press, Nueva York, 1979, pp. 98-104.
 19. LEONE, R. M., SILMAN, R. E., HOOPER, R. J. C., FINNIE, M. D. A., CARTER, S. J., EDWARDS, R., SMITH, I., TOWELL, P. y MULLEN, P. E.: *J. Endocrinol.*, 82, 243-251, 1979.
 20. LUTTGE, W. G.: En «Endocrine Control of Sexual Behavior» (C. Beyer, ed.). Raven Press, Nueva York, 1979, pp. 341-364.
 21. MALMNAS, L. O. y MEYERSON, B. J.: *Nature*, 232, 398-400, 1971.
 22. MAS, M., ARANDA, A., SUÁREZ-WOOD, I., GONZÁLEZ, M. C. y OAKNIN, S.: En «The Pineal Gland of Vertebrates Including Man» (J. A. Kappers y P. Pévet, eds.). *Progr. Brain Res.*, Vol. 52, Elsevier, Amsterdam, 1979, pp. 377-381.
 23. MAS, M., MASSA, R., MONTAGNA, A., NEGRI-CESI, P. y MARTINI, L.: En «The Pineal Gland of Vertebrates Including Man» (J. A. Kappers y P. Pévet, eds.). *Progr. Brain Res.*, Vol. 52, Elsevier, Amsterdam, 1979, pp. 367-372.
 24. MAUSS, J., BORSCH, G., BORMACHER, K., RICHTER, E., LEYENDECKER, G. y NOCKE, W.: *Acta Endocrinol.*, 78, 373-384, 1975.
 25. MITLER, M. M., MORDEN, B., LEVINE, S. y DEMENT, W.: *Physiol. Behav.*, 8, 1147-1150, 1972.
 26. MOSS, R. L.: En «Psychopharmacology. A Generation of Progress» (M. A. Lipton, A. Dimascio y K. F. Killian, eds.). Raven Press, Nueva York, 1978, pp. 431-440.
 27. MOSS, R. L., DUDLEY, C. A., FOREMAN, M. M. y MCCANN, S. M.: En «Hypothalamic Hormones» (M. Motta, P. G. Grosignani y L. Martini, eds.). Academic Press, Londres, 1975, pp. 269-278.
 28. NAGULESPAREN, M., ANG, V. y JENKINS, J. S.: *Clin. Endocrinol.*, 9, 73-79, 1978.
 29. PARROTT, R. F.: *J. Endocrinol.*, 61, 105-115, 1974.
 30. REITER, R. J.: *Endocrinol. Rev.*, 1, 109-131, 1980.
 31. SCHEFFÉ, H.: En «The Analysis of Variance». Wiley, Nueva York, 1959, pp. 477-510.
 32. SOKAL, R. R. y ROHLF, F. J.: En «Biometria». H. Blume, Madrid, 1979, pp. 195-225.
 33. SOULAIRAC, A. y SOULAIRAC, M.: En «Proceedings of the First International Congress on Hormonal Steroids» (V. H. T. James y L. Martin, eds.), Vol. 2. Academic Press, Nueva York, 1965, p. 465.
 34. STONE, C. P.: *Endocrinology*, 24, 165-174, 1939.
 35. TRENTINI, G. P., DE GAETANI, C. F., MARTINI, L. y MESS, B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 153, 490-494, 1976.
 36. TRENTINI, G. P., MESS, B., DE GAETANI, C. F. y RUZAS, C.: En «The Pineal Gland of Vertebrates Including Man» (J. A. Kappers y P. Pévet, eds.). *Progr. Brain Res.*, Vol. 52, Elsevier, Amsterdam, 1979, pp. 341-366.
 37. YAMASHITA, K., MEINO, M., SHIMIZU, T. y YAMASHITA, E. R.: *J. Endocrinol.*, 76, 487-491, 1978.
 38. YAMASHITA, K., SHIMIZU, T., MEINO, M. y KAWAO, K.: *Tohoku J. Exp. Med.*, 111, 387-391, 1973.

