

## Efecto de la administración de yohimbina y 8-OH-DPAT sobre la exhaución sexual en ratas macho

Gabriela Rodríguez-Manzo,\* Alonso Fernández-Guasti\*

### Summary

The continuous exposition of male rats to receptive females results in constant copulation until animals become sexually exhausted. Sexual exhaustion is a sexual inhibition state which can be expressed in two different manners, i.e. a complete inhibition of sexual behavior or the execution of one copulatory series after which no further sexual behavior is performed. It has been demonstrated that complete recovery of this state is only observed after 15 days of sexual inactivity. Therefore, the sexual exhaustion state could provide a useful model for studying the sexual inhibition present in different pathological states.

In order to characterize the role played by different neurotransmitter systems in the control of sexual exhaustion, the possible participation of the serotonergic and noradrenergic systems in the establishment of this state was analyzed. To this purpose, two different doses of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist, 8-OH-DPAT (0.25 and 0.5 mg/kg) and the  $\alpha_2$  adrenoceptor antagonist, yohimbine (2 and 4 mg/kg) were systemically administered. 8-OH-DPAT reversed the sexual exhaustion state at both dose levels, the lower dose being more effective. Yohimbine reversed sexual exhaustion in a dose dependent manner. Results show that the sexual exhaustion state is reversible and that the serotonergic as well as the noradrenergic systems participate in the establishment of the inhibition present during this state.

### Resumen

La exposición continua de ratas macho a hembras receptoras da por resultado que estos animales copulen continuamente hasta caer en estado de exhaución sexual. Este es un estado de inhibición de la conducta sexual que se puede manifestar de dos formas distintas: por una ausencia total de conducta sexual o por la ejecución de una serie eyaculatoria de la que no hay recuperación. Se ha demostrado que el reestablecimiento completo de la conducta copulatoria no se alcanza sino hasta después de 15 días de inactividad sexual, por lo que este estado podría constituir un modelo adecuado para analizar los procesos que participan en la regulación de la inhibición sexual, presente en diferentes estados patológicos.

Con el objeto de caracterizar la participación de los diferentes sistemas de neurotransmisión en el control de la exhaución sexual, se analizó el posible papel desempeñado por los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en el establecimiento de este estado. Para ello se administraron por vía sistémica diferentes dosis del agonista serotoninérgico 5HT<sub>1A</sub>, 8-OH-DPAT (0.25 y 0.5 mg/kg) y del antagonista noradrenérgico  $\alpha_2$ , yohimbina (2 y 4 mg/kg). La 8-OH-DPAT fue capaz de revertir la exhaución sexual a ambas dosis, siendo más efectiva la dosis baja, mientras que la yohimbina tuvo un efecto dosis-dependiente que sólo alcanzó significancia estadística a la dosis alta. Los resultados indican que el estado de exhaución sexual es reversible y que ambos sistemas de neurotransmisión participan en el establecimiento de esta inhibición sexual.

\* División de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F. y Sección de Terapéutica Experimental, Depto. de Farmacología y Toxicología, CINVESTAV. Ap. Postal 22026, 14000 México, D.F.

## Introducción

La cópula repetida en ratas macho da por resultado que éstas caigan en un estado de exhaución sexual. Durante el desarrollo de estas series copulatorias, se observa una disminución progresiva en el número de intromisiones y en la latencia de eyaculación, así como un incremento en el número de montas y en la duración del período posteyaculatorio.<sup>8,14</sup> Después de un promedio de siete series eyaculatorias, las ratas macho caen en el estado de exhaución sexual.<sup>14</sup> El criterio para considerar que una rata macho está sexualmente exhausta consiste en que el animal, al que se le ha permitido copular *ad libitum* durante al menos dos horas, no presente conducta sexual a lo largo de 30 minutos de exposición a una hembra receptiva.<sup>8</sup> La recuperación total de la actividad copulatoria no se presenta sino hasta después de 15 días de inactividad sexual.<sup>8</sup>

El estado de exhaución sexual constituye un modelo potencial para estudiar la inhibición sexual, por lo que la caracterización de los sistemas de neurotransmisión que participan en su control pudiera tener relevancia.

Actualmente no está bien establecido cuál es el papel que desempeña el sistema serotoninérgico en el control de la conducta sexual masculina. Hay datos que indican que la serotonina (5-HT) ejerce un control inhibitorio sobre esta conducta.<sup>4,9,16,18</sup> Así, la lesión de las vías serotoninérgicas<sup>15,18</sup> y el bloqueo de la síntesis de 5-HT<sup>2,20</sup> facilitan diferentes aspectos de la conducta sexual masculina, mientras que la administración de 5-HT o de su precursor 5-hidroxitriptofano la inhiben.<sup>10,21</sup> Sin embargo, datos obtenidos recientemente muestran que algunos compuestos agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, como la 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina (8-OH-DPAT) y el lisuride, facilitan la expresión de la conducta sexual masculina, reduciendo dramáticamente el número de intromisiones y la latencia de eyaculación.<sup>3,5,6,7</sup>

La participación del sistema noradrenérgico en la regulación de esta conducta tampoco está del todo clara, sin embargo, la mayor parte de los datos indica que este sistema neurotransmisor tiene un papel facilitador de la conducta sexual masculina.<sup>9,19</sup>

Diferentes aproximaciones experimentales que reducen los niveles centrales de NA, como son el bloqueo de su síntesis con dietilditiocarbamato,<sup>19</sup> la depleción por 2-cloroetil-N-etil-2-bromobencilamina (DSP4)<sup>12</sup> o las lesiones electrolíticas del *locus coeruleus*,<sup>19</sup> inhiben diferentes aspectos de la conducta sexual masculina. Por otro lado, el incremento en la liberación de NA por medio del bloqueo de los adrenoceptores  $\alpha_2$ , aumenta el número de animales que copulan, y facilita diferentes aspectos de la conducta sexual.<sup>10,21</sup>

Con base en estos datos y con el objeto de establecer si los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico están

involucrados en el control de la inhibición sexual presente durante el estado de exhaución sexual, se diseñaron dos series experimentales. En la primera se trata de revertir el estado de exhaución sexual por medio de la administración del agonista 5HT<sub>1A</sub>, 8-OH-DPAT, y en la segunda se evalúa el efecto de la administración de yohimbina, un antagonista  $\alpha_2$ , sobre la exhaución sexual.

## Material y métodos

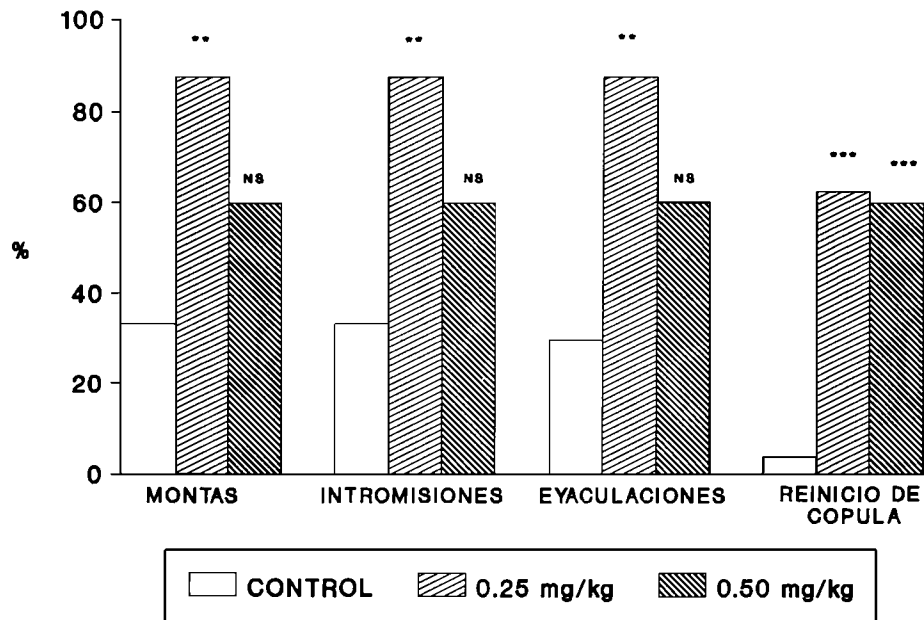
Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar de 300-350 g de peso, sexualmente expertas, sujetas a un ciclo invertido de luz-oscuridad (12:12 hrs), iniciándose el periodo oscuro a las 10:00 hrs. Los animales tuvieron acceso libre a comida y agua.

Las pruebas de conducta sexual se realizaron dos horas después de haberse iniciado la fase oscura del ciclo. Se utilizaron ratas hembras como estímulo, a las cuales se les indujo receptividad sexual por medio de la inyección secuencial de valerianato de estradiol (4  $\mu$  g/rata) seguida 44 horas después de progesterona (2 mg/rata). Las observaciones conductuales se llevaron a cabo cuatro horas después de la inyección de progesterona.

En un estudio piloto se estableció que todas las ratas macho alcanzan el estado de exhaución sexual dentro de un periodo de cuatro horas de cópula *ad libitum*. De acuerdo con esto, el modelo conductual consistió en colocar machos dentro de cajas cilíndricas de plexiglas, en presencia de hembras receptivas, y permitirles copular *ad libitum* a lo largo de cuatro horas, después de lo cual fueron separados de las hembras, y 24 hrs después, sometidos a la prueba experimental de conducta, previa administración del tratamiento correspondiente. Durante esta prueba experimental se registraron los siguientes parámetros de conducta sexual masculina:

- a) latencia de intromisión (LI): tiempo transcurrido desde que se introduce la hembra en la arena de observación, hasta que ocurre la primera intromisión.
- b) montas (M): número de montas que efectúa un macho antes de eyacular.
- c) intromisiones (I): número de intromisiones que necesita un macho para alcanzar la eyaculación.
- d) latencia de eyaculación (LE): tiempo transcurrido desde la primera intromisión de la serie hasta la eyaculación.
- e) intervalo posteyaculatorio (IPE): tiempo transcurrido desde la eyaculación hasta la primera intromisión de la segunda serie eyaculatoria.

A los animales exhaustos se les permitió una LI o una LE de hasta 30 min (criterio de exhaución). Si los ma-



**Figura 1.** Porcentaje de animales sexualmente exhaustos que presentan montas, intromisiones, eyaculaciones y que reinician la cópula, después de la administración de 0.25 y 0.5 mg/kg de 8-OH-DPAT. Las proporciones fueron comparadas con el grupo control (vehículo) utilizando la F de Fisher. Los niveles de significancia estadística fueron \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

chos no intromitían o eyaculaban durante este periodo se daba por terminada la prueba y se consideraba a esos animales como no responsivos.

Los grupos experimentales recibieron los siguientes tratamientos:

*Grupo 1:* Animales control exhaustos, inyectados i.p. con vehículo.

*Grupo 2:* Animales exhaustos inyectados por vía i.p. con 0.25 mg/kg de 8-OH-DPAT, disuelta en 2 ml/kg de solución salina, 15 min. antes de la prueba experimental.

*Grupo 3:* Animales exhaustos inyectados i.p. con 0.5 mg/kg de 8-OH-DPAT, disuelta en 2 ml/kg de solución salina, 15 min. antes de la prueba experimental.

*Grupo 4:* Animales exhaustos inyectados i.p. con 2 mg/kg de yohimbina, disuelta en 2 ml/kg de agua destilada, 25 min. antes de la prueba experimental.

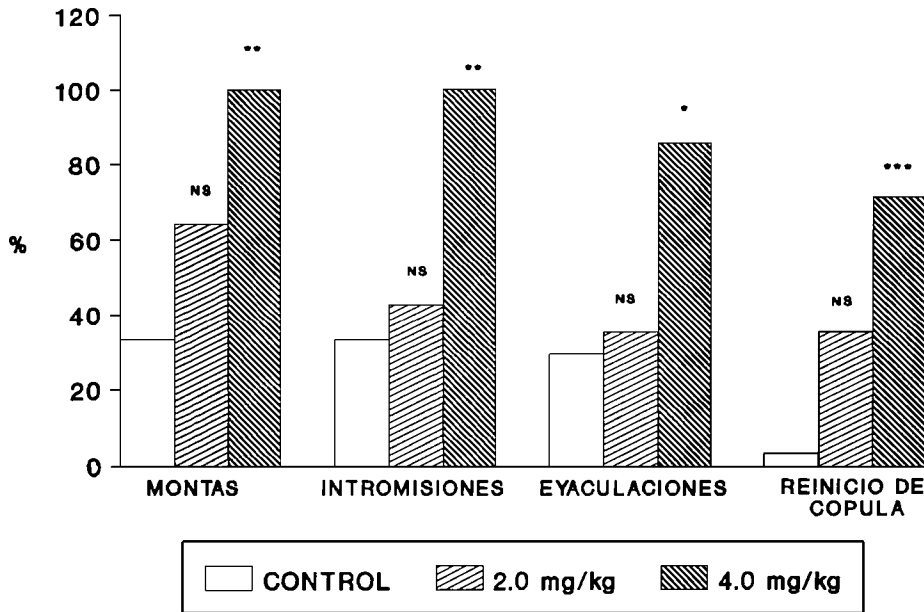
*Grupo 5:* Animales exhaustos inyectados i.p. con 4 mg/kg de yohimbina, disuelta en 2 ml/kg de agua destilada, 25 min. antes de la prueba experimental.

Los resultados se expresan como porcentajes de animales que montan, intromiten, eyaculan y reinician la cópula. El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba F de Fisher.<sup>22</sup>

## Resultados

En la figura 1 se muestra el porcentaje de animales que presenta los diferentes parámetros de conducta sexual después de la administración de 8-OH-DPAT (0.25 y 0.5 mg/kg). Como se puede observar, las dos dosis administradas fueron capaces de revertir la exhaustión sexual. Con la dosis baja, 7 de los 8 animales probados presentaron conducta sexual; con la dosis alta, 6 de las 10 ratas inyectadas copularon, mientras que en el grupo control sólo 8 de 27 animales lograron eyacular. Es importante hacer notar que sólo uno de los ocho animales control que eyacularon fue capaz de reiniciar la conducta sexual, mientras que 5 de 7 y 6 de los 6 animales que respondieron a la dosis baja y alta, respectivamente, reiniciaron la cópula. La falta de relación dosis-respuesta en el efecto de 8-OH-DPAT puede deberse a efectos inespecíficos de la droga (*vide infra*). La dosis baja demostró ser más efectiva, pues con ella se presentaron los efectos facilitatorios de la 8-OH-DPAT sin que apreciaran sus acciones inespecíficas.

Los resultados esquematizados en la figura 2 muestran que la yohimbina también fue capaz de revertir la exhaustión sexual. Todos los animales inyectados con la dosis alta presentaron montas e intromisiones, 6 de los 7 eyacularon y 5 de 7 fueron capaces de reiniciar la cópula. La dosis baja incrementó la proporción de animales que montan e intromiten respecto del control, pero este



**Figura 2.** Porcentaje de animales sexualmente exhaustos que presentan montas, intromisiones, eyaculaciones y que reinician la cópula, después de la administración de 2 y 4 mg/kg de yohimbina. Las proporciones fueron comparadas con el grupo control (vehículo) utilizando la F de Fisher. Los niveles de significancia estadística fueron \*  $p < 0.02$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

incremento no alcanzó a tener significancia estadística. Todos los animales que lograron eyacular con esta dosis de yohimbina (5 de 14) fueron capaces de reiniciar la cópula.

## Discusión

Las pruebas conductuales con los animales control muestran que hay dos formas de expresión de la exhaustión sexual: una predominante, en la que los animales no copulan, y otra menos frecuente, en la que son capaces de ejecutar una serie eyaculatoria muy ineficiente, con un elevado número de montas e intromisiones previas a la eyaculación, de la cual no se recuperan, es decir, no reinician la cópula. Este último resultado indica que el proceso de exhaustión sexual puede estar relacionado con el periodo posteyaculatorio, ya que, una vez que los animales eyaculan no es posible que reinicien la cópula. En experimentos a futuro se pretende analizar esta hipótesis.

Los datos experimentales muestran que el estado de exhaustión sexual es reversible. Este hallazgo es interesante en la medida de que, a nuestro entender, esta es la primera evidencia experimental al respecto. Además, esta observación nos permite concluir que la exhaustión sexual no es un proceso que dependa de factores periféricos o inespecíficos (incapacidad motriz, fatiga, etc.), sino de componentes centrales que posiblemente estén relacionados con la motivación para realizar la cópula.

Los resultados del presente estudio indican que tanto el sistema serotoninérgico como el noradrenérgico desempeñan un papel en el establecimiento de la inhibición sexual presente durante la exhaustión. En relación con el sistema serotoninérgico, es importante aclarar que los datos obtenidos con la administración de 8-OH-DPAT sugieren que el receptor 5-HT<sub>1A</sub> está específicamente involucrado en esta respuesta. La dosis baja (0.25 mg/kg) de 8-OH-DPAT aparentemente revirtió la exhaustión de manera más efectiva. Sin embargo, esta falta de relación dosis-respuesta se debió a que con la dosis alta (0.5 mg/kg) apareció "flacidez corporal", que es una de las características del síndrome serotoninérgico descrito anteriormente con este compuesto.<sup>23</sup> Los animales afectados por este síntoma fueron incapaces de copular. Con la dosis baja no se presentó este síntoma por lo cual se incrementó la proporción de animales que copularon.

El tratamiento con yohimbina revirtió la exhaustión sexual de manera dosis-dependiente. La yohimbina es un compuesto al que se le han atribuido propiedades afrodisiacas.<sup>17</sup> Desde el punto de vista farmacológico, este compuesto se considera como un antagonista  $\alpha_2$ , cuya administración provoca un incremento en la liberación de noradrenalina por sus acciones sobre los receptores presinápticos.<sup>19</sup> El efecto de este fármaco sobre la exhaustión sexual indica que el sistema noradrenérgico participa, posiblemente por medio del receptor  $\alpha_2$ , en el establecimiento de la exhaustión sexual.

En apoyo a esta idea, datos obtenidos recientemente en nuestro laboratorio señalan que la lesión neurotóxica con DSP4 elimina, en animales sexualmente exhaustos, a la población capaz de responder con una serie eyaculatoria, indicando que la regulación presináptica de la liberación de noradrenalina, por medio de los adrenoceptores  $\alpha_2$ , pudiera ser esencial para que se pueda presentar la conducta sexual en los animales exhaustos.

### Agradecimientos

La presente investigación fue parcialmente subvencionada por una beca de doctorado del CONACyT para G.R.-M. Agradecemos al Sr. Raúl Cardoso por la elaboración de las figuras.

### Referencias

1. AGHAJANIAN GK, ROGAWSKI MA: The physiological role of  $\alpha$ -adrenoceptors in the CNS: new concepts from single-cell studies. *Trends Pharmacol Sci*, 4:315-317, 1983.
2. AHLENIUS S, ERIKSSON H, LARSSON K, MODIGH K, SÖDERSTEN P: Mating behaviour in the male rat treated with p-chlorophenylalanine methylester alone and in combination with pargyline. *Psychopharmacology*, 20:383-388, 1971.
3. AHLENIUS S, LARSSON K, SVENSSON L: Stimulating effects of lisuride on masculine sexual behaviour of rats. *Eur J Pharmacol*, 64:47-51, 1980.
4. AHLENIUS S, LARSSON K, SVENSSON L: Further evidence for an inhibitory role of central 5-HT in male rat sexual behavior. *Psychopharmacology*, (Berlin), 68:217-220, 1980.
5. AHLENIUS S, LARSSON K, SVENSSON L, HJORTH S, CARLSSON A, LINDBERG P, WIKSTRÖM H, SANCHEZ D, ARVIDSSON LE, HACKSELL U, NILSSON, JLG: Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacol Biochem Behav*, 15:785-792, 1981.
6. AHLENIUS S, LARSSON K: Lisuride, LY-141865 and 8-OH-DPAT facilitate male rat sexual behavior via a non dopaminergic mechanism. *Psychopharmacology (Berlin)*, 83:330-334, 1984.
7. AHLENIUS S, LARSSON K: Evidence for a unique pharmacological profile of 8-OH-DPAT by evaluation of its effects on male rat sexual behaviour. En: CT Dourish, S Ahlenius, P Hutson (eds). *Brain 5-HT<sub>1A</sub> Receptors: Behavioural and Neurochemical Pharmacology*. Ellis Horwood Ltd. Chichester, 1987.
8. BEACH FA, JORDAN L: Sexual exhaustion and recovery in the male rat. *Q J Exp Psychol*, 8:121-133, 1956.
9. BITRAN D, HULL E: Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 11:365-389, 1987.
10. CLARK JT, SMITH ER, DAVIDSON JM: Enhancement of sexual motivation in male rats by yohimbine. *Science*, 225:847-849, 1984.
11. CLARK JT, SMITH ER, DAVIDSON JM: Evidence for the modulation of sexual behavior by alpha-adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology*, 41:36-43, 1985.
12. HANSEN S, KOHLER C, ROSS SB: On the role of the dorsal mesencephalic tegmentum in the control of masculine sexual behavior in the rat: Effects of electrolytic lesions, ibotenic acid and DSP4. *Brain Res*, 240:311-320, 1982.
13. KWONG LL, SMITH ER, DAVIDSON JM, PEROUTKA S: Differential interactions of "prosexual" drugs with 5-HT<sub>1A</sub> and alpha-2 adrenergic receptors. *Behav Neurosc*, 100: 664-668, 1986.
14. LARSSON K: *Conditioning and Sexual Behaviour in the Male Albino Rat*. Almqvist & Wiksell. Estocolmo, 1956.
15. LARSSON K, FUXE K, EVERITT BJ, HOLMGREN M, SODERTEN P: Sexual behavior in male rats after intracerebral injection of 5,7-dihydroxytryptamine. *Brain Res*, 141:293-303, 1978.
16. LARSSON K, AHLENIUS S: Masculine sexual behaviour and brain monoamines. En: M Segal (ed). *Psychopharmacology of Sexual Disorders*. John Libbey, Londres, 1986.
17. McCARY J: *Sexual Myths and Fallacies*. Shocker, Nueva York, 1973.
18. McINTOSH TK, BARFIELD RJ: Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. I. Serotonin and the postejaculatory refractory period. *Behav Brain Res*, 12:255-265, 1984.
19. McINTOSH TK, BARFIELD RJ: Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. III. Norepinephrine and the postejaculatory refractory period. *Behav Brain Res*, 12: 267-273, 1984.
20. SALIS PJ, DEWSBURY DA: p-Chlorophenylalanine facilitates copulatory behaviour in male rats. *Nature*, 232:400-401, 1971.
21. SMITH ER, REES LE, SCHNUR SL, DAVIDSON JM : Alpha 2 -adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: I. Mating behavior. *Physiol Behav*, 41:7-14, 1987.
22. SIEGEL S: *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. Mc Graw Hill. Nueva York, 1956.
23. SMITH LM, PEROUTKA SJ : Differential effects of 5-hydroxytryptamine 1A selective drugs on the 5-HT behavioural syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*, 24:1513-1519, 1986.