

Efecto de la oxitocina y la naloxona sobre los niveles plasmáticos de corticosterona en la rata

P. Montilla*, J. L. Muñoz, J. E. Ríos y M. C. Muñoz

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
14004 Córdoba (España)

(Recibido el 7 de noviembre de 1988)

P. MONTILLA, J. L. MUÑOZ, J. E. RÍOS and M. C. MUÑOZ. *Effect of Oxytocin and Naloxone on the Plasmatic Corticosterone Levels in the Rat*. Rev. esp. Fisiol., 45 (4), 319-322, 1989.

The effect of two doses of oxytocin (2 or 4 UI/kg i.p.) has been studied in the male Wistar rats, either preceded or not by a naloxone administration (10 mg/kg i.p.), on the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal system, the latter being valued by changes produced in the plasmatic corticosterone levels. Oxytocin produced significant increases of the plasmatic corticosterone levels, this effect being stronger and longer lasting after the superior dose. Naloxone alone produced the same effect, but not as intense and stable as that of oxytocin. Pre-treatment with naloxone modified the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal system to oxytocin, producing partial blockade. The results suggest that the oxytocin action on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis might be mediated by the endogenous opiates.

Key words: Oxytocin, Naloxone, Corticosterone, Hypothalamus-pituitary-adrenal system.

El factor liberador de corticotrofina (CRF) es el modulador fundamental en la secreción de ACTH, aunque otros neuropéptidos, y muy especialmente la vasotonina-arginina y la oxitocina, colaboran con el CRF en esta función (1, 6, 7, 9).

Estudios realizados en humanos muestran que la oxitocina posee la capacidad de disminuir los niveles de ACTH y de cortisol (3, 12, 13), pero este efecto es abolido por la naloxona (2), lo que sugiere que esta inhibición está mediada por los sistemas

de opiáceos endógenos, los cuales actúan de forma tónica inhibiendo la dinámica del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (4, 15, 19).

Sin embargo, los datos no parecen extrapolables a la rata, ya que la inmunoneutralización de la oxitocina disminuye la respuesta de la secreción de ACTH al estrés, y las tasas de vasotonina y oxitocina periféricas aparecen significativamente elevadas (1, 6, 10). También, estudios *in vitro* evidencian que, en rata, la oxitocina y la vasotonina-arginina colaboran con el CRF (7-9).

Este estudio, en rata, en ausencia de estrés, explora la respuesta del eje hipotá-

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

lamo-hipófiso-adrenal a distintas dosis de oxitocina, precedida o no de la administración de naloxona, con el objeto de valorar, por un lado, el posible efecto de la oxitocina, y por otro, la influencia de los opiáceos endógenos en los cambios que la oxitocina puede ejercer en el mencionado eje neuroendocrino.

Material y Métodos

Se han utilizado ratas Wistar machos adultas de un peso medio de 300 g, en condiciones normales de iluminación (14 h de luz/10 h de oscuridad), de temperatura (23° C), alimentación integral y agua *ad libitum*.

Se organizaron los grupos que aparecen en las tablas de resultados. La oxitocina se administró a la dosis de 2 ó 4 UI/kg i.p., y la naloxona a la de 10 mg/kg i.p. En el grupo de inyectados con ambos productos, la inyección de naloxona precedió en 10 min a la de oxitocina.

En todos los grupos se determinaron los niveles plasmáticos de corticosterona a los 0, 30, 60 y 90 min de las administraciones respectivas; en el grupo de naloxona más oxitocina, el tiempo 0 se consideró el correspondiente a oxitocina, y se hizo coincidir con las 9 a.m. Las extracciones sanguíneas se efectuaron por punción yugular.

La corticosterona, en muestras dobles, se determinó fluoriméricamente (21). La naloxona, en forma de cloruro, fue suministrada por Abelló y la oxitocina sintética por Sandoz.

Resultados

La oxitocina (tabla I) determina incrementos altamente significativos de la corticosterona plasmática con una u otra dosis, alcanzándose las máximas elevaciones a los 30 min. La inyección produjo en este

Tabla I. Efecto de la oxitocina sobre los niveles de corticosterona en plasma de rata.

Media \pm Error estándar. Animales por grupo, entre paréntesis.

Grupo	Tiempo min	Corticosterona μ g/dl
Control		19,11 \pm 1,87 (6)
Vehículo	0	18,67 \pm 1,69 (6) NS
	30	20,32 \pm 2,17 (6) NS
	60	19,55 \pm 1,88 (6) NS
	90	20,47 \pm 2,30 (6) NS
Oxitocina (2 UI/kg)	0	21,75 \pm 2,33 (7) NS
	30	35,90 \pm 3,17 (7) ***
	60	30,54 \pm 2,86 (7) ***
	90	25,66 \pm 2,28 (7) *
Oxitocina (4 UI/kg)	0	19,53 \pm 2,07 (7) NS
	30	40,74 \pm 3,88 (7) ***
	60	37,12 \pm 3,39 (7) ***
	90	29,87 \pm 3,11 (7) **

* = p < 0,05 vs tiempo 0 de su grupo.

** = p < 0,01 vs tiempo 0 de su grupo.

*** = p < 0,001 vs tiempo 0 de su grupo.

NS = No significativo vs control.

Tabla II. Efecto de la administración previa de naloxona (10 mg/kg) a oxitocina (4 UI/kg) sobre los niveles plasmáticos de corticosterona.

Media \pm Error estándar. Animales por grupo: entre paréntesis. La naloxona se administró 10 min antes que la oxitocina.

Grupo	Tiempo min	Corticosterona μ g/dl
Control		19,11 \pm 1,87 (6)
Vehículo	0	17,80 \pm 1,64 (6) NS
	30	18,43 \pm 1,70 (6) NS
	60	20,33 \pm 2,19 (6) NS
	90	18,66 \pm 1,75 (6) NS
Naloxona	0	18,83 \pm 1,69 (6) NS
	30	28,31 \pm 2,39 (6) **
	60	24,87 \pm 2,01 (6) *
	90	20,58 \pm 1,79 (6) NSo
Nalox. + Oxt.	0	18,91 \pm 1,63 (7) NS
	30	25,98 \pm 2,03 (7) **
	60	19,44 \pm 1,68 (7) NSo
	90	24,81 \pm 1,75 (7) *

* = p < 0,05 vs respectivo tiempo 0.

** = p < 0,1 vs respectivo tiempo 0.

NS = No significativo vs control.

NSo = No significativo vs respectivo tiempo 0.

tiempo un incremento superior a su homónima de 2 UI.

La naloxona (tabla II) incrementa los valores de la corticosterona, aunque no de modo tan intenso y duradero como la oxitocina. Administrada 10 minutos antes que la oxitocina modifica notoriamente los resultados obtenidos con el empleo de oxitocina sola, siendo el incremento de la corticosterona plasmática a los 30 min de sólo el 33 %, el cual fue seguido de un incremento a los 60 min y de una nueva elevación a los 90 min.

Discusión

Los resultados expuestos no confirman los hallados en humanos, es decir, que la oxitocina descienda la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, siendo éstos más concordantes con los realizados en rata tanto *in vivo* como *in vitro* (1, 6, 7-9), y en diversas condiciones experimentales como hemorragia, hipotermia y diferentes situaciones de estrés (9, 15-18) y en las que normalmente se producen elevaciones simultáneas de oxitocina y ACTH en plasma.

La naloxona, por su parte, determina también un incremento de la actividad de este eje neuroendocrino, aspecto ya estudiado en la rata (14) y en coherencia con otras aportaciones realizadas en humanos y otras especies animales (5, 11, 15, 20). El principal objetivo de este estudio no es el mostrar los efectos de la naloxona sobre el sistema hipófiso-adrenal, sino el de establecer las posibles relaciones entre los opiáceos endógenos y la acción de la oxitocina sobre el referido eje.

Cuando la inyección de naloxona precede a la dosis mayor de oxitocina (4 UI/kg), sólo se produce una mínima y fugaz elevación de los niveles de corticosterona a los 30 min, que es seguida de una pausa en la que las tasas se normalizan para experimentar un discreto rebote de escasa significación, a los 90 min. Ello parece in-

dicar que la naloxona bloquea de modo parcial el efecto de oxitocina, ya que el efecto registrado a los 30 min no alcanza las altas cotas que se producen con oxitocina sola. Tal efecto pudiera muy bien estar ligado a la naloxona, sobre todo si se considera que fue administrada 10 min antes y que el efecto sobre la respuesta de la corticosterona se despliega con mayor intensidad entre los 30 y 60 min, siendo 40, en este caso, los de la actuación del antagonista de opiáceos.

A los 90 min los valores de corticosterona ascienden, lo que sugiere que este rebote sea imputable a la oxitocina, y ello, en base a los resultados obtenidos con naloxona y oxitocina por separado; mientras la última mantiene incrementados los niveles durante la fase de estudio, la naloxona es ineficaz a partir de los 60 minutos.

Los resultados no descartan la hipótesis de que el efecto de oxitocina sobre CRF-ACTH pueda estar mediado por los opiáceos, tal como sugieren otros investigadores para el hombre (2, 3, 12), si bien su influencia parece diferir de una especie a otra. En humanos, la naloxona interrumpe un efecto inhibitor de oxitocina sobre la secreción de ACTH y cortisol, mientras que en la rata la naloxona bloquea pasajeramente una acción estimuladora de la oxitocina sobre el sistema hipotálamo-hipófiso adrenal.

Concluyendo, la oxitocina estimula la secreción de corticosterona en la rata, y los resultados de la inyección de naloxona previa a la administración de oxitocina sugieren que tal efecto pudiera estar mediado por los opiáceos endógenos.

Resumen

Se estudia en ratas Wistar machos el efecto de la administración i.p. de oxitocina (2 ó 4 UI/kg), precedida o no de una dosis única de naloxona (10 mg/kg i.p.), en la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, valorada por los cambios de corticosterona plasmática. Ambas dosis de oxitocina proporcionan incrementos significativos de corticosterona, siendo

este efecto más intenso y prolongado tras la dosis de 4 UI. La naloxona sola incrementa los niveles del esteroide de modo significativo, aunque no con la intensidad de la oxitocina. La inyección previa de naloxona modifica esta respuesta. Los resultados sugieren que la acción de la oxitocina sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal puede estar mediada por los opiáceos endógenos.

Palabras clave: Oxitocina, Naloxona, Corticosterona, Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

Bibliografía

1. Antoni, F. A., Holmes, M. C. y Jones, T.: *Peptides*, 4, 411-415, 1984.
2. Coiro, V., Chiodera, P., Rossi, G. et al.: *Acta Endocrinol.*, 108, 261-265, 1985.
3. Chiodera, P. y Legros, J. J.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 175, 546-549, 1981.
4. Degliuberti, E. C., Transforini, G., Salvadori, S. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57, 1179-1185, 1983.
5. Delitala, G., Devilla, L. y Musso, N. R.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 181-184, 1983.
6. Gibbs, D. M.: *Life. Sci.*, 34, 2245-2249, 1984.
7. Gibbs, D. M.: *Fed. Proc.*, 44, 203-206, 1985.
8. Gibbs, D. M.: *Neuroendocrinology*, 42, 456-458, 1986.
9. Gibbs, D. M.: *Psiconeuroendocrinology*, 11, 131-140, 1986.
10. Gillies, G. E., Linton, E. A. y Lowry, P. J.: *Nature*, 299, 355-357, 1982.
11. Gosselein, R. E., Blankdstein, J., Dent, D. W. et al.: *Endocrinology*, 112, 2168-2173, 1983.
12. Legros, J. J., Chiodera, P. y Demey Ponsart, E.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55, 1035-1039, 1982.
13. Legros, J. J., Chiodera, P., Greenen, V. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 58, 105-109, 1984.
14. Montilla, P., Torrecillas, F., Varo A. y Muñoz, M. C.: *Rev. esp. Fisiol.*, 40, 401-404, 1984.
15. Morley, J. E., Baranestky, G., Wingert, T. D. et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50, 251-257, 1980.
16. Plotsky, P. M.: *Fed. Proc.*, 44, 207-213, 1985.
17. Plotsky, P. M., Bruhn, T. O. y Vale, V.: *Endocrinology*, 116, 633-639, 1985.
18. Plotsky, P. M., Bruhn, T. O. y Vale, V.: *Endocrinology*, 117, 323-329, 1985.
19. Taylor, T., Dluhy, R.G. y Williams, G.M.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57, 592-596, 1983.
20. Volavka, J., Cho, D., Mallaya, A. y Bauman, J.: *N. Engl. J. Med.*, 300, 1056-1057, 1979.
21. Zenker, N. y Berstein, M.D.: *J. Biol. Chem.*, 231, 695-701, 1958.