

Efectos de diversas dosis de naloxona sobre los niveles circulantes de corticosterona en la rata

P. Montilla, F. Torrecillas, A. Varo y M. C. Muñoz

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
Córdoba (Spain)

(Recibido el 23 de diciembre de 1983)

P. MONTILLA, F. TORRECILLAS, A. VARO and M. C. MUÑOZ. *Naloxone Effects on the Secretion of Corticosterone in the Rat*. Rev. esp. Fisiol., 40, 401-404, 1984.

The effect of three different doses of naloxone (2.5, 5 and 10 mg/kg w.i.p.), on the corticosterone levels has been studied in the Wistar male rat model, at 9 a.m. and 5 p.m.

The 5 mg/kg w. dose, induces a significant increase on the p.m. values, while the 10 mg/kg w. dose determines highly significant increases on the a.m. and p.m. values, referred to its controls the p.m. ones being percentually higher.

The putative role of endogenous opiates, given the naloxone specific antagonism in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axles is discussed, while the changes observed after naloxone injection are analyzed to see whether they are provoked by a direct effect of the drug on the adrenal gland or are mediated by a central mechanism.

Key words: Naloxone, Corticosterone secretion.

La presencia de endorfinas y encefalinas inmunorreactivas en hipotálamo y especialmente en eminencia media, sugiere que estos compuestos ejercen algún papel en la regulación de las funciones adenohipofisarias (16, 21, 28).

Abundante investigación ha puesto en evidencia que tanto los opiáceos exógenos como los endógenos, modifican la secreción de hormonas hipofisarias en distintas especies animales (7, 12, 14, 29), así como la naloxona, antagonista específico de los receptores de estas sustancias, produce un incremento de la secreción de gonadotropinas y cortisol,

y reducción de los niveles de prolactina (1, 2, 6, 7), al tiempo que anula los efectos de los opiáceos sobre estas hormonas (9, 11, 17).

Centrando este aspecto en el eje hipófiso-adrenal, es discutible la verdadera participación de las endorfinas en la actividad de dicho sistema. Aunque siendo numerosas las aportaciones que defienden la opinión de que actúan como facilitadores (9, 10, 22, 23), otras propugnan la tesis contraria (4, 5, 20). No obstante, en el hombre, parece clarificado el hecho de que las morfina endógenas inhiben la secreción de ACTH

(8), y que la inyección de naloxona a dosis graduadas, produce elevaciones del cortisol y ACTH (13, 24, 25).

El presente trabajo estudia la respuesta de los niveles plasmáticos de corticosterona en rata a diversas dosis de naloxona, mantenida a lo largo del día. Con ello, se pretende evaluar, indirectamente, la participación de los opiáceos endógenos en el mantenimiento de la función del sistema hipotálamo-hipófiso-adrenal, en base a que la naloxona representa una evidencia convincente para la valoración del juego de las endorfinas en la regulación de la secreción de hormonas adenohipofisarias.

Material y métodos

Se han utilizado ratas Wistar macho de un peso medio de 350 g, sometidas a condiciones controladas de iluminación (14 h luz/10 h oscuridad), temperatura entorno a los 23° C, alimentación integral y agua *ad libitum*.

Un total de 78 animales se distribuyó en los siguientes grupos: Controles, vehículo e inyectados por vía i.p. con tres dosis distintas de naloxona (2,5, 5 y 10 mg/kg peso, respectivamente).

La naloxona fue suministrada por Abello, en forma de clorhidrato. Como vehículo se utilizó una solución de ClNa 0,9 %.

Desde 24 horas antes los animales fueron sometidos a los efectos de la naloxona, inyectada a intervalos de 4 horas, ajustándose este ritmo de administración de tal modo que, la última inyección para ambos subgrupos (9 a.m., 5 p.m.) precediera en una hora a las respectivas extracciones sanguíneas. Estas fueron tomadas por punción yugular previa ligera anestesia con éter.

La corticosterona, en muestras dobles, se estimó por un método fluorimétrico (30). El análisis estadístico se realizó mediante el test de Student.

Resultados y Discusión

La naloxona administrada a la dosis de 2,5 mg/kg de peso, no modifica los niveles plasmáticos de corticosterona en los dos puntos del día analizados. A 5 mg/kg peso, sólo afecta a los valores de la tarde con una modificación escasa. La dosis más efectiva es la de 10 mg/kg peso, que produce elevaciones altamente significativas tanto a las 9 a.m. como a las 5 p.m., especialmente en los valores de la tarde sin ocasionar alteración del ritmo, manteniéndose las diferencias entre los valores de la mañana y los de la tarde (tabla I).

Los resultados indican que la naloxona a 10 mg/kg de peso, aumenta la secreción de corticosterona sin variación del ritmo circadiano de la misma, guardando estos datos consistencia con los aportados recientemente en el hombre, que con el empleo de la naloxona a dosis similares encuentran una elevación significativa de ACTH y cortisol, siendo la de este último muy notoria a las 9 a.m., aunque de menor expresión a las 6 p.m. (8). Datos estos de gran coherencia con los obtenidos en la rata si se tiene en cuenta que, en el hombre, el ritmo está invertido respecto a esta especie animal. También esta respuesta guarda gran paralelismo con la obtenida recientemente en el chimpancé, al menos en lo que se refiere al incremento de la secreción (7).

Nuestros resultados son asimismo coherentes, en lo que respecta a la dosis de naloxona empleada, inefectiva a dosis bajas y efectivas en relación con la dosis en gradativo aumento (8, 9, 26). Sin embargo, las modificaciones que se obtienen en la rata, según este estudio, son más expresivas que en el humano y en el mono. El incremento de los valores a las 9 a.m. es porcentualmente inferior en el humano respecto a la elevación obtenida a las 5 p.m. en la rata, y lo mismo puede decirse del descenso

Tabla 1. Efecto de diversas dosis de naloxona sobre la secreción plasmática de corticosterona en rata. Media \pm error estándar. Número de animales entre paréntesis.

Grupo experimental		Corticosterona μ g/dl	Valores de p	
			a	b
Control	9 a.m.	12,65 \pm 1,34 (8)	< 0,001	
	5 p.m.	25,18 \pm 1,70 (8)		
Vehículo	9 a.m.	14,06 \pm 1,53 (7)	< 0,001	
	5 p.m.	26,44 \pm 1,95 (7)		
Naloxona (2,5 mg/kg)	9 a.m.	10,95 \pm 1,38 (8)	< 0,001	NS
	5 p.m.	25,70 \pm 2,05 (8)		NS
Naloxona (5 mg/kg)	9 a.m.	14,31 \pm 1,58 (8)	< 0,001	NS
	5 p.m.	32,48 \pm 2,37 (8)		< 0,05
Naloxona (10 mg/kg)	9 a.m.	23,15 \pm 1,89 (8)	< 0,001	< 0,001
	5 p.m.	55,85 \pm 4,23 (8)		< 0,001

NS: No Significativo. a: Valor de p versus a.m. del mismo grupo. b: Valor de p versus a.m. o p.m. del grupo Control.

vespertino del hombre en relación al matutino de la rata. Sin embargo, no se constata en este estudio el incremento altamente significativo de corticosterona provocado por la previa inyección de naloxona a la dosis de 5 mg/kg peso indicada por otros autores, que encuentran una elevación de la secreción de ACTH y corticosterona superiores al 50 % con esta dosis, así como una potenciación de la respuesta al *stress* (18).

Según los datos aquí expuestos puede afirmarse que la naloxona altera los niveles de corticosterona en un sentido cuantitativo, pero no en el cualitativo, pues persisten las diferencias entre los valores de la mañana y los de tarde, características de esta especie animal, lo que sugiere que el antagonista de opiáceos, al igual que en el hombre (7), no produce variaciones en la secreción circadiana de los esteroides adrenales.

Los aumentos significativos obtenidos con la dosis de 10 mg/kg peso, revelan una hiperactividad del sistema hipofiso-adrenal, siendo difícil, a tenor de los datos suministrados en el presente estudio, relacionar si se trata de un efecto

directo sobre las adrenales, ya apuntado por otros autores (15), o central, aunque estudios recientes parecen abogar por este último criterio (18).

Concluyendo, la inhibición mantenida por los opiáceos endógenos mediante repetidas inyecciones, no altera la normal conducta de secreción cíclica de corticosterona en la rata, aunque sí son evidentes los incrementos significativos de los valores a las 9 a.m. y 5 p.m., desde el punto de vista cuantitativo, quedando por dilucidar si este efecto es consecuencia de una actividad directa del antagonista sobre la adrenal o un efecto del incremento de ACTH ocasionado por la naloxona, o por la combinación de ambas circunstancias.

Resumen

Se estudia en rata Wistar macho el efecto de la naloxona (2,5, 5 y 10 mg/kg de peso, i.p.), sobre los valores de corticosterona plasmática a las 9 a.m. y 5 p.m.

La dosis de 5 mg/kg de peso produce un incremento poco significativo de los valores p.m. ($p < 0,05$). La dosis más efectiva es la de 10

mg/kg de peso, que determina elevaciones altamente significativas de los valores a.m. y p.m. ($p < 0,001$), siendo porcentualmente mayor la correspondiente a los valores p.m.

Se discute la posible participación, dado el antagonismo específico de naloxona, de los opiáceos endógenos en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, al tiempo que se analiza si los cambios obtenidos tras naloxona, son provocados por un efecto directo de ésta sobre la adrenal o a través de un mecanismo de control.

Bibliografía

1. CICERO, T. M., BADGER, T. M., WILCOX, C. E., BELL, R. D. y MEYER, E.R.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **203**, 549-555, 1977.
2. CICERO, R., SCHAIKER, B. y MEYER, E.: *Endocrinology*, **4**, 1286-1291, 1979.
3. DE SOUZA, E. B., el TAYEB, K. M. A. y VAN LOON, G. R.: *63rd Annual Meeting of Endocrine Society*, Cincinnati, Abstract 182, 1981.
4. DEL POZO, E., VON GRAFFENRIED, B., BROWNELL, J., DERRIER, F. y MARBACH, R.: *Horm. Res.*, **13**, 90-96, 1980.
5. GAILLARD, R. C., GROSSMAN, A., SMITH, R., REES, L. H. y BESSER, G. M.: *Clin. Endocrinology*, **14**, 471-578, 1981.
6. GOLD, P. W., REDMOND, D., Jr. y DONABEDIAN, R.: *Endocrinology*, **105**, 284-289, 1979.
7. GOSSELEIN, R. E., BLANCDSTEIN, J., DENT, D. W., HOBSON, W. C., FULLER, G. B., REYES, F. I., WINTER, J. S. D. y FAIMAN, Ch.: *Endocrinology*, **112**, 2168-2173, 1983.
8. GROSSMAN, A., GAILLARD, R. C., MCCARTNEY, P., REES, L. H. y BESSER, G. M.: *Clin. Endocrinology*, **17**, 279-286, 1982.
9. HARASZ, J. L., BLOOM, A. S., WANG, R. I. H. y LIANG-FU TSENG: *Neuroendocrinology*, **33**, 170-175, 1981.
10. LOITI, V., KOKKA, N. y GEORGE, R.: *Neuroendocrinology*, **4**, 326-332, 1969.
11. MIRIN, S. M., MENDELSON, J. H., ELLINGBOE, J. y MEYER, R. E.: *Psychoneuroendocrinology*, **1**, 359-362, 1976.
12. MORLEY, J. E.: *Metabolism*, **30**, 195-209, 1981.
13. MORLEY, J. E., BARANETSKY, N. G., WINGERT, T. D., CARLSON, H. E., HERSHAN, J. M., MELMED, S., LEVIN, S. R., JAMISON, K. R., WEITZMAN, R., CHANG, R. J. y VARNER, A. A.: *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **50**, 251-257, 1980.
14. MOTTA, M. y MARTINI, L.: *Acta Endocrinol.*, **99**, 321-325, 1982.
15. RACZ, K., GLAZ, E., KISS, R., LADA, G., VARGA, I., VIDA, S., DI GLERIA, K., MEDSIHRADSKY, K., LICHTWALD, K. y VECSEL, P.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **97**, 251-257, 1980.
16. ROSSIE, J., VARGO, T., MINICK, S., LING, N., BLOOM, F. E. y GUILLEMIN, R.: *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **74**, 5162-5165, 1977.
17. SANTEN, R. J., SOFSKY, J., BILIC, N. y LIPPERT, R.: *Fertil. Steril.*, **26**, 538-542, 1975.
18. SIEGEL, R. A., CHOWERS, J. y CONFORTI, B.: *Brain Res.*, **249**, 103-109, 1982.
19. SPILER, I. J. y MOLITGH, M. E.: *J. Clin. Endocrin. Metabol.*, **50**, 516-520, 1980.
20. STUBBS, W. A., JONES, A., EDWARDS, C. R. W., DELITALA, G., JEFFCOATE, W., RATTER, S. J., BESSER, G. M., BLOOM, S. R. y ALBERTI, K. G.: *Lancet*, **2**, 1225-1227, 1978.
21. TRAMU, G. y LEONARDELLI, J.: *Brain Res.*, **168**, 457-471, 1979.
22. VAN LOON, J. M. y DE SOUZA, E. B.: *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **22**, 203-204, 1978.
23. VAN REE, J. M., SPAAPEN-KOK, W. B. y WIED, D.: *Neuroendocrinology*, **22**, 318-324, 1976.
24. VOLAVKA, J., BAUMAN, J., PEVNIK, J., REKER, D., JAMES, B. y CHO, D.: *Psychoneuroendocrinology*, **5**, 225-234, 1980.
25. VOLAVKA, J., CHO, D., MALLIYA, A. y BAUMAN, J.: *New England J. Med.*, **30**, 1056-1057, 1979.
26. WAKABAYASHI, I., DEMURA, R., MIKI, K. M. A., OHMURA, E., MIYOSHI, H. y SHIMUZE, K.: *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **50**, 597-599, 1980.
27. WATSON, S. J., AKIL, H., RICHARD, C. W., III y BARCHAS, J. D.: *Nature, Lond.*, **275**, 226-229, 1978.
28. YANG, H. Y., HONG, J. S. y COSTA, E.: *Neuropharmacology*, **16**, 303-307, 1977.
29. ZANABONI, A., ZECCA, L., ZANUSSI, C. y ZNABONI-MUCIACCINA, W.: *Neuroendocrinology*, **33**, 140-143, 1981.
30. ZENKER, N. y BERSTEINS, D. E.: *J. Biol. Chem.*, **231**, 695-701, 1958.