

EFFECTOS DE LA MORFINA SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA EN RATONES MACHO

María Asunción Aguilar Calpe y José Miñarro López
Universidad de Valencia

Los efectos de la morfina sobre la actividad varían en función de algunos parámetros como la dosis, el tiempo y la especie usada, habiéndose observado sedación, hiperactividad o efectos bifásicos tras su administración. En este estudio hemos investigado el efecto de 0.7, 2.1, 6.3 y 18.9 mg/kg de morfina sobre la conducta motora en ratones macho durante 30 minutos, registrando la actividad de los animales cada cinco minutos mediante un actímetro. Los resultados muestran que únicamente la dosis de 6.3 mg/kg produce una disminución significativa de la actividad a los 10 minutos de test con respecto al control. Esto indicaría que el efecto de la morfina sobre la actividad motora puede variar en función del tiempo y de la dosis.

Effects of morphine on locomotor activity in male mice. Morphine produces dramatical effects on locomotor activity, although controversial results are found since the behavioural profile of this drug can vary in function of several parameters such as doses, time elapsed after administration and species used. In this study we investigate the effect of 0.7, 2.1, 6.3 and 18.9 mg/kg of morphine on locomotor activity of male mice at 30 minutes after the drug during 30 minutes, recording activity each five minutes with an actimeter. Results showed that only the dose of 6.3 mg/kg of morphine produced a significant decrease of activity at 10 minutes of test with respect to control. It would indicate that the effect of morphine on locomotor activity could vary in function of the time and the doses administered.

La morfina puede producir diferentes efectos sobre la conducta motora ya que tras su administración algunos estudios han observado sedación, otros hiperactividad y otros efectos bifásicos. Esta variedad de resultados parece depender de diversos factores como la especie utilizada, la dosis administrada y el tiempo transcurrido desde la administración (Szeleky, Miglecz y Ronai, 1980; Schnur

y Barela, 1984; Magnus-Ellenbroek y Havemann-Reinecke, 1993; Bartoletti, Gaiardi, Gubellini, Bacchi y Babbini, 1994).

Utilizando ratas, se ha observado que dosis bajas de morfina (entre 0.01 y 3 mg/kg) producen hiperactividad (Di Chiara, Imperato y Mulas, 1987; Neisewander y Bardo, 1987; Di Chiara e Imperato, 1988a y b; Ostrowski y Caggiula, 1991), mientras que dosis mayores (entre 10 y 30 mg/kg aproximadamente) provocan efectos bifásicos, caracterizados por una primera fase de sedación o reducción de la actividad motora, seguida de un periodo de recuperación

Correspondencia: José Miñarro López
Area de Psicobiología. Facultad de Psicología
Universidad de Valencia
Apdo. 22109. 46071 Valencia (Spain)

de la conducta motora e hiperactividad (Magnus-Ellenbroek y Havemann-Reinecke, 1993; Spanagel y Shippenberg, 1993). También se han observado efectos bifásicos en hamsters tras la administración de 15 mg/kg de morfina (Schnur y Barela, 1984; Schnur, 1985; Schnur y Raigoza, 1986).

Cuando se han utilizado ratones como sujetos de investigación los resultados obtenidos son diferentes y más contradictorios ya que se observan efectos bifásicos con dosis de 1, 3 y 10 mg/kg (Szeleky y cols., 1980) e hiperactividad con dosis entre 10 y 20 mg/kg (Longoni, Spina y Di Chiara, 1987; Narita, Suzuki, Funada, Misawa y Nagase, 1993a).

La duración de las fases de sedación y de hiperactividad que componen el patrón de efectos bifásicos también varía en función de la especie y de las dosis utilizadas. En hamsters y ratas se observa sedación hasta una o dos horas tras la administración e hiperactividad entre dos y cuatro horas desde la administración. Sin embargo, en ratones la duración de ambas fases es más breve, observándose sedación entre 15 y 30 minutos tras la administración e hiperactividad entre 60 y 120 minutos tras la administración. Además, a medida que aumenta la dosis se prolongan ambas fases (Magnus-Ellenbroek y Havemann-Reinecke, 1993).

Tanto la sedación como la hiperactividad producidas por la morfina parecen deberse a la activación de los receptores opiáceos ya que la administración de DAMGO y beta-endorfina (agonistas opiáceos) produce los mismos efectos que la morfina (Spanagel, Herz, Bals-Kubik y Shippenberg, 1991; Meyer, McLaurin, Allen y Meller, 1994) mientras que la naltrexona y naloxona (antagonistas opiáceos) bloquean dichos efectos (Schnur y Barela, 1984; Schnur, 1985). También es importante para entender los efectos bifásicos de la morfina sobre la actividad considerar el

tipo de receptor opiáceo sobre el que actúa este fármaco, se ha sugerido que la estimulación del receptor μ se asocia a un incremento de la actividad (Meyer y cols., 1994) mientras que la estimulación del receptor κ se asocia a una disminución de la misma (Narita, Takahashi, Takamori, Funada, Suzuki, Misawa y Nagase, 1993b).

Por otra parte, la hiperactividad producida por la morfina también parece estar mediada por el sistema dopaminérgico ya que los antagonistas dopaminérgicos y la lesión con 6 hidroxidopamina (6-OHDA) (Longoni y cols., 1987; Magnus-Ellenbroek y Havemann-Reinecke, 1993; Narita y cols., 1993b) bloquean este efecto de la morfina, habiéndose observado además que las dosis de morfina que producen hiperactividad provocan un aumento en la liberación de dopamina en el estriado y núcleo accumbens (Di Chiara y cols., 1987; Di Chiara e Imperato, 1988a; Magnus-Ellenbroek y Havemann-Reinecke, 1993).

Los estudios citados anteriormente sugieren que la variedad de resultados observados tras la administración de morfina parece deberse a variables como la dosis utilizada y el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco. El presente trabajo tuvo como objetivo esclarecer la contribución de estas variables a los efectos de la morfina sobre la actividad motora en ratones, para lo cual estudiamos el efecto de un amplio rango de dosis de morfina (entre 0.7 y 18.9 mg/kg) a lo largo de un periodo de 30 minutos (entre los 30 y los 60 minutos desde la administración) tomando seis mediciones de actividad durante este tiempo.

Material y métodos

Sujetos

Se utilizaron 50 ratones macho de la cepa OF 1, adquiridos comercialmente en el Laboratorio IFA CREDO (Barcelona). Los ani-

males tenían 42 días de edad a su llegada al laboratorio, donde se alojaron en grupos de cinco, en jaulas de plástico opacas (25 x 25 cm) durante un periodo de adaptación de 10 días antes del comienzo de los experimentos. Las condiciones ambientales del laboratorio estaban controladas permanentemente, manteniéndose una temperatura de $21 \pm 2^\circ \text{C}$, una humedad constante y un ciclo de luz/oscuridad invertido (luz 19:30-7:30; oscuridad 7:30-19:30). La comida y la bebida estaba disponible "ad libitum", efectuándose la limpieza de las jaulas una vez por semana.

Fármaco

Se utilizaron cuatro dosis (0.7, 2.1, 6.3 y 18.9 mg/kg) de clorhidrato de morfina (Laboratorios Alcaliber, Toledo), suministrado con la mediación de la Dirección General de Farmacia, Servicio de Restricción de Estupefacientes (Madrid). El fármaco fue disuelto en suero fisiológico (Cl-Na 0.9%), que se administró también a los sujetos del grupo control.

Aparatos

Para medir la actividad motora espontánea mostrada por los animales se utilizó un actímetro (ACTISYSTEM II, Panlab S.L., Barcelona). El actímetro consta de cuatro unidades sensoras de 35 x 35 cm (pb 46603), una unidad de interconexión (pb 40035) y un ordenador (OLIVETTI PCS 286) con el programa DAS 16 (v. 1.0). Las unidades sensoras registran la actividad de los animales a través de un sistema electromagnético y el programa DAS 16 permite al ordenador la adquisición y almacenamiento de los datos procedentes de las unidades sensoras.

Procedimiento

Tras el periodo de adaptación al laboratorio los animales se dividieron en 5 gru-

pos, de 10 sujetos cada uno, según el tratamiento farmacológico que iban a recibir: salino, 0.7, 2.1, 6.3 o 18.9 mg/kg de morfina. A los 30 minutos de la administración i.p. del vehículo o del fármaco los animales se introducían en cajas de metacrilato blanco (35 x 35 x 45 cm) que estaban situadas encima de las placas sensoras del actímetro, durante un periodo de 30 minutos. El ordenador realizaba un registro de actividad cada 5 minutos, es decir, a los 5, 10, 15, 20, 25 y 30 minutos de la prueba.

Tratamiento estadístico

Se realizó un análisis de varianza mixto con dos variables, una "entre" (Tratamiento) con cinco niveles (dosis) y una "intra" (Tiempo) con seis niveles (minutos). Después se realizaron Efectos Simples y comparaciones "post-hoc" con el método de Newman-Keuls.

Resultados

Al realizar el análisis de varianza se observó que no fueron significativas ni la variable Tratamiento ni la variable Tiempo, pero sí la Interacción [$F(20, 225) = 1.966$; $p < 0.0132$]. Los Efectos Simples mostraron que era significativa la variable Tratamiento a los diez minutos ($p < 0.007$) y la variable Tiempo en el grupo que recibía 6.3 mg/kg ($p < 0.005$), encontrándose únicamente una disminución significativa de la actividad en los animales que recibían la dosis de 6.3 mg/kg a los 10 minutos de la prueba (Figura 1).

Considerando por separado los datos obtenidos en los primeros diez minutos de la prueba, el análisis de varianza mostró que la variable Tratamiento era significativa [$F(4, 45) = 3.145$; $p < 0.0318$]. La comparación "post-hoc" mostró que sólo la dosis de 6.3 mg/kg disminuía la actividad motora

significativamente con respecto al grupo control y al grupo que recibía 0.7 mg/kg de morfina ($p_s < 0.05$). El porcentaje de reducción de actividad con respecto al grupo control puede apreciarse en la Figura 2.

Discusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que sólo la dosis intermedia de morfina de 6.3 mg/kg produce un ligero deterioro en la actividad motora espontánea de los animales a los 40 minutos de la administración. Ninguna otra dosis del fármaco tiene efectos durante el periodo de tiempo probado.

En la literatura se han encontrado efectos diferentes de la morfina en función de la dosis administrada y del tiempo transcurrido desde la administración del fármaco. Generalmente con dosis bajas (entre 0.01 y 3 mg/kg) se han encontrado aumentos de actividad tras la administración de morfina (Di Chiara y cols., 1987; Neisewander y Bardo, 1987; Di Chiara e Imperato, 1988a y b; Ostrowski y Caggiula, 1991). Sin embargo, en el presente estudio, las dosis de 0.7 y 2.1 mg/kg de morfina no tienen efectos sobre la conducta motora de los animales. Es posible que la diferencia se deba a que los estudios citados se realizaron con ratas mientras que en el presente estudio hemos utilizado ratones. Longoni y cols. (1987) y Narita y cols. (1993a) encontraron aumentos de la actividad en ratones utilizando dosis mayores (10 y 20 mg/kg). Sin embargo, nosotros tampoco hemos observado estos efectos tras la administración de 6.3 y 18.9 mg/kg. Una posible explicación puede centrarse en que en nuestro estudio hemos utilizado una cepa de animales diferente a la usada en estos estudios.

El deterioro observado con la dosis de 6.3 mg/kg a los 10 minutos de la prueba (40 minutos tras la administración) puede reflejar la fase de sedación o hipoactividad inicial que algunos autores han encontrado tras la administración de morfina (Szeleky y cols., 1980; Schnur y Barela, 1984; Schnur, 1985; Schnur y Raigoza, 1986; Magnus-Ellebroek y Havemann-Reinecke, 1993; Spanagel y Shippenberg, 1993). El

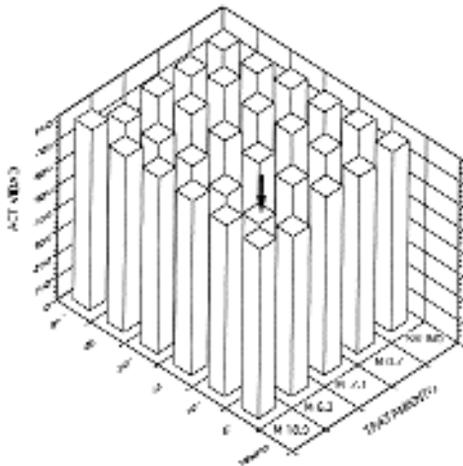


Figura 1. Medias de la actividad mostrada por cinco grupos de ratones que recibían salino o diferentes dosis de morfina (0.7, 2.1, 6.3 o 18.9 mg/kg). La medición de la actividad se realizaba cada cinco minutos, durante 30 minutos. ↓ $p < 0.05$, disminución significativa con respecto al control.

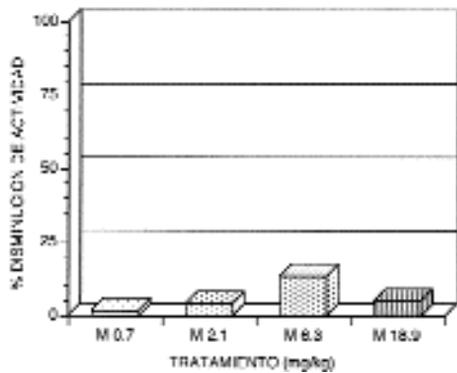


Figura 2. Porcentaje de disminución de la actividad producido por la administración de morfina (0.7, 2.1, 6.3 o 18.9 mg/kg) con respecto al grupo control (100% de actividad) a los 10 minutos de test.

patrón de efectos bifásicos dependientes del tiempo está constituido por una primera fase de hipoactividad seguida por una fase de recuperación y una última fase de hiperactividad. Es posible que debido a la duración de la prueba (30 minutos) sólo hayamos podido apreciar la fase de disminución de la actividad y la fase de recupe-

ración (en la que no hay diferencias significativas con respecto al grupo control) sin encontrar la última fase de hiperactividad que posiblemente hubiera aparecido prolongando la duración de la prueba. También consideramos que sería interesante examinar el efecto de dosis intermedias entre 6.3 y 18.9 mg/kg de morfina.

Referencias

- Bartoletti, M., Gaiardi, M., Gubellini, C., Bacchi, A. y Babbini, M. (1994). Food deprivation and motor activity in rats: differences between morphine and clonidine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 969-972.
- Di Chiara, G. e Imperato, A. (1988a). Opposite effects of micro and kappa opiate agonist on dopamine-release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 244, 1067.
- Di Chiara, G. e Imperato, A. (1988b). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 85, 5274-5278.
- Di Chiara, G., Imperato, A y Mulas, A. (1987). Preferential stimulation of dopamine release in the mesolimbic system: a common feature of drugs of abuse. En: Sandler et al., (Eds.), *Neurotransmitter Interactions in the Basal Ganglia*, New York: Raven Press.
- Longoni, R., Spina, L. y Di Chiara, G. (1987). Dopaminergic D-1 receptors: essential role in morphine-induced hypermotility. *Psychopharmacology*, 93, 401-402.
- Magnus-Ellenbroek, B. y Havemann-Reinecke, U. (1993). Morphine induced hyperactivity in rats - a rebound effect? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacology*, 343, 635-642.
- Meyer, M.E., McLaurin, B.I., Allen, M. y Meller, M.E. (1994). Biphasic effects of intracumbens μ -opioid peptide agonist DAMGO on locomotor activities. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47, 827-831.
- Narita, M., Suzuki, T., Funada, M., Misawa, M. y Nagase, H. (1993a). Involvement of d-opioid receptors in the effects of morphine on locomotor activity and the mesolimbic system in mice. *Psychopharmacology*, 111, 423-426.
- Narita, M., Takahashi, Y., Takamori, K., Funada, M., Suzuki, T., Misawa, M. y Nagase, H. (1993b). Effects of k-agonist on the antinociception and locomotor enhancing action induced by morphine in mice. *Japanese Journal of Pharmacology*, 62, 13-24.
- Neisewander, J.L. y Bardo, M.T. (1987). Expression of morphine-conditioned hyperactivity is attenuated by naloxone and pimozide. *Psychopharmacology*, 92, 314-319.
- Ostrowski, N.L. y Caggiula, A. R. (1991). Correlation between locomotor stimulation and the electrophysiological effects of low doses of morphine on substantia nigra dopamine neurons. I. Acute drug administration. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 257, 72-81.
- Schnur, P. (1985). Effects of naloxone and naltrexone on morphine-elicited changes in hamster locomotor activity. *Physiological Psychology*, 13(1), 26-32.
- Schnur, P. y Barela, P. (1984). Locomotor activity and opiate effects in male and female hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21, 369-374.
- Schnur, P. y Raigoza, V. P. (1986). Effects of naloxone on morphine induced sedation and hyperactivity in the hamster. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 849-854.
- Spanagel, R. y Shippenberg, T.S. (1993). Modulation of morphine-induced sensitization

- by endogenous opioid systems in the rat. *Neuroscience Letters*, 153, 232-236.
- Spanagel, R., Herz, A., Bals-Kubik, R. y Shippenberg, T. S. (1991). B-endorphin-induced locomotor stimulation and reinforcement are associated with an increase in dopamine release in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 104, 51-56.
- Szeleky, J. I., Minglecz, E. y Ronai, A. Z. (1980). Biphasic effects of a potent enkephalin analogue (D-Met²,Pro⁵)-enkephalinamide and morphine on locomotor activity in mice. *Psychopharmacology*, 71, 299-301.

Aceptado el 20 de mayo de 1996