

MORFINICOS ENDOGENOS Y EXOGENOS

*PROF. MIGUEL ANGEL NALDA FELIPE

RESUMEN

Se hacen anotaciones históricas breves acerca de los productos opiáceos o morfinomiméticos y de los usos que se les daban desde que se descubrieron sus características farmacológicas.

Se describe el mecanismo de acción de estas sustancias, así como su estructura molecular y los niveles donde actúan: sistema nervioso central, médula espinal e intestino.

Se anotan las características principales de estas sustancias: 1. Actúan en concentraciones pequeñas. 2. Su actividad es influida con facilidad por cambios en su estructura química. 3. Pueden ser antagonizadas selectivamente. 4. La actividad de los antagonistas puede también influirse con facilidad por cambios en su estructura química.

El autor hace consideraciones acerca del concepto "receptor" y emite su opinión respecto a que debe tomarse con muchas reservas.

De la misma manera, opina que existen muchas controversias a este propósito y que para comprender su existencia es necesario analizar los hechos de manera secuencial: 1. Llegada de la molécula al receptor. 2. Reacción de la molécula al receptor. 3. Resultado de esa reacción.

Se hace una relación de las diferentes hipótesis al respecto y se agregan las citas bibliográficas consultadas.

SUMMARY

Some historical viewpoints are done about the morphinic and compounds and the use then have since the discovery of their pharmacological characteristics.

The mechanism of action, the molecular structure and the level they act: central nervous system, spinal cord and gut, are described in these substances.

The principal characteristics of these substances are: 1. They act in low concentrations. 2. The activity easily affected by the changes in their chemical structure. 3. They can be selected antagonized. 4. The activity of the antagonist can also be easily affected by changes in their chemical structure.

The author considers the "receptor" concept and in his opinion such concept has a lot of doubts.

He also expresses that there are many controversies about this proposal and that it is necessary to analyze the facts in a sequential view: 1. Arrival of the molecule to the receptor. 2. Reaction of the molecule to the receptor. 3. Result of this reaction.

INTRODUCCIÓN

EN la época actual la anestesiología evoluciona de manera importante; interesada en su progreso, atiende los informes que se publi-

can en la literatura médica mundial, acepta e incorpora a sus recursos las ideas y técnicas que demuestran utilidad y ventaja y abandona las que hasta ahora parecían buenas e incluso excelentes.

*Departamento y Cátedra de Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina de la Universidad Central. Barcelona, España.

Quiero expresar mi preocupación por esta situación, pues debo decir que, en mi opinión, no siempre están totalmente justificados estos cambios y que en muchas ocasiones los considero incluso peligrosos, pues es notorio que ni todos los especialistas pueden dominar todas las técnicas, ni debe abandonarse una técnica que ha acreditado sus excelencias y su inocuidad en miles de aplicaciones y de la cual conocemos perfectamente sus posibilidades, para adoptar otra cuyas motivaciones quizá no están completamente esclarecidas.

Ni todo se puede aplicar a todos, ni todos estamos en condiciones de usarlo.

No es mi intención lesionar la susceptibilidad científica ni profesional de ningún compañero con estas palabras, pero creo que todos estamos de acuerdo con la frase tantas veces repetida: *Las posibilidades, el valor real y los resultados de una técnica, están más en la persona que la aplica, que en la técnica en sí.*

Quizá esta introducción pueda parecer un tanto prolija o quizá excesivamente extensa, pero creo que es sólo la necesaria para advertirnos que en ocasiones "para ser los primeros", comenzamos a usar técnicas o drogas nuevas, de las que en realidad sabemos poco, no nada más nosotros, sino sus mismos descubridores y los investigadores más acreditados, quienes no han logrado aún pasar del campo de las hipótesis o de las teorías.

Es indiscutible que una de las bases fundamentales de la anestesiología, es la analgesia.¹

Sin una completa, correcta y controlada abolición del dolor, antes, durante y después del acto anestésico-quirúrgico, sólo habremos conseguido hacer realidad una ínfima parte de lo que se espera de nuestro saber médico y seremos, consciente o inconscientemente, unos fracasados dentro de nuestra especialidad.

Como es lógico, consideramos que para obtener esta imprescindible abolición del dolor, no existen problemas mayores, ya que tenemos a nuestra disposición varios grupos de fármacos o drogas de potencia creciente, capaces de evitar su aparición o de hacerlo desaparecer si ya existe, ya que con ellos y con las diversas técnicas descritas para su administración, resulta prácticamente imposible que aparezca o persista dolor alguno.^{2, 3, 4}

No vamos a tratar el por qué unos denominan narcóticos a estas drogas, y otros las llaman analgésicos, ni en las posibles diferencias de unos y otros; trataremos de ellas agrupándolas simplemente en una denominación común, sin duda sólo parcialmente correcta; opiáceos o quizá mejor, morfínicos o morfínomiméticos.

Esto se basa en un hecho realmente tras-

cendental para la historia de la medicina, el que se produjo cuando en 1803 Sertuner aisló y describió un alcaloide del opio al que llamó morfina, en honor del mitológico Morfeo (dios del sueño).⁵

Aunque sólo sea de manera anecdótica, quiero recordar que los sumerios, 4000 años antes de Jesucristo hablaban de los efectos psicológicos del opio; que Teofrasto en el siglo III antes de Jesucristo, cita en sus escritos al jugo de la adormidera; que el nombre opio viene del griego jugo, pues se obtenía del jugo de las cápsulas de adormidera; que llegó a Europa traída por mercaderes árabes y que se atribuye a Paracelso (1493-1541) la elaboración del láudano.⁵

Si inicialmente, se hacía una incisión en las cápsulas inmaduras de la *Papaver somniferum* y del exudado lechoso que salía a través de ella se obtenía opio, no se ha evolucionado en absoluto al respecto y ahora ese exudado lechoso se deja secar hasta que se convierte en una masa gomosa de color pardo que, después de ser deshidratada, se pulveriza para obtener lo que se denomina opio en polvo.⁵ Este contiene aproximadamente 25 alcaloides, de los que apenas cinco tienen utilidad en medicina; la morfina constituye el diez por ciento del peso total del polvo (cuadro I).

CUADRO I

Familia química	Alcaloide natural en polvo	Por ciento en opio	Acción fundamental
Fenantrenos	Morfina	10	Analgésica
	Codeína	0.5	Antitusígena
	Tebaina	0.2	Convulsivante
Bencilisoquinolinas	Papaverina	1	Relajante del músculo liso
	Noscapina	6	Antitusígena

La estructura química de la morfina no se conoció hasta 1925, cuando Gulland y Robinson establecieron su fórmula (figura 1).

La morfina, aunque con grandes dificultades, puede prepararse en el laboratorio de manera sintética, en cambio, sus derivados resultan fáciles de sintetizar mediante modificaciones sencillas de la molécula de la morfina. Por ello, se dispone ahora de gran número de productos de síntesis que por su acción o activi-

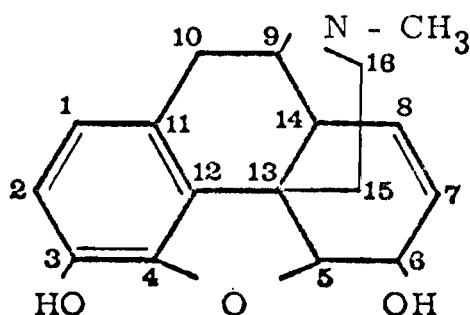


Figura 1. Fórmula estructural de la morfina.

dad farmacológica semejan o imitan las actividades de la morfina de la que derivan más o menos directamente, a los que denominamos morfínomiméticos o, en atención mayor a la semántica de su origen, opiáceos.⁵

CUADRO II.

1. Derivados del opio

- Naturales
- Semisintéticos
- Sintéticos

2. Analgésicos antitérmicos o analgésicos no narcóticos.

3. Analgésicos no incluibles en ninguno de los dos grupos anteriores.

Es precisamente por ello, que la morfina se considera unánimemente como el punto de partida y como el patrón con que se comparan todos los productos que de ella se derivan, aunque existen, como ya se dijo, otras estructuras químicas que tienen acción analgésica morfínica, sin relación directa o estructural con la morfina, pero que por su actividad, se denominan también morfínomiméticos, sin que sean en realidad opiáceos.⁶

En el cuadro II se describen los grupos de sustancias que tienen propiedades analgésicas.

En esta comunicación, como su título lo indica, se tratará sólo de los opiáceos, es decir, los incluidos en el grupo 1 de la clasificación anotada en el cuadro II y que se desglosan en el cuadro III; después se hará referencia al discutido e hipotético tema de los receptores, que hasta ahora nadie ha logrado demostrar morfológicamente, pero de los que todos hablamos e incluso nos atrevemos a describir como si se tratara de algo muy conocido y perfectamente demostrado o tan familiar a nosotros como la mediana, la basílica o la epiglotis de cualquiera de nuestros pacientes.

Continuaremos nuestra exposición primera con lo que se considera científicamente establecido, para tratar después, con razonables dudas, pero con respeto hacia todos los investigadores de esa materia, lo que esperamos que pronto pueda conocerse de manera precisa y absoluta.

MECANISMO DE ACCIÓN

Todas las sustancias opiáceas menciona-

CUADRO III.

OPIACEOS

Alcaloides naturales	Semi-sintéticos	Sintéticos				
		Derivados del morfinano	Derivados de la fenilpiperidina	Derivados del difenilheptano	Derivados del benzomorfanó	Derivados "puente"
Morfina	Heróína	Levorfanol	Meperidina	Metadona	Fenazocina	Etoheptacina
	Oximorfona	Destrometorfán	Anileridina	Isometadona	Pentazocina	Destropropoxifeno
			Fenoperidina	Dextromoramida	Ciclazocina	
			Alfaprodina	Dipipanona		
			Piminodina	Fenadoxona		
			Fentanil			
			Sulfentanil			

das, bien conocidas químicamente tienen, así mismo, acciones en el organismo humano que se consideraron perfectamente estudiadas y demostradas, pero ahora se sabe que algunas de ellas requieren nueva revisión, ya que se producen fenómenos poco explicables según aquellos conceptos clásicos.

La bibliografía respecto a los opiáceos es mayor de 15 000 citas, por lo que sólo intento comunicar algunos hechos fundamentales que, aunque conocidos, es interesante recordar.

Los opiáceos actúan principalmente en tres niveles; el sistema nervioso central, la médula espinal y el intestino. Su acción se produce precisamente y exclusivamente en estos niveles porque en la estructura molecular de estos fármacos todos tienen un anillo piperidínico o lo simulan a la perfección, aunque la representación de su estructura en forma plana y bidimensional sea muy diferente por la diversidad de orígenes de los distintos opiáceos.^{7, 8} Sin embargo, no todos actúan en el mismo sentido, pues también es conocido que entre los opiáceos existen algunas moléculas que antagonizan los efectos producidos por otras, ya sea mediante un mecanismo de antagonismo agonista, es decir conservando alguna de las propiedades excitantes o depresoras de la molécula a antagonizar, o mediante un antagonismo no agonista pero que les hace carecer de estas características comunes.⁹

Se sabe que la nalorfina, antagonista agonista, es un derivado alil de la morfina (figura 2), en tanto que la naloxona, antagonista puro, es un derivado alil de la oximorfona (figura 3) y la pentazocina, antagonista agonista, un derivado dimetilalil de la fenazocina (figura 4).

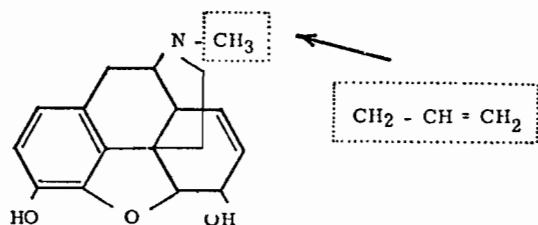


Figura 2. Fórmula estructural de la nalorfina.

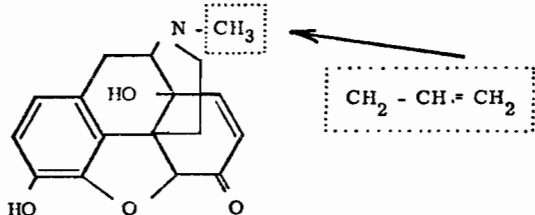


Figura 3. Fórmula estructural de la naloxona.

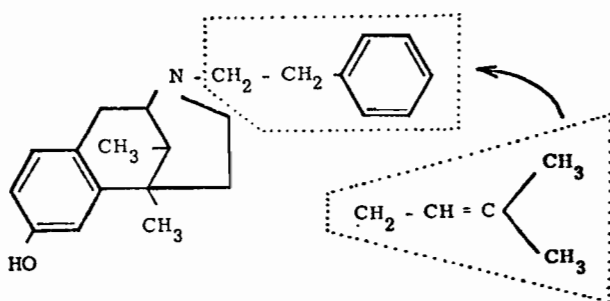


Figura 4. Fórmula estructural de la pentazocina.

Existen pues, muchas dudas al respecto, así como conceptos dudosos; a pesar de ello, los opiáceos se usan cada vez más y cada día en dosis mayores, quizá confiados en los resultados satisfactorios que estas drogas proporcionan; sin embargo, muy poco se sabe acerca de los mecanismos mediante los que los opiáceos y morfomiméticos ejercen su acción.

Farmacólogos de indiscutible competencia científica mundial, después de tratar infructuosamente y en repetidas ocasiones, de descubrir estos mecanismos, reconocen su fracaso e impotencia para describir esa manera de actuar desconocida de los opiáceos.

De los tres principales niveles de actuación de los opiáceos y morfomiméticos, se ha concedido menor importancia al aparato digestivo, por motivos que no serán considerados ahora para dedicar la máxima atención al sistema nervioso, lugar de actuación indiscutiblemente más trascendental por las consecuencias producidas, mediante él, en el organismo humano.

Por ello, y aunque la exposición de los resultados de diversos equipos de investigadores parezca interrumpir la continuidad de esta exposición, pues resulta difícil hacerlo literariamente, creo imprescindible anotar ahora estos resultados:

Mule (1967) encontró que en cortes de tejido cerebral incubados con opiáceos o conseguidos de animales que recibieron antes de ser sacrificados dosis muy grandes de morfina, existe mayor afinidad e incorporación de fosfolípidos con fosfato marcado.¹¹

Clouet y Ratner (1967) describieron que los cerebros de ratas a las que se administraron dosis muy grandes de morfina por vía intraperitoneal, tuvieron fijación menor de leucina en sus proteínas.¹¹

Takemori revisó en 1968 la literatura acerca de la acción cerebral de los opiáceos y citando a numerosos autores comenta sus hallazgos, entre los que se describe que la morfina y los morfomiméticos inhiben, a nivel central, la hidrólisis de la acetilcolina; que disminuye la

liberación espontánea de este mediador en las sinapsis, sin reducir por ello su síntesis; también parecen provocar disminución de la liberación de noradrenalina en las fibras simpáticas postganglionares a ciertos niveles; que su efecto analgésico es menor en animales a los que mediante reserpina se han reducido a los niveles de 5-hidroxitriptamina cerebral; que la inyección intracisternal de iones de Ca^{++} se oponen a la acción analgésica de los opiáceos.¹²

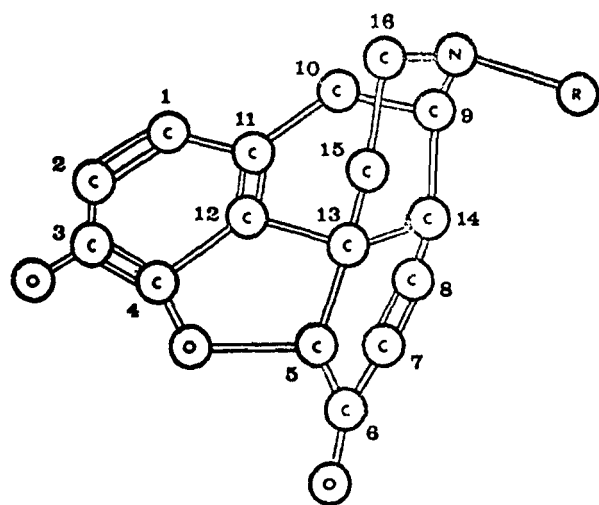
Pero los mecanismos siguieron siendo desconocidos y así ocurrió también con los lugares precisos en que se situarían los opiáceos para ejercer sus acciones en el organismo.

Una serie de hechos, demostraban que existía algo específico, sin duda muy relacionado con la estereoisometría de los opiáceos, pues aunque existen tipos levógiros y dextrógiros, se comprobó que sólo existía actividad analgésica en los tipos levógiros o levoisómeros (figura 5).¹³

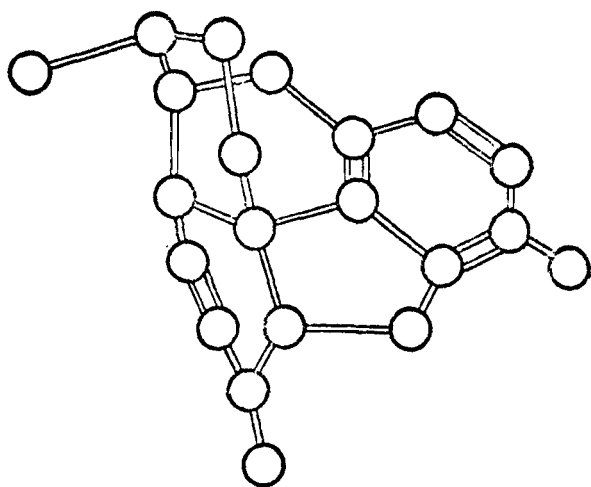
Inicialmente se intentó encontrar la relación que lógicamente debería existir entre las áreas y estructuras cerebrales implicadas en la percepción e integración de los mensajes dolorosos y las que selectivamente se demostrasen como más ricas en moléculas de opiáceos allí fijadas.

Es decir que, por una parte, existen unas zonas amplias con vías de conducción rápida que representan sistemas multisinápticos y, por otra, unas zonas más específicas, con vías de conducción lenta: vías paleoespinotalámica y espinoreticular. La segunda está muy relacionada con zonas cerebrales como el periacueducto gris, el núcleo medial del tálamo, el hipotálamo y otras regiones que son parte del sistema límbico.

El primer hallazgo interesante del grupo de Snyder,¹⁵ es que el acoplamiento o fijación de las moléculas marcadas de opiáceos, tienen afinidades distintas por unas u otras áreas, con diferencias de hasta 30 a 1 (figura 6).



ISOMERO LEVO
(activo)



ISOMERO DEXTRO
(inactivo)

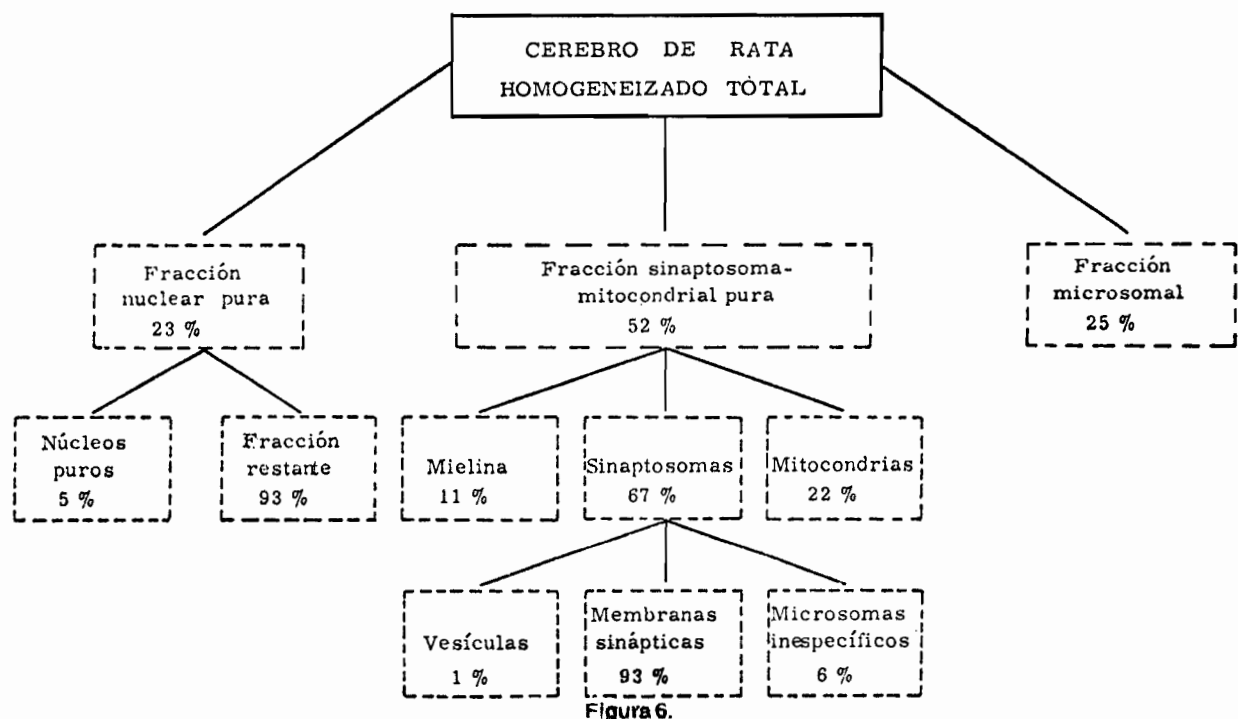
Figura 5.

Con el uso de técnicas de estudio nuevas que recurrían a las moléculas marcadas con isótopos, se pudieron descubrir algunas áreas del sistema nervioso central, que por ser ricas en dichas radiomoléculas, indicaban, sin duda, una fijación selectiva del opiáceo a los citados niveles.¹⁴

Este hallazgo confirmó lo ya establecido en 1973 por el grupo de Kuhar¹⁶ (cuadro IV).

La cantidad más importante se fija a nivel de la amígdala y dentro de ella, sobre el cuerno anterior, en el que sitúa doble número de moléculas que en el posterior.

En la zona periacueductal del cerebro me-



CUADRO IV.

Región	Fijación en fmol./mg. proteínas	Región	Fijación en fmol./mg. proteínas
*Hemisferios cerebrales		*Áreas extrapiramidales	
Polo frontal	11.9	Cabeza del núcleo caudado	19.4
Gyrus temporal superior	10.8	Cuerpo del núcleo caudado	9.0
Gyrus temporal medio	7.1	Cola del núcleo caudado	8.9
Gyrus temporal inferior	6.0	Putamen	7.7
Gyrus precentral	3.4	Globus pallidus	7.7
Gyrus postcentral	2.8	Cápsula interna	5.4
Polo occipital	2.3		
*Áreas de sustancia blanca		*Cerebro medio	
Cuerpo calloso	2.0	Colículo superior	10.6
Corona radiata	2.0	Colículo inferior	6.7
Comisura anterior	5.4	Núcleos del área interpeduncular	13.7
Fórnix	2.0	Área del rafe	8.2
Quiasma óptico	2.0	Zona periacueductal gris	31.1*
*Córtex límbico		*Cerebelo-Base del cerebro	
Amígdala anterior	65.1**	Puente (ventral)	1.4
Amígdala posterior	34.1*	Corteza cerebelosa	2.0
Hipocampo	12.5	Núcleo dentado	1.9
*Hipotálamo		Suelo del cuarto ventrículo	6.3
Hipotálamo medial	24.2*	Tracto piramidal	3.0
Hipotálamo anterior	24.3*	Médula baja	5.8
Hipotálamo posterior	24.7*		
Hipotálamo	23.2*	*Médula espinal (torácica)	
Cuerpos mamilares	5.0	Columna dorsal (blanca)	3.1
*Tálamo		Cordón lateral (blanco)	3.3
Tálamo medial	24.6*	Substancia gris	8.8
Tálamo lateral	7.8		

Fijación de las moléculas de opiáceos en distintas regiones del sistema nervioso.

dio, la fijación es muy semejante a la detectada en la amígdala posterior.

El hipotálamo y el tálamo mediano son las zonas en que la fijación es inmediata en la cantidad ya citada, aproximadamente el 40 por ciento de las fijadas en la amígdala anterior.

No se pueden detectar variaciones regionales de fijación en el hipotálamo, en tanto que el tálamo medio tiene triple capacidad de fijación que el tálamo lateral.

En la cabeza del núcleo caudado la capacidad de fijación es del 80 por ciento de la existente en el hipotálamo y tálamo medio, siendo los niveles en el *putamen* semejantes a los del hipocampo, el colículo superior, el área de los núcleos interpediculares, el polo frontal y el giro temporal superior de la corteza cerebral.

En la corteza cerebral existen variaciones regionales muy notorias. Por tanto, la fijación en el *girus* precentral, postcentral y en el polo occipital es menos del 25 por ciento de la comprobada en la corteza del polo frontal.

A nivel de la sustancia blanca es casi nula la fijación que también es mínima en el cerebelo, médula oblonga y médula espinal.

No obstante, se considera que existen también receptores opiáceos en una franja densa de la médula, que correspondería a la sustancia gelatinosa, zona de gran importancia en la que se produce el relevo de los mensajes algógenos originados en los receptores periféricos en su curso hacia los centros superiores.

No puede asegurarse la significación que tenga esta manera tan selectiva de fijarse las moléculas de opiáceos a distintos niveles o en área preferenciales del sistema nervioso central.

La mayoría de las sustancias bioquímicamente activas del cerebro están distribuidas de modo específico en el seno del cerebro humano.

La heterogeneidad muy notoria en la distribución de las zonas en que se fijan las moléculas opiáceas, recuerda mucho las considerables diferencias regionales en las concentraciones de las sustancias consideradas como neurotransmisoras.¹⁶

Existen pues, innegables semejanzas entre estas zonas de fijación de los opiáceos y la distribución de varios neurotransmisores; acetilcolina, ácido gammabutírico, serotonina y catecolaminas, pero también en este aspecto podemos considerar que existen diferencias.¹⁷

Vemos, por ejemplo que la tasa de acetilcolina y la capacidad de fijación de opiáceos es grande a nivel del núcleo caudado; que el *putamen* es rico en acetilcolina, pero tiene sólo una capacidad moderada para fijar a los opiáceos; que la zona periacueductal del cerebro medio,

que tiene el segundo valor más grande de fijación de opiáceos, sólo tiene una capacidad moderada para sintetizar acetilcolina.^{15, 16}

El hipotálamo es muy rico en ácido gamma-amino-butírico y tiene gran capacidad de fijación de los opiáceos; el *globus pallidus*, que es uno de los lugares más ricos en ácido gamma-aminobutírico cerebral, tiene relativamente poca capacidad para fijar a los opiáceos.

En el mismo sentido, la corteza cerebral occipital, contiene una mayor concentración de ácido gamma-amino-butírico que la corteza frontal, mientras que su capacidad para la fijación de opiáceos se establece de manera inversa a esta concentración.^{15, 16}

En el núcleo caudado, capaz de fijar muchas moléculas de opiáceos, existe un nivel grande de tiroxín hidroxilasa, enzima indispensable para la síntesis de catecolaminas, noradrenalina y dopamina.^{15, 16}

Las áreas hipotalámicas y periacueductal gris, también son muy ricas en tiroxín hidroxilasa y fijan muchas moléculas de opiáceos.^{15, 16}

Mientras que en el tálamo medio se fijan mucho los opiáceos, mucho más que en el tálamo lateral, sucede lo contrario respecto a su contenido en tiroxín hidroxilasa.^{15, 16}

La serotonina se encuentra en cantidades importantes en el hipotálamo, núcleo caudado y amígdala, siendo todas estas zonas capaces de fijar una cantidad muy considerable de opiáceos, pero la zona del cerebro medio que alberga a los cuerpos celulares de las neuronas que producen serotonina, es una de las áreas más ricas en dichas sustancias y en cambio muy pobre en cuanto a su capacidad para fijar opiáceos.^{15, 16}

Otra de las maneras de saber si la capacidad para fijar opiáceos a nivel cerebral está en relación con la existencia de neuronas específicas que contengan neurotransmisores, es la producción de lesiones selectivas en las vías neuronales de un neurotransmisor específico.¹⁸

Las lesiones que destruyen selectivamente las vías de la noradrenalina, serotonina, acetilcolina o dopamina, no tienen ningún efecto en la fijación de opiáceos a dichos niveles, que son precisamente los que tienen mayor densidad en terminaciones nerviosas.¹⁸

Eso parece indicar que la fijación de los opiáceos no se efectúa en lugares colocados dentro de las terminaciones nerviosas, ni en las vías específicas estudiadas; pero no puede excluirse la posibilidad de que la fijación de los opiáceos esté localizada en los receptores postsinápticos de estas vías.

Todo esto permite comprobar el hecho de que sea una u otra la estructura que fija de manera realmente importante a los opiáceos,

dicha estructura pertenece fundamentalmente al sistema límbico, aunque la fijación dentro de este sistema, no sea uniforme, sino que las moléculas se distribuyen por las vías espinoreticulares y paleoespinotalámicas que son precisamente las que producen el dolor motival efectivo y en una cantidad muchísimo menor existe también fijación a nivel de la sustancia gelatinosa medular.

Esta situación puede ser importante como es la afinidad fijativa de las moléculas de los analgésicos opiáceos precisamente en las vías de conducción y los centros de producción del dolor.

Tal vez sea necesario ahora manifestar mis dudas razonables respecto al dolor, sus mecanismos y las diversas teorías emitidas para intentar explicar y permitir un exacto conocimiento de este padecimiento de la humanidad.

¿Podemos considerar que sabemos algo realmente válido y definitivo acerca del dolor?

Por tanto, pienso que esta situación, a la que acabamos de llegar, llevados por el hilo de Adriani¹⁹ que representaría las investigaciones hasta ahora consideradas, no supone sino la introducción de una incógnita más en este problema que pretendemos resolver con nuestros pocos conocimientos.

¿Podrían acaso las moléculas de estos analgésicos actuar de manera muy detallada y específicamente local bloqueando la progresión del estímulo alógeno e impidiendo así, mediante mecanismos físicos y químicos de complejidad creciente, que dicho estímulo-mensaje llegue a los centros considerados como codificadores y aparezca el dolor y las reacciones consecuentes al mismo?

Debemos emitir ahora, después de las lucubraciones anteriores, un nuevo concepto, el de receptor, noción que ya esbozamos con nuestras reservas al respecto. Voy a intentar exponer este concepto de manera totalmente imparcial, sin que mis opiniones prevalezcan, hecho que sería ilógico a todas luces.

Igual que otras drogas, los opiáceos tienen las cuatro características siguientes:

1. Pueden actuar en concentraciones muy pequeñas.
2. Su actividad es fácilmente influida por cambios en su estructura química.
3. Pueden ser antagonizados selectivamente.
4. También la actividad de los antagonistas puede influirse con facilidad por cambios en su estructura química.

Estos hechos, además de otros ya descritos que demuestran una fijación selectiva a niveles o en áreas muy específicas, sugieren la

producción de una reacción química exquisitamente exclusiva, entre la molécula del opiáceo y un lugar existente en algunos tejidos, al que se denomina receptor.

Ariens consideró en 1964 que este término de receptor debe ser usado con muchas reservas, pues sólo un muy pequeño grupo de drogas encuentra receptores destinados a ellas en el ser vivo.²⁰

Ahlquist²¹ en 1948 distinguió en las células dos tipos de receptores para la adrenalina, a los que denominó alfa y beta.

Furchgott²² en 1960, describió dos tipos más, delta y gamma y en ese mismo año Burn²³ precisó que para él existen en la célula unos sitios o *locus* efectores y otros de almacenamiento de reserva; las drogas producirán sus efectos actuando sobre unos y otros de estos *locus*.

Titus y dengler (1962) consideraron que la acción de las drogas se ejercería precisamente a esos niveles debido a un bloqueo o a una oxidación de los grupos SH existentes en las membranas celulares. Laborit²⁴ en 1965, sugirió que estas acciones serían posibles por mecanismos enzimáticos o coenzimáticos.

Pilkis²⁵ en 1974 respecto a la insulina y a sus receptores hace intervenir en la fijación y actuación de esta hormona a los más modernos conceptos de transcripción nuclear del RNA y DNA, así como a un segundo mensajero desconocido, el que en abril de 1977 Steiner denominó X.²⁶

Cuatrecasas²⁷ en 1975, discutió el concepto de receptor, al que atribuyó dos importantes funciones; la primera sería el reconocimiento de la molécula extraña y la segunda, mediar en la conducta biológica con que el organismo reaccionará a dicha molécula, en una reacción que podría compararse con la de antígeno-anticuerpo.

Loh²⁸ en 1974 describió unas estructuras químicas complementarias a las que denominó cerebrósidos. Estas sustancias proporcionan o suponen unos *locus* de interacción del anillo benzénico de los opiáceos con el anillo piperidínico en la citada molécula y a mayor abundamiento, el sulfato de cerebrósido supone un lugar ideal para la fijación del nitrógeno amínico de los opiáceos.

Loh intentó demostrar que estos cerebrósidos que él encontró en cerebros de vaca, podían identificarse con lo que Goldstein²⁹ en 1973 había denominado receptores opiáceos, estableciendo que el nitrógeno amínico de los cerebrósidos puede ser identificado con el mismo ion del receptor de Goldstein; ulteriormente Kosterlitz³⁰ demostró que el contenido en sulfato de cerebrósido es más grande en la base del cerebro, área en la que el mismo

Goldstein y otros autores han demostrado mayor fijación de opiáceos.

Si los cerebrósidos son los encargados de recibir y fijar a los opiáceos a nivel del sistema nervioso, debe existir una relación entre este hecho y la actividad farmacológica y las acciones de estas moléculas.

Es interesante y quizá sea útil para explicar o justificar esta pregunta, que los ratones de raza *Jimmy*, cuyo cerebro es pobre en cerebrósido, son muy resistentes a las acciones farmacológicas de la morfina, ya que requieren dosis seis veces mayores que las administradas a ratones normales para conseguir un mismo efecto analgésico.

Cuatrecasas²⁷ en 1975 intentó saber respecto a los estudios de Loh y Goldstein si el sulfato de cerebrósido es idéntico al presumido proteolípido de Goldstein y si el sulfato de cerebrósido es un receptor opiáceo farmacológico, así como si los cerebrósidos son los *locus* que no actúan como receptores opiáceos, es posible que sus moléculas tengan las mismas funciones que dichos receptores.

Parece que es consenso general considerar que estos receptores estarían situados en la membrana celular y los mecanismos de acción de las moléculas fijadas en ellos se producirían como consecuencia de alteraciones de la permeabilidad a nivel de dichas membranas.

Cualquier intento por estudiar los receptores, la manera de actuar de las drogas y el por qué de esta actuación debe hacerse con base en las reacciones graduales, consecutivas a dosis progresivas administradas, es decir, que para dosis iguales deberemos comprobar iguales efectos.

Este sistema puede caracterizarse, empíricamente, mediante la denominación curva de dosis-reacción, que permite conocer la relación funcional entre la dosis administrada y la reacción obtenida y que, lógicamente, depende directamente del factor tiempo, ya que es prácticamente imposible en biología la obtención instantánea de un efecto que se conserve.

Para intentar aclarar esto, se debe describir los hechos de manera secuencial, en consideración a estadios siguientes, imprescindibles si pretendemos comprender la existencia de los receptores.

1. Llegada de la molécula al receptor.
2. Reacción de la molécula al receptor.
3. Producción de un resultado de esa reacción.

Llegada de la molécula al receptor: Idealmente, después de la administración de una droga, para la que el organismo disponga de receptores específicos previamente libres, la concentración plástica de dicha droga llegará a cero al

pasar sus moléculas a fijarse rápidamente en los receptores antes desocupados.

Sin embargo, es necesario advertir que por las dificultades para efectuar este tipo de investigaciones en animal entero, casi todos los estudios se hacen en preparaciones aisladas en baño de órganos y, actuando así, existen muchas limitaciones para considerar a los resultados como los que se obtendrían en un organismo total.

De estas limitaciones debemos seleccionar sólo dos en esta revisión: las denominadas por Waud³¹ en 1968, limitación de perfusión y limitación de difusión.

La limitación de perfusión, considera el hecho de que cuando se usa este método experimental, se administra una droga a una porción del organismo perfundida sólo de manera parcial mediante la irrigación de dicho tejido, que tiene un espacio extracelular fijo, es decir, que existe un proceso exponencial simple, en el que el ritmo de llegada y fijación de la droga en sus receptores es proporcional al flujo sanguíneo e inversamente proporcional a la cantidad de droga distribuida en el tejido; proceso demostrado por Hills³² en 1967 en su estudio acerca del análisis de perfusiones no homogéneas.

La limitación de difusión considera el hecho de que durante la difusión de una droga en un tejido, la concentración puede variar considerablemente respecto a su penetración y se puede aplicar la segunda ecuación descrita por Fick para la difusión que Del Castillo y Katz en 1955 opinaron se expusiera a manera de coordenadas polares esféricas.

También puede usarse para este tipo de estudios, el modelo limitado de la biofase descrito por Rang en 1966 que presupone que el gradiente del equilibrio de concentración puede no efectuarse por simple difusión.

Este modelo limitado de la biofase es mucho más aplicable analíticamente que la segunda ecuación de Fick.

No debe olvidarse que la concentración de una droga libre, estará en equilibrio con la contenida en los receptores, siendo igual a la cantidad de droga administrada dividida entre el volumen en que se diluye.

Es decir que, con total independencia de la cantidad de moléculas de la droga que se haya fijado en los receptores a ellas destinados, no se producen variaciones de la concentración de droga libre; situación análoga a la producida en la zona A de Strauss y Goldstein²⁹ en 1943, en la que interactúan las enzimas y sus substratos.

Sin embargo, no podemos dejar de considerar que, como describió Collier³² en 1966, alguna cantidad de droga puede fijarse en luga-

res que no deben considerarse como receptores y a los que él denomina receptores silentes; este hecho conduce a una alteración de la concentración y fijación de dicha droga a nivel de los receptores verdaderos.

Reacción de la molécula con el receptor. Acabamos de considerar que el número de moléculas de una droga administrada a un organismo se fija selectivamente en unos receptores a ellas destinados y se produce a dicho nivel una reacción entre los componentes químicos de la droga y los del receptor que la recibe, lo que se podría expresar de la manera siguiente:

$\text{Droga} + \text{receptor} = \text{Complejo droga-receptor}$

A partir de este planteamiento, se elabora una ecuación semejante a la propuesta por Michaelis y Meten³⁴ en 1905 para la cinética enzimática.

Pero esta ecuación es muy difícil de resolver incluso para los más expertos, pues en ella hay que introducir valores muy poco conocidos como el número de moléculas de la droga que reacciona con cada molécula del receptor y, obviamente, la concentración absoluta de receptores que es también desconocida, por lo que llegamos a una hipérbola o función logística obtenida del desarrollo de la ecuación de Clark que no impide que, después de ella, se desarrolle el problema hasta llegar a obtener la denominación de ecuación 29, propuesta por Furchgott²² en 1955.

Una vez alcanzado el punto de equilibrio, el ritmo de captación o fijación de las moléculas de la droga en sus receptores es igual al ritmo de disociación; por tanto, la ocupación del receptor en el punto de equilibrio puede expresarse como una función de la concentración de la droga.

Producción de un resultado de esa reacción. El mecanismo de producción de una reacción como consecuencia de la interacción de una droga y su receptor es motivo de controversia desde hace muchos años y lo es todavía en la actualidad.

Conforme con el modelo general descrito por Paton³⁶ en 1961, se puede decir empíricamente que en un sistema razonablemente controlado, el efecto observado es la función (F) de la concentración (c) de la droga administrada es: $E = F(c)$ aunque naturalmente, se puede dejar de considerar el tiempo; por tanto, existe dependencia temporal en la relación concentración-efecto, en la que influye también de manera muy directa el número de receptores activados.

La proporción de la reacción obtenida respecto a la cantidad de droga administrada se denomina eficacia.

La relación entre la estimulación del receptor y la reacción obtenida puede variar considerablemente según el tejido en que esté localizado el receptor, mientras que la relación droga-receptor permanece constante y representa un indicador químico definitivo.

Por lo que se refiere a la estructura o naturaleza química de los receptores, citar los estudios de Loh,²⁸ es fundamental, ya que ha de reaccionar con la droga que se fije en estos receptores y probablemente está construida por sustancias de gran peso molecular y de naturaleza proteínica muy parecida a las enzimas o a los anticuerpos.

Estas sustancias podrían encontrarse en dos distintas conformaciones según la cantidad de ion sodio que exista a nivel de los receptores y esta sugerencia de Simon³⁷ en 1975 fue aceptada por el grupo Snyder,¹⁵ quien coincide con ese autor en que, posiblemente, cuando se trata de opiáceos y antimorfinicos, este contenido o falta de sodio, modifique por sí la capacidad de fijación de la droga administrada.

Se cree que el sodio aumenta el número de receptores inhibidores y disminuye el de receptores activadores, lo que equivale a afirmar que si existe sodio en el receptor, éste tiene menor afinidad por los agonistas y mayor por los antagonistas pero, considerando la gran semejanza química entre los activadores y los inhibidores opiáceos, Snyder¹⁵ y su grupo piensan que es más lógico considerar que ambas drogas se unen al mismo receptor, variando el lado de unión del opiáceo conforme con las variaciones del ion sodio entre las dos conformaciones del receptor mencionadas.

Los efectos clásicos de los opiáceos aparecería cuando sus moléculas se fijaran a un receptor en estado activador, es decir, carente de sodio, lo que fundamenta una hipótesis molecular sencilla para explicar la actividad inhibidora de estas drogas.

En cambio, los inhibidores opiáceos derivados se fijarían en los receptores que tienen sodio y reducen así las posibilidades de fijación de los opiáceos y, en consecuencia, la actividad de los mismos (figura 7).

El hecho de que estos receptores destinados a fijar opiáceos y sus antidotos, se localicen fundamentalmente en zonas cerebrales cuyas membranas celulares están bañadas por un líquido extracelular rico en sodio, explicaría esta teoría del grupo de Snyder, pues está bien demostrada la mayor potencia y actividad de los antagonistas respecto a la de los opiáceos.

Podría suponerse que si esta situación no existe, con los receptores colocados en un medio pobre en sodio o carente de este ion, los

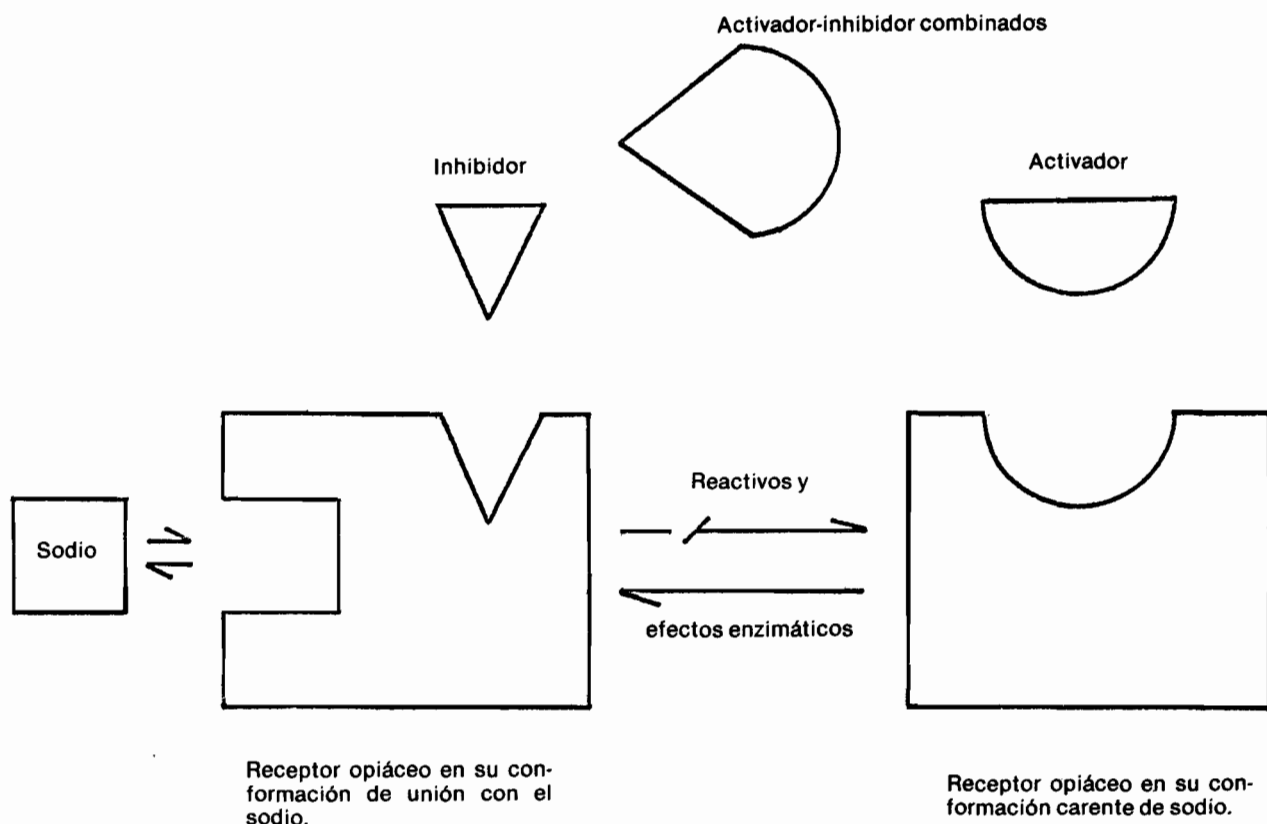


Figura 7.

opiáceos y sus antagonistas serían equipotentes y equiactivos.

Para explicar estos hechos, se introdujo el concepto de "Índice de sodio de los opiáceos y sus antidotos, definiendo a dicho índice como representante de la relación entre la concentración de droga necesaria para inhibir la unión de naloxona con sus receptores en un 50 por ciento en presencia de sodio y la concentración de droga necesaria en ausencia del citado ion".

Cuando el índice de sodio es igual a uno, significa que el sodio no disminuye la capacidad de fijación de la droga en el receptor opiáceo e, incluso, puede aumentarla. Al incrementarse este índice, disminuye inversamente esta capacidad de fijación y así es posible comprender mejor la teoría que acabamos de citar, sabiendo que la naloxona tiene un índice de sodio de uno, mientras que la morfina lo tiene de 2.5 es decir, que su capacidad de fijación en un receptor que tenga sodio, es dos veces y media menor que la de la naloxona. Se considera ahora la posibilidad de que el ion litio pueda tener acción semejante a la del sodio, a nivel de los receptores, pero todavía no se han podido obtener datos concluyentes al respecto. Por tanto, aún se especula al respecto y es posible que en lo futuro, nuevas teorías substituyan como va-

lederas a las que ahora se consideran ciertas o probables.

Sin embargo, de todas estas investigaciones complejas y arduas, siempre aparece algún hecho realmente importante que estuvo ahí desde siempre pero que no había sido descubierto.

Respecto al tema que tratamos, mientras todos los investigadores intentaban demostrar la morfología de los receptores sin resultados positivos, algunos observaron y analizaron un hecho, inadvertido por otros y cuya presencia, inicialmente, no sospechaban en absoluto.

En la consiguiente elaboración mental de los investigadores, se buscó afanosamente la justificación de esta observación y la respuesta a su pregunta se basó en un argumento de lógica fundamental: ¿por qué en nuestras experiencias encontramos unos *locus*, a los que llamamos receptores, selectivamente destinados a los opiáceos, que existen en especies animales más primitivas y no han evolucionado al ritmo de esas especies? Porque existen sin duda, en dichas especies y desde siempre, estructuras bioquímicas endógenas capaces de ocupar estos receptores en condiciones o circunstancias determinadas.

Se revisaron los trabajos de Goldstein en

los que describe la existencia de una molécula semejante a la de los opiáceos localizada por él en la hipófisis, después del hallazgo por Hughes^{38, 39} y Kosterlitz³⁰ de pruebas irrefutables de la existencia en los extractos de tejido cerebral de un neurotransmisor parecido a la morfina, que era estereoespecífico y cuya acción en el intestino de cobayo o el deferente de ratón semejante a la de la morfina, era totalmente inhibida por naloxona, incluso a concentraciones muy pequeñas (figura 8).

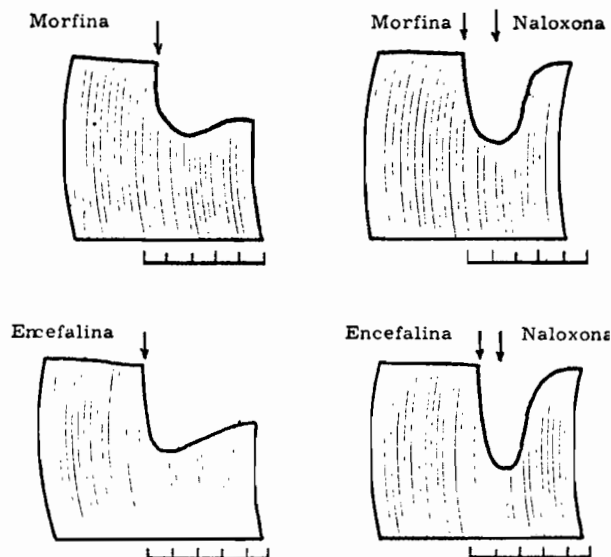


Figura 8. La acción de la encefalina en el intestino de cobayo es semejante a la de la morfina y ambas son antagonizadas por la naloxona.

Ulteriormente, Terenius⁴⁰ en Suecia y Pasternak⁴¹ y Snyder en Estados Unidos, identificaron una sustancia semejante casi de manera simultánea.

De nuevo fueron Hughes^{38, 39} y Kosterlitz³⁰ quienes describieron la estructura química de esta molécula existente en el cerebro, constituida por dos péptidos cortos, muy relacionados, compuestos los dos por unidades de cinco aminoácidos y a la que denominaron encefalina.

En uno de estos péptidos encontraríamos metionina y en el otro existiría leucina. Es decir, que la secuencia de los cinco aminoácidos sería:

NH_2 -tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-metionina-COOH

NH_2 -tirosina-glicina-glicina-fenilalanina-leucina-COOH

Estas encefalinas existen en relación diferente según la zona de tejido cerebral que se considere, lo que hace pensar que quizá la diferencia estructural citada puede influir en esta distribución e, incluso, en su posible manera de actuar a nivel del sistema nervioso central.

Ahora se considera la hipótesis de que las encefalinas actúan en condiciones homeostáticas como neurotransmisor específico, responsables de la integración de los mensajes alógenos o de las emociones relacionadas con el dolor.

Se llegó a esta conclusión mediante la inyección de los anticuerpos de estas encefalinas que habían sido obtenidos por Simantov⁴² y que fueron marcados con un colorante fluorescente por los mismos Simantov y Kuhar,¹⁶ autores que mediante técnicas de inmunofluorescencia pudieron localizar estos anticuerpos en las terminales de las neuronas cerebrales cuyas membranas celulares son ricas en receptores para los opiáceos.

Después de estos conocimientos, se planteó el problema de conocer, o intentar conocer, cuál sería exactamente el mecanismo de acción de estas encefalinas y se presupone que, a semejanza de lo que sucede cuando se administran opiáceos, la llegada de las encefalinas a los receptores específicos, bloquean la capacidad de las neuronas en cuya membrana celular parecen existir dichos receptores para que ellas generen nuevos impulsos nerviosos, con lo que la continuidad de la transmisión de este impulso hacia las neuronas siguientes, quedaría interrumpida.

Es decir, que se producirían alteraciones de la permeabilidad de las membranas celulares que se hiperpolarizarían e impedirían que mediante ellas se haga el intercambio iónico imprescindible para la continuidad de la transmisión, hecho comprobado para la glicina y el ácido gamma-amino-butírico; pero esta hipótesis fue desechada, ya que los trabajos ulteriores de Zieglansberger y Herz la contradicen al demostrar que la interrupción del paso del estímulo no es consecuente a una hiperpolarización de la membrana sino a una despolarización causada por la disminución del sodio, pues las encefalinas bloquearían la entrada de este ion por una acción directa en los poros de la membrana de la célula receptora al través de los cuales debería circular el sodio.

En el mismo sentido se orienta la hipótesis emitida por el grupo de Snyder que, lucubrando con la posibilidad de que las neuronas liberadoras de encefalinas hicieran sinapsis con las neuronas excitadoras, se produciría una unión o fijación de estas encefalinas con los receptores opiáceos de la terminal neuronal excitadora y aumentarían la conducción del sodio al través de la membrana de esta terminal que quedaría despolarizada parcialmente, con lo que interrumpiría el paso del estímulo.

Tal vez fuera valedero relacionar estas hipótesis con lo dicho respecto a las diferentes

afinidades de los opiáceos y sus antagonistas por los receptores que contienen o carecen de sodio, pero esto sólo complicaría nuestros razonamientos que habrían de encontrarse ante una serie de interrogantes, hipótesis y teorías cambiantes continuamente.

Naturalmente, se ha intentado usar las encefalinas como analgésicos, recurriendo, después de sintetizarlas, a administrarlas por vía endovenosa e incluso intraventricular, pero los resultados no han sido satisfactorios, ya que estas moléculas son rápidamente degradadas por enzimas proteolíticas sin permitir la evaluación de sus posibilidades, aunque técnicamente se consideran provistas de una potencia analgésica semejante a la de la morfina.

Si comenzamos esta parte de nuestra exposición citando los trabajos de Goldstein y su hallazgo de una molécula parecida a la de los opiáceos en la hipófisis del cerdo como punto de partida de los estudios de otros autores quienes permitieron describir las encefalinas, debemos, con mucho mayor motivo, dedicar unas líneas a Li, pues siendo sus investigaciones anteriores a las de Goldstein, creemos que éste se inspiró en aquél, aunque luego sus protocolos de investigación siguiesen caminos diferentes.

Li, extrajo de la hipófisis del camello un fragmento de beta-lipotropina con una longitud de 31 aminoácidos, que contenía la secuencia metionina-encefalina, aunque Li ignoraba la existencia de esta encefalina, pues fue Goldstein quien la describió un poco después.

Sin embargo, lo que pudo comprobar Li fue que esta molécula que había extraído tenía actividad opiácea y semejaba una morfina endógena y, por ello, la denominó betaendorfina.

La molécula tenía actividad analgésica importante, con una potencia que Li consideró tres veces mayor que la de la morfina si la administración era endovenosa y 48 veces mayor si era aplicada por vía intraventricular. Fuese una u otra la vía de administración, su actividad morfínica era bloqueada por la naloxona.

Poco después, Guillemin⁴³ trabajando con una mezcla de tejido hipotalámico e hipofisario de cerdo, aisló dos moléculas más, a las que, por ser parecidas en su conformación atómica y actividad a la aislada por Li, denominó alfaendorfina y gammaendorfina.

Su aplicación puede tener alguna acción reguladora de las funciones hipofisarias altera-

das por los opiáceos exógenos y el ejemplo más conocido de estas alteraciones es la liberación de hormona antidiurética después de la administración de morfina.

Otros autores piensan que quizá estas endomorfina, sobre todo la beta, pudiera considerarse como precursora de la encefalina, pero, de cualquier modo, es curioso el hecho de que no existan sino cantidades mínimas de endorfinas en los extractos de tejido cerebral cuando la hipófisis no es parte de estos extractos; por ello se piensa en una distribución selectiva de estas sustancias opiáceas endógenas, de las cuales las endorfinas actuarían preferentemente en los receptores opiáceos de la hipófisis y las encefalinas en los localizados en el resto del cerebro y a nivel medular.

Nuestra teoría personal respecto a los opiáceos endógenos, es en el sentido de que precisamente a ese nivel, en esos hipotéticos receptores y en esas moléculas de endorfinas o encefalinas está la posible explicación a los todavía inexplicados mecanismos de la analgesia obtenida mediante técnicas sufrónicas o acupunturales.

Me consta la dificultad de poder demostrar esta hipótesis, pues para ello sería necesario, ante todo, conocer el contenido cerebral de estas moléculas en condiciones basales u homeostáticas y pienso que permanecerán ignorados todavía durante muchos años, ya que las técnicas actuales de investigación son impotentes para conseguirlo.

Sería necesario estudiar sus variaciones de analgesia sufrónica o acupuntural, estudio incluso más complejo, pues requeriría el marcaje con isótopos de estos opiáceos endógenos, técnica que, conforme con nuestras posibilidades y conocimientos actuales es prácticamente irrealizable.

Considero esta teoría muy aceptable y sin duda, alguno de los muchos autores que se interesan por estos problemas, extraordinariamente capacitados provistos de material y medios para investigar, tenga algún día esta misma idea después de elaborarla, analizarla y detallarla con la sensatez, paciencia y perseverancia del investigador auténtico, consigan demostrarla en la soledad propicia y silente del laboratorio, aclarándonos, de manera simultánea, las muchas y complejas dudas que existen en lo referente a los opiáceos y sus receptores.

REFERENCIAS

1. LABORIT, H.: *Anesthesie vigile, aspects theoriques*. Agresol. 2:481, 1961.

2. LABORIT, H.: *Un nouveau stabilisateur vegetatif*. LE 4560 R.P. Press. Med. 61:1029, 1952.

3. LABORIT, H.: *Potentiated anesthesia*. Int. Rec. Med. 167: 315, 1954.
4. LABORIT, H.; LABORIT, G.: *Biologie et physiopathologie du syndrome réactionnel*. Rapport 19 Congr. Franc. Anest. Rean. 13, 1969.
5. AGUADO, A.; NALDA, M.A.: *Morfo-derivados, morfínicos de síntesis y narcotino-similares*. Rev. Esp. Anest. Rean. 15: 405, 1968.
6. BECKETT, A.H.; CASH, A.F.: *Synthetic analgesics: stereochemical considerations*. J. Pharm. Pharmacol. 6:986, 1954.
7. APPELGREN, L.E.; TERENIUS, L.: *Differences in the autoradiographic localization of labelled morphine like analgesics in the mouse*. Acta Physiol. Scand. 88:175, 1973.
8. APPIANI, L.: *Osservazioni sulla sensibilità al curare e sul fentanil citrato*. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 11:1330, 1965.
9. ARCHER, S.: *Narcotic antagonists as analgesics*. Science. 137:541, 1962.
10. MULE, S.J.: *Effect of morphine and nalorphine on the metabolism of phospholipids in guinea pig cerebral cortex slices*. S. Pharmacol. Exp. Ther. 154:370, 1966.
11. CLOUET, D.H.; RATNER, M.; WILLIAMS, H.: *(14C) leucine incorporation in to brain ribosomes*. Biochim. Biophys. Acta. 123:142, 1966.
12. TAKEMORI, A.E.: *IV The effects of morphine, other opioids and their derivatives on the metabolism of the cerebral cortex*. Res. Publ. Ass. Res. Ner. Ment. Dis. 46:53, 1968.
13. BECKETT, A.H.; CASH, A.F.: *Synthetic analgesics: Stereochemical considerations*. J. Pharm. & Pharmacol. 6:986, 1968.
14. BECKETT, A.H.; CASH, A.F.: *Analgesics and their antagonists: Some Steric and chemical considerations*. J. Pharm. & Pharmacol. 8:848, 1954.
15. SNYDER, S.H.: *The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain*. Am. J. Psychiatry. 135:645, 1978.
16. KUJAR, M.J.; PERT, C.B.; SNYDER, S.H.: *Regional distribution of opiate receptor binding in non-key and human brain*. Nature. 245:447, 1973.
17. COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology*. (2nd ed.) Ed. Oxford University Press. New York, 1974. Pág. 245.
18. MILNER, B.: *Disorders of memory after brain lesions in man*. Neuropsychologia. 6:175, 1968.
19. ADRIANI, J.: *The clinical pharmacology of local anesthetics*. Clin. Pharm. & Exper. Therap. 1:645, 1960.
20. ARIENS, E.J.: *Molecular pharmacology. The mode of action of biologically active compounds*. Ed. Academic Press. Nueva York y Londres. 1976. Pág. 54.
21. AHLQUIST, R.P.: *Study of adrenotropic receptors*. Amer. J. Physiol. 153:586, 1948.
22. FURCHGOTT, R.F.; KIRPEKAR, S.M.; RIEKER, H.; SCHAVAB, A.: *Actions and interactions of norepinephrine, tyramine and cocaine on aortic strips of rabbit and guinea pig*. J. Pharmacol. Exper. Therap. 42:39, 1963.
23. BURN, J.H.; RAND, M.J.: *New observations on the sympathetic postganglionic mechanism*. Amer. J. Med. 29:1002, 1960.
24. LABORIT, C.: *Emploi de l'hibernation artificielle en chirurgie vasculaire cérébrale*. Aggressol. 6:333, 1965.
25. PILKIS, S.J.; JOHNSON, R.A.: *Effects of glucagon on cyclic AMP and carbohydrate metabolism in livers from diabetic rat*. Biochim. Biophys. Acta. 343:250, 1974.
26. STEINER, D.F.: *Insulin today*. Diabetes. 26:322, 1977.
27. CHANG, K.J.; MARCUS, N.A.; CUATRECASAS, P.: *Adenosine monophosphate dependent phosphorylation of specific fat cell membrane proteins by an endogenous membrane-boun protein kinase. Possible involvement in the regulation of insulin-stimulated glucose transport*. J. Biol. Chem. 249:6854, 1974.
28. LOH, H.H.; CHO, T.M.; WU, Y.C.: *Stereospecific binding of narcotic to brain cerebroside*. Life Sciences. 14:2231, 1974.
29. GOLDSTEIN, A.: *Interactions of narcotic antagonists with receptor sites*. Adv. Biochem. Psicopharmacol. 8:471, 1974.
30. KOSTERLITZ, H.W.: *Rates of onset and of onset of action of narcotic analgesics in isolated Preparations*. Eur. J. Pharmacol. 32:10, 1975.
31. WAUD, D.R.: *Pharmacological receptors*. Pharmac. Rev. 20:49, 1968.
32. HILLS, B.A.: *Distribution of circulation wats within a single tissue tipe*. Science. 157:42, 1967.
33. COLLIER, H.O.J.: *Prostaglandines*. Miles Lab. Stoke Poger slough. 7:361, 1974.
34. MICHAELIS, L.; MENTEN, M.L.: *Kinetik der invertinwirkung*. Biochem. Zischr. 49:333, 1913.
35. CLARK, A.J.: *General pharmacology, supply of heffter's handbucha der experimenyellen pharmakology*. Ed. Springer. Berlin. 1937. Pág. 25.
36. PATON, W.D.M.: *A theory of drug action bases on the rate of drug-receptor combination*. Proc. Roy. Soc. London. 154:21, 1961.
37. SIMON, J.R.; MARTIN, A.L.; KROLL, M.: *Sodium-dependent effuy and exchanges of gabain synaptosomes*. J. Neurochem. 23:981.
38. HUGHES, J.: *Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine*. Brain. Res. 88:295 1975.
39. HUGHES, J.; SMITH, T.; MORGAN, B.: *Purification and properties of enkephalin. The possible endogenous ligand for the morphine receptor*. Life Sci. 16:1753, 1975.
40. TERENIUS, L.: *Endogenous morphine like*. Life Sci. 16:1759, 1975.
41. PASTERNAK, O.W.; SOMMANTOV, R.; SNYDER, S.H.: *Characterization of and endogenous morphine-like factor (enkephalin) in mamillian brain*. Mol. Pharmacol. 12:504, 1976.
42. SIMATOV, R.; CHILDERS, S.R.; SNYDER, S.H.: *Opioid peptides: differentiation by radioimmunoassay and raioceptorassay*. Brain. Res. 135:358, 1977.
43. GUILLEMIN, R.; LING, N.; BURGUS, R.; BLOOM, F.; SEGAL, D.: *Characterization of the endomorphins, novel hypothalamic evidence that they induce profound behavioral changes*. Psychoneuroendocrinology. 2:59, 1977.