

IMPORTANCIA DE LAS ENDORFINAS EN LOS FENOMENOS HOMEOSTATICOS SU INTERACCION CON OTROS MEDIADORES QUIMICOS

*HÉCTOR ALFARO-RODRÍGUEZ

**RAMÓN DE LILLE-FUENTES

RESUMEN

Las endorfinas, además de estar involucradas en los fenómenos del dolor y la analgesia, juegan un papel importante en la homeostasis del sujeto en condiciones de estrés. Se han encontrado receptores a los opioideos endógenos fuera del Sistema Nervioso Central, en órganos y tejidos que en la actualidad se clasifican dentro de un sistema de información muy complejo conocido como Sistema Neuroendocrino Difuso.

Se revisan los conceptos más actuales sobre estos descubrimientos a nivel clínico y experimental.

Palabras claves: Neurotransmisores. Endorfinas. Opioides endógenos. Choque. Neuroendocrino.

SUMMARY

Endorphins are involved in multifactorial actions, primary in pain and analgesia; however, its role in homeostasis in stress conditions is very important. Receptors to endogenous opioids outside to Central Nervous System have been founded, in organs and tissues classified into a complex net information system known as a Diffuse Neuroendocrine System.

In this manuscript the actual concepts and discoveries are reviewed. Applications to experimental and clinical aspects are oriented in a practical approach to anesthesiologist and intensive care therapists point of view.

Key words: Neurotransmitter endorphine. Endoger opioid. Neuroendocrine opioids.

El impacto que ha tenido el conocimiento de ciertos péptidos endógenos con actividad opioide (endorfinas), ha sido un factor decisivo para la comprensión de fenómenos fisiopatológicos a nivel endocrino.

Pero, es sobre todo lo concerniente a la percepción del dolor y al desarrollo de analgesia lo más escrito y más leído, y que ahora nos ayudan a comprender lo que sucede con la acción de los anestésicos, la acupuntura y/o la estimulación eléctrica transcutánea.^{1,2}

A partir de recientes investigaciones, estas moléculas se han involucrado también en mecanismos tan variados y complejos como la respiración, el desarrollo de la obesidad, el estrés, la adicción a ciertas drogas, trastornos

de la conducta, liberación de vasopresina, metabolismo del agua libre, hipertensión arterial, fenómenos paraneoplásicos y estado de choque.³⁻¹²

Es sorprendente saber que existen receptores para estos péptidos en tejidos en fuera del Sistema Nervioso Central (SNC) (sitio en donde se describieron inicialmente y en mayor número), por lo cual es de interés para el anestesiólogo conocer que en cada uno de estos tejidos, estos péptidos tienen acciones específicas, ampliando así nuestro horizonte acerca del panorama que desempeñan en otras áreas importantes, como es la respuesta homeostática a la agresión.¹³⁻¹⁵

Antecedentes. Estos péptidos con actividad opioide

*Médico intensivista.

**Médico subjefe de anestesia. Depto. de Anestesia y Medicina Crítica. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

Trabajo enviado de la Unidad de Cuidados Intensivos adultos. Hospital Luis Castelazo Ayala. IMSS, México, D.F.

Recibido: 10 de septiembre de 1986. Aceptado: 24 de noviembre de 1986.

Sobretiros. J.H. Alfaro-Rodríguez. Unidad de Cuidados. Intensivo Adultos. Hospital "Luis Castelazo Ayala", IMSS. México, D.F.

se descubrieron en su mayor parte en la década de los 70's, buscando el modo de acción de la morfina, sustancia utilizada en medicina desde hace aproximadamente 200 años.

En 1973, Snyder y cols.¹⁶ usando métodos radioactivos, detectan receptores específicos a los opiáceos en el SNC, principalmente en la Substancia Gris Periacueductal (SGP). Poco después el mismo investigador y otros encuentran los receptores específicos en otras áreas del SNC y otros órganos.¹⁷ Estos receptores combinan en forma estereoespecífica con todos los opiáceos conocidos y antagonistas de los mismos.

Es conocida la experiencia de los primeros investigadores que, al estimular eléctricamente la SGP del tallo cerebral, en varios animales, se produce analgesia similar a la observada con la aplicación de morfina. Además la analgesia así producida es atenuada con naloxona, con lo cual se establece en definitiva, de la existencia de substancias similares a la morfina, como mediadores endógenos.¹⁸

El primer paso en la cadena de eventos moleculares que culminan en un efecto biológico, ya sea de una hormona o un péptido opioide, es su unión a un sitio específico de las células llamado "receptor". Estos receptores son proteínas de alto peso molecular, situadas en la membrana plasmática y que poseen propiedades que permiten el reconocimiento del péptido particular y la formación de un complejo péptido-receptor, capaz de iniciar una respuesta biológica, usualmente por activación de una enzima que genera una señal intracelular o "segundo mensajero", como el AMP_c (adenosina monofosfato cíclico).¹⁹⁻²¹

Los receptores opioides actualmente conocidos se designan como: mu, sigma, kappa y epsilon. Y se sabe que, la morfina es agonista para los receptores mu; las encefalinas son agonistas para receptores sigma y la B-endorfina se une prácticamente a los cuatro tipos.²²⁻²⁴

LOCALIZACION DENTRO Y FUERA DEL SNC.

Los receptores en el SNC han sido identificados por técnicas inmunohistoquímicas, sobre todo en relación a las vías nociceptivas y anti-nociceptivas.²⁵⁻²⁸ En la médula espinal, en la lámina 1, o zona de células marginales, y en las láminas 2 y 3, zona correspondiente a la Substancia Gelatinosa, en la SGP y en el tálamo medio, entre los sitios más importantes.

Sin embargo, existen receptores en sitios en donde, aparentemente, no se integra la información nociceptiva, como es el infundíbulo del hipotálamo, donde los axones neurosecretores van hacia la hipófisis posterior. Este puede ser el sitio en el que los opioides regulan la liberación de vasopresina.²⁶

Es razonable considerar que las endorfinas de alto peso molecular, como la B-endorfina sean específicas para la hipófisis, en tanto que las encefalinas lo sean

para el resto del cerebro. La corteza cerebral tiene menor número de receptores y el cerebelo carece de ellos.²⁹

Varios componentes del sistema vagal, el área posrema de la médula, el "locus coeruleus" y el núcleo caudado, contienen elevada concentración de receptores a opioides. Se ha sugerido que estos receptores son importantes en el control respiratorio y cardiovascular.^{26, 30}

Otros sitios en donde fuera del SNC se han identificado receptores opioides son: músculo cardiaco, pulmón, intestino, riñón, hígado, placenta, ganglios simpáticos, "vas deferens", retina; llevando a los fisiólogos a preguntarse el papel que desempeñan estos péptidos en tales áreas.

FORMACION DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES

Las primeras substancias endógenas con acción opioide identificadas, fueron las "encefalinas" (por hallarse en el cerebro).³¹ Las encefalinas son las moléculas más pequeñas que constan de cinco aminoácidos, con el siguiente orden:

61	65
a) tyr-gly-gly-phe	met
b) tyr-gly-gly	leu

MET-ENCEFALINA
LEU-ENCEFALINA

Casi inmediatamente después fue identificada la B-endorfina, opioide endógeno de los más potentes, dentro de la hipófisis, y que consta de 31 aminoácidos.³² Esta última endorfina se deriva de otra molécula más grande, también encontrada en la hipófisis; una glicoproteína llamada PRO-OPIOMELANOCORTINA,^{33, 34} con peso molecular de 31000. (Figura 1).

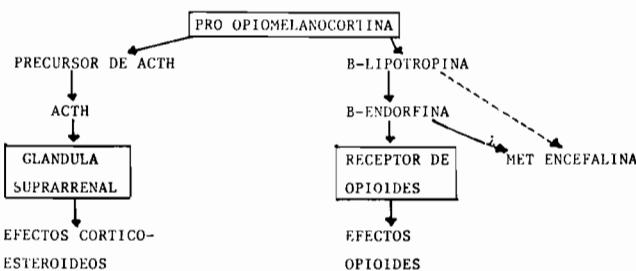


Figura 1. El origen de ACTH y B-Endorfina en la hipófisis y sus acciones fisiológicas.³⁵ Aunque la estructura original de la Met-encefalina es similar a la B-Endorfina, se ha postulado que tienen una molécula precursora diferente.

Como puede observarse, existe una molécula precursora que deriva a dos precursores secundarios importantes, en tal forma que este precursor común (para ACTH y B-LIPOTROPINA) tiene una cadena de aminoácidos lo suficientemente grande como para contener en varios de sus fragmentos, moléculas con actividad específica.³⁵

Es interesante que la función biológica de la B-Lipotropina (ver figura 1), descubierta por Li en 1965³⁶ haya permanecido en el misterio hasta que se reconoció en

1976 que una fracción de esta molécula (la secuencia de aminoácidos del 61 al 65) era idéntica a la Met-encefalina. Después se reconoció que las endorfinas alfa (α), beta (β), gamma (γ), delta (δ), correspondían a las secuencias de los aminoácidos 61-76, 61-91 (Fragmento C), 61-77 y 61-87 (Fragmento C') de la misma B-Lipotropina, respectivamente.³⁷ (Figura 2).

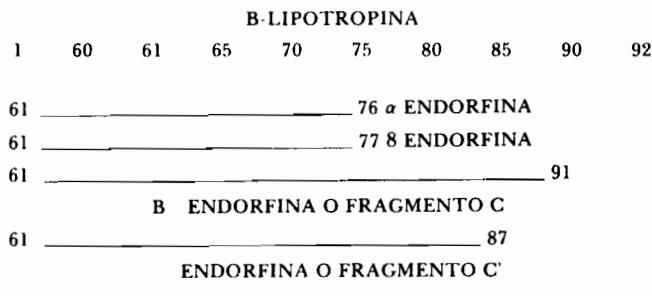


Figura 2. Estructuras de las endorfinas.³⁷

La B-Lipotropina está desprovista de actividad opioide y se infiere que actúa como hormona precursora (pro-hormona) para la síntesis de endorfinas. La B-Lipotropina no necesariamente es precursora de las encefalinas.

La ACTH (Hormona Adeno-Cortico-Trópica) y la B-Lipotropina se encuentran en las mismas células de la hipófisis anterior y son liberadas en respuesta a un estímulo similar y al igual que ACTH, la B-endorfina liberada es estimulada por el factor de liberación de corticotropina e inhibida por los glucocorticoides.³⁸⁻⁴¹

SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO. ¿Cómo entender la interrelación de varios órganos y tejidos para mediadores químicos similares como las endorfinas? Quizás la explicación no se encuentre en base a los conocimientos clásicos anatomo-funcionales del Sistema Nervioso o el Sistema Endocrino, como veremos a continuación.

La B-Lipotropina y las encefalinas son péptidos sintetizados en grupos celulares llamados APUD*. Estos grupos celulares pertenecen al Sistema Neuroendocrino Difuso (SNED), están programados neuroendocrinamente y son de origen neuroectodérmico.⁴²

El hecho de que los péptidos opioides estén presentes en el SNC, hipófisis, tracto gastrointestinal y páncreas nos conduce a estudiar otra familia de polipéptidos relacionados. Entre ellos, la insulina, ACTH, hormona de crecimiento (HC) (se ha sugerido que esta hormona y las encefalinas comparten un precursor común,⁴³ factor liberador de tirotropina (FLT), colecistoquinina (CCK), substancia P, neuropeptido intestinal vasoactivo (PIV) y muchos otros que han sido identificados por técnicas inmuno-histoquímicas, tanto dentro como afuera del SNC.

Es difícil entender por qué una substancia como el FLT, está presente en los islotes de Langerhans; o por qué la CCK es muy abundante en el cerebro. Quizás en el curso de la evolución, el cerebro, principal órgano para la generación de señales coordinadoras de las actividades celulares en todo el cuerpo, fue obligado, por el incremento en la complejidad de los organismos evolucionados, a desarrollar vías alternas de transmisión diferentes a la clásica neurotransmisión axonal.

Tales rutas de transmisión de señales no axonales, no sinápticas, como la vía vascular o los espacios intersitiales, tienen en teoría, la capacidad de enviar y recibir un gran número de mensajes, limitadas sólo por su producción y consumo específicos.

Sitios extraneuronales de biosíntesis de señales, como algunas células endocrinas (que son de origen neuroectodérmico) evolucionaron en regiones anatómicas como el páncreas o el aparato gastrointestinal. Los polipéptidos liberados en estos tejidos estarían bajo la influencia del SNC, amplificando así su control por medios no neuronales.⁴⁴

El SNED da la respuesta a la complejidad de interrelaciones que se van descubriendo con respecto a las enforfinas, otros neuropéptidos y ciertas aminas. Una excelente revisión al respecto la encontramos en el trabajo de Pérez-Enríquez B. y cols.⁴⁵ de donde extraemos los siguientes conceptos:

"El proceso de neurosecreción representa una propiedad morfológica claramente definible de las neuronas y provee el eslabón final crucial entre los procesos regulatorios nerviosos y endocrinos. Los estudios durante la embriogénesis sobre la migración y ubicación final de células neuroblásticas han demostrado recientemente que existen células con programación neuroendocrina cuya siembra se ha llevado a cabo en diversos tejidos. Estos hallazgos y algunos estudios filogenéticos sugieren que las células neurosecretoras y varias células endocrinas provienen de un ancestro común, y que sus funciones representan la forma más temprana de regulación intercelular. Además, numerosos estudios citoquímicos, ultraestructurales y fisiológicos indican que la mayoría de estas células exhiben propiedades correspondientes al sistema APUD, sintetizan mensajeros químicos (péptidos y/o aminas) y realizan cuando menos una de las siguientes funciones: paracrina, neurocrina, neuroendocrina, endocrina. En consecuencia, los límites convencionales de la neuroendocrinología se extienden abarcando a un sistema jerárquicamente ordenado de mensajeros extracelulares (neurotransmisores, oligopéptidos, péptidos y hormonas), que participan en los procesos homeostáticos del organismo."

¿Cuáles son las propiedades APUD de estas células?
A — Contenido inconstante de aminas endógenas.

PU — Potencial para la toma o captura preferencial

*APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation cells).

de dos *precursores* de aminas (dopa y 5-hidroxitriptofano).

D - Capacidad para *decarboxilar* a esos precursores hacia sus aminas correspondientes; (dopamina y 5-hidroxitriptamina).

¿Cuáles son las funciones celulares de comunicación más importantes? (Cuadro I).

CUADRO I

MECANISMOS DE COMUNICACION INTERCELULAR

Para coordinar la operación-función de sus diferentes subsistemas

A. Transferencia de información directa	a) NEUROCRINA
o contigua utilizando conexiones estructurales intercelulares especializadas, o bien que difunde a través del espacio intersticial.	Comunicación entre las dendritas de las neuronas.
B. Emisión-recepción de señales electroquímicas que transcurren a lo largo de una complicada red formada por células, vías y conexiones nerviosas específicas.	b) PARACRINA Comunicación entre células contiguas.
C. La comunicación-coordinación realizada mediante mensajes (hormonas), transportados por la sangre.	c) NEUROENDOCRINA Comunicación a través de sinapsis por vía hemática. *Algunos productos son vertidos al LCR (ENCEFALOHIDROCRINA). d) ENDOCRINA Implican la secreción-recepción de hormonas vía sanguínea.

Así, los datos experimentales muestran que las células con propiedades APUD constituyen un sistema programado desde la embriogénesis, para recibir-emitter información de naturaleza neurohumoral. Es decir, el probable origen ecto-neuroblástico de las células APUD amplia el concepto tradicional de sistema neuroendocrino y permite integrar de manera lógica la creciente información respecto a la presencia de propiedades citoquímicas y funcionales comunes a células distribuidas de manera difusa en los diferentes tejidos de los vertebrados.⁴⁵

Estas son realmente las bases fisiológicas y bioquímicas que debemos analizar para entender los fenómenos de "estres" en sus diferentes dimensiones, a las que nos enfrentamos diariamente en el acto anestésico/quirúrgico: dolor, hipovolemia, estado de choque, hipocapnia, hipercapnia, hipoxia, arritmias, etc., y la respuesta del organismo a estas agresiones.

El organismo responde como un todo, cada uno de sus tejidos, sistemas y aparatos contribuyen a la homeostasis. Todavía, sin embargo, estamos lejos de saber qué pasa con cada uno de los medicamentos y anestésicos que utilizamos en cuanto a estos sistemas de transmisión. ¿Inhibirán o facilitarán las funciones endocrinas, paracrinas, neurocrinas o endócrinas?

Lo cierto es que el SNC y la mayor parte del sistema

endocrino, así como el sistema gastroenteropancreático, el respiratorio y quizás también el cardiovascular (recordar que se han encontrado receptores a opiáceos en el corazón), se relacionan no solo desde el punto de vista funcional, sino además por su origen y por la capacidad ancestral común de almacenar, sintetizar y secretar péptidos y aminas (cuadro II).

CUADRO II

PEPTIDOS COMUNES A LA DIVISION CENTRAL DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO DIFUSO Y AL SISTEMA ENDOCRINO GASTROENTEROPANCREATICO (SEGEP)

Tiroliberina (TRH)
Somatostatina (SRH)
Peptido intestinal vasoactivo (PIV)
Substancia P
ENCEFALINAS
Neurotensina
Bombesina
Colecistoquinina-gastrina (CCK)
Motilina

La mayoría de estos péptidos pueden desempeñar la función de neuromoduladores (acciones neurotrópicas) a nivel central,⁴⁶ además de sus ya conocidas acciones y funciones endocrinas. Así por ejemplo: la HTR (hormona liberadora de tirotropina) que libera la HET (hormona estimulante de la tiroides) en el eje Hipotálamo-Hipófisis, contrasta con otras acciones no esperadas, ni descubiertas, hasta hace unos cuantos años, para esta hormona (cuadro III).⁴⁶

CUADRO III

ACCIONES NEUROTROPICAS DE LA TIROLIBERINA (HTR)

- 1.- Aumenta la actividad motora espontánea:
 - Modifica el patrón hipnográfico (efecto "anfetaminoide").
 - Produce anorexia.
 - Inhibe la conducta de huida condicionada.
 - Induce rotación cefálico-caudal.
- 2.- Antagoniza las acciones sobre el tiempo total de sueño y termorregulación de:
 - Barbitúricos, etanol, hidrato de cloral, cloropromazina, diazepam.
 - Reduce la dosis letal de barbitúricos.
- 3.- Potencia la dosis letal media y acción convulsiva de estricnina.
- 4.- Aumenta la actividad motora en animales tratados con morfina.
- 5.- Potencia los efectos de pargilina-dopa:
 - Mejora trastornos psicoafectivos (depresión).
- 6.- Inhibe la secreción de somatotropina y prolactina inducida por morfina.
- 7.- Modifica la actividad eléctrica neuronal.
- 8.- Aumenta la velocidad de recambio de dopamina y noradrenalina:
 - Libera dopamina y noradrenalina de sinaptosomas.
- 9.- Potencia los efectos excitatorios de acetilcolina sobre neuronas corticales.

Otros ejemplos:

- La vasopresina y oxitocina se han involucrado en los

- procesos de aprendizaje y consolidación de conductas.
- Las encefalinas y endorfinas tienen que ver en la modulación de la percepción-integración de la información sensorial.
- El decapéptido LH-RH interviene en los mecanismos neuronales involucrados en la conducta sexual.
- La gastrina-CCK interviene en la modulación del binomio conductual apetito-saciedad.

ACCIONES CARDIOVASCULARES

Dentro del contexto de respuestas metabólicas y hemodinámicas al estrés, una parte importante muy bien estudiada de los péptidos opioides endógenos se refiere a su papel en el estado de choque.

Las endorfinas se liberan durante el estado de choque hipovolémico y estado de choque séptico.^{47, 48} Se ha sugerido que las endotoxinas liberadas a la circulación durante la septicemia, estimulan la liberación de ACTH y concomitantemente de B-Lipotropina y endorfinas.^{41, 49} Relacionado con ésto, otros experimentos han demostrado que la administración de morfina y endorfinas o sus derivados, pueden reducir la presión arterial en animales y en el hombre, y que estos efectos depresores son más pronunciados cuando el sistema cardiovascular está realmente comprometido.

La adrenalectomía, que estimula la liberación de B-endorfina hipofisiaria, potencializa el estado de choque endotóxico en animales de experimentación, y tal situación puede ser revertida con naloxona.⁵⁰

Por otro lado, la naloxona tiene poco o ningún efecto en sujetos normales sin estado de choque.⁵¹ (Cuadro IV).

En pacientes con hipotensión prolongada secundaria a septicis, a los pocos minutos de recibir 0.4 – 1.2 mg. de naloxona I.V., se encontró aumento significativo de la presión arterial sistólica hasta de un 45%. El efecto

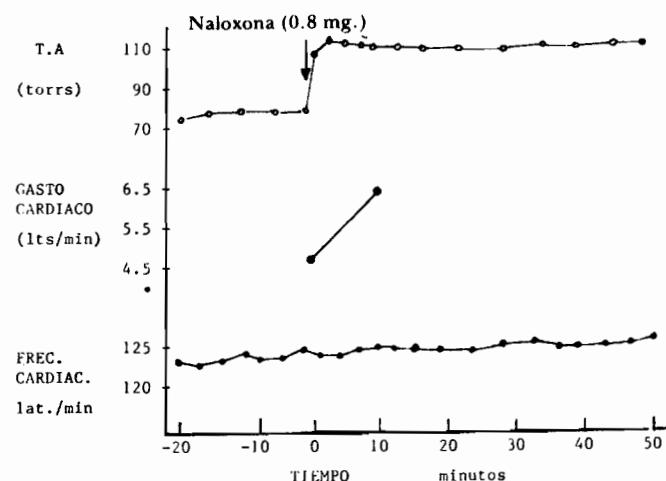


Figura 3. Efectos de la naloxona sobre la tensión arterial media, gasto cardiaco y frecuencia cardiaca, en un paciente con choque séptico.⁵¹

presor se acompañó con aumento del gasto cardiaco.⁵¹ Figura 3.

En otros estudios, además de los efectos antes descritos se han encontrado mejoría en el trabajo ventricular izquierdo (LVSW) y disminución del ácido láctico sérico.^{52, 53} Reducción de los niveles de hidrolasa lisosomal circulante y actividad proteolítica, así como reducción plasmática de substancias depresoras del miocardio.⁵⁴

La administración de naloxona no se acompaña de aumento en las catecolaminas, del tal forma que su mecanismo de acción es a otro nivel. La hipofisección elimina el efecto presor de la naloxona, sugiriendo que al retirarse la hipófisis ya no habrá substancias "depresoras" del sistema cardiovascular, por lo cual se infiere que su acción sea a nivel central.⁵⁵

Recientemente, las endorfinas han sido estudiadas en relación a la hipertensión arterial sistémica. Se han observado en animales de experimentación que desarro-

CUADRO IV
EFFECTO DE LA NALOXONA EN HIPOTENSION ASOCIADA A CHOQUE CIRCULATORIO

Estado de choque por:	Dosis (mg/kg)	NALOXONA		Control	Sobrevivientes
		Antes presión arterial \bar{X}	Cambio %		
ENDOTOXEMIA					
Rata	10.0	70	+ 25*	NR	NR
Perro	2.0	68	+ 30"	3.4	5.6"
Humano	0.006	80&	+ 29*&	NR	4.3
HEMORRAGIA					
Rata	1.0	40	+ 20"	8.15	13.15"
Perro	2.0	45	+ 35"	0.5	5.5"
Gato	8.0	45	+ 75*	NR	NR
Cerdo	1.0	90	+ 17"	NR	NR
Conejo	5.0	31	+ 40"	NR	NR

* p < 0.01 " p < 0.01 & sistólica NR. No Reportado.

llan hipertensión, y se encontraron cambios en la unión de los tejidos cerebrales y aumento en la respuesta presora a la administración de la d-ala-metionina encefalina-vía intraventricular.^{56, 57}

Sé han propuesta diversos mecanismos que expliquen este tipo de acción, como podrían ser: la interacción de las endorfinas con el sistema renina-angiotensina en el cerebro;⁵⁸ por inhibición directa de la liberación de vasopresina,^{59, 60} activación de receptores presores y/o depresores a nivel del SNC.

Por otro lado, el umbral al dolor en sujetos hipertensos está elevado, sugiriendo que el sistema opioide de analgesia endógena está alterado en estas personas.^{61, 62} Sin embargo, aún faltan muchas situaciones que aclarar, por lo que debemos ser cautelosos con la información novedosa y no tratar de aplicar de inmediato los datos antes descritos, sin antes meditar profundamente sobre la mejor forma de llevar a cabo un protocolo aceptable y ético de estudio y tratamiento en nuestros pacientes.

CONCLUSION

La respuesta homeostática al estrés es muy compleja

y implica muchas interacciones cardiovasculares, respiratorias, neuroendocrinas, metabólicas, hematológicas, etc.

Se ha avanzado mucho en su comprensión, desde los trabajos clásicos de Canon, Seyle, Claude Bernard y otros fisiólogos que se interesaron por estudiar esta respuesta inespecífica, que afortunadamente existe en los seres humanos y que se ha ido aclarando y perfeccionando a través de la evolución de las especies.

En esta revisión solo se trató de analizar una parte de esta respuesta generalizada, enfocando nuestra atención hacia un sistema y a unos péptidos que eran prácticamente desconocidos en la época de los pioneros de la fisiología moderna.

Quizás ahora también desconozcamos otros sistemas y otras moléculas que en el futuro explicarán mucho mejor el funcionamiento de nuestro maravilloso organismo.

Para descubrir tales posibilidades, deberíamos los clínicos de involucrarnos más en la investigación.

REFERENCIAS

- PERT A, YAKSH T. Sites of morphine induced analgesia in the primate brain; relation to pain pathways. *Brain Res* 1974; 80:135.
- MAYER D J, PRICE D D, RAFII A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977; 121:368.
- Moss I R, SCARPELLI E M. B-endorphin central depression of respiration and circulation. *J Appl Physiol* 1981; 50:1011.
- Moss I R, FRIEDMAN E. B-endorphin effects on respiratory regulation. *Life Sci* 1978; 23:1271.
- DE BODO R C. The antidiuretic action of morphine and its mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82:74.
- SCHNIEDEN H, BLACKMORE E K. The effect of nalorphine on the antidiuretic action of morphine in rats and men. *Br J Pharmacol* 1955; 10:45.
- BISSET G W, CHOWDREY H S, FELDBERG W. Release of vasopressin by enkephalin. *Br J Pharmacol* 1978; 62:370.
- WEITZMAN R E, RISHER D A, MINICK S. B-endorphin stimulates secretion of arginine vasopressin in vivo. *Endocrinol* 1977; 101: 1643.
- ISHIKAWA S, SCHRIER R W: Evidence for a role of opioid peptides in the release of arginine-vasopressin in the conscious rat. *J Clin Invest* 1982; 69:666.
- HUIDROBO-TORO J P. Antidiuretic effect of B-endorphin and morphine in brattleboro rats: Development of tolerance and physical dependence after chronic morphine treatment. *Br J Pharmacol* 1978; 71:51.
- LIM A T, KHALID-BAK, CLEMENTS J. Glucocorticoid and mineralocorticoid effects on adrenocorticotropin and B-endorphin in the adrenalectomized rat. *J Clin Invest* 1982; 69:1191.
- ROSSIER J, VARGO T M, MINICK S. Regional dissociation of B-endorphin and enkephalin contents in rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:5162.
- PERT C B, SNYDER S H. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179:1011.
- KUHAR M J, PERT C M, SNYDER S H. Regional distribution of opiate receptor binding in kidney and human brain. *Nature* 1973; 245:447.
- SIMANTOV R, CHILDERS S R, SNYDER S H. (H) opiate binding: Anomalous properties in kidney and liver membranes. *Molec Pharmacol* 1978; 14:69.
- PERT C B, PASTERNAK G, SNYDER S H. Opiate antagonism disminate by receptor binding in brain. *Science* 1973; 82:1459.
- SNYDER S H. Opiate receptors in the brain. *New Engl J Med* 1977; 296: 266.
- AKIL H, RICHARDSON E, HUGHES J. Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebro spinal fluid of pain patients after analgesic focal stimulation. *Science* 1978; 201:463.
- TERENIUS L. Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 33:377.
- ATWEH S, KUHAR M. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. *Brain Res* 1977; 124:53.
- WONG D T, HORNG J S. Stereospecific interaction of opiate narcotics in binding of H dihydromorphine to membranes of rat brain. *Life Sci* 1973; 13:1543.
- LORD JAH, WATERFIELD A A, HUGHES J. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267:495.
- WUSTER M, SCHULZ R, HERZ A. Specificity of opioids toward the mu, sigma, and epsilon opiate receptors. *Neuroscience Lett* 1978; 15:193.
- LEMAIRE S, BERUBE A, DERAME G. Synthesis and biological activity of B-endorphin and analogues. Additional evidence for multiple opiate receptors. *J Med Chem* 1978; 21:1232.

25. PERT C B, KUHAR M J, SNYDER S H. *Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain.* Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73:3729.
26. ATWEH S F, KUHAR M J. *Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem.* Brain Res 1977; 129: 1.
27. KITAHATA L M, KOSAKA Y, TAUB A. *Lamina specific suppression of dorsal-horn unit activity by morphine sulphate.* Anesthesiology 1974; 41:39.
28. WILKES M M, WATKINS W B, STEWART R D. *Localization and quantitation of B-endorphin in human brain and pituitary.* Neuroendocrinol 1980; 30:113.
29. FREDERICKSON R C A. *Mini-review-Enkephalin pentapeptides: A review of current evidence for a physiological role in vertebrate neurotransmission.* Life Scie 1977; 21:23.
30. CHERNICK V. *Endorphins and ventilatory control.* N Engl Med 1981; 304:1227.
31. HUGHES J, SMITH T W, KOSTERLITZ H W. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent agonist activity.* Nature 1975; 258:577.
32. COX B M, GOLDSTEIN A, LI C H. *Opioid activity of a peptide, B-endorphin (61-69), derived from B-Lipotropin.* Proc Natl Acad Sci 1976; 73:1821.
33. MAINS R E, ELPPER B A. *Common precursor to corticotropins and endorphins.* Proc Natl Acad Sci 1977; 74:3014.
34. ROBERTS J L, HERBERT E. *Characterization of a common precursor to Corticotropin and B-lipotropin: Identification of B-lipotropin peptides and their arrangement relative to Corticotropin in the precursor synthesized in a cell-free system.* Proc Natl Acad Sci 1977; 74:5300.
35. JOHNSON M W, MITH W E, WILCOX C S. *The cardiovascular actions of morphine and the endogenous opioid peptides.* Prog Cardiovasc Dis 1985; 27:435.
36. LI C H. *Lipotropin, a new active peptide from pituitary gland.* Nature 1964; 201:924.
37. KRIEGER D T. *Endorphins and Enkephalins.* Disease a month 1982; 288.
38. OSAMURA R Y, WATANABE K, NAKAI Y. *Adrenocorticotrophic hormone cells and immunoreactive B-endorphin cells in the human pituitary gland: Normal and pathologic conditions studied by the peroxidase-labeled antibody method.* Am J Pathol 1980; 99:105.
39. BLOOM F, BATTENBERG E, ROSSIER J. *Endorphins are located in the intermediate and anterior lobes of the pituitary gland, not in the neurohypophysis.* Life Scie 1977; 20:45.
40. RAYMOND V, LEPINE J, GIGUERE V. *Parallel stimulation of ACTH, B-LPH + B-endorphin, and alpha MSH release by alpha-adrenergic agents in rat anterior pituitary cells in culture.* Mol Cell Endocrinol 1982; 22:295.
41. GUILLEMIN R, VARGO T, ROSSIER J. *B-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland.* Science 1977; 197:1367.
42. PEARSE AGE, TAKOR-TAKOR T. *Neuroendocrine embryology and the APUD concept.* Clin Endocrinol 1976; 5 (Suppl):2295.
43. HUGHES J. *Opioid peptides and their relatives.* Nature 1979; 278: 394.
44. PICTET R L. *Neural crest and the origin of the insulin and other gastrointestinal hormone producing cells.* Science 1976; 191:191.
45. PEREZ-ENRIQUEZ B, VALVERDE C. *Sistema Neuroendocrino Difuso y Neuroendocrinopatías. Antecedentes, conceptos actuales y perspectivas.* Rev Invest Clin 1980; 32:63.
46. GUILLEMIN R. *Biochemical and physiological correlates of hypothalamic peptides: The endocrinology of the neuron.* In: The Hypothalamus. Reichlin S, Baldessarini R J and Martin J B (eds). Raven Press, New York. 1978. pp. 155.
47. FADEN A I, HOLADAY J W. *Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock.* Science 1979; 205:817.
48. HOLADAY J W, FADEF A I. *Naloxone reversal of endotoxin hypertension suggests role of endorphins in shock.* Nature 1978; 275: 450.
49. MOBERG G P. *Site of action of endotoxins on hypothalamic pituitary-adrenal axis.* Am J Physiol 1971; 220:397.
50. HOLADAY J W, FADEF A I. *Adrenalectomy elevates beta-endorphin levels and potentiates shock susceptibility which is naloxone reversible.* Circ Shock 1980; 7:222.
51. PETERS W P, JOHNSON M W, FRIEDMAN P A. *Pressor effect of naloxone in septic shock.* Lancet 1981; 1:529.
52. HUGHES G H, PORTER R S, HARKER C A. *Naloxone therapy in septic shock.* Clin Res 1983; 31 (Suppl): 258.
53. HUGHES G H, PORTER R S, MARX R. *Naloxone and septic shock.* Ann Intern Med 1983; 98:559.
54. CURTIS M T, LEFER A M. *Protective actions of naloxone in hemorrhagic shock.* Am J Physiol 1980; 239 (suppl):416.
55. HOLADAY J W, FADEF A J. *Hypophysectomy alters cardiovascular variables: Central effect of pituitary endorphins in shock.* Am J Physiol 1981; 241 (Suppl):479.
56. ROCKHOLD R W, CROFTON J T, SHARE L. *Increased pressor responsiveness to enkephalin in spontaneously hypertensive rats: The role of vasopressin.* Clin Sci 1980; 39: (suppl):235.
57. MARTUCCI C P, HAHN E F. *Brain opiate receptor concentrations are increased in adults spontaneously hypertensive rats.* Endocr Res Commun 1979; 6:291.
58. SUMMY-LONG J Y, KEIL L C, DEEN K. *Endogenous opioid peptide inhibitors of the central actions of angiotensin.* J Pharmacol Exp Ther 1981; 217:619.
59. IVERSEN L L, EVERSEN S D, BLOOM F E. *Opiate receptors influence vasopressin release from nerve terminals in rat neurohypophysis.* Nature 1980; 284:350.
60. CLARKE G, LINCOLN D W, WOOD P. *Inhibition of vasopressin neurones by intraventricular morphine.* J Physiolol 1980; 303:59.
61. ZAMIR N, SHUBER E. *Altered pain perception in hypertensive humans.* Brain Res 1980; 201:471.
62. ZAMIR N, SIMANTOV R, SEGAL M. *Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats.* Brain Res 1980; 184:299.