

11 202  
201 313

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

"ENDORFINAS Y ENCEFALINAS"

TRABAJO DE REVISION

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

AUTOR: DR. OSCAR JULIO LIRA ANAYA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.A.

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

1982 - 1984

MEXICO D.F. 1984

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

<u>TEMA</u>	<u>PAGINA</u>
INTRODUCCION: _____	1
HIPOTESIS: _____	5
OBJETIVO: _____	6
DESARROLLO: _____	7
CONCLUSION: _____	12
BIBLIOGRAFIA: _____	14

INTRODUCCION:

DESDE LOS ORIGENES DE LA HUMANIDAD, DESDE LAS CULTURAS MAS PRIMIVAS, LA BUSQUEDA DEL ALIVIO PARA EL DOLOR HA SIDO INCESANTE.

SE HAN PRACTICADO MULTIPLES FORMULAS PARA LOGRARLO, SIENDO ALGUNAS RUDIMENTARIAS HASTA TECNICAS MUY SOFISTICADAS, TENIENDOSE ACTUALMENTE DIVERSOS METODOS PARA SU CONTROL PERO SIN ENCONTRAR AL METODO IDEAL.

AL DOLOR SE LE HAN ESTUDIADO SUS CARACTERISTICAS CLINICAS, FISIOLOGICAS, ANATOMICAS Y QUIMICAS , PERO NO SE HA ENCONTRADO UN METODO INOCUO CAPAZ DE ALIVIARLO COMPLETAMENTE. AUN CUANDO EN LOS ULTIMOS AÑOS SE HA INTENSIFICADO SU BUSQUEDA.

LA POSIBILIDAD DE LA EXISTENCIA DE SUBSTANCIAS PROPIAS DEL ORGANISMO QUE POSEEN PROPIEDADES ANALGESICAS Y SUS RECEPTORES HAN COBRADO GRAN IMPORTANCIA, DANDO LUGAR AL DESARROLLO DE MULTIPLES ENSAYOS EXPERIMENTALES CON LA FINALIDAD DE AISLARLAS, IDENTIFICARLAS Y ESTUDIARLAS EN DETALLE. LOS NEXOS ENTRE ESTAS SUBSTANCIAS A LAS QUE LLAMAREMOS OPIOPEPTINAS (ENDORFINAS Y ENCEFALINAS) Y LAS SUBSTANCIAS DERIVADAS DEL OPIO Y LA MORFINA NOS OBLIGAN A REMONTARNOS A LA HISTORIA DE ESTOS.

SE SABE QUE LOS ANTIGUOS SUMERIOS CONOCIAN Y UTILIZABAN AL OPIO, LA PRIMERA REFERENCIA QUE SE TIENE DE LOS EFECTOS DEL "JUGO DE LA AMAPOLA" O PAPAVER SOMNIFERUM, DE LA CUAL SE OBTIENE EL OPIO, SE ENCUENTRA EN LOS ESCRITOS DE TEOFRASTO, EN EL SIGLO 3 ANTES DE CRISTO.

(2)

EN LA GRECIA PRECLASICA, SE UTILIZABAN DIVERSAS DROGAS, Y DE ENTRE ELLAS, EL OPIO OCUPABA UN LUGAR PREPONDERANTE, LLAMANDOSELE OPIO DERIVADO DE LA PALABRA GRIEGA "OPION" QUE SIGNIFICA JUGO O EXTRACTO, EL CUAL, COMO YA MENCIONAMOS ERA OBTENIDO DE LA AMAPOLA

EN LA MEDICINA ARABE, TAMBIEN SE UTILIZO EL OPIO, Y FUERON LOS MERCADERES ARABES QUIENES LLEVARON AL ORIENTE ESTE PRODUCTO; EL CUAL FUE UTILIZADO PRIMORDIALMENTE PARA COMBATIR LA DISENTERIA.

POR SU ALTA TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES FUE DESACREDITADO Y ABANDONADO POR ALGUN TIEMPO, PERO PARACELSO (1493-1541) NUEVAMENTE POPULARIZO SU USO EN EUROPA Y DURANTE TODO EL SIGLO XVI EL USO DEL OPIO TUVO VALIDEZ Y FUE BASTANTE BIEN CONOCIDO.

EN 1680, SYDENHAM MENCIONO LAS SIGUIENTES PALABRAS: "ENTRE LOS REMEDIOS QUE DIOS TODOPODEROSO SE HA DESIGNADO DAR AL HOMBRE PARA ALIVIAR SUS SUFRIMIENTOS, NINGUNO ES TAN UNIVERSAL Y EFICAZ COMO EL OPIO".

PARA EL SIGLO XVIII EN ORIENTE, DENTRO DE OTRAS PRACTICAS COMO LA TOMA DEL PULSO, SE HACE POPULAR EL FUMAR OPIO; LLEGANDOSE A PRODUCIR EN EUROPA CIERTO GRADO DE ABUSO.

EN 1803, FRIEDRICH SERTÜNER AISLO Y DESCRIBIO UNO DE LOS MULTIPLES ALCALOIDES DEL OPIO, AL CUAL LLAMO "MORFINA" EN HONOR A MORFEO, DIOS GRIEGO DEL SUEÑO. POSTERIORMENTE AL HALLAZGO DE LA MORFINA, SE INICIARON LOS DESCUBRIMIENTOS DE NUEVAS SUBSTANCIAS TAMBIEN DERIVADAS DEL OPIO; ASI, EN 1832, ROBIQUET DESCUBRE LA CODEINA Y

EN 1848 MERCK DESCUBRE LA PAPAVERINA.

EN EL SIGLO XIX, SE INICIA EL USO DE PREPARADOS DE ALCALOIDES PUROS, EN LUGAR DE LOS PREPARADOS DEL OPIO CRUDO QUE SE HABIAN UTILIZADO HASTA ENTONCES.

CON EL INVENTO DE LA JERINGA HIPODERMICA EL USO PARENTERAL DE LA MORFINA OCASIONA ADICCIONES MAS SEVERAS, EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA SE LLEGO A ALCANZAR UN ALTO GRADO DE ADICCION DEBIDO A 3 FACTORES PRINCIPALES:

- 1.- LA LLEGADA DE TRABAJADORES CHINOS QUE FUMABAN OPIO.
- 2.- EL DIFUNDIDO USO DE LA MORFINA QUE EXISTIO ENTRE LOS SOLDADOS HERIDOS EN LA GUERRA CIVIL.
- 3.- LA DISPONIBILIDAD NO CONTROLADA DEL OPIO QUE PERDURO HASTA -- LOS PRIMEROS AÑOS DEL SIGLO XX.

EN 1928 TERRY Y PALENZO DESCRIBEN LOS PROBLEMAS CLINICOS QUE SE ORIGINABAN CON EL USO DEL OPIO Y SUS ALCALOIDES COMO LA MORFINA, CUANDO APARECE UNA NUEVA SUBSTANCIA QUE VENDRIA A DESPLAZAR EL USO INDISCRIMINADO DE LA MORFINA, LLAMANDOSELE HEROINA, PERO PRONTO SE COMPROBO QUE ESTA DROGA TAMBIEN PROVOCABA ADICCION IMPORTANTE.

EL PROBLEMA DE LA ADICCION FUE UN ESTIMULO POSITIVO PARA LA BUSQUEDA DE ANALGESICOS POTENTES QUE ESTUVIERAN LIBRES DE PROPIEDAD DE ADICCION Y EN 1915 POHL DESCUBRIO UNA SUBSTANCIA QUE IMPEDIA O ABOLIA LA DEPRESION RESPIRATORIA PROVOCADA POR LA MORFINA Y HEROINA, DICHA SUBSTANCIA FUE LA N-ALIL-NORCODEINA.

AÑOS MAS TARDE SE DESCRIBEN LAS PROPIEDADES ANTAGONISTAS DE LA MORFINA POR UNNA, HART Y Mc CAWLEY SIENDO HASTA 1951 CUANDO ECKEN

HOFF LA ANUNCIA COMO ANTIDOTO PARA EL ENVENENAMIENTO POR MORFINA.

ESTO ULTIMO DIO LA ESPERANZA DE PODER ENCONTRAR OTROS COMPUESTOS CON PROPIEDADES ANALGESICAS POTENTES SIN TANTOS EFECTOS COLATERALES, LAS NUEVAS DROGAS ENCONTRADAS FUERON LA PENTAZOCINA, BUTORFANOL, BUPRENORFINA Y UN ANTAGONISTA MORFINICO PURO, LA NALOXONA.

ANTE LA INTERROGANTE SOBRE LOS SITIOS DE ACCION DE LAS SUBSTANCIAS DERIVADAS DEL OPIO, EN 1967, MARTIN POSTULO LA EXISTENCIA DE MAS DE UN TIPO DE RECEPTORES MORFINICOS, EXPLICANDO LAS COMPLEJAS INTERACCIONES DE AGENTES AGONISTAS Y ANTAGONISTAS.

HIPOTESIS:

- 1.- EXISTEN RECEPTORES ESPECIFICOS PARA SUBSTANCIAS SIMILARES A LOS ALCALOIDES DERIVADOS DEL OPIO.
- 2.- AL EXISTIR ESTOS RECEPTORES DEBEN EXISTIR SUBSTANCIAS ENDOGENAS CUYA ACCION SEA ESPECIFICA.



**OBJETIVO:**

TRATAR DE PRESENTAR LOS AVANCES EN LA INVESTIGACION DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS, LA LOCALIZACION DE SUS RECEPTORES ESPECIFICOS Y MOTIVAR A LOS INVESTIGADORES - PARA LA BUSQUEDA DE UN REMEDIO ESPECIFICO Y EFICAZ CONTRA EL DOLOR.

## DESARROLLO:

LA DECADA PASADA FUE TESTIGO DE UNA GRAN VARIEDAD DE AVANCES TECNICOS Y CIENTIFICOS QUE HAN TRANSFORMADO IMPORTANTEMENTE EL PENSAMIENTO MEDICO CONTEMPORANEO

UNO DE LOS LOGROS DE MAYOR TRASCENDENCIA FUE LA IDENTIFICACION Y AISLAMIENTO DE UNA SERIE DE SUBSTANCIAS PEPTIDICAS CON ACTIVIDAD BIOLOGICA (1, 2), QUE SE LOCALIZAN PRINCIPALMENTE EN EL TEJIDO NERVIOSO. LA EXISTENCIA DE ESTAS SUBSTANCIAS HA LLEVADO A REVISAR Y REESTRUCTURAR UNA VARIEDAD DE CONCEPTOS, QUE VAN DESDE LOS ASPECTOS MOLECULARES DE LA TRANSMISION SINAPTICA, HASTA LA RELACION MENTE-CUERPO (3, 4), RESULTANDO, EN CONSECUENCIA, EL SURGIMIENTO NO SOLO DE NUEVOS CONCEPTOS, SINO DE HERRAMIENTAS Y CAMINOS QUE PUEDEN SER EXPLORADOS POR MEDIO DE DIVERSOS PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.

EL DESCUBRIMIENTO DE PEPTIDOS ENDOGENOS CON PROPIEDADES OPIACEAS ( QUE DE AQUI EN ADELANTE LLAMAREMOS PEPTIDOS OPIACEOS, OPIOPEPTINAS, ENDOMORFINAS O ENDOPIOIDES ), HA ABIERTO NUEVAS PERSPECTIVAS, TANTO EN EL ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL COMO DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS. ( 5, 6 ).

LAS INVESTIGACIONES MAS SIGNIFICATIVAS EN ESTE CAMPO

(8)

INCLUYEN; EL DESARROLLO DE TECNOLOGIAS ADECUADAS PARA IDENTIFICAR Y ESTUDIAR A LOS RECEPTORES OPIACEOS, ( 7 8 ), ASI COMO BIOENSAYOS SUFICIENTEMENTE SENSIBLES Y ESPECIFICOS PARA DEMOSTRAR Y CARACTERIZAR SUBSTANCIAS CON ACTIVIDAD OPIACEA ( 9 ). ESTOS METODOS ESTABLECERON EL PUNTO DE PARTIDA PARA EL AISLAMIENTO Y CARACTERIZACION DE SUBSTANCIAS ENDOGENAS CON PROPIEDADES OPIACEAS ( 10 ).

DESCUBRIMIENTO QUE SE BASO EN EL HECHO QUE TELEOLOGICAMENTE ES IMPROBABLE QUE DICHO RECEPTOR SIRVA PARA EL SOLO PROPOSITO DE INTERACTUAR CON SUBSTANCIAS EXOGENAS COMO LOS ALCALOIDES DEL OPIO.

INMEDIATAMENTE DESPUES DEL AISLAMIENTO E IDENTIFICACION DE LAS OPIOPEPTINAS, SURGIO LA SUPOSICION NATURAL DE QUE ESTOS REPRESENTABAN SISTEMAS ENDOGENOS INHIBITARIOS DEL DOLOR ( 11, 13 ).

ESTA EXTRAPOLACION DE LAS ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS ANALGESICOS NARCOTICOS EN EL ESTUDIO DE LOS PEPTIDOS OPIACEOS, PRESUPONE, QUE LOS FENOMENOS QUE INDUCEN EN LOS DIFERENTES ORGANISMOS, LA ADMINISTRACION AGUDA O CRONICA DE LOS OPIACEOS PUDIERAN REPRESENTAR UNA AMPLIFICACION DE IMPORTANTES MECANISMOS FISIOLOGICOS QUE NORMALMENTE SON REGULADOS POR LAS OPIOPEPTINAS.

DE TAL FORMA, QUE MUCHOS ESTUDIOS SE HAN DIRIGIDO A TRATAR DE ESTABLECER SI LOS EFECTOS QUE PRODUCEN ESTAS SUBSTANCIAS TIENEN ALGUNA RELACION CON EL ESPECTRO DE ACCION DE LOS OPIACEOS; TALES COMO LA ANALGESIA

LA RESPIRACION, EL SUEÑO, LA ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL, LA CARDIOVASCULAR, Y ALGUNOS ESTADOS CONDUCTUALES. ( 14 ).

UNA DE LAS ESTRATEGIAS QUE SE HAN UTILIZADO PARA ESTABLECER ESTA RELACION, ES LA ADMINISTRACION DE LAS OPIOPEPTINAS A ORGANISMOS INTEGROS, TANTO SISTEMATICAMENTE, COMO DIRECTAMENTE EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

ESTOS ESTUDIOS, ASI COMO LAS OBSERVACIONES HECHAS ACERCA DE SU DISTRIBUCION TANTO CENTRAL COMO PERIFERICA, SU LOCALIZACION EN ESTRUCTURAS SUBCELULARES, SU RAPIDA INACTIVACION (EN ESPECIAL EN EL CASO DE LA FAMILIA DE LAS ENCEFALINAS), Y PRINCIPALMENTE LA DEMOSTRACION DE QUE LA ESTIMULACION ELECTRICA DE CIERTAS ZONAS CEREBRALES PRODUCE ANALGESIA QUE SE RELACIONA DIRECTAMENTE CON LA LIBERACION SIMULTANEA DE PEPTIDOS OPIACEOS, ( 15, 16 ), NOS SUGIERE, QUE ESTAS SUBSTANCIAS EN ESPECIAL LAS ENCEFALINAS, REUNEN ALGUNAS DE LAS CARACTERISTICAS NECESARIAS PARA SER CONSIDERADAS COMO NEUROTRANSMISORES. ( 17, 3 ).

ASIMISMO, PROVEE LA EVIDENCIA ACERCA DE LAS PROPIEDADES MORFINOMIMETICAS DE ESTAS SUBSTANCIAS ( O A LA INVERSA, QUE SERIA MAS CORRECTO EN VISTA DE TODO EL CAUDAL DE EVIDENCIAS EXISTENTES QUE NOS INDICAN QUE LA MORFINA POSEE PROPIEDADES OPIOPEPTIDERGICAS ) Y DE SU POSIBLE PAPEL FISIOLÓGICO.

LA HIPOTESIS QUE SURGE ACERCA DE LA FUNCION DE LAS --

ENDOMORFINAS COMO NEUROMODULADORES DE UNA SERIE DE --  
FUNCIONES TANTO CENTRALES COMO AUTONOMICAS PUEDE ABOR--  
DARSE FARMACOLOGICAMENTE ( 18 ), A TRAVES DE LA UTILI--  
ZACION DE ANTAGONISTAS ESPECIFICOS DE LOS OPIACEOS --  
( 9, 11 ) COMO LO SON LA NALOXONA Y LA NALTREXONA, YA  
QUE AL PREVENIR EL EFECTO DE LAS OPIOPEPTINAS AL OCU--  
PAR SU RECEPTOR, ESTOS FARMACOS PODRIAN SEÑALAR ALGU--  
NAS DE LAS ACCIONES DE IMPORTANCIA FISIOLÓGICA QUE --  
PRODUCEN LOS PEPTIDOS OPIACEOS.

SIN EMBARGO, A PESAR DE QUE LOS ANTAGONISTAS DE LOS --  
NARCOTICOS SON HERRAMIENTAS DE EXTRAORDINARIA UTILI--  
DAD EN LA DISECCION DE LAS PROPIEDADES FISIOLÓGICAS --  
DE LAS OPIOPEPTINAS, LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON ES--  
TOS FARMACOS AUN NO SON CONCLUYENTES.

ESTA DIFICULTAD PARA PODER ESTABLECER EL PAPEL FISIOL--  
GICO DE LAS ENDOMORFINAS SE HA DEBIDO EN GRAN PAR--  
TE A LA COMPLICACION QUE IMPLICA LA EXISTENCIA DE --  
VARIAS OPIOPEPTINAS; A LA FECHA SE HAN DESCRITO TRES  
DIFERENTES FAMILIAS DE ESTOS PEPTIDOS ( 19 ), LAS --  
ENCEFALINAS, LAS ENDORFINAS Y LAS DINORFINAS; LA E--  
XISTENCIA DE DIFERENTES SITIOS RECEPTORES, ( MU, KA--  
PPA, SIGMA, DELTA Y EPSILON, SIN DEJAR DE MENCIONAR  
LOS QUE INTERACTUAN CON LAS DINORFINAS. ) ( 20 ); --  
SU GRAN DISTRIBUCION EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
Y EN EL PERIFERICO ( 14, 23 ).

SIENDO LAS ENCEFALINAS LAS QUE TIENEN UNA MAYOR DIS-

TRIBUCION, PRINCIPALMENTE EN SISTEMAS NEURONALES CORTOS, AUNQUE EXISTEN ALGUNAS VIAS LARGAS ENCEFALINERGICAS. LAS ENDORFINAS, POSIBLEMENTE ACTUEN COMO HORMONAS, DADA SU MAYOR RESISTENCIA A LA ACCION DEGRADANTE ENZIMATICA Y SU CAPACIDAD DE ACTUAR A DISTANCIA ( 14 ).

EN EL CASO DE LAS DINORFINAS ES POSIBLE QUE ACTUEN - COMO NEUROREGULADORES A NIVEL ESPINAL ( REGULANDO EL DOLOR ), O BIEN A NIVEL HIPOFISIARIO E HIPOTALAMICO. AUNQUE LAS EVIDENCIAS EXPERIMENTALES ASESQUIBLES A LA FECHA NOS PERMITEN DECIR MUY POCO ACERCA DE ESTA FAMILIA DE PEPTIDOS OPIACEOS ( 21 ).

## CONCLUSION:

LAS ACCIONES QUE PRODUZCAN LOS PEPTIDOS OPIACEOS DEPENDERAN; DE LA ESTRUCTURA; DE SI SON LIBERADOS CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO; DEL NUMERO DE PEPTIDOS -- QUE UNA NEURONA SINTETICE. LA LIBERACION DE ESTAS -- OPIOPEPTINAS PUEDE SER SIMULTANEA O BIEN ESPECIFICA, DEPENDIENDO DEL TIPO DE ESTIMULO QUE LO INDUZCA, ASI MISMO, SUS EFECTOS POSTSINAPTICOS. PUEDEN SER ANTAGONICOS O SINERGICOS, CON LO CUAL AUMENTA NOTABLEMENTE LA CAPACIDAD DE ESTAS SUBSTANCIAS PARA MODULAR UNA RESPUESTA ( 22 ).

POR LO ANTERIOR ES EVIDENTE, QUE LAS FUNCIONES DE -- LAS DIFERENTES OPIOPEPTINAS NO TIENEN QUE SER IDENTIFICAS ENTRE SI, SINO QUE ADEMAS PUEDEN VARIAR DE ACUERDO A SU LOCALIZACION, DEL ESTIMULO ACTIVANTE Y DE -- LOS NEUROREGULADORES QUE LA ACOMPAÑEN EN SU FUNCION. ( 23 ).

A LA FECHA, LOS PEPTIDOS OPIOIDES SE HAN RELACIONADO CON DIVERSAS FUNCIONES A LAS QUE POSIBLEMENTE REGULAN ENTRE ELLAS PODEMOS MENCIONAR:

EL DOLOR, LA ACTIVIDAD MOTORA, EL CENTRO RESPIRATORIO, LA MEMORIA, LA ASOCIACION DE IDEAS, LA CONDUCTA AFECTIVA, EL ESTRESS, LA EXCITABILIDAD NEURONAL (ACTIVIDAD CONVULSIVANTE ), LA TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

FISICA Y PSIQUICA ( ACTIVACION DE CENTROS PLACENTE--  
 ROS, APRENDIZAJE ), FUNCION NEUROENDOCRINA, CONTROL  
 DE LA INGESTA DE AGUA Y ALIMENTOS, REGULACION DE LI-  
 QUIDOS CORPORALES, ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL Y BI--  
 LIAR, REGULACION CARDIOVASCULAR. ( 33 ).

SI BIEN A LA FECHA EXISTE NUMEROSA INFORMACION ACER-  
 CA DE LOS EFECTOS FARMACOLOGICOS QUE PRODUCEN LAS O-  
 PIOPEPTINAS, EL CAMINO QUE AUN NOS FALTA POR RECORRER  
 ES MUY GRANDE PERO APASIONANTE. ESTAMOS EN EL INICIO  
 SIN EMBARGO, LA AMPLIA DISTRIBUCION DE ESTAS SUBSTAN-  
 CIAS TANTO EN EL SISTEMA MERVIOSO CENTRAL COMO EL PE-  
 RIFERICO, LA EXTRAORDINARIA POTENCIA FARMACOLOGICA -  
 DE ALGUNOS DE ELLOS, LA DIVERSIDAD DE EFECTOS QUE SE  
 SABE QUE PRODUCEN, LA PRESENCIA DE ESTAS SUBSTANCIAS  
 A LO LARGO DE LA EVOLUCION, DESDE LAS BACTERIAS HAS-  
 TA EL HOMBRE, LA POSIBILIDAD DE QUE UNA NEURONA LIBE-  
 RE UNO O MAS NEUROPEPTIDOS ADEMAS DE OTROS NEUROTRANS-  
 MISORES SIMULTANEA O SECUENCIALMENTE, NOS HABLA DE -  
 LA RIQUEZA DE POSIBILIDADES QUE EN EL ESTUDIO DEL --  
 SISTEMA NERVIOSO Y SUS RECEPTORES LOCALES Y/O PERIFE-  
 RICOS DEPRE EL FUTURO PARA ENCONTRAR AL FIN EL REME-  
 DIO PARA EL DOLOR HUMANO UTILIZANDO SUS PROPIOS MECA-  
 NISMOS HOMEOSTATICOS.



1. DISMUKES, R.K. (1980): New concepts of molecular communication among neurons. *Behav. Brain Sci.*, 2: 409-448.
2. GUILLERMIN, R. (1978): Peptides in the Brain: The new endocrinology of the neuron. *Science* - 202: 390-402.
3. CRICK, F.H.C. (1979): Thinking About the Brain *Sci. Amer.*, 241: 181-188.
4. DEGENAAR, J.J. (1979): Some Philosophical considerations on pain. *Pain*. 7: 281-304.
5. HUGHES, J., SMITH, L. KOSTERLITZ, H.W., FOTHERGILL, L., MORGAN, B. and MORRIS, H., (1975): Identification of two related pentapeptides -- from the Brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577-579.
6. BEAUMONT, A and HUGHES, J. (1979): Biology of -- Opioid peptides. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19: 245-267.
7. GOLDSTEIN, A. (1976): Opioid peptides (endorphins) in pituitary and Brain. *Science*, 193: 1081-1086.

8. ADLER, M.W. (1980): Opioid Peptides. Life Sci. 26: 497-510.
9. KOSTERLITZ, H.W. and HUGHES, J., (1978): Isolated organs and cultured cells as a models for the study of narcotic action. En: Factors affecting the actions of narcotics, ed. by: Adler, M.L., Manara L. and Samani, R. Raven Press, NEW YORK.
10. HUGHES, J. (1979): Isolation of an endogenous compound from the Brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res. 88: 295-306.
11. JACOB, J.J.C. TREMBLAY, E.C. and COLOMBEI, M.C. (1974) Facilitation reactions nociceptives par la Naloxone chez la souris et chez le rat. - Psychopharmacologia (Berl.) 37: 217-223.
12. MAYER, D.J. and MAYES, R. (1975) Stimulation produced analgesia: development of tolerance and cross tolerance to morphine. Science 188: 941-943.
13. GOLDSTEIN, G. (1979) Endorphines and pain: a critical review, en; Mechanisms of pain and analgesic compounds. Raven Press. New York.

14. JEFFREY, B.M. and BELL M.S. Eds. 1 (1982): Endorphins: chemistry, physiology, pharmacology and clinical relevance. MARCEL DEKKER Inc. - New York U.S.A.
15. COSTA E. and TRABUCCHI M. Eds. 1. (1978): The endorphins (Adv. Biochem. Psychopharmacol. V.8 1-380, Raven Press New York.
16. LOH H.M. and ROSS H.D. Eds. (1979): Neurochemical mechanisms of opiates and endorphins. - (Adv. Biochem. Psychopharmacol.) 20: 1-563 -- Raven Press New York.
17. FEDERICKSON, R.C.A. (1977) Enkephalin pentapeptides, A review of current evidence for a physiological role in vertebrate neurotransmission. Life Sci. 21: 23-42.
18. SAWYNOK, J. PINSKY, C. and LABELLA F.S. (1979): On the specificity of naloxone as an opiate antagonist. Life Sci. 25: 1621-1632.
19. COX B.M. (1982) Endogenous opioid peptides: a guide to structures and terminology Life Sci. 31: 1661-1667.
20. BLOOM F.E., (1983) The endorphins: a Growing

Family of pharmacologically pertinent peptides

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23: 151-170.

21. IWAMOTU T.E. and MARTIN, R.W., (1981) Multiple opioid receptors., Medicinal Res. Rev. 1: 411-440.
22. ROSSIER, J. y CHAPOUTHIER, G. (1983): Encefalinas y endorfinas, Mundo Científico. 21: 68-79
23. MOSQUEDA R. (1982) encefalinas y endorfinas, Rev. Fac. Med. (Mex.).
24. FLORES, J. Y MARTINEZ LAGE J.M. Eds. (1983): Neurofarmacología fundamental y clínica, Tomo 1. Ed. Universidad de Navarra, S.A. y Publicaciones Universidad de Santander, Pamplona Esp.
25. HOKFELT T., JOHANSSON, O. LJUNGAHL, A. LUNDBERG J.M. and SCHULTZBERG, M. (1980): Peptidergic - neurons. Nature, 284: 515-521.
26. SMITH, R.J. and SIMON J.E. (1981): Endorphins opiate, receptors and their evolving Biology Pathobiology annual Raven Press, New York.
27. BOLLES, C.R. and FANSELOW, S.M. (1982): Endorphins and behavior, Ann. Rev. Psychol. 33: 87-101

28. AMIR, S., BROWN, W.Z. and AMIT, Z. (1980): The role of endorphins in stress: Evidence and Speculations. *Neuro Sci. Biobehav. Rev.* 4: 77-86.
29. LUJAN, M. VALENCIA FLORES, G. and RODRIGUEZ R. (1980): Electrically induced narcotic-like dependence in the isolated Guinea pig ileum. -- *Life Sci.* 27: 1687-1693.
30. HOLADAY, J.W., (1983): Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 23: 541-594.
31. SINGER, D.G., (1981): Endorphinergic Mechanisms in the control of food and water intake *App.*
32. FLOREZ, J. MEDIAVILLA, A. and PAZOS, A.C. (1980) Respiratory effects of  $\beta$  endorphin d-ala<sup>2</sup>-met-enkephalinamide, and met-enkephalin injected into the lateral ventricle and the pontomedullary subarachnoid space. *Brain, Res.*, 199: 197-206.
33. BURKS, R.F. and GALLIGAN, J.J., (1982): Central regulation of intestinal transit: Possible role of endogenous opiates. *Motility of the Digestive tract*, ED. WIENBECK, M., RAVEN PRESS NEW YORK.