

ACTUALIZACIONES

I. PEPTIDOS OPIACEOS ENDOGENOS: IMPLICANCIAS FISIOLÓGICAS, FARMACOLÓGICAS Y CLÍNICAS

Dr. Fernando D. Saraví, Docente de la Cátedra de Fisiología Humana, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

La identificación de los receptores opiáceos y de péptidos endógenos que interactúan con ellos ha sido un gran avance en biología y medicina en los últimos años. En el sistema nervioso central, los receptores opiáceos y los péptidos opiáceos endógenos (POE) se localizan principalmente en el sistema límbico, tálamo, hipotálamo, ganglios de la base, tallo cerebral y asta dorsal de la médula espinal. La adenohipófisis posee una alta concentración de POE. También se han localizado receptores opiáceos y POE en el tracto gastrointestinal. Los receptores opiáceos y POE han sido relacionados con numerosos procesos fisiológicos y con algunos estados patológicos. Su estudio ha aclarado parcialmente el mecanismo de acción de la morfina y sus derivados. Los receptores opiáceos y POE están involucrados en sistemas analgésicos intrínsecos, y en regulación neuroendocrina y gastrointestinal. Ellos pueden tener un papel en mecanismos extrapiramidales, sueño y vigilia, memoria, aprendizaje y comportamiento, enfermedades psiquiátricas, shock circulatorio, y balance hídrico y alimentario. Los POE pueden funcionar como neurotransmisores u hormonas, según el caso. En el cerebro, los POE parecen ejercer sus efectos modulando la actividad de diversos sistemas neurotransmisores, v.g., sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Sus efectos electrofisiológicos, mayormente inhibitorios, también se han estudiado. El conocimiento de estas interacciones ha permitido una mejor comprensión de los estados adictivos. La tolerancia y la dependencia se han estudiado a nivel celular y subcelular, lo cual ha llevado a una teoría bioquímica de la farmacodependencia. En conjunto, los hallazgos referidos son de gran importancia fisiológica, farmacológica y clínica.

SUMMARY

The identification of opiate receptors, and of endogenous peptides that interact with them, has been a major breakthrough in biology and medicine in recent years. In the central nervous system, the opiate receptors and the endogenous opiate peptides (POE) are mainly located in the limbic system, thalamus, hypothalamus, basal ganglia, brainstem, and in the dorsal horn of the spinal cord. The adenohypophysis contains a high concentration of POE. Opiate receptors and POE have also been found in the gastrointestinal tract. They have been linked to many physiological processes, and to several pathological conditions. Their study has also highlighted the mechanism of action of morphine and its congeners. The opiate receptors and POE are related to intrinsic analgesia-producing systems, and to neuroendocrine and gastrointestinal regulation. They could play a role in extrapyramidal mechanisms, sleep and wakefulness, memory, learning and behavior, psychiatric illness, circulatory shock, and food and water balance. The POE may function as either neurotransmitters or hormones. In the brain, the POE appear to exert their effects by modulating the activity of several neurotransmitter systems, v.g., dopaminergic and serotonergic systems. Their electrophysiological actions, largely inhibitory, have also been studied. The knowledge of these interactions has provided a new insight to addictive states. Tolerance and dependence have been studied at cellular and subcellular levels; this has led to a biochemical theory of drug addiction. Taken as a whole, the above findings are of great physiological, pharmacological, and clinical importance.

INTRODUCCION

Las características farmacológicas de los alcaloides fenantrénicos del opio y de sus derivados sintéticos sugirieron hace tiempo la existencia de receptores celulares específicos para estas drogas.^(1,2) Tales receptores han sido hallados y caracterizados. Además, se han hallado sustancias endógenas que interactúan con dichos receptores. Existen razones para suponer que esta interacción entre receptores opiáceos y sus ligandos endógenos tiene lugar normalmente, y que de ella dependen varios mecanismos fisiológicos para su normal funcionamiento. Los receptores opiáceos, sus ligandos endógenos, y los fenómenos fisiológicos, fisiopatológicos y farmacológicos que se han relacionado con ellos son el tema del presente trabajo. Ya que la literatura científica al respecto crece con una velocidad extraordinaria, no se ha intentado un relevamiento exhaustivo de la misma. Se pretende más bien revisar algunos datos importantes, para colocarlos en un esquema integrado del estado actual de los conocimientos.

RECEPTORES OPIACEOS

La demostración de receptores para opiáceos requiere identificar sitios de unión saturables con concentraciones bajas de morfina o de sus derivados, estereoeslectivos para los isómeros D (los isómeros L de los opiáceos son, en general, inactivos). Los antagonistas deben desplazar a los agonistas en forma competitiva. La unión debe ser reversible.^(2,3) La ocupación de los presuntos receptores con un agonista, pero no con un antagonista, debe resultar en un efecto morfínico.^(4,5)

Tres grupos, independientemente, demostraron receptores estereoespecíficos, selectivos para morfina y derivados, saturables con concentraciones de agonistas del orden de nanomoles (10^{-9} mol). La afinidad de la unión agonista-receptor fue, en general, paralela a la potencia farmacológica conocida de cada agonista.^(2,5) En medios carentes de sodio, la afinidad de los agonistas y los antagonistas por los receptores es similar. La presencia de sodio, en concentraciones semejantes a las halladas en los líquidos extracelulares, reduce drásticamente la afinidad de los agonistas, sin afectar —o aun aumentando— la afinidad de los antagonistas por los receptores *in vitro*.^(2,6,7) Esto se correlaciona bien con la mayor potencia farmacológica de los antagonistas *in vivo*. Al parecer, los receptores tienen dos configuraciones posibles: una, ligada al sodio, de baja afinidad para los agonistas, que es la más común *in vivo*, y otra, no ligada al sodio, de alta afinidad para los agonistas.⁽⁸⁾

Es muy probable que exista más de un tipo de receptor opiáceo.⁽⁴⁾ Jacquet ha presentado evidencia compatible con la existencia de dos tipos de receptores: uno estereoespecífico para isómeros D, bloqueable con naloxona (un antagonista de la morfina), que mediaría la analgesia morfínica, y otro de baja estereoespecificidad podría ser específico para ACTH,⁽⁹⁾ una hormona que probablemente posee receptores en el cerebro.⁽¹⁰⁾ Jacquet sugiere que la hiperirritabilidad que se

observa en ratas morfino-dependientes, cuando se precipita un síndrome de abstinencia con naloxona, se debería a que esta droga bloquea los receptores estereoeslectivos, pero no los de baja estereoespecificidad.⁽⁸⁾ Otros estudios también han sugerido, con distinta base, la heterogeneidad de los receptores opiáceos.^(9, 11, 12, 13, 13a)

Se han demostrado receptores opiáceos en todas las especies de vertebrados estudiadas, inclusive en humanos.^(5, 9)

LIGANDOS ENDOGENOS

Hughes y Kosterlitz aislaron dos pentapéptidos de estructura H-Tir-Gli-Gli-Fen-Met-OH y H-Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-OH, que llamaron metionina-encefalina y leucina-encefalina, respectivamente, ambos con actividad opiácea.^(6, 9, 14, 15) La secuencia de aminoácidos de la metionina-encefalina era idéntica al fragmento 61-65 de la secuencia de una hormona adenohipofisiaria, la beta-lipotropina (beta-LPH). Se demostró que varios fragmentos de beta-LPH poseían actividad morfínica. El principal, la beta-endorfina, era el fragmento 61-91. Se describieron también alfa, gamma y delta-endorfinas.^(13, 16)

Existen problemas de nomenclatura, principalmente porque el nombre de *endorfina* (de *endogenous morphine*), propuesto por Eric J. Simon para designar genéricamente a todas las sustancias endógenas con actividad morfínica, se ha aplicado a sustancias particulares (v.g., beta-endorfina). Para evitar confusión, no se usará aquí el término *endorfinas* genéricamente, sino el de *Péptidos Opiáceos Endógenos* (POE), aunque éste tampoco esté libre de crítica.⁽⁴⁾ Reservamos el término *endorfinas* para los POE aislados inicialmente de la hipófisis.

Los POE fueron sintetizados. En dosis equimolares, la beta-endorfina es la de efectos más potentes y duraderos; las otras endorfinas y las encefalinas son menos potentes y de acción más fugaz.^(9, 14, 16) La beta-LPH carece de actividad opiácea.⁽¹⁶⁾ La menor potencia de las encefalinas se debe, en parte, a que son rápidamente degradadas por peptidasas ubicuas.^(14, 17) Recientemente se ha aislado del cerebro humano una peptidasa de alta especificidad para las encefalinas.⁽¹⁸⁾ La beta-endorfina es más resistente a la degradación, pues sus cuatro aminoácidos carboxi-terminales la protegen parcialmente, y le confieren potencia analgésica,⁽¹⁹⁾ pero de todos modos es finalmente degradada por enzimas.⁽¹⁷⁾ Algunos inhibidores de peptidasas, como bacitracina y o-fenantrolina, prolongan la acción de los POE.⁽¹⁴⁾

Otros POE aislados recientemente incluyen la alfa-neo-endorfina; la dinorfina; un hexapéptido parecido a la metionina-encefalina; y la kiotorfina, que es un dipéptido de estructura H-Tir-Arg-OH, más potente que la metionina-encefalina como analgésico.⁽¹³⁾

Las encefalinas son ineficaces por vía endovenosa, debido a su rápida degradación. Por sustitución de aminoácidos, amidación, y otras modificaciones estructurales, se han sintetizado análogos potentes, de acción prolongada, como

la D-ala²-metionina-encefalina⁽²⁰⁾ y otros.⁽¹³⁾ La síntesis de análogos ha permitido, además, estudiar los requerimientos estructurales de los POE; por ejemplo, se ha visto que la tirosina en posición 1 es esencial para la interacción con los receptores.⁽¹³⁾

Todos los vertebrados estudiados hasta el presente poseen POE. Entre los mamíferos, se han hallado en ratón, rata, cobayo, conejo, cerdo, vaca, camello y humanos.⁽⁹⁾

LOCALIZACIONES CEREBRALES Y EXTRACEREBRALES DE RECEPTORES OPIACEOS Y PEPTIDOS OPIACEOS ENDOGENOS

Se han hallado receptores opiáceos en diversas áreas del sistema nervioso central (SNC).^(2, 8, 9, 14, 21) Con excepción del cerebelo, donde están virtualmente ausentes, todas las áreas del SNC los poseen en concentraciones variables.⁽²²⁾ En el primate, las mayores concentraciones se hallan en el sistema límbico, especialmente en la amígdala.^(2, 9, 23) Otras regiones ricas en receptores son el tálamo, hipotálamo, la hipófisis, la parte orbitaria de la corteza frontal, los ganglios de la base —especialmente el striatum— y ciertas áreas de la formación reticular.^(2, 21) El asta posterior de la médula espinal también posee alta concentración de receptores.^(9, 21)

La beta-LPH y la beta-endorfina tienen un precursor común con la ACTH y la alfa-MSH.^(4, 13, 24) Por lo tanto, no es sorprendente que estas hormonas coexistan en las mismas células adenohipofisarias⁽²⁵⁾ y neuronas hipotalámicas.^(4, 26) No se encontraron encefalinas en estas neuronas, cuyos somas se hallan en los núcleos arcuato y premamilar del hipotálamo, desde donde proyectan a septum, amígdala, locus coeruleus y formación reticular.^(4, 14, 27) La síntesis de beta-endorfina se ha estudiado en adenohipófisis de rata y en otros sistemas.^(24, 25) Se ha aislado el ARN mensajero que codifica la síntesis de la pro-opiocortina, molécula precursora de la ACTH, alfa-MSH, beta-endorfina.⁽²⁴⁾ Estudios en humanos y en ratas revelan que todos estos péptidos se encuentran tanto en cerebro como en adenohipófisis, si bien la beta-endorfina y la alfa-MSH predominan en el SNC, mientras que la ACTH y beta-LPH predominan en la hipófisis.⁽²⁸⁾

La distribución de las encefalinas es mucho más amplia.^(9, 27) Las encefalinas están, en general, contenidas en neuronas de axones cortos, de escasa proyección y de distribución local,⁽⁴⁾ aunque se han hallado encefalinas en axones supraespinales descendentes y en fibras preganglionares simpáticas.⁽²⁹⁾ Las mayores concentraciones de encefalinas en el SNC se hallan en el globus pallidus, striatum, sustancia negra, tallo cerebral, sistema límbico —especialmente en la amígdala—, tálamo, hipotálamo, asta posterior de la médula espinal, y núcleo espinal del trigémino.^(4, 9, 27) Se han hallado encefalinas en células somatotropas de la pars intermedia de la hipófisis,⁽¹³⁾ en pulmón y riñón,⁽²⁴⁾ en médula adrenal y ganglios simpáticos,⁽⁹⁾ pero no en el cerebelo.^(9, 27) El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene encefalinas y beta-endorfina.⁽⁹⁾ También se han hallado en-

cefalinas y receptores opiáceos en el tracto gastrointestinal.^(30, 31)

Como puede notarse, la distribución de los POE coincide, en general, con la de los receptores opiáceos, aunque con excepciones.⁽²³⁾ En vista de esta coincidencia, y dado que los receptores se hallan concentrados en la fracción de homogenizados cerebrales correspondiente a la sinapsis,⁽²⁾ además de que la distribución de los POE no coincide con la de ningún sistema neurotransmisor conocido, llevó a postular un papel neurotransmisor para los POE.^(14, 15, 22) Algunos criterios básicos necesarios para considerar neurotransmisor a una sustancia⁽³²⁾ son cumplidos por los POE: se hallan en altas concentraciones en las terminales nerviosas;⁽²⁷⁾ la despolarización de tejido cerebral *in vitro* libera POE dependiendo de la concentración externa de calcio.^(22, 23) La liberación de neurotransmisores es dependiente de la presencia de calcio.⁽³⁴⁾ La estimulación nerviosa del intestino también libera POE.⁽³⁵⁾ La estimulación de ciertas áreas cerebrales produce efectos similares a los de la aplicación local de POE, lo cual es bloqueado con naloxona y mimetizado por la morfina. Es poco lo que se conoce de la síntesis de encefalinas. Es casi seguro que no proceden de fraccionamiento de beta-LPH o beta-endorfina.^(4, 13, 26) Es posible que los precursores de las encefalinas sean algunos de los POE de aislación reciente, v. g., alfa-neo-endorfina.⁽³³⁾ En médula adrenal se ha sugerido que las encefalinas provienen de péptidos de peso molecular 3.000 a 5.000 daltons, distintos de la beta-endorfina.⁽³⁶⁾

La participación de receptores opiáceos y POE en diversos mecanismos fisiológicos se ha explorado mediante pruebas que evalúan parámetros, tales como estereoselectividad de los efectos, curvas dosis-respuesta, efecto similar por administración sistémica o local de opiáceos, tolerancia cruzada con la morfina, demostración de liberación de POE concurrentemente con el fenómeno en estudio, etc.^(17, 37) Frecuentemente se postula la participación de POE en un fenómeno dado, sobre la base de que la naloxona modifica dicho fenómeno. El bloqueo de un efecto con naloxona es un criterio importante, pero no decisivo, porque la naloxona es menos específica para bloquear los efectos de los POE que los de la morfina,⁽²⁴⁾ y puede tener otras acciones, además del bloqueo de receptores opiáceos.^(17, 38) Por ejemplo, en algunos casos la naloxona antagoniza la acción del GABA, un conocido neurotransmisor inhibidor.⁽¹⁷⁾ Las diferencias entre especies, las dosis elevadísimas empleadas en algunos estudios,⁽³⁷⁾ y la modificación de los efectos según se trabaje con animales anestesiados o despiertos,⁽³⁹⁾ son otros obstáculos en la interpretación de los resultados.

MECANISMOS ANALGESICOS

La alta concentración de receptores opiáceos y POE en la vía paleoespinal y en el sistema límbico^(6, 9) llevó a investigar la relación entre sistemas encefalinérgicos y la acción analgésica de la morfina. Debe advertirse, sin embargo, que la mayor parte de las investigaciones en

animales ha evaluado la acción de la morfina y los POE sobre reflejos nociceptivos espinales, que son una medida indirecta y no necesariamente fidedigna de la sensibilidad dolorosa como sensación consciente. Por ejemplo, en humanos es posible separar las influencias supraespinales sobre la sensación dolorosa de las influencias sobre los reflejos nociceptivos.⁽⁴⁰⁾

La inyección intracerebroventricular (ICV) de POE produce una profunda analgesia, reversible con naloxona. La beta-endorfina endovenosa es capaz de calmar dolores "intratables" en humanos. Se ha demostrado tolerancia a los efectos de los POE, que es cruzada con la morfina.⁽⁹⁾ En pacientes con dolor crónico, las concentraciones de POE en el LCR son menores que en controles normales; el grado de dolor manifestado varía inversamente con la concentración de POE en LCR.⁽⁹⁾

La morfina y los POE pueden ejercer sus efectos analgésicos actuando en forma directa sobre el asta dorsal de la médula, o en cualquier nivel de relevo sináptico de las aferencias nociceptivas; o activando influencias supraespinales inhibitorias descendentes; o bien a nivel límbico (reduciendo la reacción psicológica a la sensación nociceptiva).⁽²²⁻²⁴⁾ Estas posibilidades no se excluyen entre sí.

La relación entre neuronas del tracto espinotalámico y las sensaciones dolorosas ha sido bien estudiada.⁽⁴¹⁻⁴²⁾ Es notorio que la sustancia gelatinosa de Rolando, que se halla íntimamente relacionada con el procesamiento de información nociceptiva,⁽⁴³⁾ posea la mayor concentración de receptores opiáceos y encefalinas en la médula espinal.^(4-9, 44) Estas concentraciones son también elevadas en la estructura análoga del trigémino, el *n. spinalis caudalis*.⁽⁴⁵⁾

La morfina posee acciones espinales directas, ya que inhibe reflejos nociceptivos en la médula—aislada del SNC— en animales^(22, 44) y en humanos.⁽⁴⁶⁾ La morfina y las encefalinas, aplicadas localmente, inhiben selectivamente aferentes primarios nociceptivos,⁽²²⁻⁴⁵⁾ neuronas propioespinales relacionadas con información nociceptiva, y neuronas espinotalámicas.⁽²²⁾ La morfina y las encefalinas disminuyen la liberación del presunto neurotransmisor de los aferentes nociceptivos primarios, un péptido llamado sustancia P.⁽⁴⁵⁾

Existen razones para pensar que algunas influencias supraespinales son muy importantes en la acción analgésica de la morfina.^(22, 41, 44, 47) Desde hace años es evidente que debe de existir algún mecanismo de control de las aferencias nociceptivas.⁽⁴⁸⁾ Reynolds y otros demostraron que la estimulación eléctrica de áreas localizadas del mesencéfalo y diencefalo en ratas produce una analgesia profunda, con poco compromiso de otras modalidades sensoriales.⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾ Estos hallazgos fueron luego confirmados en gatos,⁽⁵¹⁾ monos⁽⁵²⁾ y humanos.⁽⁵³⁾

Algunas de las áreas en las cuales es posible inducir electroanalgesia son ricas en receptores opiáceos y POE. Estas áreas son, fundamentalmente, la sustancia gris periacueductal (SGP), el tálamo, y el complejo gigantocelular de la forma-

ción reticular bulbar.^(41, 44, 47) La microinyección de unos microgramos de morfina en estas áreas induce analgesia, la que es reversible con naloxona. Fields y Basbaum sostienen que la acción analgésica de la morfina se ejerce principalmente a nivel de la SGP, la cual a través de un relevo en el núcleo magno del rafe —la SGP no posee conexiones eferentes directas con la médula— es capaz de modular la transmisión de información nociceptiva en el asta posterior de la médula.^(44, 54, 55) y en la estructura análoga del núcleo del trigémino.^(42, 56) La zona de la SGP más efectiva para la electroanalgesia es la ventrolateral; la especificidad del efecto es manifiesta, ya que la estimulación de la SGP dorsal induce efectos muy diferentes: conducta aversiva en animales, y sentimientos de aversión, temor y angustia en humanos.⁽⁵⁷⁾ Las lesiones de la SGP, del núcleo magno del rafe, o de la vía descendente de éste, reducen la analgesia inducida por la administración de morfina sistémica.^(44, 54, 55) La naloxona suprime la electroanalgesia por estimulación directa del núcleo magno del rafe,⁽⁴⁴⁾ pero sólo reduce, y en algunos casos no afecta,^(51, 52, 58) la electroanalgesia por estimulación de la SGP, lo cual sugiere la existencia de vías alternativas.⁽⁴⁴⁾

Takagi, por su parte, postula que la vía fundamental en la acción analgésica de la morfina y las encefalinas parte del *n. reticularis paragigantocellularis* (o su equivalente) en la formación reticular bulbar.⁽⁴⁷⁾ El umbral electroanalgésico de este núcleo es el más bajo detectado, y se produce analgesia con microinyección de morfina o encefalinas en dosis mucho menores que las necesarias en la SGP. Es el único sitio detectado donde la inyección local de morfina produce analgesia con concentraciones comparables a las alcanzadas por administración sistémica de una dosis analgésica de morfina.⁽⁴⁷⁾

La estimulación eléctrica o química de la SGP⁽⁴⁴⁾ o del *n. paragigantocellularis*⁽⁴⁷⁾ resulta en inhibición de neuronas espinales relacionadas con aferencias nociceptivas. La vía inhibitoria desde el *n. magno* del rafe —activada desde la SGP— es en parte serotoninérgica. La serotonina inhibe neuronas del asta posterior^(44, 58) y causa inhibición presináptica de aferentes primarios.⁽⁴¹⁾ Los antagonistas de la serotonina reducen la analgesia morfínica^(22, 41, 44) y también la electroanalgesia por estimulación de la SGP.⁽⁵⁹⁾ Los agonistas de la serotonina potencian la analgesia morfínica.⁽²²⁾ La vía descendente desde el *n. paragigantocellularis* es noradrenérgica,^(47, 59) aunque posiblemente incluya también fibras encefalinérgicas.⁽⁵⁹⁾ La noradrenalina intratecal produce analgesia en ratas,⁽⁴⁷⁾ y tiene acciones espinales inhibitorias similares a las de la serotonina en el sapo.⁽⁵⁸⁾ La fenoxibenzamina (un bloqueador alfa-adrenérgico) y la naloxona bloquean la electroanalgesia por estimulación del *n. paragigantocellularis*.^(47, 59) La participación de la noradrenalina, sin embargo, no es del todo clara.^(22, 60)

En resumen, parecen existir al menos dos vías descendentes capaces de mediar los efectos analgésicos de la morfina: una desde la SGP, con un relevo serotoninérgico en el *n. magno* del rafe,

y otra desde la formación reticular bulbar, noradrenérgica y quizás encefalinérgica. Algunas de las vías descendentes pueden actuar indirectamente, activando interneuronas espinales encefalinérgicas que inhiban la transmisión nociceptiva en el asta dorsal.⁽⁴⁷⁾

Todas las estructuras implicadas en la analgesia morfínica y en la electroanalgesia reciben información polimodal a través de la formación reticular, en especial aferencias termoalgésicas por la vía anterolateral.^(41, 44, 47, 61) Esto sugiere la existencia de un circuito de retroalimentación negativa que regule el influjo de aferencias nociceptivas según los estímulos —nociceptivos y no nociceptivos— periféricos.⁽⁶¹⁾ La estimulación periférica con peces eléctricos ya se empleaba como analgésico en el antiguo Egipto y en Grecia.⁽⁴¹⁾ La acupuntura parece tener un efecto similar. Algunos emplean acupuntura con estimulación eléctrica a través de la aguja^(9, 62, 63) por ser más efectiva. Pomeranz y otros han establecido una relación entre acupuntura y POE.^(62, 63) La acupuntura libera endorfinas hipofisiarias⁽⁹⁾ y la hipofisectomía bloquea los efectos de la electroacupuntura.⁽⁶³⁾ Si bien las concentraciones séricas de beta-endorfina producidas por acupuntura son mucho menores que las necesarias para inducir analgesia por administración sistémica de beta-endorfina, es posible que la beta-endorfina pueda alcanzar el SNC en alta concentración por retrodifusión desde la hipófisis.⁽⁶⁴⁾ Los antagonistas de la morfina bloquean el efecto de la electroacupuntura en animales y en humanos.^(62, 63) La electroacupuntura aumenta la concentración de POE en el LCR de algunos pacientes.⁽⁶³⁾ Una cepa de ratones genéticamente deficiente en receptores opiáceos (cepa CXBK) no muestra analgesia por acupuntura. A nivel celular, la electroacupuntura suprime en forma selectiva las respuestas de neuronas del asta posterior a estímulos nociceptivos; la naloxona bloquea este efecto.⁽⁶³⁾

Otro fenómeno analgésico que se ha relacionado con los POE es la analgesia por stress. El stress libera ACTH y beta-endorfina hipofisiarias⁽⁶⁵⁾ y produce analgesia.⁽⁶⁶⁾ Los estudios bioquímicos no han demostrado una relación clara entre POE y analgesia por stress.^(65, 67) Uno de los problemas es que distintos métodos de evaluar la analgesia pueden medir la actividad de diferentes sistemas analgésicos.⁽⁶⁸⁾ Liebeskind sugiere que, en el stress causado por choques eléctricos inescapables, los POE intervienen cuando la estimulación es intermitente y prolongada, pero no si es continua y breve.⁽⁶⁹⁾ Parece ser que no todos los sistemas analgésicos requieren necesariamente la mediación de POE.^(51, 52, 59, 66, 70)

La supresión preferencial del dolor "lento", sordo (protopático) —en contraposición al dolor "rápido", bien localizado (epicrítico)— por la morfina, se correlaciona bien con la distribución de POE y receptores opiáceos en la vía paleoespino-talámica y el sistema límbico.⁽⁶⁾ Las vías filogenéticamente más antiguas de transmisión termoalgésica proyectan a la formación reticular, y, a través de ella, al hipotálamo, tálamo "inespecífico" y sistema límbico, y se consideran importantes en los aspectos afectivos de la experiencia

dolorosa.⁽⁷¹⁾ El efecto de la morfina en un paciente con dolor es, en algunos aspectos, similar al de una lobotomía prefrontal,⁽⁶⁷⁾ con disminución del componente afectivo.⁽¹⁾ La morfina parece tener un efecto similar en animales.⁽⁷²⁾

En un estudio en pacientes con dolor crónico se implantaron electrodos en la SGP. La estimulación eléctrica produjo analgesia sin otro efecto subjetivo u objetivo. Un placebo (baterías descargadas) no resultó efectivo en ningún caso. La estimulación demasiado frecuente produjo tolerancia a la electroanalgesia, con tolerancia cruzada para los opiáceos. La naloxona bloqueó el efecto analgésico. El umbral sensitivo para el dolor agudo no fue alterado por la electroanalgesia.⁽⁵³⁾ Este y otros estudios ofrecen, al parecer, una mejor perspectiva que la desaferentación quirúrgica en la paliación de dolores intratables por otros medios.⁽⁴¹⁾

No está claro si el sistema analgésico dependiente de POE actúa en forma tónica.^(9, 44, 53) De ser así, los antagonistas "puros", como la naloxona, debieran de producir hiperalgesia, lo cual es difícil de demostrar.^(1, 44, 66) Sin embargo, en personas normales poco sensibles al dolor⁽⁷³⁾ y en pacientes congénitamente insensibles,⁽²⁴⁾ la naloxona produce hiperalgesia. Parece, entonces, que el sistema puede mostrar cierta variabilidad individual en su actividad.

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS

La morfina y sus derivados modifican algunas secreciones endocrinas.⁽¹⁾ En adictas a la morfina hay mayor frecuencia de amenorrea, esterilidad y aborto que en la población general.⁽⁷⁴⁾ La presencia de beta-endorfina en hipotálamo y adenohipófisis^(9, 10, 27) sugirió la participación de POE en mecanismos neuroendocrinos.

Ya se señaló que el stress libera ACTH y beta-endorfina;⁽⁶⁵⁾ esto puede bloquearse con dexametasona.⁽⁶⁹⁾ La morfina y los POE, especialmente la beta-endorfina, aumentan la liberación de somatotropina, prolactina y ADH, e inhiben la secreción de gonadotropinas, tirotropina y oxitocina.^(74, 75) La administración aguda de opiáceos aumenta la liberación de ACTH, pero la administración crónica la deprime.^(74, 75) La hipófisis posee receptores opiáceos. La dopamina inhibe la secreción de prolactina de la adenohipófisis *in vitro*; la beta-endorfina bloquea este efecto inhibitorio.⁽⁷⁶⁾ En el mono, la concentración de beta-endorfina en sangre portal proveniente del hipotálamo es unas cien veces mayor que la concentración en sangre periférica.⁽⁷⁶⁾ Es, pues, posible que los POE modifiquen la liberación de hormonas hipofisiarias por un efecto directo sobre la glándula; la evidencia disponible, sin embargo, sugiere que los efectos endocrinos de los POE son mediados principalmente por el SNC. Los opiáceos podrían influir directamente en las neuronas productoras de hormonas hipotalámicas —posibilidad poco explorada— o bien sobre sistemas neurotransmisores que regulan la actividad de dichas neuronas secretoras. La infusión ICV de metionina-encefalina en ratas aumenta la secreción de prolactina, quizás por inhibición de la

actividad dopaminérgica.⁽⁷⁷⁾ La dopamina inhibe la secreción de prolactina, tirotropina y ACTH; estimula la secreción de somatotropina, y tiene efecto variable sobre las gonadotropinas.⁽⁷⁸⁾ La serotonina aumenta la secreción de prolactina, somatotropina y ACTH, con efecto variable sobre las gonadotropinas y la tirotropina.⁽⁷⁸⁾ Prácticamente todas las acciones de los POE sobre la secreción hipofisiaria podrían explicarse por una inhibición de la actividad dopaminérgica y un aumento de la actividad serotoninérgica.^(74, 75) Sin embargo, el grupo de Müller ha demostrado que un mecanismo colinérgico es esencial en el efecto liberador de somatotropina de un análogo de encefalina, en perros.⁽⁷⁹⁾ El efecto de los POE sobre otros neurotransmisores —noradrenalina, GABA, histamina, etc.—, con referencia a mecanismos neuroendocrinos, no ha sido estudiado aún. Se supone que los efectos neuroendocrinos de los opiáceos son mediados por acciones sobre el hipotálamo, pero no puede descartarse la participación de otras áreas del SNC. Por ejemplo, la inyección de beta-endorfina en la amígdala reduce los niveles de luteotropina sérica, lo cual no ocurre si se inyecta la beta-endorfina en el hipotálamo.⁽⁸⁰⁾

Recientemente se ha comprobado que la naloxona disminuye, en ratas, los niveles basales de somatotropina y prolactina, y aumenta los de gonadotropinas^(74, 75) y Corticosterona.⁽⁸¹⁾ Esto sugiere que los POE podrían intervenir en el control normal de la función hipotálamo-hipofisiaria.

Otros estudios han sugerido que los POE pueden mediar, al menos en parte, la respuesta endocrina —secreción de la médula adrenal, secreción de ACTH y ADH— y conductual al stress.^(81a)

OTROS EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Mecanismos extrapiramidales

El striatum (n. caudado y putamen), la sustancia negra y el n. rojo poseen gran concentración de receptores opiáceos.^(2, 9, 21) El globus pallidus, el striatum y la sustancia negra poseen una alta concentración de encefalinas, y se han observado interneuronas presumiblemente encefalinérgicas en el n. caudado.^(4, 22, 27) La despolarización del striatum *in vitro* libera encefalinas.⁽³³⁾ La morfina aumenta la frecuencia de descarga de neuronas de la sustancia negra.⁽⁷⁷⁾ Los opiáceos modifican el comportamiento motor en forma variable, según el sitio de inyección, la dosis y la presencia de lesiones o de otras drogas.^(82, 83) Estos efectos parecen mediados por acciones sobre neuronas dopaminérgicas.^(82, 84) Se han detectado receptores opiáceos en terminales dopaminérgicas del striatum;⁽⁷⁷⁾ los opiáceos endógenos y exógenos aumentan el recambio de dopamina.⁽⁸⁴⁾ Es de interés que el desarrollo de tolerancia a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, que son antagonistas de la dopamina, es paralelo a un aumento de concentración de encefalinas en el SNC.⁽²²⁾ Diamond y Borison sugieren que las encefalinas pueden modificar la transmisión nigroestriada por receptores presinápticos excitatorios

y postsinápticos inhibitorios.⁽⁸⁵⁾ De ser así, la naloxona podría usarse como coadyuvante de la L-dopa en la enfermedad de Parkinson, para bloquear el efecto inhibitorio postsináptico.⁽⁸⁵⁾

Sueño y vigilia

El efecto narcótico de la morfina, y la presencia de receptores opiáceos y POE en áreas del SNC relacionadas con mecanismos de sueño y vigilia, sugieren un nexo entre POE y sueño. La microinyección de morfina en la formación reticular induce sueño "lento";⁽⁸⁶⁾ tal acción puede ejercerse a través de sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y noradrenérgicos, cuya participación en los mecanismos de sueño y vigilia está bien establecida.⁽⁸⁷⁾ Los receptores opiáceos y POE han sido también relacionados con el mecanismo de acción de algunos anestésicos generales, pero la evidencia es fragmentaria.^(17, 8)

Trastornos psiquiátricos

Se han reportado diversos efectos de los POE y los antagonistas morfínicos en enfermedades psiquiátricas.^(4, 9, 22, 88) La beta-endorfina puede inducir catatonía, y se ha observado un aumento de la concentración de beta-endorfina en el LCR de esquizofrénicos, que se normaliza al ceder los síntomas.⁽⁸⁹⁾ Se sugirió que la beta-endorfina podría actuar como un neuroléptico endógeno, pero esto no ha sido confirmado,⁽⁹⁰⁾ si bien un fragmento de beta-endorfina, carente de actividad opiácea, puede tener acción neuroléptica.⁽⁹¹⁾ Se ha postulado un desbalance entre distintos POE o sus metabolitos en algunas psicosis.⁽⁹⁾

Comportamiento, aprendizaje y memoria

Los opiáceos afectan, como se dijo, el comportamiento motor en animales, aumentándolo⁽⁸³⁾ o disminuyéndolo,^(82, 84) según sitio de inyección y dosis.⁽⁹⁾ La conducta sexual^(4, 92) y la conducta alimentaria⁽⁹²⁾ son estimuladas por los opiáceos. Los POE tienen efectos variables en el aprendizaje, según la prueba empleada. Por ejemplo, si una rata puede elegir entre recibir un choque eléctrico sin previo aviso, y recibir igual choque, pero precedido de una señal, normalmente prefiere esto último. La administración previa de naloxona suprime esta preferencia. Se interpreta que la señal previa al choque condiciona la liberación "preventiva" de POE, lo que disminuiría el dolor causado por el mismo. En presencia de naloxona, los POE no producirían analgesia, y el animal no mostraría preferencia por la señalización previa al choque. En esta situación experimental los POE facilitarían el aprendizaje.⁽⁹³⁾ Por otra parte, cuando se entrena una rata para que evite tomar una solución que se asocia con un estímulo doloroso, u otro estímulo aversivo, la naloxona acelera el aprendizaje. Aquí los POE interferirían con el aprendizaje, presumiblemente disminuyendo lo aversivo de la prueba.⁽⁹³⁾ Se ha sugerido que la aversión estaría mediada o facilitada por la interacción de la ACTH con sus receptores en el SNC.⁽⁹³⁾ La interacción de los opiáceos con sus propios receptores específicos reduciría el efecto aversivo, mientras que, cuando los receptores opiáceos están bloqueados con na-

loxona, se pondría en evidencia una interacción de los POE o la morfina con receptores de ACTH, que aumenta el efecto aversivo.⁽⁹³⁾ Lamentablemente, la mayoría de estos estudios se basa en los efectos de la naloxona que, como criterio aislado, es insuficiente para demostrar intervención de los POE.⁽¹⁷⁾ Además, algunas acciones de los POE sobre el aprendizaje no son compartidas por la morfina.^(9, 13)

Si bien se ha propuesto que los POE pueden facilitar la memoria⁽⁹⁾ —y, de hecho, facilitan la adquisición de ciertas conductas⁽¹³⁾—, Izquierdo ha hallado que la administración intraperitoneal de dosis subanalgésicas de POE produce un efecto amnésico.⁽⁹⁴⁾ La naloxona aumenta, y la morfina disminuye, la retención de tareas que no necesariamente involucran estímulos dolorosos en su aprendizaje.⁽⁹⁵⁾ Izquierdo postula la intervención de POE en un mecanismo amnésico fisiológico.⁽⁹⁶⁾ El efecto amnésico de los POE estaría mediado por una inhibición de sistemas noradrenérgicos y noradrenérgicos, los cuales, en condiciones normales, facilitarían la retención.⁽⁹⁷⁾

Epilepsia

Urca y colaboradores hallaron que la metionina-enkefalina ICV en ratas resultaba en fenómenos epileptiformes, con correlación electroencefalográfica.⁽⁹⁸⁾ La inyección de encefalinas en el tálamo produce un efecto epileptoide. Estos fenómenos no siempre son bloqueables con naloxona.⁽⁹⁾ Otros han observado EEG con salvas intermitentes de alto voltaje, acompañados de estupor, por inyección ICV de morfina o un análogo de enkefalina; este efecto se revirtió con naloxona. La naturaleza epiléptica de estas alteraciones no es, sin embargo, segura.⁽⁴⁾

Circulación y respiración

La morfina⁽¹⁾ y los POE^(9, 99) son depresores cardíorrespiratorios. En dosis bajas, sin embargo, la inyección ICV de POE puede tener un efecto presor o bifásico.⁽²⁴⁾ Los núcleos ambiguo y del tracto solitario, eslabones claves en los mecanismos bulbares de regulación cardiovascular, contienen abundantes neuronas encefalinérgicas.⁽²⁴⁾ Recientemente se ha observado un efecto benéfico de la naloxona en el shock hipovolémico,⁽¹⁰⁰⁾ espinal⁽¹⁰¹⁾ y endotóxico^(102, 103) en perros, sugiriendo la participación de POE en la fisiopatología del shock. El efecto de la naloxona parece ejercerse a nivel central.^(101, 103) La naloxona podría ser útil en el tratamiento clínico del shock.

La presencia de abundantes receptores opiáceos en el bulbo permite explicar los efectos antitusivos y depresores respiratorios de los opiáceos. La elevada concentración de receptores opiáceos en la zona quimiorreceptora "gatillo" del bulbo explica los efectos eméticos de la morfina^(9, 24) y POE.⁽⁷⁹⁾ Es posible que los mecanismos reguladores de la respiración no dependan normalmente de la influencia continua de POE, ya que la naloxona no afecta la ventilación en sujetos normales.⁽²²⁾

Ingesta alimentaria e hídrica y termorregulación

La beta-endorfina se halla aumentada en ratas genéticamente obesas, y la naloxona reduce la ingesta excesiva en estos animales.^(9, 92) En ratas y ratones normales, privados de alimentos, la naloxona reduce el consumo cuando se les permite alimentarse ad libitum.^(92, 104) La naloxona también reduce la ingesta alimentaria inducida por algunos tipos de stress.⁽¹⁰⁴⁾ Asimismo, la ingesta de agua que sigue a una deshidratación general (deprivación de agua) o intracelular (inyección de NaCl hipertónico) es reducida por la naloxona.⁽¹⁰⁵⁾ Otros antagonistas morfínicos producen el mismo efecto, con una potencia paralela a su afinidad por los receptores opiáceos.⁽¹⁰⁶⁾ El efecto es estereoespecífico⁽¹⁰⁶⁾ y se ejerce posiblemente a nivel hipotalámico, ya que la hipofisectomía no lo modifica mayormente.⁽¹⁰⁵⁾

Morley ha presentado un esquema en el cual los POE y la dopamina, favorecedores del comportamiento alimentario, interactúan en el hipotálamo con factores de saciedad, como colecistokina, GABA y otros, resultando en vías múltiples de regulación de la ingesta.^(106a)

Los efectos hipertérmicos de la morfina y los POE sugieren su intervención en mecanismos de termorregulación.^(81a, 106b) Clark y colaboradores han postulado que los POE pueden ejercer estos efectos actuando sobre diversos tipos de receptores opiáceos.^(106b)

Merece destacarse que una serie de mecanismos asociados con el hipotálamo —v.g., termorregulación, ingesta alimentaria e hídrica, secreción endocrina, respuesta al stress— son modificados por los opiáceos, indicando la posibilidad de que sistemas endorfinérgicos o encefalinérgicos regulen normalmente la actividad de este sector del cerebro.

TRACTO GASTROINTESTINAL

El efecto espasmogénico y constipante de la morfina es bien conocido.⁽¹⁾ El íleo del cobayo fue uno de los primeros órganos donde se detectaron receptores opiáceos.^(2, 6) Este preparado es muy sensible a la morfina y a los POE, que producen una relajación bloqueable con naloxona.^(6, 107) El cobayo difiere en estos de la mayoría de las especies, incluyendo la humana, en las que los opiáceos son espasmogénicos.⁽¹⁰⁸⁾ Los receptores opiáceos aparecen en la vida fetal del cobayo tan pronto como es posible detectar neuronas —presumiblemente colinérgicas— en el intestino.⁽¹⁰⁹⁾ Posteriormente se han demostrado receptores opiáceos en el tracto gastrointestinal de otras especies, inclusive la humana.⁽¹⁰⁸⁾ Con técnicas inmunohistoquímicas se han localizado encefalinas, pero no endorfinas, en somas y fibras nerviosas del intestino.^(30, 33) Los somas de estas neuronas se hallan principalmente en el plexo mientérico.⁽³⁵⁾ Se ha demostrado síntesis de encefalinas en el intestino.⁽³⁵⁾ Puig y colaboradores hallaron que la estimulación del íleo de cobayo *in vitro* con pulsos de 10 Hz —que se supone que estimulan nervios intrínsecos del intestino—

disminuye notoriamente la amplitud de las contracciones, lo cual es reversible con naloxona u otros antagonistas en dosis adecuadas para bloquear el efecto de la morfina. El bloqueo es estereoespecífico.⁽¹¹⁰⁾ Otros han demostrado que la estimulación de nervios intrínsecos del intestino libera encefalinas.⁽³⁵⁾ La aplicación local de morfina o POE en el íleo de cobayo inhibe, probablemente en forma directa, el 50 % de las neuronas entéricas.⁽¹¹¹⁾ Esto se asocia con una hiperpolarización de las neuronas, y con una disminución de la cantidad de acetilcolina liberada por estimulación eléctrica.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Es posible que parte de los efectos intestinales de los opiáceos estén mediados por un relevo serotoninérgico.⁽¹⁰⁸⁾

En el tracto gastrointestinal se han cumplido virtualmente todos los criterios necesarios para considerar a las encefalinas como neurotransmisores: presencia de receptores específicos, alta concentración de encefalinas en neuronas mientéricas; síntesis local de encefalinas; liberación con estimulación vagal⁽³⁰⁾ o de los nervios intrínsecos;⁽³⁵⁾ efectos equivalentes por estimulación eléctrica o aplicación local de encefalinas, y bloqueo con antagonistas específicos.

También se han identificado encefalinas en células endocrinas del intestino,⁽³¹⁾ lo que sugiere que, además de neurotransmisores, las encefalinas podrían comportarse como hormonas, o como secreciones endocrinas de acción local (paracrina).⁽¹⁶⁾ Esto se relaciona con el concepto de sistema endocrino difuso, el sistema APUD de Pearse,^(18, 112) o el concepto más amplio de "paraneuronas" de Fujita.⁽¹¹³⁾ Una paraneurona es una célula que, sin ser una neurona, contiene gránulos o vesículas similares a los de las neuronas, que produce sustancias semejantes o idénticas a neurosecreciones o neurotransmisores, y que es capaz de liberarlas frente a estímulos adecuados.⁽¹¹³⁾ Además de encefalinas, varios otros péptidos presumiblemente neurotransmisores se han identificado en el SNC, en neuronas entéricas, y en células endocrinas, v.g., sustancia P, VIP, colecistokina, etc.^(16, 30, 31, 113) Además, tanto en células endocrinas como en neuronas, estos péptidos frecuentemente coexisten con una amina neurotransmisora.⁽²⁹⁾ Se ha sugerido que el péptido y la amina —v.g., noradrenalina, serotonina, etc.— pueden constituir un sistema de doble señalización, en el cual el péptido modifica la acción de la amina.⁽²⁹⁾ Un corolario de importancia de estos datos es que un mismo péptido puede servir como neurotransmisor, secreción paracrina, u hormona, según el sitio y el modo de liberación. Otro corolario es que entre una neurona "típica" y una célula endocrina "típica" habría toda una gama de células con propiedades intermedias.⁽¹¹³⁾

En general, el efecto de la morfina y los POE sobre el músculo liso intestinal consiste en un aumento de tono, con disminución de los movimientos propulsivos; la morfina es también espasmogénica en las vías biliares.⁽¹⁰⁸⁾ La morfina^(1, 108) y los POE⁽⁴⁾ tienen acción antidiarreica. En la rata, los POE contraen el músculo liso circular, y relajan el longitudinal, *in vitro*.⁽¹⁰⁷⁾ Este tipo

de efecto es responsable, al menos en parte, de la acción constipante de la morfina. Además, la morfina puede aumentar la absorción intestinal,^(108, 114) y tal vez disminuir el deseo de defecar actuando sobre el SNC.^(1, 108) El aumento de tono y de presión intraluminal producido por la morfina en el colon puede aumentar el riesgo de perforación en pacientes con colitis ulcerosa o diverticulosis.⁽¹⁰⁸⁾

Las encefalinas modifican las secreciones gástricas y pancreáticas. En el estómago, aumentan la secreción basal,⁽¹⁰⁸⁾ pero reducen la respuesta a la gastrina y a la histamina, efectos bloqueables con naloxona.^(13, 108) La morfina, y las encefalinas y análogos estables, en dosis subanalgésicas, reducen drásticamente la secreción pancreática estimulada por secretina y un derivado de colecistokina.⁽¹³⁾ Se ha sugerido el uso clínico de análogos de encefalina en el tratamiento de la pancreatitis aguda.⁽¹³⁾

MECANISMO DE ACCIÓN, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Los estudios electrofisiológicos demuestran que la mayoría de las neuronas que responden a los opiáceos lo hacen con inhibición de la descarga espontánea o inducida.⁽³⁷⁾ El mecanismo de esta acción inhibitoria no está del todo claro; es posible que distintos mecanismos operen en diferentes neuronas. Tres posibilidades son de interés:

Inhibición presináptica

Biscoe y colaboradores sugirieron que la morfina, un agonista potente, inhibía células de la corteza cerebral por disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores.⁽¹¹⁵⁾ La morfina y las encefalinas disminuyen la liberación de sustancia P de los aferentes primarios A delta y C de la médula, *in vivo* e *in vitro*.⁽⁴³⁾ Un efecto similar se ha observado en la transmisión neuromuscular en el conducto deferente del ratón; esta inhibición es antagonizada por calcio.⁽¹¹⁶⁾ Se ha sugerido que la morfina y los POE antagonizan la entrada de calcio en las terminales sinápticas, y de este modo reducen la liberación de neurotransmisores. Esta inhibición parece asociarse con un aumento de conductancia e hiperpolarización de las terminales nerviosas^(37, 45, 116, 117) y sería distinta de la inhibición presináptica clásica, que se asocia con despolarización de las terminales.⁽³²⁾ La administración aguda de morfina reduce la concentración de Ca^{++} en las terminales nerviosas, mientras que con tratamiento crónico dicha concentración aumenta, quizás por un fenómeno compensatorio.⁽⁷⁾ El efecto de la morfina sobre las concentraciones presinápticas de calcio puede ser mediado por diversas bombas iónicas. La interacción entre opiáceos y Ca^{++} es de interés, en vista de que el Ca^{++} antagoniza el efecto analgésico de la morfina, de que los quelantes del calcio potencian dicha analgesia, y de que la administración de calcio retarda el desarrollo de tolerancia y dependencia morfínicas.⁽⁷⁾

Inhibición postsináptica

En algunos sistemas, como las neuronas mientéricas, la morfina y los POE pueden actuar a nivel postsináptico, induciendo hiperpolarización e hipoexcitabilidad.⁽³⁷⁾ Se ha propuesto que esto puede deberse a bloqueo de la conductancia al sodio.⁽¹⁴⁾

Interferencia con la acción postsináptica de neurotransmisores

Los opiáceos pueden reducir la respuesta de las neuronas a transmisores excitadores como el glutamato.⁽³⁷⁾

En ciertas neuronas, como las células de Renshaw de la médula espinal y las neuronas piramidales del hipocampo, los opiáceos producen excitación en lugar de inhibición.⁽³⁷⁾ Las neuronas piramidales están tónicamente inhibidas por retroalimentación mediante unas interneuronas, las células "en cesta".⁽³²⁾ Parece ser que el efecto excitatorio de la morfina y las encefalinas en las neuronas piramidales del hipocampo se ejerce por un mecanismo indirecto, por desinhibición. Los opiáceos inhibirían interneuronas inhibitorias, liberando a las células piramidales de la influencia supresora de aquéllas.^(118, 119) Otros han sugerido que la encefalina facilita la liberación de un neurotransmisor excitador.⁽¹²⁾ Ambas hipótesis no se excluyen entre sí. Es posible que mecanismos similares a los descritos para las neuronas piramidales del hipocampo medien los efectos de los opiáceos sobre las células de Renshaw, pero no hay pruebas de esto.⁽³⁷⁾

Los fenómenos de tolerancia y dependencia a los opiáceos tienen correlación electrofisiológica.^(37, 121) Las neuronas mientéricas del cobayo se hiperpolarizan y disminuyen su frecuencia de descarga cuando se les aplica morfina, pero si la administración es prolongada, se desarrolla tolerancia y la frecuencia de descarga se normaliza, aun en presencia continua de morfina. En estas condiciones, el agregado de naloxona despolariza las neuronas y eleva su frecuencia de descarga muy por encima de los valores de control, lo cual sería una manifestación de dependencia.^(37, 111) El fenómeno electrofisiológico de tolerancia también se ha observado en la corteza cerebral.⁽¹²²⁾

La interacción de los opiáceos con iones metálicos es de gran importancia.⁽⁷⁾ Ya se comentó el antagonismo entre opiáceos y calcio. El sodio disminuye la captación de agonistas, pero no de antagonistas, por los receptores opiáceos.⁽²⁾ Esto ha permitido desarrollar un método *in vitro* rápido, seguro y barato de búsqueda de agonistas con bajo potencial adictivo.^(2, 6) El "índice de sodio" es una medida del grado de disminución de la unión droga-receptor causada por el sodio. Los agonistas potentes como la morfina o la etorfina poseen altos índices de sodio, v. g., 10 ó 50. Los antagonistas "puros" como la naloxona tienen índices de sodio de 1 ó menores. Los analgésicos opiáceos de menor potencial adictivo serían aquellos con un índice de sodio entre 3 y 7, como la pentazocina.⁽⁷⁾ La interacción entre los agonistas y el sodio podría efectuarse en sitios de la membrana neuronal correspondientes a los

"canales" moleculares a través de los cuales penetra el sodio a las células. La ocupación de estos sitios por un agonista interferiría el paso de sodio al interior de la célula, causando hiperpolarización e hipoexcitabilidad.^(6, 14)

Otro ion metálico de interés es el Cu^{++} ,^(1, 123) que podría regular la sensibilidad de los receptores por un mecanismo de óxido-reducción. Esta acción se efectuaría por la interacción del cobre con grupos sulfhidrilos de los receptores opiáceos, cuyo estado redox es esencial en la interacción de los agonistas con los receptores.⁽¹²³⁾

El desarrollo de una línea celular híbrida *in vitro* (neuroblastoma $\times$ glioma, NG 108-15), rica en receptores opiáceos, ha permitido estudiar algunos aspectos bioquímicos de la acción de los opiáceos. La administración aguda de morfina a estas células disminuye la actividad de la adenilato ciclasa y reduce la concentración de AMP cíclico.^(22, 122) Los opiáceos parecen ejercer este efecto acoplándose, mediante sus receptores, a una subunidad inhibidora de la adenilato ciclasa. Esta subunidad requiere GTP para su funcionamiento.⁽¹²⁴⁾ Posteriormente se han demostrado efectos similares de los opiáceos en otros sistemas.⁽¹²²⁾ Cuando las células NG 108-15 se exponen crónicamente a los opiáceos, con el tiempo los niveles de AMP cíclico se normalizan, merced a un aumento de la actividad de adenilato ciclasa. Esto sería una manifestación química de tolerancia.^(22, 122) La dependencia se pone de manifiesto privando al sistema de opiáceos, o agregando naloxona; la desocupación o el bloqueo, respectivamente, de los receptores opiáceos, aumenta la concentración de AMP cíclico muy por encima de los valores de control.^(22, 122, 125) Si bien hay razones para creer que los nucleótidos cíclicos son importantes en la regulación de la actividad eléctrica neuronal,^(126, 127) no está clara la relación entre los efectos de los opiáceos en las concentraciones de AMP cíclico y las acciones electrofisiológicas de los mismos. En vista de la heterogeneidad de los receptores opiáceos, es posible que algunas acciones de la morfina y los POE estén mediadas por disminución de AMP cíclico y otras no,⁽¹²²⁾ como se ha comprobado, v. g., para la dopamina.⁽¹²⁸⁾ Otro mecanismo bioquímico propuesto para la acción de los POE sería por regulación de la fosforilación de proteínas de membrana.⁽¹²⁹⁾

Aparentemente, el desarrollo de tolerancia no involucra cambios en el número de receptores opiáceos, pero puede modificar sus propiedades.^(23, 125, 129a) Asimismo, no es clara la relación entre dependencia y tolerancia morfínicas y niveles de POE.^(23, 67) La actividad de una "encefalinas" específica aumenta en ratas tratadas crónicamente con morfina.⁽¹²⁵⁾

Varios sistemas neurotransmisores se han relacionado con la acción de los opiáceos.^(1, 23) Entre ellos, son importantes los sistemas serotoninérgicos^(44, 74, 106) y dopaminérgicos.^(74, 83-84) La intervención de la acetilcolina es menos clara.⁽¹³⁰⁾ La existencia de receptores muscarínicos en el SNC está bien documentada,⁽¹³¹⁾ y la atropina atenúa el síndrome de abstinencia morfínica.⁽¹²²⁾ La

morfina aumenta los niveles cerebrales de acetilcolina y puede disminuir su liberación.^(1, 130) La noradrenalina posee interesantes relaciones con la acción de los opiáceos.^(23, 24, 47) Uno de los sitios más ricos en noradrenalina en el SNC es un pequeño núcleo protuberancial, el locus coeruleus.⁽¹²⁶⁾ Este núcleo envía fibras noradrenérgicas a corteza cerebral, cerebelo, hipocampo, y a sitios relacionados con la analgesia morfinica, como SGP, núcleos del rafe, y asta dorsal de la médula.^(60, 126) Las fibras noradrenérgicas, actuando probablemente sobre receptores beta⁽¹³²⁾ —pero cfr. ref. 47 y 59— pueden modular la excitabilidad cortical^(133, 134) del núcleo espinal del trigémino, y de otros sitios.⁽¹³⁴⁾ El locus coeruleus recibe aferencias nociceptivas excitatorias,⁽¹³⁵⁾ y puede ser inhibido por una proyección serotoninérgica desde el rafe.⁽¹³⁶⁾ Las encefalinas,⁽¹³⁵⁾ la beta-endorfina, y la morfina inhiben la descarga de este núcleo.⁽¹³⁷⁾ El locus coeruleus posee "autorreceptores" alfa-adrenérgicos que parecen inhibir o limitar su propia actividad.⁽¹³⁵⁾ Estos "autorreceptores" inhibitorios son estimulados por clonidina y bloqueados por piperóxano.⁽¹²⁵⁾ El tratamiento con morfina inhibe la descarga espontánea y la respuesta excitatoria a estímulos nociceptivos del locus coeruleus. Los POE tienen acción similar.⁽¹³⁷⁾ Esta inhibición es bloqueada por naloxona. La tolerancia que se desarrolla al efecto morfinico no es cruzada para la clonidina, lo que indica que los "autorreceptores" y los receptores opiáceos del locus coeruleus son distintos. Ahora bien, el síndrome de abstinencia morfinica es mimetizado por el piperóxano y bloqueado con clonidina, lo cual sugiere la participación del locus coeruleus en el síndrome de abstinencia morfinica. La clonidina puede ser

de gran valor en el tratamiento de la abstinencia morfinica.⁽¹²⁵⁾

Otros neurotransmisores o neuromoduladores afectados por los opiáceos en el SNC son las prostaglandinas,⁽¹²²⁾ el GABA y el glutamato,⁽²³⁾ y los péptidos somatostatina, sustancia P, neurotensina y colecistokinina.⁽¹³⁸⁾

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Los receptores opiáceos y POE parecen relacionados con numerosos mecanismos fisiológicos, aunque la evidencia es incompleta en la mayoría de los casos. Los POE parecen funcionar como neurotransmisores en el SNC y en el tracto gastrointestinal. La beta-endorfina, además de su papel neurotransmisor postulado en hipotálamo, se segrega como una hormona adenohipofisiaria. Los POE parecen relacionados con el sistema APUD o de "paraneuronas". La mayor parte de las acciones de los POE es compartida por la morfina y bloqueada con naloxona. El estudio de los receptores opiáceos ha permitido profundizar nuestros conocimientos sobre los efectos conductuales, electrofisiológicos y bioquímicos de la morfina y los POE. Además, ha provisto una base para explicar el desarrollo de fenómenos característicos de la adicción morfinica. Se espera que en los próximos años las investigaciones permitan separar claramente los efectos de los opiáceos endógenos que tienen relevancia clínica de aquellas acciones que son meras curiosidades de laboratorio.

Agradecimiento:

Agradezco a María Nieves Verdaguer por la mecanografía del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- Jaffe, J. H., y Martin, W. R.: En "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5ª Ed., Goodman, L. S., y Gilman, A. (eds.), Nueva York, Macmillan, 1975, p. 245-283.
- Snyder, S. H.; Pert, C. B., y Pasternak, G. W.: *Ann. Int. Med.*, 81:534-540, 1974.
- Goldstein, A.; Lowney, L. I., y Pal, B. K.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. Biol. Sci.*, 68:1742-1747, 1971.
- Adler, M. W.: *Life Sci.*, 26:497-510, 1980.
- Williams, M.: *Trends Biochem. Sci.*, 4:18-21, 1980.
- Snyder, S. H.: *Sci. Am.*, 236: (3):44-56, st. 1977.
- Chapman, D. B., y Way, E. L.: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 20:553-579, 1980.
- Jacquet, Y. F.; Klee, W. A., y col.: *Science*, 198:842-845, 1977.
- Olson, G. A.; Olson, R. D., y col.: *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 3:285-299, 1979.
- Wiegant, V. M.; Dunn, A. J., y col.: *Brain Res.*, 168:565-584, 1979.
- Gilbert, P. E., y Martin, W. R.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 198: 66-82, 1976.
- Martin, W. R.; Eades, C. G., y col.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 197:517-532, 1976.
- Coy, D. H., y Kastin, A. J.: *Pharmacol. Ther.*, 10:657-668, 1980.
- Jacquet, Y. F.: *Science*, 210:95-97, 1980.
- Snyder, S. H., e Innis, R. B.: *Annu. Rev. Biochem.*, 48:755-782, 1979.
- Guillemin, R.: *Rec. Progr. Hormone Res.*, 33:1-29, 1977.
- Guillemin, R.: *Science*, 202:390-402, 1978.
- Sawynok, J.; Pinsky, C., y LaBella, F. S.: *Life Sci.*, 25:1621-1632, 1979.
- Traficante, L. J.; Rotrosen, J., y col.: *Life Sci.*, 26:1697-1706, 1980.
- Geisow, M. J.; Deakin, J. F. W., y col.: *Nature*, 269:167-168, 1977.
- Walker, J. M.; Bernston, G. G., y col.: *Science*, 196:85-87, 1977.
- Pearson, J.; Brandeis, L., y col.: *Life Sci.*, 26:1047-1052, 1980.
- Bunney, W. E., Jr.; Pert, C. B., y col.: *Ann. Int. Med.*, 91:239-250, 1979.
- Pearson, J., y Richter, R. W.: En "Handbook of Clinical Neurology", vol. 37, Intoxications of the Nervous System. Vinken, P. J. y Bruyn, G. W. (eds.). Amsterdam, North Holland, 1979, p. 365-400.
- Bellet, M., y Elghozi, J. M.: *Nouv. Presse Méd.*, 9:1503-1508, 1980.
- Crine, P.; Gossard, F., y col.: En "Synthesis and Release of Adenohypophyseal Hormones", Jutisz, M., y McKerns, K. W. (eds.), Nueva York, Plenum Press, 1980, p. 263-283.
- Watson, S. J.; Akil, H., y col.: *Nature*, 275:226-228, 1978.
- Elde, R., y Hokfelt, T.: *Annu. Rev. Physiol.*, 41:587-602, 1979.
- Gramsch, C.; Kleber, G., y col.: *Brain Res.*, 192:109-119, 1980.
- Hokfelt, T.; Johansson, O., y col.: *Nature*, 284:515-521, 1980.
- Polak, J. M., y Bloom, S. R.: *Invest. Cell. Pathol.*, 1:301-326, 1978.
- Grube, D., y Forssman, W. G.: *Horm. Metab. Res.*, 11:589-606, 1979.
- Shepherd, G. M.: "The Synaptic Organization of the Brain", 2ª Ed. Nueva York, Oxford University Press, 1979.
- Sawynok, J.; LaBella, F. S., y Pinsky, C.: *Brain Res.*, 189:483-493, 1980.
- Blaustein, M. P.; Ratzlaff, R. W., y Kendrick, N. K.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 307:195-212, 1978.
- Furness, J. B., y Costa, M.: *Neuroscience*, 5:1-20, 1980.
- Kimura, S.; Lewis, R. V., y col.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. Biol. Sci.*, 77:1681-1685, 1980.
- North, R. A.: *Life Sci.*, 24:1527-1546, 1979.
- Urca, G.; Nahin, R., y Liebeskind, J. C.: *Brain Res.*, 192:523-530, 1980.

39. Linseman, M. A.: *Brain Res. Bull.*, 5:121-125, 1980.
40. Willer, J. C.; Boureau, F., y Aibe-Fessard, D.: *Brain Res.*, 179: 61-68, 1979.
41. Willis, W. D., Jr.: *Texas Rep. Biol. Med.*, 38:1-45, 1979.
42. Price, D. D.; Hayes, R. L., y col.: *J. Neurophysiol.*, 41:933-947, 1978.
43. Price, D. D.; Hayashi, H., y col.: *J. Neurophysiol.*, 42:1590-1608, 1979.
44. Fields, H. L., y Basbaum, A. I.: *Annu. Rev. Physiol.*, 40:217-248, 1978.
45. Henry, J. L.: *Trends Neurosci.*, 3:95-97, 1980.
46. Willer, J. C., y Bussel, B.: *Brain Res.*, 187:212-215, 1980.
47. Takagi, H.: *Trends Pharmacol. Sci.*, 1:182-184, 1980.
48. Melzack, R., y Wall, P. D.: *Science*, 150:971-976, 1965.
49. Reynolds, D.: *Science*, 164:444-445, 1969.
50. Mayer, D. J.; Wolfe, T. L., y col.: *Science*, 174:1351-1354, 1971.
51. Gebhart, G. F., y Toleikis, J. R.: *Exp. Neurol.*, 62:570-579, 1976.
52. Hayes, R. L.; Price, D. D., y col.: *Brain Res.*, 167:417-421, 1979.
53. Hosobuchi, Y.; Adams, J. E., y Linchitz, R.: *Science*, 197:183-166, 1977.
54. Behbehani, M. M., y Fields, H. L.: *Brain Res.*, 170:65-93, 1979.
55. Barton, C.; Basbaum, A. I., y Fields, H. L.: *Brain Res.*, 188:487-498, 1980.
56. Hu, J. W., y Sessle, B. J.: *Brain Res.*, 170:547-552, 1979.
57. Kiser, R. S.; Brown, C. A., y col.: *Brain Res.*, 191:265-272, 1980.
58. Phillips, J. W., y Kirkpatrick, J. R.: *Gen. Pharmacol.*, 10:115-119, 1979.
59. Satoh, M.; Akaike, A., y col.: *Brain Res.*, 194:525-529, 1980.
60. Hammond, D. L., y Proudfit, H. K.: *Brain Res.*, 188:79-91, 1980.
61. Sanders, K. H.; Klein, C. E., y col.: *Brain Res.*, 186:83-97, 1980.
62. Planche, D.; Farnarier, G., y Rohner, J. J.: *J. Physiol. (Paris)*, 75:741-747, 1979.
63. Pomeranz, B., y Cheng, R.: *Exp. Neurol.*, 64:327-341, 1979.
64. Bergland, R. M., y Page, R. B.: *Science*, 204:18-24, 1979.
65. Rossier, J.; French, E. D., y col.: *Nature*, 270:616-620, 1977.
66. Bodnar, R. J.; Kelly, D. D., y col.: *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 4:87-100, 1980.
67. Fratta, W.; Yang, H. T., y col.: *Nature*, 268:452-453, 1977.
68. Dennis, S. C.; Ghoinlere, M., y Melzack, R.: *Exp. Neurol.*, 68: 295-309, 1980.
69. Lewis, J. W.; Cannon, J. T., y Liebeskind, J. C.: *Science*, 208: 623-625, 1980.
70. Jurna, L.: *Brain Res.*, 196:33-47, 1980.
71. Mountcastle, V. B.: En "Medical Physiology", 13ª Ed., Mountcastle, V. B. (ed.), vol. 1, St. Louis, Mosby, 1974, p. 348-381.
72. Valdés, J. J.; Cameron, W. R., y col.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 12:563-572, 1980.
73. Buchsbaum, M. S.; Davis, G. C., y Bunney, W. E., Jr.: *Nature*, 270:620-622, 1977.
74. Meites, J.; Bruni, J. F., y col.: *Life Sci.*, 24:1325-1336, 1979.
75. Van Vugt, D. A., y Meites, J.: *Fed. Proc.*, 39:2533-2538, 1980.
76. Wardlaw, S. L.; Wehrenberg, W. B., y col.: *Endocrinology*, 106: 1323-1326, 1980.
77. Moore, K. E., y Wuertehle, S. M.: *Progr. Neurobiol.*, 13:325-359, 1979.
78. Krulich, L.: *Annu. Rev. Physiol.*, 41:603-615, 1979.
79. Casanueva, F.; Betti, R., y col.: *Endocrinology*, 106:1239-1245, 1980.
80. Parvizi, N., y Ellendorf, F.: *Nature*, 286:812-813, 1980.
81. Eisenberg, R. M.: *Life Sci.*, 26:935-943, 1980.
- 81a. Amir, S.; Brown, Z. W., y Amit, Z.: *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 4:77-86, 1980.
82. Iwamoto, E. T.; Loh, H. H., y Way, E. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 197:503-516, 1976.
83. Kelley, A. E.; Stinus, L., y Iversen, S. D.: *Behav. Brain Res.*, 1:13-24, 1980.
84. McMillen, B. A.: *Biochem. Pharmacol.*, 29:1432-1435, 1980.
85. Diamond, B. T., y Borison, R. L.: *Neurology*, 28:1085-1088, 1978.
86. Tissot, R.: *Neuropsychobiology*, 6:170-179, 1980.
87. Gillin, J. C.; Mendelson, W. B., y col.: *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 18:563-579, 1976.
88. Tissot, R.; Constantinidis, J., y col.: *Nouv. Presse Méd.*, 9:1587-1586, 1980.
89. Davis, G. C.; Bunney, W. E., Jr., y col.: *Science*, 197:74-76, 1977.
90. Segal, D. S.; Browne, R. G., y col.: *Science*, 198:411-414, 1977.
91. Van Ree, J. M., y Otte, A. P.: *Neuropharmacology*, 19:429-434, 1980.
92. Brown, D. R., y Holtzman, S. G.: *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 11:567-573, 1979.
93. Riley, A. L.; Zellner, D. A., y Duncan, H. J.: *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 4:69-76, 1979.
94. Izquierdo, I.; Paiva, A. C. M., y Elisabetsky, E.: *Behav. Neural Biol.*, 28:246-250, 1980.
95. Izquierdo, I.: *Psychopharmacology*, 66:199-203, 1979.
96. Izquierdo, I.: *Psychopharmacology*, 69:111-115, 1980.
97. Izquierdo, I., y Graudenz, M.: *Psychopharmacology*, 67:265-268, 1980.
98. Urca, G.; Frenk, H., y col.: *Science*, 197:83-86, 1977.
99. Wei, E. T.; Lee, A., y Chang, J. K.: *Life Sci.*, 26:1517-1522, 1980.
100. Vargish, T.; Reynolds, D. G., y col.: *Circ. Shock*, 7:31-38, 1980.
101. Holaday, J. W., y Faden, A. L.: *Brain Res.*, 189:295-299, 1980.
102. Reynolds, D. G.; Gurli, N. J., y col.: *Circ. Shock*, 7:39-48, 1980.
103. Janssen, H. F., y Lutherer, L. O.: *Brain Res.*, 194:608-612, 1980.
104. Lowy, M. T.; Malckel, R. P., y Yim, G. K. W.: *Life Sci.*, 26:2113-2118, 1980.
105. Brown, D. R.; Blank, M. S., y Holtzman, S. G.: *Life Sci.*, 26: 1535-1542, 1980.
106. Brown, D. R., y Holtzman, S. G.: *Life Sci.*, 26:1543-1550, 1980.
- 106a. Morley, J. E.: *Life Sci.*, 27:355-368, 1980.
- 106b. Clark, W. G., y Ponder, S. W.: *Brain Res. Bull.*, 5:415-420, 1980.
107. Nijkamp, F. P., y Van Ree, J. M.: *Brit. J. Pharmacol.*, 68:599-606, 1980.
108. Ambinder, R. F., y Shuster, M. M.: *Gastroenterology*, 77:1132-1140, 1979.
109. Gintzler, A. R.; Rothman, T. P., y Gershon, M. D.: *Brain Res.*, 189:31-46, 1980.
110. Pulg, M. M.; Gascon, P., y col.: *Science*, 195:419-420, 1977.
111. Johnston, S. M., y North, R. A.: *Brain Res.*, 180:559-563, 1980.
112. Tischler, A. S.; Dichter, M. A., y col.: *N. Eng. J. Med.*, 296: 919-926, 1977.
113. Fujita, T., y Kobayashi, S.: *Trends Neurosci.*, 2:27-30, 1979.
114. Mailman, D.: *Brit. J. Pharmacol.*, 46:201-212, 1972.
115. Biscoe, D. J.; Duggan, A. W., y Lodge, D.: *Brit. J. Pharmacol.*, 46:201-212, 1972.
116. Illes, P.; Zieglgänsberger, W., y Herz, A.: *Brain Res.*, 191:511-522, 1980.
117. Carstens, E.; Tulloch, I., y col.: *Pflügers Arch.*, 379:143-147, 1979.
118. Corrigan, W. A., y Linseman, M. A.: *Brain Res.*, 192:227-238, 1980.
119. Gähwiler, B. H.: *Brain Res.*, 194:193-203, 1980.
120. Haas, H. L., y Ryall, R. W.: *J. Physiol. (Londres)*, 301:37P-38P, 1980.
121. Dafny, N.; Rigor, B. M., y Burks, T. F.: *Exp. Neurol.*, 68:217-227, 1980.
122. Collier, H. O. J.: *Nature*, 283:625-629, 1960.
123. Marzullo, G., y Hine, B.: *Science*, 208:1171-1173, 1980.
124. Rodbell, M.: *Nature*, 284:17-22, 1980.
125. Snyder, S. H.: *N. Eng. J. Med.*, 300:465-472, 1979.
126. Bloom, F. E.: *Fed. Proc.*, 38:2203-2207, 1979.
127. Bartfai, T.: *Trends Biochem. Sci.*, 3:121-124, 1978.
128. Libet, B.: *Life Sci.*, 24:1043-1058, 1979.
129. Ehrlich, Y. H.; Davis, L. G., y col.: *Life Sci.*, 26:1765-1772, 1980.
- 129a. Hazum, E.; Chang, K. J., y Cuatrecasas, P.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. Biol. Sci.*, 77:3038-3041, 1980.
130. Wooten, W. C., y Klemm, W. R.: *Res. Commun. Substance Abuse*, 1:39-47, 1980.
131. Heilbronn, E., y Bartfai, T.: *Progr. Neurobiol.*, 11:171-178, 1978.
132. Olpe, H. R.; Giatt, A., y col.: *Brain Res.*, 186:9-19, 1980.
133. Beaudet, A., y Descarries, L.: *Neuroscience*, 3:851-860, 1978.
134. Woodward, D. J.; Moises, H. C., y col.: *Fed. Proc.*, 38:2109-2116, 1979.
135. Cedarbaum, J. M., y Aghajanian, G. K.: *Life Sci.*, 23:1383-1392, 1978.
136. Segal, M.: *J. Physiol. (Londres)*, 286:401-415, 1979.
137. Strahlendorf, H. K.; Strahlendorf, J. C., y Barnes, C. D.: *Brain Res.*, 191:284-288, 1980.
138. Morley, J. E.; Yamada, T., y col.: *Life Sci.*, 26:2239-2244, 1980.