

# RECEPTORES Y OPIOIDES ENDOGENOS Y EXÓGENOS

## INTRODUCCION :

*Hasta ayer se llamaba OPIOIDES a los agonistas endógenos de los receptores opiáceos y OPIACEOS a los agonistas exógenos.*

*Hoy se los denomina opioides endógenos y opioides exógenos respectivamente.*

## RECEPTORES- HISTORIA

*Existen una serie de evidencias que avalan el concepto de Receptor: (ver diapo 1)*

*1: La morfina es un alcaloide proveniente de una planta el papaver somniferum*

*2: Existe una similitud de fórmula química entre los distintos opioides como por ej. existen - amplias superficies lipofílicas en ángulo recto una respecto a la otra*

- un OH que se une por su H.
- un N + que forma un puente iónico.

*3. : Existe estereoisomería: el isómero levógiro es el farmacológicamente activo*

*mientras que el isómero dextrógiro no es activo salvo el dextrometorfan que es antitusígeno y hoy se sabe que es un antagonista no competitivo del receptor NMDA.*

*4: Existe un antagonista para los opiodes que es la NALOXONA que revierte rápidamente la acción farmacología de los opioides*

*En 1967 Martín y colab. postularon la existencia de más de un tipo de receptor para los opioides y drogas afines, por las complejas interacciones de drogas del tipo de la Morfina, los antagonistas y lo agonistas - antagonistas.*

*En 1973 Snyder y Pert, Simon y Edelman, y Terenius, describieron separadamente sitios de unión estereoespecíficos saturables para los opioides y drogas afines.*

*En 1976 Martin y colab. descubrieron muchas categorías de receptores y los clasifica .*

## DESARROLLO DEL TEMA

### CLASIFICACIÓN DE LOS RECEPTORES

(Ver diapo 2)Existen tres tipos de receptores: Mu, delta y kapa.

Hoy se sabe que hay 3 categorías de receptores opioides:

Mu1 y Mu2

K1a, 1b,2<sup>a</sup>,2b

Delta 1 y delta 2

Epsilon, para el sistema inmunitario

*. El receptor epsilon no se considera receptor opioide sino que está involucrado al sistema inmunitario.*

*El receptor mu y el delta poseen un peso molecular entre 150 .000 y 750-875.000.*

*El receptor kappa, posee una estabilidad única, es resistente al calor y posee un peso molecular entre 30.000 - 400.000 p.m.*

Los receptores mu representan el 22% de los R. opioides

Los receptores delta el 35%

Los receptores kappa el 42%

entre los tres reúnen el 99% de los receptores  
Hoy se sabe que existen receptores diferentes, presentes en una misma célula, lo que se llama CONEUROTRANSMISIÓN.

## DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES

(VER DIAPO 3 4 y 5)

Para conocer su distribución es necesario pensar en sus acciones farmacológicas: analgesia, depresión del centro respiratorio, depresión de la peristalsis del intestino con aumento del tono del músculo liso intestinal, (constipación) depresión de las contracciones del tracto urinario así como aumento del tono del músculo liso, (retención urinaria) acción sobre el sistema nervioso central.

*Inyectando morfina radiactiva en S.N. de mamífero se vio que el mapeo de distribución correspondía estrictamente 1) a nivel medular, al haz paleoespinothalámico en la lámina I, II y IV 2) a nivel supraespinal se los vio en la sust. periacueductal, nervio trigeminal, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, en la habénula, el sistema límbico (= conducta emocional del dolor), amígdala, cuerpo estriado, hipotálamo. 3) a nivel periférico, el Prof. Ferreira descubrió, metilando la morfina para que no pasara la barrera hematoencefálica, que existían receptores periféricos de los opiáceos. y que sus efectos eran revertido por naloxona.*

Fuera del Sistema Nervioso, se los encontró en la Médula suprarrenal, en el intestino, en el tracto urinario, en el pulmón, en los glóbulos rojos y en el sistema inmunitario (= receptor epsilon).

### MECANISMO DE ACCION DEL RECEPTOR Y SUS AGONISTAS

Los sucesos o eventos que siguen a la unión del receptor con sus agonistas son complejos e intervienen

*Los canales iónicos ( $Ca^{++}$ ,  $Na^{+}$ , y  $Mg^{++}$ )*

*La calmodulina*

*La adenilciclase*

*Los nucleótidos cíclicos*

*La hiperpolarización de la neurona.*

*Al despolarizarse la fibra C, aumenta el  $Ca^{++}$  intracelular lo que lleva a la liberación de glutamato y aspartato (aminoácidos excitatorios = AAE), neuroquininas, sustancia P.*

*Al interactuar el receptor con el agonista, disminuye la frecuencia de descarga de las fibras C. que se hiperpolariza. El receptor es presináptico.*

*El receptor también es postsináptico sobre las neuronas de proyección: sistema límbico, regulación y modulación de la percepción*

*(diapo 6 y 7) También intervienen en la modulación del dolor, interviniendo en el mecanismo "WIND UP" (potenciación) mediada por el receptor NMDA-glicina. donde los opioides cambian la disponibilidad del  $Mg^{++}$  que actúa como regulador de la compuerta.*

*Los opioides actúan también impidiendo la entrada de  $Ca^{++}$  dentro de la célula: a) los receptores mu aumentan la salida de iones K lo que impide la entrada de  $Ca^{++}$*

*b) los receptores kappa inhiben la entrada de Ca<sup>++</sup> a la neurona por disminuir el influjo a través de los canales de Ca<sup>++</sup> voltaje dependiente.*

*Por lo tanto el aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular, disminuye el efecto analgésico entre los opioides.*

*Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona y depende de la presencia de GTP (guanosintrifosfato).*

*La disminución de Ca<sup>++</sup> intracelular potencia el efecto analgésico de los opioides.*

*Los nucleótidos cíclicos (al AMPc y el GMPc) se ha visto que tienen funciones opuestas en los diferentes sistemas biológicos como por ej. El simpático y el parasimpático. Estos segundos mensajeros, también actúan en el mecanismo de acción de los opioides con funciones opuestas es decir que el AMPc provoca hiperalgesia y el GMPc provoca analgesia.*

*Veremos un poco esto más detalladamente.*

*La unión del agonista con el receptor, disminuye la síntesis neuronal de AMPc, fundamental en la analgesia.*

*Los nucleótidos cíclicos pueden: --- estar vinculados directamente en la transmisión sináptica a través del modelo del 2º mensajero.*

*--- también tienen otras funciones en el S.N. incluyendo, regulación microtubular y biosíntesis neurotransmisora.*

*El Ca<sup>++</sup> y la calmodulina, tienen un número de roles en las funciones intracelular y la "cupla" receptor-opioide.*

*Los opioides disminuyen los aumentos de la acumulación de AMPc producidos por las prostaglandinas. Este efecto es antagonizado por naloxona y depende de la presencia de GTP (guanosintrifosfato).*

*El aumento de AMPc, o su administración, o la estimulación de la adenilciclase que sintetiza AMPc, producen: - acción hiperalgésica*

- antagoniza la acción de la morfina
- provoca síndrome de abstinencia
- acelera el desarrollo de tolerancia y resistencia cruzada.

*(diapo 8) Cuando se administra GMPc, o se estimula su síntesis a través de la guanilciclase, o se inhibe al GMPc de su destrucción, se produce analgesia y se vuelve al equilibrio como se muestra en el diapositivo.*

*Esta dependencia de la presencia de GTP, es común a todos los casos de regulación de la adenilciclase mediada por receptores.*

*Significativamente las potencias relativas de los opioides en disminuir la síntesis de adenilciclase es paralela o se corresponde en la unión de receptor con su agonista en la misma célula.*

*Varias drogas que afectan los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos afectan las acciones de los opioides.*

*Sustancias conocidas por ser activadores de la adenilciclasa como Prostaglandinas, causan hiperalgesia que es potenciada por Metilxantinas como la cafeína y la teofilina.*

*Las Metilxantinas aumentan la disponibilidad de Ca<sup>++</sup> intracelular lo que lleva al aumento de la algesia.*

La acción de la morfina en estos sistemas es: Naloxona reversible, estereoespecífica y GTP DEPENDIENTE

*Como el AMPc actúa en muchos otros sistemas y se conoce la existencia de neurotransmisores en una misma célula, se ve que están relacionados entre sí:*

- Histamina H2 (autacoides)
- Serotonina
- Octopamina
- Receptores de hormonas péptidas
- Norepinefrina
- *alfa 2* adrenérgicas
- Receptores colinérgicos
- Receptores de adenosina
- Receptores GABA
- Receptores benzodiazepínicos

*Varias drogas que afectan los niveles intracelulares de nucleótidos cíclicos afectan las acciones de los opioides.*

*Significativamente las potencias relativas de los opioides en disminuir la síntesis de adenilciclasa es paralela o se corresponde a los efectos de su unión al receptor en la misma célula.*

*La administración de GMPc o sustancias que estimulan la síntesis (acetilcolina, carbacol) tienen efecto analgésico periférico. Este efecto es antagonizado por la atropina por lo que son asociados al receptor muscaínico*

*La administración de opioides, aumenta el GMPc encefálico en un 200% y disminuyen el AMPc encefálico en un 80%*

*(DIAPO 9) Los opioides en la periferia también tienen otro mecanismo de acción (descubierto por el Prof. Ferreira) que es el de la ARG-NO-GMPc ( Arginina,-óxido nítrico-GMPc) para la morfina, diclofenac, y dipirona.*

*El N=O es el factor de relajación endotelial. Este sistema es independiente del mecanismo de la disminución de las prostaglandinas por lo tanto es beneficioso por no tener los efectos secundarios de otros aines.*

*Hace unos pocos años que trabajos científicos demostraron la importancia del sistema glutamatérgico (glutamato) espinal, sistema tan importante como el de la neurona primaria.*

### **OPIOIDES EXOGENOS**

*Hoy se dan los opioides en cantidades más elevadas y por más tiempo por lo que se acumulan más metabolitos de la morfina, provocando toxicidad y efectos al parecer paradójales pero que se explican a través del conocimiento de la acción farmacológica de estos metabolitos*

*Los opioides exógenos pueden ser agonistas del receptor o antagonistas del mismo.*

(DIAPO 10)

*La presencia del ion Na<sup>+</sup> predice bastante acertadamente cuando un opioide es antagonista.*

*El "índice de Na" representa la proporción de la concentración de la droga requerida para disminuir la unión del naloxone en un 50% en presencia de sodio, comparada con la concentración de la droga requerida en ausencia de sodio.*

*Los opioides antagonistas puros como la naloxona, tienen un índice de sodio de 1 o menos.*

### CLASIFICACION

Los opioides exógenos se pueden clasificar en:

- a) Fuertes -----de vida media corta -----( morfina  
(2,5 a 3,5 horas) ( **Fentanyl**  
( **Meperidina**  
(**Hidromorfona**  
(**Diamorfina**

----- de vida media larga-----(**Levorfanol**  
(**Metadona**

- b) Leves: ej. : la Codeina y toda la gama de agonistas antagonistas,  
*agonistas parciales, agonistas leves:*

*Los opioides de vida media corta, se utilizan en el paciente con dolor agudo.*

*Los opioides de vida media larga, se utilizan en el paciente con dolor crónico previo pasaje (para testar la dosis correspondiente) por el opioide de vida media corta. Esto es obligatorio cuando vamos a elegir droga una de largo aliento como es la morfina de acción prolongada.*

### FARMACOCINETICA

*Un dato farmacocinético muy importante es la metabolización hepática de la morfina.*

*La morfina posee 2 metabolitos:*

- La Morfina- 6- glucurónido (M-6-G)
- La Morfina- 3- glucurónido (M-3-G)

*La M-6-G, tiene la característica - de unirse fuertemente al receptor opioide*

- posee 2/3 de la acción de la morfina.
- Produce.
- sudoración
- miosis.
- analgesia.
- deprime el centro respiratorio.

*La [DMAdCl1](#)/[DMAdCl1](#)M-3-G, tiene la característica de - unirse débilmente al receptor.*

- produce excitación a nivel central
- mioclonías.
- alucinaciones.
- delirio agitado.

Comment [DMAdC1]: Dra. Myriam Acuña de Cerisola

- convulsiones.
- hiperalgesia generalizada.

*Algunos pacientes producen ambos tipo de metabolitos y pueden tener los síntomas descritos, mezclados.*

*La toxicidad es directamente proporcional a la cantidad del opioide administrado y al tiempo de tratamiento.*

*El tratamiento de los fenómenos tóxicos consiste en cambiar de agonista e hidratar al enfermo para acelerar la eliminación del metabolito. Se debe estar atento a que el enfermo posea una buena función renal.*

En cuanto a los agonistas leves:

- EL propoxifeno tiene como metabolito el norpropoxifeno con una vida media de ½ a 3 horas. Se le utiliza en el dolor agudo asociado a un aine.

*La Buprenorfina, agonista parcial se utiliza sublingual.*

*Existe toda la gama de agonistas - antagonistas como la Nalbufina. el Butorfanol, y agonistas de acción prolongada como el Tramadol.*

*En la farmacocinética de la codeína, el citocromo P450 está encargado de la transformación de codeína a morfina. Si bien la codeína en sí tiene una capacidad baja de unión con el receptor (0,1% de la morfina) debemos tener en cuenta que su metabolito es la Morfina, por lo tanto la administración de codeína puede intoxicar, pero también en algunos pacientes no produce ningún efecto porque el organismo del paciente no la puede convertir en su metabolito.*

*En el caso que exista intoxicación con la Codeína, el tratamiento consiste en hidratar al enfermo, (siempre teniendo en cuenta que éste posea una buena función renal) y en cambiar el opioide.*

### OPIOIDES ENDÓGENOS

*Porque habían receptores, tenía que haber péptidos endógenos, como en todos los otros sistemas: sistema autónomo y otros.*

*Se vio que extractos cerebrales de mamífero deprimían las contracciones inducidas eléctricamente, y que este efecto era revertido por la naloxona, antagonista competitivo de los opioides.*

*Existen tres familias bien diferenciadas de opioides que provienen de precursores diferentes, (diapo 11) que se localizan en diferentes zonas del organismo - no solamente en el sistema nervioso- y con acciones analgésicas periféricas, espinales y supraespinales.*

*Las tres familias tienen la secuencia de los 5 aminoácidos metencefalina-encefalina-leu-encefalina) necesarios para la acción farmacológica.*

*Las tres familias (diapo 12) pueden coexistir en una misma neurona pero, cada familia liberará cantidades diferentes de uno u otro opioide pentapéptido, de acuerdo al estímulo.*

### DISTRIBUCIÓN

*Los derivados de la propiomelanocortina (POMC) se encuentran:*

- en el núcleo arcuato----límbico  
----tronco encefálico  
----médula espinal
- en la pars intermedia y  
pars distalis ----- de la hipófisis

- células de los islotes pancreáticos.

Los derivados de la Prodinorfina se encuentran en la médula y su receptor es el kappa.

Los derivados de la Preproencefalina A, se encuentra cuatro moléculas de Me y una molécula de Leu y otras dos moléculas de la que no se conoce su rol. Este precursor es diferente de la POMC, precursor de las endorfinas y difiere de la dinorfina. Por lo tanto existen tres sistemas opioides complementarios que se regulan recíprocamente pero que son definitivamente diferentes.

La DEGRADACION DEL PRECURSOR en moles activas se efectúa por una carboxidasa (encefalina convertasa) cuya localización corresponde a las neuronas encefalinérgicas.

La SINTESIS DE LOS DIFERENTES OPIOIDES está modulada a diferentes niveles: - la expresión del gen (ARN mensajero)

- la activación del precursor.

Existe un transporte axonal rápido y los productos finales están conservados en vesículas presinápticas para las cuales existe un sistema de captación de opioides.

La LIBERACIÓN se efectúa por la despolarización de la neurona.

El tipo de actividad despolarizante parece poder liberar uno u otro neurotransmisor a nivel suprarrenal.

La DEGRADACIÓN de la ENCEFALINAS está asegurada por diferentes enzimas, entre ellas una "encefalinasasa" y parece corresponder a la enzima sináptica específicamente asociada a los receptores opioides. Esta enzima cortaría la molécula entre Gly y Phe.

Para otros autores la enzima sería la colinesterasa.

Estímulos anormalmente fuertes liberarían formas inmaduras o corresponderían a coneurotransmisores.

Fuera de la sinapsis la degradación de los opioides en circulación, se hace a nivel de los pulmones y del plasma.

La sustitución a nivel de los AA 1 y 2 y 4y5 hace a las encefalinas resistentes a la degradación y puede determinar la afinidad a un tipo de receptor y obtenerse así superagonistas o superantagonistas selectivos.

### LOCALIZACIÓN

tienen como receptor el delta, se encuentran en

- área de percepción del dolor--- láminas I y II, núcleo trigeminal, sustancia gris periacueductal
- modulan la conducta afectiva--- amígdala
  - hipocampo
  - locus cerúleus
  - corteza cerebral
- regulación del sistema nervioso autónomo—bulbo raquídeo
- funciones neuroendócrinas--- eminencia media.
- médula adrenal
- glándulas exócrinas del estómago e intestino.

### **OTROS PEPTIDOS ENDÓGENOS**

*La morfina, la codeína y otros morfínicos relacionados se los ha encontrado naturalmente en tejidos de mamíferos. Usualmente están presentes conjugados o unidos a proteínas.*

**EFFECTOS CELULARES.** *La interacción de los opioides con sus receptores, produce inhibición de la actividad de la neurona postsináptica (neurotransmisión) o presináptica (neuromodulación). A dosis elevadas provocan efectos estimulantes (epileptoides) que no son mediados por los receptores opiáceos pero que revelan sobre todo una interferencia sobre otros sistemas como las sinapsis gabaérgicas.*

*El antagonista general de los opioides, la Naloxona, que se lo pensó puro también tiene este tipo de interferencia.*

**La TERMINACIÓN del efecto de las encefalinas se efectúa por:**

**Degradación:** *para el efecto opioide inhibitor son necesarios los 5AA: si falta uno, se termina el efecto.*

**Agregación:**

**Recaptación:** *se recapta rápidamente por la membrana presináptica.*

**Captación:** *en la glía de otras células presinápticas.*

**CONCLUSIONES**

¿NEUROTRANSMISOR O NEUROMODULADOR?

¿QUE APORTA EL ESTUDIO DE LOS NEUROTRANSMISORES?

LA REVOLUCIÓN APORTADA POR EL <sup>1[1]</sup>ESTUDIO DE LOS NEUROTRANSMISORES.

*Antes el sistema nervioso y las hormonas se estudiaban separadamente.*

*Hoy, diferentes receptores considerados específicos del sistema nervioso, se encuentran en tejidos diferentes como opioides en glóbulos rojos, células enterocromafines, células inmunitarias.*

*Es así evidente que un producto endógeno, de una manera u otra, en su totalidad o en parte, de una forma u otra, es al mismo tiempo un neurotransmisor, un neuromodulador o una hormona (por ej. las catecolaminas)*

*Así, si se agrega también 1) La modulación de una vía nerviosa sobre la otra.*

- 2) El antagonismo a nivel de los efectores.
- 3) La importante integración y modulación del sistema nervioso.

***Percibimos que nos acercamos más y más a la definición de ser viviente: HEMOSTASIS, EQUILIBRIO, MODULACIÓN.***

***¿CÓMO VEMOS ESTE DESARROLLO DE LOS CONOCIMIENTOS ILUSTRADO EN LOS OPIOIDES ENDÓGENOS?***

- 1) La propiedad encefalinérgica inhibitoria está contenida en los 5 aminoácidos (5AA) y estos se encuentran en las 3 familias.
  - 2) Para la neurotransmisión el organismo utilizaría la estructura más pequeña disponible ( los 5 AA) necesarios y suficientes, que son rápidamente inactivados y menos costosos que las gruesas moléculas endócrinas.
  - 3) (DIAPO 13 y 14) Para un rol endócrino (modulación) el organismo utilizaría los mismos 5AA pero protegidos de la degradación entre los pliegues y repliegues de una gran molécula.
-



*Estas dos funciones: neurotransmisión y endócrina, son los dos extremos de un abanico de medios de acción de los opioides que se traducen por:*

- a) su localización en estructuras muy variadas----suprarrenal
  - neuronas
  - hipófisis
  - células enterocromafines.
- b) por su intervención en funciones fisiológicas muy diversas:
  - **traumatismo del SNC**
  - **estimulación periférica intensa**
  - parto
  - neuroinmunomodulación
  - desórdenes psiquiátricos
  - uremia.

Por todo lo expuesto podemos ya hablar de los opioides como de un SISTEMA OPIOIDE.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Martin, W.R., "Opioid antagonist". *Pharmacological reviews* 19: 463-521, (1967).
- Goldstein, A.: "Opiate receptors". *Life sci.* 14: 615-623, 1974
- Gent, J.P. and Wolstencroft, J.H., "Effects of methionine-enkephaline and leucine-enkephaline compared with those of morphine on brainstem neurones in cat". *Nature*, vol. 261, June 3, (1975)
- Hughes, J.: "Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity". *Nature*, 258, 577-579-(1975).
- Hughes, J.: "Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine". *Brain Res.* 88, 295. (1975).
- Horn, A.S., Rodgers, J.R.: "The enkephalins and opiates: structure-activity relations". *J. Pharmacol.* 29: 257-265 (1977).
- Hughes, J., Kosterlitz, H.W. & Smith, T.W.: "The distribution of methionine-enkephaline and leucine-enkephaline in the brain and peripheral tissues". *Br. J. Pharmacol.* 61: 639-647, (1977).
- Waterfield, A.A., Smockum, R.W., Hughes, J., Kosterlitz, H.W., Henderson, G.: "In vitro pharmacology of opioid peptides, enkephalins and endorphins". *European Journal of Pharmacology*, 43: 107-116, (1977).
- Snyder, S.H.: "Los receptores de los opiáceos y sustancias opiáceas endógenas" "la morfina y las demás opiáceos actúan al unirse con receptores específicos". *El Cerebro*. Editorial Labor, S.A. Barcelona. Capítulo 11, 154-168, (1979).
- Ferreira, S.H.: "Peripheral analgesia: mechanism of the analgesic action of aspirin like drugs and opiate-antagonists". *Br. J. clin. Pharmacol.* 10: 237s-245s (1980).
- Gesellchen, P.D., Zimmerman, D.M., "Analgesic (peripheral and central), endogenous opioids and their receptors". *Annual reports in medicinal chemistry* 16: 41-49, (1981)
- Lorenzetti, B.B. & Ferreira, S.H., "The analgesic effect of quaternary analogues of morphine and nalorphine". *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 15: 285-290, (1982).

Molina, N., Vettore, O. Lorenzetti, B.B. and Ferreira, S.H., "The peripheral analgesic effect of morphine, codeine, pentazocine and d-propoxyphene". *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 16: 345-352, (1983).

Akil, H., Stanley, J., Young, E., Lewis, M.E. et al. "Endogenous opioids: biology and function". *Ann. Rev.* 7:223-255, (1984).

Redmond, D.E., Jr., Krydtal, J.H.: "Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs". *Ann. Rev. Neurosci.*, 7: 443-478, (1984).

McNicholas, L.F. and Martin, W.R.: "New and experimental therapeutic roles for Naloxone and related opioid antagonist". *Drugs* 27: 81-93 (1984).

Ferreira, S.H., Lorenzetti, B.B. & Rae, G.A.: "¿Is methyinalorphinium the prototype of an ideal peripheral analgesic?". *European Journal of Pharmacology*, 99: 23-29, (1984).

Gilman, A.G.; "G proteins and dual control of adenylate cyclase"; *Cell*, 36: 577-579, (1984).

Ferreira, S.H. "Prostaglandin hyperalgesia and the control of inflammatory pain". *Handbook of inflammation. Volume 5: The pharmacology of inflammation. Chapter 6:107-116*, (1985).

Ceraso, O.C. "Los analgésicos antitérmicos" *Lopez libros editores, Capítulo 2*, 57-55, (1994).

Twycross, R.G., "Opioids" *cap. 49: 943-962; Text book of pain; third edition. Editors: Patrick Wall and Ronald Melzak; (1994).*

Potenoy, R.K., "Opioid therapy for non malignant pain: Current Status" *cap. 16: 247-287. Progress in pain research and management, vol.1 edited by H.L. Fields and J. Liebeskind. IASP press, 1994.*

Valverde, O., Fournie-Zaluski, M.C., Roques, B. Maldonado, R. "Facilitación de la respuesta analgésica de los opioides mediante el empleo de antagonistas de la colecistoquinina" *Revista Dolor. editor: Publicidad Permanyer. 10: 7-16, (1995).*

---