

HOSPITAL PSIQUIATRICO "27 DE NOVIEMBRE"

Esquizofrenia: tratamiento por la heparina

Por los Dres.:

RAFAEL J. LARRAGOITI y JORGE LOPEZ VALDES**

Larragoiti, R.J.; J. López Valdés. Esquizofrenia: tratamiento por la heparina. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Se plantea que los trabajos recientes sobre las endorfinas han sugerido la posible influencia de algunas de éstas en la patogenia de ciertos trastornos mentales. El resultado favorable informado con el tratamiento de hemodiálisis en esquizofrénicos crónicos sería una confirmación de este punto de vista. Se señala que uno de los autores de este trabajo (R.L.) postuló la hipótesis de que ese resultado se debería a la heparinización del enfermo y no a la propia diálisis. La experiencia actual con el tratamiento heparínico de esquizofrénicos crónicos apoya dicha hipótesis. Se sugiere que la lipasa lipoproteínica liberada por la heparina sería la responsable de una acción de regulación sobre el sistema lipotropinaendorfina. Se concluye que debe continuarse la investigación, y ampliarla con casos comenzantes.

En 1977 *Wagemaker* y *Cade*¹ informaron que habían obtenido la remisión de los síntomas en esquizofrénicos crónicos no deteriorados, por medio de una hemodiálisis semanal realizada durante cuatro meses. En abril de 1978, *Ervin*, en el Hospital Psiquiátrico de la Habana, afirmó que *Palmour* había aislado del líquido de diálisis de esos enfermos una leucinaendorfina, cuya proporción era elevada en la primera diálisis y muy baja en la última, cuando el enfermo estaba libre de síntomas. Esta endorfina, la beta—endorfina, que tiene una leucina donde la que habitualmente se encuentra una metionina, es uno de los polipéptidos morfínicos* que en estos últimos años se han hallado en la hipófisis y en el cerebro;

Especialista de II grado en psiquiatría. Hospital Psiquiátrico "27 de Noviembre".

Especialista de I grado en psiquiatría. Director del Hospital Psiquiátrico "27 de Noviembre". Calzada de Bejucal Km. 7 1/2. Arroyo Naranjo Habana.

en la hipófisis, formando parte de la molécula de **la hormona beta—lipotropina²**; y en el cerebro, especialmente en neuronas agrupadas **en forma de arco, que va** desde el hipotálamo hacia delante, rodea la comisura anterior y **termina en la** región periacuedúctica³.

Existen otros polipéptidos semejantes, que también forman parte de la beta—lipo- tropina y que se denominan alfa-endorfina, gamma-endorfina y delta—endorfina, pero tienen menor acción que la beta-endorfina⁴ al ser inyectadas en la rata, intracerebral o intraventricularmente. La beta—endorfina, en dosis menores que la morfina, provoca analgesia y, además, un estado catatónico que persiste durante algunas horas y termina sin dejar secuelas. Se ha sugerido, por tanto, que la beta—endorfina⁴ puede tener que ver con alteraciones mentales; mientras otros autores⁵ han postulado que podría actuar en sentido contrario a dichas alteraciones; es decir, en forma semejante a un neuroléptico. Se han hecho intentos de tratamiento de la esquizofrenia con los antagonistas de la morfina, como la naloxona y la naltrexona, sin que exista unanimidad de criterio en cuanto a sus resultados. También se ha utilizado la inyección experimental de beta—endorfina en el hombre ⁶.

Al proponemos realizar un ensayo con el tratamiento de hemodiálisis, visitamos al doctor **Buch**, Director del Instituto de nefrología, a fines de 1977. Nos informó que, por el momento, no era posible su realización, dado el número de pacientes con afección renal que estaban recibiendo el tratamiento. En cambio, nos brindó la colaboración del Instituto para entrenar a un enfermero en la técnica de la diálisis peritoneal. Al consultar al doctor **Ervin**, en abril de 1978, sobre esta posibilidad, respondió que, teóricamente, debía dar el mismo resultado, ya que el peritoneo podía ser tan eficiente o más que la membrana del aparato de diálisis para la filtración de una molécula del tamaño de la betaendorfina (alrededor de 3 000 dalton). Para realizar las punciones, tuvimos la colaboración voluntaria del doctor **Aberasturis**.

Mientras preparábamos las condiciones para comenzar las diálisis, estudiamos el problema y se le ocurrió a uno de nosotros (R.L.) que en el método de diálisis existía un factor que, aparentemente, no se había tomado en cuenta: el hecho de que el enfermo permanecía heparinizado durante todo el tiempo que duraba el procedimiento (varias horas). Por tanto, podía plantearse una pregunta: ¿era la mejoría observada consecuencia de la diálisis o de la heparinización? Nos propusimos ensayar esta última, sin diálisis, para esclarecer su acción.

Conocíamos que la heparina, aparte de su acción anticoagulante, tenía la propiedad de provocar en el organismo la liberación de una lipasa lipoproteoica (antiguamente llamada "factor de aclaramiento") que actuaba sobre los quilomicrones de la hiperlipemia alimentaria y también sobre las betalipoproteínas de muy baja densidad, disminuyendo su proporción, para aumentar la proporción de las de baja densidad, con menor contenido de triglicéridos.

Comenzamos el ensayo en mayo de 1978 con 7 enfermos crónicos muy deteriorados casi todos, aún sabiendo que estos no eran los casos en que la hemodiálisis se había utilizado. El resultado de cuatro meses de tratamiento lo presentamos el 15 de agosto de 1978, en un informe preliminar, en una sesión científica especial en el Hospital Psiquiátrico de la Habana. Este informe fue publicado en la revista de dicho hospital.

Posteriormente, hicimos otro informe, con 13 pacientes, en la Sociedad Cubana de Psiquiatría, el día siete de noviembre de 1978.

MATERIAL Y METODO

En este trabajo nos referiremos al tratamiento de 43 enfermos esquizofrénicos crónicos, con tiempos de evolución de la enfermedad entre 8 y 47 años. Treinta y nueve están hospitalizados en el hospital psiquiátrico "27 de Noviembre", y cuatro viven con sus familiares. Se han tratado, además, 15 pacientes subagudos, no hospitalizados, con un tiempo de evolución entre uno y dos años.

Los pacientes crónicos han sido vistos por distintos psiquiatras durante su larga evolución y por el tiempo de ésta, y sus signos de deterioro (más o menos marcado) no pueden ofrecer dudas en cuanto al diagnóstico. En los enfermos subagudos la decisión no es tan fácil, pero todos cumplían con los requisitos exigidos por **Feighner** *.

Los pacientes crónicos se subdividieron en paranoides y no paranoides, atendiendo a su forma de comienzo y síntomas, de acuerdo con el criterio de **Tsuang y Winokur**. En esa forma, 22 corresponden al tipo paranoide y 21, al no paranoide.

Los pacientes subagudos son todos del tipo paranoide. Uno de ellos, por el momento de comienzo de la enfermedad, se clasificaría como involutivo.

El método de tratamiento utilizado ha sido la inyección de heparina (heparina sódica) por vía subcutánea, a razón de 5 000 UI, dos veces por semana. Al principio de la experiencia ensayamos otras cantidades, otra frecuencia de las inyecciones y la vía endovenosa, pero después de esas pruebas nos decidimos por el método que actualmente seguimos y con el que se han tratado la mayoría de los enfermos.

Antes del tratamiento descartamos la existencia de una diátesis hemorrágica, aunque la dosis de heparina de 5 000 UI por vía subcutánea no afecta de modo práctico a la coagulación, como demuestra el Lee—White y han puesto de manifiesto trabajos ingleses ¹⁰sobre el uso de la heparina como preventivo de accidentes tromboembólicos en operaciones abdominales.

El tratamiento se aplica durante 16 semanas, y los resultados comienzan a observarse, en los pacientes crónicos, generalmente a las 12 semanas, completándose la mejoría a las 16. Hay que continuar las inyecciones una vez por semana, o dos veces, con dosis equivalentes a la mitad de las que se utilizaron en las 16 sema-

nas, pues la suspensión de éstas, invariablemente, ha dado lugar » una recaída en un plazo de uno a tres meses, como hemos tenido ocasión de observar en todos los pacientes que, al principio del tratamiento, lo abandonaron, una vez que se había obtenido la mejoría. Continuando las inyecciones, no se observan recaídas.

En los enfermos subagudos el resultado se obtiene, generalmente, en menos tiempo, entre cuatro y ocho o diez semanas.

RESULTADOS

El elemento patológico más influido por la acción del tratamiento es el síndrome alucinatorio y el delirio basado en éste. Ello da lugar a un gran cambio de conducta en los paranoides, puesto que ese es el núcleo de sus síntomas y signos.

En cambio, en los no paranoides, hebefrénicos o hebefrenocatatónicos, en su gran mayoría, aun cuando se atenúen las alucinaciones, persisten los síntomas motores (estereotipias, manierismos, etc.) y los trastornos del pensamiento (disgregación, bloqueo, etc.), de modo que el cambio de conducta es poco evidente.

Con el propósito de clasificar los resultados hemos utilizado la siguiente norma:

Se considera que existe mejoría cuando están presentes los cuatro primeros requisitos de los cinco que enumeramos a continuación:

1) Desaparición de las alucinaciones o atenuación tan grande de ellas que ya no constituyan molestia alguna para el enfermo. 2) El cambio de conducta del paciente permite suspender toda la medicación neuroléptica o Sedativa. 3) Desaparición de cualquier manifestación agresiva. 4) El comportamiento en la sala, juzgado por el personal de enfermería y personal subalterno, es correcto, ya que se muestra un cambio favorable con respecto al comportamiento que tenía el paciente con la medicación neuroléptica habitual. Del mismo modo, la conducta con los familiares en las visitas y pases es observada por éstos como distinta y favorable. 5) El enfermo hace crítica de su trastorno y se dispone a volver a las ocupaciones que tenía antes de la enfermedad. Este es el grado más elevado de la mejoría, equivalente a una remisión de los trastornos, y no es alcanzado más que por una pequeña minoría de los enfermos deteriorados (3, entre los 15 paranoides clasificados como mejorados).

De acuerdo con las normas anteriores, los 15 enfermos paranoides mejorados y los 3 no paranoides que están dentro de esta categoría, no reciben ningún neuroléptico. Ocho pacientes más, entre los no mejorados, tampoco reciben neurolépticos, pues aunque no cumplen los cuatro requisitos indispensables, hemos podido prescindir de la medicación sin deterioro evidente de la conducta. En consecuencia, los neurolépticos han podido ser suspendidos en 26 de los 43 enfermos crónicos, es decir, en un 60% de ellos. Como el promedio del costo del tratamiento neuroléptico habitual en estos casos, en el hospital "27 de Noviembre" es alrededor de \$20 por enfermo, por mes, esos 26 casos significaban un desembolso de \$520 mensuales. En la actualidad, esa cantidad se ha reducido a \$12,48, es decir, \$0,48 por enfermo al mes, que es el costo de la heparina que se les administra, al pre-

cío (Wgado por el hospital. Si la dosis del medicamento se redujera a la mitad, como estamos ensayando, el costo por enfermo al mes sería de \$0,24.

Pero esta reducción del costo no es el único factor que debe considerarse, pues el empleo de los neurolépticos a largo plazo, a elevadas dosis, como todos sabemos, no está libre de inconvenientes: disquinesias tardías y posible síndrome de supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos del sistema límbico, como recientemente se ha planteado.

Aplicando las normas de mejoría que hemos señalado, el resultado en los 22 enfermos paranoides es de 15 mejorados, y 7 que no mejoraron. Si suponemos, hipotéticamente, que de 22 pacientes de este tipo pueden mejorar dos por azar, en cuatro meses, lo que significa una proporción que no hemos visto en los enfermos hospitalizados en los años anteriores al tratamiento con heparina, y comparamos el resultado obtenido realmente (15 mejorados sobre 22) con la hipotética posibilidad de dos mejorados sobre 22 (por azar), la "p" con el método exacto de *Fisher* es de 0,0000598268, es decir, en números redondos, 0,00006.

En los no paranoides, 3 mejoraron y 18 no obtuvieron beneficio. No es necesario el cálculo para saber que el resultado no es significativo.

Se reúnen los 43 pacientes (paranoides y no paranoides), tenemos 18 mejorados y 25 resultados negativos. Comparándolos, a semejanza de lo hecho con los paranoicas, con 43 enfermos en que, hipotéticamente, hubiera un 10% de mejorías por azar, es decir, en 4 pacientes, el método exacto de *Fisher* nos da una "p" de 0,00050559534, es decir, prácticamente, 0,0005.

En cuanto a los enfermos subagudos, de los 15 que comenzaron el tratamiento, 5 lo abandonaron el primer mes. En los 9 restantes, al completarse el segundo mes hay 8 mejorados y uno que todavía no ha mejorado. Si los comparamos con 9 pacientes en quienes, hipotéticamente, hubiera un 20% de remisiones por azar, es decir, en 2, proporción evidentemente superior a la que se ve en enfermos de ese tiempo de evolución, tendremos, por el método exacto de *Fisher*, una "p" de 0,007616, es decir, un resultado francamente significativo.

En algunos enfermos crónicos mejorados puede haber, esporádicamente, un cuadro de cierta atjtación, pero que pasa sin necesidad del cambio de tratamiento. Presumimos que esas manifestaciones pueden ir siendo más raras a medida que la mejoría se consolida. Aunque la heparina, administrada a dos maniacodepresivos tratados con litio, no ha impedido la aparición de hipomanía al disminuir su dosis, en algunos casos de excitación en los enfermos tratados con heparina, el carbonato de litio ha sido efectivo para controlarla rápidamente.

DISCUSION

No hay dudas de que el tratamiento con heparina produce un cambio favorable en los esquizofrénicos, especialmente en el síndrome alucinatorio—delirante, lo que permite eliminar los neurolépticos en una proporción mayoritaria de enfermos. Al-

rededor del 20% de estos pacientes crónicos tienen disquinesia tardía irreversible y la eliminación del neuroléptico, aunque momentáneamente la haga más perceptible, por lo menos teóricamente, ha de contribuir a que no progrese en aquéllos que ya la tenían, o no aparezca en los que están libres de ella. Recientemente ¹¹ se ha planteado la posibilidad de un síndrome límbico por supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, a consecuencia de la acción bloqueadora neuroléptica sostenida. Este sería otro efecto que podría evitarse en aquellos enfermos en quienes todavía no está presente.

En los enfermos subagudos, por supuesto, el resultado es mejor, pero hasta qué punto pueda impedirse su evolución progresiva posterior es materia que sólo el futuro permitirá esclarecer. Se impone y ha sido ya sugerido por los psiquiatras de uno de nuestros hospitales, la realización de un trabajo en pacientes agudos, tratando dos grupos semejantes con los mismos neurolépticos y agregando la heparina al tratamiento de uno de los grupos. La hipótesis de trabajo sería, naturalmente, que en el grupo tratado con heparina podrían eliminarse los neurolépticos en una proporción significativamente superior que en el grupo sin heparina. Además, al observar la evolución posterior, se comprobaría si existe diferencia.

En nuestra hipótesis primitiva sobre la acción de la heparina habíamos postulado que las endorfinas y su progenitor, la lipotropina, viajaban en la sangre adheridas a una lipoproteína, como suelen viajar las moléculas pequeñas, fijadas a moléculas grandes, generalmente albúmina o globulinas; pero la lipotropina tiene especial afinidad por los lípidos y acción lipolítica, lo que hace verosímil su posible unión a una lipoproteína, en vez de fijarse a la albúmina o a una globulina. La lipasa lipoproteínica, liberada por la inyección de heparina, tanto en la diálisis como en nuestro procedimiento, liberaría la lipotropina y las endorfinas (más pequeñas que ella), permitiendo su eliminación por el líquido de diálisis, en ese método, o por el riñón del enfermo, que no es insuficiente, en el nuestro. Es decir, en la esquizofrenia habría un exceso de endorfinas o un exceso de leucina—endorfina (como afirman **Ervin y Palmour**) y su progresiva eliminación daría lugar a la desaparición de los síntomas.

Sin embargo, existen endorfinas en las neuronas del cerebro de animales diez meses después de haber sido hipofisectomizados, cuando no puede haber en la sangre periférica lipotropina o endorfinas de origen hipofisario. Además, la beta—endorfina no pasa la barrera hematoencefálica, porque inyectada en la sangre no produce efecto y sólo es capaz de dar manifestaciones en el sistema nervioso central, cuando se inyecta por vía intraventricular o intracerebral, de modo que tampoco las endorfinas intestinales pueden explicar la presencia de endorfinas cerebrales en animales hipofisectomizados.

Es difícil, pues, mantener hoy, que las endorfinas de la sangre tengan que ver con manifestaciones de enfermedad mental, aunque pueden ser responsables de trastornos periféricos semejantes a los que producen los opiáceos.

Por estas razones, hemos modificado nuestra interpretación hipotética primitiva. Todas las hormonas hipofisarias tienen un factor estimulador hipotalámico y un

sistema de regulación por retroalimentación. Por ejemplo, el factor hipotalámico estimulador de la secreción de corticotropina, provoca dicha secreción en la hipófisis. La corticotropina segregada estimula la producción de corticosteroides en la suprarrenal, y esos corticosteroides, actuando sobre la hipófisis, "regulan", tanto la secreción de corticotropina, como posiblemente, la del factor hipotalámico estimulador de la corticotropina.

La lipotropina y la corticotropina (ACTH) se segregan por la hipófisis al mismo tiempo¹¹ y en cantidades equimoleculares; es, pues, lógico pensar que puede existir un mecanismo de regulación para la lipotropina, como existe para el ACTH.

Las endorfinas cerebrales, por ellas mismas o por productos derivados de ellas, podrían actuar como factor neuroendocrino estimulador de la secreción de lipotropina en la hipófisis, en respuesta al stress. La lipotropina segregada, en la periferia, daría lugar a la liberación de endorfinas y, por su acción lipolítica, provocaría también la liberación de ácidos grasos y, quizás, de otros productos derivados del metabolismo lipídico. Esos ácidos grasos o sustancias relacionadas con ellos, que son solubles en los lípidos o mezclables con ellos, pueden pasar la barrera hematoencefálica, y constituir así la base del mecanismo de retroalimentación, que al actuar, sobre el elemento neuroendocrino, en el hipotálamo y en otros territorios y quizás, en la misma hipófisis, "regularían", tanto la secreción de lipotropina, como la producción y liberación de endorfinas cerebrales. En resumen, habría paralelismo entre los mecanismos de secreción y regulación del ACTH y de la beta—lipotropina (en forma abreviada: "lipotropina").

La influencia de la heparina en esa regulación dependería de la lipasa lipoproteínica que libera, y que al actuar sobre los lípidos, deja en libertad ácidos grasos, es decir, actúa de modo sinérgico con el mecanismo de retroalimentación que hemos postulado hipotéticamente.

En condiciones de stress, si la retroalimentación no funciona adecuadamente, la regulación de la producción de endorfinas se encontraría perturbada, y provocarse así ciertos síntomas de la enfermedad esquizofrénica. No es dudoso que la persistencia por tiempo muy prolongado del aumento de las endorfinas pueda ir produciendo alteraciones de los receptores (como ocurre con el tratamiento neuroléptico a largo plazo), y que esas alteraciones expliquen la irreversibilidad de una serie de síntomas, que han dejado de ser funcionales, para pasar a ser cambios de estructura y de sensibilidad de los receptores afectados.

Cuando el mecanismo de la enfermedad sea la perturbación del sistema lipotropina-endorfinas que hemos supuesto (porque no todos los casos tendrán el mismo mecanismo), se explica que la heparina tenga éxito y suprima las manifestaciones auctatorias y delirantes, al actuar en forma sinérgica a la retroalimentación reguladora. Pero además, y esto sólo lo podrá confirmar el tiempo, al evitar la acción continuada de cantidades anormales de endorfinas, podría impedir la evolución del trastorno funcional a un cambio estructural irreversible, o, para decirlo con frase de Henri Ey, a a transformación del delirio de un momento en el delirio de

una existencia", con los síntomas de deterioro que suelen acompañar a esta evolución.

Esta interpretación del trastorno y de la posible acción de la heparina podrá confirmarse en el futuro o ser sustituida por otra, según se vayan descubriendo nuevos hechos, ya que se trata de un campo tan cambiante que en la actual etapa toda hipótesis ha de ser, forzosamente, provisional.

CONCLUSIONES

El tratamiento heparínico tiene acción sobre el síndrome alucinatorio—delirante, núcleo de las formas paranoides de la esquizofrenia. Otros síntomas, de las formas no paranoides, no son afectados favorablemente en los enfermos crónicos, pero ignoramos si podrían ser influidos en las formas de comienzo. Por otra parte, las investigaciones recientes hacen pensar que los pacientes paranoides son básicamente diferentes de los no paranoides, y si esto es así, no es extraño que la heparina actúe en los primeros y no en los segundos.

Estimamos que hay méritos suficientes para continuar el estudio de este tratamiento, que abre un nuevo camino, en que el metabolismo de los lípidos tiene un efecto que hasta ahora no tenía, lo que da al método un gran valor heurístico.

Es evidente que son posibles otras formas de acción sobre dicho metabolismo y distintos refinamientos de la técnica. Si pudiéramos disponer de ella, podría utilizarse la propia lipasa lipoproteínica y quizás existiría también la posibilidad de utilizar otros elementos capaces de producir reacciones semejantes a las de la lipasa.

Por supuesto, sería ideal el empleo de un medicamento por vía oral, ya que por lo que hemos encontrado hasta ahora, el tratamiento de los enfermos crónicos hay que mantenerlo indefinidamente, aunque sea posible reducir el número de inyecciones y la dosis que se administre.

De todos modos, una vez que se abre una brecha en la muralla que impide el acceso a una enfermedad, se puede penetrar por ella, y la experiencia demuestra que entonces lo habitual es que se abran otras puertas que permitan mejorar el método que abrió la brecha. La heparina, pues, es sólo una avanzada, que al mismo tiempo, ha servido para demostrar que es el elemento eficaz de la diálisis, haciéndola innecesaria.

SUMMARY

Larragoiti, R.J.; J. López Valdés. **Schizophrenia: treatment by heparine**. Rev Cub Med (Supl.) 21:2, 1982.

It is stated that recent studies on endorphins have suggested some of them possible influence on the pathogeny of certain mental disorders. Favourable result reported on hemodialysis treatment for chronic could be a verifcaron

for this point of view. It is pointed out that one of this paper's author (R.L.) postulated the hypothesis that such result should be on account of patient heparinization but not to dialysis itself. Current experience with heparinic treatment for chronic schizophrenics support such hypothesis. It is suggested that lipoprotein lipase released by heparine should be responsible for a regulation action on lipotropine-endorphin system. It is concluded, that the investigation must be continued, and it must be extended using new cases at their early stage.

RESUME

Larragoiti, R.J.; J. L6pez Vald6s. **Schizophrenie: traitement par h6parine.** Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Les auteurs signalent que les travaux r6cents sur les endorphines ont sugg6r6 la possible influence de certaines d'entre elles sur la pathog6nese de certains troubles mentaux. Le r6sultat favorable rapport6 avec le traitement par h6modialyse chez des schizophr6niques chroniques serait une confirmation de ce point de vue. Un des auteurs de ce travail (R.L.) a pos6 l'hypoth6se que ce r6sultat 6tait d6 d6 l'h6parinisation du malade et non 6 la dialyse elle-m6me. L'exp6rience actuelle avec le traitement h6parinique des sujets schizophr6niques chroniques soutient cette hypoth6se. On sugg6re que la lipoprot6ine—lipase lib6r6e par l'h6parine serait la responsable d'une action de r6gulation sur le syst6me lipotropine—endorphine. Ils concluent que cette recherche doit 6tre continu6e et 6largie avec des cas d6butants.

PEBIHE

JlapparottH, P. X.; X. Jlon6c Bajiwtec. BJosoi6mHHH: Jie'qeHae c nOMOmBIO renapHHa. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Il02Ft6pKHBaeT<xHf hto BHeaaBHo ocvmecTBJi6HHHx patioTax oC sfmop- 6HHaX BHCKasaBaiOT o B03M0XH0M BJLHJTHM HeKOTOpUX H3 HKX Ha n6- ToreHHD onpej6jei6HHioc vMCTBeHHHX HapymeHali. nojiosiiT8jn>HHM pe — 3VJii)TaTOM npa JieTeHKM c noMointn reMb.nnajW3a xpoHH*ieckHX nni30- ippeKHKOB MOJKeT SBHTI>Cfl iinfITBepxaeHHeM 3TO6 TO^KH 3peH3H • Il0JI- HSpKHBAeTCfl, MTO OJIHH B3 3BT0p0B HaCTOflne» paOOTH T P.JI.) BUH— BHHyji mnoT03y o tom, *ito stot pesyji&TaT HBjweTCfT cjejieTBHeM- renapHHK3 auM oojn>Horo, a He caMoro jiHaji23a. CoBpeMeHHaa npeK THKa b jie^eHHH c noMonfcB renapHHa xpoHo^eckiu rHH3Op,peHBKOB noj TBep^aeT 3Ty rjmoT03y. IlpeOTOJioxaeTCH, wo jmnonOTeaH0BaH - jiKna3a, BHCKBoojmeHHafi renapraoM HBjweTCXH bkho6hhkom peryjmy ^ero jeKCTBEH Ha JMOTponEHa-aHuopH0BjTo cncTeMy. B 3aKJHoH8HHH rOBOPHTCfl, ^TO Heo6XBMMO np0HOJI3aTi> ECC^eBOBaHaH E paCHIHPTB nx cjnraqaHMH y*e Ha^aToro JieHeHnH.

BIBLIOGRAFIA

1. Wagemaker, H.; R. Cade. The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. Am J Psychiatry 134 (6): 684, 1977.

2. Li, C.H. Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands. *Nature* 201: 924, 1964.
3. Guillemin, R. Beta—lipotropin and endorphins: implications of current knowledge. *Hospital Practice* 53: November, 1978.
4. Bloom, F. et al. Endorphins: profound behavioral effect in rats suggest new , etiological factors in mental illness. *Science* 194: 630, 1976.
5. Jacquet, Y.F.; N. Marks. The C—fragment of Beta—lipotropin: an endogenous neuroleptic or antipsychotogen. *Science* 194: 632, 1976.
6. Lehmann, 11. et al. Deta—endorphin and naloxone in psychiatric patients: clinical and biological effects. *Am J Psychiatry* 136 (6): 762, 1979.
7. Larragoiti, R.; J. López Valdés. Un nuevo tratamiento de la esquizofrenia. *Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana* XIX (4): 709, 1978.
8. Feighner, J.P. et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26: 57, 1972.
9. Tsuang, M.T.; G. Winokur. Criteria for Subtyping Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 31: 43, 1974.
10. Kakkar, V.V. et al. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep- vein thrombosis after major surgery. *Lancet* II: 101, 1972.
11. Cliouinard, G. et al. Neuroleptic—induced supersensitivity psychosis. *Am J Psychiatry* 135 (11): 1409, 1978.
12. Guillemin, R. et al. Beta—endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 197: 1367, 1977.

Recibido: junio 28, 1980.

Aprobado: agosto 18, 1981.

Dr. Rafael J. Larragoiti
 Hospital psiquiátrico "27 de Noviembre"
 Calzada de Bejuca Km 7V2
 Arroyo Naranjo. Ciudad de La Habana.