

HOSPITAL PSIQUIATRICO "27 DE NOVIEMBRE"

Papel de los neuropéptidos morfinomiméticos en la patogenia de la esquizofrenia

Por los Dres: RAFAEL J. LARRAGOITI, JORGE LOPEZ VALDES

Larragoiti, R.J.; J. López Valdés. Papel de los neuropéptidos morfinomiméticos en la patogenia de la esquizofrenia. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2:

Se establecen las bases generales de la liberación, recepción e inactivación de los neurotransmisores. Se estudia la localización de los receptores opiáceos y de los neuropéptidos morfinomiméticos que se fijan en ellos. Se establece que las endorfinas cerebrales son independientes de las endorfinas hipofisarias y periféricas. Se analizan tres interpretaciones hipotéticas acerca de la relación de endorfinas y esquizofrenia, 1) la enfermedad se debe a un exceso de endorfinas; 2) a endorfinas anormales; 3) a deficiencia de endorfinas, siendo esta última la que parece tener más razones a su favor, completada por la acción tronadora de la beta—endorfina sobre la transmisión dopaminérgica. Los resultados obtenidos por los autores con el tratamiento heparínico se interpretan como un argumento más en apoyo de la tercera hipótesis. L 1982.

Una de las adquisiciones recientes más notables en el conocimiento de la transmisión del impulso nervioso o de la modulación de dicha transmisión, ha sido el aislamiento de ciertos péptidos endógenos que se fijan selectivamente en un determinado tipo de receptor. Estos receptores, por el hecho de fijar también al opio y sus derivados, se habían denominado receptores opiáceos y por esa razón, los péptidos que se fijan en ellos pueden caracterizarse como morfinomiméticos.

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

11 Especificista de I grado en medicina interna. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

12 Residente de 3er. año de medicina interna. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

13 Especialista de I grado en hematología. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

14 Residente de 2do. año de anatomía patológica. Hospital provincial docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey.

INTRODUCCION

Nos pidió el doctor Ricardo González, presidente de la Sociedad Cubera de Psiquiatría, que, en beneficio de los que se inician en la especialidad, ya que los conocedores no lo necesitan, comenzáramos con un breve recordatorio de cómo una neurona es capaz de actuar sobre otra. Este hecho es, en el momento actual, de elemental conocimiento en neurofisiología, pero no es antiguo ni fue aceptado unánimemente cuando comenzó a conocerse. Aunque a primera vista pueden parecer difíciles estos conceptos a los que están acostumbrados a pensar más en términos psicológicos o psicopatológicos que en términos neurofisiológicos o bioquímicos, en realidad no lo son, cuando se exponen en forma comprensible. Dijimos una vez que los lectores rechazan los libros que no entienden y que la culpa del rechazo no la tiene el lector sino el autor del libro, que está en la obligación de hacerse entender. Son dignos de compasión los que pretenden escribir de materias que nunca dominaron, pues se ven obligados a hacer penosos esfuerzos para empatar "recortes" tomados de otros autores, sin poder siquiera seleccionarlos bien. El resultado es siempre el mismo: algo prácticamente ininteligible. Y, como consecuencia obligada, el rechazo de los lectores, que piensan a veces, equivocadamente, que su entendimiento no está a la altura de la obra, cuando es la obra la que no está a la altura de ningún entendimiento, porque no la entiende ni su propio autor.

Tendremos, pues, por divisa, el principio de que hay que comprender las cosas antes de poder explicarlas, de modo que trataremos de razonar en alta voz y, de esa manera, los juicios válidos para nosotros lo serán, al mismo tiempo, para ustedes.

Pero antes de comenzar, es necesario hacer una advertencia más. No es ya posible seguir pensando en el cerebro como en la famosa "caja negra" de la que nada podemos saber, teniendo que limitarnos a examinar los elementos externos que influyen sobre ella y los efectos, también externos, de esa influencia, sin ser capaces de atisbar lo que ocurre dentro de la "caja". Quien continúe por ese camino no podrá intentar, siquiera, entender la acción de un psicofármaco ni será capaz de apreciar cuál es la hipótesis más verosímil para explicarse las diferencias entre ellos. Anótese con mayúsculas: esa época ha pasado para siempre. La "caja negra" ha empezado a abrirse y se abrirá tanto más, cuanto mayor sea el esfuerzo de los que se dedican a estas disciplinas.

Si la "caja negra" fuera muy simple, podría inferirse cómo funciona por el estudio de sus "entradas" y "salidas", pero cuando es compleja, como en el caso del cerebro, ese estudio externo nos lleva a distintas teorías que pueden explicar igualmente bien los hechos, y como todas no pueden ser ciertas, es preciso "ver" dentro de la caja para decidir cuál es realmente cierta. Naturalmente, deben analizarse las "entradas" y "salidas", pero ese análisis hay que completarlo con el estudio paralelo de lo que ocurre dentro de la "caja".

En otras palabras, no es que descartemos los métodos psicológicos, sino que no debemos conformarnos sólo con la interpretación a ese nivel, que debe ser completada por el estudio de los mecanismos que existen en el fondo de todas las manifestaciones externas.

Por ese camino sí podrán encontrarse nuevas sendas para conocer mejor los trastornos psiquiátricos y, como consecuencia de ello, para tener tratamientos más eficaces, meta fundamental del quehacer del médico.

Examinemos la transmisión del impulso nervioso en una sinapsis. La liberación de un transmisor, su paso veloz por la sinapsis y su fijación en el receptor de la neurona (possináptica en este caso), crea en esa neurona dos estados posibles: uno, en que se produce una descarga de ella sobre otra y, otro, en que no se produce descarga. En el primer caso, decimos que el transmisor es excitador; y en el segundo, que es inhibidor. Fundamentalmente, las cosas son tan sencillas como eso; lo que las hace complicadas es que el número de neuronas en el cerebro humano viene a ser del orden de 10^{15} y el de conexiones, aproximadamente de 10^{15} , es decir, magnitudes astronómicas. Pero todo el secreto de los psicofármacos está en que actúan, bien en el receptor o bien en la liberación o inactivación de un transmisor, y que esa acción tiene efectos que pueden ser distintos según el lugar del cerebro en que ocurra.

Son bien conocidas alrededor de 10 sustancias que pueden actuar como neuro- transmisores: acetilcolina, ñor adren alma, dopamina, serotonina, ácido glutámico, ácido aspártico, glicina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), histamina y taurina. Algunas de ellas son, indudablemente, neurotransmisores; otras, son fuertes candidatos, aunque su función en este sentido no está todavía suficientemente probada. Algunas de estas últimas pueden actuar como neuromoduladores, es decir, influyendo en la acción de los transmisores conocidos.

La mayor parte de lo que se conoce de los mecanismos sinápticos se estudió en la unión neuromuscular de músculos de rana, pero las neuronas cerebrales divergen de dicha unión en distintos aspectos. En la unión neuromuscular la acetilcolina actúa como transmisor excitador, pero en el cerebro es excitadora en diferentes sinapsis, aunque inhibidora en otras; mientras que la acetilcolina es el transmisor usual en la unión neuromuscular; las sinapsis cerebrales utilizan distintos tipos de transmisores.

En el caso de la unión de un nervio con un músculo, al fijarse la acetilcolina en el receptor, se altera la forma tridimensional de la molécula receptora y se abre un poro iónico que atraviesa la membrana celular, por donde entran en la célula iones sodio, cargados positivamente, lo que produce una alteración de la diferencia de potencial existente entre el interior de la célula y su medio exterior.

Aparte de las diferencias mencionadas anteriormente, debe señalarse que los canales iónicos operados por la acetilcolina en la unión neuromuscular permanecen abiertos alrededor de una milésima de segundo; en cambio, algunas sinapsis cerebrales tienen canales iónicos que permanecen abiertos menos de un milisegundo, y otros que están abiertos centenares de milisegundos. Otra diferencia es que el axón de una sinapsis neuromuscular establece cientos de contactos sinápticos con la célula muscular en la rana, pero los axones de las neuronas cerebrales suelen hacer sólo uno o dos contactos con una neurona dada.

Mientras que la acetilcolina puede actuar en la unión neuromuscula al abrir un canal iónico para la entrada de sodio; los transmisores más elaborados del cerebro, como la dopamina y la noradrenalina utilizan otros medios de transmisión, también más elaborados. Sutherland identificó a la adenosina monofosfato cíclica (AMPC) como un "segundo mensajero" en la transmisión del impulso nervioso en el sistema nervioso central y este descubrimiento lo hizo acreedor al premio Nobel de medicina y fisiología de 1971. En esta hipótesis, llamada de "segundo mensajero", el receptor es una proteína específica que está acoplada a la enzima adenilciclase (llamada también adenilatociclase). Al fijarse el transmisor, se activa la enzima y cataliza la conversión de ATP (adenosina trifosfato) a AMPc (adenosina monofosfato cíclica). Este cuerpo, actuando como "segundo mensajero", iniciaría la activación específica del mecanismo bioquímico de que se trate.

La hipótesis anterior o hipótesis del "segundo mensajero", ha sido completada por otra, la de Greengard, quien propuso que el AMPc lo que haría sería activar enzimas específicas llamadas proteinoquinasas, que catalizarían la incorporación del grupo fosfato a proteínas de la membrana celular, alterando así la permeabilidad de dicha membrana a los iones, cuya entrada provocaría el cambio de la excitabilidad de la neurona. Esta hipótesis, pues, unifica la del segundo mensajero con la del cambio de potencial por el paso de iones a través de la membrana.

Evidentemente, el sistema del segundo mensajero es más lento que la acción directa de la apertura del poro iónico y el subsiguiente paso de iones, de modo que puede pensarse que existen receptores de acción rápida, que funcionan por el sistema del poro iónico; y receptores de acción más lenta y duradera, que funcionan por el sistema del segundo mensajero. Aunque la acetilcolina actúa en la unión neuromuscular por el sistema del poro iónico, parece que en el cerebro lo hace por medio de un segundo mensajero, que en ese caso no es el AMPc, sino el GMPc (guanosina—monofosfato cíclica). Del mismo modo, recientemente parece haberse demostrado que la dopamina actúa también sobre dos tipos de receptores, los D1, donde funciona un sistema de segundo mensajero, y los D2, que no poseen ese sistema.

Cuando un transmisor se ha unido a un receptor, debe ser inactivado rápidamente. Las neuronas tienen distintos ritmos de descarga, desde uno o menos impulsos por segundo a varios centenares, y todos de la misma intensidad, de modo que es la frecuencia lo que indica la intensidad del estímulo, correspondiendo mayor frecuencia a mayor intensidad. Para que la neurona pueda descargar otra vez, después de una descarga, el transmisor debe ser inactivado, ya que se requiere que la membrana vuelva a adquirir su potencial de reposo en el intervalo de una fracción de milisegundo. Algunos transmisores se inactivan ya en el tabique sináptico, y así se destruye la acetilcolina en presencia de la colinesterasa, que puede hidrolizar unas 25 000 moléculas por segundo. En cambio, la noradrenalina, tras ser liberada del pie terminal del axón, es bombeada de nuevo a su interior; es decir, sus moléculas son reincorporadas al pie terminal y allí pueden ser atacadas por la catecolamina—O—metiltransferasa y la monoaminooxidasa (MAO) o ser reincorporadas de nuevo a las vesículas.

Mecanismos similares se han visto para la dopamina, la serotonina, el GABA, etc. La reabsorción tiene la ventaja de que puede conservar un buen número de moléculas durante varios ciclos de liberación y recuperación.

No hemos dado estos datos para fatigarles inútilmente la atención, sino porque tienen gran utilidad práctica al permitir explicar la acción de los fármacos psicoactivos.

Ahora bien, para completar el esquema, necesariamente abreviado, de la transmisión del impulso nervioso, nos queda por ver cómo están los transmisores almacenados en el pie del axón, y cómo logran pasar al espacio sináptico.

El primer paso en la transmisión química es, por fuerza, la síntesis de las moléculas del transmisor, a partir de una molécula precursora, normalmente un aminoácido, que se modifica por reacciones enzimáticas. La síntesis puede requerir un solo paso, como en el caso de la acetilcolina o hasta tres pasos, como en la noradrenalina. Una vez fabricado el transmisor, se acumula en sacos llamados vesículas sinápticas. En cada pie terminal hay millares de vesículas de este tipo, que contienen cada una entre 10 000 y 100 000 moléculas del transmisor. Las vesículas sirven para protegerlo de la acción de las enzimas situadas en el pie terminal.

La llegada de un impulso nervioso a dicho pie terminal, provoca la descarga de las moléculas del transmisor; hay investigadores que piensan que la vesícula sináptica se funde con la membrana presináptica; y otros opinan que las moléculas del transmisor llegan a la membrana por canales especiales. De todos modos, el impulso nervioso llegado al extremo del axón es la causa de la liberación del transmisor, porque aumenta la permeabilidad de las vesículas para el calcio, cuyos iones se precipitan al interior del terminal.

Conociendo ya cómo se forma y se libera un transmisor, cómo se fija en el receptor y cómo es inactivado, vamos a aplicar estos conocimientos a la explicación de la acción de algunos fármacos psicoactivos.

En primer lugar, los hay que pueden favorecer la liberación de algunos transmisores excitadores, como ocurre con la anfetamina, que provoca un aumento de catecolaminas, aunque también puede tener otros efectos. Los cuerpos capaces de esa acción se denominan estimulantes, y entre ellos está también el metilfenidato. Tienen el inconveniente de provocar habituación y adicción, aunque hay autores que por descuido o desconocimiento afirman que el metilfenidato no produce adicción, cuando lo cierto es lo contrario.

Los neurolépticos se unen a los receptores dopaminérgicos y bloquean así la fijación en ellos de la dopamina. En autopsias de esquizofrénicos se han visto grandes concentraciones de dopamina, particularmente en el sistema límbico, sin que esas concentraciones puedan ejercer su acción en los receptores, bloqueados por la droga.

El bloqueo dopaminérgico en el sistema extrapiramidal es el responsable de los síntomas parkinsonianos que producen esas drogas, y la alteración de los receptores por el bloqueo continuado puede explicar la existencia de las disquinesias tardías, que resultan prácticamente irreductibles.

En cambio, los antidepresivos tricíclicos bloquean la reincorporación de noradrenalina y serotonina en los pies terminales de los axones; posiblemente es más efectiva en esta función, en relación con la noradrenalina, la imipramina, y en relación con la serotonina, la amitriptilina.

Los alucinógenos pueden actuar imitando a los transmisores naturales y estimulando a los receptores en lugar de ellos.

Algunos estimulantes débiles como la cafeína y la teofilina, inhiben la fosfodiesterasa, que es la enzima que degrada el AMPc, prolongando, por tanto, la acción de dicho cuerpo, que como hemos dicho anteriormente es el "segundo mensajero" de Sutherland.

Los neurotransmisores mencionados hasta ahora son cuerpos muy simples. El etano es el hidrocarburo de dos carbonos. Si en uno de ellos se fija un grupo carboxílico, y en el otro un grupo amínico, tenemos el aminoácido más sencillo (aminoetanoico), denominado glicina o glicocola, que es el transmisor inhibitor más importante en la medula espinal. Si en lugar de fijarse un grupo amínico (NH₂) en el etanoico (nombre químico del ácido acético), se une este cuerpo con la base nitrogenada que se llama colina, tendremos la acetilcolina, que es el transmisor excitador más importante en la unión neuromuscular y en la médula espinal.

Como puede verse, tanto el inhibidor como el excitador son muy simples, y ambos tienen de común al ácido acético (etanoico). En el cerebro, el transmisor inhibitor más difundido es el GABA o ácido gamma—aminobutírico y es un dato curioso que su precursor, el ácido glutámico, que sólo difiere del GABA en un grupo carboxílico, es transmisor excitador también en el cerebro. No hay duda de que la naturaleza utiliza medios bien simples y cuerpos bien pequeños aun en las funciones de un sistema tan especializado como el sistema nervioso central.

Pero también existen cuerpos más complejos que actúan como posibles transmisores en receptores específicos, o como moduladores de la transmisión, al variar la acción de otros transmisores. Entre esos cuerpos más complejos están los neuropéptidos morfomiméticos y las prostaglandinas. Los primeros son polipéptidos, y los segundos, cuerpos de estructura lipóidea.

Se conocían, por supuesto, desde hace muchos años distintos polipéptidos identificados como hormonas, entre los cuales estaban varias hormonas hipofisarias, como el ACTH y la vasopresina; hormonas intestinales, como la gastrina y la colecistoquinina; hormonas, o mejor, factores hipotalámicos de liberación de las hormonas hipofisarias, como el factor liberador de tirotrópina, el de la hormona luteinizante, el de la hormona de crecimiento, etcétera.

Hace unos años, al estudiar los receptores específicos del opio y sus derivados, se trató de encontrar la sustancia o sustancias naturales que podían fijarse en ellos, puesto que el opio no existe normalmente en el organismo. Se puso de manifiesto que los extractos de cerebro tenían cierta actividad opiácea cuando se probaba su acción sobre músculo liso del conducto deferente del ratón y el plexo mientérico del íleon del cobayo¹.

Utilizando otra técnica, se había tratado de ver si los extractos de cerebro tenían la propiedad de competir con las sustancias que se fijan en los receptores opiáceos², y fue comprobado que poseían esa propiedad.

Hutfies y sus colaboradores, en 1975³, aislaron de los extractos de cerebro de cerdo una sustancia que tenía acción morfínomimética, y establecieron que estaba constituida por dos pentapéptidos, a los que llamaron, en idioma inglés, "**met— enkephalin**" y "**leu-enkephalin**".

La traducción directa de la palabra "**enkephalin**" al español es "encefalina", que significa, etimológicamente, "en" o "dentro" de la cabeza. Este vocablo lo utilizan algunos trabajos en nuestro idioma, pero si vamos al clásico Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas de Cardenal o revisamos libros de bioquímica, nos encontramos que la palabra "encefalina" existía en castellano desde antes de descubrirse los pentapéptidos en cuestión, y que es un sinónimo de "cerebrósido", y que se utiliza para designar cuerpos complejos cerebrales carentes de fósforo. En inglés no hubo ningún problema, porque la palabra "**enkephalin**" no existía, ya que se empleaba "**cephalin**" para algunos cuerpos cerebrales complejos.

Para salvar la dificultad en nuestro idioma, utilizamos el término "**enkefalina**" en el apéndice de nuestra obra sobre factores somáticos en la esquizofrenia, y continuamos usándolo, aunque escribiéndolo con "q" en la monografía sobre endorfinas que acabamos de terminar (R.L.). En nuestro trabajo publicado en la Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana a fines de 1978\ el corrector de pruebas usó "encefalina". Por supuesto, habrá que esperar a lo que la Academia de la Lengua dictamine en definitiva sobre la forma en que se van a designar los nuevos pentapéptidos.

Expresamos antes de que se describieran dos enquefalinas, la metenquefalina y la leu-enquefalina. La secuencia de aminoácidos de la primera es la siguiente: tirosina, glicina, fenilalanina y metionina. La segunda tiene los mismos, menos el último, que es leucina en lugar de ser metionina.

La distribución de estos pentapéptidos en el SNC (sistema nervioso central) coincide con la distribución de los receptores opiáceos. En muy breve forma, podemos decir que están en la médula espinal en la sustancia gelatinosa de Rolando; en el tallo cerebral; en la porción equivalente del núcleo del trigémino; en los núcleos vagales que tienen que ver con la respiración; el reflejo de la tos; las sensaciones de náusea; y la inhibición de la secreción gástrica; en el "locus coeruleus" o núcleo pigmentado de la protuberancia, probablemente en relación con la producción de euforia; y en otros núcleos del tallo cerebral, en relación con miosis. También se encuentran enquefalinas en el núcleo dorsal del auditivo, sin que se conozca su acción en este punto.

En el diencéfalo, tanto los receptores opiáceos como las encefalinas, se encuentran en el "infundibulum", en relación con la secreción de hormona antidiurética hipofisiaria. Además, en el tálamo óptico, donde tienen que ver con la integración de las sensaciones dolorosas.

En el telencéfalo están en la amígdala cerebral y en su vía de proyección, la estría terminal, probablemente en relación con factores emocionales; en el "globus pallidus", el núcleo caudado y el "nucleus accumbens".

Como puede observarse, la distribución de los receptores opiáceos explica la gran mayoría, si no todos, los efectos del opio y sus derivados.

Aparte de las propiedades morfomiméticas de los extractos de cerebro, de los que se habían identificado las encefalinas, se descubrió que los extractos de hipófisis tenían también una acción semejante.

Al conocerse la secuencia de aminoácidos de la met-enkefalina, se vio que esta secuencia estaba dentro de la molécula de un polipéptido de 91 aminoácidos que había sido aislado por Li hacía varios años⁵, estableciendo después su estructura y al que denominó beta—lipotropina, debido a su afinidad con los lípidos. Esto llevó a investigar si otras partes de la molécula de este cuerpo tenían actividad opiácea, aunque la lipotropina completa no la tenía. De este modo se aislaron fragmentos de ella (polipéptidos) por distintos grupos de investigadores^{6,10}. Esos fragmentos demostraron tener actividad morfomimética y, por ese hecho, *triste* los llamo "endorfinas", es decir, morfina endógena. El nombre hizo fortuna y desde entonces, ha continuado utilizándose.

Como la estructura de esos fragmentos tenía diferencias, los cuatro polipéptidos principales de ese tipo se denominaron alfa, beta, gamma y delta —endorfinas; la beta es la más potente de todas, y de la cual vamos a tratar en particular. Últimamente, *Goldstein* ha anunciado el aislamiento de otro cuerpo, que ha llamado cinorfina y que, según él, es más potente que la beta—endorfina, pero no conocemos todavía trabajos sobre sus particularidades.

La beta—endorfina es el fragmento 61—91 de la beta—lipotropina. La alfa endorfina es el fragmento 61—76; la gamma—endorfina, el 61—77; y la delta—endorfina, el 61-89.

La beta—lipotropina tiene 91 aminoácidos. La estructura de este cuerpo (del camero) fue establecida por Li y sus colaboradores en 1965¹¹, y la de la beta—lipotropina humana, por Li y Quing en 1976¹².

La distribución de las endorfinas es distinta a la de las encefalinas¹³. Por ejemplo, la sustancia gelatinosa de Rolando de la médula espinal y el "*globus pallidus*", que son muy ricos en encefalinas, tienen muy pequeña cantidad de endorfinas.

En números redondos, la proporción de endorfinas en el cerebro es poco más o

menos una pequeña parte de la de encefalinas. El grupo de células más rico en endorfinas y beta—
tipotropina está situado en el hipotálamo basal. Como sabemos, la hipófisis es rica en
endorfinas y a ello se debe la actividad morfínomimética de los extractos hipofisarios, que
también mencionamos.

Usando métodos inmunológicos se ha podido ver que en la parte basal del hipotálamo de
la rata, en la vecindad del núcleo arciforme y del "tuber cinereum"
o "eminencia gris", existe un acúmulo de células que contienen endorfinas, cuyas
prolongaciones van hacia adelante, rodean la comisura anterior y después marchan
caudalmente hacia la región periacueductica, formando un arco de concavidad posterior en
los cortes sagitales. En cortes frontales, las fibras ascienden por los lados del tercer ventrículo,
para perderse en la superficie de los ventrículos laterales.

Esas células peptidérgicas del cerebro son distintas de las células de la hipófisis que
contienen endorfinas; se ha comprobado la existencia de endorfinas encefálicas hasta 10
meses después de hipofisectomía, sin que pueda ser, desde luego, de este origen. Tampoco
pueden ser de origen intestinal, puesto que las endorfinas no pasan la barrera
hematoencefálica.

¿Cómo se forman las endorfinas en el cerebro? Es un problema que todavía no está resuelto.
Parece natural que pudieran formarse por degradación enzimática de la beta—
tipotropina, como probablemente ocurre en la hipófisis, pero esto no se ha probado. Por otra parte,
tampoco es lógico que las encefalinas deriven de las endorfinas por degradación enzimática
en el cerebro, puesto que las células que contienen endorfinas son distintas de las que
contienen encefalinas. Todo esto lo hemos tratado ampliamente en nuestra monografía
sobre las endorfinas, ya concluida y pendiente de publicación.

La inyección intracerebral de endorfinas, en dosis de unos cuantos nanomoles (un **nanomol**
de beta—endorfina es igual a unos 3,3 microgramos), en ratas, produce **efectos** analgésicos; la
más activa en este sentido, es la beta—endorfina, la cual, no **sólo produce** dichos efectos,
sino además, un cuadro de rigidez muscular, con **conservación de** la postura, semejante a la
rigidez catatónica. Los trabajos de **Bloom, Segal, Ling y GuUlemin**, de 1976¹⁴ y los de **Jacquet** y
Marks del propio año¹⁵ **son clásicos** en este sentido; ambos grupos de investigadores han
obtenido **resultados semejantes**, aunque los interpretaron de distinto modo, como veremos
más **adelante**.

En el cuadro catatónico observado mediante la inyección de beta—endorfina, el animal
permanece rígido durante unas dos horas y media, con los ojos abiertos, sin pestañeo, con
pérdida del reflejo corneal. Además, tiene analgesia completa y (aumento de la
temperatura rectal. Este estado cesa después de ese tiempo y el animal adquiere rápidamente
su estado normal. También dicho estado cesa en cuestión de segundos si se inyecta por vía
intravenosa un miligramo de naloxona por kilogramo de peso del animal. En ese caso, éste
muestra algunos episodios de lo que se denomina "sacudidas de perro mojado". El estado
catatónico producido por la beta-endorfina no se obtiene con las otras endorfinas ni con la
morfina, aun en dosis mayores lo que demuestra que hay diferencias en la acción de esos
cuerpos.

Bloom, Segal, Ungewickell y GuSembler¹⁴ sugirieron que la producción de este cuadro catatónico indicaba que la beta-endorfina podría tener que ver con los cuadros semejantes que se ven en ciertos tipos de esquizofrenia. En cambio, *Jacques y Moria* interpretaron el hecho de distinto modo, pues pintaron que el carácter extrapiramidal del cuadro muscular se asemejaba a las sintomatías extrapiramidales que producen los neurolepticos y, por eso, se preguntaron si las endorfinas no actuarían como "neurolepticos endógenos". Posteriormente veremos que esta hipótesis coincide con nuestra actual interpretación, por supuesto, también hipotética, acerca de la acción de la haloperidol.

Es posible que las endorfinas actúen como neurotransmisores en las neuronas que las contienen, llamadas por eso, "peptidérgicas", pero es también posible que tengan el papel de neuromoduladores, es decir, que tengan efecto en otros transmisores, modificando su funcionamiento. Por ejemplo, Loh y sus colaboradores encontraron que al hacer actuar la betaendorfina sobre el tejido cerebral se producía una inhibición de la liberación de dopamina inducida por el potasio. Otros investigadores¹¹ publicaron que se produce una disminución de la fijación de encefalinas en los receptores opiáceos cuando se lesionan las neuronas dopaminérgicas por medio de la hidroxidopamina. En 1978 se informó que la estimulación producida por la morfina en el cerebro, podía contrarrestarse por la apomorfina^{**} que como sabemos, es un agonista de la dopamina en los receptores dopaminérgicos. No ocurre lo mismo con las encefalinas, pues se ha publicado^{*} que la metenkefalina aumenta el ritmo de síntesis y transformación de la dopamina, efectos que pueden bloquearse por la naloxona.

Verebey y sus colaboradores, en 1978^{**}, y *Voiarka* y colaboradora, en 1979^{*} plantearon la posibilidad de que el efecto de las endorfinas en la esquizofrenia podría ser debido a su influencia en la transmisión dopaminérgica, más que a una acción directa de ellas.

Es lógico preguntarse si existe una relación entre endorfinas y esquizofrenia o si no hay relación entre ellas. Si aceptáramos esta segunda posibilidad, la exposición que estamos haciendo esta noche estaría de más y no habría motivo para traer el tema a la Sociedad de Psiquiatría, ya que no tendría relación con la especialidad. Por tanto, partimos de la hipótesis de trabajo de que existe relación, aunque destacando, que hasta ahora es una hipótesis, que requiere confirmación plena.

Si existe relación, podemos considerar dos posibilidades distintas: la esquizofrenia depende de un cambio cuantitativo de las endorfinas o de un cambio cualitativo. En el primer caso, podría deberse a un exceso de endorfinas o a una deficiencia. En el segundo caso, se debería a la presencia de una endorfina anormal.

Analizaremos sucesivamente estas tres posibilidades, pero antes es preciso hacer una advertencia. Cuando hablamos de esquizofrenia no queremos decir que todas las formas de la enfermedad sean iguales ni todas tengan los mismos mecanismos, sino que nos referimos a que existen

determinadas formas que están en relación endorfinas; pero como no es posible que hagamos la aclaración cada vez que mencionamos la enfermedad, esta advertencia será válida para todos los casos.

La primera posibilidad que debemos analizar es que la enfermedad dependa de un exceso de endorfinas. Si fuera así, lo que viene enseguida a la mente es que los antagonistas de los opiáceos, que también lo son de las endorfinas, debían ser útiles para tratarla.

Con este planteamiento se han utilizado la naloxona y la naltrexona, pero los resultados han sido dudosos. Existen trabajos que han afirmado que la naloxona tiene cierta acción sobre las alucinaciones y delirios, y otros que no han comprobado dicha acción. Recientemente se ha hecho un análisis de los trabajos positivos y negativos, que figure en nuestra monografía sobre las endorfinas (R.L.) y que no podemos describir en detalle aquí, porque alargaría mucho la exposición. Baste decir que ese análisis tampoco permite sacar conclusiones. Probablemente hay casos en que la naloxona es efectiva, y otros en que no; y en este sentido, puede resultar aclaratorio un trabajo en 1978, de *Watson* y sus *colaboradores*⁷¹, quienes, entre mil esquizofrénicos encontraron 11 en quienes la naloxona produjo una disminución significativa de las alucinaciones durante un período de dos horas posteriores a su inyección. Esos 11 pacientes tenían alucinaciones auditivas casi continuas, dato que ya otro autor había señalado como importante para predecir que la naloxona iba a tener algún efecto.

Como se observa, 11 esquizofrénicos entre mil significa sólo el 1%, de modo que aunque es compatible con la hipótesis de que en esos casos habría un exceso de endorfinas, no puede deducirse que el trastorno exista más que en una proporción sumamente pequeña de los enfermos.

Ultimamente, en 1979, *Lehmann, Nair y Kline*²³, utilizando 10 miligramos de naloxona por vía endovenosa, en pacientes muy crónicos, obtuvieron disminución del estado de tensión; mientras que con un placebo, tres, entre cuatro enfermos, tuvieron aumento del estado de tensión, probablemente debido a la inyección y al hecho de estar siendo observados. En otra investigación, cinco entre seis enfermos, recibieron naloxona una vez y un placebo en otra, con técnica doble a la ciega, y encontraron disminución significativa de los trastornos del pensamiento y las situaciones. Para esta investigación, los autores afirman que seleccionaron los cinco enfermos de un grupo de 40, considerando tres condiciones: alucinaciones, trastornos del pensamiento y disforia. Es decir, el promedio de pacientes que consideraron las condiciones para tener cierta respuesta a la naloxona es del 12% este promedio es mayor del 1% señalado por *Watson*, de todos modos constituye una minoría de los enfermos.

En otra investigación, publicada en el mismo año 1979, *Kline y Lehmann*²⁴ utilizaron la beta—endorfina por vía endovenosa en dosis de varios miligramos en esquizofrénicos e informaron que a veces se observaba mejoría, pero no inmediata, sino entre uno y tres días después de la inyección.

Es evidente que en los pacientes en que la naloxona es efectiva, puede suponerse que existía un exceso de endorfinas, mientras que si el efecto favorable lo produce la administración de beta-endorfina, es lógico presumir que en ese caso, existía una deficiencia del neuropéptido.

En conclusión, los estudios hechos con naloxona no han demostrado que ésta sea efectiva más que en una minoría de los pacientes y, por tanto, ofrecen un apoyo muy limitado a la hipótesis que postula la existencia de un exceso de endorfinas en la enfermedad, aunque sí están a favor de que hay enfermos que pueden tener dicho exceso. También existe la posibilidad de que éste pueda existir en determinada fase del proceso y no estar presente en otra.

Hace unos tres años, en 1977, cuando *Wagemaker y Cade*²⁴ publicaron que la hemodiálisis produce una extraordinaria mejoría en los esquizofrénicos, y *Patmour*²⁶ informó que en el líquido de diálisis de esos enfermos había encontrado una endorfina, cuya proporción disminuía desde la primera diálisis hasta la última, este hallazgo fue un argumento a favor de la existencia de un exceso de endorfinas en la enfermedad, que al ser eliminado por la diálisis, producía la mejoría o curación. Además, según *Palmour*, se trataba de una endorfina anormal, una leu—en— dorfina, en lugar de la met—endorfina que normalmente se encuentra. De este modo, era también un argumento que apoyaba, no sólo la existencia de un trastorno cuantitativo de las endorfinas sino, además, la hipótesis de la presencia **de** un trastorno cualitativo.

Sin embargo, este punto de vista no puede sostentarse hoy. En primer término, *Guilemin* (citado por *Bloom*)²⁷ analizó el dializado de esquizofrénicos y no encontró ninguna endorfina, ni normal ni anormal. En segundo término, se ha comprobado el hecho de que las endorfinas periféricas no pasan la barrera hematoencefálica, y que las endorfinas del sistema nervioso central no tienen origen hipofisario, puesto que se encuentran exactamente igual después de 10 meses de hipofisectomía total en la rata. En consecuencia, las endorfinas centrales son independientes de las endorfinas hipofisarias y periféricas (intestinales), de modo que aunque se eliminaran por la diálisis las endorfinas que están en la circulación, ello no afectaría de modo directo a las endorfinas cerebrales.

Los conocimientos anteriores, por tanto, significan que los resultados favorables informados con la hemodiálisis no constituyen un apoyo para la hipótesis de que en la esquizofrenia haya un exceso de endorfinas o exista una endorfina anormal. Como tampoco las investigaciones con naloxona han probado esa hipótesis, podemos concluir que hasta este momento, dicha hipótesis no se ha confirmado. Por el contrario, ha sufrido reveses.

Nos queda, pues, por considerar la posibilidad de que en la esquizofrenia hubiera una deficiencia de endorfinas. ¿Qué argumentos pueden postularse en su favor?

El primero es de orden general. Habitualmente en las afecciones de carácter enzimático o por alteración de neurotransmisores predominar, los trastornos por defecto sobre los trastornos por exceso, aunque a primera vista, en algunos casos.

pueda parecer lo contrario. Recuérdese el ejemplo de la enfermedad de Parkinson; como los anticolinérgicos eran relativamente eficaces para controlar los trastornos, resultaba lógico pensar que la enfermedad se debía a un exceso de transmisión colinérgica. Sin embargo, eso no era cierto, lo cierto era que había una deficiencia progresiva de transmisión dopaminérgica, por atrofia o lesión de las neuronas dopaminérgicas del "**locus niger**" y que como existe un equilibrio entre transmisión dopaminérgica y transmisión colinérgica en las zonas afectadas del sistema extrapiramidal, la disminución de dopamina daba lugar a un predominio relativo, subrayando esta palabra, de acetilcolina. No es que la acetilcolina hubiera aumentado, sino que predominaba sobre la dopamina debido a la disminución de ésta.

Por eso tenían relativa eficacia los anticolinérgicos, pues al disminuir la transmisión colinérgica, creaban cierto equilibrio entre esta transmisión y la disminuida transmisión dopaminérgica. Eso mejoraba los síntomas, aunque no atacaba al mecanismo fundamental.

En el caso de la esquizofrenia, la posibilidad de la existencia de dos factores, no es un argumento nuevo, pues ya fue planteado por **Davis**²¹, quien postuló un factor primario, desconocido (decía **Davis** en 1974) y otro secundario, constituido por un exceso dopaminérgico, que era el que cedía a los neurolépticos. Por tanto, éstos tenían un efecto semejante al de los anticolinérgicos en la enfermedad de Parkinson. Pues bien, el factor primario desconocido de **Davis**, bien pudieran ser las endorfinas en cierto porcentaje de los pacientes, lo que provocaría, por su deficiencia, el aumento dopaminérgico. Otros autores han postulado como factor primario una alteración o deficiencia de prostaglandinas o de otros neurotransmisores o neuromoduladores no identificados todavía. Por ejemplo, **Horrobin**²⁹ (15) ha sostenido que una deficiencia de prostaglandinas de la llamada serie 1, puede tener que ver con la esquizofrenia; mantiene también que la formación de una endorfina anormal o el exceso de endorfinas, puede inhibir la producción de prostaglandinas de la mencionada serie 1, cosa que también pudiera ocurrir por la presencia de determinados elementos resultantes de la digestión de productos de trigo, a los que algunos autores han llamado "exorfinas". Agrega **Horrobin** que una deficiencia de vitaminas y minerales, especialmente de zinc, puede contribuir a la formación deficiente de prostaglandinas de la serie 1, ya que la serie 2 no parece tener que ver con la enfermedad. Según **Horrobin** los neurolépticos actúan sobre las prostaglandinas al producir un aumento de prolactina, la cual contribuye a estimular la formación de prostaglandinas de la serie 1. La penicilina, según ese autor, tendría el mismo efecto. Todo ello, por supuesto, no ha sido comprobado por otros autores.

El segundo argumento en favor de la existencia de una deficiencia de endorfinas en la esquizofrenia es un hecho experimental bien establecido: la beta-endorfina inhibe la liberación de dopamina *in vitro*, inducida por el potasio¹⁶.

15 Agradezco al doctor Ricardo González el haberme llamado la atención sobre este trabajo.

El tercer argumento es otro hecho probado: la beta-endorfina aumenta la prolactina *in vivo*²³. Como se sabe, el bloqueo dopaminérgico en hipotálamo es el responsable del aumento de prolactina que se observa en la administración de neurolepticos. Por tanto, puede suponerse que tiene mecanismo dopaminérgico (bloqueo) semejante, el incremento de prolactina producido por la inyección de beta-endorfina.

El cuarto argumento se deriva del segundo. Si las endorfinas disminuyen la transmisión dopaminérgica, la deficiencia de endorfinas debe aumentar dicha transmisión. Como sabemos, dicho aumento es precisamente el planteamiento fundamental de la hipótesis dopaminérgica, que se basa en el hecho comprobado de que los neurolepticos son bioqueadores dopaminérgicos y mejoran los síntomas de la enfermedad. Por tanto, una deficiencia de endorfinas puede explicar la razón del aumento de transmisión dopaminérgica (absoluta o relativa) planteado en la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.

Un quinto argumento es clínico. **Wikler y Rasor**³⁰ encontraron que algunos adictos y ex adictos a los opiáceos habían comenzado su uso como automedicación para sus trastornos psiquiátricos. El interrogatorio de esos enfermos evidenció cuatro efectos fundamentales de esas drogas en ellos: 1) Acción tranquilizante y ansiolítica. 2) Reducción de los impulsos agresivos. 3) Disminución de las ideas de persecución y de perjuicio, además de producirse mejoría de otros elementos paranoides. 4) Acción antidepresiva, en el sentido de cambio del estado de ánimo, disminuyendo o desapareciendo las tendencias suicidas.

Es obvio que la producción de estos efectos por los opiáceos en esos enfermos está en favor de la existencia de una deficiencia de endorfinas en ellos. Veremos más adelante que precisamente hemos visto producirse efectos muy semejantes con nuestro tratamiento de heparina, y por eso hemos planteado, en forma hipotética, que su acción puede ser la elevación de las endorfinas encefálicas, por medio de la lipasa lipoproteínica que la heparina libera.

Por último, el sexto argumento en favor de la hipótesis de una deficiencia de endorfinas se encuentra en los trabajos de **Van Ree** y sus **colaboradores**, quienes han informado que la des—tirosina—gamma—endorfina (fragmento 62—77 de la molécula de beta— lipotropina) tuvo acción beneficiosa de moderada a importante en las manifestaciones sintomáticas de 8, entre 13 esquizofrénicos crónicos; es decir, en más del 50%, y la mejoría se mantuvo durante varias semanas después de terminar el tratamiento en 7 de los 8 enfermos beneficiados. Este estudio fue doble a la ciega y con control del efecto placebo.

Esa duración del efecto obtenido es otro dato que hemos visto en el tratamiento con heparina. Muy recientemente dispusimos el aplazamiento de las inyecciones a dos meses o más en 5 esquizofrénicos crónicos del hospital psiquiátrico "27 de Noviembre", quienes habían mejorado y llevaban más de un año con tratamiento heparínico. Dicho aplazamiento lo habíamos planteado en nuestro trabajo de noviembre 22 del pasado año, presentado en el Hospital Psiquiátrico de la Habana y pendiente de publicación.

Pues bien, en este momento, dos meses después de iniciada la suspensión de las inyecciones, habíamos tenido tres recaídas: un enfermo recayó a las tres semanas; otro a las cinco semanas; y el tercero, precisamente a los dos meses, mientras los dos restantes mantienen todavía la mejoría. Los que recayeron, por supuesto, fueron tratados de inmediato y ya se han recuperado los dos primeros, y el tercero está en proceso de recuperación en el momento de escribir estas líneas.

Además de los seis argumentos que hemos citado en favor de la hipótesis de una posible deficiencia de endorfinas en una gran proporción de enfermos esquizofrénicos, consideramos nuestros resultados con el tratamiento de heparina, como un argumento más en apoyo de la mencionada hipótesis. En efecto, esos resultados son muy semejantes a las observaciones de **Wikler y Rasor**³⁰ mencionados antes, y se producen con dosis pequeñas de heparina que no afectan a la coagulación, pero que liberan lipasa lipoproteínica, capaz de actuar sobre los triglicéridos y otros elementos lipídicos, como se conoce hace muchos años, y hemos comprobado en esquizofrénicos en un trabajo en colaboración con el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, cuyos resultados se informarán cuando concluya.

La lipasa lipoproteínica, por su carácter lipolítico, puede pasar la barrera hematoencefálica y actuar en forma parecida a la beta—lipotropina, que precisamente se llama así por su carácter lipotrópico y lipolítico. Aunque no sepamos la forma en que esto se realiza, suponemos hipotéticamente que la lipasa lipoproteínica favorece la liberación de endorfinas en el SNC, porque el resultado del tratamiento es una mejoría de aquellos síntomas que se presume, dependen de un predominio dopaminérgico, y sabemos que las endorfinas modulan la transmisión de este tipo, disminuyendo la liberación de dopamina y quizás actualizando también en el receptor.

Hay un hecho clínico en apoyo de esta interpretación. Alrededor del 10% de los enfermos tratados largo tiempo con heparina han presentado un cuadro caracterizado por aumento de actividad y euforia. Queremos hacer énfasis en esa palabra, euforia, porque a primera vista podría pensarse que se trataba de una recaída de la enfermedad, pero ya fue correctamente observado por el doctor **López Valdés** desde la primera vez que se presentó, que se trataba de algo distinto, puesto que el enfermo no muestra disforia, sino verdadera euforia. Todos sabemos que ésta no se observa en la evolución tardía de los esquizofrénicos, aunque es oportuno esclarecer que no nos referimos a la alegría insulsa del hebefrénico o del simple, ni a algunas formas de comienzo de los discutidos casos esquizoafectivos. Nos referimos a una euforia real, que los enfermos no habían tenido nunca antes y que sorprende a los propios familiares.

Nuestra interpretación ha sido que la disminución de la transmisión dopaminérgica producida por el aumento de endorfinas por cualquier otro medio que la heparina ponga en acción, es posible que produzca en ciertos casos un desequilibrio dopaminérgico—noradrenérgico, con predominio relativo de noradrenalina, que sería el motivo del cuadro hipomaniaco observado.

Si es cierto, el tratamiento con carbonato de litio debe ser efectivo, porque se sabe que dicho tratamiento no afecta a la transmisión dopaminérgica, sino especialmente a la noradrenérgica, cuando ésta se eleva por encima de su nivel normal. La práctica confirma esta interpretación y el empleo del carbonato de litio en las dosis habituales produce la disminución primero, y la desaparición después, del trastorno. La única dificultad estriba en que al sentirse los enfermos "muy bien", rehúsan frecuentemente tomar la medicación, y dejan también de ponerse la heparina, lo que da lugar a una recaída del cuadro esquizofrénico en un tiempo que ya dijimos, es variable, pero en general, menor de dos meses.

Si se busca en la historia de los pacientes y se interroga a los familiares, no se encuentra un cuadro anterior semejante, ya que los neurolépticos no pueden producirlo, porque se sabe que, además de ser bloqueadores dopaminérgicos, tienen ciertas propiedades adrenolíticas, por lo que tienden a producir depresión, pero no hipomanía.

Haciendo una contraprueba, administramos heparina a dos pacientes bien documentados de psicosis maníaco-depresiva. Con litio y, como era de esperar, no se pudo impedir el comienzo de hipomanía al disminuirse la dosis de litio por debajo del nivel terapéutico. Ello confirmó nuestra suposición de que la heparina no influye en la transmisión noradrenérgica, sino en la dopaminérgica.

Naturalmente, en los pacientes muy crónicos y deteriorados, se produce una acción sinérgica de heparina y neuroléptico, lo que permite la disminución de éste o su completa suspensión. Es evidente que en esos casos no puede esperarse un restablecimiento completo, al nivel premórbido, aunque a veces hay mejorías notables. Los cambios de los neurotransmisores mantenidos durante años es lógico que vayan produciendo alteraciones de los receptores, posiblemente irreversibles; una prueba de esto está en las disquinesias tardías que se observan en los tratamientos con neurolépticos, como consecuencia del bloqueo mantenido de los receptores dopaminérgicos en el sistema extrapiramidal. Se ha planteado hipotéticamente que esto también puede ocurrir en el sistema límbico, sumándose esta alteración a la psicosis original.

Adquiere, por tanto, gran importancia investigar la acción de la heparina en los pacientes cuyos casos son de comienzo y en los de menor tiempo de evolución que los estudiados hasta ahora. En dichos pacientes, nuestra experiencia es corta, pero con resultados impresionantes. Es preciso plantearse si al restablecer, hipotéticamente, el equilibrio de los neurotransmisores implicados, puede evitarse la marcha a la cronicidad del trastorno, y el consiguiente deterioro, por lo menos en un porcentaje de los enfermos.

En el Hospital Psiquiátrico de la Habana, cumpliendo órdenes de la Dirección del hospital, se ha comenzado hace pocos días un estudio de este tipo. Resulta superfluo destacar la importancia que tendría la comprobación de que el tratamiento con heparina, impuesto desde el principio de la enfermedad, sea capaz de disminuir el porcentaje de pacientes que marchan a un deterioro irreversible.

Para terminar, queremos pedir disculpas a los que no hayan podido interesarse en el tema, debido a las deficiencias de nuestra exposición y, además, expresar nuestro agradecimiento a los que, a pesar de ellas, han logrado hacer el esfuerzo de mantener la atención.

El conocimiento completo de las endorfinas pertenece al futuro, pero el futuro no puede tener sorpresas para el que sabe prepararse en el presente.

A todos, muchas gracias.

SUMMARY

Larragoiti, R.J.; J. López Valdés. Morphinomimetic neuroptids rol at schizophrenia pathogeny. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Overall bases for neurotransmitter release, reception and inactivation are established. Location of opium receptors and morphinomimetic neuropeptids that are fixed to them is studied. It is established that cerebral endorphins are independent from peripheral and hypophyseal endorphins. Three hypothetic interpretations on the relationship between endorphines and schizophrenia are analyzed: 1) disease must be on account to endorphins excess; 2) to abnormal endorphins; 3) to endorphins deficiency, being the later the one that appears to present higher reasons in its account, completed by the beta-endorphin slow action on dopaminergic transmission. Results obtained by authors with heparinic treatment are interpreted as another arguement supporting the third hypothesis.

RESUME

Larragoiti, R.J.; J. López Valdés. *Rôle des neuropeptides morphino-mimétiques dans la pathogenèse de la schizophrénie*. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Les auteurs établissent les bases générales de la libération, réception et inactivation des neurotransmetteurs. Ils étudient le siège des récepteurs opiacés et des neuropeptides morphino—mimétiques qui se fixent à ces récepteurs. Ils établissent que les endorphines cérébrales sont indépendantes des endorphines hypophysaires et périphériques. On analyse trois interprétations hypothétiques à propos du rapport entre les endorphines et la schizophrénie: 1) la maladie est due à un excès d'endorphines; 2) à des endorphines anormales; 3) à des déficiences d'endorphines, étant cette dernière celle qui semble avoir plus de raisons à sa faveur, complétée par l'action d'arrêt de la bêta—endorphine sur la transmission dopaminergique. Les résultats obtenus par les auteurs avec le traitement héparinique se traduisent comme un élément de plus qui soutient la troisième hypothèse.

PE3DÆE

P*X.; X. üonec Bbjmoc. Pdjib M0p\$aH0MKMeTH'iec- iCaX HaftponenTiaoB b naToremz mH30\$peHM. Rev cub Med (supl.) 21: 2, 1982.

YTaHaMuarTM ocHOBrae C&3U ocBoCo*z9iaa, zcxt*ipxji i «MJt- TiBisanu
HciporpeHcvnsociDOB. r^v^iaeTc* JicK&xasaEM HcptiTi - «ecwcr npiSuEEItoB b
vc:rjDWO<e?i'iecmj HeÉpcúe^TisoB. 7*pen-
JKIBITCJ! Hfl m. EtíJIC 7CT8HCBJiefTC, 7T0 MCSrOBWe aPOPtMH ta- JBUJTCH He38BIC»?HÍB CT
Ü6 Zii*. ?J!^8CRüa í rzt0«i*3a JKHX anop- HCB. IIDOBXHTCH 8HELIB3 rH"OTB3HHJ
rojixobaEaJ O CB*31 3upu - HOBi Biscytpcinu!, l) sa'cjesaHie Bb"?i38eTCJ!
aKcneccon aaccpío 2; aHomajriHMa sraopiiERñME; çi BezocTaToraocTix
»Bzcptvi, cj* 9TOM »KrpfiIH EMoeT Ooiune npBTBE b CBOD ncJiMy, aoco*HeRkyi: -
Toárosle* jt9/rrejn,H0CTiE íara-BFZotzzxa Re nepeM'iy 2ona.«ü»£ mCecKTE. Jâe?vjtiTaTH, no^?
0HHHe asrop-oii c no*oa»E xwh2x r« naphHOM TOJDCyrrcH kak apryesT, frsjimzaf.&i eme
omo* ncije?*- kolrpetiet rauoTasu.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes, J.T. Isolation of an endogenous compound from the brain with the pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res* 88 : 295- 298 1975.
2. Terenius, L.; A. Wahlstrom. Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and in cerebrospinal fluid. *Acta Pharmacol Toxicol (Kbh) Supplement* 1: 55, 1974.
3. Hughes, J.T. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 25P 577-579, 1975.
4. *Larragoiti, R.J.; J. López Valdés.* Un nuevo tratamiento de la esquizofrenia. *Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana* XtX (4): 709-725, 1978.
5. Li, C.H. Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands. *Nature*: 201: 924, 1964.
6. Cox, B.M. et al. A peptide—like substance from pituitary tract that acts like morphine: purification and properties. *Life Sci* 16: 1777—1782, 1975.
7. Bradbury, A.F. et al. C—fragment of lipotropin has a high affinity for brain opiate receptors. *Nature* 260: 793—795, 1976.
8. Li, C.H.; D. Chung. Isolation and structure of an untrikontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 73: 1145-1148, 1976.
9. Ling, N. et al. Isolation, primary structure and synthesis of alpha—endorphin and gamma—endorphin, two peptides of hypothalamic—hypophyseal origin with morphinomimetic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 73: 3942—3946, 1976.
10. Goldstein, A. Opioid peptides endorphins in pituitary and brain. *Scianca* 193: 1081-1086, 1976

11. *Li, C.L. et al.* Isolation and amino-acid sequence of beta-LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 208: 1003-1004, 1966.
12. *Li, C.H.; D. Chung.* Primary structure of human beta-lipotropin. *Nature* 260: 623-624, 1976.
13. **Bloom, F. et al.** Neurons containing beta-endorphin in rat brain exist separately from those containing enkephalin: Immunocytochemical studies. *Prac Natl Acad Sci USA* 75: 1501-1505, 1978.
14. *Bloom, F. et al.* Endorphins: Profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 104 : 630-632, 1976.
15. *Jacquet, Y.F.; N. Marks.* The C-fragment of beta-lipotropin: an endogenous neuroleptic or antipsychotogen. *Science* 194: 632-635, 1976.
16. *Loh, H.H. et al.* Beta-endorphin in vitro inhibition of striatal dopamine release. *Nature* 264: 567-568, 1976.
17. *PoOard, H. et al.* Enkephalin receptors on dopaminergic neurons in rat striatum. *Nature* 268: 745-747, 1977.
18. *Strombom, U.; Tjff. Sveruson.* Antagonism of morphine induced central stimulation in mice by small doses of catecholamine-receptor agonists. *Neural Transm* 42: 169-179, 1978.
19. *Blaggio, G. et al.* Stimulation of dopamine synthesis in caudate nucleus by intrastriatal enkephalins and antagonism by naloxone. *Science* 200: 552-554. 107a
20. *Verebey, K. et al.* Endorphins in psychiatry: an overview and a hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 36: 877-888, 1978.
21. *Volvka, J. et al.* Endorphins, dopamine and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 5: 227-239, 1979.
22. *Wgton, S.I. et al.* Effects of naloxone on schizophrenia: reduction in hallucinations in a subpopulation of subjects. *Science* 201, 73-76, 1978.
23. *Lehmmn, H.E. et al.* Beta-endorphin and naloxone in psychiatric patients: clinical and biological effects. *Am J Psychiatry* 136 (6): 762-766, 1979.
24. *Kline, N.S.; H.E. Lehmann.* Beta-endorphin therapy in psychiatric patients. In: "Endorphins in Mental Health Research", Ed. by Usdin, E. et al. McMillan, London, 1970.
25. *Wwgmdter, H.; R. Cade.* The use of hemodialysis in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 134 (6): 664-606, 1977.
26. *Ptkncmr, R.I.* Characterization of a peptide from the serum of psychiatric

- patients. In: "Endorphins in Mental Health Research, Ed. by Uedin, E. et al. McMillan, London, 1979.
27. Bloom, F.E. Endorphins in mental illnesses. In: "Cell Receptor Disorders", Ed by Melnechuk, T. Western Behavioral Sciences Institute. La Jolla, California, 1978.
 28. Davis, J.M. A two-factor theory of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 11: 25-29, 1974.
 29. Horrobin, D.R. Prostaglandin deficiency and endorphin excess in Schizophrenia: the case for treatment with penicillin, zinc and evening primrose oil. *J Orthomolecular Psychiatry* 8 (1): 13-19, 1979.
 30. Wikler, A.; R.W. Risor. Psychiatric aspect of drug addiction. *Am J Med* 14: 566-570, 1953.

Recibido: 24 de marzo, 1980.

Aprobado: 10 de marzo, 1981

Dr. Rafael J. Larragoiti
Calle 22 No. 273, Vedado
Ciudad de La Habana.