II. PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS Y ESQUIZOFRENIA

Dr. Pascual Angel Gargiulo, Médico Psiquiatra. Becario del Laboratorio de Investigaciones Cerebrales (CONICET). Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Dra. Adriana Inés Landa de Gargiulo, Laboratorio de Bioquímica. Hospital Militar, Mendoza, Argentina.

Dr. Angel Lucio Gargiulo, Servicio de Psiquiatría, Hospital Teodoro J. Schestakow, San Rafael, Mendoza, Argentina.

Conjugándose tantos y tan distintos temas, y siendo la bibliografía de éstos tan vasta, no se pretende agotar, ni ucho menos, los planteos atinentes. Simplemente se quieren destacar algunos datos de interés aparecidos recientemente en la literatura.

Crow[76] ha señalado que algunos síntomas de esquizofrenia, en particular los negativos (aplastamiento afectivo, pérdida de la voluntad y pobreza de expresión) no responden bien a la medicación neuroléptica. Estos síntomas están muchas veces asociados a deterioro intelectual y cambios estructurales en el cerebro,[44, 76, 78, 98, 53, 140, 141, 158, 159, 269, 280, 305] y pueden también estar asociadas otras alteraciones neurológicas.[76]

Estos hallazgos han suscitado la hipótesis de que existirían dos dimensiones de la patología en la esquizofrenia:

Síndrome tipo I: Estaría asociado a cambios en la transmisión dopaminérgica (DA) y sería responsable de los síntomas positivos:

- Ilusiones
- Alucinaciones
- Trastornos del pensamiento.

Síndrome tipoII: Que puede ser debido a degeneración neuronal y estaría reflejado en los síntomas negativos.

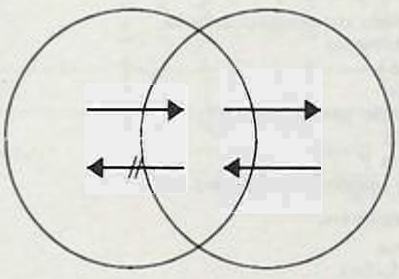
De este modo, la presencia de un síndrome tipo I permite predecir una buena respuesta a los fármacos neurolépticos; el síndrome tipo II, por el contrario, permitiría predecir un pobre éxito a largo plazo. Es de esperar, sin embargo, que no sólo la transmisión DA esté afectada en el primero de los síndromes.

En este trabajo se discutirán los aportes bibliográficos referentes al síndrome tipo I, para luego mencionar algunos planteos que pretenden integrar el contacto del esquizofrénico con el mundo y el proceso psicótico a través de las relaciones entre estrés, neurolépticos y neurotransmisores.

TABLA I

Los dos síndromes en la esquizofrenia. Tomado de Crow[73]

	Síndrome tipo I	Síndrome tipo II
Síntomas	Positivos (ilusiones, alucinaciones, desórdenes del pensamiento)	Negativos (aplastamiento afectivo, pobreza de expresión, pérdida de la voluntad)
Tipo de enfermedad en la cual es visto más comúnmente	Esquizofrenia aguda	Esquizofrenia crónica
Respuesta a los neurolépticos	Buena	Pobre
Presencia de empeoramiento intelectual	Ausente	Algunas veces presente
Efectos	Reversibles	Irreversibles (?)
Proceso patológico	Disturbios en la transmisión dopaminérgica (¿incremento en los receptores dopamínicos?)	Pérdida de células que conduce a cambios estructurales en el cerebro



Esquizofrenia paranoide

Esquizofrenia "de buen pronóstico"

Psicosis esquizofreniforme

Esquizofrenia reactiva

Esquizofrenia hebefrénica

Esquizofrenia simple

Estado defectual

Figura 1. Los dos síndromes en la esquizofrenia (tomado de Crow[73]) y su relación con categorías diagnósticas recientes.

BREVISIMA SINOPSIS SOBRE PEPTIDOS OPIOIDES ENDOGENOS Y SUS RECEPTORES

Ligandos endógenos

Siendo bastante extensa la bibliografía sobre el tema, en este escrito nos limitaremos a reseñar lo esencial y, fundamentalmente, lo más actualizado.[41, 59, 103, 150, 180, 247, 252, 261, 295, 300, 334, 324, 338] Con este criterio,[103, 180] comenzaremos diciendo que dentro de los neuropéptidos (ver tabla II) cabe destacar[46] a los péptidos opioides endógenos, que pueden ser divididos en *tres familias*:[103]

- Endorfinas
- Encefalinas
- Dinorfinas y neoencefalinas.

TABLA II

Clasificación de neuropéptidos del Sistema Nervioso Central. Tomado de Iversen (en 46)

Neuropéptidos identificados en las neuronas y terminaciones nerviosas del sistema nervioso central de los mamíferos

Péptidos hipofisarios
- Corticotropina (ACTH)
- Hormona del crecimiento (GH)
- Lipotropina
- Hormona α-estimulante de los melanocitos (α-MSH)
- Oxitocina
- Vasopresina

Hormonas circulantes
- Angiotensina
- Calcitonina
- Glucagón
- Insulina

Hormonas digestivas
- Polipéptido pancreático avícola
- Colecistocinina
- Gastrina
- Motilina
- Polipéptido pancreático (PP)
- Secretina
- Sustancia P
- Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

Péptidos opiáceos
- Dinorfina
- Betaendorfina
- Metencefalina
- Leuencefalina
- Ciotorfina

Hormonas liberadoras hipotalámicas
- Hormona liberadora de la hormona luteínica (LHRH)
- Somatostatina
- Hormona liberadora de la tirotropina (TRH)

Otros péptidos
- Bombesina
- Bradicinina
- Carnosina
- Neuropéptido Y
- Neurotensina
- Proctolin

[Cortesía de F. Estiváriz[103] y con autorización de la revista *Cerebrum*.]

TABLA III

***Sinopsis:* Precursores proteicos de los péptidos opioides y sus derivados**

[Inspirado en Estiváriz[103]]

Precursor	Derivados
1) *Proopiomelanocortina*	a) Endorfinas. b) Otros péptidos no opioides (ACTH, melanotrofinas y otros).
2) *Proencefalina "A"*	a) 6 Copias de Met-encefalina. b) 1 Copia de Leu-encefalina. c) Otros péptidos opioides más largos que contienen en su secuencia la de Met-encefalina o Leu-encefalina (péptido E, péptido F, Met-Enc-Leu-Fen-Arg, etc.).
3) *Proencefalina "B"*	a) 3 Copias de Leu-encefalina. b) 3 Péptidos más largos que contienen Leu-encefalina: 1) Neo-endorfina 2) Dinorfina 3) Leu-morfina

Esta clasificación se basa en el origen común de los diferentes péptidos que conforman cada familia, lo cual, a su vez, se acompaña de un cierto paralelismo en cuanto a su localización, a su afinidad por los diferentes receptores opioides y a los efectos fisiológicos en que se los ha involucrado.[103]

El *origen común* de los péptidos que integran cada familia se refiere a que éstos derivan de proteínas precursoras:

Proopiomelanocortina

Origina:
- Endorfinas
- Otros péptidos no opioides:
  - ACTH
  - MSH
  - Otros

Proencefalina "A"

Da lugar a:
- 6 copias de Met-encefalina
- 1 copia de Leu-encefalina
- Otros péptidos opioides más largos que contienen en su secuencia la de encefalinas:
  - Péptido E
  - Péptido F
  - Met-Enc-Leu-Fen-Arg

Proencefalina "B"

También llamada *"Pro-Dinorfina"*. Posee:
- 3 copias de Leu-encefalina
- Dinorfinas, Neoendorfinas, Leumorfina } Péptidos más largos que contienen Leu-encefalina

Las *endorfinas propiamente dichas* serían cuatro, cuyas secuencias corresponderían a la ubicación de los aminoácidos de éstas en un gran polipéptido, la beta-lipotropina, situación revelada por H. R. Morris,

de Cambridge, quien señaló en 1975 la correspondencia de los 31 aminoácidos de la beta-endorfina con una parte de la secuencia de aquélla.

Endorfina	Nº de aminoácidos	Secuencia en Beta-LPH
Alfa-endorfina	16	61-76
Beta-endorfina	31	61-91
Gamma-endorfina	17	61-77
Delta-endorfina	27	61-87

A su vez, en 1977, los investigadores norteamericanos Mains y Eipper, de la Universidad de Denver (Colorado), y Ling, del Salk Institute (California), demostraron que la beta-lipotropina estaba contenida en una molécula aún mucho mayor, que fue bautizada con el nombre de Pro-Opio-Melano-Cortina.[314]

Las *encefalinas* son dos penta-péptidos:

- Leu-encefalina y
- Met-encefalina

Encefalina	Estructura
Leu-encefalina	Tir-Gli-Gli-Fen-Leu
Met-encefalina	Tir-Gli-Gli-Fen-Met

La secuencia de aminoácidos de los tres precursores se dilucidó por técnicas de ingeniería genética, la que incluso permitió predecir la existencia de otros péptidos opioides que posteriormente se aislaron.[103]

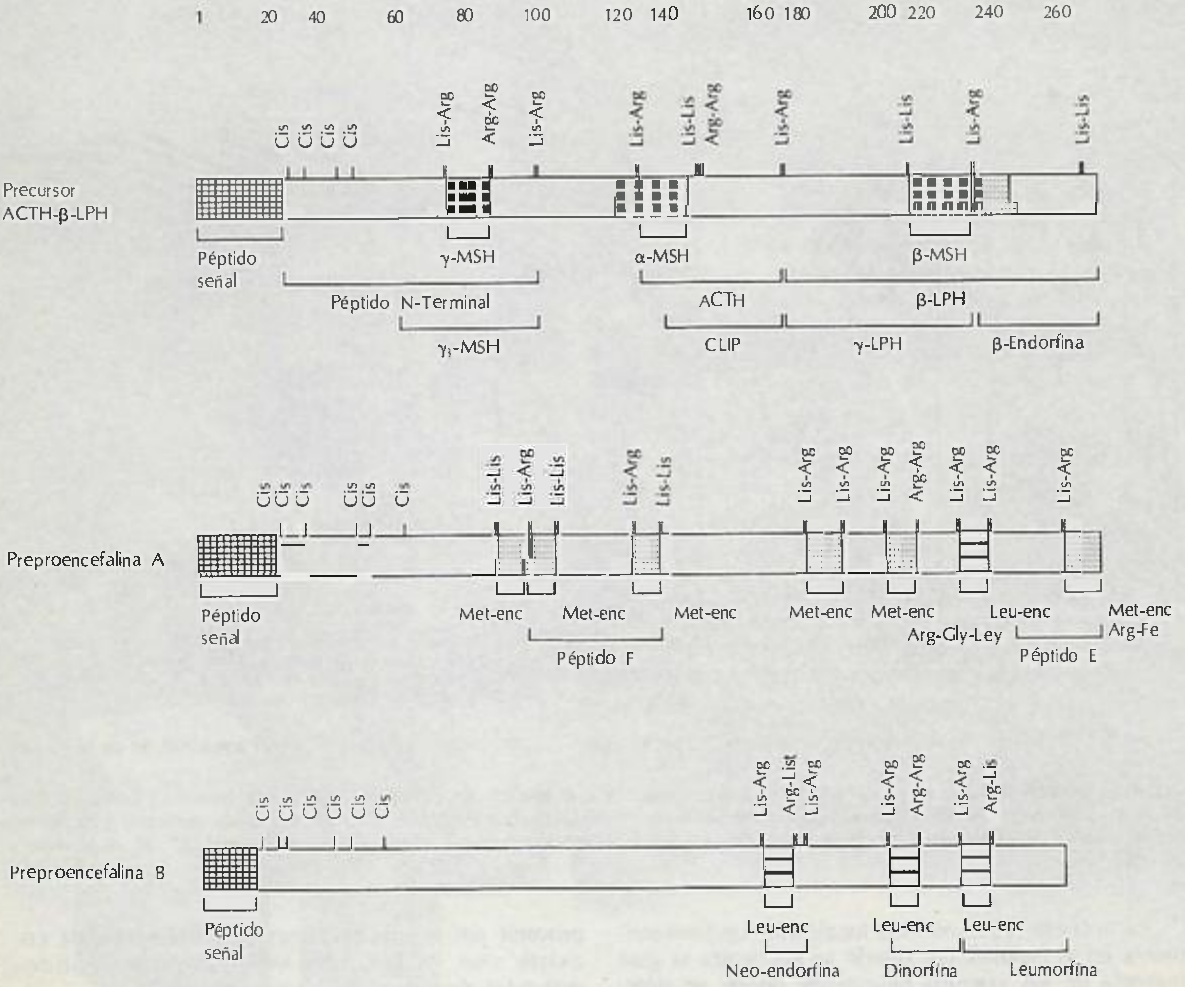


Figura 2. Precursores proteicos de los péptidos opioides endógenos. [Cortesía de F. Estiváriz[103] y con autorización de la revista *Cerebrum*.]

Representación esquemática de los tres precursores proteicos de los péptidos opioides. Las regiones rayadas indican las secuencias que le confieren actividad biológica a los péptidos que las contienen, que se marcan debajo con líneas horizontales.

Los tres precursores tienen características en común: poseen tamaños similares (pesos moleculares de alrededor de 30.000 Dalton); poseen una región al comienzo llamada péptido-señal, que determinan el destino de la molécula: ser secretada o ser transportada a considerables distancias del sitio de síntesis (a lo largo del axón de una neurona hasta el terminal nervioso); todos poseen puentes disulfuro al comienzo de la molécula y llevan en su secuencia varias copias de los sectores biológicamente activos.[103]

Los diferentes péptidos se generan por cortes en sitios determinados de los precursores que son realizados por enzimas proteolíticas que reconocen aminoácidos dibásicos apareados.[103]

La similitud de la secuencia en los tres precursores sugiere un gen ancestral común que, por multiplicación génica y sucesivas mutaciones a lo largo del tronco filogenético, originó los distintos precursores que se encuentran actualmente en las diversas especies.[103]

Hay una degradación selectiva de los precursores antes de ser liberados, lo que impiden que sean almacenados en el mismo gránulo de secreción o vesícula sináptica y liberados conjuntamente cuando éstos se vacían al exterior de las células (a la sangre o al espacio intersináptico).[103]

Por otro lado, parece ser que cada clase o tipo celular productor de opioides sintetiza sólo un tipo de molécula precursora y, por ende, originará opioides pertenecientes a una sola de las familias descritas.[103] Ello tiene consecuencias importantes en cuanto a la localización de una única familia de opioides en un grupo neuronal o glándula endocrina determinados, con la consiguiente especialización funcional de acuerdo con los efectos preponderantes que se suelen describir para cada familia de opioides.[103]

DISTRIBUCION DE LOS PEPTIDOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La localización de los péptidos opioides en el sistema nervioso central ha sido posible tras trabajosos estudios, habiendo sido difícil la determinación del trayecto preciso de los tractos nerviosos.

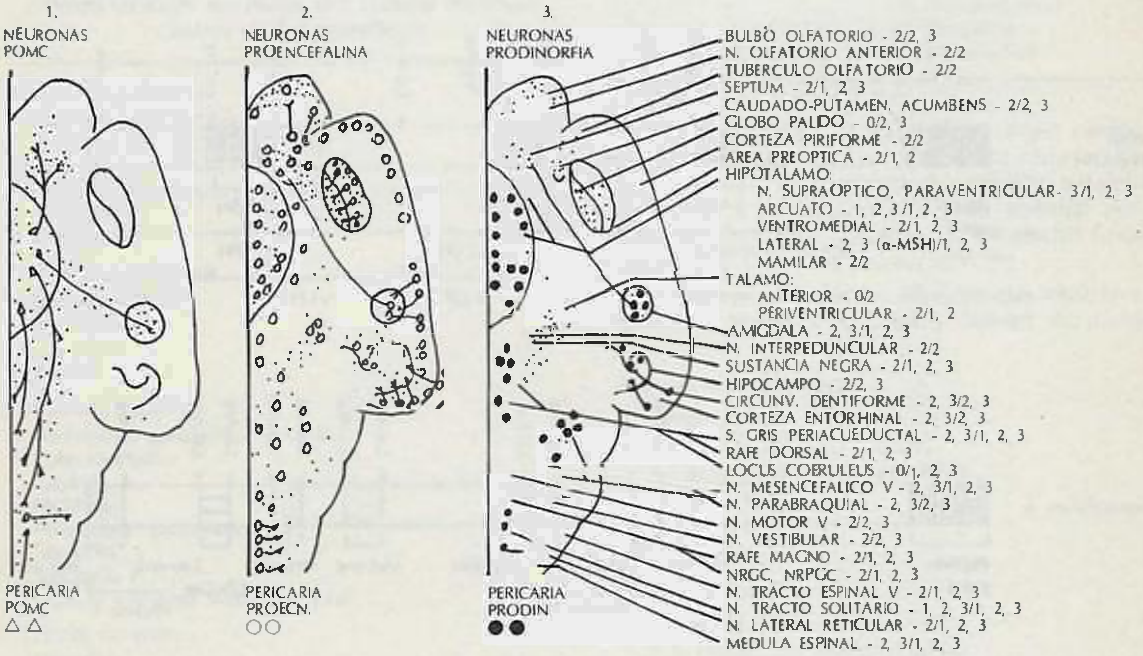


Figura 3. Distribución de pericarion y fibras de neuronas opioides. [Cortesía de F. Estiváriz[103] y con autorización de la revista *Cerebrum*.]
Corte horizontal (medial) de encéfalo de rata mostrando la distribución de pericaria y fibras de neuronas opioides. Los números a la derecha de la denominación de cada área encefálica corresponden a la presencia de pericaria (izquierda) y terminales (derecha) conteniendo péptidos de la familia de proopiomelanocortina (1); proencefalina "A" (2), o prodinorfina (3).

La *beta-endorfina* ha sido localizada fundamentalmente en el *hipotálamo*, donde se encuentra la gran mayoría de los cuerpos neuronales donde se sintetiza en el sistema nervioso. También hay concentraciones importantes en el *núcleo del tracto solitario*, en el bulbo raquídeo. Los nervios originados en el hipotálamo se distribuyen en diferentes regiones del cerebro y médula espinal, pero son abundantes en tálamo, amígdala, septum, *substantia nigra* y sustancia gris periacueductal y núcleo del tracto solitario. Por provenir del mismo precursor, la beta-endorfina coexiste con ACTH, alfa-MSH y otros péptidos derivados de proopiomelanocortina.[103]

Los péptidos de la familia de la proencefalina "A" y los de la familia de la prodinorfina son más ubicuos en cuerpos neuronales y fibras en todo el sistema nervioso central e incluye mayormente tractos de trayectoria corta (locales), aunque existen algunos largos (amígdala-septum).[103]

En lo respectivo a los péptidos derivados de la *proencefalina "A"* son de particular interés los que se encuentran en el *sistema límbico*, incluyendo la corteza límbica. En el *globus pallidus* y *núcleo caudado-putamen* se encuentra la mayor concentración de terminales y cuerpos neuronales encefalinérgicos de todo el sistema nervioso central. Es también importante, desde el punto de vista funcional, la ubicación de encefalinas en el *tronco encefálico* y el *asta posterior* de la *médula espinal* (en las capas más externas). También se la localiza en el *asta lateral* de la médula espinal, que provee inervación encefalinérgica a los ganglios simpáticos.[103]

En cuanto a los péptidos derivados de *proencefalina "B"* o *prodinorfina*, los cuerpos neuronales y tractos más importantes se encuentran en el *hipotálamo*, donde se han asociado dinorfinas con el tracto vasopresinérgico supraóptico-hipofisario. También son importantes las localizaciones en *amígdala, globus pallidus, septum, núcleos protuberanciales, bulbares y medulares*. En la médula se encuentran dinorfinas en una zona muy restringida de la región posterior, en la lámina marginal del asta posterior de la médula y su equivalente en el bulbo, el núcleo del trigémino.[103]

LOCALIZACIONES DE PEPTIDOS OPIOIDES FUERA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En lo concerniente a las mismas es importante la presencia de beta-endorfina en la hipófisis, fundamentalmente en la *pars* intermedia.[103] En la *pars distalis*, la beta-endorfina, aunque en pequeñas proporciones, coexiste con ACTH en las células corticotropas.[103] En cuanto a encefalinas, se las encuentra en ganglios autónomos en el intestino y en las células cromafines de la médula adrenal.[103] Las dinorfinas se encuentran en estructuras nerviosas en el intestino y neurohipófisis.[103]

RELACION ENTRE RECEPTORES OPIOIDES Y SUS LIGANDOS ENDOGENOS

Los receptores opioides presentan una distribución acorde con la presencia de terminales opioides. La relación microanatómica de determinado tipo de receptor con los ligandos por los que presentan mayor afinidad, no es tan evidente, aunque puede decirse que existe una buena correlación entre terminales con endorfina y receptores mu (épsilon) y en menor medida con delta, en hipotálamo y sustancia gris periacueductal.[103]

También existe correlación entre receptores delta y terminales encefalinérgicos en el sistema límbico, tronco encefálico y el asta posterior de la médula, aunque en esta última también se encuentran receptores *mu*. Similar situación puede describirse para la localización de receptores kappa y terminales conteniendo dinorfina y neoendorfina.[103]

TABLA IV

Comparación de potencias de los péptidos opioides endógenos

Potencias relativas de ligandos opioides

Ligando	Afinidad relativa de receptor Mu	Delta	Kappa
Ligandos mu			
(D-Ala^2, MeFe^4, Gli-ol^5) Encefalina	1	<0,01	<0,01
Morfina	1	0,02	<0,01
Ligandos delta			
Leu^5-encefalina	0,06	1	<0,01
Met^5-encefalina	0,1	1	<0,01
(D-Ala^2, D-Leu^5) encefalina	0,1	1	<0,01
Ligandos mu y delta			
β-endorfina	1	0,9	0,02
Ligandos kappa			
Dinorfina$^{1-8}$	0,35	0,27	1
Dinorfina$^{1-9}$	0,07	0,06	1
Dinorfina$^{1-17}$	0,15	0,05	1

Se toma como 1 la potencia del ligando para con el receptor por el cual presenta mayor afinidad.

[Cortesía de F. Estiviriz[103] y con autorización de la revista *Cerebrum*.]

RECEPTORES OPIACEOS

El estudio de los receptores opiáceos y la caracterización de éstos en clases o tipos ha cambiado con el advenimiento de los péptidos opioides.[103] La disponibilidad de antagonistas con gran especificidad para cada tipo de receptor, que ha constituido una herramienta esencial para la caracterización de diferentes tipos de receptores para muchos mediadores químicos, no ha sido todavía tan relevante en cuanto a la disponibilidad de antagonistas opioides.[103] Otro problema en cuanto a la caracterización de los receptores ha sido la ausencia de preparaciones con poblaciones homogéneas de receptores de un tipo determinado.[103]

Anteriormente al advenimiento de los piptidos opioides se reconocían fundamentalmente tres clases de receptores (*mu*, delta y sigma), número que se ha ido ampliando con posterioridad a este evento.[41, 46, 103] En el momento presente se distinguen seis tipos de receptores opiáceos:[46]

1) Receptores mu
2) Receptores delta
3) Receptores kappa
4) Receptores sigma
5) Receptores épsilon
6) Receptores del efecto supresor de la tos.

1. Receptores mu

Fija selectivamente la morfina, y probablemente es responsable de la acción de este compuesto.[46] Su concentración es mayor en las áreas cerebrales implicadas en la integración de la información sobre la percepción del dolor.[46] No parece corresponder neta-

mente a ningún ligando endógeno en particular, aunque presenta más afinidad por beta-endorfina, y sigue siendo el tipo de receptor para los opiáceos por excelencia.[103] A ese respecto, recientemente evidencias bastante convincentes indican que existe morfina en cerebros de algunos mamíferos, aunque en muy pequeña proporción respecto a péptidos opioides.[103] Naloxona y naltrexona actúan como antagonistas de estos receptores.[41]

Un lugar de fijación de este subtipo, denominado mu_1, presenta una alta afinidad por todas las sustancias opiáceas y actividad analgésica más selectiva (no actúa como depresor respiratorio).[46] El receptor mu_1 es antagonizado selectivamente por la naloxacina.[46]

2. **Receptores delta**

Identificado recientemente, este tipo de receptores opiáceos presenta selectividad por las encefalinas y se localiza en las regiones límbicas.[46] Se ha relacionado con el efecto euforizante de las sustancias opiáceas.[46] La fijación de morfina a este receptor es entre 50 y 100 veces menor que a los receptores mu.[46] Se diferencia del receptor mu por producir una contracción bastante selectiva del vaso deferente en el ratón.[46] Los péptidos derivados de la proencefalina "A" tienen afinidad por receptores de este tipo en primer término, y luego por los mu.[103] Beta-endorfina también demuestra afinidad por el receptor delta.[103] Se ha señalado como el antagonista más selectivo de estos receptores a la diprenorfina.[41]

3. **Receptores kappa**

También relacionado con el efecto analgésico de los opiáceos, no presenta, al contrario que los receptores mu, ningún efecto euforizante y parece tener un menor potencial adictivo.[46] Presenta gran afinidad por este tipo de receptores el grupo de péptidos derivados de la familia de la prodinorfina (dinorfinas, neoendorfinas y leumorfina), aunque este último también se une con cierta afinidad a receptores delta y mu.[103] Se localiza en las capas profundas del córtex cerebral y media las contracciones del vaso deferente en el conejo.[46]

4. **Receptores sigma**

Para algunos, este tipo de receptores no se ha manifestado en forma consistente como opioide, ya que no presenta estereoespecificidad D-L y media efectos producidos por otros ligandos no opioides.[103] No resulta antagonizado por la naloxona.[46] Se postuló, en principio, su papel en los efectos simpaticomiméticos de los opiáceos, particularmente de los que tienen efecto mixto agonista-antagonista.[46] Se encuentra localizado preferentemente en el hipocampo.[46] Algunos de estos receptores presentan lugares de fijación para la fenilciclidina que podrían ser receptores específicos para esta sustancia.[46]

5. **Receptores épsilon**

Muy similar al mu,[103] fija selectivamente a la beta-endorfina.[46, 103]

6. **Receptor del efecto supresor de la tos**

Fija selectivamente el dextrometorfano y se localiza en el suelo del IV ventrículo, zona implicada en el reflejo tusígeno.[46]

RECEPTORES OPIACEOS. CONSIDERACIONES FINALES

Además de su acción en el mecanismo analgésico, la alta concentración de estos receptores en la amígdala, otras partes del sistema límbico y el *Locus coeruleus* indican la importancia de este sistema neurotransmisor en la regulación central de las emociones y los trastornos afectivos.[46]

Por otro lado, existen fuertes pruebas, a partir de la distribución central de estos receptores, de la importancia de las encefalinas sobre las beta-endorfinas como principales neurotransmisores del sistema opiáceo.[46]

RELACION ENTRE RECEPTORES OPIOIDES Y METABOLISMO DE CATECOLAMINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En una experiencia se examinó la acción de los agonistas opiáceos específicos sobre la función dopaminérgica en la vía nigroestriatal.[196] Se midieron simultáneamente ácido dihidroxifenilacético, ácido homovanílico (HVA), dopamina (DA) y 3-metoxitiramina.

En la rata, los agonistas mu: morfina, etorfina, metadona y fenazocina, y el agonista delta D-Ala^2-D-Leu^5-encefalina producen todos una elevación dosis-dependiente de los metabolitos dopaminérgicos (ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico) sin incremento de la 3-metoxitiramina. Sin embargo, en el ratón fueron notados incrementos concomitantes de HVA y 3-metoxitiramina. Las bases de estas diferencias entre especies permanecen desconocidas.[196]

El agonista épsilon beta-endorfina también eleva los valores estriatales de ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico, indicando la posible coexistencia de estos receptores con receptores mu y delta en neuronas nigroestriatales. En contraste, experimentos con agonistas kappa (hetazocina, etilketazocina y MR-2.034) indican la ausencia de receptores kappa en estas neuronas. Aunque el agonista sigma SKF-10.047 modifica el metabolismo dopaminérgico, esta acción no parece envolver a los receptores opiáceos.

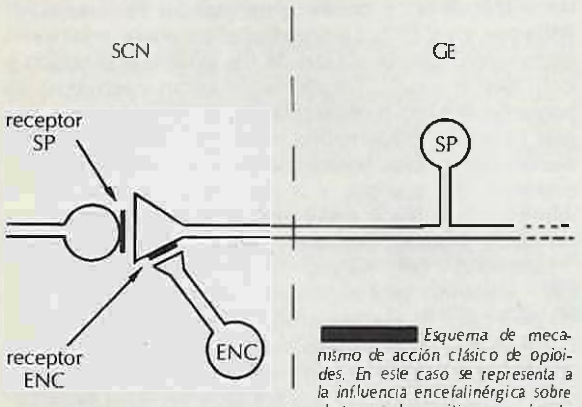
Los analgésicos agonistas/antagonistas que poseen afinidad por múltiples receptores elevan los metabolitos dopaminérgicos a bajas dosis, invirtiéndose esta acción con altas dosis, en las que prevalece una actividad antagonista. La acción agonista de estos agentes sobre el metabolismo dopaminérgico no parece estar mediada por receptores mu o kappa y puede por tanto implicar receptores delta o épsilon. En suma, los estudios de los mencionados autores indican que los diferentes receptores opiáceos participan en la regulación de la función dopaminérgica nigroestriatal, pero los receptores kappa no estarían involucrados.[196]

P.O.E. Y ACTIVIDAD SINAPTICA

Los estudios electrofisiológicos demuestran que la mayoría de las neuronas que responden a los opiáceos lo hacen con inhibición de la descarga espontánea o de la inducida [North[324]]. El mecanismo de esta acción inhibitoria no está del todo clarificado; es posible que distintos mecanismos operen en diferentes neuronas. Caben tres posibilidades: inhibición presináptica, inhibición pos-sináptica e interferencia con la acción pos-sináptica de los neurotransmisores.[324]

1. Inhibición presináptica

Biscoe y col. sugieren que la etorfina (agonista potente) inhibe células de la corteza cerebral por disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores.[Ver324] La morfina y las encefalinas disminuyen la liberación de la sustancia P de los aferentes primarios A delta y C de la médula, *in vivo* e *in vitro* [Henry[324]]. Un efecto similar se ha observado en la transmisión neuromuscular en el conducto deferente del ratón, siendo esta inhibición antagonizada por el Ca^{++} [Illes y col.[324]]. Por lo dicho, se ha sugerido que la morfina y los P.O.E. antagonizan la entrada de Ca^{++} en las terminales sinápticas, y de este modo reducen la liberación de neurotransmisores. Esta inhibición parece asociarse con un aumento de la conductancia y una hiperpolarización de las terminales nerviosas [North, Henry, Illes, Carstens[324]] y sería distinta de la inhibición presináptica clásica, asociada a una despolarización de las terminales [Segal[324]]. La administración aguda de morfina reduce la concentración de Ca^{++} en las terminales nerviosas, mientras que con tratamiento crónico dicha concentración aumenta, quizás por un fenómeno compensatorio [Chapman[324]]. El efecto de la morfina sobre las concentraciones presinápticas de Ca^{++} puede ser mediado por diversas bombas iónicas. La interacción entre opiáceos y calcio es de interés, en vista de que el Ca^{++} antagoniza el efecto analgésico de la morfina, de que los quelantes del Ca^{++} potencian dicha analgesia, y que de la administración del Ca retarda el desarrollo de tolerancia y dependencia morfínicas [Chapman[324]].



Esquema de mecanismo de acción clásico de opioides. En este caso se representa a la influencia encefalinérgica sobre el terminal sensitivo en el asta posterior de la médula. GE, ganglio espinal; SCN, sistema nervioso central; ENC, encefalina; SP, sustancia "P".

Figura 4. Mecanismo de acción de los opioides. [Cortesía de F. Estiváriz[103] y con autorización de la revista *Cerebrum*.

2. Inhibición pos-sináptica

En algunos sistemas, como las neuronas mientéricas, la morfina y los P.O.E. pueden actuar a nivel pos-sináptico, induciendo hiperpolarización e hipoexcitabilidad [North[271, 324]]. Se ha propuesto que esto puede deberse al bloqueo de la conductancia al Na^{+} [Snyder[324, 338]].

3. Interferencia con la acción pos-sináptica de neurotransmisores

Los opiáceos pueden reducir las respuestas de las neuronas a transmisores excitadores como el glutamato [North[271, 324]], la sustancia P[103] y la acetilcolina [Snyder[338]]. En ciertas neuronas, como las células de Renshaw de la médula espinal y las neuronas piramidales del hipocampo, los opiáceos producen excitación en lugar de inhibición[103] [North[324]]. Las neuronas piramidales del hipocampo están tónicamente inhibidas por las interneuronas "en cesta" [Shepherd[324]]; se ha implicado también un sistema GABA-érgico.[103] Parece ser que el efecto excitatorio de la morfina y de las encefalinas sobre estas neuronas piramidales es indirecto, por desinhibición. Los opiáceos inhibirían interneuronas inhibitorias, liberando a las células piramidales de influencias supresoras[103] [Corrigall, Gähwiler[324]]. Otros han sugerido que las encefalinas facilitan la liberación de un transmisor excitador [Martin[324]]. Ambas hipótesis no se excluyen entre sí.[324] Es posible que mecanismos similares a los descritos para las neuronas piramidales del hipocampo medien los efectos de los opiáceos sobre las células de Renshaw, pero no hay prueba de esto [North[324]]. Los fenómenos de tolerancia y dependencia a los opiáceos tienen correlación electrofisiológica [North, Dafny[324]]. Las neuronas mientéricas del cobayo se hiperpolarizan y disminuyen su frecuencia de descarga cuando se les aplica morfina, pero si la administración es prolongada se desarrolla tolerancia, y la frecuencia de descarga se normaliza, aun en presencia continua de morfina. En estas condiciones, el agregado de naloxona despolariza las neuronas y eleva su frecuencia de descarga muy por encima de los valores controles, lo cual sería una manifestación de dependencia [North, Johnstone[324]]. El fenómeno electrofisiológico de tolerancia también se ha observado en la corteza cerebral [Collier[324]]. Uno de los cambios que puede relacionarse con los efectos crónicos de la morfina, tales como tolerancia y dependencia, se refiere a los valores intraneuronales de AMP-cíclico.[103] En la neurona, el AMP-cíclico ha sido relacionado con múltiples efectos relativos a la actividad neuronal, incluyendo la transmisión del impulso nervioso.[103] En cuanto al efecto de los opioides sobre los niveles de AMP-cíclico de células nerviosas, se han estudiado (ver figura 5) sobre líneas celulares tumorales.[103] El desarrollo de una línea celular híbrida *in vitro* (neuroblastoma por glioma, NG-108-15), rica en receptores opiáceos, ha permitido estudiar algunos aspectos bioquímicos de la acción de los opiáceos. La administración aguda de morfina a estas células disminuye la actividad de la adenilatociclasa y reduce la concentración de AMP-cíclico [Bunney y col., Collier[324]]. Los opiáceos pueden ejercer este efecto acoplándose, mediante sus receptores, a una subunidad inhibidora de la adenilatociclasa. Esta subunidad requiere GTP para su funcionamiento [Rodbell[324]]. Posteriormente se han demostrado efectos similares de los opiáceos en otros sistemas [Collier[324]]. Cuando las células NG-108-15 se exponen crónicamente a los opiáceos, el nivel de AMP-cíclico se normaliza con el tiempo por un aumento de la actividad de la adenilatociclasa. Esto sería una manifestación química de tolerancia [Bunney y col., Collier[324]]. La dependencia se pone de manifiesto privando al sistema de opiáceos, o agregando nalo-

xona (figura 5); la desocupación o el bloqueo de los receptores opiáceos aumenta la concentración de AMP-cíclico muy por encima de los valores controles [Bunney y col., Collier, Snyder[324]]. Si bien hay razones para creer que los nucleótidos cíclicos son importantes en la regulación de la actividad eléctrica neuronal [Bartfai, Bloom[324]], no está clara la relación existente entre efectos de opiáceos sobre concentraciones de AMP-cíclico y sus acciones electrofisiológicas. En vista de la heterogeneidad de los receptores opiáceos, es posible que algunas de las acciones de la morfina y de los P.O.E. estén mediadas por disminución de AMP-cíclico, y otras, no [Collier[324]]. Otro mecanismo bioquímico propuesto para la acción de los P.O.E. sería por regulación de la fosforilación de proteínas de membrana [Ehrlich y col.[324]]. Aparentemente el desarrollo de tolerancia no implica cambios en el número de receptores opiáceos, pero puede involucrar modificaciones en su afinidad [Pearson, Snyder, Hazum[324]]. Asimismo, no es clara la relación entre dependencia y tolerancia morfínicas y niveles de P.O.E. [Pearson, Fratta y col.[324]]. La actividad de una "encefalinasa" específica aumenta en la rata tratada crónicamente con morfina [Snyder[324]], y es bloqueada por el tiorfano.[103]

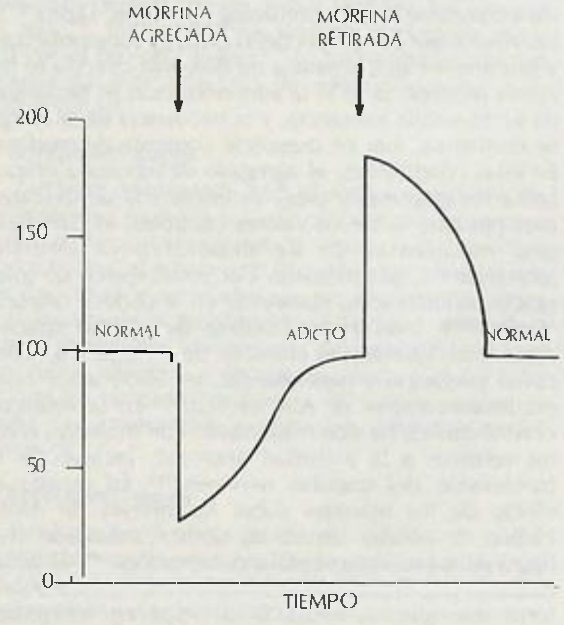


Figura 5. Relación de los fenómenos de tolerancia, privación y recuperación a la adicción a los opiáceos con los niveles de AMP-cíclico de las neuronas con receptores para opioides. [Cortesía de F. Estiváriz[103] y con autorización de la revista *Cerebrum*.]

La interacción de los opiáceos con iones metálicos es de gran importancia [Chapman[324]]. Ya se comentó el antagonismo entre opiáceos y Ca^{++}. El Na^{+} disminuye la captación de agonistas, pero no de antagonistas, por los receptores opiáceos [Snyder[324]]. Esto ha permitido desarrollar un método *in vitro* rápido, seguro y barato de búsqueda de agonistas con bajo potencial adictivo [Snyder[324]]. El "índice de sodio" es una medida del grado de disminución de la unión fármaco receptor causada por el Na^{+}. Los agonistas potentes, como la morfina o la etorfina, poseen altos índices de Na^{+}, v. gr., 10 ó 50. Los antagonistas "puros", como la naloxona, tienen índices de sodio de 1 ó menores. Los analgésicos opiáceos de menor potencial adictivo serían aquellos con un índice de sodio entre 3 y 7, como la pentazocina [Snyder[324]]. La interacción entre los agonistas y el sodio podría efectuarse en los canales de sodio de la membrana neuronal, a través de los cuales penetra el Na^{+} a las células. La ocupación de estos sitios por un agonista interferiría el paso del Na^{+} al interior de la célula, causando hiperpolarización e hipoexcitabilidad [Snyder[324]].

Otro ion metálico de interés es el Cu^{++} [Jaffe, Marzullo[324]], que podría regular la sensibilidad de los receptores por un mecanismo de oxidorreducción. Esta acción se efectuaría por la interacción del Cu^{++} con grupos sulfhidrillos de los receptores opiáceos, cuyo estado redox es esencial en la interacción de los agonistas con los receptores [Marzullo[324]].

Sistemas neurotransmisores

Son varios los interferidos por la acción possináptica de los P.O.E.[180] [Pearson[324]]. Cabe destacar entre ellos los sistemas serotoninérgicos [Ambinder, Fields, Meites[324]] y dopaminérgicos [Meites, Kelley y col., Mc Millen[324], Snyder[328]].[103, 218, 257, 271, 398] La intervención de la acetilcolina es menos clara, pero parece tener asidero [Wooten y col.,[324], Snyder[338]].[303] La existencia de receptores muscarínicos en el SNC está probada [Heilbronn y col.[324]], y la atropina atenúa el síndrome de abstinencia morfínica [Collier[324]]. La morfina aumenta los niveles cerebrales de acetilcolina, y puede disminuir su liberación;[180] [Wooten y col.[324]]. La noradrenalina posee relaciones interesantes con la acción de los opiáceos [Pearson y col., Belliet y col., Takagi[324]]. El *Locus coeruleus*, un pequeño núcleo protuberencial, es uno de los sitios más ricos en noradrenalina en el SNC [Bloom[324]]. Este núcleo envía fibras noradrenérgicas a corteza cerebral, cerebelo, hipocampo, y a sitios relacionados con la analgesia morfínica, como sustancia gris periacueductal (SGP), núcleos del rafe y asta dorsal de la médula [Hammond y col., Bloom[324]]. Las fibras noradrenérgicas, actuando probablemente sobre receptores beta [Olpe y col.[324]] pueden modular la excitabilidad cortical [Beaudet y col., Woodward y col.[324]], del núcleo espinal del trigémino y de otros sitios [Woodward y col.[324]]. El *Locus coeruleus* recibe aferencias nociceptivas excitatorias [Cedarbaum y col.[324]] y puede ser inhibido por una proyección serotoninérgica desde el rafe [Segal[324]]. Las encefalinas [Cedarbaum y col.[324]], la beta-endorfina y la morfina inhiben la descarga de este núcleo [Strahlendorf y col.[324]]. El *Locus coeruleus* posee autorreceptores alfa-adrenérgicos que parecen inhibir o limitar su propia actividad [Cedarbaum y col.[324]]. Estos autorreceptores inhibitorios son estimulados por la clonidina y bloqueados por piperoxano [Snyder[324]]. El tratamiento con morfina inhibe la descarga espontánea y la respuesta excitatoria a estímulos nociceptivos del *Locus coeruleus*. Los P.O.E. tienen acción similar [Strahlendorf y col.[324]]. Esta inhibición es bloqueada por naloxona. La tolerancia que se desarrolla al efecto morfínico no es cruzada para la clonidina, lo que indica que los autorreceptores y los receptores opiáceos del *Locus coeruleus* son distintos.

De todos modos, el síndrome de abstinencia morfínico es mimetizado por el piperoxano y bloqueado con clonidina, lo cual sugiere la participación del *Locus coeruleus* en el síndrome de abstinencia morfínico [Snyder[324]]. Otros neurotransmisores o neuromoduladores afectados por los opiáceos en el SNC son las prostaglandinas[166] [Collier[324]], el GABA, el glutamato [Pearson y col.[324]], y los péptidos somatostatina, sustancia P, neurotensina y colecistokinina [Morley y col.[324]].

DISFUNCION SINAPTICA DOPAMINERGICA, OPIOIDES Y ESQUIZOFRENIA

Para Bourgeois[41] la disfunción sináptica podría tener dos orígenes: uno *presináptico* (aumento o disminución de la liberación de un neurotransmisor), y otro *pos-sináptico* (aquí jugaría una sensibilización o desensibilización de los receptores). Además, toda alteración que opere en una de las dos vertientes repercutirá necesariamente en la otra, dados los múltiples mecanismos de equilibrio existentes.[41]

Algunos hechos clínicos y básicos concuerdan con esta concepción.

1. En algunos grupos de esquizofrénicos parece existir una *sensibilización de los receptores dopaminérgicos*, aun en ausencia de tratamiento con neurolépticos [Lee y col., Reisine y col.[41, 75]] a nivel de núcleo caudado y putamen, permaneciendo inalterado el córtex frontal [Lee y col., Reisine y col.[41, 75]]. La hipersensibilidad estaría sustentada por un aumento del número de receptores dopaminérgicos,[41] lo que se pone de manifiesto con ensayos de acoplamiento de neurolépticos marcados.[75]

2. Por otro lado, existiría una *desensibilización de los receptores opiáceos* (disminución de su número) en el núcleo caudado de los esquizofrénicos [Reisine y col.[41]] siendo su concentración en putamen y córtex frontal igual al de los valores hallados en sujetos control.[41]

3. La *administración crónica de endorfina* en animales es capaz de inducir hipersensibilidad dopaminérgica [Cox y col.[41]]. La *morfina* ha demostrado ser capaz de *inhibir, "in vitro"*, la *liberación de dopamina* inducida experimentalmente por el K^+ sobre cortes de cuerpo estriado de rata [Celesens y col.[41]].

4. La existencia de *receptores encefalinérgicos presinápticos* en las terminaciones dopaminérgicas del cuerpo estriado es actualmente admitida y representa 30 % de los receptores opiáceos de esta estructura [Pollard y col.[41]].

Estas observaciones llevaron a Bourgeois y col. a la concepción de que un importante aumento de la liberación de encefalina a nivel del núcleo caudado podría provocar un descenso de la liberación de dopamina (vía de los receptores encefalinérgicos presinápticos) y producir en consecuencia una multiplicación de los receptores dopaminérgicos pos- sinápticos, es decir, una sensibilización dopaminérgica. Una desensibilización del sistema podría igualmente aparecer como consecuencia de la liberación de encefalina.[41] No escapa a los mencionados autores el hecho de que este modelo simplista sólo puede explicar una pequeña parte del rompecabezas constituido por esta entidad nosológica.[41]

HIPOTESIS QUE RELACIONAN A LAS ENDORFINAS CON LA ESQUIZOFRENIA

Se seguirá en esta sección la clasificación de Bourgeois y col.,[41] quienes agrupan la hipótesis del siguiente modo:

1. Esquizofrenia por exceso de actividad endorfínica.
2. Esquizofrenia por deficiencias endorfínicas.
3. Esquizofrenia por una endorfina anormal.
4. Desequilibrio homeostático entre las diversas endorfinas (DTγE).
5. Desequilibrio entre los sistemas endorfínicos y dopaminérgicos.

En este último caso debe destacarse que existen relaciones de las endorfinas con otros neurotransmisores, tales como la serotonina, que aparentemente juegan también su papel en la patogenia de la enfermedad, por lo cual lo apuntado no tiene un carácter excluyente; podrían también mencionarse relaciones con las prostaglandinas.[166]

1. Esquizofrenia por exceso de actividad endorfínica

En apoyo de esta hipótesis existen algunas evidencias experimentales y clínicas. Así, Bloom y col. informaron en 1976 que las ratas sometidas a la inyección de beta-endorfina en ventrículos cerebrales presentan un estado catatónico que los autores relacionan con la esquizofrenia humana.[41] Esto se vería confirmado por los trabajos de Olson y Olson.[324] Este síndrome catatoniforme por inyección cerebral de beta-endorfina en la rata puede ser bloqueado por naloxona, como así también por el agonista DA apomorfina, lo cual sugiere una interrelación entre catatonía, sistemas endorfínicos y sistemas dopaminérgicos.[385]

Asimismo, se ha observado que los esquizofrénicos no tratados presentan una elevación en el LCR de las fracciones endorfínicas además de la beta-endorfina y de la encefalina en la fase productiva [Lindström y col.[en 41]]. Otros trabajos apoyan estos resultados[200, 385] [Domschke y col.[41, 285]]. Los tenores de beta-endorfina, inductora de catatonía, como ya se dijo, se normalizan al ceder los síntomas [Olson y Olson[324]]. Se ha sugerido que la beta-endorfina actuaría como un neuroléptico endógeno, pero esto no ha podido ser confirmado [Segal y col.[324]] aunque un fragmento de la misma, carente de actividad opiácea, parece tener acción neuroléptica [Van Ree y Otte[324]]. Esto puede muy bien integrarse con la teoría de De Wied, comentada más adelante.

Por otra parte, cuatro estudios controlados a doble ciego señalan una mejoría de algunos síntomas esquizofrénicos (alucinaciones y/o disturbios mentales y/o conducta aberrante) por inyección de antagonistas opiáceos, especialmente la naloxona, lo que hace sospechar una intervención de las endorfinas en la producción de esa sintomatología [Watson y col., Emrich y col., Davis y col., y Lehman[en 41]].

Es sabido que los esquizofrénicos no responden a numerosos estímulos sensoriales; Davis y col. refieren anomalías en los potenciales evocados producidos por estímulos visuales en esquizofrénicos, los cuales se corrigen con naltrexona.[79, 385] Se ha referido, asimis-

mo, remisiones inmediatas de alucinaciones auditivas mediante el uso de la naloxona en esquizofrénicos [Gunne y col.[188]].

De modo que los niveles supranormales de endorfinas, hallados en varios casos de esquizofrenia [Lindström y col.[387]] son compatibles con el hallazgo del primer estudio piloto de tratamiento con naloxona [Gunne y col.[385]]. La naloxona podría ser entonces un fármaco de elección para neutralizar el sistema endorfínico hiperactivo del esquizofrénico. Este es un fármaco de acción corta, y en estudios pilotos mostró efectos inmediatos, con respuesta favorable en 4 de 7 pacientes [Gunne y col.[385]]. Más adelante, aproximadamente 100 pacientes han sido sometidos a investigaciones similares, pero solamente una tercera parte de ellos mostró una mejoría en sus síntomas.[Ver 38] A pesar de estas discrepancias, las pruebas con naloxona proveen suficiente evidencia como para implicar a las endorfinas en varios aspectos de la esquizofrenia, en cierta proporción de pacientes.[385]

No parece ocurrir lo mismo con la sintomatología maníaca,[180, 181] pese a que este cuadro presenta en algunos casos cierto parecido clínico con la esquizofrenia en fase productiva, siendo a veces difícil el diagnóstico diferencial,[111] y a que en ambas entidades se encuentra en LCR una elevación de los P.O.E.; podría hablarse entonces de cierta especificidad para reducir la sintomatología esquizofrénica.[188]

Teniendo además en cuenta que en los primeros brotes esquizofrénicos puede hallarse un compromiso de conciencia que puede llegar a dar las formas confusionales que menciona Alonso Fernández, podría esperarse que la naloxona actúe sobre esta instancia psíquica, dando secundariamente una mejoría en la atención, estrechamente vinculada al nivel de aquélla. La acción de la naloxona sobre la atención ha sido ya comprobada en normales.[15, 118]

De todos modos, y pese a sus pretendidas ventajas, cabe un uso prudente de este fármaco, ya que en algunos trabajos se ha reportado un incremento en el deterioro de estos pacientes por su utilización.[116, 160] De todos modos, existen también estudios de tratamiento por 5 días con resultados nulos,[264] que no hacen mención alguna al deterioro, pese a lo prolongado de su utilización.

Cabe, por todo lo apuntado, que la naloxona, por su corta vida media y por los eventuales inconvenientes que pudiera llegar a ocasionar en tratamientos prolongados, continúe siendo un elemento promisorio para experiencias breves y regladas, en las que ha mostrado eficacia.[179, 188] No parece ocurrir lo mismo con sus usos terapéuticos.

2. Esquizofrenia por deficiencias endorfínicas

Esta hipótesis opuesta a la anterior se apoya en ciertos hechos experimentales y clínicos.

Jacquets y Marks (1976) atribuyeron el efecto cataléptico de la beta-endorfina en las ratas a una acción neuroléptica, y los síntomas de la esquizofrenia a un déficit endorfínico[41]. En consecuencia, algunos investigadores han administrado opioides a pacientes esquizofrénicos, observando un alivio de algunos síntomas. En estos estudios se utilizó beta-endorfina y análogos de los cortos pentapéptidos. Adicionalmente se observó que un fragmento de la gamma-endorfina, la des-tir-gamma-endorfina, que no tiene actividad opiácea, sería también efectiva [Verhoeven y col.[385]]. Jorgensson y col. refirieron una acción favorable en 8 esquizofrénicos de la FK-33.824, un análogo de la Met-encefalina, en estudios a simple ciego.[Ver 41]

3. Una endorfina anormal como causa de esquizofrenia

Wagemaker y Cade, quienes aseguran que sus enfermos esquizofrénicos mejoran mediante la hemodiálisis (contrariamente a otros autores que sólo logran resultados negativos), piensan que una endorfina anormal es la responsable de la psicosis. Esta endorfina se acumularía en la sangre, y sería eliminada gracias a la diálisis. Palmer y Erwin la habrían identificado como leu-endorfina. Desafortunadamente, estos hallazgos no han podido ser confirmados.[Ver 41]

4. Desequilibrio homeostático entre diversas endorfinas

Esta teoría ha sido propuesta por De Wied y col., quienes han sostenido que la insuficiencia de ciertas endorfinas (des-tirosina-gamma-endorfina) daría lugar a la esquizofrenia.[41]

En 1979 formularon hipótesis muy originales acerca de los efectos comparativos de diversas endorfinas sobre el comportamiento.[Ver 114] De Wied estimaba que era posible distinguir dos grupos de endorfinas, que actuarían siempre en sentido opuesto sobre ciertos comportamientos. Uno de estos grupos incluye a la alfa-endorfina, la beta-endorfina y péptidos afines, que facilitarían el aprendizaje y la memoria de la rata, es decir, tendrían efectos estimulantes comparables a los de las anfetaminas. El otro grupo está constituido por la gamma-endorfina y péptidos afines, principalmente la des-tirosina-gamma-endorfina (que difiere de la gamma-endorfina en que carece de tirosina). Estas endorfinas inhiben el aprendizaje y la memoria, o sea que tienen efectos inhibitorios comparables a los de los neurolépticos. El equipo de De Wied comprobó, asimismo, que la des-tir-gamma-endorfina, que no posee efectos morfínicos, existe normalmente en el cerebro.

Estas diferencias farmacológicas entre la gamma-endorfina y la des-tir-gamma-endorfina sugirió a De Wied realizar el siguiente experimento: puesto que los neurolépticos se utilizan en el tratamiento de los esquizofrénicos, administró des-tir-gamma-endorfina a estos pacientes observando una mejoría comparable a la producida por neurolépticos. De Wied propuso entonces una teoría "endorfínica" de la esquizofrenia: en el hombre normal la beta-endorfina sería el precursor de la gamma-endorfina, que a su vez sería precursora de la des-tir-gamma-endorfina (se pasa de una a otra de estas moléculas por una serie de divisiones que separan uno o varios aminoácidos). La des-tir-gamma-endorfina sería una especie de neuroléptico endógeno. En el esquizofrénico un fallo metabólico imposibilitaría la producción de gamma-endorfina y por ende la de des-tir-gamma-endorfina. Privado de este "neuroléptico endógeno protector", el esquizofrénico estaría sometido además a la acción de un exceso de beta-endorfina, puesto que ésta no sería convertida en gamma-endorfina. La endorfina en exceso podría producir entonces efectos anfetamínicos y ocasionar los síntomas esquizofrénicos.

Aunque la teoría es interesante, no todos los investigadores han observado que la des-tir- gamma-endorfina tenga efectos neurolépticos. Se debe resaltar además que no todos los investigadores han encontrado siempre efectos antagónicos sobre la memoria entre alfa y beta-endorfina, por una parte, y gamma-endorfina y des- tir-gamma-endorfina, por la otra.[314]

Así, Le Moal ha podido demostrar que los efectos de los dos grupos de endorfinas pueden ser opuestos o actuar en el mismo sentido.[Ver 314] Estos resultados sugieren que los efectos de las endorfinas sobre la memoria podrían ser indirectos. Según las tareas que se considere, actuarían en un sentido o en el otro. Los recientes trabajos de Lía Prado de Carvalho sobre la des-tir-gamma-endorfina han demostrado que los efectos de ésta sobre el aprendizaje en el ratón se deben a la propiedad de esta molécula de reducir la emotividad. Sin embargo, este efecto de las morfinas cerebrales sobre la emotividad no invalida la tesis de De Wied acerca de la relación entre fallo metabólico de las endorfinas y enfermedad mental.[Ver 314]

La interpretación psicológica de los efectos de las "morfinas cerebrales" ha permitido demostrar numerosas relaciones con los aspectos endocrinos de la respuesta al estrés y simultáneamente efectos sobre el comportamiento de tipo estimulante o, por el contrario, tranquilizante. Indudablemente, nada impide relacionar ambos efectos y suponer que las endorfinas y encefalinas intervendrían en la regulación de algunos aspectos del comportamiento emocional. El gran número de receptores opioides hallado en el sistema límbico (centro regulador de las emociones) aboga a favor de esta hipótesis.[314]

5. Desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos y endorfínicos

El neostriatum (núcleo caudado y putamem), la *substantia nigra* y el núcleo rojo poseen una gran concentración de receptores opiáceos [Olson y Olson, Pearson y col., Snyder[324]]. El *globus pallidus*, el *neostriatum* y la *substantia nigra* poseen una alta concentración de encefalinas, y se han observado interneuronas presumiblemente encefalinérgicas en el núcleo caudado [Adler, Bunney y col., Elde[324]]. Además, la despolarización del *neostriatum "in vitro"* libera encefalinas [Sawynok y col.[324]] y la morfina aumenta la frecuencia de descarga de la *substantia nigra* [Moore y col.[324]]. Los opiáceos modifican el comportamiento motor en forma variable, según el sitio de aplicación, la dosis y la presencia de lesiones o de otros fármacos [Iwamoto y col., Diamond y col.[324]]. Estos efectos parecen mediados por acciones sobre neuronas dopaminérgicas [Iwamoto y col., Mc Millen[324]]. Se han detectado receptores opiáceos en terminales dopaminérgicas del *striatum* [Moore y col.[324]] y los opiáceos endógenos y exógenos aumentan el recambio de dopamina [Mc Millen[324]]. Es de interés que el desarrollo de tolerancia a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, que son antagonistas de la dopamina, es paralelo a un aumento de concentración de encefalinas en el SNC [Bunney y col.[324]]. Diamond y Borison sugirieron que las encefalinas pueden modificar la transmisión nigroestriatal por medio de receptores presinápticos excitatorios y pos-sinápticos inhibitorios.[Ver 324]

Reissine, Rossor, Spoke, Iversen y Yamamura[41] han comparado 11 cerebros de esquizofrénicos (muertos por suicidio o por neumonía) con 11 cerebros de sujetos controles (enfermos neurológicos fallecidos por accidentes o insuficiencia cardíaca). El estudio de los receptores pos-sinápticos dopaminérgicos se realizó mediante acoplamiento de H_3-espiroperidol en el *striatum*. El estudio de los receptores opiáceos se efectuó con H_3-naloxona. Se encontró un incremento en el número de los receptores dopaminérgicos en putamen y núcleo caudado de los esquizofrénicos, y una pérdida de receptores opiáceos en el núcleo caudado, pero no en el putamen ni en el córtex frontal. Estos resultados parecen no estar ligados a los neurolépticos que recibían los esquizofrénicos en el momento de su muerte, porque 3 de ellos no los consumían: eran tratados con electrochoque, amital o insulina.[41] Por otra parte, Owen y col. demostraron una elevación de receptores dopaminérgicos en esquizofrénicos sin tratamiento neuroléptico desde un año antes de su muerte.[41] Estos autores sostienen que la concentración de endorfinas (sin precisar cuáles) está elevada en el cerebro de los esquizofrénicos, lo que disminuiría la liberación de dopamina y aumentaría la densidad de receptores dopaminérgicos a nivel del cuerpo estriado, y provocaría una desensibilización de los receptores opiáceos en el núcleo caudado.[41] Esto concordaría con algunos hechos observados en investigación básica: se ha demostrado que ratas tratadas con beta-endorfina presentan una respuesta incrementada a la apomorfina, agonista dopaminérgica.[310]

También se ha señalado que el descubrimiento de un fragmento de colecistokinina (CCK-27-33) que tiene actividad opioide puede aportar nuevas luces a la cuestión [Schiller y col.[385]]. Este péptido parece coexistir con la dopamina en las mismas neuronas e inhibe la liberación de dopamina en la región del *nucleus accumbens*, tubérculo olfatorio en el cerebro de rata [Hökfelt y col.[385]]. Se podría especular pensando que un desequilibrio entre este péptido y las aminas podría ser un factor etiológico en la esquizofrenia. Se requieren nuevas investigaciones para establecer las implicancias plenas de estas observaciones.[385]

El efecto estimulante de las endorfinas sobre la secreción prolactínica parece vincular también a los sistemas dopamínicos y endorfínicos. Los neurolépticos, que bloquean los receptores dopamínicos, también estimulan la liberación de prolactina. Un modelo explicando esta observación ha sido presentado [Labrie y col.[385]]. Las fibras encefalínicas, actuando presinápticamente sobre las neuronas dopaminérgicas bloquean la liberación de dopamina. Las encefalinas parecen ejercer una acción tónica sobre la liberación de dopamina; la naloxona puede anular un bloqueo de la secreción de prolactina, tanto en los animales como en el hombre.[385]

Otra posible explicación basada sobre las interacciones con múltiples receptores dopamínicos ha sido descrita muy recientemente [Baxter y col.[387]]. Estudios en animales han demostrado concentraciones aumentadas de Met-encefalina en *neostriatum, globus pallidus* y *nucleus accumbens* luego del tratamiento crónico con haloperidol y clorpromazina. Sin embargo, la clozapina, un agente antipsicótico no cataleptogénico, no tiene efectos sobre el contenido de Met-encefalina

en cualquier tratamiento, agudo o crónico. La clozapina puede actuar sobre los receptores dopamínicos tipo II, mientras que los otros neurolépticos mencionados actúan sobre ambos tipos de receptores dopaminérgicos, D_1 y D_2, indistintamente [Baxter y col.[385]]. No obstante, en uno de los estudios realizados en humanos, la clozapina produjo una disminución de los tenores de endorfinas en el LCR y mejoró los síntomas de los pacientes [Lindström y col.[385]]. Esto sucedió también en enfermos que fueron tratados con otros neurolépticos. Es importante señalar aquí que en el estudio citado las endorfinas en el LCR no fueron identificadas como el péptido Met-encefalina.[385]

En otro estudio se mostró un incremento en la secreción de beta-endorfina en ratas tratadas con haloperidol. Ha sido también descrito que los neurolépticos como el haloperidol incrementan la concentración de una sustancia del tipo de la beta-endorfina en plasma, un efecto probablemente mediado por vía del bloqueo de receptores dopamínicos.[385]

La lista de observaciones sugiriendo una relación entre los sistemas dopamínicos y endorfínicos es imponente. De todos modos, la mayoría de estos estudios involucraron animales experimentales, y más información es necesaria en lo concerniente al papel de semejantes interacciones en la patogenia de la esquizofrenia.[385]

Por otro lado[44] el antígeno HLA-CRAG-A1 delimitaría un subgrupo de pacientes con dificultades en la capacidad del sistema dopamínico para modular la sensibilidad de sus receptores, evaluada mediante el test de respuesta de PRL (niveles de prolactina en plasma) al haloperidol. Esta población se manifestaría clínicamente con esquizofrenias de tipo hebefrénico, con síntomas primarios no paranoides y rigidez del sistema dopaminérgico.

Algunos autores[9] sostienen que para que se produzca un desequilibrio ambos sistemas deben ser afectados por el estrés, el que actuaría sobre un sistema endorfínico lábil. Esta concepción coincide con la de Henry Ey, ya que implica que biogénesis y sociogénesis, en un doble movimiento de intercambio, participan en la producción de la esquizofrenia.[107]

ACCION DEL ESTRES SOBRE LOS NEUROPEPTIDOS

Amir y col.[9] refieren que se ha demostrado que las endorfinas están involucradas en las reacciones afectivas frente a un gran número de agentes estresantes, incluyendo *shocks* eléctricos, inmovilización, ruido, calor, injurias físicas, separación, aislamiento, agresión y novedad. Proponen estos autores la hipótesis de que el comportamiento psicótico está relacionado con un sistema endorfínico inherentemente lábil activado por estrés, lo cual encaja bien con los conocimientos actuales sobre relaciones funcionales entre endorfinas y sistemas dopaminérgicos centrales. La hipersecreción repetida de endorfinas en respuesta a estrés psicológico recurrente, podría conducir al desarrollo de una supersensibilidad de los sistemas dopaminérgicos del cerebro.[9, 16]

En el estrés, la beta-endorfina y la ACTH son secretadas conjuntamente en cantidades equimolares, como así también se produce hipersecreción de beta-lipotrofina.[300, 315] La beta-endorfina secretada estimula la liberación de prolactina. Los estímulos que causan liberación de beta-endorfina y de ACTH podrían liberar otras endorfinas que actuarían también como agonistas naturales de la secreción de prolactina.[300] El sitio exacto donde actúa el opiáceo para regular su secreción todavía no está claro; podría incluir efectos sobre las células pituitarias o efectos indirectos actuando sobre cerebro.[300, 314, 315] La prolactina, además de sus acciones propias podría aumentar el metabolismo de algunos neurotransmisores cerebrales. Esto redundaría en una facilitación de la transmisión de los impulsos nerviosos en ciertos circuitos neuronales del cerebro.[300, 314] Se ha señalado que la secreción de beta-endorfina hipofisaria en los estados de estrés parece permitir, indirectamente, una facilitación de la actividad nerviosa cerebral que favorecería las reacciones rápidas de alerta, huida y lucha, todas ellas importantes en situaciones peligrosas.[300, 314] Las endorfinas modulan la percepción del dolor y participarían en la regulación de mecanismos conductuales y neuroendocrinos, por lo que algunos autores sugieren que los opiáceos endógenos serían un eslabón modulador entre la secreción pituitaria y la percepción sensorio-emocional.[300, 119] Es sabido que el sistema pituitario adrenal es activado por estímulos estresógenos. Experimentos en ratas inmovilizadas y sometidas al frío (esta condición produce lesiones ulcerosas gástricas al cabo de unas pocas horas) permitieron observar que la incidencia de lesiones gástricas es mucho más severa en animales pretratados con naloxona, bloqueador específico de los receptores opiáceos. Por el contrario, las úlceras prácticamente no aparecieron en ratas sometidas a las mismas condiciones, pero pretratadas con morfina.[300, 119]

Existen gránulos en la médula adrenal humana que poseen Leu y Met-encefalinas, las que podrían tener efectos sobre la actividad neuronal de carácter inhibitorio [Kosterlitz[300]]. La Leu-encefalina también libera prolactina por vía de mecanismos serotoninérgicos. Ante situaciones de estrés la liberación de hormonas, tales como la adrenalina y la noradrenalina, estimulan corazón, músculo, etc., favoreciendo una respuesta global y rápida del organismo ante el peligro.[300, 314] Por otra parte, en el estrés la liberación de encefalinas por la médula adrenal es paralela a la secreción de beta-endorfina por la hipófisis, como han señalado Izquierdo y col.[300]

Tanto las encefalinas como la beta-endorfina tienen efectos durante el estrés sobre las respuestas emocionales, aunque utilizan vías diferentes: las endorfinas actúan sobre la hipófisis anterior; en cambio, las encefalinas, sobre la hipófisis posterior y la médula adrenal. Estas últimas actuarían como neurotransmisores y las primeras como neurohormonas.[300, 314] Bloom postula que la hipótesis más simple sería que los neuropéptidos podrían ser utilizados como señales de alarma que operan cuando la supervivencia del organismo está amenazada, e incrementarían la atención al medio que lo rodea; por el contrario, la ausencia de estas señales indicaría al animal que está a salvo. Se trataría de mensajes de supervivencia dados por los neuropéptidos, los cuales contribuirán a integrar formas complejas de conducta.[300, 17]

LOS HECHOS CLINICOS

Como ha sido referido, el hecho de que la nalorfina y la cyclazocina dan síntomas psicoticos hizo postular a Martin y col. la existencia de un receptor separado, el receptor delta.[385]

Por otro lado, es sabido que los esquizofrénicos no responden a numerosos estímulos sensoriales. Davis y col. refieren anomalías en los potenciales evocados producidos por estímulos visuales en esquizofrénicos,[385, 79] que se corrigen con naltrexona [Davis y col[385]]. Se ha referido asimismo remisiones dentro de minutos de alucionaciones auditivas mediante el uso de la naloxona en esquizofrénicos [Gunne y col.[385]].

Por lo dicho, se ha sugerido que las alteraciones esquizofrénicas, en lo sintomatológico, pueden responder tanto a alteraciones de la distribución regional como a cambios cuantitativos de los agentes neuroactivos, y también a la producción de una toxina con un especial perfil de receptor. Puede entonces depender del área en que se encuentre aumentada la sintomatología que se presente.[385]

DOSAJE DE ENDORFINAS EN LOS ENFERMOS PSICOTICOS

1. Dosajes en la sangre

Brambilla, Genazzini y col. presentaron en Florencia (1980) los resultados de los dosajes de la beta-endorfina y de la beta-lipotropina de la sangre de 11 esquizofrénicos varones (10 hebefrenias y 1 paranoia) con un rango de edad de 23 a 58 años y una antigüedad de la enfermedad de 5 a 29 años. Los sujetos fueron liberados de todo tratamiento por lo menos 10 días antes. Otro dosaje fue practicado después de 10 días de la administración de haloperidol, a una dosis de 0,1 mg/kg/día. Los niveles de beta-lipotropina fueron normales antes y después de la administración del haloperidol. En lo que respecta a la beta-endorfina fue hallada en su nivel normal en 8 enfermos (quizá muy baja en 3), y extremadamente elevada en 6 hebefrenias. Después de la administración de haloperidol, los autores registraron fluctuaciones por arriba y por debajo del nivel preterapéutico, difícilmente interpretables [Genazzini y col.[41]].

Por otro lado, el aumento de una sustancia del tipo de la beta-endorfina en plasma y LCR de esquizofrénicos fue encontrada por Emrich y col.[385]

2. Dosajes en el LCR

Domschke y col. encontraron, por el método de Höllt, una tasa de endorfinas 10 veces más elevada en 7 esquizofrénicos en fase aguda y una tasa 50 % inferior en 10 esquizofrénicos crónicos. Los sujetos de control eran enfermos neurológicos crónicos, de los cuales 10 padecían hernia discal.[41] Terenius y Wahlström refieren que los ensayos con radiorreceptores mostraron niveles elevados de endorfinas en varios casos de esquizofrenia, y estudios subsecuentes continuaron indicando una relación entre niveles de endorfinas en el LCR y numerosas variables clínicas.[385]

Lindström y col. presentaron un estudio realizado sobre 53 pacientes esquizofrénicos no seleccionados, de los cuales 23 eran hebefrénicos, 5 catatónicos, 4 paranoides y 21 indiferenciados. Cuando fueron comparados con voluntarios sanos, 72 % de los pacientes tenía niveles de endorfinas elevados en el LCR, con los niveles más altos en el grupo hebefrénico, que se caracterizó por su gran riqueza clínica, lo cual daría pie para suponer que existe una correlación entre ambas variables.[385]

Son interesantes también los estudios de Rimón y col.[385] Ellos realizaron observaciones según las cuales los niveles de endorfinas, cuando están elevados, pueden descender con el tratamiento neuroléptico. Los niveles de endorfinas en muestras de LCR fueron medidas en 27 pacientes agrupados como esquizofrénicos agudos recidivantes y crónicos. Los recidivantes incluyeron aquellos que habían sido previamente tratados con neurolépticos, pero que fueron admitidos nuevamente en el hospital, usualmente como consecuencia de una medicación discontinua. Los esquizofrénicos crónicos habían estado sin neurolépticos por lo menos por dos semanas antes del día cero. Para cada paciente, dos y a veces tres muestras fueron obtenidas antes del tratamiento, y luego a los 30 a 60 días de éste con medicación estándar de flufenacina. En los casos crónicos los niveles de endorfinas fueron significativamente más bajos que en los agudos. El tratamiento con neurolépticos bajó significativamente los niveles de endorfinas en los casos agudos. Los hallazgos, asimismo, mostraron que la caída observada en los casos agudos en la segunda muestra era frecuentemente más pronunciada que en la tercera, sugiriendo esto la aparición de procesos adaptativos.[Ver 385]

Otras investigaciones, dosando LCR por radioinmunoanálisis, han demostrado niveles incrementados de un material del tipo de las beta-endorfinas en 7 esquizofrénicos paranoides con alucinaciones auditivas. Este estudio además refiere que los esquizofrénicos agudos tienen tenores de beta-endorfina 10 veces más altos que los controles, mientras que en los esquizofrénicos crónicos su concentración es 50 % más baja que lo normal [Domschke y col.[385]]. Coincidentemente, y como ya fuera mencionado, Emrich y col. también encontraron un aumento de un material del tipo de la beta-endorfina en el plasma y LCR de los esquizofrénicos.[385] Estos niveles se normalizan al ceder los síntomas.[165, 41]

Se ha visto anteriormente que los autores escandinavos habían encontrado en los esquizofrénicos sin tratamiento psicotrópico fracciones endorfínicas elevadas [Wahlström y col.[41]]. Finalmente según Verhoeven, la des-tir-gamma-endorfina habría sido recientemente encontrada en el LCR humano por de Wied y col., así como la gamma-endorfina.[41]

Otro trabajo de sumo interés fue presentado por Pickar y Bunney, quienes se abocaron al estudio del líquido cefalorraquídeo en diversas enfermedades mentales. Los autores dosaron actividad opioide total por pruebas con radiorreceptores en 94 pacientes psiquiátricos sin medicación con diagnósticos de esquizofrenia en 27 casos, psicosis esquizoafectiva en 14, depresión en 35, manía en 13 y anorexia nerviosa en 5. Asimismo, se utilizaron 41 controles normales. Observaron que los varones esquizofrénicos tenían menos actividad opioide que los controles varones, mientras que las mujeres esquizofrénicas tenían tenores similares a las mujeres controles. No fueron encontra-

das otras diferencias entre los grupos patológicos y los controles, ni entre los patológicos entre sí. La actividad opioide durante la manía y la depresión en 4 pacientes maníaco-depresivos demostraron elevaciones durante la manía comparados con la depresión. La inmunorreactividad de la beta-endorfina fue valorada en el LCR de un subgrupo representativo, de 66 pacientes y 33 controles. También, según el trabajo de los mencionados autores,[290] pacientes con anorexia nerviosa mostraron una actividad opioide significativamente alta.

ALGUNOS INTENTOS TERAPEUTICOS EN EL USO DE LAS ENDORFINAS

Suponiendo que las psicosis son una manifestación del déficit de ciertas endorfinas o su disbalance, se han administrado estas sustancias y analizado los resultados terapéuticos

Kline y col.[41] inyectaron hasta 10 mg por vía endovenosa de beta-endorfina a diversos tipos de enfermos psiquiátricos. Los resultados referidos por ellos sufrieron una durísima crítica, fundamentalmente por el método utilizado [Mc Kay,[41]].

Angst[41] (1978) administró 10 mg de beta-endorfina endovenosa a enfermos maníaco-depresivos, observando un cambio del estado depresivo al maníaco, pero, al igual que el estudio anterior, no se realizó mediante un estudio controlado con placebo y doble ciego.

Berger y col.[41] (1980) afirman que en un trabajo con 10 enfermos esquizofrénicos sin medicación, por inyección rápida endovenosa de 20 mg de beta-endorfina, registraron mejorías en 6 sujetos a nivel de la conducta, pero nada revelable clínicamente. Contrariamente, Gerner y col.,[cit. en41] (1980) en un trabajo sobre 8 esquizofrénicos y 10 deprimidos, administraron en inyección lenta (30 minutos) 10 mg de beta-endorfina. Nueve depresivos mejoraron por un lapso de 24 horas, pero refirieron agravación en 6 esquizofrénicos: mayor retracción, distorsión psicótica, agresividad al día siguiente, y probablemente alucinaciones.

Por otro lado, los equipos holandeses de de Wied, Verhoever, Van Ree y otros, han llamado la atención al anunciar que en una serie de 14 esquizofrénicos crónicos resistentes a los neurolépticos, 11 mejoraron en algunos días por inyección de la des-tir-gamma-endorfina; gracias a ello, 4 pudieron abandonar el hospital.[41] Este compuesto es un derivado gamma-endorfínico. Para ellos, las endorfinas desarrollarían en general dos tipos de acciones: morfinomiméticas (la pérdida del aminoácido terminal suprime este efecto), y retardo de la extinción del comportamiento de evitación condicionada. Este último sería un efecto independiente de los receptores opiáceos, ya que persiste después del bloqueo de éstos por la naloxona.

La gamma-endorfina se aparta de este esquema y facilita la extinción del condicionamiento en animales al igual que los neurolépticos (el haloperidol en particular). Así, la des-tirosina-gamma-endorfina ha perdido sus propiedades analgésicas, pero conserva efectos sobre el comportamiento. Es considerada por los autores como neuroléptico-símil. Como no presenta los efectos sedantes y locomotores típicos del haloperidol, ha supuesto que se trata de un neuroléptico endógeno de mayor especificidad. En 1980, de Wied, Verhoeven, Van Ree y Van Praag confirmaron sus resultados en una serie de 22 esquizofrénicos, pero, lamentablemente, otros 3 equipos de investigadores encontraron resultados negativos [Emrich y col., Manchada e Hirsch, Bourgeois y col. [41]]. Esta evidencia permite sospechar que el equipo holandés fue presa de su entusiasmo.

CONCLUSION

Si bien es ya un hecho la intervención de los P.O.E. en la patogenia de la esquizofrenia, existen aún numerosas contradicciones y oscuridades que obligan a una situación de cautela frente a los hechos ya corroborados y las novedades en el tema.

Tanto más se puede decir de las conductas terapéuticas devenidas de estas concepciones, que obligan a la prudencia hasta tanto se clarifiquen debidamente los muchos rincones de este laberinto.

BIBLIOGRAFIA

1. Abt, L. E.; Bellak, L.: "Psicología proyectiva". 2ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1978.
2. Ackerknecht, E. H.: "Breve historia de la psiquiatría". Ed. Universitaria de Buenos Aires. Buenos Aires, 1962.
3. Adams, R. N.: "Stein and wise theory of schizophrenia: A possible mechanism for 6-hydroxydopamine formation in vivo. Behavioral Biology, 7:861-866, 1972.
4. Aisenson Kogan, A.: "Introducción a la psicología". Ed Nueva Visión, Buenos Aires, 1976.
5. Alexander, L.: "Tratado de las enfermedades mentales". Ed. Médico-Quirúrgica, Buenos Aires, 1956.
6. Alexopoulos, G. S., y col.: "Plasma immunoreactive beta-endorphin levels in depression: Effects of electroconvulsive therapy". Arch. Gen. Psychiatry, 40:181-183, 1983.
7. American Psychiatric Association: "DSM-III. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales". Segunda reimpresión. Masson S.A. Barcelona. 1985.
8. American Psychiatric Association: "Breviario DSM-III. Criterios diagnósticos". Primera reimpresión. Barcelona, 1984.
9. Amir, S.; Amit, Z., y Brown, Z. W.: "Endorphins, stress and psychotic reaction". Karger Gazette (42-43), 11, 1981.
10. Andía, E. D.: "Clínica psiquiátrica". Ed. Aniceto López. Buenos Aires, 1944.
11. Angrist, B., y Van Kammen, D. P.: "C.N.S. stimulants as tools in the study of schizophrenia". Trends Neuro Sci., 7:388-390, 1984.
12. Appleton, W. S., y Davis, J. M.: "Psicofarmacología clínica práctica". Ed. Salvat, Barcelona. 1985.
13. Arietti, S.: "Interpretation of schizophrenia". Basic Books Inc. Publishers. Nueva York, 1974.
14. Arnsten, A. F. T., y col.: "Naloxone augments electrophysiological signs of selective attention in man". Nature, 304:725-727, 1983.
15. Atkinson, J. H., y col.: "Plasma measures of beta-endorphin/beta-lipotropin-like immunoreactivity in chronic pain syndrome and psychiatric subjects". En: Freedman, D. X.: 1985 Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health, 27-28. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1985.
16. Bachelard, H. S.: "Bioquímica del encéfalo". Editorial "El Manual Moderno S.A.", México. 1976.
17. Ban, T. A.; Mc Evoy, J.: "La esquizofrenia: diagnóstico, bioquímica y tratamiento". Salud Mental V. 30-35, 1982.
18. Barry, V. C.; Klawans, H. L.: "On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa". J. Neural Transmission, 38:107-122. 1976.
19. Bash, K. W.: "Psicopatología general". Ediciones Morata, Madrid. 1965.
20. Becker, R. E., y Giambalvo, G. T.: "Endogenous modulation of monoamine oxidase is schizophrenic and normal humans". Am. J. Psychiatry, 139:1567-1570, 1982.
21. Bédard, P. J., y col.: "Interaction between TRH and central monoaminergic transmission". Neuro End. Lett., 3:106, 1981.
22. Béjtereva, N. P.: "El cerebro humano sano y enfermo". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1984.

22. Bell, J. E.: "Técnicas proyectivas. Exploración de la dinámica de la personalidad". Cuarta reimpresión. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1980.
23. Bellak, L. "Esquizofrenia. Revisión del síndrome". Ed. Herder, Barcelona, 1962.
24. Bender, L.: "Test guestáltico visomotor. Usos y aplicaciones clínicas". Ed. Paidós, 1ª edición en México, 1984.
25. Berg, E., y col.: "Schizoaffective psychoses". Acta Psychiat. Scand., 67:389-398, 1983.
26. Berger, P. A., y col.: "Beta-endorphin and schizophrenia". Arch. Gen. Psychiatry, 37:635-640, 1980.
27. Berger, P. A., y col.: "Effects of Naloxone in chronic schizophrenia". Am. J. Psychiatry, *138*:913-918, 1981.
28. Berkenbosch, F., y col.: "Vasopresin is not involved in the chatecolamine-induced release of ACTH, alfa-MSH, and beta-endorphin from the rat pituitary gland". Neuroendocrinology, *37*:117-121, 1983.
29. Betta, J. C.: "Manual de psiquiatría". 7ª edición. Ed. Albatros, Buenos Aires, 1978.
30. Bhargava, H. N.: "Enhanced response to Apomorphine in rats treated with multiple injections of human beta-endorphin and its blockade by Pro-Leu-Gly-NH_2 and Ciclo (Leu-Gly)". Life Sci., *29*:1945-1949, 1981.
31. Bigelow, L. B.; Nasrallah, H. A., y Rauscher, F. P.: "Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia". Brit. J. Psychiat., *142*:284-287, 1983.
32. Bird, E. R.; Spokes, E. G., e Iversen, L. L.: "Brain norepinephrine and dopamine in schizophrenia". Science, *204*:93-94, 1979.
33. Bleger, J.: "Psicología de la conducta". 3ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1975.
34. Bleuler, E.: "Tratado de psiquiatría". Espasa-Calpe, Madrid, 1967.
35. Bleuler, E.: "Afectividad, sugestibilidad, paranoia". Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1962.
36. Bleuler, E.: "Demencia precoz, o el grupo de las esquizofrenias". Ediciones Hormé. Ed. Paidós. Buenos Aires, 1960.
37. Bloom, F.: "Neuropéptidos. Investigación y Ciencia", 63:30-42, diciembre 1981.
38. Bogacz, J.: "Los potenciales evocados en el hombre". Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1985.
39. Bonich, J. M.: "El factor genérico en la esquizofrenia". Neuropsiquiatría (Arg.), 9:46-55, 1978.
40. Bottjer, S. W., y Arnold, A. P.: "Hormones and structural plasticity in the adult brain". Trends Neuro Sci., *7*:168-171, 1984.
41. Bourgeois, M., y col.: "Endorfinas y esquizofrenia". Orientación Médica, 1273, 100, 1982.
42. Braier, E. A.: "Psicoterapia breve de orientación psicoanalítica". Ed. Nueva Visión, Buenos Aires, 1984.
43. Brain, R., y col.: "Lenguaje y psiquiatría. Estudios sobre psicología y lenguaje". Ed. Fundamentos, Madrid, 1983.
44. Brambilla, F., y col.: "Receptor pathophysiology in chronic schizophrenia". Neuro End. Lett., 3:89, 1981.
45. Brett, G. S.: "Historia de la psicología". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1972.
46. Bueno, I., y col.: "Psicofarmacología clínica". Salvat Editores, Barcelona, 1985.
47. Cabaleiro Goás, M.: "Problemas actuales de las psicosis esquizofrénicas". Ed. Paz Montalvo, Madrid, s/f.
48. Cabaleiro Goás, M.: "Concepto y delimitación de las psicosis esquizofrénicas". Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1961.
49. Cabaleiro Goás, M.: "Temas psiquiátricos. Algunas cuestiones psicopatológicas generales". Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1966.
50. Cairo Valcárcel, E.: "La lateralidad manual de los pacientes esquizofrénicos". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, *XXV*:389-395, 1984.
51. Calandra, R. S., y col.: "Endocrinología molecular". Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1980.
52. Calne, D. B.: "Neurotransmitters, neuromodulators and neurohormones". Neurology, *29*:1517-1521, 1979.
53. Calzadilla Fierro, L.: "Formas terminales de esquizofrenia: estudio clínico". Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana, *XXV*:527-535, 1984.
54. Cambier, J., y col.: "Propedéutica neurológica". Ed. Toray Masson S.A., Barcelona, 1980.
55. Carman, J. S., y col.: "Calcitonin in affective disorders". Neuro End. Lett., 3:115, 1981.
56. Carman, J. S., y col.: "Calcitonin and pain", Neuro End. Lett., 3:116, 1981.
57. Carpenter, W. T., y col.: "Symptoms as predictors of outcome: A report from the International Pilot Study of Schizophrenia". Am. J. Psychiatry, *135*:940-944, 1978.
58. Catley, D.M., y col.: "Failure of naloxone to reverse alcohol intoxication". Lancet, *1*:1263, 1981.
59. Ceraso, O. L.: "Temas sobre dolor". Bagó Informa, XII, Nº 31, 1981.
60. Chang, K. J., y Cuatrecasas, P.: "Multiple opiate receptors". Biol. Chem., 254:2610-2618, 1979.
61. Charney, D. S., y col.: "Clonidine and naltrexone: Safe, effective and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone therapy". Arch. Gen. Psychiatry, 39:1327-1332, 1982.
62. Chouinard, G.: "Plasma prolactin levels: A psychiatric tool". Neuro End. Lett., 3:88, 1981.
63. Chronister, R. B., y col.: "Histamine: Correlative studies in nucleus accumbens". J. Neurobiol., 13:23-37, 1982.
64. Clement-Cormier, I. C.: "Identification and characterization of nonstriatal dopaminergic receptors". Neuro End. Lett., 3:60, 1981.
65. Coffman, J. A., y col.: "Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia". Lancet, *1*:666, 1981.
66. Conn: "Terapéutica de Conn, 1984". Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1984.
67. Conn: "Terapéutica de Conn, 1986". Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires 1986.
68. Connolly, J. F., y col.: "Visual evoked potentials in schizophrenia. Intensity effects and hemispheric asimmetry". Brit. J. Psychiat., *142*:152-155, 1983.
69. Cooklin, R.; Sturgeon, D., y Leff, J.: "The relationship betwen auditory hallucinations and spontaneous fluctuations of skin conductance in schizophrenia". Brit. J. Psychiat., *142*:47-52, 1983.
70. Crammer, J. L.: "Trace metals in neuropsychiatry. Comments". Brit. J. Psychiat., *143*:8-88, 1983.
71. Creese, I.: "Classical and atipical antipsichotic drugs: New insights". Trends Neuro Sci., 6:479-481, 1983.
72. Croughan, J. L., y col.: "Psychiatric illness in male and female narcotic addicts". J. Clin. Psychiat., *43*:225-228, 1982.
73. Crow, T. J., y col.: "Dopamine and schizophrenia. Advances in biochemical psycopharmacology", vol. 19. Ed. Roberts, P. J., y col. Raven Press, Nueva York, 1978.
74. Crow, T. J., y col.: "Characteristics of patients with schizophrenia or neurological disorder and virus like agent in cerebrospinal fluid". Lancet, 1842-844, 1979.
75. Crow, T. J., y col.: "Pathophysiology of schizophrenia and Tardive diskinesia". Neuro End. Lett., 3:62, 1981.
76. Crow, T.J.: "Neurohumoral and structural changes in schizophrenia: Two dimensions of pathology". En: Buijs, R. M.; Pévet, P., y Swaab, D. F.: "Chemical transmission in the brain. The role of amines, aminoacids and peptides". Prog. Brain Res., *55*:407-417, 1982.
77. Cubeddu Ximénez, L.: "Metabolism of catecholamines and neurological diseases". Acta Científica Venezolana, *29*:313-326, 1978.
78. Cutting, J.: "Schizophrenic deterioration. Discussion". Brit. J. Psychiat., *143*:77-84, 1983.
79. Davis, G. C.; Buchsbaum, M.S., y Bunney, W. E.: "Alteration of evoked potentials link research in atention disfunction to peptide response symptoms of schizophrenia". En: Costa y Trabucchi: "Neural peptides and neuronal communication". 473-487. Raven Press, Nueva York, 1980.
80. Davis, G. C., y col.: "Failure of naloxone to reduce manic symptoms". Am. J. Psychiatry, *137*:1583-1585, 1980.
81. Davis, J. M.: "Pharmacoendocrinology of schizophrenia". En: Brown, G. M.; Koslow, S. H., y Reichlin, S., Eds.: "Neuroendocrinology and psychiatric disorder", 29-53. Raven Press, Nueva York, 1984.
82. Davis, J. M., y Andriukaitis, S.: "The natural course of schizophrenia and effective maintenance drug treatment". J. Clinical Psychopharmacol., 6:2-10, 1986.
83. Davis, K. L., y col.: "Intracerebral des-tirosine-gamma- endorphin inhibits methylphenidate-induced locomotor activity". Life Sci., *28*:2421-2424, 1981.
84. Dean, P.; Redgrave, P., y Eastwood, L.: "Supression of apomorphine-induced oral stereotipy in rats by microinjection of muscimol into midbrain". Department of Psychology. University of Sheffield, Sheffield, SE 10 2 TN. Inglaterra. Separata sin datos de edición, s/f.
85. De Feudis, F. V.: "GABA and endocrine regulation - Relation to neurologic-psychiatric disorders". Review Neurochem. Int., 6:1-16, 1984.
86. De La Fuente Muñiz, Ramón: "Psicología médica". XIX reimpresión. Fondo de Cultura Económica, México, 1980.
87. Delamónica, E. A.: "Electroencefalografía". Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1984.
88. Demish, K., y Demisch, L.: "Stimulation of serotonergic receptors in mescaline induced psychoses in humans". Neuro End. Lett., 3:118, 1981.
89. Denber, H. C. B.: "Manual de psicofarmacología clínica". 1ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1980.
90. De Quirós, J. B.; Götter, R.: "El lenguaje en el niño. Estudio neurológico, psicológico y foniátrico". 3ª edición. Series del Centro Médico de Investigaciones Foniátricas y Audiológicas, Ares, Buenos Aires, 1976.
91. Desoille, R.: "Lecciones sobre ensueño dirigido en psicoterapia". Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1975.
92. Desoille, R.: "El caso María Clotilde". Amorrortu Editores, Buenos Aires, 1974.
93. Dirksen, R.; Wood, G. J., y Nijhuis, G. M. M.: "Uncontroled naloxone treatment". Lancet, *1*:1262-1263, 1981.
94. Docherty, J. P., y col.: "Stages of onset in schizophrenic psychoses". Am. J. Psychiatry. *135*:420-426, 1978.
95. Drago, F., y col.: "Involvement of brain dopamine in the behavioral effects of prolactin". Neuro End. Lett., 3:100, 1981.
96. Editorial de Belgrano: "Correlaciones psicobiológicas". Actas del 1er Congreso Argentino de Correlaciones Psicobiológicas. Del Carril Impresores, Buenos Aires, 1983.
97. Editorial de The Lancet: "Schizoaffective psychoses. Nosological enigma". Lancet, *1*:1008-1009, 1980.
98. Editorial de The Lancet: "Schizophrenia and cerebral atrophy". Lancet, *1*:1129-1130, 1980.
99. Ennis, M. A.: "Psicoterapia simbólica. Fundamentación y metodología". López Libreros Editores S.R.L., Buenos Aires, 1981.
100. Ennis, M. A.: "Psicoterapia simbólica". Librería Hachette S.A., Buenos Aires, 1974.

101. Erspamer, V.: "Amphibian skin peptides in mammals-looking ahead". Trends Neuro Sci., 6:200-201, 1983.

102. Estivariz, F. E.: "Endorfinas: ¿El opio natural del organismo?" Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de La Plata, 2:9-13, 1979.

103. Estivariz, F. E.: "Opioides endógenos. Aspectos básicos". Cerebrum, IV:381-404, Buenos Aires, 1986.

104. Euvrard, C.; Boissier, J.: "Specific activation of nonstriatal dopaminergic systems induced by a potent 5-HO-triptamine agonist". Neuro End. Lett., 3:97, 1981.

105. Exner Jr., J. E.: "Sistema comprensivo del Rorschach". Pablo del Río Editor, Madrid, 1981.

106. Extein, I., y col.: "Cortisol response to naloxone in depressed patients and controls". Neuro End. Lett., 3:121, 1981.

107. Ey, H.; Bernard, P.; Brisset, C. A.: "Tratado de psiquiatría". 8ª edición. Toray-Masson, S.A., Barcelona, 1978.

108. Ey, Henry: "En defensa de la psiquiatría". Editorial Huemul, Buenos Aires, 1979.

109. Ey, H.: "Estudios sobre los delirios". Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1950.

110. Ey, H.: "La conciencia". Ed. Gredos, Madrid, 1967.

111. Fabre, J., y col.: "Terapéutica médica". El Ateneo, Buenos Aires, 1982.

112. Fabro, Cornelio: "Percepción y pensamiento". Ediciones Universidad de Navarra S.A., Pamplona, 1978.

113. Fenichel, O.: "Teoría psicoanalítica de las neurosis". 2ª reimpresión en España. Ed. Paidós, Barcelona, 1984.

114. Fernández Labriola, R., y col.: "Esquizofrenia. Depresión. Toxicomanía". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1977.

115. Ferri, S., y col.: "The role of opioid peptidergic system in body reactivity. Neural peptides and neuronal communication". Ed. por Costa, E. y Trabucchi, M., 347-354. Raven Press, Nueva York, 1980.

116. Ferrier, I. N., y col.: "Clinical and hormonal effects of apomorphine in acute and chronic schizophrenia". Neuro End. Lett., 3:118, 1981.

117. Ferrier, I. N.; Johnstone, E. C.; Crow, T. J.: "Hormonal effects of apomorphine in schizophrenia". Brit. J. Psychiat., 144:349-357, 1984.

118. Finkelstein, F. N.; Bayne, L. H.; Rangno, R. E.: "Nonspecific arousal with naloxone". Can. Med. Assoc. J., 123:33- 35, 1980.

119. Fiorini, H. J.: "Teoría y técnica de psicoterapias". Ed. Nueva Visión. Buenos Aires, 1985.

120. Fischer, E., y col.: "Introducción a la psiquiatría biológica". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1974.

121. Franco Salazar, G., y col.: "Principales causas de muerte en los pacientes mentales". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XV:497-505, 1984.

122. Freedman, A.M.; Kaplan, H. I.; Sadock, B. J.: "Tratado de psiquiatría". Salvat Editores S.A., Barcelona, 1982.

123. Friis, T.; Rosted Christensen, T.; Gerlach, J.: "Sodium valproate and biperiden in neuroleptic-induced akathisia, parkinsonism and hyperkinesia". Acta Psychiat. Scand., 67:178-187, 1983.

124. Frohman, L. A.: "Evaluation of neuropharmacologic strategies in schizophrenia". En: Brown, G. M.; Koslow, S. H.; Reichlin, S.: "Neuroendocrinology and psychiatric disorder", 67-73. Raven Press, Nueva York, 1984.

125. Fromm-Reichmann, F.: "Psicoanálisis y psicoterapia". Ediciones Hormé, Ed. Paidós, Buenos Aires, 1977.

126. Fromm-Reichmann, F.: "La personalidad del terapeuta". Ediciones Hormé, Ed. Paidós, Buenos Aires, 1977.

127. Fromm-Reichmann, F.: "Psicoterapia de emergencia". Ediciones Hormé, Ed. Paidós, Buenos Aires, 1977.

128. Fromm-Reichmann, F.: "Psicoterapia intensiva en la esquizofrenia y en los maniaco-depresivos". Ediciones Hormé, Ed. Paidós, Buenos Aires, 1981.

129. Fromm-Reichmann, F.: "Principios de psicoterapia intensiva". Ediciones Hormé, Ed. Paidós, Buenos Aires, 1984.

130. Furneaux, B.; Roberts, B. (compilación y selección): "El niño autista". Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1982.

131. Fustinoni, O.: "Semiología del sistema nervioso". Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1978.

132. Fuxe, K., y col.: "Dopamine in the nucleus accumbens: Preferential increase of DA turnover by rat prolactin". Brain Res., 122:177-182, 1977.

133. Galey, D.; Simon, H.; Le Moal, M.: "Behavioral effects of lesions in the A-10 dopaminergic area of the rat". Brain Res., 124:83-97, 1977.

134. Garret, H. E.: "Las grandes realizaciones en la psicología experimental". Fondo de Cultura Económica, México, 1958.

135. Geisow, M. J., y col.: "Analgesic activity of lipotropin C fragment depends on carboxyl terminal tetrapeptide". Nature, 269:187-168, 1977.

136. Gerner, R. H., y col.: Beta-endorphin intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric in patients". Arch. Gen. Psychiatry, 37:642-647, 1980.

137. Gershanik, O. S.: "Receptores dopaminérgicos". Cerebrum vol. IV:346-364, 1986.

138. Gesell, A.; Amatruda, C.: "Diagnóstico del desarrollo normal y anormal del niño". Ed. Paidós, Barcelona, 1981.

139. Goldar, J. C.: "La significación biológica de la esquizofrenia". Neuropsiquiatría (Arg.), IX:42-45.

140. González Pal, S.: "Consideraciones generales acerca de la evaluación del estado de conciencia en enfermos esquizofrénicos crónicos". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XXV:365-371, 1984.

141. González Pal, S.: "Envejecimiento en pacientes esquizofrénicos y epilépticos". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XXV:547-555, 1984.

142. Goodman, L. S.; Gilman, A.: "Bases farmacológicas de la terapéutica". 7ª edición. Editorial Interamericana, México, 1984.

143. Grassano de Picolo, E.: "Indicadores psicopatológicos en técnicas proyectivas". Ed. Nueva Visión, Buenos Aires, 1983.

144. Greenblatt, M.; Solomon, H. C.: "Frontal lobes and schizophrenia Second lobotomy project of Boston Psychopathic Hospital". Springer Publishing Company Inc., Nueva York, 1953.

145. Grevert, P., y col.: "Effects of eight-hour Naloxone infusions on human subjects". Biol. Psychiatry, 18:1375-1392, 1983.

146. Grinberg, L.: "Introducción a las ideas de Bion". Ediciones Nueva Visión, Buenos Aires, 1972.

147. Grinspoon, L.: "Esquizofrenia. Farmacoterapia y Psicoterapia". Ed. Troquel, Buenos Aires, 1977.

148. Gross, L. J.: "Drug induced handwriting changes: An empirical review". Texas Reports on Biology and Medicine, 33:371- 389, 1975.

149. Guillaume, P.: "La psicología de la forma". Ed. Argos, Buenos Aires, 1947.

150. Guillemin, R.: "Peptides in the brain: The new endocrinology of the neuron". Science, 202:390-402, 1978.

151. Guiraud, P.: "Psychiatrie clinique". 3ª edición. Libraine Le François, 1956.

152. Guiraud, P.: "Psychiatrie générale". Librairie le François, 1950.

153. Gutiérrez Baro, E.; Quesada Martínez, M. E. de: "Autismo infantil precoz. Estudio de un grupo". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XXV:635-654, 1984.

154. Hall, C. S.; Lindzey, G.: "La teoría del campo y la personalidad. Lewin". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1974.

155. Hammer, E. F.: "Tests proyectivos gráficos". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1984.

156. Heidbreder, E.: "Psicologías del siglo XX". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1971.

157. Henderson, D.; Gillespie, R. D.: "Manuel de psychiatrie pour les étudiants et les practiciens". Presses Universitaires de France, 1955.

158. Herrera, J. J.; Linares, F. V.; Herrera Mingorance, J. J.: "A propósito de algunas formas «incipientes» de las esquizofrenias". Cuadernos de Psiquiatría, 17 y 18:39-59, 1982.

159. Herrera, J. J.; Gutiérrez, B.; Herrera Mingorance, J. J.: "Algunasconsideraciones sobre defecto y deterioro esquizofrénico". Cuadernos de Psiquiatría, 17 y 18:61-74, 1982.

160. Herz, A.: "Las endorfinas: ¿una clave para la comprensión del dolor, la adicción y los trastornos psíquicos?" Medicina Alemana, XX:2005-2010, 1979.

161. Hoenig, J.: "The concept os schizophrenia. Kraepelin, Bleuler, Schneider". Brit J. Psychiat., 142:547-556, 1983.

162. Hollister, L. E.: "Farmacología clínica de drogas psicoterapéuticas". Ed. Médica Panamericana, Madrid, 1982.

163. Höllt, V.: "Multiple endogenous opioid peptides". Trends Neuro Sci., 6:24-26, 1983.

164. Horn, J. P.; Dodd, J.: "Inhibitory cholinergic synapses in autonomic ganglia". Trends Neuro Sci., 6:180-184, 1983.

165. Hornykiewicz, O.: "Discussion: Schizophrenia". En: Brown, G. M.; Koslow, S. H. Reichlin, S.: "Neuroendocrinology and psychiatric disorder", 85-93, Raven Press, Nueva York, 1984.

166. Horrobin, D. F.: "Schizophrenia: "Reconcilation of the dopamine, prostaglandin an opiOid concepts and the role of the pineal". Lancet, 1:529-531, 1979.

167. Hosobuchi, I.: "Brain ACTH and its role". Neuro End. Lett., 3:79, 1981.

168. Houssay, A. B.: "Fisiología endocrina y reproducción". 3ª edición. Guía Teórico Práctica. Ediciones Toray Argentina S.A.C.I., Buenos Aires, 1978.

169. Houssay, B. A., y col.: "Fisiología humana". 4ª edición, 8ª reimpresión. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1974.

170. Hughes, J.: "Opioid peptides and their relatives". Nature, 278:394-395, 1979.

171. Hutt, M. L.: "La adaptación Hutt del test guestáltico de Bender". Ed. Guadalupe, Buenos Aires, 1975.

172. Imbriano, A. E.: Neurobiología básica". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1976.

173. Imbriano, A. E.: "El lóbulo prefrontal y el comportamiento humano. Bioapráxico volicional". 1ª edición, Ed. Jims, Barcelona, 1983.

174. Insúa, J.: "Psicología médica". López Libreros Editores, Buenos Aires, 1978.

175. Insúa, J.: "Introducción a la psicología médica". Ed. Promed, Buenos Aires, 1985.

176. Insúa, J.: "Psicosemiología y psicopatología. Introducción a la psicoterapia en la práctica médica". Ed. Columba, Buenos Aires, 1974.

177. Iversen, L. L.: "Neuropeptides- What next?" Trends Neuro Sci., VI:293-297, 1983.

178. Jacob, F.: "La clave genética". Salvat Editores S.A., Barcelona, 1973.

179. Jacquet, Y. F.: "Excitatory and inhibitory effects of opiates in the rat vas deferens: A dual mechanism of action". Science, 210:95-97, 1980.

180. Jaffe, J. H.; Martin, W. R.: "Analgésicos y antagonistas opiáceos". En: Goodman, A., y Gilman: "Las bases farmacológicas de la terapéutica" (Cap. 22). Ed. Panamericana, 7ª edición, Buenos Aires, 1986.

181. Jan, Y. N., y Jan, L. Y.: "A LH-RH-like peptidergic neurotransmitter capable of «action at a distance» in autonomic ganglia". Trends Neuro Sci., 6:320-325, 1983.

182. Johnson, D. A. W., y col.: "The discontinuance of maintenance neuroleptic theraphy in chronic schizophrenic patients: Drug and social consequences", Acta Psychiat. Scand., 67:339-352, 1983.

183. Jørgensen, H. A., y Cappelen, C. Jr.: "Naloxone induced reduction of schizophrenic symptoms: Case report". Acta Psychiat. Scand., 65:370-374, 1982. En: Freedman, D. X., y col.: 1984 Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health, 58. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1984.

184. Josiassen, R. C., y col.: "Somatosensory evoked potential changes with a selective attention task". Psychophysiology, 19:146-159, 1982.

185. Judd, L. L., y col.: "Behavioral effects of methadone in schizophrenic patients". Am. J. Psychiatry, 138:243-245, 1981.

186. Judd, L. L., y col.: "Naloxone-induced behavioral and physiologic effects in normal and manic subjects". Arch. Gen. Psychiatry, 37:583-586, 1980.

187. Kahle, W.; Leonhardt, H., y Platzer, W.: "Atlas de Anatomía". Tomo III: "Sistema nervioso y órganos de los sentidos". Ediciones Omega S. A., Barcelona, 1977.

188. Kane, J. M.: "Dosage strategies with long-acting injectable neuroleptics including haloperidol decanoate". J. Clinical Psychopharmacol., 6:20-23, 1986.

189. Kanner, L.: "Psiquiatría infantil". 4ª edición. Ed. Siglo Veinte, Buenos Aires, 1976.

190. Karson, C. N., y col.: "An inverse correlation between spontaneous eye-blink rate and platelet monoamine oxidase activity". Brit. J. Psychiat., 142:43-46, 1983.

191. Kasanin, J. A.: "Lenguaje y pensamiento en la esquizofrenia". Ed. Hormé, Buenos Aires, 1968.

192. Kelly, J., y col.: "Behavioral and biochemical effects of knife cuts that preferentially interrupt principal afferent and efferent conections of the striatum in the rat". Pharmacol. Biochem. Behav., 6:31-45, 1977.

193. Kendler, K. S.; Hays, P.: "Familia and sporadic schizophrenia: A symptomatic, prognostic and EEG comparison". Am. J. Psychiatry, 139:1557-1562, 1982.

194. Kendler, K. S.; Davis, K. L.: "Genetics and biochemistry of paranoid schizophrenia and other paranoid psychoses". Schizophr. Bull., 7:689-709, 1981. En: Feedman, D. X., y col.: 1983 Year Book of Psychiatry and Applied Mental Health, 17-18. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1983.

195. Koehler, K.; Sauer, H.: "First rank symptoms as predictors of ECT response in schizophrenia". Brit. J. Psychiat., 142:280- 283, 1983.

196. Koffka, K.: "Principios de psicología de la forma". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1973.

197. Köhler, W.: "Psicología de la forma. Su tarea y sus últimas experiencias. Biblioteca Nueva, Madrid, 1972.

198. Köhler, W.: "Psicología de la configuración. Introducción a los conceptos fundamentales". Ediciones Morata, Madrid, 1967.

199. Kolle, K.: "Psiquiatría. Manual para médicos y estudiantes". Ed. Alhambra S.A., Madrid, 1964.

200. Koob, G. F., y col.: "Behavioral properties of opioid peptides". Neuro End. Lett., 3:76, 1871.

201. Koolhaas, J. M., Mora, F., y Phillips, A. G.: "Effects of food and water deprivation on self stimulation of the medial and sulcal prefrontal cortex and caudate putamen in the rat". Brief Commun. Physiol. Behav., 18:329-331, 1977.

202. Kraepelin, E.: "Tratatto di psichiatria". Traducción de la VII edición original. Casa edit. "Dottor Francesco Vallardi", Milán, 1907.

203. Kravitz, E. A., y col.: "Neurohormones and lobsters: Biochemistry to behavior". Trends Neuro Sci., 6:345-349, 1983.

204. Kretschmer, E.: "Delirio sensitivo paranoide. Aportación al problema de la paranoia y a la caracterología psiquiátrica". Traducción a la 3ª edición alemana. Ed. Labor, Barcelona, 1959.

205. Kugler, B. T.; Caudrey, D. J.: "Phoneme discrimination in schizophrenia". Brit. J. Psychiat., 142:53-59, 1983.

206. Labrie, F., y col.: "Control of prolactin release: A model for the study of dopaminergic systems". Neuro End. Lett., 3:63, 1981.

207. Lal, S., y col.: "Clonidine-induced growth hormone secretion in chronic schizophrenia". Acta Psychiatr. Scand., 68:82-88, 1983.

208. Larragoiti Alonso, R. J.: "El diagnóstico diferencial de la esquizofrenia y los trastornos afectivos". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XXV:557-566, 1984.

209. Launay, J.; Levine, J.; Maurey, G.: "El ensueñodirigido y el inconsciente". 1ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1982.

210. Laurent, J., y col.: "The effect of benzodiazepines on stress induced behavioral responses and corticosterone blood levels in rats". Neuro End. Lett., 3:114, 1981.

211. Lembeck, F.: "Sir Thomas Lewis' nocifensor system, histamine and substance-P-containing primari afferent nerves". Trends Neuro Sci., 6:107-108, 1983.

212. Levy-Bruhl, L.: "La mentalidad primitiva". La Pléyade, Buenos Aires, 1972.

213. Lévy-Strauss, Claude. "El pensamiento salvaje". Fondo de Cultura Económica, México, 1964.

214. Lichtensteiger, W., Lienhart, R.: "Response of mesencephalic and hypothalamic dopamine neurones". Nature, 266:635-637, 1977.

215. Lipsky, J. J.: "Elevated cerebrospinal fluid norepinephrine in schizophrenics: confounding effects of treatment drugs". Science, 210:3, 1980.

216. Litter, M.: "Farmacología experimental y clínica". 5ª edición. El Ateneo, Buenos Aires, 1975.

217. López Ibor, J. J.: "Neurosis". Ed. Gredos, Madrid, 1979.

218. Lundberg, J. M., y Hökfelt, T.: "Coexistence of peptides and classical neurotransmitters". Trends Neuro Sci., 6:325-333, 1983.

219. Luria, A. R.: "Fundamentos de neurolinguística". Ed. Toray-Masson, Barcelona, 1980.

220. Luria, A: "Conciencia y lenguaje". Pablo del Río Editor, Madrid, 1980.

221. Luria, A. R.: "El cerebro humano y los procesos psíquicos. Análisis neuropsicológicos de la actividad consciente". Ed. Fontanella, Barcelona, 1979.

222. Mains, R. E., y col.: "Strategies for the biosynthesis of bioactive peptides". Trends Neuro Sci., 6:229-235, 1983.

223. Maleval, J. C.: "Schizophrenie et folie hysterique". L'Information Psychiatrique, 54:743-765, 1978.

224. Marder, S. R.: "Depot neuroleptics: Side effects and safety". Clin. Psychopharmacology, 6:24-29, 1986.

225. Marías, J.; Laín Entralgo, P.: "Historia de la Filosofía y de la Ciencia". 4ª edición. Ed. Guadarrama, Madrid, 1968.

226. Marías, J.: "Historia de la Filosofía". 31ª edición. Revista de Occidente, Madrid, 1979.

227. Maruyama, Y.; Takemori, A. E.: "Role of dopamine and norepinephrine in naloxone-induced abstinence of morphine-dependent mice". J. Pharmacol. Exp. Ther., 185:602-608, 1973.

228. Maslow, A. H., y col.: "Métodos psicoterapéuticos". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1965.

229. Matthysse, S.: "Antipsychotic drug actions: A clue to the neuropathology of schizophrenia". Federation Proc., 32:200-205, 1973.

230. Mayer Gross, W.; Slater, E.; Roth, M.: "Psiquiatría clínica". 2ª edición. II tomos. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1974.

231. Mc Cord, W.; Mc Cord, J.: "El psicópata". Ed. Hormé, Buenos Aires, 1966.

232. Mc Evoy, J. P.; Lohr, J. B.: "Diazepam for catatonia". Am. J. Psichiatry, 141:284-285, 1984.

233. Mc Kinney, W. T.; Moran E. C.: "Animal models of schizophrenia". Am. J. Psychiatry, 138:478-483, 1981.

234. Meltzer, H. Y.: "Neuroendocrine abnormalities in schizophrenia: Prolactin, growth hormone and gonadotrophins". En: Brown, G. M.; Koslow, S. H.; Reichlin, S.: "Neuroendocrinology and psychiatric disorder", 1-28. Raven Press, Nueva York, 1984.

235. Melzack, R.; Wall, P. D.: "Pain mechanisms: a new theory". Science, 150:971-979, 1965.

236. Mendelsohn, G., y col.: "Distribution of beta endorphin immunorreactivity in normal human pituitary". J. Clin. Invest., 63:1297-1301, 1979.

237. Merleau-Ponty, M.: "Fenomenología de la percepción". Ed. Planeta-Angostini, Barcelona, 1984.

238. Merleau-Ponty, M.: "El ojo y el espíritu". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1977.

239. Merleau-Ponty, M.: "Elogio de la filosofía". Ed. Nueva Visión, Buenos Aires, 1970.

240. Merleau-Ponty, M.: "La fenomenología y las ciencias del hombre". Ed. Nova, Buenos Aires, 1977.

241. Merleau-Ponty, M.: "Filosofía y lenguaje". Ed. Proteo, Buenos Aires, 1969.

242. Merleau-Ponty, M.: "Signos". Ed. Seix Barral S.A., Barcelona, 1973.

243. Merleau-Ponty, M.: "Lo visible y lo invisible". Ed. Seix Barral, Barcelona, 1970.

244. Mesa Castillo, S.; Ancheta Niebla, O.: "Esquizofrenia. Datos adicionales en el estudio ultraestructural del lóbulo temporal". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XXV:309-317, 1984.

245. Mesa Castillo, S.; Ancheta Niebla, O.: "Enfermedad de Creutzfeld-Jacob y esquizofrenia: Alteraciones de la envoltura nuclear. Estudio ultraestructural". Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana, XXV:477-484, 1984.

246. Meulders, M.; Boisacq-Shepens, N.: "Manual de neuropsicofisiología". Ed. Toray Masson, S.A., Barcelona, 1981.

247. Millar, R. P. (Ed.) y varios. "Neuropeptides: Biochemical and physiological studies". Churchill Livingstone, Bell and Bain Ltd., Glasgow, Inglaterra, 1981.

248. Miller, R.: "How do opiates act?" Trends Neuro Sci., 7:184-185, 1984.

249. Minkowski, E.: "La esquizofrenia. Psicopatología de los esquizoides y los esquizofrénicos". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1980.

250. Mira y López, E.: "Psicología experimental". Ed. Kapelusz, Buenos Aires, 1955.

251. Mira y López, E.: "Doctrinas psicoanalíticas". Ed. Kapelusz, Buenos Aires, 1963.

252. Moizeszowicz, J.: "Psicofarmacología psicodinámica". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1982.

253. Molina Núñez, J.: "Crítica psiquiátrica". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1949.

254. Moore, K. E.; Demarest, K. T.: "Prolactin secretion and dopaminergic neurons. An evaluation of neuropharmacologic strategies". En: Brown, G. M.; Koslow, S. H.; Reichlin, S.: "Neuroendocrinology and psychiatric disorder", 75-84. Raven Press, Nueva York, 1984.

255. Morgan, C. T.: "Psicología fisiológica". 3ª edición. Ediciones Castilla S.A., Madrid, 1968.

256. Morin, G.: "Fisinlogía del sistema nervioso central". Editorial Toray-Masson, Barcelona, 1966.

257. Morrison, J. H.; Magistretti, P. J.: "Monoamines and peptides in cerebral cortex. Contrasting principles". Trends in Neuro Sci., 6:146-151, 1983.

258. Mueser, K. T.; Dysken, M. W.: "Narcotic antagonists in schizophrenia: A metodolingical review". Schizophrenia Bull., 9:213-225, 1983.

259. Mukherjee, S.: "Reducing American diagnosis of schizophrenia: Will the DSM-III suffice?" Brit. J. Psychiat., 142:414-418, 1983.

260. Münsterberg Koppitz, E.: "El test guestáltico visomotor para niños". Ed. Guadalupe, Buenos Aires, 1977.

261. Muñoz, C. A.: "Endorfinas y encefalinas". En: Pumarino y Pineda: "Hipotálamo e hipófisis". Ed. Andrés Bello, Santiagn de Chile, 1980.

262. Mutt, V.: "New approaches to the identification and isolation of hormonal polipeptides". Trends Neuro Sci., 6:357-360, 1983.

263. Naber, D., y col.: "Endogenous opioid activity and beta-endorphin immunorreactivity in CSF of psychiatric patients and normal volunteers". Am. J. Psychiatry, *138*:1457-1462, 1981.

264. Naber, D., y col.: "Naloxone treatment for five days ineffective in schizophrenia. Neuroendocrine actions of the opiate antagonist". Acta Psychiat. Scand., 67:265-271, 1983.

265. Nakanishi, S., y col.: "Nucleotides sequence of cloned DNA for Bovine corticotropin-beta-lipotropin precursor". Nature, *278*:423-427, 1979.

266. Ndetei, D. M.; Singh, A.: "Hallucinations in Kenyan schizophrenic patients". Acta Psychiat. Scand., 67:144-147, 1983.

267. Ndetei, D. M.; Singh, A.: "Schneider's first rank symptoms of schizophrenia in Kenyan patients". Acta Psychiat. Scand., 67:148-153, 1983.

268. Newnham, J. P., y col.: "A study of the relationship between circulating beta-endorphin-like immunorreactivity and post-partum «Blues»". Clin. Endocrinol. (Oxf.), *20*:169-177, 1984.

269. Nieto, D.: "La anatomía de la esquizofrenia y la teoría dopaminérgica. Salud Mental, 1:12-18, 1978.

270. Nissen, H. W., y col.: "Psicología y psicopatología animal". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1966.

271. North, R. A., y Williams, J. T.: "How do opiates inhibit neurotransmitter release?" Trends Neuro Sci., 6:337-339, 1983.

272. Noyes, A. P.: "Psiquiatría clínica moderna". Traducción de la 3ª edición. La Prensa Médica Mexicana, México, 1951.

273. Núñez, F. O.: "Fundamentos de la psicología médica. Un enfoque epistemológico". López Libreros Editores, Buenos Aires, 1976.

274. Nutt, J. G., y Jasinski, D. R.: "Methadone-Naloxone mixtures for use in methadone maintenance programs: I. Evaluation in man of their pharmacologic feasibility. II. Demonstration of acute physical dependence". Clin. Pharmacol. Ther., 15:156-166, 1974.

275. O'Connor, M., y Baker, H. W. G.: "Depo-Medroxy progesterone acetate as an adjunctive treatment in three agresive schizophrenic patients". Acta Psychiat. Scand., *1983*:399-403, 1983.

276. Ojeda, F. C.: "Los puntos de vista taxonómicos de A. Roa". Rev. Chilena de Neuro-Psiq., *XXIII*:39-45, 1985.

277. Otsuka, M., y Konishi, S.: "Substance P - The first peptide neurotransmitter?" Trends Neuro Sci., 6:317-320, 1983.

278. Pai, S., y Kapur, R. L.: "Evaluation of home care treatment for schizophrenic patients". Acta Psychiat. Scand., 67:80-88, 1983.

279. Pain, Sara: "Psicometría genética". Ed. Nueva Visión, Buenos Aires, 1976.

280. Pandurangi, A. K., y col.: "The ventricular system in chronic schizophrenic patients. A controlled computed tomography study". Brit. J. Psychiatry., *144*:172-176, 1984.

281. Parada, A. R., y col.: "Psicopatología diferencial entre las psicosis epilépticas lúcidas y psicosis similares con alteraciones electroencefalográficas y sin epilepsia". Rev. Chilena de Neuro-Psiq., XXIII.

282. Paz, J. R.: "Psicopatología. Sus fundamentos dinámicos". Ediciones Nueva Visión, 1984.

283. Pazo, J. H., y Medina, J. H.: "Fisiología del sistema nervioso". 2ª edición. Guía Teórico Práctica. Editorial Toray Argentina S.A.C.I., Buenos Aires, 1979.

284. Pereyra, C. R.: "Semiología y psicopatología de los procesos de la esfera intelectual". Ed. Salerno, Buenos Aires, 1973.

285. Pereyra, C. R.: "Parafrenias. Delirio crónico de ideas polimorfas". Ed. Salerno, Buenos Aires, 1965.

286. Pereyra, C. R.: "Demencias. Diagnóstico diferencial". Ed. Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, 1960.

287. Pereyra, C. R.: "Esquizofrenia. Demencia precoz". Ed. Salerno, Buenos Aires, 1965.

288. Perlow, M. J., y col.: "Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostrial dopamine system". Science, *204*:643-647, 1979.

289. Pickar, D., y col.: "Behaviorat and biologic effects of acute beta-endorphin injection in schizophrenic and depressed patients". Am. J. Psychiatry, *138*:160-166, 1981.

290. Pickar, D., y Bunney Jr., W. E.: "Endogenous opioids and psychiatric illness: CSF studies". Neuro End. Lett., 3:80, 1981.

291. Piezzi, R. S.: "Aspectos biológicos de la enfermedad esquizofrénica". Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, UNC. *IV*:35-42, 1981.

292. Pomenta, E. S.: "El diagnóstico de personalidad borderline". Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología, *31*:3-31, 1985.

293. Popper, K. R.; Ecoles, J. C.: "El Yo y su cerebro". Ed. Labor, Barcelona, 1982.

294. Potkay, C. R.: "El psicólogo clínico y el test de Rorschach". Editorial Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, 1973.

295. Pumarino Carte, H.; Pineda Valdivia, G.: "Hipotálamo e hipófisis". Editorial Andrés Bello, Santiago de Chile, 1980.

296. Radhakrishnan, J., y col.: "Schneider first rank symptoms. Prevalence, diagnostic use and prognostic implications". Brit. J. Psychiat., *142*:557-559, 1983.

297. Radin, P.: "El hombre primitivo como filósofo". 2ª edición. Editorial Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, 1968.

298. Rapaport, D.: "El modelo psicoanalítico, la teoría del pensamiento y las técnicas proyectivas". Ediciones Hormé, Ed. Paidós, Buenos Aires, 1978.

299. Rastogi, R. B.; Lapierre, Y. D.; Singhal, R. L.: "Neuroleptics enhances serotonin (5-HT) turnover in brain". Neuro End. Lett., 3:98, 1981.

300. Reboredo, J. F.: "Neuropéptidos y stress". Monografía inédita. Mendoza 1982.

301. Reca, T., y col.: "Problemas psicopatológicos en pediatría". Editorial Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, 1977.

302. Reid, C.: "Neuroanatomía". Editorial Interamericana, México, 1980."

303. Reiner, A., y col.: "Parasympathetic ocular control. Functional subdivisions and circuitry of the avian nucleus of Edinger Westphal". Trends Neuro Sci., 6:140-145, 1983.

304. Reichardt, M.: "Psiquiatría general y especial para estudiantes y médicos". Ed. Gredos, Madrid, 1958.

305. Reveley, A. M.; Reveley, M. A.; Murray, R. M.: "Cerebral ventricular enlargement in non-genetic schizophrenia: A controled twin study". Brit. J. Psychiat., *144*:89-93, 1984.

306. Reynolds, G. P.: "Dopamine receptors in post-mortem schizophrenics brains". Lancet, *1*:1261, 1981.

307. Roa, A.: "Psiquiatría". Ed. Andrés Bello, Santiago de Chile, 1981.

308. Roa, A.: "Formas del pensar psiquiátrico". Ed. Universitaria, Santiago de Chile, 1971.

309. Roa, A.: "El mundo del adolescente". Ed. Universitaria, Santiago de Chile, 1983.

310. Roa, A.: "Enfermedades mentales. Psicología y clínica". Ed. Universitaria, Santiago de Chile, 1980.

311. Rof Carballo, J.: "Patología psicosomática". Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1955.

312. Roheim, G.: "Magia y esquizofrenia". 1ª reimpresión. Ed. Paidós, Barcelona, 1982.

313. Rorschach, H.: "Psicodiagnóstico". 7ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1977.

314. Rossier, J.; Chapoutier, G.: "Encefalinas y endorfinas". Mundo Científico, 3:68-79, 1983.

315. Rossier, J., y col.: "The mechanisms of the simultaneous release of immunoreactive beta-endorphin, Acth and prolactin by stress. Neural Peptides and Neuronal Communication". Costa, E., y Trabuchi, M. Ed.: Raven Press, Nueva York, 363-373, 1980.

316. Rotrosen, J., y col.: "Supression of prolactin by dopamine agonists in schizophrenics and controls". Am. J. Psychiatry, *135*:949-951, 1978.

317. Roy, A.; Thompson, R.; Kennedy, S.: "Depression in chronic schizophrenia". Brit. J. Psychiat., *142*:465-470, 1983.

318. Rubin, R. T.: "Stress and endocrine function in human subjects". Neuro End. Lett., 3:82, 1981.

319. Ruch, T. C., y col.: "Neurofisiología". López Libreros Editores, Buenos Aires, 1974.

320. Rudomin, Pablo: "El sistema nervioso: Maravilla que empezamos a descifrar". Salud Mental, 3:6-25, 1980.

321. Ruiz, D. J.: "Curso de psicología". Ed. Estrada, Buenos Aires, 1968.

322. Ruiz Ogara, C.; Barcia Salorio, D.; López-Ibor Aliño, J. J.: "Psiquiatría" (III tomos). Ed. Toray S.A., Barcelona, 1982.

323. Saavedra, J. M.: "Changes in dopamine, noradrenaline and adrenaline in specific septal and preoptic nuclei after acute immovilization stress". Neuroendocrinology, 35:396-401, 1982.

324. Saraví, F. D.: "Péptidos opiáceos endógenos: Implicancias fisiológicas, farmacológicas y clínicas". Revista de la Facultad de Ciencias Médicas U.N.C., *IV*:33-47, 1981.

325. Sauri, J. J. (compilador): "Las obsesiones". Ediciones Nueva Visión, Buenos Aires, 1983.

326. Sauri, J. J. (compilador): "Las fobias". Ediciones Nueva Visión, Buenos Aires, 1976.

327. Sauri, J. J. (compilador): "Las histerias". Ediciones Nueva Visión, Buenos Aires, 1975.

328. Sauri, J. J.: "Las perversiones". Ediciones Carlos Lohlé, Buenos Aires, 1983.

329. Sauri, J. J.: "Lecturas de la psicopatología". Editorial de Belgrano, Buenos Aires, 1982.

330. Sauri, J. J.: "Historia de las ideas psiquiátricas". Ediciones Carlos Lohlé, Buenos Aires, 1969.

331. Scheller, R. H.; Rothman, B. S., y Mayeri, C.: "A single gene encodes multiple peptide-transmitter candidates involved in a stereotyped behavior". Trends Neuro Sci., 6:340-345, 1983.

332. Schilder, P.: "Tratado de psicoterapia". 2ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1965.

333. Schneider, K.: "Patopsicología clínica". 4ª edición española. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1975.

334. Schneider, K.: "Las personalidades psicopáticas". 8ª edición. Ediciones Morata S.A., Madrid, 1980.

335. Schooler, N. R.: "The efficacy of antipsychotic drugs and family therapies in the maintenance treatment of schizophrenia". J. Clin. Psychopharmacol., 6:11-19, 1986.

336. Schwartz, J.-C.: "Metabolism of enkephalins and the inactivating neuropeptidase concept". Trends Neuro Sci., 6:45-48, 1983.

337. Schwartzkroin, P. A., y Knowles, W. D.: "Local interactions in the hippocampus". Trends Neuro Sci., 6:88-92, 1983.

338. Scientific American. Libros de Investigación y Ciencia: "El cerebro". 3ª edición. Ed. Labor, Barcelona, 1983.

339. Scientific American: A scientific American book: "The brain". W. Freeman and Company, San Francisco, 1979.

340. Scientific American: "La célula viva". 2ª edición. Selecciones de Scientific American. Ed. Blume, Madrid, 1970.

341. Scientific American: "La base molecular de la vida". Selecciones de Scientific American. Editorial Blume, Madrid, 1971.

342. Sechehaye, M.-A.: "La realización simbólica. Diario de una esquizofrénica". 1ª reimpresión. Fondo de Cultura Económica, México, 1973.
343. Seeman, P.: "Dopamine receptors in brain and pituitary". Neuro End. Lett., 3:61, 1981.
344. Selkurt, E. E.: "Fisiología". 2ª edición. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1976.
345. Seva Díaz, A.: "Psiquiatría clínica". Ed. Espax, Barcelona, 1979.
346. Shagass, C., y col.: "Failure to replicate evoked potential observations suggesting corpus callosum dysfunction in schizophrenia". Brit. J. Psychiat., 142:471-476, 1983.
347. Siegel, R. K.: "Alucinaciones. Investigación y Ciencia", 15:100-108, 1977.
348. Silverstein, M. L., y Harrow, M.: "First rank symptoms in the postacute schizofrenic: A follow up study". Am. J. Psychiat., 135:1481-1486, 1978.
349. Siquier de Ocampo, M. L., y col.: "Las técnicas proyectivas y el proceso psicodiagnóstico". Ed. Nueva Visión, Buenos Aires, 1984.
350. Slater, E., y Cowie, V.: "Genética de los trastornos mentales". Ed. Salvat, Barcelona, 1974.
351. Slobin, D. I.: "Introducción a la psicolingüística". 1ª edición. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1974.
352. Smelik, P. G., y col.: "The role of catecholamines in the control of the secretion of pro-opiocortin-derived peptides from the anterior and intermediate lobes and its implications in the response to stress". En: "The anterior pituitary gland", 113-125. Ed. Ajay S. Bhatmagar. Raven Press, Nueva York, 1983.
353. Snell, R. S.: "Neuroanatomía clínica". Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1982.
354. Sofroniew, M. V.: "Vasopressin and oxytocin in the mammalian brain and spinal cord". Trends Neuro Sci., 6:467-472, 1983.
355. Spurgeon English, O., y col.: "Análisis directo y esquizofrenia". Ed. Paidós, Buenos Aires, 1965.
356. Stevens, J. R.: "Schizophrenia and dopamine regulation in the mesolimbic system". Trends Neuro Sci., 2:102-105, 1979.
357. Stoof, J. C.; Dijkstra, H.; Hillegers, J. P.M.: "Changes in the behavioral response to a novel environment following lesioning of the central dopaminergic system in rat pups". Psychopharmacology, 57:163-166, 1978.
358. Strong: Elwyn; Truex, R. C.; Carpenter, M. B., y Mosovich, A.: "Neuroanatomía humana". 4ª edición, 3ª reimpresión. El Ateneo, Buenos Aires, 1975.
359. Studelska, D. R.; Beatty, W. W.: "Open field and avoidance behavior after neostriatal lesions in male and female rats". Comparative Physiol. Psychol., 92:297-311, 1978.
360. Sullivan, H. S.: "La fusión de la psiquiatría y de las ciencias sociales". Ed. Psique, Buenos Aires, 1968.
361. Sullivan, H. S.: "La teoría interpersonal de la psiquiatría". Ed. Psique, Buenos Aires, 1964.
362. Sullivan, H. S.: "La entrevista psiquiátrica". Ed. Psique, Buenos Aires, 1982.
363. Sullivan, S. N.: "Naloxone and Prader Willi sindrome". Lancet, 1:1140, 1980.
364. Svensson, L.; Ahlenius, S.: "Functional importance of nucleus accumbens noradrenaline in the rat". Acta Pharmacol. Toxicol., 50:22-24, 1982.
365. Szikely, B.: "Manual de técnicas de exploración psicológica" (III tomos). 5ª edición. Ed. Kapelusz, Buenos Aires, 1966.
366. Tassin, J. P., y col.: "Denervation supersensivity of cortical dopaminergic receptors in VTA lesioned hiperactive rats". Neuro End. Lett., 3:59, 1981.
367. Taylor, M. A., y Abrams, R.: "The prevalence of schizophrenia: A reassessment using modern diagnostic criteria". Am. J. Psychiatry, 135:945-948, 1978.
368. Taylor, P.: "ECT for schizophrenia". Lancet, 1:1380-1383, 1980.
369. Thompson, J. S.; Thompson, M. W.: "Genética médica". 3ª edición. Ed. Salvat, Barcelona, 1985.
370. Thomer, M. O.; Evans, W. S.: "Is prolactin a marker for brain dopamine function?" En: Brown, G. M.; Koslow, S. H.; Reichlin, S.: "Neuroendocrinology and psychiatric disorder", 55-66. Raven Press, Nueva York, 1984.
371. Tress, K. H.; Caudrey, D. J.; Mehta, B.: "Tactile-evoked potentials in schizophrenia. Interhemispheric transfer and drug effects". Brit. J. Psychiat., 143:156-164, 1983.
372. Tsuang, M. T.: "Genetic counseling for psychiatric patients and their families". Am. J. Psychiatry, 135:1465-1475, 1978.
373. Tyers, M. B.: "A classification of the opiate receptors that mediate antinociception in animals". Brit. J. Pharmacol., 69:503-512, 1980.
374. Tyrrell, D. A. J., y col.: "Possible virus in schizophrenia and some neurological disorders". Lancet, 1:839-841, 1979.
375. Ungvári, G.: "Validity of the ICD-9 schizophrenia classification". Acta Psychiatr. Scand., 68:287-296, 1983.
376. Uretsky, N. J.; Iversen, L. L.: "Effects of 6-hydroxydopamine on noradrenaline containing neurones in the rat brain". Nature, 221:557-559, 1969.
377. Vallejo, J.; Bulbena, A., y col.: "Introducción a la psicopatología y la psiquiatría". 2ª edición. Ed. Salvat, Barcelona, 1986.
378. Vallejo Nájera, A.: "Tratado de psiquiatría". 2ª edición. Salvat Editores S.A., Barcelona, 1949.
379. Van Praag, H. M.; Verhoeven, W. M. A.: "Endorphin research in schizophrenic psychoses". Comp. Psychiatry, 22:135-146, 1981.
380. Van Ree, J. M., y col.: Behavioral profile of gamma-MSH: Relationship with ACTH and beta-endorphin action". Life Sci., 28:2875-2888, 1981.
381. Vasavan Nair, N. S. P., y col.: "A clinical trial comparing intramuscular haloperidol decanoate and oral haloperidol in chronic schizophrenic patients: Efficacy, safety and dosage equivalence". J. Clinical Psychopharmacol., 6:30-37, 1986.
382. Velasco Suárez (h.), C. A.: "La actividad imaginativa en psicoterapia". Editorial Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, 1974.
383. Vermes, I., y Telegdy, G.: "Effect of stress on activity of the serotoninergic system in limbic brain structures and its correlation with pituitary-adrenal function in the rat". Acta Physiol. Acad. Sci. Hungaricae, 49:37-44, 1977.
384. Vidal, G.; Alarcón, R. D. (directores): "Psiquiatría". Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1986.
385. Wahlström, A., y Terenius, L.: "Endorphin hypothesis of schizophrenia". Karger Gazette, 42-43:10-11, 1981.
386. Walaas, I., y Fonnum, F.: "The effects of surgical and chemical lesions on neurotransmitter candidates in the nucleus accumbens of the rat". Neuroscience, IV:209-216, 1979.
387. Watson, S. J., y col.: "Some observations on the opiate peptides and schizophrenia". Arch. Gen. Psychiatry, 36:35-41, 1979.
388. Weber, E.; Evans, C. J., y Barchas, J. D.: "Multiple endogenous ligands for opiod receptors". Trends Neuro Sci., 6:333-336, 1983.
389. Weitbrecht, H. J.: "Manual de psiquiatría". 1ª edición. Ed. Gredos, Madrid, 1978.
390. Westhead, E., y Livett, B. G.: "Storage and secretion by adrenal chromaffin cells". Trends Neuro Sci., 6:254-255, 1983.
391. Wetterberg, L., y col.: "Hormonal changes in affective disorders". Neuro End. Lett., 3:72. 1981.
392. Whitaker, C.: "Psicoterapia de los pacientes esquizofrénicos crónicos". Ediciones Cepe, Buenos Aires, 1975.
393. Wied, David de: "Neuropeptide disfunction". Neuro End. Lett., 3:75, 1981.
394. Williams, M.: "Adenosine - A selective neuromodulator in the mammalian CNS?" Trends Neuro Sci., 7:164-168, 1984.
395. Wistedt, B., y Ranta, J.: "Comparative double-blind study of flupenthixol decanoate in the treatment of patients relapsing in a schizophrenic symptomatology". Acta Psychiat. Scand., 67:378-388, 1983.
396. Wood, P. L., y col.: "Actions of Mu, Kappa, Sigma, Delta and agonists/antagonists opiates on striatal dopaminergic function". J. Pharmac. Exper. Ther., 215:697-703.
397. World Health Organization: "The international pilot study of schizophrenia", vol. 1, Ginebra, 1973.
398. Wortis, J.: "La psiquiatría soviética". Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1953.
399. Yelvington, D.; Weiss, G. K., y Ratner, A.: "Psychological stress is a stimulant of prolactin release in rats". Neuro End. Lett., 3:109, 1981.
400. Yesavage, J. A.: "Inpatient violence and the schizophrenic patient". Acta Psychiat. Scand., 67:353-357, 1983.
401. Yondea, Y., y Kuriyama, K.: "GABA and endocrine regulation-relation to neurologic-psychiatric disorders". Neurochem. Int., 6:23-26, 1984.
402. Young III, W. S., y col.: "Opioids receptors undergo axonal flow". Science, 210:76-78, 1980.
403. Zukin, R. S., y Zukin, S. R.: "The case for multiple opiate receptors". Trends Neuro Sci., 7:160-164, 1984.