

LA ESQUIZOFRENIA: DIAGNOSTICO, BIOQUIMICA Y TRATAMIENTO*

Dr. Thomas A. Ban**
Dr. Joseph McEvoy**

La primera definición de la esquizofrenia se le debe a Kraepelin (1896), quien se basó en el reconocimiento de que los síndromes clínicos a los que previamente se hacía referencia como "demencia precoz", hebefrenia y catatonia, tienen un común denominador: la tendencia a iniciarse tempranamente presentando un firme deterioro caracterizado por la "destrucción peculiar de conexiones internas de la personalidad". Tras de reemplazar el término de *dementia precox* por el de "esquizofrenia", Bleuler (1911) confirmó y consolidó el concepto. En tanto que reconocía la importancia del curso de la enfermedad que "a veces es crónico y a veces marcado por ataques intermitentes, y que puede detenerse o retroceder en cualquier etapa pero sin permitir una recuperación total", enfatizó la importancia diagnóstica de la presencia de "disturbios específicos en los procesos psicológicos". Estos desórdenes fundamentales son la pérdida de las asociaciones, lo inapropiado del afecto, la ambivalencia y el autismo, que según el autor, se presentan en cada caso y en cualquier etapa de la enfermedad. Aunque Bleuler (1911) consideró que cualquiera de estos desórdenes era patognomónico en la esquizofrenia, hay evidencia fundamental que permite pensar que, aun en el caso de que estos síntomas psicológicos sean definidos en forma confiable, el poder de su diagnóstico diferencial está muy limitado al separar a la esquizofrenia de los desórdenes afectivos (Andreasen y Powers, 1974; Spitzer, Andreasen y Endicott, 1978).

Los síntomas primarios de Schneider (1959) incluyen: pensamiento sonoro, alucinaciones auditivas que se refieren a la propia conducta, alucinaciones somáticas, actos controlados y delirios. En bases enteramente pragmáticas Schneider (1959) postuló que cada uno de estos síntomas son patognomónicos y que todos los pacientes psiquiátricos no orgánicos que manifiesten aunque sólo sea uno de ellos, deben recibir el diagnóstico de esquizofrénicos. No obstante, hay una serie de estudios que han puesto en duda la especificidad diagnóstica de los síntomas primarios (Carpenter, Strauss y Mulch, 1973; Taylor y Abrams, 1973). Carpenter, Strauss y Bartko (1974) revelaron que el 14% de los pacientes psiquiátricos no esquizofrénicos presenta un síntoma primario, el 7% presenta dos y el 3% presenta tres.

Otro enfoque para el diagnóstico lo proporcionó el Estudio Piloto Internacional sobre Esquizofrenia llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1973). El examen de 1202 esquizofrénicos pertenecientes a nueve países dio por resultado el señalamiento de 12 síntomas que se presentaban diferencialmente en la esquizofrenia. La presencia de un número determinado de estos síntomas arrojó una estimación actuarial de diagnóstico válido. Conforme a esto, puede esperarse que el

80% de los pacientes esquizofrénicos agudos o subagudos presente por lo menos cinco de los síntomas siguientes: (+) y/o ausentes (—): afecto restringido (+), introspección pobre (+), pensamiento sonoro (+), despertar temprano (—), *rapport* pobre (+), fases depresivas (—), elación (—), delirios elaborados (+), lenguaje incoherente (+), información poco confiable (+), delirios excéntricos (+) y delirios nihilistas (+) (Sartorius, Shapiro y Jablensky, 1974). Si un paciente que presenta por lo menos cinco de estos síntomas es automáticamente incluido dentro de la categoría de la esquizofrenia, puede esperarse que 13% de los pacientes no esquizofrénicos haya sido erróneamente asignado a los grupos esquizofrénicos (Strauss y Carpenter, 1974). Puede observarse una mayor exactitud y homogeneidad al aumentar el número de los síntomas requeridos para emitir un diagnóstico de esquizofrenia.

Feighner y cols. (1972) propusieron un conjunto de criterios diagnósticos orientados a proporcionar una población homogénea de pacientes esquizofrénicos para la investigación. El Criterio Diagnóstico de la Investigación (RDC) incluye una enfermedad de por lo menos seis meses de duración, caracterizada por delirios o alucinaciones; habla desorganizada, y al menos tres de las características demográficas siguientes: soltero, pobre, con adaptación premorosa social o en el trabajo, una historia familiar de esquizofrenia, sin dependencia al alcohol u otras drogas, y que la enfermedad se haya iniciado antes de los 40 años de edad. Otro requisito del RDC es la ausencia de aspectos depresivos o maniacos.

Tomando en consideración los criterios diagnósticos de Kraepelin (1896), Bleuler (1911), Schneider (1959) y especialmente el Criterio Diagnóstico de la Investigación de Feighner y cols. (1972), los aspectos fundamentales de los desórdenes esquizofrénicos son la desorganización del nivel previo de funcionamiento (véase Kraepelin, 1896), los síntomas característicos que abarcan múltiples procesos psicológicos (véase Bleuler, 1911), presencia de ciertos aspectos psicóticos durante la fase activa de la enfermedad (véase Schneider 1959 y OMS 1973), ausencia del síndrome afectivo completo concurrente al momento o antes de la fase activa de la enfermedad (véase Feighner y cols., 1972; OMS, 1973), tendencia a la cronicidad (véase Bleuler 1911 y Kraepelin 1896) y una molestia que no puede ser explicada por ninguno de los desórdenes mentales (véase Feighner y cols., 1972 y Schneider 1959). Según el DSM-III y en oposición con Bleuler y Schneider (1959) ningún aspecto clínico por separado es exclusivo de esta condición, ni es evidente en cada fase de la enfermedad, excepto que por definición, el diagnóstico no se hace antes de una evolución mayor de seis meses. El hecho de que para pronunciarse respecto a la enfermedad se observe este lapso, mejora la homogeneidad del diagnóstico de la población al excluir la Psicosis Reactiva Breve a la que anteriormente nos referimos en términos

* Traducido por Laura Díaz R.

** El Dr. Ban es Profesor de Psiquiatría y el Dr. McEvoy es asistente de Profesor del Depto. de Psiquiatría, Universidad Vanderbilt de Nashville, Tennessee (EU).

de Psicosis Histérica (Hollender y Hirsch, 1964) y Episodios Esquizofrénicos Agudos (ICD-9) o Psicosis Esquizofreniforme (Stromgren, 1965; Spitzer, Andreasen y Endicott, 1978).

Neurolépticos

Los agentes farmacológicos que son más específicamente efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia son las drogas neurolépticas, tales como las fenotiazinas, los tioxantenos, las dibenzodiazepinas, las butirofenonas y las dihidroindolonas. En dosis equivalentes, prácticamente todos los neurolépticos producen iguales efectos terapéuticos y cuando existen diferencias en su actividad terapéutica general, éstas son solamente estadísticas y no de significación clínica (Lehmann, 1975). Pero, desde luego, siempre hay pacientes que responden mejor a una droga que a otra.

Las similitudes en los efectos terapéuticos de los neurolépticos pueden explicarse a través de las propiedades químicas y farmacológicas comunes de estas drogas. Todos los neurolépticos son aminas terciarias o secundarias que contienen por lo menos un anillo aromático ligado a la porción de aminas por medio de una cadena intermedia. La mayoría de los neurolépticos son inhibidores activos del vómito inducido en los perros por apomorfina o de la masticación estereotípica inducida por anfetaminas, y de la agitación estereotípica y la mortalidad inducida en ratas por norepinefrina. También inhiben la autoestimulación intracraneal y el comportamiento operante condicionado en todos los animales de laboratorio. En dosis un tanto más altas, inducen inmovilidad cataleptica con disminución de la motilidad espontánea e indiferencia respecto al ambiente, y en dosis considerablemente más altas, inducen ptosis, ataxia, postración y otros síntomas de depresión del SNC (Janssen, 1973).

Puesto que los neurolépticos comparten muchas acciones bioquímicas comunes, ha sido más bien difícil decidir cuáles de estas acciones son relevantes para los efectos terapéuticos. Al estabilizar las membranas celulares, los neurolépticos pueden interferir con la acción patofisiológica de la alfa-2-globulina, factor proteínico del plasma que se supone ser causante de la psicopatología esquizofrénica; por la acción inhibitoria del sistema de enzimas del N-metiltransferasa, pueden disminuir la formación de epinefrina, precursora del supuestamente psicotóxico adrenocromo, o disminuyendo la utilización del trifosfato de adenosina, pueden interferir con la supuestamente incrementada trasmetilación y con la producción de indolaminas dimetiladas psicotóxicas derivadas de las catecolaminas (Ban, 1974).

No obstante, desde principios de 1960 se ha ido acumulando evidencia en el sentido de que el bloqueo del receptor de la dopamina (DM) desempeña un papel importante en los efectos terapéuticos de los neurolépticos (Snyder, 1976). La "supersensibilidad de denervación" inducida por el bloqueo crónico del receptor DM también puede ser responsable de la disquinesia tardía, que es el efecto adverso crónico más grave de los neurolépticos (Klawans, 1973).

Los primeros experimentos de Carlsson y Lindquist (1963) revelaron que la acumulación inducida por nialamida de 3-O metabolitos metilados de la DM y la norepinefrina (NE) (ej. 3 metoxitiramina y normetanefrina) se ve exacerbada bajo la influencia de los neurolépticos. Con base en estos hallazgos, sugieren que el bloqueo del receptor DM lleva a un aumento compensatorio de la actividad de la hidroxilasa de tirosina y consecuentemente, de la sín-

tesis de DM, y plantearon la posibilidad de que el bloqueo del receptor DM sea el paso crucial en el mecanismo de acción de los neurolépticos. Fue hasta mucho después que Creese, Burt y Snyder (1975), empleando cristalografía de rayos X, fueron capaces de demostrar que realmente tiene lugar el bloqueo del receptor DM. Hay también evidencia básica de que los neurolépticos inhiben la liberación de DM de la neurona presináptica (Seeman y Lee, 1975) y antagonizan la adenilciclasa sensible a la dopamina en el estriado y en las estructuras del lóbulo límbico (Clement Cornier y cols., 1974). La inhibición de la adenilciclasa, enzima responsable de la formación de adenosina 3'5'-monofosfato (AMP cíclico) en el lóbulo límbico, es esencialmente importante a la luz de los descubrimientos que revelan que los neurotransmisores (como la DM) ejercen su acción en el órgano efector mediante quinasas proteicas específicas de los órganos activados por AMP cíclico (Maeno, Johnson y Greengard 1971).

En apoyo de la hipótesis DM de la esquizofrenia, se reportan los hallazgos conforme a los cuales la psicopatología esquizofrénica puede verse precipitada o agravada por la l-dopa (agente precursor de la DM), el etanol o el metilfenidato (liberadores de la DM), el disulfirán (sustancia que interfiere en la conversión de la DM en NE) y la anfetamina (una droga que libera DM de la neurona presináptica y que también puede incrementar la sensibilidad de los receptores postsinápticos DM) y que afirman que los efectos terapéuticos de los neurolépticos en la esquizofrenia pueden ser potenciados al añadir al régimen del tratamiento alfa-metilparatirosina (un inhibidor específico de tirosina hidroxilasa), o alfa-metildopa (un inhibidor no específico de la dopa decarboxilasa), como las sustancias que interfieren en la formación de DM (Snyder, 1976).

Puesto que la hipótesis DM de la esquizofrenia implica el predominio de la actividad dopaminérgica sobre la actividad colinérgica, también entran en favor de la hipótesis las observaciones clínicas que confirman que la administración de arecolina, un agente colinomimético de acción central, ha producido mejoría transitoria en la esquizofrenia y que la administración combinada de fisostigmina, inhibidor central de la colinesterasa y de un neuroléptico, ha producido reducciones de los síntomas psicopatológicos en pacientes que habían sido refractarios a la administración de neurolépticos únicamente (Friedhoff y Alpert, 1973; Pfeiffer y Jenney, 1957; Rosenthal y Bigelow, 1973; Van Andel, 1959).

En aproximadamente un 50% de los pacientes esquizofrénicos puede interrumpirse el tratamiento de mantenimiento con neurolépticos sin que se presenten recaídas. Aunque no hay una forma establecida de predecir quién sufrirá una recaída y quién seguirá bien, un estudio de 427 pacientes dados de alta identificó nueve variables de resultado dicótomo: si ha sido casado alguna vez; que su CI no sea bajo; que la psicosis se haya iniciado seis meses antes de haber sido hospitalizado, que los factores precipitantes estén claramente definidos, que tenga un buen rendimiento laboral premoroso, que las facetas depresivas estén bien definidas, que su personalidad no sea esquizoide, que padezca de confusión o perplejidad y no tenga exabruptos emocionales. Una puntuación total de cinco o más respuestas positivas predecía un resultado favorable, es decir sin recaídas, y la puntuación de cuatro o menos equivalía a un resultado desfavorable para los neurolépticos (Stephens, 1970). Si estos resultados pudieran confirmarse en las evidencias futuras, los pacientes que necesitan tratamiento de mantenimiento podrían identificarse con un alto nivel de probabilidades ($p \leq 0.01$). Esto sería importante especialmente a la luz de la

evidencia acumulada en el sentido de que la administración crónica de neurolepticos produce pigmentación de la piel, cambios oftalmológicos y disquinesia tardía en un porcentaje considerable de pacientes.

Otra variable que podría identificar a una subpoblación dentro de la esquizofrenia, con un pronóstico favorable, es la depresión psicótica. En tanto que McGlashan y Carpenter (1976) consideran que la depresión psicótica (presente en aproximadamente un 26% de todos los pacientes hospitalizados con reacción esquizofrénica aguda) es una fase especial en el curso de la esquizofrenia, Goplerud y Depue (1978) arguyen que la depresión psicótica es la fase depresiva de la enfermedad maniaco-depresiva. En favor de la hipótesis de Goplerud y Depue (1978), cabe mencionar los hallazgos que demuestran que la depresión psicótica se presenta principalmente en pacientes que tienen un buen nivel premorbo de funcionamiento y que se caracterizan por retardo psicomotor, hipersomnia y "pasividad profunda", es decir, síntomas psicopatológicos muy característicos de la fase depresiva del desorden maniaco-depresivo. En apoyo de lo anterior también pueden mencionarse las observaciones del hecho de que una proporción considerablemente más alta de pacientes esquizofrénicos con tendencias suicidas, que de pacientes esquizofrénicos sin tendencias suicidas, presenta una conducta que es común en los casos de manía, por ejemplo, hiperactividad, agresividad, pensamiento delirante, quejas, exigencias y cierto afecto depresivo anterior a los intentos suicidas (Cohen y cols., 1964). Probablemente el argumento más importante para demostrar que estos pacientes padecen de depresión sea el estado de "transición compensada" con una vuelta a la actividad psicomotora normal, con funcionamiento somático y ajuste e interés semejantes a los observados antes del inicio de las manifestaciones depresivas (Roth, 1970). Esta etapa de "transición compensada" corresponde a la fase de "transición normal" que se presenta en pacientes bipolares cuando pasan de la manía a la depresión o de esta última a la manía.

Aunque el diagnóstico diferencial basado en los síntomas psicopatológicos parece ser de éxito limitado, hay algunos indicios de que los cambios inducidos por adenosin difosfato (ADP) en la producción de prostaglandina E₁ (PGE₁) por plaquetas humanas, pueden ser útiles a este propósito. Esta posibilidad se basa en que se ha encontrado que, aunque no hay síntesis de PGE₁ en la respuesta a la ADP en la esquizofrenia, hay un incremento congruente de síntesis de PGE₁ ante el mismo estímulo en la manía (Abdullah y Hamadah, 1975).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son ácidos de la cadena 20-carbono, no saturados, cíclicos grasos, sintetizados mediante una reacción de dos pasos que incluye la separación de los ácidos grasos poli-insaturados de los lípidos de la membrana y la conversión de los ácidos libres en las prostaglandinas apropiadas, a través de endoperóxidos intermedios (Wilson, 1974). Una vez formadas, las prostaglandinas no se acumulan en depósitos y tras ejercer sus efectos, su acción concluye por la degradación enzimática celular. Desde que se descubrió a principios de la década de los sesenta, que las prostaglandinas son endógenas al cerebro, se ha ido acumulando notable evidencia que sugiere que las prostaglandinas desempeñan un papel en la modulación o mediación de los estímulos humorales y otros, sobre las neuronas. Igualmente, se ha descubierto que las prostaglandinas se forman mediante la

célula efectora en respuesta a un reto adecuado de parte de un neurotransmisor y, dependiendo del tejido involucrado, estimulan o inhiben la formación de AMP cíclico (Coceani, 1974).

La hipótesis de que la esquizofrenia es una enfermedad producida por deficiencia de las prostaglandinas se ha originado de las observaciones de que los pacientes esquizofrénicos son resistentes al dolor y a la inflamación y que se ven libres de la artritis reumatoide, condiciones estas en las que las prostaglandinas desempeñan un importante papel. Los antagonistas prostaglandínicos como la cloroquina, la quinina y la quinacrina en altas dosis pueden inducir estados parecidos a la esquizofrenia. Las drogas neurolepticas terapéuticamente efectivas en la esquizofrenia, estimulan la producción de prolactina, potente estimulador de la síntesis de prostaglandinas, y las drogas que precipitan o agravan la esquizofrenia, tales como la levodopa y el cortisol, suprimen la secreción de prolactina o bloquean los efectos de ésta (Ban, 1978; Horrobin, 1977, 1978).

Hay dos series naturales de prostaglandinas (PG), una con un solo enlace doble en la cadena lateral derivada del ácido dihomogamma-linolénico (DGLA) y la otra con dos enlaces dobles en la cadena lateral, derivada del ácido araquidónico (AA). Puesto que el paso que limita la proporción de la síntesis de la PG parece ser la movilización del AA y el DGLA libres, y la prolactina parece tener un efecto altamente selectivo en la movilización del DGLA y consecuentemente de la síntesis de PGE₁, se presentó la posibilidad de que el efecto terapéutico de los neurolepticos en la esquizofrenia sea potenciado por la administración de sustancias tales como el zinc y la penicilina que movilizan el DGLA y, consecuentemente, aumentan la síntesis de PGE₁ (Horrobin y cols., 1978). En favor de tal posibilidad cabe mencionar los descubrimientos de los estudios piloto en los que la penicilina ha demostrado tener ciertos efectos terapéuticos en un grupo de esquizofrénicos crónicos (Chouinard, Annable y Horrobin, 1978; Vaddati, 1979).

Aunque se ha propuesto que la esquizofrenia es una enfermedad producida por la deficiencia de prostaglandinas, también se ha sugerido que sea originada por un exceso de prostaglandinas; es decir, sería el resultado de una liberación excesiva de PGE₁ en el hipotálamo, que va acompañada de una elevación de temperatura (Feldberg, 1976). Aunque Falloon y cols. (1978) y Watt (1979) no encontraron evidencias de que el paracetamol, sustancia que reduce los niveles del PGE₁, tuviera algún efecto terapéutico en pacientes esquizofrénicos agudos, Gjessing (1953, 1954) reporta episodios febriles en dos tercios de su grupo especial de pacientes catatónicos. Queda aún por verse si estos episodios febriles están asociados a una liberación excesiva de PGE₁.

Endorfinas

Se ha demostrado que la beta-endorfina tiene un efecto diametralmente opuesto al de la prolactina en la síntesis de PGE₁; bloquea la movilización de DGLA y la formación del PGE₁.

Las endorfinas son péptidos endógenos, es decir, sustancias compuestas de 16 a 91 aminoácidos, con propiedades biológicas similares a las de la morfina. Entre las diversas endorfinas, se halló que la beta-endorfina es la más potente y la única que puede inducir un estado catatónico en animales (Bloom y cols., 1976). Puesto que la beta-endorfina indujo estados catatónicos reversibles por naloxona en las ratas (reminiscencias de esquizofrenia), y

que el tratamiento a base de neurolépticos, con buenos resultados, disminuyó los niveles altos de CSF beta-endorfina en los esquizofrénicos (Terenius y cols., 1976), se postuló la posibilidad de una relación positiva entre las concentraciones de CSF endorfinas y la severidad de la esquizofrenia. Además, puesto que al ocupar los receptores de endorfina, la naloxona revertía la catatonía en animales inducida por beta-endorfina, se formuló la hipótesis de que la naloxona podía tener un efecto terapéutico en la esquizofrenia. No obstante, los efectos favorables iniciales de la administración intravenosa de naloxona en pacientes esquizofrénicos (Grunne, Lindstrom y Terenius, 1977) pudieron repetirse sólo en dos de los ocho experimentos clínicos (Davis y cols., 1977; Volavka y cols., 1977). La observación de que en los dos estudios positivos en los que se repitieron los resultados, la naloxona se empleó en dosis más altas que en los otros seis estudios que resultaron negativos, ha llevado a consideraciones que dieron por resultado el uso de la naltrexona, un narcótico hasta cierto punto de acción más prolongada y administrado oralmente, que es antagonista en nuestros experimentos clínicos.

Tras una semana de administración de placebo, se administró naltrexona en base a un régimen de dosificación flexible en el rango de dosis de 100 a 300 mg por día, en cuatro pacientes esquizofrénicos crónicos recién admitidos, y como resultado, tres pacientes sufrieron deterioro (uno notablemente y otro en menor grado) en tanto que uno de ellos mejoró. Tanto el deterioro como la mejoría se reflejaron en las tres escalas empleadas: la de Impresiones Clínicas Globales, la Escala Breve de Proporciones y el *Cluster* (cúmulos) de Desórdenes de Percepción de las Formas de Evaluación Psicopatológica. El paciente que respondía a la naltrexona difirió de los pacientes no responsivos a ésta en su respuesta emocional adecuada a su experiencia psicopatológica y en la limitada respuesta terapéutica a las drogas neurolépticas. Aunque en tres de los fracasos ante el tratamiento con naltrexona, las readmisiones al hospital fueron originadas por la falta de cumplimiento por parte del paciente, por ejemplo, por interrumpir el empleo de neurolépticos, en el paciente responsivo a la naltrexona, la readmisión al hospital se debió a su creciente imposibilidad para responder adecuadamente a las drogas neurolépticas aun y cuando las ingiriera debidamente (Ragheb y Berney, 1979). Nuestros re-

sultados difieren de dos reportes escritos sobre la aplicación de naltrexona, en pacientes esquizofrénicos hospitalizados a largo plazo (Mielke y Gallant, 1977; Simpson, Branchey y Lee, 1977).

Aunque se propone que la mayor disponibilidad de beta-endorfina puede conducir a una psicopatología esquizofrénica, también se ha sugerido que la menor disponibilidad de tal sustancia en las sedes de los receptores opiáceos cerebrales puede tener los mismos efectos (Jacquet y Marks, 1976). Dentro de este último marco de referencia, la catatonía inducida por beta-endorfina en ratas fue concebida como similar a la que se ha observado con los neurolépticos. Los síntomas patológicos esquizofrénicos fueron concebidos como resultado de una deficiencia en la producción del péptido neuroléptico endógeno que puede ser reemplazado por drogas neurolépticas exógenas. En favor de esta hipótesis puede enunciarse la propiedad unificadora del receptor opiáceo de las endorfinas y de los neurolépticos y el descubrimiento de que de todas las regiones del SNC, el *striatum* posee la más alta capacidad para fijar los opiáceos. Asimismo, apoyan lo anterior los resultados obtenidos por lo menos en tres pacientes esquizofrénicos en quienes la administración intravenosa de beta-endorfina produjo disminución o desaparición de las alucinaciones auditivas, de la ideación paranoide y de la tensión patológica del pensamiento (Kline y cols., 1977).

Conclusiones

El que la esquizofrenia sea una enfermedad con manifestaciones clínicas heterogéneas o un grupo de enfermedades con ciertas vías de conducta comunes, no ha sido aún resuelto. Tras la introducción de las modernas drogas terapéuticas, cada vez ha sido más evidente que dentro de la esquizofrenia existen por lo menos dos subpoblaciones, una principal en la que sólo un tratamiento continuado con neurolépticos podría prevenir la recaída y otra en la que la medicación continuada con neurolépticos resulta innecesaria e incluso puede tener efectos terapéuticos negativos. La misma dicotomía puede reflejarse en una subpoblación principal con deficiencia de prostaglandina y/o exceso de beta-endorfina y una subpoblación menor con exceso de prostaglandina y/o deficiencia de beta-endorfina.

BIBLIOGRAFIA

ABDULLAH YH, HAMADAH K: Effect of ADP and PGE₁ formation in blood platelets from patients with depression, mania and schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 127: 591-595, 1975.

ANDREASEN NANCY JC, POWERS PS: Overinclusive thinking in mania and schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 125: 452-456, 1974.

AXELROD J: Enzymatic oxidation of epinephrine to adrenochrome by the salivary gland. *Acta Biochem. et Biophys.* 85: 247-254, 1964.

BAN TA: *Schizophrenia. A Psychopharmacological Approach*. Charles C. Thomas, Springfield, 1972.

BAN TA: Pharmacotherapy of schizophrenia: facts, speculations, hypotheses and theories. *Psychosomatics* 15: 175-187, 1974.

BAN TA: Some recent biochemical findings with possible therapeutic implications for schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 39: 535-541, 1978.

BLEULER E: *Dementia Praecox, or the Group of Schizophrenias* (1911). Traducido por J. Zinkin, Nueva York: International University Press, 1950.

BLOOM F, SEGAL D, LING N, GUILLEMIN R: Endorphins: Behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 194: 630-632, 1976.

BOWERS MB Jr: Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. *Archives of General Psychiatry* 31: 50-54, 1974.

CARLSSON A, LINDQUIST M: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 20: 140-144, 1963.

- CARPENTER WT, STRAUSS JS, MULCH S: Are there pathognomic symptoms in schizophrenia? *Archives of General Psychiatry* 28: 847-852, 1973.
- CARPENTER WT Jr, STRAUSS JS, BARTKO JJ: An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia I. Use of signs and symptoms for the identification of schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 11: 37-40, 1974.
- CHOUINARD G, ANNABLE L, HORROBIN DF: An antipsychotic action of penicillin in schizophrenia. *IRCS Journal of Medical Science* 6: 187-188, 1978.
- CLEMENT-CORMIER YC, KEBABIAN JW, PETZOLD GL, GREENGARD P: Dopamine sensitive adenylylase in mammalian brain; a possible site of action of antipsychotic drugs. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 71: 1113-1117, 1974.
- COCEANI F: Prostaglandins and the central nervous system. *Arch. Int. Med.* 133: 119-129, 1974.
- COHEN S, LEONARD CV, FARBEROW NL, SHREIDMAN ES: Tranquilizers and suicide in the schizophrenic patient. *Archives of General Psychiatry* 2: 312-321, 1964.
- CREESE I, BURT DR, SNYDER SH: Dopamine receptor blinding: Differentiation of agonist and antagonist states with 3H-dopamine and 3H-haloperidol. *Life Sciences* 17: 993-1002, 1975.
- DAVIS GD, BUNNEY WE, DEFRAITES ED y cols: Intravenous naloxone administration in schizophrenia and affective illness. *Science* 197: 74-77, 1977.
- FALLOON I, WATT DC, LUBBE K y cols: N-acetyl-p-aminophenol (paracetamol, acetaminophen) in the treatment of acute schizophrenia. *Psychological Medicine* 8: 495-499, 1978.
- FEIGHNER JP, ROBINS E, GUZE SB y cols: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of General Psychiatry* 26: 57-63, 1972.
- FELDBERG W: Possible association of schizophrenia with a disturbance in prostaglandin metabolism: A physiological hypothesis. *Psychological Medicine* 6: 359-369, 1976.
- FRIEDHOFF AJ, ALPERT AM: A dopaminergic-cholinergic mechanism in production of psychotic symptoms. *Biological Psychiatry* 6: 165-169, 1973.
- GJESSING T: Beitrage zur Somatologie der periodischen Katatonie. Mitteilung V-VIII: *Archiv für Psychiatric und Nervenkrankheiten* 191: 191-219, 220-246, 247-296, 297, 326, 1953/54.
- GOPLERUD E, DEPUE RA: The diagnostic ambiguity of postpsychotic depression. *Schizophrenia Bulletin* 4: 477-480, 1978.
- GOODWIN FK, POST RM: Cerebrospinal fluid amine metabolites in affective illness and schizophrenia. Clinical and pharmacological studies. *Psychopharmacology Comm.* 1: 641-654, 1975.
- GRUNNE L, LINDSTROM L, TERENIUS L: Naloxone-induced reversal of schizophrenic hallucinations. *Neurol Transm.* 40: 13-15, 1977.
- GUNDERSON JG, MOSHER LR: The cost of schizophrenia. *Am. J. of Psychiatry* 132: 901-906, 1975.
- HOLLENDER MH, HIRSCH SJ: Hysterical psychosis. *Am. J. of Psychiatry* 120: 1066-1074, 1964.
- HORROBIN DF: Schizophrenia, a prostaglandin deficiency disease. *Lancet* 1:936-937, 1977.
- HORROBIN DF, ALLY AI, KARMALI RA y cols: Prostaglandins and schizophrenia: further discussion of the evidence. *Psychological Medicine* 8: 43-48, 1978.
- JACQUET YF, MARKS N: The C-fragment of β -lipotropin: An endogenous neuroleptic or antipsychotogen? *Science* 194: 632-635, 1976.
- JANSEN PAJ: Structure-activity relations and drug design. En Peters, G. (ed): *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* Vol. 1. Pergamon Press, Oxford, 1973.
- JANSEN PAJ, VAN BEVER WFM: Advances in the search for improved neuroleptic drugs. En Essman, W.B. and Valzelli, L. (eds): *Current Developments in Psychopharmacology* Vol. 2, Spectrum Publ., Nueva York, 1975.
- KLAWANS HL: *The Pharmacology of Extrapyramidal Movement Disorders*. Karger, Basel, 1973.
- KLINE NS, CHOH HL, LEHMANN HE y cols: β -Endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 34: 1111-1113, 1977.
- KRAEPELIN E: *Psychiatrie, ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth, Leipzig 1896.
- LEHMAN HE: Psychopharmacological treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13: 27-45, 1975.
- MAENO H, JOHNSON EM, GREENGARD F: Subcellular distribution of adenosine 3'5'-monophosphate dependent protein kinase in rat brain. *J. Biol. Chem.* 246: 134-142, 1971.
- McGLASHAN TH, CARPENTER WT: Postpsychotic depression in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 33: 231-239, 1976.
- MIELKE DH, GALLANT DM: An oral opiate antagonist in chronic schizophrenia: A pilot study. *Am. J. Psychiatry* 134 (12): 1430-1431, 1977.
- PFEIFFER CC, JENNEY EH: The inhibition of the conditioned response and the counteraction of schizophrenia by muscarinic stimulation of the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences* 66: 753-764, 1957.
- RAGHEB M, BERNEY S, BAN T: Naltrexone in chronic schizophrenia results of a clinical trial. *International Pharmacopsychiatry* 1979 (en prensa).
- ROTH S: The seemingly ubiquitous depression following acute schizophrenic episodes, a neglected area of clinical discussion. *Am. J. Psychiatry* 127: 51-58, 1970.
- ROSENTHAL R, BIGELOW LB: The effects of physostigmine in phenothiazine resistant chronic schizophrenic patients. Preliminary observations. *Comprehensive Psychiatry* 14: 489-494, 1973.
- SARTORIUS N, SHAPIRO R, JABLENSKY A: The International Pilot Study of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1: 21-34, 1974.
- SCHNEIDER K: *Clinical Psychopathology*, traducido por M. W. Hamilton. Grune and Stratton, Nueva York, 1959.
- SEEMAN P, LEE T: Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188: 1217-1219, 1975.
- SIMPSON GM, BRANCHEY MH, LEE JH: A trial of naltrexone in chronic schizophrenia. *Curr. Ther. Res.* 22: 909-911, 1977.
- SNYDER SH: The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on dopamine receptor. *Am. J. Psychiatry* 133: 197-200, 1976.
- SPITZER RL, ANDREASEN NANCY C, ENDICOTT J: Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-III *Schizophrenia Bulletin* 4: 489-509, 1978.
- STEPHENS JH: Long-term course and prognosis in schizophrenia. *Seminars in Psychiatry* 2: 464-485, 1970.
- STRAUSS JS, CARPENTER WT Jr: Characteristic symptoms and outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 27: 739-746, 1974.

STROMGREN E: Schizophreniform psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 41: 483-489, 1965.

TAYLOR MA, ABRAMS R: The phenomenology of mania. *Archives of General Psychiatry* 29: 520-522, 1973.

TERENIUS L, WAHLSTROM A, LINDSTROM L, WIDERLOV E: Increased CSF levels of endorphines in chronic psychosis. *Neuroscience Letters* 3: 157-162, 1976.

VADDADI KJ: Penicillin and essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prostaglandins and Medicine* 2: 77-80, 1979.

VAN ANDEL H: Neuropharmacological studies on catatonic phenomena. En: P. B. Bradley, P. Deniker and Radouco-Thomas, C. (eds): *Neuropsychopharmacology* Elsevier, Amsterdam, 1959.

VAN PRAAG HM, KORF J: Importance of dopamine metabolism for clinical effects and side effects of neuroleptics. *Am. J. Psychiatry* 133: 1171-1177, 1976.

VOLAVKA J, MALLYA A, GAIG S, PEREZ-CRUET J: Naloxone in the chronic schizophrenia. *Science* 196: 1227-1228, 1977.

WATT DC: Prostaglandins and schizophrenia. *Lancet* I: 668-669, 1979.

WILSON DE: The medical significance of prostaglandins. *Arch. Int. Med.* 133: 29-50, 1974.

WOODRUFF RA Jr, GOODWIN DW, GUZE SB: *Psychiatric Diagnosis*. Oxford University Press, Londres, 1974.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: The International Pilot Study of Schizophrenia. WHO, Ginebra, 1973.