

Opioides endógenos y psiquiatría; Antecedentes para el estudio de la relación entre la terapia de litio y los sistemas encefalinérgicos cerebrales*

Dr. Alejandro Bayón Caso**

Resumen

Los estudios recientes relativos a la alteración de los sistemas encefalinérgicos —específicamente en los ganglios basales del cerebro— durante la administración crónica de sales de litio, indican que el análisis neuroquímico de estos cambios será condición necesaria para comprender el porqué de los singulares efectos terapéuticos de este ión en la psicosis maniaco-depresiva. Ya que la alteración observada ocurre en el contexto de otros cambios regionales, particularmente en los sistemas dopaminérgicos, su significación para la función nerviosa sólo podrá entenderse a partir de la interrelación de los sistemas de neurotransmisión involucrados. Nunca como ahora, con estos recientes hallazgos, se habían abierto perspectivas concretas tan promisorias para el entendimiento de la respuesta neural al tratamiento con litio, el mejor antimaniaco de que disponemos.

Opioides endógenos en psiquiatría

En diferentes épocas, con el auge del estudio de distintos mensajeros químicos, casi cada uno de ellos ha sido, en su momento, centro de la esperanza de neurobiólogos y psiquiatras para la comprensión y el tratamiento de los padecimientos mentales; y en mayor o menor grado, se ha encontrado que tienen relación entre ellos y con distintas manifestaciones psicopatológicas. Esta experiencia nos inclina hoy a investigar el posible papel de los opioides endógenos*** en la patología de la conducta, enmarcándolos en su *contexto neural* con otros sistemas de neurotransmisores conocidos. Sin embargo, los datos que sugirieron en un principio una relación de los sistemas de opiáceos endógenos con la psicopatología, vienen en su mayoría, del estudio aislado (excluyente de otros neurotransmi-

Abstract

Recent studies have shown that specific alterations of the enkephalin-containing systems in the basal ganglia occur during chronic lithium administration. Further understanding of the effect of lithium on affective disorders will demand the neurochemical analysis of these changes. Since other transmitter systems (v. g. dopaminergic) are also affected by this treatment, the problem has to be approached in a holistic manner. This task offers a unique opportunity to understand the therapeutic action of lithium, the best anti-maniac drug available.

sores) de estos opioides, y siempre bajo los paradigmas tradicionales: por una parte, su medición, su administración y la eliminación de sus acciones en pacientes psiquiátricos y, por la otra, el estudio de la fisiología de estos sistemas opioides en animales normales. Varias revisiones recientes han discutido extensamente el tema (4, 8, 10); aquí nos limitaremos a señalar algunas de las líneas más representativas de investigación (básica y clínica) que proveen datos útiles para el estudio de los opioides en relación con el problema de la psicosis, para después enfocar nuestra atención en aquellas que permiten enmarcar el papel de los opiáceos endógenos en la psicopatología, en un contexto neuroquímico más amplio.

El estudio de las relaciones opiáceos-enfermedad mental es ya viejo; el uso formal de la morfina en este contexto se daba aun en los años treinta, en Alemania, con el tratamiento de Flechsig, para ciertas depresiones acompañadas con agitación. No pudo demostrarse en esa época ningún efecto terapéutico definido, aparte de las conocidas acciones sedantes, analgésicas, etc., de los extractos de opio. Sin embargo, el interés en esta posible relación se mantuvo latente, ya que se conocían bien los efectos "bidireccionales" que los opioides tenían en los niveles de actividad motora general: las dosis bajas inducían alertamiento y, en ocasiones, euforia; y las altas, sedación y estupor, efectos que, como ahora sabemos, también poseen los opioides endógenos.

Al principio de la década pasada, apenas se vislumbró la existencia de los opioides endógenos, se inició la exploración de la utilidad que en la clínica psiquiátrica tenían las llamadas "fracciones endorfinicas" de estructura química entonces desconocida. L. Terenius refirió en tal ocasión resultados alentadores, encontrando altos niveles de estas fracciones en una alta proporción de un grupo de pacientes esquizofrénicos, y en la totalidad (siete) de los manicodepresivos estudiados.

* Las investigaciones en que se basa este trabajo se han llevado a cabo mediante la subvención 03/7/82 del Instituto Mexicano de Psiquiatría, en las cuales han colaborado el Biol. David Díaz, la QFB Antelma Ambríz y el Dr. Benito Antón.

Otros aspectos de esta línea de investigación han sido apoyados por donativos del Fondo de Estudios e Investigaciones Ricardo Cebada y del CONACYT.

** Investigador Titular de la UNAM.

*** Estos péptidos, con acciones neurotransmisoras y neuromoduladoras, fueron identificados y aislados de extractos cerebrales en 1975 (7). Sus efectos más notables son similares a los de la morfina, ya que actúan sobre los mismos receptores. Actualmente se conoce más de una docena, pero los más estudiados son las endorfinas y las encefalinas. Se recomienda al lector interesado en profundizar en el conocimiento neurobiológico sobre los opioides endógenos, la lectura de un artículo del autor, que aparece en la bibliografía (1).

Como se verá más adelante, estudios posteriores mejor controlados demostraron que el problema no era tan sencillo ni estaba resuelto.

Como era de esperarse, a raíz del descubrimiento de la estructura química de los opioides endógenos, y alentadas por esos primeros resultados en la clínica, se realizaron investigaciones sobre los efectos conductuales de los opioides, que habrían de tener mayor influencia sobre el pensamiento de la psiquiatría en relación con los opioides endógenos. En 1976, Bloom y colaboradores (2) reportaron la producción de un estado de rigidez postural prolongada, "similar a la catatonia", en ratas que habían recibido β -endorfina por vía intraventriculocerebral. A un tiempo, Jaquet y Marks, en experimentos semejantes, calificaron estos efectos como "de tipo catalepsia", semejante a la inducida por los neurolépticos. La interpretación de Bloom tuvo como consecuencia la predicción de que la esquizofrenia (o algunas formas de ella, al menos) estaría asociada a un exceso de actividad opioide en el cerebro. La interpretación alternativa clasificaría a la endorfina entre los neurolépticos y, consecuentemente, asociaría esas psicosis con una deficiencia de endorfinas. Aunque el estado de inmovilidad producido por éstas demostró ser claramente diferente de aquél producido por los neurolépticos, las alternativas ya habían sido planteadas y se orientaban hacia dos líneas de pensamiento: la psicosis era "mucho endorfina" para unos y "muy poca" para otros.

De aquí siguió una creciente literatura que sugería la mejoría sintomática bajo la administración de opioides, tanto de esquizofrénicos como de maníacodepresivos. Pero también vieron la luz reportes que indicaban que el tratamiento con naloxona, un antagonista de las acciones de los opioides, producía en algunos casos remisión temporal de sintomatología psicótica, incluidas las alucinaciones y las manifestaciones de manía. Abundaremos aquí —por la naturaleza del proyecto que hemos iniciado y que resumimos más adelante— en los estudios relacionados con depresión y manía: en 1970 se publicó el primer reporte que indicaba que ciertos antagonistas de los narcóticos (ciclazocina) podían producir beneficios clínicos en los cuadros depresivos; sin embargo, en estudios posteriores, usando antagonistas más específicos, como la naloxona, otros laboratorios no reportaron efectos significativos en este sentido. Para aumentar la confusión, la administración de β -endorfina a pacientes deprimidos ha producido, desde la simple mejoría en el humor, hasta la precipitación de episodios de manía o hipomanía. Recientemente, en uno de los pocos estudios adecuadamente diseñados, Gerner y colaboradores encontraron que la β -endorfina (intravenosa) producía una mejoría modesta, pero claramente significativa, en 10 pacientes depresivos. Por otro lado, en el padecimiento de manía (definido por hiperactividad, grandiosidad y desbordamiento en el discurso mental y verbal, euforia y deficiencias en el juicio), los hallazgos preliminares sugirieron que ésta pudiera estar asociada con hiperactividad de los sistemas de opiáceos endógenos: Janowsky y colaboradores encontraron efectos antimaniacos con la administración de naloxo-

na. Con todo, otros grupos de investigación, que estudiaban pacientes maníacos con sintomatología muy variada, no encontraron ningún efecto significativo.

Enfrentados como estamos a esta diversidad de observaciones e interpretaciones, se ha recomendado repetidamente un mayor cuidado en el diseño experimental de los futuros estudios con opiáceos, haciendo énfasis en el control de variables, como la vía de administración, los niveles sanguíneos, la continuidad en el tratamiento, el uso de drogas adicionales y, sobre todo, en la preselección de los sujetos en base al cuadro sintomatológico, su agrupamiento conforme a sus respuestas a otras acciones conocidas de los opiáceos (analgesia, control de temperatura, respiración, etc), así como el uso de escalas de calificación confiables y reproducibles. Con todo la lista de reportes, hasta este momento frecuentemente contradictorios, sigue creciendo.

Algunas vías propuestas para la solución de este problema siguen la hipótesis avanzada por De Wied, de que, posiblemente, lo que determina el estado normal y psicopatológico sea el "balance" en los niveles de distintos segmentos de las endorfinas con acciones opuestas (incluidos la β , γ y α endorfina, la des-tirosina- γ endorfina y la encefalina). Aunque estas ideas parecen ser aún demasiado simplistas y parecen querer ignorar el contexto neurobiológico de los sistemas opioides, con ellas, al menos, el problema está siendo transferido a los niveles de la neuroquímica y la psicofisiología. En estos niveles básicos se revela el poder de las técnicas farmacológicas que nos permiten intentar correlacionar las acciones conductuales y terapéuticas de los psicofármacos con sus efectos sobre distintos sistemas neuronales.

Así ha resultado particularmente importante el estudio de las acciones de drogas, tales como los neurolépticos o los antimaniacos, sobre los sistemas de opioides endógenos; ello constituye, en este momento, la base más sólida para abordar el problema de la posible relación opioides-psicosis. La interacción entre opiáceos y neurolépticos ha sido explorada en estudios recientes: dosis bajas de haloperidol y naloxona interfieren de manera sinérgica la conducta estereotipada, inducida por apomorfina. También, la naloxona potencia el efecto de clorpromacina, disminuyendo la frecuencia de respuesta en paradigmas de condicionamiento operante. Más interesante aún es el hecho de que algunos neurolépticos han demostrado interaccionar, aunque de forma compleja, no-competitiva, con los receptores cerebrales opiáceos. Pero la contribución fundamental en este campo se dio en 1978, cuando Hong y colaboradores (6), iniciaron estudios dirigidos a analizar el posible papel que tienen los sistemas encefalinérgicos estriatales en el control de la función extrapiramidal, ya que en éstos no parecía mediar un control nociceptivo y sí podrían relacionarse, como se indicó antes, con la rigidez postural inducida por opioides. Se enfocó la investigación en la interrelación encefalinas-dopamina, puesto que se contaba con evidencia de que los agonistas opiáceos aumentaban el recambio de dopamina en el estriado y resultaba atractivo explorar los posibles efectos que tuviera esta catecolamina, a su vez, sobre las encefalinas. Los resultados obtenidos

mostraron que la administración crónica de los bloqueadores del receptor a dopamina que tenían actividad cataleptogénica incrementaba los niveles de encefalinas, específicamente en los ganglios basales de la rata, y no en otras regiones inervadas por terminales dopaminérgicas. Este aumento era gradual en el tiempo (3 semanas) y declinaba en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento. En contraste, el tranquilizante mayor, clozapina, también bloqueador dopaminérgico pero desposeído de efectos extrapiramidales y no cataleptogénico, no modificaba los niveles de encefalinas; la explicación de estas diferencias parecía ser la capacidad que tiene la clozapina para bloquear también la transmisión colinérgica.

En el marco de la literatura previa sobre el tema, estos resultados se adaptaban a un patrón claro, pero aún no comprendido: sólo las drogas antiesquizofrénicas con efectos extrapiramidales, además de aumentar la encefalina estriatal y mesolímbica, producen supersensibilidad de los receptores a dopamina con un curso temporal lento, son bloqueadores específicos de estos receptores, sin afectar la transmisión colinérgica y aumentan, además, el contenido estriatal de proteína-de-alta-afinidad-por-calcio (proteína que activa a la adenilciclase dependiente de dopamina, y a la fosfodiesterasa).

Las investigaciones subsecuentes del mismo grupo han indicado que el aumento que se observa en las encefalinas se debe a que estos neurolépticos inducen un aumento en la síntesis de encefalina, y no a que disminuyan su degradación; de hecho, los resultados sugieren un aumento en su utilización. Así, se hace evidente que, en conjunto: 1) los receptores colinérgicos libres; 2) la adaptación de los receptores dopaminérgicos y, ahora, 3) la modulación de la síntesis y uso de encefalinas en los ganglios basales (estriatales y mesolímbicos), forman parte de un sistema plástico neuroquímico cuya alteración subyace muy probablemente a ciertos problemas psicopatológicos.

Esto hace particularmente importante recolectar más información sobre este sistema, que nos permita diseñar modelos heurísticos de su funcionamiento, especialmente cuando, como veremos adelante, dicho sistema también se ve alterado de modo específico con el tratamiento crónico a base de litio.

La neurofarmacología bioquímica del litio y los opioides: una naciente línea de investigación

La administración de sales de litio evita la manifestación de los síntomas de la fase maniaca en las psicosis manícodepresivas y previene, asimismo, la recurrencia de crisis en estas psicosis, aunque los mecanismos de su acción aún se desconocen. El descubrimiento sobre los efectos que tiene el litio ocurrió accidentalmente, cuando Cade observó que el carbonato de litio producía un estado de sedación en cuyos, e intuyó que su administración podría calmar a pacientes maníacos. La experimentación subsecuente en humanos ha aportado numerosas evidencias confirmatorias de esta idea. Los efectos terapéuticos de la administración de litio se manifiestan en el sistema nervioso, curiosamente, sólo con

su administración crónica, en pacientes maníacos y manícodepresivos. El litio no posee propiedades sedativas generales, como otros antipsicóticos, y no causa somnolencia y entorpecimiento, permitiendo procesos normales de afecto y de ideación. Es particularmente interesante que la administración de litio no mejora los cuadros de esquizofrenia y puede, incluso, empeorarlos. Comparados con sus ventajas, los efectos indeseables de este tratamiento son tolerables y generalmente controlables: los pacientes bajo tratamiento estable de litio (1-2 gr/día/70 kg, que da niveles sanguíneos de 1 miliequivalente/litro) pueden presentar náusea, vómito y diarrea, sobre todo en las fases iniciales del mismo, y puede persistir en ellos una intensa sed, poliuria y, a veces, temblor de las extremidades superiores.

Una mejor comprensión de los mecanismos responsables, a nivel molecular, de la acción terapéutica de las sales de litio, arrojaría luz sobre la fisiopatología de las psicosis manícodepresivas e indicaría el camino para desarrollar mejores agentes terapéuticos. Pero ello no es sencillo: el litio afecta numerosos mecanismos bioquímicos corporales, ya que puede sustituir al sodio donde éste actúa. En el líquido extracelular lo hace sin afectar inicialmente el potencial de reposo de las membranas polarizadas. Sin embargo, cuando las células son despolarizadas en su presencia, el litio citoplasmático no puede ser expulsado por la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y, consecuentemente, no permite la entrada de K^+ para la repolarización, lo que a la larga afecta la conducción eléctrica en las membranas. En relación con la transmisión nerviosa, el efecto del litio también ha sido puesto en evidencia. Su administración antagoniza el efecto de la noradrenalina sobre sus receptores acoplados a la adenilciclase. En el cerebro, el litio no parece modificar el contenido de catecolaminas o de indolaminas, pero existe evidencia de que puede, por un lado, aumentar el recambio de serotonina y, por otro, inhibir a la tirosina hidroxilasa. Además, la administración crónica de litio, pero no la dosis única, disminuye la síntesis de dopamina a partir de tirosina tritrida. La relación entre litio y aminas biogénicas ha sido revisada ampliamente (3).

En relación con los opiáceos, el litio (a semejanza del sodio) también disminuye la unión de alta afinidad de los agonistas opioides con los receptores endógenos, y aumenta la de los antagonistas (9). Este efecto sugiere que el tratamiento con litio, al modificar esas afinidades, alteraría, consecuentemente, la actividad de los opioides endógenos sobre sus células blanco y, eventualmente, el balance de actividad entre los sistemas neuronales productores de opioides y los que manejan otros transmisores o moduladores. De hecho, existe hace tiempo evidencia experimental compatible con una interacción litio-opiáceos, aunque las acciones pudieran ser indirectas; más aún, estas observaciones parecen ser contradictorias, e incluso, no es posible interpretarlas debido a nuestra ignorancia sobre los procesos neurobiológicos que las originan. Así, se ha reportado que la administración de litio antagoniza los efectos analgésicos de la codeína (derivado de la morfina) pero por otro lado, parece potenciar la analgesia producida por la morfina misma, sin alterar el desarrollo de tolerancia esperado.

El litio parece también evitar la activación motora inducida por morfina y reducir, por otra parte, la autoadministración de morfina en ratas adultas.

Es importante insistir en que los efectos del litio observados sobre el metabolismo de un neurotransmisor, así como pueden ser directos, bien podrían resultar de la alteración de otros sistemas neurotransmisores. La evidencia de que disponemos sugiere que los efectos del litio sobre el metabolismo de catecolaminas pudiera ser reflejo de una modificación de los receptores a opiáceos que se encuentran en regiones de los ganglios basales, sobre las terminales dopaminérgicas. Esta relación se fundamenta en la observación de que pequeñas interneuronas encefalinérgicas forman contactos axoaxónicos con estas terminales, indicando un posible control presináptico sobre la liberación de dopamina. Por supuesto, también es posible lo contrario, esto es, que los cambios que produce el tratamiento con litio sobre estos sistemas encefalinérgicos -ver más adelante- pudieran resultar de las alteraciones en la transmisión dopaminérgica.

Manteniendo en mente estas consideraciones, nos limitaremos, para finalizar, a revisar la única evidencia directa que relaciona el tratamiento a base de litio con los sistemas encefalinérgicos cerebrales. Esta proviene del trabajo de Gillin y colaboradores (5). Los resultados obtenidos guardan, en apariencia, estrecha semejanza con los ya anotados respecto al efecto de neurolepticos sobre los sistemas encefalinérgicos extrapiramidales: la administración crónica a ratas, de dosis terapéuticas de litio produce, en el curso de una semana, un aumento de hasta 150 %, específicamente en la cantidad de encefalina estriatal. Es de notarse que el tiempo de desarrollo de esta respuesta se correlaciona en su duración con el retraso en la manifestación de los efectos terapéuticos del litio en la experiencia clínica. En contraste con el efecto de los neurolepticos, este aumento declina a partir del séptimo día, igualando a los controles de 3 a 5 días más, aun cuando se continúe el tratamiento. Los autores interpretan lo transitorio de este cambio inducido por litio como la consecuencia de un proceso adaptativo de los sistemas encefalinérgicos en relación con otros sistemas transmisores alterados.

Experimentos recientes de Amir y Simantov indican que la administración de antagonistas opiáceos revierte ciertos efectos conductuales de la administración crónica de litio, como es la depresión en la frecuencia de saltos-escapatorios de una placa caliente. Es conocido el hecho de que el litio atenúa la respuesta normal a estímulos externos y es posible especular que, si esta depresión está relacionada con los elevados niveles de encefalina extrapiramidal bajo litio crónico, los antagonistas revertirían las respuestas a niveles normales. Se debe hacer notar que la explicación de Amir y Simantov a este fenómeno (i.e. aumento de la actividad de liberación de opiáceos estriatales bajo la influencia del litio) difiere de la proposición de Gillin y colaboradores, quienes suponen que el cambio en los niveles de encefalina estaría relacionado con una disminución en la liberación *in vivo* de encefalina estriatal. Un hallazgo adicional de Amir y Simantov indica que el mencionado efecto de reversión conductual por naloxona se

mantiene al menos durante 40 días de tratamiento, a pesar de que los niveles de encefalina ya son normales a las 2 semanas, lo que sugiere que la exacerbación de los efectos opiáceos permanece, aunque la poza de encefalinas se normaliza. Este aumento de actividad opiáceo puede deberse no sólo a un cambio en la liberación de encefalinas, sino a un aumento de la sensibilidad de los receptores a los antagonistas opiáceos, como ya se indicó. Aunque este aumento de sensibilidad se observa *in vitro* con la presencia de litio, Amir y Simantov no encontraron efecto alguno cuando el litio se administraba *in vivo*, aún de forma crónica, y, por tanto, la evidencia inmediata hace más prometedor continuar este estudio con el análisis del recambio y utilización de encefalina en los animales tratados. En relación con lo anterior, es pertinente señalar que el inestable aumento de encefalinas producido por el litio seguramente difiere del producido por neurolepticos en la clase de modificación de los procesos neuroquímicos (síntesis, liberación, degradación, etc.) que lo originen. Más aún, ambos procesos adaptativos bien pudieran ocurrir en poblaciones neuronales encefalinérgicas distintas, o depender diferencialmente de alteraciones de distintos sistemas neuronales no-encefalinérgicos.

Las cuestiones planteadas deben ser atendidas si hemos de colocarnos en posibilidad de diseñar modelos neurales que expliquen de forma integral las acciones del litio y de los neurolepticos. En el caso del litio, contestar esas interrogantes es particularmente importante ya que, a diferencia de los neurolepticos, la amplitud de las posibles acciones que tenga y la más reducida disponibilidad de datos sobre sus efectos en la neuroquímica del estriado, hacen imposible plantear ahora un esquema integrado de sus acciones. En nuestro laboratorio hemos iniciado estudios dirigidos a obtener estos datos y a organizarlos en una hipótesis de trabajo. Nos proponemos abordar los que prometen ser puntos clave para entender las relaciones neuroquímicas litio-encefalinas:

I. El origen de la alteración inducida por litio: definir si los sistemas encefalinérgicos responden primariamente al tratamiento o si lo hacen a consecuencia de la alteración de otras vías neurales (o dependen, para responder, de su presencia, i.e. vías dopaminérgicas).

II. Los procesos neuroquímicos que llevan a la alteración: señalar la temporalidad, permanencia y magnitudes de los posibles cambios en la síntesis, liberación y degradación de encefalinas bajo tratamiento con litio.

III. La especificidad de la alteración: establecer y precisar la localización celular e histológica de los cambios, y el tipo de encefalinas afectadas.

Estos planteamientos básicos y los modelos neurobiológicos que de ellos se deriven son, más que deseables, necesarios.

Como el litio es el fármaco más efectivo en el tratamiento de la manía, debemos ampliar nuestro conocimiento de sus interacciones con los opiáceos antes de intentar explotar de manera formal el reciente "advenimiento" de los opiáceos endógenos para el desarrollo de nuevas terapéuticas de las psicosis maniacodepresivas.

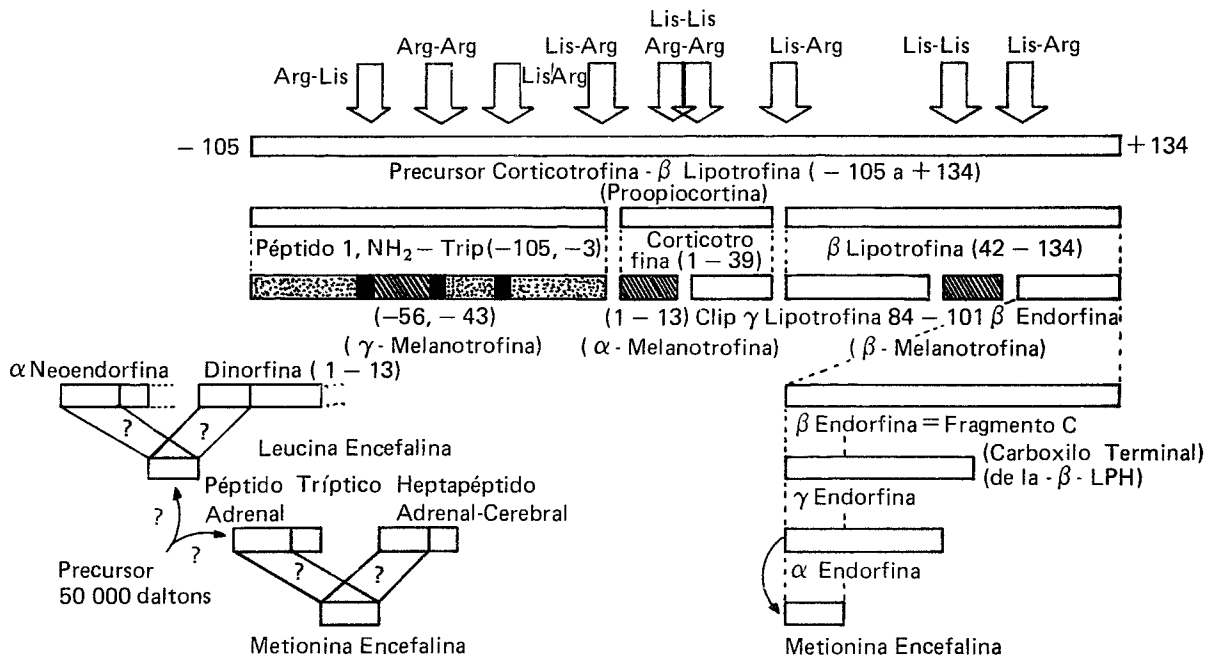


Figura 1: "Genealogía" de las familias de péptidos opioides. Endorfinas, en el cuadrante inferior derecho. Encefalinas, en el inferior izquierdo. Arriba se representa la estructura primaria de la pro-opio-cortina y los productos de su fraccionamiento. Este fraccionamiento se debe a la acción de enzimas con una selectividad semejante a la de la tripsina, que rompe secuencias de aminoácidos básicos, localizados en donde indican las fle-

chas (↓). La barra punteada representa fragmentos cuya existencia natural, aunque no ha sido demostrada, se infiere por la presencia de los pares de aminoácidos básicos representados en negro. Los segmentos marcados con diagonales representan las tres versiones de MSH (α γ β). Otros nombres y relaciones se discuten en el texto. (Tomado de Ciencia y Desarrollo Nov-Dic. 1981).

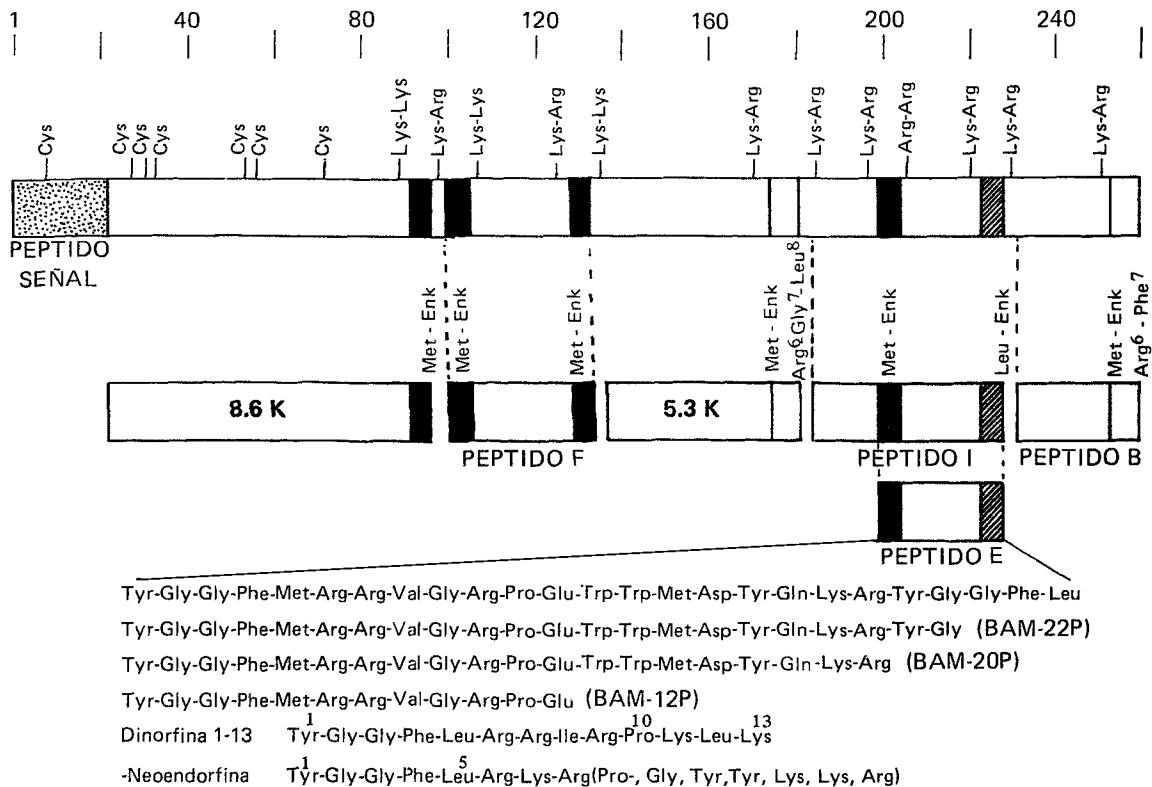


Figura 2: "Genealogía" de la familia de las encefalinas. Arriba, el precursor identificado en la médula adrenal. Se desconoce aún si todos los fragmentos presentados se producen in vivo. Al menos 4 de las secuencias de Met-enk (de un total de 6) y la secuencia de Leu-enk parecen estar destinadas a producir

el pentapéptido libre. El péptido E y los fragmentos BAM son más potentes que las encefalinas en el ensayo del ileo de cobayo. Dinorfina y α -Neo-endorfina seguramente provienen de otros precursores.

REFERENCIAS

1. BAYON A: Endorfinas y encefalinas ¿opio en el cerebro? *Ciencia y Desarrollo* No. 41. Año VII 173-180, nov-dic., 1981.
2. BLOOM F, SEGAL D, GUILLEMIN R: Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science*, 194: 630-632, 1976
3. BUNNEY WE JR, MURPHY DL: En: Usdin and W.E. Bunney Jr. (Eds.), *Pre-and Post Synaptic Receptors*, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 283-312, 1975.
4. DAVIS GC, BUNNEY WE JR: Psychopathology and endorphins. En: E. Costa y M. Trabucchi (Eds.), *Neural Peptides and Neuronal Communication*. Raven Press, Nueva York, 455-463, 1980.
5. GILLIN JC, HONG JS, YAN H -YT, COSTA E: (Met⁵)- Enkephalin content in brain regions of rats treated with lithium. *Proc Natl Acad Sci*, 75: 2991-2993, 1978.
6. HONG JS, YANG H -YT, FRATTA W, COSTA E: Rat striatal methionine-enkephalin content after chronic treatment with cataleptogenic and non-cataleptogenic antischizophrenic drugs. *J. Pharmacol Exp. Ther*, 205: 141-147, 1978.
7. HUGHES J, SMITH TW, KOSTERLITZ HW, FOTHERGILL LA, MORGAN BA, MORRIS HR: Identification of two related penta peptides from brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258: 577-579, 1975.
8. MACKAY AVP: Endorphins and the psychiatrist. *Trends in Neuroscience*, 9-11, mayo, 1981.
9. PERT CB, SNYDER SH: Opiate receptor binding of agonists and antagonists affected differentially by sodium. *Mol Pharmacol*, 10: 868-879, 1974.
10. USDIN E, BUNNEY WE JR, KLINE NS: *Endorphins in Mental Health Research*. MacMillan Press Ltd, Londres, 1979.

**RESPUESTAS DE LA SECCION
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA
Autoevaluación**

1. E
2. B
3. B
4. D
5. E
6. A
7. B
8. C
9. F
10. E
11. A
12. D
13. B
14. C
15. A