

TEORIA UNIPOLAR VS. BIPOLAR  
DE LOS SINDROMES  
ANGUSTIOSO Y DEPRESIVO

M. SANCHEZ TURET

Departamento de Psicología Fisiológica  
Facultad de Filosofía y Ciencias de la Educación  
Universidad de Barcelona



## I. BASES BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME DEPRESIVO

En un trabajo recientemente publicado<sup>(1)</sup> hemos llevado a cabo una exhaustiva revisión de dicho tema y en él se concluye que de todas las hipótesis bioquímicas existentes en la actualidad, es la catecolaminica la que se ve más apoyada tanto por los resultados experimentales como por los clínicos. Así pues, vamos a efectuar un breve repaso de algunas de dichas hipótesis centrándonos fundamentalmente en la catecolaminica a fin de poder efectuar luego un paralelismo con las existentes acerca del síndrome angustioso que posteriormente detallaremos.

### 1) *Hipótesis catecolaminica*

Dicha hipótesis ha sido planteada por diversos autores<sup>(2, 3)</sup> y en ella la depresión se relaciona con una deficiencia en la actividad adrenérgica del sistema nervioso central (SNC), y la manía con un exceso de la misma.

Las pruebas a favor de dicha hipótesis son muy abundantes, si bien las farmacológicas parecen ser las más concluyentes, siendo precisamente al investigar los mecanismos de acción de la Reserpina y de los IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) cuando cristalizó la hipótesis de las catecolaminas antes mencionadas. En efecto, al observar que la Reserpina producía una depleción en el almacenaje de las aminas cerebrales con los consiguientes estados depresivos hallados en animales de experimentación e incluso de suicidio en el hombre<sup>(3)</sup>, y que los IMAO elevando la concentración de las aminas cerebrales actuaban clínicamente como antidepresivos, la conclusión inevitable fue de que debía existir una relación entre los estados de ánimo y los niveles de aminas cerebrales. Dichos fármacos, afectan de hecho tanto a las catecolaminas como a la serotonina, pero en conjunto y a tenor de los resultados conductuales obtenidos, los efectos en las catecolaminas cerebrales parecen tener mayores consecuencias.

Por otra parte, el mecanismo de acción farmacológica que se postula en los antidepresivos tricíclicos (fig. 1) consiste en un efecto inhibitorio a nivel de la membrana axonal, impidiendo la recaptación de las catecolaminas en la célula y aumentando por tanto su concentración extracelular.

Schildkraut y col.<sup>(4, 5)</sup> hallan que el tratamiento con imipramina reduce la excreción del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico, llamado también ácido vanilil mandélico (VMA) que es uno de los principales metabolitos de las catecolaminas (fig. 2), al impedir la unión de la catecolamina extraneural con la MAO intraneural. Al cesar el tratamiento, la excreción de VMA aumenta de nuevo. Por otra parte, el tratamiento con imipramina aumenta la excreción de normetanefrina en los períodos de mejoría clínica. Tanto la disminución en la excreción de VMA como el aumento en la de normetanefrina, se explican

por una inhibición en la recaptación de Norepinefrina (NE) lo que implica una mayor exposición de la misma a la acción de la enzima catecol-ometiltransferasa (COMT) que se cree actúa principalmente sobre las catecolaminas extraneuronales.

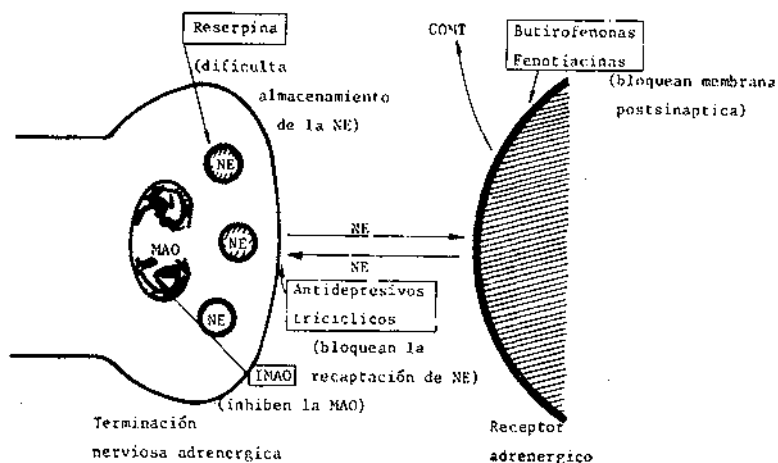
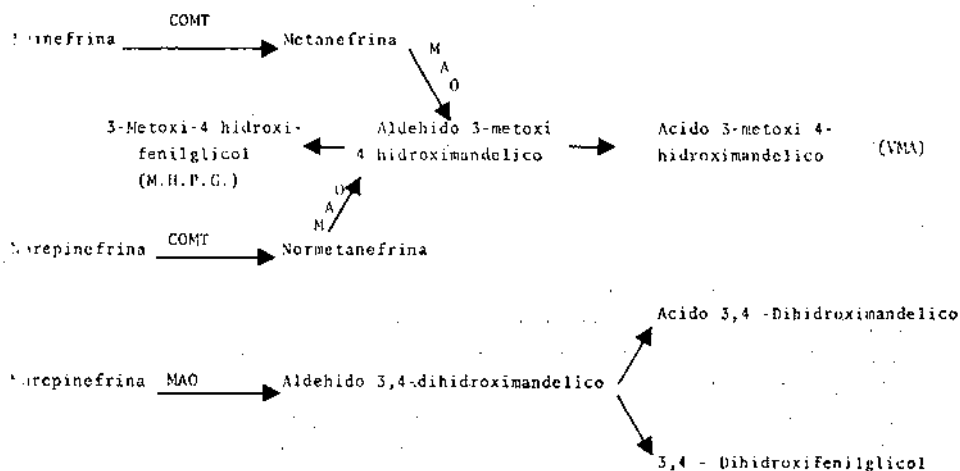


FIGURA 1



MAO = Monoamino oxidasa  
 COMT = Catecol - o - metiltransferasa

Fig. 2 CATABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

La anfetamina es indudablemente un buen antidepresivo, aunque su uso terapéutico se ve limitado por sus efectos secundarios de acostumbamiento, insomnio e hipertensión. La anfetamina, al igual que los antidepresivos tricíclicos, producen una acción inhibitoria a nivel de la membrana neuronal, pero a diferencia de ellos, inhibe también la dopamina, además de la NE (6); poseyendo además, un efecto liberatorio de la NE endógena (7).

Varios grupos de investigadores, han estudiado los efectos del ion litio, en el metabolismo, liberación, captación y almacenamiento de NE en el cerebro. Así Katz y col. (8) sometieron preparaciones de cuerpo estriado de cerebro de rata a la acción de impulsos eléctricos, lo cual aumentó el flujo de NE y serotonina que previamente se habían marcado con isótopos radioactivos. Cuando dichas preparaciones pertenecían a ratas a las que se les había inyectado cloruro de litio, o bien el cloruro de litio se añadía al medio, la liberación de ambas aminas se veía inhibida. Existen otros experimentos que también pueden interpretarse como una inhibición en la liberación de trasmisor, o como un aumento de la concentración intraneuronal del mismo, así, el tratamiento con litio atenúa la hipermotricidad de las ratas, tratadas previamente con estimulantes (9).

Colburn y col. (10) en una preparación de «sinaptosomas» cerebrales de ratas tratadas con litio, encontraron que aumentaba en un 30 % la captación de NE de la suspensión del medio, mientras que la adición de litio «in vitro» no producía dicho efecto. Si como sugieren estos resultados, la inhibición de la liberación se debe de hecho a un aumento de la recaptación, el mecanismo de acción del agente antimaniaco (litio) sería justamente la imagen especular del de las drogas antidepresivas. (Fig. 1)

En el estudio del metabolismo de la NE marcada radioactivamente, efectuando una inyección intracisternal en ratas previamente tratadas con litio, se observa un aumento de la desaminación intraneuronal y una disminución de la o-metilación extraneuronal (11), resultado totalmente en consonancia con el aumento de recaptación antes comentado.

El desarrollo de la terapia del Parkinson con dopa, despertó el interés acerca de los efectos psicológicos del L-dopa y sus posibles aplicaciones en los trastornos afectivos. Los paciente parkinsonianos tratados con dopa, experimentan en ciertas ocasiones una mejoría en cuanto a puntuaciones en los tests de inteligencia (12) pero son también propensos a presentar síntomas de euforia, hipomanía, ansiedad o depresión, e incluso en algunos casos, rasgos francamente psicóticos tales como confusión y alucinaciones, habiéndose citado casos de intentos de suicidio (13-18). La aparición ocasional de síntomas depresivos se ha explicado por la acumulación de dopamina que podría actuar como un «falso trasmisor».

Por último quisiéramos destacar el hecho de que los trabajos en los que se estudian los cambios metabólicos que acompañan a los estados depresivos centrando la atención en la excreción urinaria tanto de las catecolaminas como de sus metabolitos, han recibido abundantes críticas en el sentido de

que las alteraciones eran más de tipo periférico que centrales, puesto que como señalan Maas y Landis<sup>(19)</sup> tan sólo el 1 % de VMA y el 10 % de normetanefrina en orina, provienen de la norepinefrina encefálica, mientras que del 22-27 % de la 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en orina derivan de ella (fig. 2), proponiendo por tanto dichos autores la valoración de tal metabolito, como un indicador más afín de las reacciones a nivel del SNC. En este sentido, resulta especialmente interesante el trabajo de Maas y col.<sup>(20)</sup> al encontrar en un grupo de pacientes depresivos una excreción de MHPG significativamente menor en relación con el grupo control.

## 2) Hipótesis del AMP cíclico (c-AMP)

Diversos autores han descrito recientemente<sup>(21, 22)</sup> una disminución de la excreción del nucleótido cíclico 3'5' adenosinmonofosfato o AMP cíclico (c-AMP) en la depresión y un aumento de su excreción en la hipomanía, así como un retorno hacia los valores normales en la recuperación de ambos trastornos. Se ha observado también que la severidad de los síntomas correlacionaba con la magnitud de dichos cambios en la excreción de esta sustancia<sup>(23)</sup>. Asimismo, se ha descrito<sup>(24)</sup> que en los pacientes maniaco-depresivos tiene lugar un

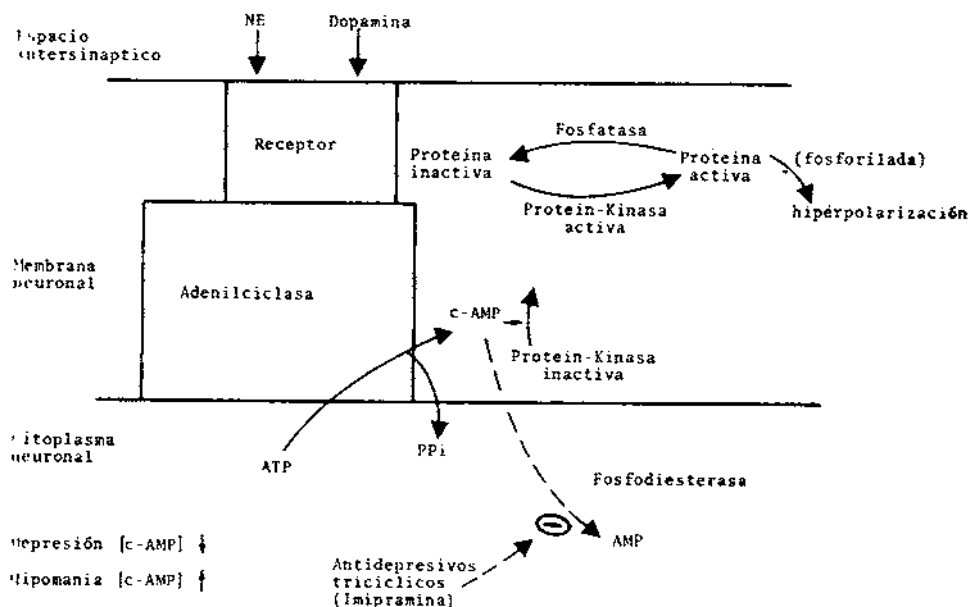


FIGURA 3

considerable aumento en la excreción de c-AMP uno o dos días antes de que aparezcan los cambios clínicos asociados a la transición de la fase depresiva a la maníaca. Tales resultados son compatibles con la hipótesis catecolamínica antes mencionada, dado que la actividad de la adenilciclase, enzima responsable de la formación de c-AMP a partir del ATP, es regulada por la actividad de las neuronas adrenérgicas (fig. 3). En otras palabras, niveles elevados de (NE) y/o Dopamina a nivel extraneuronal, darán lugar a niveles elevados de c-AMP intraneuronal. En este sentido, se habla incluso del c-AMP como de un mensajero secundario entre las terminaciones de las fibras adrenérgicas y las células efectoras.

El mecanismo de acción del c-AMP es ciertamente complejo. Según algunos autores <sup>(25)</sup> el c-AMP podría ejercer su acción a través de su capacidad para estimular diferentes protein-quinasas, las cuales a su vez fosforilizarían a determinadas proteínas específicas activándolas y alterando transitoria o permanentemente las propiedades de las neuronas, a nivel, en primer lugar de los potenciales de membrana y posteriormente respondiendo a una actividad más continuada (fig. 3).

Se ha observado también que los antidepresivos tricíclicos aumentan el contenido de c-AMP en preparaciones histológicas de cerebro <sup>(26)</sup>, posiblemente por inhibición de la fosfodiesterasa <sup>(21, 27, 28)</sup>. En este sentido, debemos recordar que la fosfodiesterasa es una enzima que cataliza la hidrólisis del c-AMP convirtiéndolo en AMP, es decir, en el nucleótido sin ciclar.

Por otra parte, diversos autores <sup>(29, 30)</sup> han demostrado que las sales de litio producen una acción inhibitoria sobre la adenilciclase. Todos estos resultados concuerdan pues plenamente, con la actividad pro-adrenérgica de los antidepresivos tricíclicos y la actividad anti-adrenérgica del ión litio.

## II. BASES BIOQUÍMICAS DEL SÍNDROME ANGUSTIOSO

Existe hoy día una clara tendencia, especialmente por parte de los científicos anglosajones, en agrupar los estados de angustia y similares, bajo la denominación común de stress.

H. Selye definió la palabra stress como la reacción de un organismo frente a estímulos nociceptivos. Así, «síndrome general de adaptación» se hizo equivalente a «síndrome de stress» y sirvió para designar los cambios que sufre un organismo para conservar su homeostasis cuando ésta se halla amenazada por cualquier tipo de noxa.

Desde este punto de vista, estar angustiado es equivalente a estar bajo la influencia del stress. Cualquier agente stressante tanto si es somático como psíquico, puede desencadenar el stress, es decir, el complicado proceso del síndrome general de adaptación en el que junto a reacciones orgánicas especialmente neurohormonales y bioquímicas, aparecen la angustia en lugar destacado.

Al igual que anteriormente hemos hecho en el síndrome depresivo, vamos a efectuar un breve repaso de las hipótesis existentes, recomendando el trabajo de Montserrat Esteve<sup>(31)</sup> para una visión más exhaustiva sobre el tema.

### 1) *Hipótesis catecolaminica*

La relación existente entre el incremento en la excreción de catecolaminas y el grado de tensión emocional o stress ha sido demostrada por diversos autores<sup>(32, 34)</sup> siendo especialmente interesantes los trabajos de Funkenstein<sup>(35, 36)</sup> en el que se demuestra que la secreción de epinefrina va íntimamente ligada con la angustia, mientras que la de norepinefrina va asociada con las reacciones heteroagresivas.

Los trabajos de Silverman y Cohen<sup>(32)</sup> en los que los sujetos voluntarios son sometidos a pruebas de centrifugación, parecen apoyar la tesis de Funkenstein antes mencionada.

Una de las aportaciones más interesantes sobre este tema es la de Levi<sup>(33, 34)</sup> en la que se demuestra la existencia de una correlación positiva entre el nivel de catecolaminas excretadas y la intensidad de la emoción, prescindiendo de la calidad de la misma, aspecto que se consigue sometiendo a los sujetos a la proyección de películas con elevada carga agresiva en unos casos y con gran carga erótica en otros.

### 2) *Sistema hipotálamo-hipofiso-adrenal*

Entre los metabolitos más estudiados en plasma y orina de sujetos angustiados figuran los 17-hidroxicorticosteroides ó 17-OHCS (fig. 4). Las hormonas de la corteza adrenal derivan del colesterol, pudiéndose agrupar desde el punto de vista estructural en 2 tipos:

- a) Los que poseen 19 átomos de carbono o esteroides C19.
- b) Los que poseen 21 átomos de carbono o esteroides C21.

La mayoría de los esteroides C19 tienen un grupo cetónico en posición 17 y son llamados por tanto 17-cetosteroides.

Los esteroides C21 que tienen un grupo hidroxilo en posición 17 son llamados 17-OHCS.

Los esteroides C19 siguen la ruta de los andrógenos y estrógenos, la cual tiene lugar en la zona reticulada de la corteza adrenal, mientras que los esteroides C21 siguen las rutas de los glucocorticoides y mineralcorticoides en las zonas fasciculada y glomerular de dicha corteza respectivamente.

Existen diversos trabajos entre los que merece destacarse los de Bliss<sup>(37)</sup>, y de manera especial los de Bourne y cols.<sup>(38-41)</sup> que se efectuaron reciente-



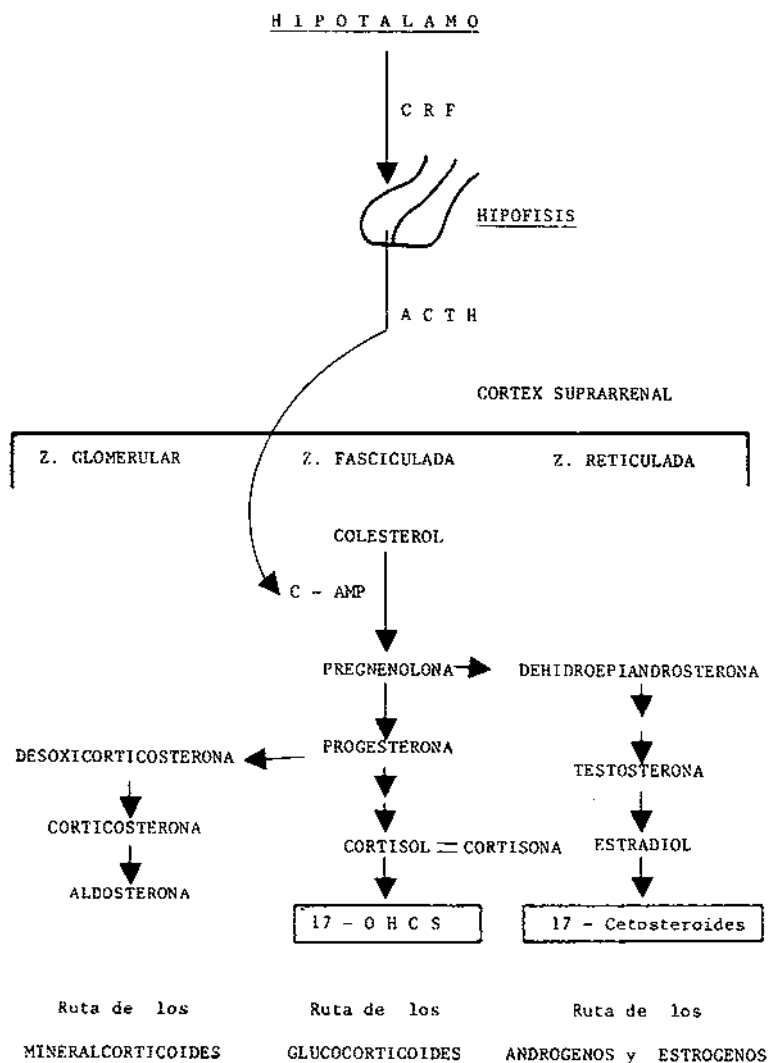


FIGURA 4

mente con sujetos pertenecientes al ejército Norteamericano de Viet-Nam, en los que se demuestra que los niveles en orina de los 17-OHCS son considerablemente superiores a los valores hallados en los sujetos normales.

Tal como señala Montserrat Esteve en el trabajo anteriormente citado<sup>(31)</sup>, «los sujetos con persistencia de bajos niveles de excreción de 17-OHCS suelen ser tranquilos, apáticos, pasivos; mientras que los que ofrecen con frecuencia

niveles altos son los emotivos, ansiosos, lábiles emocionales. Cuando se observan variaciones bruscas de niveles excretorios significa que los individuos también experimentan cambios emocionales intensos».

En cuanto a la regulación de la secreción de los esteroides adrenales, debemos tener en cuenta en primer lugar la acción que sobre los mismos ejerce la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH) del lóbulo anterior de la hipófisis. Ahora bien, el ACTH no penetra en el interior de las células de la corteza adrenal sino que actúa sobre la adenilciclase de la membrana de dichas células, produciendo c-AMP. Dicho c-AMP activa una proteinkinasa adrenal, la cual desencadena el incremento en la síntesis de una proteína que de alguna manera aumenta la conversión del colesterol en pregnenolona.

Por otra parte, la liberación de ACTH hipofisaria está regulada por el hipotálamo y concretamente por el «realising factor» de la hormona corticotropina (CRF) secretada por las células de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y que circula por los vasos del sistema portal hipotálamo-hipofisario.

### 3) *Hipótesis de los lípidos séricos*

Tanto el colesterol sérico como los triglicéridos y ácidos grasos libres, aumentan en las situaciones de stress<sup>(42-44)</sup>.

Tales hallazgos son totalmente concordantes con la hipótesis catecoláminica, puesto que tanto la epinefrina como la norepinefrina y dopamina incrementan la lipólisis por acción del c-AMP sobre la proteinlipasa.

### 4) *Hipótesis del ácido láctico*

Existen diversos trabajos<sup>(45-47)</sup> en los que se asocia un incremento del ion lactato en sangre con las situaciones de stress.

No obstante, existe una gran controversia en cuanto a que el ácido láctico sea o no el mecanismo específico para desencadenar la crisis de angustia. En cualquier caso, el nivel de ácido láctico en sangre está regulado por las catecolaminas y en último término por el c-AMP al activar dichas sustancias el sistema enzimático de la glucogenólisis a nivel hepático.

## III. TEORÍA UNIPOLAR vs. BIPOLAR DE LOS SÍNDROMES ANGUSTIOSO Y DEPRESIVO

Una de las ambiciones de la neuroquímica actual es la de poder llegar a esclarecer los aspectos etiológicos y etiopatogénicos de las enfermedades mentales. En este sentido, uno de los temas en controversia dentro del campo

de la psicopatología es precisamente el de la existencia o no de un continuum entre las entidades clínicas de angustia y depresión.

A tenor de las hipótesis bioquímicas anteriormente descritas, parece que tanto en el síndrome angustioso como en el depresivo subyace una alteración bioquímica ligada al nucleótido c-AMP, que en el caso de la depresión se presenta como un déficit de dicha sustancia, mientras que en los estados de angustia aparece como un exceso de la misma. Así, tanto la hipótesis catecolamínica en el síndrome depresivo como las hipótesis catecolamínica, de los 17-OHCS, de los lípidos séricos y del ácido láctico en el síndrome angustioso estarían en consonancia con dicha teoría del c-AMP. No obstante, en la medida en que existan también otras hipótesis bioquímicas de los síndromes mencionados y que no han sido expuestas en nuestro trabajo, como son por ejemplo, la hipótesis indolamínica (serotonina), la de la quinurenina y la del tiroides entre otras, en el caso del síndrome depresivo, así como de otras existentes también en el síndrome angustioso, difícilmente podremos atribuir al c-AMP el papel definitivo y trascendente que pudiera deducirse de nuestro trabajo.

En definitiva, debemos concluir, que por el momento no existe evidencia suficiente ni definitiva acerca de la existencia de una teoría unitaria de los síndromes angustioso y depresivo, debiendo aceptar por lo tanto, que en los mismos subyacen alteraciones bioquímicas distintas, que si bien pueden implicar a algunas sustancias en común, no por ello permiten afirmar que dichos síndromes se extiendan a lo largo de un continuum. Será necesario pues, ayudar a que investigaciones futuras en el terreno de la neuroquímica arrojen nueva luz sobre tan importante tema y amplíen con ello el marco de las posibilidades terapéuticas en el difícil terreno de la patología psíquica.

#### RESUMEN

En el presente trabajo se lleva a cabo una extensa revisión de las recientes aportaciones de la neuroquímica en el terreno de la psicopatología, con el fin de esclarecer la existencia o no de un continuum entre la entidades clínicas de angustia y depresión.

Las conclusiones a las que llega el autor tienden a apoyar aunque no de forma definitiva, la existencia del continuum, basándose especialmente en que tanto en el síndrome angustioso como en el depresivo subyace una alteración bioquímica ligada al nucleótido c-AMP que en el caso de la depresión se presenta como un déficit de dicha sustancia mientras que en los casos de angustia aparece como un exceso de la misma.

#### RESUM

El present treball consisteix en una extensa revisió de les recents aporta-

cions de la neuroquímica en el terreny de la psicopatologia, amb la finalitat d'esclarir la possible existència d'un continuum entre les entitats clíniques d'angoixa i de pressió.

Les conclusions a que arriba l'autor s'inclinen, per bé que no d'una forma definitiva, cap a l'afirmació de l'existència d'un continuum, basant-se especialment en que tant en el síndrome angoixós, com en el depressiu es presenta una alteració bioquímica comú, relacionada, en concret, amb el nucleòtid c-AMP, o bé com dèficit en el cas de la depressió, o bé com excés en el cas de l'angoixa.

#### RÉSUMÉ

Dans ce travail on a executé une revision extensive des tout recents apports de la neurochimie dans le terrain de la psychopathologie, afin d'eclairer l'existence ou non d'un continuum entre les entités cliniques d'angoisse et de depression.

L'auteur a arrivé à des conclusions qui tendent à appuyer —pas d'une façon definitive— l'existence du continuum, cela basé especialement dans le fait, que, dans le syndrome d'angoisse, aussi bien que dans le syndrome dépressif, il existe subjacent une alteration biochimique liée au nucleotide c-AMP qui dans le cas de la depression se présente comme un déficit de la dite substance, tandis que, dans le cas de l'angoisse elle apparaît comme un excess de la même.

#### SUMMARY

In the present work, an extensive revision is carried on, the most recent apports of neurochemistry in the field of the psychopathology, with the aim of clarifying the existence or not of a continuum between the clinical entities of anxiety and depression.

The author reached some conclusions, which tend to favour —although not in a definitive manner— the existence of the continuum, basing it specially in that, in the anxiety syndrom, as well as in depression one, there is a biochemical alteration linked to the nucleotid c-AMP, which, in the cas of the depression shows itself as a deficit of the said substance while in the anxiety appears as an excess of same.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SÁNCHEZ TURET, M.: Bases bioquímicas de los trastornos afectivos. *Anuario de Psicología*. Universidad de Barcelona, 1976, 14, 53-78.
2. SCHILDKRAUT, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Amer. J. Psychiat*, 1965, 122, 509.

3. BUNNEY, W. E. JR. y DAVIS, J. M.: Norepinephrine in depressive reactions, a review. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1965, 13, 483-494.
4. SCHILDKRAUT, J. J.; KLERMAN, G. L.; HAMMOND, R., y FRIEND, D. G.: Excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid (VMA) in depressed patients treated with antidepressant drugs. *J. Psychiat. Res.*, 1964, 2, 257.
5. SCHILDKRAUT, J. J.; GORDON, E. K., y DURELL, J.: Catecholamine metabolism in affective disorders. I. Normetanephrine and VMA excretion in depressed patients treated with imipramine. *J. Psychiat. Res.* 1965, 3, 213-228.
6. CARLSSON, A.; FUXE, K.; HAMBERGER, B., y LINDQVIST, M.: Biochemical and histochemical studies on the effects of imipramine-like drugs and ( )-amphetamines on central and peripheral catecholamine neurons. *Acta Physiol. Scand.*, 1966, 67, 481-497.
7. CARLSSON, A. y WALDECK, B.: Different mechanisms of drug-induced release of noradrenaline and its congeners  $\alpha$ -methylnoradrenaline metaraminol. *Europ. J. Pharmacol.*, 1968, 4, 165-168.
8. KATZ, R. I.; CHASE, T. N., y KOPIN, I. J.: Evoked release of norepinephrine and serotonin from brain slices. *Science*, 1968, 162, 466-467.
9. MATUSSEK, N. y LINSMAYER, M.: The effect of lithium and amphetamine on desmethylimipramine-RO4-1284 induced motor hyperactivity. *Life Sci.*, 1968, 7, 371-375.
10. COLBURN, R.W.; GOODWIN, F. K.; BUNNEY, W. E., y DAVIS, J. M.: Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes. *Nature*, 1967, 215, 1395-1397.
11. SCHILDKRAUT, J. J.; SCHANBERG, S. M., y KOPIN, I. J.: The effect of lithium ion on  $H^3$ -norepinephrine metabolism in brain. *Life Sci.*, 1966, 5, 1479-1483.
12. MEYER, M. J. y MARTIN, W. E.: Intellectual changes associated with levodopa therapy. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1970, 213, 465-466.
13. GODWIN-AUSTEN, R. B.; TOMLISON, E. B.; FREARS, C. C., y KOK, H. W.: Effects of L-dopa in Parkinson's disease. *Lancet II*, 1969, 165-168.
14. WAGSHULL, A. M. y DAROFF, R. B.: Depression during L-dopa treatment. *Lancet II*, 1969, 592.
15. CELESIA, G. G. y BARR, A. N.: Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch. Neurol.*, 1970, 23, 193-200.
16. JENKINS, R. B. y GROH, R. H.: Mental symptoms in parkinsonian patients treated with L-dopa. *Lancet II*, 1970, 177.
17. JENKINS, R. B. y GROH, R. H.: Psychic effects in patients treated with levodopa. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1970, 212, 1970.
18. BUNNEY, W. E., JR.; MURPHY, D. L.; BRODIE, H. K. H., y GOODWIN, F. K.: L-dopa in depressed patients. *Lancet I*, 1970, 352.
19. MAAS, J. W. y LANDIS, D. H.: In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1968, 163, 147.
20. MAAS, J. W.; FAWCETT, J., y DEKIRMENJIAN, H.: 3-Methoxy-4-hydroxy-phenilglcol (MHPG) excretion in depressive states. A pilot study. *Arch. Gen. Psychiat.* 1968, 19, 129.
21. ABDULLA, I. H. y HAMADAH, K.: 3',5'-Cyclic adenosine monophosphate in depression and mania. *Lancet*, 1, 1970, 387-381.
22. PAUL, M. I.; DITZION, B. R.; PAUK, G. L., y JANOWSKY, D. S.: Urinary adenosine 3', 5'-monophosphate excretion in affective disorders. *Am. J. Psychiatry*, 1970, 126, 1493-1497.
23. PAUL, M. I.; CRAMER, H., y GOODWIN, F. K.: Urinary cyclic AMP excretion in depression and mania. Effects of levodopa and lithium carbonate. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1971, 24, 327-333.
24. PAUL, M. I.; CRAMER, H., y BUNNEY, W. E., JR.: Urinary adenosine 3',5'-monophosphate in the switch process from depression to mania. *Science*, 1971, 171, 300-302.
25. MARX, J. I.: *Science*, 1972, 178, 1188.
26. KODOMA, T.; MATSUKADO, Y.; SUZUKI, T.; TANAKA, S., y SHIMIZU, H.: Stimulated formation of adenosine 3',5'-monophosphate by desipramine in brain slices. *Biochem. Biophys. Acta*, 1971, 252, 165-170.
27. RAMSDEN, E. N.: Cyclic AMP in depression and mania. *Lancet*, 2, 1970, 108.
28. SOMERVILLE, A. R.; RABOUHANS, M. L., y SMITH, A. A.: Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase: Kinetic and inhibitor studies. *Biochem. J.*, 1970, 120, 11p-12p.
29. DOUSA, T. y HECHTER, O.: Lithium and brain adenyl cyclase. *Lancet*, 1, 1970, 834-835.
30. PALMER, G. C.; ROBINSON, G. A.; MANIAN, A. A., y SULSER, F.: Modification by psycho-

- tropic drugs of the cyclic AMP response to norepinephrine in the rat brain in vitro. *Psychopharmacologia*, 1972, 23, 201-211.
31. MONTSERRAT-ESTEVE, S.: Bases bioquímicas de la angustia. *Anuario de Psicología*. Univ. de Barcelona, 1972 (2), 7, 3-37.
  32. SILVERMAN, A. J. y CŒHEN, S. I.: Affect and vascular correlates to catecholamines. *Psychiat. Res. Rep.* 1960, 12, 16.
  33. LEVI, L.: Reacciones bioquímicas en diversos estados de ánimo experimentalmente provocados. En: Kielholz: *Angustia*, Madrid: Morata, 1970.
  34. LEVI, L.: Sympatho-adrenomedullary activity, diuresis, and emotion a reactions during visual sexual stimulation in human females and males. *Psychosom. Med.*, 1969, 31, 251-268.
  35. FUNKENSTEIN, D. H.: Norepinephrinelike and epinephrinelike substances in relation to human behaviour. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1956, 124, 58.
  36. FUNKENSTEIN, D. H. y MEADE, L. W.: Norepinephrine-like and epinephrine-like substances and the elevation of blood pressure during acute stress. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1954, 139, 380.
  37. BLISS, E. L.; MIGEON, C. J.; BRANCH, C. H., y SAMUELS, L. T.: Reaction of the adrenal cortex to emotional stress. *Psychom. Med.* 1956, 18, 56-76.
  38. BOURNE, P. G.: Military psychiatry and the Viet Nam War in perspective. En: *The psychology and physiology of stress*. N.Y., London: Academic Press, 1969.
  39. BOURNE, P. G.: Urinary 17-OHCS levels in two combat situations. En: *The psychology and physiology of stress*. N.Y., London: Academic Press, 1969.
  40. BOURNE, P. G.: Affect levels of special forces soldiers under threat of attack. *Psychol. Rep.*, 1968, 22, 363-366.
  41. BOURNE, P. G.; ROSE, R. M., y MASON, J. W.: 17-OHCS levels in combat. Special Forces «A» Team under threat of attack. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1968, 19, 135-140.
  42. DREYFUSS, F. y CZACZKES, J. W.: Blood cholesterol and uric acid of healthy medical students under stress of an examination. *Arch. Intern. Med. (Chicago)*, 1959, 103, 708.
  43. GRUNDY, S. M. y GRIFFIN, C. A.: Relationship of periodic mental stress to serum lipoprotein and cholesterol levels. *Jama*, 1959, 171, 1794.
  44. WOLFF, S.; MCCABE, M. R.; YAMAMOTO, J.; ADSET, C. A. y SCHOTTSTAEDT, W. W.: Changes in serum lipids in relation to emotional stress during rigid control of diet and exercise. *Circulation*, 1962, 26, 379.
  45. PITTIS, F. N.: The biochemistry of anxiety. *Sci. Amer.* 1969, 220, 69-75.
  46. PITTIS, F. N. y MCCLURE, J. N.: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *New Eng. J. Med.*, 1967, 277, 1329-1336.
  47. PITTIS, F. N. y MCCLURE, J. N.: Lactate metabolism in anxiety neurosis. Reed before the 123 annual meeting of the *Am. Psychiatric Assoc.*, Detroit, 1967.