

PROBLEMAS DE LA INVESTIGACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA CLÍNICA

J. VALLEJO RUILOBA
Laboratorio de Psicofisiología
Departamento de Psicología
Universidad de Barcelona

1. INTRODUCCION

Han pasado a formar parte de la historia de la psicofarmacología toda una serie de productos que, con mayor o menor fortuna, aliviaron las dolencias neviosas de los pacientes hasta bien adentrado el siglo xx. El laudano, la valeriana, los bromuros, el cloral, el opio, etc., son, hoy, historia antigua.

Podemos situar el comienzo de la psicofarmacología moderna en 1952, cuando Laborit y col. describen la propiedad de la clorpromacina, sintetizada por Charpentier en 1950, de potenciar a los anestésicos, y especialmente la observación de los efectos antipsicóticos de esta droga por Delay y Deniker en el mismo año.

La introducción, llevada a cabo por Kline, de la iproniácida como antidepresivo en 1957 (sintetizada por Fox en 1951) y de la imipramina por Kuhn en el mismo año, son igualmente hitos importantes en la historia de la psicofarmacología.

Se trata, pues, de una rama relativamente joven, por lo que no es de extrañar tenga planteados serios problemas algunos de los cuales vamos a tratar a continuación.

2. ETAPAS Y PROCESO DE LA INVESTIGACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA

Todo psicofármaco en experimentación, ha de pasar por una serie de estudios ineludibles. Inicialmente, y antes de comenzar la investigación clínica, debe superarse la *etapa de experimentación preclínica o biológica*, que se lleva a cabo en animales, con el fin de predecir su acción en el ser humano. Numerosas veces se ha llamado la atención sobre la posibilidad de errores cuando intentan extrapolarse los resultados de la investigación animal a la clínica humana. Como ponen de manifiesto Porter y Birch,¹ es fundamental definir inicialmente el comportamiento humano que se pretende modificar con la droga, para tratar posteriormente de imitar los aspectos de este comportamiento en animales, examinando en qué dosis y circunstancias se modifica la conducta; y, por último, y más importante, volver hacia el comportamiento humano y observar si las conclusiones extraídas de la investigación animal son válidas.

Sobrepasada la etapa de investigación animal, y antes de entrar en la investigación clínica, debería completarse la fase preclínica con estudios del psicofármaco en pequeños grupos de *sujetos normales* con el fin de delimitar la acción fisiodinámica del producto.

Esta fase de la experimentación, sobre la cual quizá no se ha insistido suficientemente, debería centrarse en los aspectos más fisiológicos de la conducta (tiempos de reacción, psicomotricidad, percepción visual y auditivo, control postural, estudios poligráficos, etc.), ya que a partir de los efectos del fármaco sobre el funcionalismo del sistema nervioso, que en este grupo podría calificarse de medio («normal»), se pueden extraer hipótesis sustanciosas sobre la actividad del producto en el campo de la clínica. Como apunta Hallús² en esta fase preclínica se contribuiría «a una mejor definición neurodinámica del fármaco, definición que hoy en día, cuando se establece, se hace preponderantemente de acuerdo con criterios clínicos que llevan, entre otras cosas, a establecer pautas de clasificación psicofarmacológica muy discutibles».

Una vez iniciada la *etapa de investigación clínica, o clínico-terapéutica*, ya que se centra sobre el enfermo y el intento de tratamiento de su enfermedad, las etapas han quedado bien establecidas (OMS³). La fase I, realizada con pocos sujetos, va encaminada a la determinación de las dosis útiles y los efectos secundarios y tóxicos. En la fase II se amplía el número de la muestra con la finalidad de delimitar las indicaciones del fármaco y su actividad terapéutica. La fase III, y última, debe caracterizarse por el control más riguroso, llevándose a cabo con esmerados diseños experimentales que permitan el análisis estadístico de los resultados. Shepherd⁴ subdivide a esta fase en dos subfases de comparación: primero con un placebo testigo y segundo con medicamentos ya conocidos que sirvan de referencia. Overall, citado por Collard,⁵ ha descrito una IV fase llamada naturalista que consiste en tratar al paciente en su medio natural, y que iría dirigida a: a) recoger los factores no farmacológicos; b) captar los síntomas en el pretratamiento para tener una línea de base; disponer un rapport individual completo del tratamiento y asegurar el seguimiento.

De la rigurosidad con que se lleven a cabo estas fases de la investigación dependerá, sin duda, la orientación y garantía adecuada que podrá ofrecerse al clínico cuando el producto esté en el mercado, evitándose la comercialización de drogas que no suponen ventajas sobre las precedentes o cuyas hipotéticas indicaciones sean incorrectas.

Veamos, ahora, el *proceso de investigación de cualquier psicofármaco* que, por otra parte, seguirá las directrices de la experimentación biológica. Las *etapas fundamentales* serán: 1) determinar la finalidad del ensayo, 2) formular la hipótesis de trabajo, 3) diseño de la experiencia, 4) recogida y registro de datos, 5) análisis de los datos, 6) interpretación de los resultados, y, 7) conclusiones (generalizaciones).

Evidentemente existen una serie de problemas dentro de este proceso que son comunes dentro de ciertos límites a todo tipo de investigación farmacológica. Así, por ejemplo, la hipótesis como apunta Ruiz Ruiz⁶ puede ser un factor más de subjetividad, ya que «trabajar en la dirección de una hipótesis, es ir encaminados hacia un resultado preelaborado, que se apoya en la trama científica del propio método». Otros factores como el papel del propio

fármaco, los investigadores, el medio experimental, la relación médico-enfermo, el tipo de diseño, etc., son comunes a los otros campos de la investigación farmacológica, por lo que los soslayamos para centrarnos en algunos de los problemas específicos de la investigación psicofarmacológica.

Sin embargo, nos parece oportuno señalar la importancia de alguno de estos factores en el campo concreto que nos ocupa, el enfermo psíquico y su tratamiento medicamentoso. Efectivamente por la idiosincrasia de este tipo de paciente, especialmente el no psicótico, la posibilidad de una mejoría por la nueva situación de relación con el médico hay que considerarla mucho más que en los enfermos esencialmente somáticos. Por esta razón adquiere en la investigación psicofarmacológica especial interés la determinación del efecto placebo cuantificable a partir de una metodología adecuada («simple ciego», «doble ciego», cruzada, etc.).^{7, 8}

Cabe señalar, por otra parte, el panorama poco alentador que existe en lo que se refiere al rigor metodológico de la mayor parte de trabajos de farmacología clínica, entre los cuales los de psicofarmacología no son excepción. Collard⁵ cita un estudio llevado a cabo por la Association Medicale Canadienne, en el que de los 203 trabajos revisados sólo 11 se consideran debidamente controlados. Recientemente Erill y cols.⁹ hacen un análisis crítico de 72 trabajos publicados en dos revistas españolas de medicina clínica, llegando a la conclusión de que muy pocos reúnen los requisitos para considerar aceptable el ensayo. El objeto de estudio es en general confuso, existe poco rigor en la selección y descripción de la muestra, la mayor parte son estudios abiertos, apenas se utilizan controles y sólo muy pocos procesan estadísticamente los datos.

3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Un punto que consideramos esencial en la investigación psicofarmacológica es el que se refiere al criterio de selección de la muestra. De la calidad de esta selección, depende que los resultados sean generalizables y válidos en la práctica, dando una orientación veraz de las indicaciones específicas del fármaco. Se evitaría, tal vez, la desorientación que crea un producto cuando la casa comercial lo presenta como indicado en casi todo tipo de trastornos: cuadros de ansiedad, depresiones, trastornos neurovegetativos, etc. Creemos, por el contrario, que es más ventajoso utilizar el psicofármaco bajo unas indicaciones lo más concretas posibles y esto sólo puede conseguirse si la experimentación ha sido estricta al seleccionar los grupos que van a constituir la base de la experiencia.

Para ello es básico fijar las *características de la muestra*¹⁰ que pueden reunirse en tres grupos: las relacionadas con la historia del paciente y los datos obtenidos del examen físico; las relacionadas con los datos anagráficos del paciente y las relacionadas con la entidad morbosa que se va a tratar.

Respecto al *primer punto* no vamos a detenernos, puesto que se trata de efectuar una correcta historia clínica y exploración somática que permita descartar aquellos sujetos cuya patología orgánica pueda actuar de alguna manera como variable extraña que interfiera la acción del psicofármaco sobre el sistema nervioso. Otra cuestión sería, naturalmente, si se pretendiera estudiar la acción terapéutica en determinada enfermedad somática.

El *segundo punto* a tener en cuenta, son los datos anagráficos: sexo, edad, estado civil, profesión, región de origen, etc. El control de dichas variables será útil y en cualquier caso nos permitirá obtener una muestra lo más homogénea posible.

El *tercer punto*, creemos el más conflictivo en este campo de la investigación, se refiere a la entidad morbosa objeto de estudio. Lo más esencial concierne al diagnóstico, que trataremos posteriormente por constituir el aspecto más importante. Debería tenerse en cuenta la gravedad del cuadro. Pensamos que no es suficiente encuadrarlo en un tipo nosológico determinado, sino que hay que valorar la intensidad del trastorno. Un psicofármaco puede ser efectivo en un cuadro leve e insuficiente en otro más grave, que requerirá un producto más activo. Asimismo, hay que considerar el tiempo de evolución de la enfermedad. Es sabido que los cuadros clínicos pierden consistencia y se difuminan a medida que transcurre el tiempo, abocando, en ocasiones, en formas atípicas que apenas tienen relación con la incipiente. Por otra parte, creemos que en el plano fisiológico pueden producirse con el tiempo cambios que afecten a la enfermedad en lo nuclear, cambiando incluso el estado afectivo. Tal es el caso de la neurosis de angustia que si ha evolucionado de una forma crónica puede acabar en estados subdepresivos en los que persistan mitigados algunos síntomas del cuadro inicial. En estos casos la respuesta a medicaciones sedantes será pobre, mientras que si se combinan con fármacos antidepresivos (en nuestra experiencia concretamente los del grupo IMAO), a pequeñas dosis, la asociación puede resultar beneficiosa.

Como parte fundamental de este tercer punto al que nos estamos refiriendo, se encuentra la cuestión del diagnóstico. Con respecto a él, creemos totalmente válida la frase de Veitzman¹¹: «El diagnóstico por síndromes y entidades nosológicas es en clínica psiquiátrica la premisa fundamental para una terapéutica eficaz.» Consideramos, pues, a nuestro entender, que una de las bases fundamentales en la investigación psicofarmacológica es la de establecer unos criterios diagnósticos correctos.

Existe, sin embargo, últimamente, una tendencia a prescindir de las «etiquetas diagnósticas» ya que conllevan muchas veces un posterior desinterés hacia el enfermo, tranquilidad por parte del médico para el que en estos casos el diagnóstico se convierte en un fin, y aun en ocasiones por lo que la etiqueta supone de peyorativo e invalidante para el paciente. A pesar de esto creemos que todas estas razones, que pueden resultar válidas en parte para la práctica médica, deben ser superadas a la hora de la investigación en la cual se impone el establecimiento de unas categorías diagnósticas que permitan, por una parte,

el entendimiento entre los mismos facultativos, y, por otra parte, la posibilidad de saber con que criterio se puede aplicar un determinado psicofármaco.

Sin embargo, la nosotaxia sigue constituyendo uno de los importantes problemas que tiene planteados la psiquiatría. Las variaciones respecto a los criterios diagnósticos son notables entre distintas culturas y países e incluso entre facultativos formados en la misma Escuela.

El problema radica en la dificultad de aprehender en su totalidad al hombre enfermo en la esfera psíquica. La cantidad de variables biológicas, ambientales y sociales hacen muy difícil la confección de clasificaciones que fácilmente se convierten en insuficientes. De la dificultad de elaborar una clasificación de los trastornos mentales dan cumplida muestra las ocho revisiones (la última aprobada en 1965 entró en vigor a partir de 1968) que la OMS ha llevado a cabo. En un trabajo de Montserrat Esteve¹² donde se plantean estas cuestiones, así como un juicio crítico de la octava revisión, se cita una monografía de Cooper en la que se hace un estudio comparativo de diagnósticos psiquiátricos entre dos hospitales de Londres y New-York. Los resultados creemos son elocuentes puesto que queda demostrado que la «schizophrenic reaction» de los psiquiatras americanos abarca un círculo mucho más amplio que el diagnóstico de «schizophrenia» de los ingleses, y, contrariamente, los «affective disorders» de éstos comprenden un campo mucho mayor que los «affective reactions» de los americanos. Resulta más elocuente todavía el hecho de que dicho estudio fuera completado por un equipo investigador que seguía las entrevistas por el sistema PSE-catego* y a través de los resultados objetivos de éste no se apreciaron diferencias entre los dos grupos (americanos e ingleses) (Wing,¹³). Es evidente que la diferente incidencia de la enfermedad (mayor proporción de esquizofrenia en Estados Unidos y trastornos afectivos en Inglaterra) es ilusoria, y que la diferencia estriba en la manera como cada especialista realiza un diagnóstico a partir de síntomas idénticos.

La psiquiatría de principio de siglo creyó haber encontrado la piedra filosofal en la clasificación nosográfica de Kraepelin. Los límites de las entidades nosológicas habían quedado perfilados y la psiquiatría podía ocupar un lugar seguro en el saber científico-natural. Sin embargo, y causado entre otras razones por la imposibilidad de referir dichas entidades a puntos etiológicos de referencia exactos, la clasificación kraepeliniana ha ido sufriendo duros embates (de hecho el propio Kraepelin fue modificando sus supuestos iniciales hasta la novena edición de su obra publicada después de su muerte).¹⁴ Se han llevado a cabo, por otra parte, reiterados esfuerzos para definir exactamente los límites de los distintos trastornos psíquicos, especialmente en el campo de las psicosis, sin que hasta el momento hayan fructificado de forma con-

* Según el programa Catego para la computadora, los pacientes se reparten en 50 clases descriptivas en función de las puntuaciones asignadas a los síntomas de la PSE, en el curso del mes precedente a la entrevista. Estas 50 clases pueden condensarse en un número menos extenso de grupos.

vincente. Se ensayan nuevas clasificaciones más amplias, que tengan en cuenta no sólo la situación actual del estado morbooso sino también otros factores. De esta forma Pauleikhoff¹⁵ extracta una serie de psicosis atípicas, teniendo en cuenta el comienzo de la enfermedad, el cuadro clínico, el curso y la respuesta terapéutica. En esta búsqueda, Freeman,¹⁶ con unas directrices menos clásicas, propone un esquema de exploración que se basa en conceptos descriptivos tomados de la psiquiatría tradicional y en otros explicativos que provienen del psicoanálisis: relaciones objetales; percepción de sí mismo, esquema e identidad personal; estado de las funciones intelectuales; motilidad organización sensorio-motriz; manifestaciones de la actividad pulsional; afectividad y organización de las defensas.

No existe, pues, en estos momentos posibilidad de elaborar una clasificación clara y operativa de las entidades nosológicas, debido, como apunta Tizón¹⁷ a la «inexistencia de patrones clínicos unificados claramente valederos, universales y seguros».

4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Enlazando con la problemática del diagnóstico en el campo psiquiátrico, nos planteamos qué bases, subjetivas y objetivas, pueden sustentar un determinado diagnóstico. Creemos es éste un aspecto muy importante por cuanto la valoración de los resultados de cualquier psicofármaco está en razón de unos criterios establecidos previamente y que nos deben servir como punto de referencia.

En un lugar destacado, y por el momento único, se encuentra la *EVALUACIÓN CLÍNICA*. Pensamos que la entrevista sigue siendo generalmente el arma más eficaz con que contamos para establecer un diagnóstico y parafraseando a nuestro antiguo maestro Agustín Pedro-Pons la clínica sigue siendo soberana y decimos esto a pesar de todas las dificultades a las que hemos aludido anteriormente. Sólo el buen clínico puede hacer indicaciones psicofarmacológicas adecuadas, pues en otro caso se cae en un uso indiscriminado del fármaco guiado tan sólo por criterios puramente sintomáticos y no etiopatogénicos.

Paradójicamente, sin embargo, ha sido la aparición de los modernos psicofármacos en los últimos veinticinco años lo que ha contribuido, como factor más importante, a la pérdida de interés por el análisis cuidadoso de la clínica. Este grave error debe ser subsanado si pretendemos que el hoy ya importante arsenal terapéutico de que disponemos tenga una verdadera utilidad.

Como ejemplo de lo que venimos exponiendo vamos a centrarnos en un tema al que nos hemos dedicado con atención, cual es el de las neurosis fóbicas y obsesivas. Ambos cuadros se funden frecuentemente en una misma unidad clínica, dando por sentadas idénticas bases etiopatogénicas y, por tanto, se hacen unas indicaciones terapéuticas idénticas. La diferente base etio-

patogénica de ambas entidades fue defendida a lo largo de la ponencia que sobre Patología Obsesiva dirigieron Montserrat-Esteve, Costa Molinari, y Ballús en 1971.¹⁸ Es, sin embargo, a través del estudio clínico y fenomenológico como se puede llegar a establecer un diagnóstico diferencial que consideramos fundamental para la correcta indicación psicofarmacológica. Por el contrario, se publican a menudo trabajos en los que el mismo psicofármaco ha actuado positivamente tanto en enfermos fóbicos como obsesivos. A estas conclusiones, sólo se puede llegar a partir de una confusión diagnóstica entre ambos grupos. A pesar de todo lo dicho no se puede ser dogmático en estos temas y existen excepciones a las que nos referiremos posteriormente.

Consideramos que por el estado hipofuncional del S.N. de los enfermos obsesivos, éstos deben ser tratados con psicotropos psicoanalépticos que aumenten el rendimiento del sujeto en todos los planos,^{19, 20, 21} mientras que los fóbicos son tributarios de terapéuticas psicolépticas. En contra de estos supuestos, existen autores tan prestigiados como Kelly y otros²² al³⁰ que utilizan IMAO u otros antidepresivos en el tratamiento de los cuadros de angustia y fobias de todo tipo. Aunque no es éste el momento de analizar con detalle tales cuestiones, nos llama la atención que en algunos de estos trabajos se incluyen enfermos con el calificativo de «fobias sociales» lo que nos hace pensar en la posibilidad de que tales supuestos fóbicos no sean en realidad, sino personalidades adlerianas con sentimientos de insuficiencia y tono vital bajo cuya respuesta al tratamiento antidepresivo, suele ser en general buena. Por otra parte, la media de duración de enfermedad de sus muestras suele ser de años y ya hemos apuntado anteriormente el posible paso de cuadros de angustia crónicos hacia formas subdepresivas (en este sentido seguirían las fases del proceso de stress de Selye) que mejoran con pequeñas dosis de antidepresivos, en nuestra experiencia del grupo de los IMAO. En este sentido nos preguntamos, al igual que Pollit,³¹ si estos grupos de pacientes ansiosos no están parcialmente formados por depresiones atípicas o enmascaradas. Recientemente Snaith³² aporta su experiencia en el tratamiento de fóbicos con imipramina con resultados inferiores a los de Kelly y cuya mejoría se centra en los pacientes con síntomas depresivos asociados, pero con respuesta negativa respecto a la ansiedad y las fobias.

En cualquier caso, y al margen de las consideraciones teóricas y prácticas que el problema de las neurosis fóbicas y obsesivas conlleva, nos sirve para afianzarnos en nuestra creencia de que es necesario estudiar con esmero psicopatológicamente al enfermo y tener en cuenta los factores ambientales y personales para que la investigación psicofarmacológica sea no sólo positiva en la práctica, sino que nos ayude a comprender muchos aspectos etiopatogénicos, tal como el fondo tímico nuclear de algunas neurosis y psicosis.

En otro orden de cosas, se encuentran los métodos objetivos de que nos podemos valer para establecer un diagnóstico. Nos referiremos especialmente a las escalas de acotación psiquiátrica y conductual y a las bases somáticas de los más importantes trastornos psíquicos. Antes de abordar ambos aspectos

tos, debemos adelantar nuestra impresión de que en este momento no existe ningún método lo suficientemente elaborado como para suplantar al criterio clínico. En cualquier caso tendrán que apoyarse en éste para verificar sus hipótesis. Creemos, sin embargo, son tan importantes que sólo a partir de unos criterios diagnósticos objetivos y objetivables se irán aclarando las inmensas lagunas que en estos momentos tenemos, y decimos esto sin minimizar las aportaciones desde el punto de vista sociogénico que creemos fundamentales para la comprensión existencial del enfermo y su posterior recuperación.

Muchos son los esfuerzos que se han llevado a cabo para objetivar la conducta normal y patológica a través de *ESCALAS DE EVALUACION*.³³ En un trabajo anterior³⁴ ya expusimos nuestras dudas sobre la posibilidad de establecer un diagnóstico correcto (angustia o depresión) a través de las escalas de evaluación de que hoy disponemos. Como apunta Conde López³⁵ al referirse a la diferenciación entre angustia, ansiedad y depresión: «Tanto la clínica como las teorías e hipótesis establecidas más recientemente, no permiten una separación tajante y si el establecimiento no sólo de un continuo, sino también de unas zonas de superposición, tanto en los niveles de investigación teórico-antropológicos como en los conductuales y neurobiológicos.» De hecho autores como Pichot que se ocupan activamente de la cuantificación de los trastornos psíquicos reconocen el estado todavía deficitario en que se encuentran estas técnicas.^{36, 37}

A pesar de estas objeciones, consideramos muy valiosos tanto las escalas (rating scales), como los cuestionarios, por la posibilidad que nos ofrecen de cuantificar unos determinados trastornos psíquicos y la modificación de éstos a través de los psicofármacos y, de alguna manera, confrontarlos con la apreciación clínica.

Si bien los cuestionarios y escalas son técnicas que difícilmente llegarán a constituir por sí solas, una categoría diagnóstica eficaz, las *BASES SOMÁTICAS* de algunos trastornos psiquiátricos sí pueden llegar a conseguirlo. Creemos interesante analizar brevemente con qué criterios somáticos cuenta hoy día la psicopatología, para poder posteriormente valorar hasta qué punto nos sirven de base para la experimentación psicofarmacológica. Dejaremos a un lado aquellos cuadros, como pueden ser las psicosis exógenas, los síndromes demenciales o la patología del lóbulo temporal, que por tener una base orgánica conocida y aceptada no haremos objeto de nuestro estudio, y nos centraremos en la patología propiamente psiquiátrica sin colindancias con la neurología o la medicina interna.

Comenzaremos abordando la *Psicosis esquizofrénica* o mejor el *Grupo de las esquizofrenias*, ya que en estos momentos resulta insostenible que todas estas psicosis tengan un común denominador etiopatogénico. La psiquiatría del siglo pasado, a partir de la individualización de la parálisis general como enfermedad debida a una aracnoiditis crónica por Bayle en 1822 y la naturaleza sífilítica de tal afección por Fournier en 1879, creyó, sirviéndose como modelo de esta entidad, haber encontrado la vía explicativa de la enfermedad mental

a través de unas bases somáticas. Impulsada especialmente por Griessinger, se vitaliza esta corriente somaticista que tiene en Kleist uno de sus más insignes defensores, y que se extiende hasta nuestros días con algunas aportaciones de la escuela alemana.³⁸ En esta misma línea se sitúan los trabajos de Papez y otros investigadores³⁹ al ⁴⁴ sobre la hipótesis de que el proceso esquizofrénico vendría de la invasión parasitaria de las células nerviosas cerebrales.

La posibilidad de registrar la actividad bioeléctrica cerebral a partir de los estudios de Berger en 1924, abre un campo de estudio nuevo en la supuesta patología cerebral de las esquizofrenias. A pesar de que varios autores han comunicado que un número de trazados EEG anormales elevados se encuentran en estos enfermos^{45, 46, 47, 48} y las más recientes investigaciones del EEG de sueño,⁴⁹ no se ha podido, hasta el momento, identificar un tipo de EEG específico de estos pacientes. A este respecto Delay y Verdeaux⁵⁰ llaman la atención tan sólo sobre la lentificación del trazado en las formas catatónicas y el aspecto excesivamente regular del ritmo alfa en ciertos trazados de esquizofrénicos.

Nuevas técnicas de registro de la actividad bioeléctrica cerebral se han desarrollado en los últimos quince años. Nos referimos a los potenciales evocados (PE) y la variación contingente negativa (VCN) descrita por Grey Walter en 1964.⁵¹ Ambas suponen una posibilidad de estudio más profunda de la dinámica cerebral del paciente psiquiátrico y de hecho numerosos trabajos se han publicado sobre los hallazgos obtenidos,⁵² al ⁶⁴ abriéndose un vasto campo de investigación que apenas está iniciado. Shagass⁶⁵ sintetiza los hallazgos más significativos dentro de los trastornos psiquiátricos, haciendo notar que si bien han sido obtenidos especialmente en pacientes esquizofrénicos no son en absoluto específicos de esta entidad, no pudiéndose establecer, por el momento, correlaciones específicas con la nosología psiquiátrica, por lo que se deberían considerar como manifestación simplemente de una somatosis. Tales constataciones son: reducción de las funciones de reestablecimiento y aumento de la variabilidad de las respuestas sensoriales evocadas, disminución de la amplitud de la VCN, ligada particularmente a la distracción, y prolongación excesiva de la negatividad tras la VCN.

Un vasto campo de investigación se ha desarrollado, asimismo, a partir de los estudios bioquímicos. La hipótesis según la cual, la esquizofrenia estaría causada por sustancias tóxicas, ya fue propuesta por Kraepelin y Jung a principio de siglo. Desde entonces han aparecido tal cantidad de trabajos que sobrepasan la posibilidad de exponerlos en este estudio, por lo que remitimos al lector a publicaciones más específicas sobre este tema.⁶⁶ al ⁴⁴ De cualquier forma no existe, por el momento, nada definitivo al respecto y la auténtica etiología de esta entidad nosológica sigue siendo un enigma.

Dentro del marco de las *depresiones*, si bien los problemas no están totalmente aclarados, existen algunos hallazgos somáticos lo suficientemente demostrativos como para apoyar no sólo la participación orgánica fundamental en ciertos tipos de depresión, sino la posibilidad de controlar la evolución

del enfermo a través de algunos de estos factores. Posiblemente el mejor conocimiento de la depresión se deba, por una parte, a que existe la posibilidad de establecer una clasificación, que en términos generales y con ligeras variantes se acepta unánimemente y que siguiendo a Kielholz⁷⁵ divide las depresiones en somatógenas, endógenas y psicogenéticas con los subgrupos correspondientes. Por otra parte, el conocimiento correcto de los fármacos antidepresivos, no tanto a nivel bioquímico como en su espectro de acción clínica, ha permitido perfilar mucho mejor esta entidad nosológica.

A nivel bioquímico diversas hipótesis se han establecido para explicar los desórdenes afectivos, tales como la producción elevada de hidrocortisona,⁷⁶ al ⁷⁹ aumento en la concentración del sodio intracelular,^{80, 81, 82} trastornos en la retención del calcio⁸³ ect. Especialmente prometedoras resultan, por otra parte, las investigaciones sobre neurotransmisores y los más recientes estudios sobre el AMP-cíclico, no sólo por las perspectivas etiopatogénicas que abren, sino porque sugieren la posibilidad no muy lejana de un control objetivo del curso de ciertos estados depresivos.⁸⁴ al ⁹⁰

Los registros de EEG no han aportado datos concluyentes en los pacientes depresivos. Aunque algunos autores^{91, 92} hayan consignado anomalías en el trazado de estos enfermos, sus aportaciones no resisten una crítica seria como la de Crighel,⁹³ en la que se ponga de manifiesto que tales anomalías se presentan igualmente en otras entidades clínicas. En cuanto a los potenciales permiten diferenciar estos pacientes de otros grupos de enfermos psicóticos, y tal evocados, tampoco los hallazgos aportados hasta el momento,^{97, 60, 65, 94, 95} permiten diferenciar estos pacientes de otros grupos de enfermos psicóticos, y tal como hemos señalado anteriormente, constataciones como el retraso en la recuperación de los potenciales no son privativos de estos pacientes y, en cualquier caso, determinarían a un amplio grupo de enfermos psicóticos respecto a los no psicóticos.

Por otra parte, nos parecen sumamente interesantes los estudios realizados sobre la actividad del sistema nervioso vegetativo. Vemos en estas investigaciones una triple utilidad: determinación del nivel de «arousal», diferenciación de distintos grupos de pacientes y valoración objetiva de los efectos psicofarmacológicos. Tienen, por tanto, unas posibilidades teóricas y prácticas que ya en estos momentos han fructificado en aportaciones muy interesantes.

Abundante bibliografía publicada en los últimos años existe sobre estos temas.⁹⁶ al ¹⁰⁵ En ella se recogen datos sobre la secreción salivar, ritmo cardíaco, conductancia de la piel, flujo sanguíneo periférico, etc., estableciéndose estudios comparativos entre los enfermos depresivos y normales u otro tipo de pacientes. Un trabajo reciente de Noble y Lader¹⁰⁶ aporta diferencias objetivables entre depresivos reactivos y endógenos. Por su parte, Kelly y Walter¹⁰⁷ han llegado a interesantes conclusiones tras comparar psicométrica y psicofisiológicamente controles normales con depresivos agitados y no agitados y estados de ansiedad crónicos. Los resultados obtenidos permiten esta-

blecer una gradación del nivel de «arousal» que en orden creciente va desde los normales pasando por los depresivos no agitados y agitados y culminar en los ansiosos crónicos. Similitudes y diferencias entre los grupos se desprenden de todos estos estudios a la vez que se evidencia la importancia teórica y práctica del nivel inicial de activación de Wilder.¹⁰⁸ De todos estos trabajos adquiere relevancia la consideración de la inhibición psicomotriz en la diferenciación de medidas psicofisiológicas y clínicas, con las subsiguientes indicaciones psicofarmacológicas específicas.

Insistimos nuevamente en la importancia de estos estudios por cuanto suponen un avance para el diagnóstico diferencial de los distintos estados emocionales, permitiendo establecer y estudiar objetivamente los sistemas de activación y modulación, así como el fenómeno de la habituación y posibilitar el estudio psicofarmacológico bajo unos parámetros que vienen a complementar el punto de vista clínico y psicométrico.

El grupo de las neurosis comprende un vasto campo de investigación, en el que caben enfoques puramente psicodinámicos y otros totalmente biológicos. Si consideramos al sujeto de una forma integral, debemos aceptar que está sometido a factores que provienen tanto del medio social (externo), como del medio corporal biológico (interno). El individuo tiende a mantener un equilibrio, egostasis an la denominación de Montserrat-Esteve,¹⁰⁹ pero en ciertos momentos de la vida puede descompensarse por desajustes e incapacidad de control en cualquiera de los dos vectores. En este momento, es el hombre integral el que enferma, y no es raro que enfermedades, como las neurosis, cuya disarmonía está basada especialmente en desajustes del sujeto con sus propias pulsiones o con el medio ambiente, se manifiesten con un cortejo de síntomas funcionales (taquicardia, colitis, sudoración, etc.), cuando no única y específicamente somáticos como es el caso de las enfermedades propiamente psicósomáticas. En este sentido se pronuncia Pelicier¹¹⁰ al afirmar que «vemos cómo condiciones muy numerosas pueden motivar anomalías de la personalidad, y finalmente, perturbar el dinamismo vital, el endodinamismo desde un triple ángulo de vista, biológico, psicológico y relacional».

Por estas razones y otras de orden esencialmente práctico (ciertos cuadros considerados neuróticos, como los obsesivos por ejemplo, pueden remitir totalmente con un abordaje fundamentalmente psicofarmacológico) creemos es un error menospreciar la investigación biológica en estos cuadros, ya que, de cualquier forma, supone un enriquecimiento de nuestro conocimiento sobre el enfermo neurótico.

Planteándonos el fenómeno de la angustia como motor de gran número de neurosis, nos encontramos que no tiene en absoluto una raíz unitaria sino que, por el contrario, cabe hablar de varios tipos de angustia: vital, real, moral, existencial, etc., con bases de origen distintas y una expresión psicobiológica muy difícilmente diferenciable.

Sobre las bases bioquímicas de la angustia una revisión exhaustiva ha sido realizada por Montserrat Esteve,¹¹¹ y a ella remitimos al lector interesa-

do. En las conclusiones, y siguiendo a Mason, el autor juzga insuficientes las concepciones excesivamente lementalistas del problema, inclinándose hacia un punto de vista más interaccionista en el que se acepta, habría «una tupida red de acciones y reacciones donde cada efecto es debido a multitud de factores».

En otro orden de cosas, existen numerosos trabajos que demuestran la relación de la ansiedad (concepto por otra parte más ubicuo que el de angustia) con un nivel de alerta o activación elevado. Aunque es un hecho inquestionable sigue, sin embargo, como apunta Lader,¹¹² oscura la patogenia de este estado.

Distintas técnicas se han utilizado para medir el nivel de activación de estos pacientes. En términos generales los hallazgos más importantes sobre la actividad basal de reposo, han sido que estos pacientes muestran una actividad electromiográfica, ritmo cardíaco, conductancia de la piel, flujo sanguíneo del antebrazo, ritmo respiratorio y tensión arterial, aumentada respecto a controles normales.¹¹³ al ¹¹⁹ Ninguna anomalía EEG específica ha sido notada en los pacientes neuróticos si no es una tendencia a la desincronización difusa del trazado con disminución del ritmo alfa al aumentar la ansiedad.^{120, 121, 122} Una consideración especial merecen las neurosis obsesivas, donde la VCN tiene unas características similares a las que se encuentran en pacientes esquizofrénicos y depresivos psicóticos.¹²³

A partir de estos trabajos, especialmente los referidos al flujo sanguíneo, a la conductancia de la piel y al reflejo psicogalvánico, se han podido estudiar ciertos fenómenos que permiten diferenciar a los sujetos ansiosos de los controles normales. La reactividad parece en general disminuida en aquéllos,^{167, 115} lo cual parece lógico si tenemos en cuenta la ley del valor inicial de Wilder y los efectos «floor» y «ceiling» según los cuales estos parámetros no pueden sobrepasar ciertos límites. Por otra parte, la capacidad de adaptación¹²⁴ y habituación,^{125, 126, 115} están disminuidas en los ansiosos respecto a los controles normales.

Otros parámetros objetivos de la conducta han sido puestos de manifiesto en pacientes neuróticos. Eysenck¹²⁷ señala la falta de destreza manual y el pobre control postural de los neuróticos frente a los normales. Patton y Kotrick¹²⁸ aprecian un aumento del tiempo de expectación ante imágenes visuales en sujetos con ansiedad alta respecto a los que la tienen baja. Por otra parte, otros autores han registrado una prolongación de los tiempos de reacción auditivos y de otro orden en los sujetos ansiosos.^{129, 130, 131}

En términos generales nos parecen sumamente interesantes todas estas aportaciones por cuanto aporten nuevos datos al estudio patogénico de la ansiedad, permiten diferenciar grupos de pacientes (estados de ansiedad, fobias, ansiedad con depresión, etc.), con manifestaciones psicofisiológicas distintas y ofrecen la posibilidad de valorar los efectos psicofarmacológicos de una forma objetiva.

El hecho de habernos entretenido brevemente en sintetizar ciertos aspec-

tos de las bases biológicas y objetivas de diversos cuadros clínicos, reposa en nuestra impresión de que la investigación psicofarmacológica irá, cada vez más, utilizando estos parámetros para controlar adecuadamente los efectos de las drogas. Por otra parte, y a medida que puedan establecerse sólidas bases objetivas en la etiopatogenia de las enfermedades mentales, el control de estos parámetros constituirá un verdadero índice para valorar el curso real de la enfermedad. Por el momento, sin embargo, sólo existen campos abiertos de investigación y en algunos casos, como en las enfermedades depresivas, vías patogénicas que permiten presumir la naturaleza fundamentalmente orgánica de alguna de estas entidades.

5. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS PSICOFARMACOLÓGICOS

Otro punto conflictivo de la investigación psicofarmacológica, es el que hace referencia al control y evaluación de los distintos psicofármacos. Es lógico que así sea, si tenemos en cuenta los todavía frágiles criterios diagnósticos, especialmente los que pudieran delimitar la conducta anormal de una forma objetiva y cuantificable como son las escalas de evaluación conductual y los parámetros biológicos.

Collard⁵ establece los siguientes *métodos de evaluación* al margen de la apreciación clínica: 1) Escalas de evaluación psíquica y conductual. 2) Pruebas proyectivas. 3) Test psicométricos de performance. 4) Técnicas de orden fisiológico que divide en: *a*) simples (pulso, T.A., temperatura, diámetro pupilar, peso, etc.), *b*) poligráficas y de envío telemétrico, *c*) EEG, *d*) ECG (esencial para valorar la cardiotoxicidad en la fase I de la investigación), *e*) detección de los efectos neurológicos adversos (Neurological Rating Scale de Simpson), *f*) técnicas de condicionamiento humano, *g*) variaciones biológicas especialmente humorales (capitales sobre todo, en la fase I, para detectar los efectos tóxicos y secundarios), *h*) técnica macrocelular de la migración leucocitaria «in vitro» de Collard.

En ausencia de parámetros objetivos estables la apreciación clínica sigue ocupando un lugar destacado en la evaluación del curso de la enfermedad, especialmente en el campo de las psicosis. Las objeciones que pueden hacerse a este tipo de evaluación, entre las que se cuenta como más importante la subjetividad del entrevistador que fácilmente puede dejarse llevar por criterios apriorísticos, pueden paliarse por sistemas como la prueba de los jueces, los ensayos a doble ciego, etc. De cualquier forma, la observación clínica puede matizarse a través de escalas de evaluación que permitan valorar el cuadro clínico de una forma más sistemática que la simple apreciación global.

Para la valoración de las neurosis, aunque existen criterios objetivos de valoración como en las neurosis fóbicas y obsesivas, la manifestación del propio enfermo es esencial. Tal como apuntan Lader y Marks¹³² «ya que la ansiedad clínica es un síntoma subjetivo, el criterio de validez que prevalece es

la manifestación verbal del paciente». Lo cual no descarta, como hemos expuesto anteriormente, la posibilidad de estudiar distintos aspectos psicofisiológicos de la ansiedad. Sin embargo, por el momento no existe ninguna medida objetiva con categoría suficiente como para constituirse en índice de mejoría absoluta, por lo que habrá que referirlas y establecer correlaciones con la impresión clínica global. En este sentido continúan vigentes las consideraciones de Ballús, Toro, Llaneras y Masana¹³³ en el sentido de que se olvida a menudo que la mayoría de trabajos clínicos psicofarmacológicos estudian aspectos parciales de la conducta humana cuando no la evolución de síntomas aislados y ello con el agravante de que se hace sin ningún criterio objetivable.

Por otra parte, en la valoración del rendimiento de un sujeto ante ciertas pruebas objetivas, habrá que tener en cuenta la ley de Yerkes-Dodson que plantea la relación que existe entre el «drive» o motivación, por una parte y el rendimiento, por otra. De esta relación, también conocida como «U invertida», se desprende que cada tarea, según su grado de complejidad, requiere un nivel de «drive» determinado. Ahora bien, si consideramos la hipótesis de Spence,¹³⁴ según la cual la tensión emocional actúa elevando la activación general o «arousal» y por tanto, el nivel de «drive», los pacientes ansiosos tratados con sedantes pueden disminuir su rendimiento en algunas pruebas que requieran un alto nivel de «drive».

Lader y Marks,¹³² establecen una *batería de test para el estudio de drogas sedantes* que viene constituida por: 1) tiempos de reacción simples a estímulos auditivos, 2) operaciones aritméticas, 3) tres tareas de atención, 4) percepción taquistoscópica, 5) test de sustitución de dígitos símbolo, 6) tarea de elección de cartas, 7) EEG, cotejado con la escala de Hamiltor para la ansiedad.

Siguiendo la clasificación de Ballús y Obiols,¹³⁵ comentamos a continuación lo que podría denominarse *grupo de pruebas psicofisiológicas* en el control de psicofármacos:

1. *Electroencefalografía y otras técnicas de registro de la actividad bioeléctrica cerebral.* Constituyen un grupo de pruebas cuyo interés está probado en la investigación psicofarmacológica, especialmente el EEG, cuando se valora el trazado de una forma cuali y cuantitativa, haciendo análisis de frecuencia, amplitud, etc.¹³⁶ Por parte de los potenciales evocados, y aunque es un tema en fase de estudio, parece que existe una tendencia a la normalización de la gráfica en enfermos psicóticos y depresivos cuando evolucionan favorablemente tras el tratamiento con fenotiazinas o imipraminas respectivamente.⁶²

2. *Poligrafía.* Engloba una serie de registros simultáneos de distintos parámetros psicofisiológicos, tales como electrocardiograma, desviación de frecuencia cardíaca, reflejo psicogalvánico, ritmo respiratorio, flujo sanguíneo periférico, temperatura cutánea, etc., amén de la electroencefalografía antes citada.

Kelly y col.^{137, 138} en 1969, utilizan por primera vez el flujo sanguíneo del antebrazo (FSA) para objetivar los efectos de drogas sedantes, concretamente el clordiacepóxido, sobre la ansiedad. En su interesante trabajo estudian no sólo el FSA, sino también el ritmo cardíaco, las fluctuaciones de la resistencia cutánea, la actividad miográfica y el flujo sanguíneo digital, llegando a la conclusión de que únicamente el FSA indicaba una disminución significativa de la ansiedad cuando se comparaba el grupo tratado con sustancia activa y el tratado con placebo. Más recientemente Lader y Marks,¹³² autores buenos conocedores del tema, consideran a la conductancia palmar y al FSA como las medidas fisiológicas más útiles para detectar los cambios producidos por los ansiolíticos sedantes.

3. *Técnicas de condicionamiento.* Estudiadas especialmente por Leo Alexander^{139, 140} cuyas observaciones se basan en los hallazgos de Gantt para quien la dificultad de formar reflejos condicionados es un parámetro significativo y objetivo de la enfermedad mental. Con estos supuestos Alexander estudia los fenómenos de excitación e inhibición a través del reflejo psicogalvánico y su modificación por la administración de distintas drogas.

4. *Pruebas sensorio-métricas.* Comprenden todo el extenso grupo de tests psicomotóricos, entre los que cabe destacar por ser especialmente útiles la batería de McQuarrie, «tapping» y todas las variantes de tiempos de reacción.

5. *Percepción taquistoscópica.* Sobre esta técnica han trabajado entre nosotros Montserrat-Esteve y col.^{141, 142, 143} demostrando la acción que distintos psicofármacos tienen sobre los rendimientos perceptuales de enfermos ansiosos y depresivos.

6. *Posturografía.* Comprenden un conjunto de técnicas, cuyo desarrollo corresponde a la última década, y que en términos generales, van dirigidas al estudio de las oscilaciones posturales. A partir de los trabajos iniciales de Baron,¹⁴⁴ y en nuestro país de Montserrat-Esteve y Ballús,¹⁴⁵ el control postural se está imponiendo como una de las técnicas que permiten abordar el conocimiento del SNC y objetivar la acción de los psicofármacos sobre este aspecto de la conducta.^{146, 147}

7. *Otras pruebas* de tipo fisiológico y psicofisiológico, como el punto crítico de fusión, la espiral rotatoria, etc., merecen ser destacadas ya que se han mostrado eficaces en la determinación de niveles de conciencia, tiempo de acción máxima y total de los psicofármacos, etc.^{148, 149, 150}

Al margen de todas estas pruebas psicofisiológicas, se van desarrollando cada vez más técnicas que permiten un control más preciso de las dosis y niveles en sangre del psicofármaco administrado. Es obvio el sumo interés que esto tiene para la práctica médica e incluso para el estudio de la prognosis y otros factores. De esta forma, se puede ir superando la administración a ciegas, ya que hoy conocemos las frecuentes variaciones individuales, e intentar un ajuste de la dosis óptima. Así la determinación plasmática que hace años se viene llevando a cabo, con el litio, se va extendiendo más reciente-

mente a los antidepresivos tricíclicos, tal como han demostrado Burrovs y col.,¹⁵¹ con la posibilidad de estudiar objetivamente la influencia activadora o inhibidora que otras drogas ejercen sobre el psicofármaco analizado.

Creemos poder afirmar que el campo del control psicofarmacológico va reafirmando progresivamente sus bases, y constituye una de las esperanzas del porvenir de la psiquiatría. Insistimos, sin embargo, en la necesidad de acompañar cualquier técnica objetiva de control con el punto de vista clínico, en ningún momento insustituible.

COMENTARIOS FINALES

Hemos hecho hincapié a través de todo lo expuesto anteriormente en aquellos puntos conflictivos que, al margen de la problemática general de toda investigación farmacológica, son inherentes al caso concreto de la psicofarmacología. Ésta viene ligada al quehacer psiquiátrico y, al mismo tiempo que su auge desde el año 1952 ha abierto nuevas perspectivas y aclarado aspectos oscuros de la psicopatología, su futuro está en parte condicionado a los avances que se experimenten desde el ámbito de la etiopatogenia de las enfermedades mentales. Hasta que no sepamos exactamente qué trastorno íntimo estamos tratando, se nos hace difícil decidir si puede hablarse de remisión o de curación. Sólo tal conocimiento nos permitirá realizar un control psicofarmacológico fiable ya que éste se llevará a cabo sobre la esencia nuclear de la enfermedad y no sobre aspectos patogénicos, sintomáticos y en ocasiones tan sólo circunstanciales a la enfermedad misma. Sólo cuando conozcamos la causa o causas últimas del trastorno se verá superada la profunda y abismal disparidad de criterios que nos lleva actualmente a considerar como negativa una terapéutica que esté en contradicción con nuestros principios teóricos aunque de cara al enfermo de lugar a una mejoría en el plano clínico y social. Hasta que llegue este momento debemos permanecer muy abiertos a cualquier enfoque y en este sentido las posibilidades que ofrecen los psicofármacos son actualmente considerables.

RESUMEN

Tras una breve referencia histórica a los comienzos de la psicofarmacología moderna, se abordan los problemas más importantes que ésta tiene planteados, tales como la dificultad de conseguir muestras homogéneas de enfermos, problema derivado en parte de la imposibilidad de establecer diagnósticos exactos que estén sustentados no sólo por el criterio clínico, sino en bases objetivas y objetivables. Se analizan los criterios diagnósticos disponibles: clínico, escalas de evaluación y bases somáticas con especial referencia a estas últimas. Finalmente, se considera el problema de la evaluación y con-

trol de los efectos psicofarmacológicos, aspecto, por otro lado, estrechamente ligado al anterior.

RÉSUMÉ

Après une brève référence historique aux débuts de la psycho-pharmacologie moderne, on aborde les problèmes plus importants qu'elle pose, comme la difficulté d'obtenir des échantillons homogènes de malades, problème dérivé en partie de l'impossibilité d'établir des diagnostics exacts qui soient basés non seulement sur le critère clinique, mais aussi sur des bases objectivables. On analyse, les critères de diagnostic disponibles: clinique, échelle d'évaluation et bases somatiques avec une spéciale référence à ces dernières. Enfin, on considère le problème de l'évaluation et du contrôle des effets psycho-pharmacologiques, aspects d'un autre côté, étroitement lié à l'antérieur.

SUMMARY

After a brief historical account of the beginnings of modern Psychopharmacology the paper has dealt with the most important problems this Science has, such as the difficulty to obtain homogeneous samples of patients, this problem being partly caused by the inability to establish accurate diagnoses to be supported not only a clinical criterion but objective and objectivable bases as well. The diagnostic criteria available are analysed: clinical criterion, evaluating scales and somatic bases with special reference to the last ones. Finally the problem of evaluation and control of Psychopharmacologic effects is also considered which, on the other hand, is closely related to the former.

BIBLIOGRAFÍA

1. PORTER, R. y BIRCH, J.: «Chemical influences on behaviour». Ciba Foundation. Study Group. N.º 53: 199-206. Churchill. London, 1970.
2. BALLUS, C.: «II Revisión sobre programación de la investigación psicofarmacológica: 71-74. Sección Científica Roche. Madrid, 1971.
3. ORG. MUNDIAL SALUD: «Investigaciones en psicofarmacología». Serv. Inf. Téc. 371. Ginebra, 1967.
4. SHEPHERD, M., LADER, M. y RODNIGHT, R.: *Psicofarmacología clínica*. Ed. Acribia. Zaragoza, 1972.
5. COLLARD, J.: *Méthodologie en psychopharmacologie clinique*. Masson et Cie. París, 1973.
6. RUIZ RUIZ, M.: «Programación de la investigación psicofarmacológica en clínica». II Reunión sobre programación de la investigación psicofarmacológica: 19-56. Sección Científica Roche. Madrid, 1971.
7. ORG. MUNDIAL SALUD: *Principios aplicables a la evaluación clínica de los medicamentos*. Sedv. Inf. Téc. 403. Ginebra, 1968.

8. KISSEL, P. y BARRUCAND, D.: *Placebos et effet placebo en médecine*. Masson Cie. Paris, 1964.
9. ERILL, S., DU SOUICH, P. y GARCÍA, J.: «El ensayo clínico en España. Análisis crítico del material publicado en dos revistas médicas españolas durante el bienio 1971-72». *Anales de Medicina* LX, 10:852-859, Barcelona, 1974.
10. LUCHELLI, P. y TURPI, M.: «Valoración clínica de los fármacos: una nueva ciencia al servicio de un arte antiguo». Sección Anales de Medicina: 137-157: Sesión 27-V-1969.
11. VEITZMAN, V.: *Psicofarmacología clínica aplicada*. Libreros L. Editores; Buenos Aires, 1970.
12. MONTSERRAT ESTEVE, S.: *Sobre clasificación de las enfermedades mentales*. Reunión de expertos en nosología psiquiátrica. Ed. Garsi: 57-72; Madrid, 1973.
13. WING, J.: «Diferencias internacionales en los diagnósticos psiquiátricos». *Triángulo*, XII, 1:31-36 (1973).
14. KOLLE, K.: «Die endogenen Psychosen - das delphische Orakel der Psychiatric». *Munch. Med. Wschr.*, 97:135 (1955).
15. PAULEKHOFF, B.: *Psicosis atípicas. Intento de revisión de la Sistemática de Kraepelin*. Ed. Huber, G.: *Esquizofrenia y ciclotimia*, 123-133. Ed. Morata. Madrid, 1972.
16. FREEMAN, T.: *Psicopatología de las psicosis*. Ed. Toray. Barcelona, 1972.
17. TIZÓN, J.: «Notas sobre nosotaxia psiquiátrica, a partir de los síndromes esquizofrénicos crónicos». *Inform. Psiquiat.*, 51:5-25 (1972).
18. MONTSERRAT-ESTEVE, S., COSTA MOLINARI, J. y BALLUS, C.: *Patología Obsesiva*. I Ponencia en el XI Congr. Nac. Neuropsiq., Málaga, 1971.
19. PRAT, J., VALLEJO, J. y PORTA, A.: *Terapéuticas Biológicas*. En *Patología Obsesiva*. I Ponencia en XI Cong. Nac. Neuropsiq., 395-448. Málaga, 1971.
20. PORTA, A. y VALLEJO, J.: *Monoclorimipramina en los cuadros obsesivos*. Libro Común., XI Congr. Nac. Neuropsiq., 147-156. Málaga, 1971.
21. PORTA, A. y VALLEJO, J.: «Aportación a la terapéutica de los cuadros obsesivos por la monoclorimipramina». *Rev. Psiquic. Méd.*, X, 3:157-176 (1971).
22. KELLY, D., GUIRGUIS, W., FROMMER, E., MITCHELL-HEGGS, N. y SARGANT, W.: «Treatment of phobic states with antidepressants». *Brit. J. Psychiat.*, 116:387-398 (1970).
23. KELLY, D.: «Phenelzine in phobic states». *Proc. Roy. Soc. Med.*, 66:949-950 (1973).
24. TYRER, P.: «Are Monoamine-oxidase inhibitors antidepressants». *Proc. Roy. Soc. Med.*, 66:950-951 (1973).
25. SARGANT, W. y DALLY, P.: «Treatment of anxiety states by antidepressants drugs». *Brit. Med. J.*, 6-9 (1962).
26. KLINE, N.: «Drug treatment of phobic disorders». *Amer. J. Psychiat.*, 123:1447-145 (1967).
27. ROTA, M. y MYERS, D.: «Anxiety neurosis and phobic states. Diagnosis and management». *Brit. Med. J.*, 5:505-522 (1969).
28. RACK, P.: «Clomipramine (Anapranil) in the treatment of obsessional states with special reference to the Leyton Obsessional Inventory». *J. Int. Med. Res.*, 1:397-402 (1973).
29. MARSHALL, W. y MICEV, V.: «Clomipramine (Anafranil) in the treatment of obsessional illness and phobic anxiety states». *J. Int. Med. Res.* 1:403-412 (1973).
30. WAXMAN, D.: «A general practitioner investigation on the use of clomipramine (Anafranil) in obsessional and phobic disorders». *J. Int. Med. Res.*, 1:417-420 (1973).
31. POLLYT, J. y YOUNG, J.: «Anxiety state or masked depression? A Study based on the Action of Monoamine-Oxidase Inhibitors». *Brit. J. Psychiat.*, 119:143-149 (1971).
32. SNAITH, R. P.: «A study of imipramine, in the treatment of phobias». *Brit. J. Psychiat.*, 121:238-239 (1972).
33. CONDE LÓPEZ, V.: *Escalas de evaluación conductual*. I Reun. sobre Metodología de la Invest. Psicofarm., 31-34, Barcelona, 1970.
34. VALLEJO, J., PORTA, A. y FREIXA, M.: *Correlaciones entre diversos cuestionarios de ansiedad y depresión*. Com. IV Congr. Nac. Psico., Barcelona, 1973.
35. CONDE LÓPEZ, V.: *Contribución y comentarios a la problemática de la evaluación de los trastornos depresivos*. Mesa Redonda sobre Depresiones: 107-118. Ed. Sandoz, 1973.
36. PICHOT, P.: *La cuantificación de la angustia*. En: KIELHOLZ, P.: *Angustia*, 47-83. Ed. Morata. Madrid, 1970.
37. PICHOT, P.: *Le problème de l'appréciation quantitative des symptômes dépressifs*. En: KIELHOLZ, P.: *Etats dépressifs*, 74-82. Ed. Hans Huber Berne. Basel, 1972.
38. KLAGES, W.: *Analogías entre la sintomatología esquizofrénica y la de las enfermedades*

- des orgánicas del cerebro. En: HUBER, G.: *Esquizofrenia y ciclotimia*, 203-211. Ed. Morata. Madrid, 1972.
39. PAPEZ, J.: «Inclusion bodies associated with destruction of nerve cells in scrub typhus psychoses and multiple sclerosis». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 108:431-434 (1948).
 40. PAPEZ, J.: «Form of living organisms in psychotic patients». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 116:375-391 (1952).
 41. PAPEZ, J. y BATEMAN, J.: «Cytological changes in nerve cells in dementia praecox». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 110:425-437 (1949).
 42. PAPEZ, J. y BATEMAN, J.: «Cytologic changes in cells of thalamic nuclei in senil, paranoid psychoses: the significance of the dorsal thalamus in psychoses». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 112:401-403 (1950).
 43. PAPEZ, J. y BATEMAN, J.: «Changes in nervous tissues and the study of living organisms in mental diseases». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 114:400-412 (1951).
 44. SCHADEWALD, M.: «Cerebral cortical inclusions in psychoses». *J. Comp. Neurol.*, 99:23-41 (1953).
 45. DAVIS, P.: «Evaluation of the electroencephalograms of schizophrenic patients». *Amer. J. Psychiat.*, 96:851-860 (1940).
 46. FINLEY, K. y CAMPBELL, C.: «Electroencephalography in schizophrenia». *Amer. J. Psychiat.*, 98:374-381 (1941).
 47. TURNER, W., LOWINGER, L. y HUDDLESTON, J.: «Correlation of pre-electric schosk electroencephalogram and therapeutic result in schizophrenia» *Amer. J. Psychiat.*, 102:299-300 (1945).
 48. KENNARD, M. y LEVY, S.: «Meaning of abnormal electroencephalogram in schizophrenia». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 116:413-423 (1952).
 49. HUBER, G. y EGNIN, M.: «Klinisch-elektroencephalographische korrelationsunterserchungen bei schizophrenen». *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 36:641 (1968).
 50. DELAY, J. y VERDEAUX, G.: *Electroencefalografía clínica*. Ed. Toray-Masson, Barcelona, 1967.
 51. GREY, W.: «The contingent negative variation. An electrocortical sing of significant association in the human brain». *Science*, 146:434 (1964).
 52. CALLAWAY, E., JONES, R. y LAYNE, R.: «Evoked responses and segmental set of schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiat.*, 12:83-89 (1965).
 53. JONES, R., BLACKER, K., CALLAWAY, E. y LAYNE, R.: «The auditory evoked response as a diagnostic and prognosis measure in schizophrenia». *Amer. J. Psychiat.*, 122:33-41 (1965).
 54. JONES, R., BLACKER, K. y CALLAWAY, E.: «Perceptual dysfunction in schizophrenia: clinical and auditory evoked response findings». *Amer. J. Psychiat.*, 123:639-645 (1966).
 55. RODIN, E., ZACHARAPoulos, G., BECKETT, P. y FROMANN, C.: «Characteristics of visually evoked responses in normal subjects and schizophrenic patients». *Electr. Clin. Neurophysiol.*, 17:458 (1964).
 56. SHAGASS, C. y SCHWARTZ, M.: «Reactivity cycle of somatosensory cortex in humans with and without psychiatric disorder». *Science*, 134:1757-1759 (1961).
 57. SHAGASS, C. y SCHWARTZ, M.: «Cerebral responsiveness in psychiatric patients». *Arch. Gen. Psychiat.*, 8:177-189 (1963).
 58. SHAGASS, C. y SCHWARTZ, M.: «Psychiatric correlates of evoked cerebral cortical potentials». *Amer. J. Psychiat.*, 119:1055-1061 (1963).
 59. SHAGASS, C. y SCHWARTZ, M.: «Evoked potential studies in psychiatric patients». *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 112:526-542 (1964).
 60. SHAGASS, C. y SCHWARTZ, M.: «Visual cerebral evoked response characteristic in a psychiatric population». *Amer. J. Psychiat.*, 121:979-987 (1965).
 61. SHAGASS, C., SCHWARTZ, M. y KRISHANAMOORTI, S.: «Some psychologic correlates of cerebral responses evoked by light flash». *J. Psychos. Res.*, 9:223-231 (1965).
 62. SPECK, L., DIM, B. y MERCER, M.: «Visual evoked responses of psychiatric patients». *Arch. Gen. Psychiat.*, 15:59-63 (1966).
 63. TIMSIT, M., KONINCKX, N., DARGENT, J., FONTAINE, O. y DONGIER, M.: *Étude de la durée des VCN chez un groupe de sujets normaux, un grou pe de neurosés et un groupe de psychotiques*. En: DARGENT y DONGIER: *Variations Contingentes Négatives*, 206-214, 1969.
 64. TIMSIT, M.: «Utilization des calculateurs électroniques en psychiatrique». *Rev. Neurol.*, 123:337-340 (1970).

65. SHAGASS, C.: «Méthodes de la reponse évoquée en recherche psychiatrique». *Confr. Psychiat.*, 6:243-278 (1970).
66. DURELL, J. y SCHILDKRAUT, J.: *Biochemical studies of the schizophrenic and affective disorders*. En: ARIETI, S.: *American Handbook of Psychiatry*. Vol. III: 423-457. aBsic Books. Inc. Publ. New York-London, 1966.
67. JACKSON, D.: *Etiología de la esquizofrenia*. Amorrutu E. Buenos Aires, 1960.
68. HOFFER, A. y OSMOND, M.: «The adrenochrome model and schizophrenia». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 128:18-35 (1959).
69. HEATH, R.: *Biochemical hypotesis on the etiology of schizophrenia*. En: JACKSON, D.: *The etiology of schizophrenia*. Basis Books, New York, 1960.
70. TORDERICK, A., TAIT, A. y MARSHALL, E.: «Blood platelet 5-hydroxytryptamine levels in psychiatric patients». *J. Ment. Sci.*, 106:884-890 (1960).
71. FELSTEIN, A., HOAGLAND, H. y FREEMAN, H.: «Blood and urinary serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid levels in schizophrenic patients and normal subjects». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 129:62-68 (1959).
72. SANKAR, D.: «Some biological aspects of schizophrenic behavior». *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 96:1-490 (1962).
73. HIMWICH, H., KETTY, S. y SMYTHIES, D.: *Amines an schizophrenia*. Pergamon Press. London, 1967.
74. ARNOLD, O.: *Psicosis y esquizofrenias experimentales*. En: HUBER, G.: *Esquizofrenia y ciclotimia*, 189-202. Ed. Morata. Madrid, 1972.
75. KIEHLHOLZ, P.: *Pharmacotherapy of the depressive states*. En: LADER, M. y GARCÍA, R.: *Aspectos de la depresión*, 197-205. Sadagcolor. Barcelona, 1973.
76. BUNNEY, W., MASON, J. y HAMBURG, D.: «Correlations between behavioral variables and urinary 17-hydroxycorticosteroid in depressed patients». *Psycho. Med.*, 27:299-308 (1965).
77. RUBIN, R. y MANDELL, A.: «Adrenal cortical activity in pathological emotional states: A review». *Amer. J. Psychiat.*, 123:387-400 (1966).
78. RIMON, R., SALONEN, S. y PEKKARINEN, A.: «Antidepressive medication and diurnal variation of plasma 17-OHCS levels in depression». *J. Psychiat. Res.*, 12:289-295 (1968).
79. RUBIN, R., YOUNG, W. y CLARCK, B.: «17-OHCS and VMA excretion in a rapidly cycling manic-depressive». *Psychos. Med.*, XXX, 2:162-171 (1968).
80. COPPEN, A.: «The biochemistry of affective disorders». *Brit. J. Psychiat.*, 113:1237-1264 (1965).
81. SHAW, D.: «Mineral metabolism, mania, and melancholia». *Brit. Méd. J.*, 2:262-267 (1966).
82. GIBBONS, J.: «Biochemistry of the affective-illnesses». *Hosp. Med.* 2:1164-1171 (1968).
83. MENDELS, J.: *La drepsión*. Ed. Herder. Barcelona, 1972.
84. CUENCA, E.: *Bases farmacológicas y bioquímicas en relación con los mecanismos de acción de los antidepresivos tricíclicos*. En: Mesa Redonda sobre Depresiones. Ed. Sandoz, 1973.
85. DAVILA, R.: *Avances recientes en la bioquímica de las depresiones*. En: Mesa Redonda sobre Depresiones: 65-68. Ed. Sandoz, 1973.
86. SCHILDKRAUT, J., KOPIN, I., SCHAMBERG, S. y DURELL, J.: *Neuropharmacology, metabolism and psychoactive drugs in the endogenous depressions*. *Advances in Alcohol and Clinical Research*. I. Jahrgang, Stuttgart, 1968.
87. ABDULLA, Y. y HAMADAH, K.: «3,5-Cyclic Adenosine Monophosphate in Germanium in mania». *Lancet*, 378-381 (1970).
88. GREENSPAN, K., SCHILDKRAUT, J., GORDON, E., BAER, L., ARONOFF, M. y DURELL, J.: «5-hydroxytryptamine metabolism in affective disorders». *J. Psychos. Res.* 1968 (1968).
89. MENDELS, J., FRAZER, A., SECUNDA, S. y STOKES, J.: «Biochemical changes in depression». *Lancet*, 448-449 (1971).
90. CUENCA, E.: «Bases bioquímicas de los antidepresivos tricíclicos». *Rev. Quím. Ind.*, XVII, 1:31-32 (1971).
91. ASSAEL, M. y WINNIK, R.: «Electroencephalographic findings in affective psychoses». *Dis. Nerv. Syst.*, 31:695 (1970).
92. DENBER, N.: «Electroencephalographic findings during chlorpromazinediethazine treatment». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 126:392-398 (1958).
93. CRIGNEL, E. y SOLOMONOVICI, A.: «Electroclinical correlations in neurosis with anxiety and depression». *Psychiat. Clin.*, 1:143 (1968).

94. SHAGASS, C. y SCHWARTZ, M.: «Cerebral cortical reactivity in psychotic depressions». *Arch. Gen. Psychiat.*, 6:235 (1962).
95. SPECK, L., DIM, B. y MERCER, M.: «Visual evoked responses of psychiatric patients». *Arch. Gen. Psychiat.*, 15:59 (1966).
96. BUSFIELD, B., WECHSLER, H. y BARNUM, W.: «Studies of salivation in depression. II. Physiological differentiation of reactive and endogenous depression». *Arch. Gen. Psychiat.*, 5:472-477 (1961).
97. DAVIES, B. y GARLAND, J.: «Salivary secretion in depressive illness». *J. Psychos. Res.*, 5:269-271 (1961).
98. GOTTLIEB, G. y PAULSON, G.: «Salivation in depressed patients». *Arch. Gen. Psychiat.*, 5:468-471 (1961).
99. PALMAI, G. y BLACWELL, B.: «The diurnal pattern of salivary flow in normal and depressed patients». *Brit. J. Psychiat.*, 111:334-338 (1965).
100. LADER, M. y WING, L.: «Physiological measures in agitated and retarded depressed patients». *J. Psychiat. Res.*, 7:89-100 (1969).
101. NOBEL, P. y LADER, M.: «Depressive illness, pulse rate and forearm blood flow». *Brit. J. Psychiat.*, 119:261-266 (1971).
102. NOBEL, P. y LADER, M.: «Symtomatic correlates of skin conductance changes in depression». *J. Psychos. Res.*, 9:61-65 (1971).
103. MCCARRON, L.: «Psychophysiological discriminants of reactivess depression». *Psychophys.*, 3:223-230 (1973).
104. ZUCKERMAN, M., PERSKY, H. y CURTIS, G.: «Relationships among anxiety, depression, hostility and autonomic variables». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 146:481 (1968).
105. LADER, M.: *Psychophysiology of depression*. En: LADER, M. y GARCÍA, R.: Aspecto de la depresión, 179-187. Sadagcolor. Barcelona, 1973.
106. NOBEL, P. y LADER, M.: «A physiological comparison of endogenous and reactive depression». *Brit. J. Psychiat.*, 120:541-542 (1972).
107. KELLY, D. y WALTER, C.: «A clinical and physiological relationship between anxiety and depression». *Brit. J. Psychiat.*, 115:401-406 (1969).
108. WILDER, J.: «Basimetric approach to psychiatry». In: Arieti, S. *American Handbook of Psychiatry*. Vol. III, 333-343. Basic Books, Inc. New York-London, 1966.
109. MONTSERRAT-ESTEVE, S.: «Egostasis». *An. Psicol.*, 1:45-56 (1969).
110. PELICIER, Y.: *El acceso biológico de las neurosis*. Comun. II Congr. Nac. Psiquiat., Lima, 1971.
111. MONTSERRAT-ESTEVE, S.: «Bases bioquímicas de la angustia». *An. Psicol.*, 7:3-37 (1972).
112. LADER, M.: «Psicofisiología de la ansiedad clínica». *Brit. J. Hosp. Med.*, 4:10, diciembre 1970.
113. WING, L.: «Physiological effects of performing a difficult task in patients with anxiety states». *J. Psychos. Res.*, 7:283-294 (1964).
114. LADER, M.: «Palmar skin conductance measures in anxiety and phobic states». *J. Psychos. Res.*, 11:271-181 (1967).
115. LADER, M. y WING, L.: «Habituation of the psycho-galvanic reflex in patients with anxiety states and in normal subjects». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 27:210-218 (1964).
116. KELLY, D.: «Measurement of anxiety by forearm blood flow». *Brit. J. Psychiat.*, 112:373-382 (1967).
117. COPPEN, A. y MEZEY, A.: «The influence of sodium amytal on the respiratory abnormalities of anxious psychiatric patients». *J. Psychos. Res.*, 5:52-55 (1960).
118. INNES, G., MILLAR, W. y VALENTINE, M.: «Emotion and blood pressure». *J. Ment. Sci.*, 105:840-851 (1959).
119. GOLDSTEIN, I.: «Physiological responses in anxious women patients. A study of autonomic activity and muscle tension». *Arch. Gen. Psychiat.*, 10:382-388 (1964).
120. ELLINGSON, R.: «The incidence of EEG abnormality among patients with mental disorders of apparently non organic origin: a critical review». *Amer. J. Psychiat.*, 11:263-275 (1954).
121. STRAUSS, H.: «Clinical and electroencephalographic studies: the electroencephalogram in psychoneurotics». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 101:19-27 (1945).
122. ULETT, G., GLESER, G., WINOKUR, G. y LAWLER, A.: «The EEG and reaction to photic stimulation as an index of anxiety-proneness». *EEG. Clin. Neurophys.*, 5:23-32 (1953).
123. SAMSO, J., VILA, J. y PALUZIE, J.: *Electroencefalografía, potenciales evocados medios y variación contingente negativa en la patología obsesiva*. En: MONTSERRAT-ESTEVE, S.,

- COSTA, S. y BALLÚS, C.: «Patología Obsesiva». XI Congr. Nac. Neuropsiq., 291-309. Málaga, 1971.
124. RUBIN, L.: «Autonomic dysfunction as a concomitant of neurotic behavior». *J. Nerv. Ment. Dis.*, 138:558-574 (1964).
125. DAVIS, J., MALMO, R. y SHAGASS, C.: «Electromyographic reaction to strong auditory stimulation in psychiatric patients». *Can. J. Psychol.*, 8:177-186 (1954).
126. LADDER, M. y WING, L.: *Physiological Measures, Sedative Drugs, and Morbid Anxiety*. University of Oxford Press. London, 1966.
127. EYSENCK, H.: *Estudio científico de la personalidad*. Ed. Paidós, 2.ª ed., Buenos Aires, 1971.
128. PATTON, G. y KOTRICK, C.: «Visual exploratory behavior as a function of manifest anxiety». *J. Psychol.*, 82:349-353 (1972).
129. CASTANEDA, A.: «Reaction time and response amplitude as a function of anxiety and stimulus intensity». *J. Abn. Soc. Psychol.*, 53:225-228 (1956).
130. KAMIN GRUNEWALD, R.: «Reaction time for light and sound in neurotics with special reference to impaired wakefulness». *Act. Psychiat.*, 29:369-390 (1954).
131. KAMIN, L. y CLARK, J.: «The Taylor scale and reaction time». *J. Abn. Soc. Psychol.*, 54:262-263 (1957).
132. LADDER, M. y MARKS, I.: *Clinical anxiety*. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1971.
133. BALLÚS, C., TORO, J., LLANERAS, N. y MASANA, J.: *Métodos clínico-objetivos en el control de psicofármacos*. Com. VIII Congr. Nac. Neuropsiquiat., 1965.
134. EYSENCK, H.: *Fundamentos biológicos de la personalidad*. Ed. Fontanella, Barcelona, 1970.
135. BALLÚS, C. y OBIOLS, J.: *Parámetros psicofisiológicos en el control de psicofármacos*. Com. I Congr. Int. Psiqu. Biológica. Buenos Aires, 1974.
136. PUJOL, J.: *Utilización del registro EEG en el estudio psicofarmacológico*. I Reun. Met. Inv. Psicof., 67-69, 1970.
137. KELLY, D., BROWN, C. y SHAFFER, J.: «A controlled physiological, clinical and psychological evaluation of chlordiazepoxide». *Brit. J. Psychiat.*, 115:1387-1392 (1969).
138. KELLY, D., PIK, R. y CHEN, C.: «A psychological and physiological evaluation of the effects of intravenous diazepam». *Brit. J. Psychiat.*, 122:419 (1973).
139. ALEXANDER, L.: «Apparatus and method for the study of conditional reflexes in man». *Arch. Neur. Psychiat.*, 80:629-649 (1958).
140. ALEXANDER, L.: *The conditional psychogalvanic reflex in the measurement of psychopharmacologic response*. The first Hahnemann Symposium on Psychosomatic Medicine, 1962.
141. MONTSERRAT, S., COSTA, J., BALLÚS, C. y PRAT, J.: *Nuestra técnica taquistoscópica*. Com. IX Reun. An. Soc. Esp. Usicol., Barcelona, 1964.
142. PRAT, J., PASCUAL, B., GARCÍA, R. y DOMÉNECH, E.: *Aplicaciones del examen taquistoscópico en el control de psicofármacos*. Com. VIII Congr. Nac. Neuropsiq., Madrid, 1965.
143. PRAT, J.: «Acción de los psicofármacos sobre la percepción taquistoscópica». *An. Psicol.*, 1:17-24 (1969).
144. BARON, J.: «Présentation d'un appareil pour mettre en évidence les déplacements du centre de gravité du corps dans le polygone de sustentation». *Arch. Med. Profes.*, 25, 1-2: 41-49 (1964).
145. MONTSERRAT, S. y BALLÚS, C.: «Nuestra técnica para el estudio de los vértigos». *Med. Clín.*, 25, 5:346-349 (1955).
146. SOULAIRAC, A., BARON, J., NJOKIKIYEN, C., CAMPION, C. y CHAVANNES, N.: «L'activité posturale au cours de traitements neuroleptiques». *Ann. Med. Psychol.*, 1, 128, 3:353-364 (1970).
147. SOULAIRAC, A., BARON, J. y CHAVANNES, N.: *Intérêt des études corrélatives de la posture et des réactions psychomotrices en chimiothérapie psychiatrique*. *Agressologie*, 13, C: 25-33 (1972).
148. BESSER, G.: «Auditory flutter fusion as a measure of centrally acting drugs, modification of the threshold for fusion and the influence of adapting stimuli». *Brit. J. Pharmacol., Chemother.*, 30:329-340 (1967).
149. BESSER, G.: «The time course of diazepam». *Nature Lond.*, 214:428 (1967).
150. BESSER, G. y DUNCAN, C.: «The time course of action of single doses of diazepam».

- chlorpromazine and some barbiturates as measured by auditory flutter fusion and visual flicker thresholds in man». *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, 30:341-348 (1967).
151. BURROWS, G., DAVIES, B. y SCOGGINS, B.: *Plasma tricyclic levels and clinical response*. En: LADER, M. y GARCÍA, R.: *Aspectos de la depresión*, 213-224, Sadagcolor. Barcelona, 1973.