

Principis per a l'ús racional dels psicofàrmacs en medicina general

M. Bernardo i Arroyo

Una notable proporció dels casos atesos en la pràctica de la medicina general presenten trastorns emocionals i/o psiquiàtrics. Aquesta àmplia proporció ha estat situada entre el 5 i el 43 % de l'assistència primària¹. Els estudis que han emprat criteris més restrictius com el d'*existència de problema psiquiàtric significatiu* ofereixen dades que estimen la proporció d'aquest problema com present en un 5-20 %, en la pràctica general², mentre que, quan s'han utilitzat criteris diagnòstics com els de l'International Classification Disorders (WHO, 1979) la incidència estimada va ser d'un 4-6 %³.

Estudis més recents han confirmat aquestes dades, remarquant que els metges de família assoleixen un major rol en la prestació i les atencions psiquiàtriques que en el marc de l'assistència primària⁴. Segons aquest estudi els metges de família identifiquen problemes psiquiàtrics en un de cada cinc dels seus malalts, tractant-los ells mateixos en la major part dels casos. S'ha assenyalat, doncs, una més alta involucració dels metges de família, que per altres metges també integrats en el sistema primari de salut, pel que fa a la intervenció en els problemes psíquics i/o psiquiàtrics⁵. Aquesta participació comporta l'ús regular de psicofàrmacs, sobretot antidepressius i ansiolítics, habitualment acompanyats o en concert amb teràpia verbal: de raonament, d'aconsellament o de suport⁶.

El progrés de la farmacologia ha donat lloc a grans avenços en el camp de la salut mental. Avui, una gran part dels malalts psiquiàtrics poden ser atesos amb resultats satisfactoris en el seu medi habitual i s'ha desplaçat el pes assistencial des dels hospitals psiquiàtrics als centres integrats en la comunitat o en el sistema general de salut. Per altra banda, hom disposa d'un ampli conjunt de fàrmacs d'eficàcia provada per als diferents trastorns psíquics.

No obstant això, encara es produeixen excessius fracassos terapèutics, alguns d'ells subsanables. Així, s'estima que del 30 al 80 % dels malalts psiquiàtrics no prenen la medicació com se'ls ha prescrit⁷. D'altra banda, s'ha calculat que el 40 % dels metges que recepten psicofàrmacs ho fan en dosis insuficients, sovint en relació amb la inseguretat en la seva utilització, causada per la manca

de familiaritat amb aquests preparats⁸. Altres factors, com la retirada prematura de medicació un cop superada la fase aguda del procés patològic i la insuficient informació que rep el malalt, en alguns casos, sobre els efectes secundaris dels psicofàrmacs, que comporten abandonaments precipitats, són altres causes de fallades terapèutiques.

Quant a la nomenclatura i la classificació dels diferents fàrmacs, seguirem els criteris de Hollister⁹ que, basant-se en la seva acció clínica, subdivideix els psicofàrmacs en: antipsicòtics o neurolèptics, antidepressius, ansiolítics i liti. Aquesta és la terminologia no tan sols més utilitzada en la pràctica clínica, sinó també la més emprada en els textos de psicofarmacologia clínica més actuals¹⁰.

S'ha recomanat que el metge no psiquiatre conegui especialment sis psicofàrmacs: dos neurolèptics, dos antidepressius tricíclics, un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) i un ansiolític, com a conjunt bàsic per a la pràctica habitual¹¹. Per altra banda, el comitè d'experts en la selecció de medicaments essencials considera com a tals els següents psicofàrmacs: amitriptilina, liti, clorpromacina, flufenacina, haloperidol i diacepam¹².

Antipsicòtics

Els treballs d'investigació sobre substàncies antihistamíniques donaren lloc, el 1950, a la síntesi de la clorpromacina. L'any 1952, Delay i Deniker van informar dels primers resultats obtinguts amb malalts esquizofrènics, començant d'aquesta manera el que es considera com a psicofarmacologia moderna¹³.

Els antipsicòtics són un conjunt heterogeni de psicofàrmacs amb una sèrie de característiques comunes com són la capacitat reductora dels trastorns psicòtics, l'acció sedant no hipnòtica sobre l'agitació i l'agressivitat i la producció d'efectes colaterals, extrapiramidals i vegetatius.

Farmacocinètica

S'absorbeixen bé per via oral, encara que aquesta absorció pot ser retardada per la presència d'aliments en el tracte digestiu o per l'administració simultània d'anticolinèrgics. La seva vida mitjana oscil·la entre les 6 i les 30 hores. La metabolització és hepàtica i és eliminada per la femta i l'orina.

Subdivisió de Psiquiatria. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Ann Med (Barc), 1987, 73:94-98.

Mecanisme d'acció i indicacions

L'acció antipsicòtica és atribuïda a la reducció de l'activitat dels receptors postsinàptics dopaminèrgics que per un mecanisme de retroacció incrementaria el temps de renovació (*turn over*) o recanvi de la dopamina.

Les indicacions dels antipsicòtics se centren en la patologia psiquiàtrica severa: esquizofrènia, episodis maníacs i quadres exògens provocats per al·lucinògens (LSD, STP, amfetamines, etc.). Són també medicació útil en el tractament del singlot, corea de Huntington i síndrome de Gilles de la Tourette. Poden usar-se, així mateix, com a terapèutica complementària analgèsica, preanestèsica i antiemètica.

Efectes secundaris

Sens dubte, els efectes indesitjables més importants tenen lloc a nivell neurològic. Poden agrupar-se en discinèsies agudes, discinèsies tardanes i acció epileptògena. Les discinèsies agudes, sovint doloroses i espectaculars, afecten la regió cefàlica i facial provocant moviments involuntaris. Són degudes a una excessiva impregnació antipsicòtica que produeix símptomes parkinsonians: acinèsia, hipertonía, tremolor. Requereixen una correcció de la posologia i/o afegir fàrmacs anticolinèrgics del tipus del biperidene o triexifenidil.

Les discinèsies tardanes, que es caracteritzen per moviments bucofacials involuntaris juntament amb tics i hiperinèsia generalitzada, apareix després de tractaments prolongats. Aquest trastorn no respon a l'actuació amb correctors antiparkinsonians. Altres efectes secundaris poden ser de tipus endocrinològic, provocant retards menstruals i galactorrea a la dona, mentre que a l'home poden aparèixer dificultats en l'ejaculació i impotència. Sovint la presa d'antipsicòtics és acompanyada d'augment de pes.

L'acció epileptògena té a veure amb la disminució del llindar convulsivant la qual cosa obliga a una estreta vigilància del malalt amb història comicial prèvia. Amb menor freqüència poden presentar-se altres efectes, com hipotensió ortostàtica, fotosensibilització o discràsies sanguínies. Rarament apareix l'anomenada síndrome neurolèptica maligna, trastorn que dona lloc a hipertèrmia, hiperhidrosi, taquicàrdia, extrapiramidalisme, ansietat i insuficiència respiratòria.

Contraindicacions

Són relatives, incloent l'embaràs, l'epilèpsia, la porfíria, la malaltia de Parkinson i l'esclerosi en plaques.

Principis del tractament

Es considera que la prescripció de fàrmacs antipsicòtics ha d'estar preferentment realitzada per l'especialista¹⁴. La dosificació és molt variable, oscil·lant entre els 75-300 mg de clorpromacina o dosis equivalents del altres neurolèptics. La utilització d'una posologia correcta, que asseguri l'eficàcia i no emmascarar efectes placebo i un temps de manteniment adequat són les dues qüestions fonamentals entorn de les quals s'articula l'esquema del tractament. Una vegada aconseguida la remissió de la simptomatologia aguda, cal prosseguir l'administració del fàrmac per un període no inferior als 3 o 6 mesos¹⁵. Altres aspectes a tenir en compte són: s'ha de tendir a utilitzar un únic neurolèptic fugint de les combinacions de més d'un, ja que no hi ha evidències que donin suport

TAULA I
Principals antipsicòtics

Clorpromacina
Flufenacina
Tioridacina
Haloperidol
Tiotixè
Pimocide
Sulpiride
Clotiapina

TAULA II
Equivalències en les dosis d'antipsicòtics en relació amb la clorpromacina

Fàrmac	Dosi equivalent	mg de substància/ mg de clorpromacina
Clorpromacina	100	1/1
Flufenacina	2	1/50
Tioridacina	100	1/1
Haloperidol	2	1/50
Tiotixè	5	1/20

TAULA III
Interaccions dels antipsicòtics

Antiàcids	Disminueixen l'absorció dels antipsicòtics
Anticolinèrgics	Disminueixen l'absorció i afavoreixen la metabolització dels antipsicòtics en el budell. Redueixen els nivells plasmàtics. Augmenten els efectes anticolinèrgics
Guanetidina	Les fenotiacines anul·len els efectes antihipertensius de la guanetidina
Barbitúrics	Baixen els nivells plasmàtics de les fenotiacines per incrementar la seva metabolització hepàtica
Adrenalina	Hipotensió paradoxal amb la clorpromacina per sumació dels seus efectes bloquejadors
L-Dopa	Efectes antagònics: increment de la simptomatologia parkinsoniana en estar bloquejats els receptors dopaminèrgics pels antipsicòtics
Tabac	Menors efectes de debilitar i cansament en malalts tractats amb clorpromacina, perquè la nicotina estimula la seva metabolització

a aquest comportament. Tampoc no s'ha de recórrer a l'administració concomitant de correctors extrapiramidals si no és davant de símptomes presents, ja que manquen d'acció profilàctica.

Antidepressius

Els antidepressius constitueixen un dels grups de psicofàrmacs més eficaços. No obstant això, aquesta eficàcia és molt més superior en les formes greus de depressió, mentre que en les formes lleugeres no són millors que els ansiolítics o altres agents inespecífics¹⁶. Cal tenir present que les formes greus de depressió, anomenades trastorns afectius recurrents, tenen una alta prevalència i costoses conseqüències, segons ha remarcat recentment el plafo que, sobre aquest tema, ha desenvolupat el Na-

TAULA IV

Interaccions dels antidepressius tricíclics (ADT)

Efecte	Mecanisme
<i>Augmenten l'efecte dels ADT</i>	
Antipsicòtics	
IMAO	
Cloramfenicol	Augment dels nivells plasmàtics
Hormona tiroïdal	Augment de la reabsorció tubular per alcalinització de l'orina
Àcid acetilsalicílic	
Tiacides	
Bicarbonat	
<i>Disminueixen l'efecte dels ADT</i>	
Contraceptius orals	
Primidona	Descens dels nivells plasmàtics
Alcohol	Augment de l'eliminació per acidificació de l'orina
Barbitúrics	
Àcid ascòrbic	Antagonisme
Guanetidina	
<i>Augmenten el seu efecte pels ADT</i>	
Amines	Efecte simpatomimètic
Barbitúrics	Desplaçament metabòlic
Amfetamines	Sinergia
<i>Disminueixen els seus efectes pels ADT</i>	
Guanetidina	
Reserpina	Inhibició de la recaptació

tional Institut of Mental Health dels EUA¹⁷. Sovint aquestes alteracions són identificades, diagnosticades i tractades pobraent pels professionals. Una alta proporció de malalts depressius reben dosis inadequades d'antidepressius¹⁸, cosa que fa que no s'obtingui una resposta terapèutica satisfactòria. Keller¹⁹ ha demostrat que el 30 al 80 % dels malalts refractaris reben dosis inapropiades de medicació i que el 50 % d'ells milloren quan s'ajusta la posologia d'una manera correcta. Segons les dades d'aquest autor aquesta és una pràctica que es dona a ambdós costats de l'Atlàntic.

Dins els antidepressius hem de distingir dos grans grups: els heterocíclics, entre els quals es troben els clàssics tricíclics: imipramina, amitriptilina, clorimipramina i nortriptilina i d'altres fàrmacs més moderns però emparentats amb ells com la maprotilina, la mianserina i la lofepramina i, per altra banda, els antidepressius inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), entre els quals destaquen la fenelcina i la trancilpromina.

Antidepressius tricíclics

Farmacocinètica i acció farmacològica

S'absorbeixen bé per via oral, travessant les barreres hematoencefàlica i placentària. El seu nivell plasmàtic estable no s'aconsegueix fins després d'uns deu dies de tractament. La determinació d'aquest nivell plasmàtic és molt útil, ja que s'ha estandarditzat el nivell mínim eficaç per a la majoria dels tricíclics.

Són metabolitzats a nivell hepàtic. Els seus metabòlits són així mateix actius en alguns casos com l'amitriptilina i la imipramina. L'eliminació és essencialment urinària.

L'acció reguladora de l'humor és acompanyada d'un component ansiolític o desinhibidor de la psicomotricitat. La capacitat sedant coincideix amb la potència anticolinèrgica. Són considerats com els més sedants la maprotilina, l'amitriptilina i la mianserina. La imipramina combina ambdues accions, mentre que la nortriptilina seria fonamentalment desinhibidora.

Tots ells tenen efectes anticolinèrgics, antihistamínics i alfa-adrenolítics, tant a nivell central com perifèric. Potencien l'acció de les catecolamines, ja que inhibeixen la seva recaptació.

Mecanisme d'acció i indicacions

El factor considerat com a responsable de l'acció antidepressora és precisament l'inhibició de la recaptació de les catecolamines i de la serotonina. Les seves indicacions estan centrades en les depressions de tipus endogen, ja que les depressions reactives i neuròtiques responen sovint al placebo, fet que pot donar lloc a falsos èxits. En aquestes formes depressives menors l'actuació ha de ser psicoteràpica i/o conductual.

Els tricíclics donen bons resultats també en el tractament de l'enuresi infantil i en d'altres trastorns com els obsessius, fòbics i en el dolor psicogen i crònic.

Efectes secundaris i contraindicacions

Els efectes colaterals més freqüents són sequedat de boca, restrenyiment, hipotensió ortostàtica, taquicàrdia i arrítmies. Més rarament poden provocar visió borrosa, hipoclorhidria, retenció urinària i retard de l'ejaculació.

Les contraindicacions són la presència d'infart de miocardi en fases de recuperació hipertrofia prostàtica, glaucoma d'angle estret i embaràs.

Dosificació i elecció de l'antidepressiu

S'aconsella una dosificació de 2,5 mg/kg/dia, seguint una pauta ascendent, és a dir, començant amb 50-75 mg i augmentant cada 3 dies entre 25 i 50 mg fins arribar a la dosi màxima entre el setè i el desè dia.

Atès que no existeixen evidències en relació amb les diferències significatives d'eficàcia clínica entre els diferents tricíclics, l'elecció ve determinada especialment per la possible repercussió dels efectes secundaris. Així quan els efectes anticolinèrgics puguin donar lloc a conseqüències negatives, s'escollirà entre la nortriptilina i la imipramina, mentre que, quan interressi més la sedació del malalt, malgrat la possible repercussió de molèsties anticolinèrgiques, es triarà entre l'amitriptilina, la maprotilina o la mianserina.

En els malalts cardíopates és recomanable l'elecció de la doxepina, ja que té menor acció cardiotòxica.

Cal tenir en compte que els vells reponen menys favorablement al tractament que els adults i, a més, acusen més els efectes secundaris. En aquests malalts d'edat i en d'altres grups com els que presenten patologia associada o els que tenen història prèvia de resistència o resposta pobra a tractaments anteriors, convé la determinació de nivell plasmàtic del fàrmac per tal d'assegurar la mínima dosi eficaç.

Un cop ha remès la simptomatologia que ha motivat el tractament, aquest ha de prosseguir un temps mínim de 2

a 6 mesos per tal d'evitar les recidives, que d'altra banda, com hem comentat anteriorment, són molt freqüents. Pel tractament de manteniment sol ser suficient una dosi del 50 % de la terapèutica.

Antidepressius IMAO

Encara que relegats a un segon pla, tenen un lloc important dins la terapèutica psicofarmacològica, sobretot per al tractament de les anomenades depressions atípiques²⁰. Els més utilitzats avui són la fenelcina i la trancilpromina. Són ben absorbits per via oral, el seu metabolisme és hepàtic i s'eliminen en gran part per la femta. Com en els tricíclics, la seva acció és deguda a un increment del neurotransmissor disponible, però aconseguit de forma ben diferent. La inhibició del sistema enzimàtic que metabolitza el neurotransmissor sinàptic permet la reutilització d'aquest un cop recaptat, en no haver estat inutilitzat. Els efectes indesitjables més freqüents són ortostatisme i taquicàrdia.

Estan contraindicats en la hipertensió arterial, cardiopatia, hepatopatia i embaràs. El risc més greu dels IMAO radica en el possible desencadenament de crisis hipertensives quan es combinen amb aliments rics en tiramina, amb els tricíclics o amb medicaments simpaticomimètics com efedrina, procaina, adrenalina, metildopa, carbido-pa i fenilpropanolamina. Els aliments a evitar són formatges, escabetxs, fetge, avinagrats, mongetes, faves, cervesa, plàtans, cafè, xocolata i vins tipus Chianti.

El liti

El liti és un fàrmac eutimitzant, és a dir un preparat amb capacitat d'estabilitzar l'estat d'ànim, essent útil per al tractament de les crisis de mania i per a la profilaxi de les recaigudes en la psicosi maníaco-depressiva, tant en les formes mono com en les bipolars. El carbonat de liti, forma galènica existent en el nostre país, s'absorbeix bé per via oral, té una vida mitjana d'unes 24 h i és eliminat per via renal. El seu mecanisme d'acció no és clar.

Encara que la seva prescripció és quasi exclusivament realitzada pel psiquiatre, atès que sovint és un medicament d'administració indefinida o, almenys, llarga, cal que el metge de família estigui familiaritzat amb ell.

Entre els efectes adversos més freqüents hi ha nàusees, vòmits, anorèxia, diarrea i tremolor fi distal. Amb més infreqüència pot donar poliúria i polidípsia.

Electrocardiogràficament pot induir canvis de l'ona T i allargament de l'espai QRS que, malgrat no tenir significació clínica, si el malalt té antecedents cardíacs obliga a un estret seguiment. Al començament del tractament hi pot haver també un descens del nivell d'hormona tiroïdal.

Les contraindicacions al liti inclouen l'embaràs, les dietes hiposòdiques i l'ús concomitant de diürètics que puguin donar lloc a retencions lítiques. Tanmateix, està contraindicat en la insuficiència renal i cardíaca, així com en l'hipotiroidisme si no és sota control endocrinològic.

Durant el tractament cal explorar periòdicament el funcionalisme renal, i practicar determinacions de t3, t4 i ECG. Les litèmies regulars ens informaran del nivell plasmàtic de liti, que s'ha de moure entre els marges de 0,75 i 1,20 mEq/l per sobre dels quals comencen els

TAULA V

Propietats farmacològiques comparables dels ansiolítics

	Meprobamat	Benzodiazepines	Hidroxicina
Relaxació muscular	++	+++	+
Acció anticonvulsiva	++	+++	contrari
Duració de l'acció	+	+++	+
Tolerància	+++	+	-
Dependència	+++	+	-
Patró de son alterat	++	-	++
Potencial ús suïcida	+++	-	++

efectes tòxics i per sota dels quals ens trobaríem amb una acció ineficaç.

Ansiolítics

L'ansietat és un símptoma omnipresent en tota la patologia, tant a la psiquiàtrica o psico-somàtica com en d'altres. Una conseqüència d'això ha estat que els fàrmacs ansiolítics s'hagin col·locat en els primers llocs del mercat farmacèutic dels països desenvolupats, la qual cosa ha donat lloc a algunes situacions d'abús o mal ús d'aquests psicofàrmacs²¹.

Els derivats del propanodiol com el meprobamat i els derivats del difenilmetà com la hidroxicina han quedat relegats a un segon pla, per la menor capacitat i relativa carència d'efectes secundaris que presenten les benzodiazepines, com es pot apreciar a la taula V.

Benzodiazepines, farmacocinètica i mecanisme d'acció

Són de fàcil absorció per via oral. S'arriba al seu nivell màxim plasmàtic entre 1 i 4 h després de la ingestió. La metabolització hepàtica dona lloc per quasi totes les benzodiazepines a un metabòlit comú: el desmetildiazepam, raó per la qual se suposa que les diferències d'acció no serien específiques de cada preparat, sinó que serien degudes a les seves característiques farmacocinètiques, sobretot velocitat d'absorció i vida mitjana. L'eliminació és urinària en forma de metabòlits inactius.

En el seu mecanisme d'acció estan involucrats una sèrie de receptors específics a nivell cerebral. Actualment és investigada l'existència d'ansiolítics endògens que actuarien d'una forma similar sobre el receptor benzodiazepínic, tal com ho fan les endorfines sobre els receptors opiàtics.

Indicacions, efectes secundaris i contraindicacions

El seu camp d'aplicació comprèn el tractament de les diferents formes d'ansietat, tant en la vessant psíquica com en la somàtica. Per la seva capacitat anticonvulsivament, constitueixen una medicació complementària als antiepilèptics. En l'estatus epilèptic, el diazepam és el fàrmac d'elecció. La seva acció miorelaxant pot ser útil també en reumatologia i traumatologia.

Els efectes secundaris són una prolongació de la seva acció ansiolítica i miorelaxant, essent els més freqüents somnolència, atàxia i augment de pes.

Estan contraindicats en la miastènia gravis o a qualsevol forma d'atàxia. No s'han d'associar amb alcohol ni amb altres depressors del SNC que puguin potenciar els seus efectes.

Dosificació i principis de tractament

La dosificació és molt variable i es requereix un ajustament posològic individual. El tractament ha de limitar-se a períodes curts i situacions definides per tal d'evitar el possible desenvolupament de dependència. Sovint la prescripció ha d'anar acompanyada d'alguna mena de psicoteràpia de suport.

Les benzodiacepines de vida mitjana curta, com l'ozacepam i el loracepam, amb menor risc d'acumulació, seran preferents en el cas de tractaments prolongats, per als ancians i per als malalts amb funció hepàtica deteriorada. Les de vida mitjana llarga com el diacepam o el clordiazepòxid és preferible d'administrar-les en una sola presa, millor vespertina a fi d'aconseguir el màxim aprofitament dels seus efectes hipnòtics, evitant al mateix temps la sobredosificació diürna.

Agraïments

Revisió i correcció del català, Josepa Vendrell i Olivella.

Bibliografia

- Goldberg LG, Hass MR, Eaton JS, Grubs JH. Psychiatry and the primary care physician. *JAMA* 1976; 236(8):944-955.
- Brow JW, Robertson LS, Kosa J et al. A study of general practice in Massachusetts. *JAMA* 1971; 216(3):301-306.
- Crowford JV, Crowford S. Psychiatry and group medical practice: the diagnostic process, referral patterns and utilization of services. *Am J Psychiatry* 1973; 130:637-642.
- Orleans CT, George LK, Houpt JL, Brodie KH. How primary care physicians treat psychiatric disorders: A national survey of family practitioners. *Am J Psychiatry* 1985; 142:52-57.
- Werkman SL, Mallory L, Harris J. The common psychiatric problems in family practice. *Psychosomatics* 1976; 17:119-122.
- Hornby JL, Kerr RM. Behavioral sciences and family practice: A status report. *J Fam Pract* 1979; 8:299-304.
- Ayd FJ. Rational pharmacotherapy. *Dis Nerv Syst* 1973; 34:371-378.
- Uriarte V. Psicofarmacología. Mèxic, Ed. Trillas, 1978.
- Hollister LE. Clinical use of psychotherapeutic drugs. Nova York, Charles C. Thomas, 1973.
- Bueno JA, Sabanes F, Salvador L, Gascón J. Psicofarmacología Clínica. Barcelona, Ed. Salvat 1985.
- Ayd FJ. Rational drug use in psychiatry. *Inter Drug Ther Newsletter* 1975; 10:1.320-1.325.
- OMS. Segundo informe del Comité de Expertos de medicamentos esenciales. A: Información Terapéutica de la Seguridad Social 1981; 5.
- Deniker P, Ginestet D. Methodes biologiques. Paris, Encyclopedie Medico-Chirurgicale. Psychiatrie, 1.973-1.979.
- Casas M, Alvarez E, Velat A. Psicofarmacología. A: Abella D, ed. Psiquiatria Fonamental. Barcelona, Edicions 62, 1982.
- Sabanes F, Bueno JA, Gasto C et al. Mantenimiento de los fármacos antipsicóticos. *Psiquis* 1983; 5:36-39.
- Baldesarini RJ. La quimioterapia en psiquiatria. Mèxic, Ed. Fondo de Cultura Económica, 1981.
- National Institut of Mental Health/ National Institut of Health. Consensus development conference statement. Mood disorders: Pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 1985; 142:469-476.
- Schartzberg AF, Cole JO, Cohen B. Survey of depressed patients who failed to respond to treatment. The affective disorders. A: Davis JM, Maas JW, ed. Washington D.C. American Psychiatric Press, 1983.
- Keller MC, Klerman GL, Lavori PW et al. Treatment received by depressed patients. *JAMA* 1982; 248:1.848-1.855.
- Pare CMB. The present status of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry* 1985; 146:576-584.
- Bernardo M. Los tranquilizantes menores o ansiolíticos. *Jano* 1980; 436:49-54.