

Hacia un nuevo paradigma en la psiquiatría*

Ramón de la Fuente**

Summary

The main advancements in the field of neurosciences that have influenced the psychiatric practice and the conceptualization of mental dysfunctions are described.

The introduction of psychopharmacology has led to the study of neurotransmitters, which is one of the most active fields in brain research. Neurophysiology has evolved to a meeting point with cognitive sciences. Molecular biology has developed modern genetics, which at present are in the process of identifying and localizing the mutant genes responsible for the risk of suffering several psychopathological conditions.

The development of more precise clinimetric methods has led to new advances in taxonomy. The formation of homogeneous groups of patients has been determinant for the clinical investigation. On the other hand, neuropsychology has developed tests for identifying brain regions implied in various dysfunctions, and its correlation with brain imaging, which is another field in expansion, provides a new approach in mental pathology.

The new concepts presiding the field of psychopathology and psychiatric pathophysiology and therapeutics, constitutes a new paradigm.

Key words: Neuroscience's, genetics, neuropsychology, imagiology.

Resumen

Se describen los principales avances que se han presentado en el campo de las neurociencias y que han influido en la práctica de la psiquiatría y en la conceptualización de los trastornos mentales.

La introducción de la psicofarmacología condujo al estudio de los neurotransmisores, uno de los campos de mayor actividad en la investigación del cerebro. La neurofisiología ha evolucionado hacia un punto de encuentro con las llamadas ciencias cognoscitivas. La biología molecular ha permitido el desarrollo de la moderna genética, que se encuentra en proceso de identificar y localizar los genes mutantes responsables del riesgo a padecer diversas condiciones psicopatológicas.

El desarrollo de métodos clinimétricos más precisos ha permitido nuevos avances en la taxonomía. La formación de grupos homogéneos de enfermos ha refinado la investigación clínica. La neuropsicología, por su lado, ha desarrollado pruebas que logran identificar regiones cerebrales implicadas en diversas disfunciones, y su correlación con la imagenología cerebral, otro campo en expansión, permite un nuevo enfoque de la patología mental.

* Participación en la Mesa Redonda sobre Ciencias de la Salud. Seminario "Reestructuración de conceptos en ciencias y humanidades". Centro de investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades. UNAM. Taxco, Guerrero, noviembre 9, 1996.

** Director General del Instituto Mexicano de Psiquiatría.

Los nuevos conceptos que presiden el campo de la psicopatología, la patofisiología y la terapéutica psiquiátricas, alcanzan el grado de un nuevo paradigma.

Palabras clave: Neurociencias, genética, neuropsicología, imagenología.

En las últimas décadas, los notables avances en el conocimiento del cerebro como órgano de la mente y de la conducta, han inducido cambios profundos en los conceptos de la psiquiatría y en el trabajo del psiquiatra.

En Norteamérica, entre 1940 y 1960, la psiquiatría derivó del psicoanálisis su principal ímpetu intelectual. En la década de los 70 lo empezó a derivar de la neurociencia, la genética, las imágenes cerebrales y lo que es más importante por sus consecuencias prácticas, la farmacoterapia.

¿Cuáles son esos avances en la neurociencia?

Una meta de la neurociencia es relacionar hallazgos derivados de los enfoques: neuroanatómico, funcional, neuroquímico y molecular y sentar las bases científicas de las funciones cerebro-mente que nos hacen humanos.

El giro hacia una nueva perspectiva se inició en la década de los años 50, cuando se introdujeron en la clínica la imipramina y la clorpromazina, dos fármacos con propiedades terapéuticas insospechadas que suprimen síntomas y rectifican el curso y el desenlace de algunas de las enfermedades mentales más comunes.

Los efectos de estos fármacos se relacionaron con los mecanismos de acción de las aminas neurotransmisoras: norepinefrina, serotonina y dopamina. Este descubrimiento inicial, abrió un amplio camino a la investigación.

Los nuevos fármacos psicoactivos mostraron, al lado de notables cualidades terapéuticas, efectos indeseables, de ahí la búsqueda de análogos y derivados más selectivos y menos tóxicos. En años subsecuentes, el arsenal terapéutico de la psiquiatría se ha enriquecido en forma insospechada.

Se identificaron nuevos transmisores y también receptores específicos en la superficie de las células. La sinapsis y la transducción de señales en el interior de la neurona se convirtieron en el foco de interés principal de neurobiólogos y neuroquímicos.

Con base en los nuevos conocimientos acerca de los mecanismos de acción de la primera generación

de sustancias psicoactivas, neurolépticos, tricíclicos y antipsicóticos, se postuló y se ha comprobado que en algunas enfermedades psiquiátricas en las que no se habían identificado alteraciones gruesas, hay alteraciones estructurales y moleculares sutiles en sistemas neuronales específicos.

En el nivel postsináptico, se han identificado más de 30 receptores y varias familias y subtipos de receptores específicos y sustancias moduladoras de la transducción, en parte a través de la regulación de los canales iónicos. El glutamato fue reconocido como el principal neurotransmisor excitatorio en el SNC. El óxido nítrico que el cerebro produce es un neurotransmisor atípico ya que no se almacena en vesículas y actúa por difusión. Un paso subsecuente fue establecer los cambios que la activación de los receptores causa en el interior de la neurona: segundos mensajeros, fosforilación de proteínas y la expresión neuronal del gene. Estos cambios en el nivel molecular, explican la iniciación lenta y la persistencia de los efectos terapéuticos de las drogas psicoactivas.

Por otra parte, el descubrimiento de péptidos hipotalámicos, estimulantes de la secreción de hormonas hipofisarias reveló un eslabón faltante en la cadena que va de los eventos psicológicos y sociales a cambios en la intimidad de los tejidos.

La neurofisiología y la psicología cognoscitiva se aproximan y se complementan en el estudio de la percepción, la memoria, la atención, la afectividad y la conciencia. En el sistema visual se tiene el mejor ejemplo de qué tan lejos se ha llegado en la integración de la neurofisiología con la psicología cognoscitiva. Por ejemplo, la memoria es objeto de análisis en dos niveles. Un nivel, es el estudio de los eventos celulares y moleculares en el interior de la neurona que son subyacentes a la plasticidad: cambios en los neurotransmisores y en la función de los receptores, regulación de los canales iónicos, cambios a largo plazo en la expresión del gene y en las terminaciones axónicas. Otro nivel, es el de la organización y operación de los circuitos y sistemas cerebrales que codifican, almacenan y hacen retornable a la información. Por otra parte, la ciencia psicológica completa el estudio de la memoria humana en el laboratorio y en la vida cotidiana. Podríamos decir que se cuenta con una respuesta a la pregunta de ¿cómo es que el cerebro aprende y recuerda?

La plasticidad cerebral, la capacidad de cambiar mediante la formación de nuevas sinapsis entre las terminaciones neuronales finas, es la clave para comprender el desarrollo, el aprendizaje, la memoria, el temperamento, la personalidad y la génesis de muchos problemas psicológicos y emocionales que son resultado de la experiencia, así como los cambios a largo plazo producidos por los fármacos psicoactivos y la psicoterapia. La plasticidad es también la base de la reestructuración cerebral extensa cuando el cerebro ha sido lesionado.

Aunque no conocemos cómo es que la experiencia afecta a los sistemas neuronales a nivel de la persona, sabemos que los circuitos sinápticos del cerebro son moldeados por la experiencia dentro de los límites de sus determinantes biológicos intrínsecos.

Del crecimiento de las neuronas y de sus ramificaciones en el curso del desarrollo y en el resto de la vida, se desprende que la mente-cerebro es construida por determinantes ontogenéticos. El plano básico, las principales vías cerebrales, está especificado en el genoma, y los detalles neuroanatómicos finos almacenan la experiencia social y culturalmente moldeada en la forma de las proteínas y la "fuerza" de las sinapsis.

Avance en la genética

La biología molecular preside en la medicina una revolución de grandes consecuencias. A su amparo, se han identificado los genes y proteínas implicados en diversas condiciones psiquiátricas.

La corteza cerebral humana, el logro más reciente de la evolución, es sumamente compleja. Emerson Pugh ha dicho: "si el cerebro humano fuera tan simple que lo pudiéramos comprender, seríamos tan simples que no lo podríamos comprender". La genética del cerebro es también muy complicada, pero sólo hay 100,000 genes y 60,000 de ellos están dedicados a productos que se expresan únicamente en el cerebro.

Hasta la mitad de la década de 1980, la investigación en la genética estuvo dominada por el método tradicional: estudios de familias, de gemelos idénticos y de adopciones. La meta era calificar la agregación familiar de los trastornos psiquiátricos y establecer así el grado en el que eran atribuibles a factores genéticos como opuestos a factores ambientales. En estos estudios los genes no eran medidos directamente y su acción era inferida. En la última década, los nuevos métodos de la biología molecular intentan señalar con exactitud aquellos genes que confieren susceptibilidad a sufrir una u otra enfermedad psiquiátrica. Los nuevos métodos de mapeo genético en humanos han sido espectacularmente exitosos.

Los estudios de enlace y el mapeo posicional, han hecho posible la identificación y localización de genes mutantes y genes candidatos, y la identificación y purificación de las proteínas correspondientes. La heterogeneidad genética hace las cosas complicadas, puesto que varios genes pueden dar lugar a un mismo fenotipo, pero esta complejidad es un obstáculo superable.

En el cromosoma humano se han identificado genes responsables del riesgo a diversas condiciones psicopatológicas. Hoy sabemos con certeza que el riesgo genético es elevado en la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la enfermedad obsesivo-compulsiva, la hiperactividad con déficit de atención y el autismo, y se trabaja en la identificación de genes de rasgos fundamentales del temperamento. La posibilidad de identificar en las familias a los miembros con vulnerabilidades genéticas específicas está a la vista. Ciertamente, los genes no son todo y su interacción recíproca con el ambiente es esencial durante el desarrollo y continúa durante el resto de la vida. La neurobiología del desarrollo estudia los mecanismos de la diferenciación, organización y modificación del sistema nervioso por los estímulos ambientales. Que el cerebro es construido social y culturalmente es un hecho establecido.

La investigación conduce a un nuevo planteamiento científico del viejo dilema de la herencia y el ambiente

en las enfermedades mentales. Hoy se exploran las formas y el grado en el que la interacción del genoma y del ambiente se complementan y la experiencia explica nuestra individualidad y también por qué los gemelos idénticos no son idénticos. Heredamos los genes de nuestros padres y con ello un plano genético y también heredamos a nuestros padres y un nicho social y cultural. Así como adquirimos un idioma propio con base en un programa genético universal, también aprendemos a vivir en un contexto cultural propio.

Los cambios en la clínica

Los clínicos nos vimos impulsados a afinar el estudio de los enfermos. A partir de 1980, la aplicación en el diagnóstico de criterios de inclusión y exclusión, condujo a la clasificación DSM-III y a sus revisiones subsecuentes, incluyendo al DSM-IV y el ICD-10. Ambos representan un avance real en la taxonomía. Por su parte, los métodos clinimétricos nos aproximan al ideal de la descripción objetiva de los datos subjetivos y nos permiten manejarlos con la precisión de otros datos científicos. El refinamiento del diagnóstico ha hecho posible la formación de grupos homogéneos de enfermos, un paso necesario para el refinamiento en la investigación clínica.

Mediante una compleja batería de pruebas psicológicas, la neurofisiología identifica funciones cerebrales alteradas en enfermos con daño cerebral debido a defectos del desarrollo, procesos degenerativos, traumatismos y accidentes vasculares. La exploración neuropsicológica nos permite identificar a las regiones cerebrales y a las funciones afectadas. Los estudios neuropsicológicos son complementarios de las imágenes cerebrales.

Las imágenes cerebrales

Los avances tecnológicos en el campo de las imágenes permiten visualizar alteraciones en la estructura y en las funciones del cerebro en diversas condiciones patológicas y componentes químicos en varios sistemas neuronales.

La resonancia magnética nuclear, MRI, permite estudiar la estructura fina del cerebro sin el uso de trazadores radioactivos. El PET y el SPECT registran la actividad regional del cerebro mediante sustancias metabólicamente activas radiomarcadas que se distribuyen en el fluido sanguíneo o reflejan el consumo de oxígeno. El PET ha demostrado que diferentes regiones del cerebro entran en acción durante la ejecución de distintos tipos de tareas.

Hoy es posible visualizar el funcionamiento mental en el cerebro y localizar además de hipoplasias y asimetrías, neurotransmisores, receptores y sitios de transportación. Por ejemplo, la hipoplasia de los lóbulos frontales en la esquizofrenia y la densidad de la dopamina II en el núcleo caudado y en el putamen de enfermos que sufren enfermedad obsesivo-compulsiva. También es posible observar la acción *in situ* de sustancias marcadas. Merced a la tecnología de imágenes

sabemos que el lóbulo temporal izquierdo de los músicos es distinto, que el sistema neural del lenguaje en la mujer es diferente al del hombre y que las regiones frontales de enfermos esquizofrénicos metabolizan mal la glucosa.

Al identificarse daños orgánicos y alteraciones moleculares en enfermos "funcionales", se ha esfumado la distinción tradicional en la psiquiatría entre trastornos orgánicos y trastornos funcionales y entre trastornos biológicos y psicológicos.

Los nuevos fármacos han cambiado para bien la evolución de algunas de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes, algunas cuyo curso ineludible era hacia la incapacidad y el deterioro. Hoy en día, 90 % de los enfermos psiquiátricos pueden ser tratados sin separarlos de su familia y de la comunidad, y el promedio de estancia hospitalaria de enfermos agudos ha pasado de tres meses a doce días. La meta de la hospitalización de los enfermos agudos no es ya su completa curación, sino la mejoría de los síntomas, hasta el punto de permitir la continuación del tratamiento en servicios externos.

A las nuevas terapias farmacológicas se deben, en buena parte, las reformas que han hecho posible la conversión de los asilos en hospitales modernos y la creación de servicios psiquiátricos en hospitales generales y en centros de salud. La psiquiatría se ha hecho extramural y rehabilitatoria, pero la gran expectativa es actuar sobre la mente a través del cerebro.

La perspectiva social

El fortalecimiento de la investigación epidemiológica nos ha confrontado con la magnitud insospechada de los problemas psiquiátricos. Simultáneamente al desarrollo de la farmacoterapia, se abrió paso una perspectiva que aborda el estudio de las raíces y consecuencias sociales de trastornos y desviaciones psiquiátricas. Por ejemplo, las circunstancias familiares y sociales son decisivas en la evolución y el curso de la esquizofrenia.

La corriente social ha tenido efectos importantes en el trabajo del psiquiatra. Le sacó de su aislamiento en el consultorio y en el asilo y le dotó de nuevos conceptos y nuevos escenarios para abordar los problemas psiquiátricos como problemas de salud pública. La extensión de los servicios psiquiátricos a los hospitales generales, los centros de salud y los programas de rehabilitación, ofrecen hoy nuevas alternativas en la atención de los enfermos.

La psicoterapia

El concepto de que los más altos niveles de integración del sistema nervioso, los niveles psicológicos, juegan un papel crucial en la salud y en la enfermedad, está vigente. Lo que ocurre es que ahora se les formula y se les examina desde un marco de referencia distinto y métodos más rigurosos.

La psicoterapia se originó con Charcot a finales del siglo pasado, como un tratamiento médico, pero ha

experimentado un proceso de extensión y diversificación y se ha convertido en un instrumento de ayuda psicológica de amplio espectro. Por una parte cumple una función terapéutica y por otra, es una respuesta a necesidades humanas fundamentales, como es el anhelo de autoconocimiento que es paralelo al conocimiento de la naturaleza y del cosmos. Inicialmente un proceso limitado al individuo, se ha ampliado para incluir a la familia y a los grupos.

Como la educación y la propaganda, la psicoterapia suscita cambios en el modo de pensar, sentir y actuar de las personas. Si bien estos cambios son difíciles de evaluar, no hay duda de que contribuyen a la salud y al bienestar.

En esencia, la psicoterapia es el examen de las experiencias subjetivas y su significado. Sin la psicoterapia, la psiquiatría clínica se reduce a una técnica opaca e ineficaz.

Las formulaciones psicoanalíticas generales, a diferencia de las más específicas, conservan un lugar en la clínica psiquiátrica. No son explicaciones etiológicas, pero sí guías que ayudan a comprender un eslabón de la cadena de eventos etiopatogénicos que concurren en la enfermedad y un lenguaje para comunicar la experiencia subjetiva y su significado.

El eje de la psicoterapia ha sido y es la relación del médico y el paciente en el contexto de una alianza, pero la transformación que han experimentado en las últimas décadas las prácticas psicoterapéuticas es radical. Hoy en día, se pone mayor énfasis en el presente que en el pasado, en lo que es consciente y aprendido existencialmente, que en lo que es inconsciente. Son notables las tendencias a la duración breve, los objetivos limitados y la evaluación de los resultados.

La psicoterapia es vulnerable porque le falta apoyo científico. Sin embargo, hoy en día se multiplican estudios como el dirigido por Irene Elkin, del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, ejemplo de la investigación científica en la psicoterapia.

Hoy predominan en el campo tres corrientes: la psicodinámica, la cognoscitiva y la de relaciones personales. La investigación científica en el campo, tiene como foco de interés los elementos que son comunes en los distintos métodos; la neurofisiología del cambio y el efecto placebo son objeto de nuevo escrutinio. La investigación ha mostrado las ventajas de combinar el tratamiento farmacológico y el psicoterapéutico en una proporción importante de casos.

El retorno de la conciencia

Uno de los cambios profundos que ha experimentado la teoría y la práctica de la psiquiatría en las últimas décadas, es el renovado interés en la conciencia.

Antes de 1910, la conciencia fue el problema central de la psicología. Las razones históricas para la declinación del interés en este campo, fueron la influencia del psicoanálisis y del conductismo. El principal interés de Freud fue la motivación inconsciente, y con ello descuidó la realidad, y Watson enfocó a la conducta objetivamente observable e ignoró la conciencia y la experiencia subjetiva.

Actualmente la psicología cognoscitiva y la neurofisiología se aproximan al estudio de la conciencia y tienen un puente entre dos territorios anteriormente incommunicados: los datos derivados de la experimentación y los datos de la introspección. Hoy la conciencia es abordada desde diversas perspectivas incluyendo la filogenia y la ontogenia del fenómeno, que en el pasado se pensó era inabordable por la ciencia. La relación de la conciencia humana con el cerebro; el sentido del Yo, la toma de decisiones, es hoy en día un tema del mayor interés a juzgar por los centenares de artículos, y más de una docena de libros que se abocan al tema desde distintos puntos de mira. El misterio que envuelve a la conciencia se desvanece conforme conocemos mejor cómo trabaja el cerebro.

Aceptando que nuestra comprensión es aún elemental y fragmentaria, podemos decir que lo que sabemos es relevante. La teoría dualista que en 1664 propuso R. Descartes, tan natural y tan acorde con el sentido común, no cuenta ya con partidarios entre los expertos que se ocupan del tema.

Se reconoce que aún en los organismos inferiores, hay entre el estímulo y la respuesta representaciones internas, "mentales". En el pequeño molusco *Apúlia* Californica, Erick Kandel estudió los mecanismos celulares subyacentes al aprendizaje. El aprendizaje cambia la ejecución y la estrategia, modificando el patrón de conexiones entre las neuronas. La experiencia que modifica la sinapsis regula también la expresión del gene.

Hoy en día, hay una nueva manera de ver la relación entre los determinantes psicosociales y los determinantes neurales y moleculares en la generación de la conducta. Aunque ambos determinantes usen vías diferentes, en último término producen cambios en los mismos sistemas neuronales. La psicoterapia es efectiva en tanto que modifica las sinapsis como en formas que les son propias lo hacen los fármacos psicoterapéuticos.

Hacia un nuevo paradigma

En su conjunto los nuevos conceptos que hoy presiden en el campo total de la psicopatología, la patofisiología y la terapéutica psiquiátricas, tienen los alcances de un nuevo paradigma.

Como hemos apuntado, las psicosis "funcionales" han dejado de serlo por la identificación de defectos estructurales y moleculares en el cerebro de quienes las sufren. Por razones similares, las neurosis han desaparecido de las clasificaciones psiquiátricas. El desarrollo psicológico del niño no se examina en términos metapsicológicos sino neurobiológicos y de psicología cognoscitiva. Los criterios terapéuticos han cambiado sustancialmente. Así, los estados de pánico son tratados con éxito mediante fármacos y también lo es la enfermedad obsesiva cuyas bases genéticas y moleculares han sido establecidas. Si bien las depresiones ligeras pueden ser tratadas con éxito por medios psicoterapéuticos, en los casos severos la farmacoterapia es más efectiva. Como escribe G. Klerman, el marco teórico centrado en la continuidad, prevalente

en la psiquiatría, perdió su *momentum* frente a los nuevos fármacos que actúan selectivamente en las categorías nosológicas kraepelinianas clásicas.

En la psiquiatría actual, las ambiciosas teorías generales han sido sustituidas por hipótesis que pueden ser puestas a prueba y conducen a conocimientos acumulables. La nueva perspectiva no es, como algunos erróneamente suponen, un reduccionismo biológico, sino un marco de orientación que hace a la psiquiatría congruente con el resto de la medicina. Tiene su centro en la biología y se extiende a los planos psicológico y social.

El psiquiatra es un médico que ha estudiado a fondo el cerebro-mente y la conducta, es un experto en el campo de la fisiopatología y la psicopatología, ha educado su sensibilidad para penetrar en la subjetividad de sus enfermos, hacer un diagnóstico integral y conducir un tratamiento en los niveles biológico, psicológico, familiar y social. Por lo tanto difiere del resto de los profesionales en el campo de la salud mental. Sólo quien ha sido adiestrado en la psiquiatría puede moverse en él con competencia y soltura. Muchos cole-

gas médicos, no tienen aún advertencia del grado y la forma en que los cambios a que nos hemos referido consolidan a la psiquiatría, liberada ya de las polarizaciones que la han plagado en el pasado, como una rama "dura" de la medicina. La identidad profesional del psiquiatra se ha consolidado.

El logro más importante de la psiquiatría, en la segunda mitad del siglo, ha sido restablecer la unidad de la mente y el cuerpo mediante los métodos de la investigación científica, precisar el sustrato neural y molecular de los trastornos del pensamiento, el afecto y la conducta y alterar favorablemente el curso de algunos de los trastornos mentales más severos y frecuentes. El marco unificador es el de sistemas abiertos en interacción recíproca mediante cambios de materia, de energía y de información.

Más allá de lo anterior, la psiquiatría está demoliendo los últimos obstáculos que separan al hombre del conocimiento de sí mismo y conmueve su imagen tradicional y la de su lugar en la naturaleza.

REFERENCIAS

1. ABE K, ODA N: Contributions of genetic studies to clinical psychiatry. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 45(4):819-823, 1991.
2. BACH Y, RITA P: Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. *Neuropsychologia*, 28(6):547-554, 1990.
3. BILDER RM: Neuropsychology and neurophysiology in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 9(1): 57-62, 1996.
4. BJORKLUND A: Neurobiology. Better cells for brain repair. *Nature*, 362(6419):414-415, 1993.
5. BREER H, RAMING K, KRIEGER J: Signal recognition and transduction in olfactory neurons. *Biochem Biophys Acta*, 1224(2):277-287, 1994.
6. BUTTERS N: Memory remembered: 1970-1991. *Arch Clin Neuropsychology*, 6(6):461-465, 1992.
7. CALLAHAN AM, FAVA M, ROSENBAUM JF: Drug interactions in psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am*, 16(3):647-671, 1993.
8. CHALMERS DJ: The puzzle of conscious experience. *Sci Am*, 273:80-86, 1995.
9. CHALMERS DJ: The conscious mind: *En Search of a Fundamental Theory*. Oxford University Press, 1996.
10. COYNE JC: Possible contributions of "cognitive science" to the integration of psychotherapy. *Psychother Integration*, 4(4):401-416, 1994.
11. CRICK F, KOCH C. Towards a neurobiological theory of consciousness. *Semin Neurosci*. 2:263-275, 1990.
12. CROCQ MA, DUVAL F, MACHER JP: Genetic research in psychiatry: Update from the Society of Biological Psychiatry and the American Psychiatric Association, New York, May 1990. *Psychiatr Psychobiol*, 5(5):283-287, 1990.
13. DABIC JM, KORETIC D, DORDEVIC V: Neurophysiologic diagnostics of psychoorganic disturbances in psychiatry and alcoholism. *Alcoholism*, 24(1-2):53-60, 1988.
14. DAMASIO AR: *Descartes Error. Emotion, Reason and the Human Brain*. Putnam. New York, 1994.
15. DE LA FUENTE R: Acerca de la identidad del psiquiatra. *Salud Mental*, 17(3):1-6, 1994.
16. EDELMAN GM: *Neural darwinism. The Theory of Neural Group Selection*. Basic Books. Nueva York, 1987.
17. EICH E: Searching for mood dependent memory. *Psychol Sci*, 6(2):67-75, 1995.
18. ELKIN I, SHE MT, WATKINS JT y cols.: National Institute of Mental Health treatment of depression collaborative research program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry*, 46:971-982, 1989.
19. FENNIG S, NAISBERG-FENNIG S, NEUMANN M, KOVASZNY B: The psychiatrist as a psychotherapist: The problem of identity. *Am J Psychother*. 47(1): 33-37, 1993.
20. FLANAGAN O: Consciousness and the natural method. *Neuropsychologia*, 33(9):1103-1115, 1995.
21. GABBARD G: Psychodynamic psychiatry in the "decade of the brain". *Am J Psychiatry*, 149(8):991-998, 1992.
22. GARCIA VEGA L: La teoría neuropsicológica de Hebb: Antecedente de la psicología cognitiva. *Rev Historia de la Psicología*, 7(3):31-38, 1986.
23. HANIN B, BOUDET O, HANTOUCHE E, LAMBERT P, MORON P, PERON-MAGNAN P, PEDARRIOSSE A, PEYROUZET J: Psychodynamics and psychopharmacology: What is at stake? *Eur Psychiatry*, 9(2):235S-240S, 1994.
24. HYMAN SE, NESTLER EJ: *The Molecular Foundations of Psychiatry*. American Psychiatric Press. Washington, 1993.
25. KAELBER CT, REGIER DA: Directions in psychiatric epidemiology. *Curr Opin Psychiatry*, 8(2):109-115, 1995.
26. KANDEL ER: *The Cellular Basis of Behavior*. W.H. Freeman & Co. San Francisco, 1976.
27. KENDLER KS: Genetic epidemiology in psychiatry. Taking both genes and environment seriously. *Arch Gen Psychiatry*, 52(11):895-899, 1995.
28. KLERMAN GL: Classification and DSM-III-R. En: Nicolini AM, (ed). *The New Harvard Guide to Psychiatry*. Belknap Press of Harvard University. Cambridge, 70-87, 1988.
29. KLERMAN GL, COLE JO: Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Int J Psychiatry*, 3(4):267-304, 1967.
30. KURLAND AA, BETHON GD, MICHAUX MH, AGALLIANOS DD: Chlorpromazine-chlordiazepoxide and chlorpromazine-imipramine treatment: side effects and clinical laboratory findings. *J New Drugs*, 6(2):80-95, 1966.
31. LANGE N: Statistical approaches to human brain mapping by functional magnetic resonance imaging. *Stat Med*, 15(4):389-428, 1996.
32. LENN NJ: Brain plasticity and regeneration. *Am J Neurobiol*, 13(2):505-515, 1992.
33. LIDZ T: Genetic and psychosocial evolution and the future of psychiatry. *J Nerv Ment Dis.* (editorial), 182(11):601-603, 1994.
34. LLINAS R, PARE D: Of dreaming and wakefulness.

- Neuroscience*, 44:521-535, 1991.
35. LLINAS R, RIBARY U: Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90:2078-2081, 1993.
 36. LOH HH, CHO TM: A model system for opiate-receptor interaction 355-371. En: Ford DH, Clouet DH (ed). *Tissue Responses to Addictive Drugs*. Spectrum. Nueva York, 1976.
 37. MACK AH, FORMAN L, BROWN R, FRANCES A: A brief history of psychiatric classification: From the ancients to DSM-IV. *Psychiatr Clin North Am*, 17(3):515-523, 1994.
 38. MARMAR CHR: Psychotherapy process research: Progress, dilemmas, and future directions. *J Consult Clin Psychol*, 58(3):265-272, 1990.
 39. MAZZIOTTA JC: Mapping human brain activity in vivo. *West J Med*. 161(3):273-278, 1994.
 40. MELTZOFF AN: Towards a developmental cognitive science: The implications of cross-modal matching and imitation for the development of representation and memory in infancy. *Ann N Y Acad Sci*, 608:1-37, 1990
 41. POTOKAR J, NUTT D: Psychopharmacology. *Curr Opin Psychiatry*, 9(1):98-104, 1996.
 42. SARTORIUS N: WHO's work on the epidemiology of mental disorders. *Soc Psychiatry, Psychiatr Epidemiol*. 28(4):147-155, 1993.
 43. SNYDER SH: Brain peptides as neurotransmitters. *Science*, 209(4460):476, 1980.
 44. SWANSON LW: Mapping the human brain: past, present, and future. *Trends Neurosci*, 18(11):471-474, 1995.
 45. WAJDA IJ, NEIDLE A, EHRENPREIS S, MANIGAULT I: Properties and distribution of morphine-like substances. In: Kosterlitz HW (ed). *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*. North Holland. Amsterdam, 129-136, 1976.
 46. WITTCHEN HU: Reliability and validity studies of the WHO-Composite International Diagnostic Interview (CIDI): A critical review. *J Psychiatr Res*, 28(1):57-84, 1994.