

Psicofarmacología Clínica para Médicos Generales

*Dr. J. AMERICO REYES TICAS**

i. JUSTIFICACIÓN

La publicación de este trabajo ha sido motivado por el reciente curso de psiquiatría para médicos generales, organizado por el Colegio Médico de Honduras, Departamento de Psiquiatría de la U.N.A.H. y Hospital Psiquiátrico de Honduras "Dr. Mario Mendoza". Aquí, los participantes médicos de los diferentes rumbos del país se lamentaban de la escasa información psiquiátrica en la literatura médica nacional, solicitándonos que las conferencias dictadas, fueran impresas y enviadas a sus respectivos lugares. Quedamos comprometidos y creímos conveniente utilizar este medio para llegar a ellos y extenderla a los demás médicos de la nación.

0. ASPECTOS HISTÓRICOS

1952 marca el inicio de la era de la psicofarmacología con la introducción de la clorpromacina en la terapéutica de las enfermedades mentales (1). Desde ese momento hasta la fecha actual se han llegado a producir centenares de medicamentos capaces de modificar la conducta. Si bien es cierto que cada año surgen nuevos psicofármacos, no necesariamente los últimos en salir tienen características excepcionales para tratar las enfermedades psiquiátricas, tal como lo hacen aparecer los promotores de su comercialización. Están disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia múltiples antipsicóticos,

Fundamentalmente del grupo fenotiacinas y butirofenonas. Para el tratamiento de la depresión se promueven antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa.

A decir verdad, el empleo de sustancias que alteran la mente se inicia en la antigüedad. A la llegada de los españoles se encontraron que los indígenas mexicanos utilizaban el peyote, ololiuquí y el teonacatl, de reconocidos efectos alucinatorios (2). Me-lampo utilizó el eléboro para tratar la locura 8 siglos antes de Hipócrates. En la antigua India se empleó la Rauwolfia serpentina con los mismos fines (3).

Debemos dejar claro que existe una diferencia entre el empleo de los modernos psicofármacos y el uso de las sustancias psicoactivas tradicionales. Se usaban principalmente para producir distorsión mental en personas normales. Los fármacos modernos, en cambio, se emplean esencialmente para tratar personas con enfermedades mentales a fin de modificar favorablemente su comportamiento anormal y devolverles el equilibrio mental y emocional.

Con la llegada de los psicofármacos, la psiquiatría, que hace poco era una disciplina humanística, se ha vuelto más que una ciencia empírica y trata de guiarse por las leyes de la física y de la química (4). O como dice Delay (5): "La psicofarmacología

* Jefe del Servicio de Psiquiatría, Hospital del I.H.S.S.
Profesor de Psiquiatría, **Facultad de Medicina, UNAH.**
Psiquiatra del Hospital Psiquiátrico de Agudos "Dr. Mario Mendoza".

clínica, obliga al psiquiatra a pensar fisiológicamente, lo que le acerca al neurólogo del cual se había alejado mucho. Si bien la psiquiatría había quedado atrás y fuera de la gran corriente biológica que ha renovado las ciencias médicas, ha evolucionado rápidamente y el movimiento psicofarmacológico ha precipitado esta evolución. Orienta la investigación hacia un substrato biológico de los desordenes mentales, tanto hacia mecanismos nerviosos como hacia mecanismos humorales. La ausencia de lesiones anatómicamente en las psicosis endógenas, no prueba en absoluto que no haya, en vida del paciente, lesiones biológicamente identificables por técnicas neurofisiológicas y bioquímicas. La producción y reducción de síndromes psiquiátricos por drogas psicotrópicas está en favor de esta concepción".

m. CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS

Los psicofármacos afectan la emoción, el pensamiento y la percepción (6), unos teniendo efecto depresor o excitador directo sobre el neocortex, como ocurre con los barbitúricos y la gran mayoría afectando aquellas zonas del cerebro relacionadas con manifestaciones objetivas y subjetivas de emociones básicas y con procesos asociativos y de integración (7). Estas zonas se encuentran formando parte de un eslabonado circuito neuronal denominado Sistema Límbico (8). Su acción se ejerce sobre las aminas biógenas y otros neurotransmisores a nivel de las zonas de transmisión sináptica o cerca de las mismas, en estas áreas vitales. Los transmisores estudiados son las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina), las indolaminas (serotonina), el ácido gamma-amino-butírico (GABA) y la acetil colina (neurotransmisor no amí-

nico). Los neurotransmisores pueden hallarse en estado libre o combinados, dentro de las células (en las mitocondrias o cerca del botón presináptico), o a nivel de la sinapsis. n

Los psicofármacos actúan de la siguiente manera (9 > 10):

- a) Cambiando del estado combinado al estado libre o viscerosa (la reserpina libera serotonina y nora-adrenalina de las vesículas e inmediatamente son desanimadas).
- b) Cambiando la concentración del neurotransmisor en la sinapsis (inhibidores de la monoaminoxidasa aumentan la concentración de nora-adrenalina y serotonina circulantes. Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptura de la nora-adrenalina por el botón presináptico y por ende aumenta su concentración en la sinapsis).
- c) Modificando la localización del neurotransmisor dentro de la célula nerviosa.
- d) Alterando la intensidad del metabolismo.
- e) Bloqueando o estimulando la actividad enzimática.
- f) Alterando las propiedades de la membrana celular (las fenotiacinas modifican las propiedades de la membrana celular y sus características de permeabilidad. Bloquean los receptores dopaminérgicos).

IV. CLASIFICACIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Se han propuesto diferentes sistemas para clasificar los fármacos psicotrópicos, pero como el propósito de

CATEGORIA	MIEMBROS REPRESENTATIVOS
ANTIPSIOTICOS	FENOTIACINAS BUTIROFENONAS TIOXATENOS RESERPINA Y SUS DERIVADOS COMPUESTOS DIVERSOS
ANTIDEPRESIVOS	TRICICLICOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA
ANSIOLITICOS	MEPROBAMATO Y DERIVADOS DIACEPOXIDOS BARBITURICOS
ESTIMULANTES	ANFETAMINA METILFENIDATO CAFEINA
ALUCINOGENOS	DIETILAMIDA DEL ACIDO LISERGICO MECALINA PSILOCIBINA CANNABIS (MARIHUANA)

la exposición es ofrecer una guía práctica, considerando oportuno presentar una clasificación de Earl Usdin (11) basada en la acción farmacológica, modificándola en el sentido de presentarlos miembros más representativos

V. ANTIPSIOTICOS

En esta parte nos referiremos nada más a aquellos psicofármacos de mayor empleo en Honduras y que fácilmente pueden ser encontrados en los hospitales o en farmacias particulares. Se dará *al nombre químico y el comercial. Este último basado en la novena edición C.A.D. del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.

1. CLORPROMACINA (Largactil)

Dosis: 150 a 800 mgs.

Presentación: Grageas de 25 y 100 mgs. Ampollas de 5 cc de 25 mgs. Efectos secundarios: Síndrome parkinsoniano, acatisia, distonías, hipotensión arterial, salvación, trastornos menstruales y aumento de peso. Raramente puede provocar leucopenias, ictericia y pigmentación de la piel, etc.

2. TRIFLUOPERACINA

(Stelazine)

Dosis: 5 a 50 mgs.

Presentación: Grageas de 1, 2, 5 y 10 mgs.

Efectos secundarios: Igual a la clorpromicina.

3. TIORIDAZINA (Meleril)

Dosis: 100 a 800 mgs.

Presentación: Grageas de 10, 25, 100 y 200 mgs.

Efectos secundarios: Congestión nasal, sequedad de boca, pigmentación retiniana y prolongación del período de eyección. Casi nunca produce parkinsonismo, distonias y acar tisia.

4. PROMACINA (Liranol)

Su efecto es más sedante que antipsicótico, motivo por el cual se darán las dosis que se emplean para controlar la agitación psicomotriz.

Dosis: 75 a 200 mgs cada 4 a 6 horas (intramuscular).

El primer paso que se da es hacer un diagnóstico: si se trata de una psicosis endógena (esquizofrenia o psicosis maniaco depresiva) o de una psicosis exógena (sintomática o tóxica).

Identificado el tipo de psicosis, vemos sus rasgos más importantes. Por ejemplo si existe una exagerada producción delirante; si su afecto es aplanado o por si al contrario hay agresividad o si está con agitación psicomotriz; el grado de afectación en su capacidad de trabajo, etc. Esta valoración determinará si el paciente puede ser manejado por usted o **enviado** al psiquiatra.

Si tenemos el caso de un paciente con aplanamiento efectivo, tendiendo al aislamiento; con poca producción delirante y alucinatoria, se puede iniciar el tratamiento con 300 mgs de tioridazina, incrementando la dosis progresiva pero paulatinamente (cada 3 días, por ejemplo) hasta obtener una remisión considerable de sus sín-

tomos. Después de dos a tres meses de estar controlando puede ensayarse a disminuir la dosis y mantenerlo con una cantidad mínima (100 a 200 mgs) por las noches. He puesto el ejemplo de la tioridazina ya que es el medicamento que menos problemas secundarios le puede dar al paciente y más fácilmente puede ser manejado por el médico general.

Si se va a emplear la trifluoroperacina se deberá comenzar con 10 mgs e ir aumentando paulatinamente teniendo el cuidado de vigilarlo por los efectos secundarios, principalmente los de tipo parkinsoniano. En caso de presentarse éstos, utilizar Trihexifenidil (Altane) en dosis de 5 a 15 mgs/día.

Cuando en el paciente psicótico aparece agresividad, negativismo o una agitación psicomotriz, deberemos emplear la promacina parenteral a una dosis de 100 a 150 mgs cada 4 a 6 horas, controlando. T. A., hasta alcanzar una importante disminución de los síntomas señalados (generalmente se alcanzan en 2 a 3 días). Suspendida la promacina y para continuar su efecto sedante y antipsicótico se podrá emplear clorpromacina a una dosis promedio de 600 mgs/diaria por vía oral. Se tendrán presente los efectos secundarios para combatirlos, fundamentalmente las dramáticas discinesias (torción del cuello, protrusión de la lengua y contracturas de la garganta) que son fácilmente controladas con difenhidramina (Bena-dryl) 1 o 2 cc I.V.; con biperideno (Akineton) 1 ampolleta I.V. o I.M. o empleando diazepam I.V.

VI. ANTIDEPRESIVOS (12, 13)

MIPRAMINA (Tofranil)

AMITRIPTILINA (Trytanol)

TRIMEPRAMINA (Surmontil)

MAPROTTLINA (Ludíomil)
MONOCLOROIMIPRAMINA
(Ana-franil)

Dosis media diaria: 75 a 250 mgs.
V.O.

Dosis media diaria: 75 a 250
mgs. V. O.

Presentación: Grageas de 10 a 25
mgs (la mayoría de ellos).

Efectos secundarios: Sequedad de boca, trastornos de acomodación (visión borrosa), estreñimiento, hipotensión ortostática, sudoración y otros.

A propósito hemos olvidado los antidepresivos inhibidores de mono-amino-oxidasa (Fenelcina, "Nardial"; Nialamida, "Niamid", etc.) ya que sus efectos indeseables son peligrosos, hasta con riesgo de muerte y por lo tanto pierde interés para el médico general.

El síndrome depresivo es fácilmente identificable, cuando el paciente refiere "estoy muy triste" o "deprimido". Tratamos siempre diagnosticar depresión (exclusivamente por síntomas psicológicos, olvidándonos de los síntomas somáticos (disminución del apetito, pérdida de peso, disminución de la libido, dolores difusos, trastornos gastrointestinales y debilidad general) y conductuales, inhibición o excitación motora. Alcohólico, farmacodependencia, delincuencia, accidentes e inclinación por los juegos de azar) (14). Quiero llamar la atención sobre los síntomas psico-somáticos por que el médico general tendrá la oportunidad de identificarlos en su consulta y es que éstos síntomas pueden ser equivalentes depresivos o enmarcar una depresión ("Depresión Enmarcada") (15). La depresión es una enfermedad muy frecuente; en la población del mundo, la prevalencia es de 3 a 4%. De cada

10 personas, 1 habrá de sufrir depresión en el curso de su vida. (16).

Identificada la depresión debemos conocer si es de tipo endógeno (fase depresiva de la psicosis maniaco depresiva), reactiva o situacional (pérdida de un objeto psicológico) o sintomática (epilepsia, hipotiroidismo, demencia, enfermedad de Parkinson; empleo de anticonceptivos o reserpina, etc.).

La presencia de síntomas psicóticos en la depresión requerirá, además de los antidepresivos, medicamentos antipsicóticos en la forma indicada anteriormente.

El médico en su conversación con el paciente deberá preguntar sobre el suicidio y en caso de existir intentos suicidas o ideas al respecto, requerirá urgentemente la atención del psiquiatra o enviarlo al hospital psiquiátrico, para su internamiento.

Cualquier de los antidepresivos mencionados arriba deberán iniciarse con una dosis mínima de 75 mgs. que se irá incrementando cada semana hasta obtener resultados positivos. Estos resultados, en la mayoría de las depresiones leves o moderadas, se obtienen con dosis entre 75 y 150 mgs. No olvidar que la mejoría se inicia entre una a dos semanas y que hay que explicarle al paciente la posibilidad de que presente síntomas secundarios (estreñimiento, sequedad de boca, etc.), que por lo general son tolerables. El paciente debe sentir nuestro apoyo y que auténticamente estamos comprometidos a ayudarlo.

Aunque éste trabajo se fundamenta en la psicofarmacología, vale la pena dedicar unas líneas a un tratamiento especial de las depresiones, que no le cuesta un centavo al paciente y están exentas de riesgo. Se trata del método de privación de sueño, en la que el paciente debe

mantenerse despierto de 6.30 p. m. a 10.00 a. m. y el resto del día hará lo que desee. Esto podrá repetirse 2 a 3 veces por semana. (17, 18, 19).

VII

1—DIACEPAN (Valium)

Dosis: 2 a 40 mgs.

Presentación: Compromidos de 2, 5 10 mgs. Ampollas de ce con 10 mgs. Efectos secundarios: Somnolencia, reducción de la actividad espontánea y dificultad para la concentración. Potencializa el alcohol. Su uso prolongado puede provocar habituación.

2—CLORDIACEPOXIDO (Librium)

Dosis: 20 a 80 mgs. diarios.

Presentación: Grageas de 5, 10 25 mgs.

Efectos secundarios: Iguales al diacepan.

3—MEPROBAMATO (Ecuamil)

Dosis: 400 a 800 mgs.

Presentación: Tabletas de 200 mgs.

Efectos secundarios: Puede provocar habituación y la supresión brusca del medicamento puede producir una psicosis por suspensión y convulsiones.

Desde el punto de vista clínico podemos dividir la ansiedad en aguda y crónica. La primera toma los caracteres de "crisis", con sensación de pánico que el enfermo puede interpretar como indicio de muerte inminente, acompañada de cambios fisiológicos: taquicardia, palpitations, hiperpnea, palidez, frialdad en pies y manos, sensación de opresión precordial, que a veces se convierte en dolor. La crisis durante horas. El peligro de muerte hace que el paciente

acuda urgentemente donde el médico, quien, después de examinarlo, frecuentemente comete el error de decirle al paciente que no tiene nada, sin otra explicación de su sintomatología, causando más angustia en el paciente.

Muchos pacientes presentan en forma crónica una "angustia libre flotante" o llegan a producir un verdadero trastorno psicossomático en cuyos síntomas podemos encontrar los siguientes: vértigo, acatisia, parestias, escalofríos, dolores de todo tipo (ejemplo: cefalea con sensación de pesadez, cefalea occipital, piquetes, ardores inespecíficos, etc.), visión borrosa, intolerancia al ruido, eics, palpitations, oopresión precordial, náuseas, dispepsias, diarrea, sensación de ahogo, hiperventilación, poliuria, impotencia sexual, eyeculación precoz, etc. Todo esto conforma una timopatía. (20).

La ansiedad puede formar parte de otras enfermedades: hipertiroidismo, epilepsia del lóbulo temporal, feocromocitoma, depresión, esquizofrenia, etc.

Si en el tratamiento de todas las enfermedades psiquiátricas se requiere una adecuada relación médico-paciente, en la ansiedad, toma una vital importancia, haciendo practicamente imprescindible. Cualquier tratamiento que dé, llevará la influencia que Ud. transmitió en la consulta.

Hablando específicamente sobre los fármacos ansiolíticos, el médico general puede emplearlos iniciando la dosis mínima señalada e ir aumentando hasta alcanzar una reducción importante de sus síntomas. Recomendamos emplearlos por períodos cortos, especialmente el meprobamato, por la tendencia a provocar habituación.

El uso de diacepan parenteral será en aquellos casos agudos y se puede

extender a pacientes que presenten agitación psicomotriz (incluso por vía intravenosa) y status epilepticus (10 a 30 mgs. de diazepam I.V.).

VII. ESTIMULANTES

Hemos hablado hasta aquí de aspectos psicofarmacológicos, pero puede persistir enfocando las enfermedades del adulto, y es que ese ha sido nuestro propósito, sin embargo al tocar el tema de los estimulantes, obliga a dedicar algunas líneas a la psicofarmacología infantil, ya que la utilidad clínica de ellos, corresponde a éste capítulo.

La disfunción cerebral mínima, denominado también daño cerebral mínimo, hipercinencia, o síndrome del niño hiperkinético. (Para el mismo problema se han utilizado 92 términos (21) es probablemente la alteración conductual más común vista en la edad infantil cuya etiología aunque discutida se inclina a una afección cerebral sucedida alrededor del nacimiento (22). Las características más importantes son las siguientes: hiperactividad motora, en la que el niño es incapaz de mantenerse quieto un instante, distractibilidad fácil, impulsividad, dificultad en aprendizaje a pesar de tener un cociente intelectual normal; incoordinación motora fina, baja tolerancia a la frustración; labilidad afectiva, pelea frecuentemente y comunmente se les denomina "niño problema" y es difícil de olvidarlos por que inmediatamente que llegan a la clínica, corre de un lado a otro, se sube a las sillas o a la mesa, saltando sobre ella o tirando los objetos que encuentra. Esto irrita al médico y obliga a terminar de inmediato con la consulta.

Este llamativo síndrome mejora dramática y paradójicamente con la administración de fármacos estimulantes del sistema nervioso (23). El metilfenidato (Ritalina) es uno de los medicamentos de elección, iniciando-

se comunmente con 5 mgs. por la mañana y 5 mgs. a mediodía e incrementándose 5 a 10 mgs. por semana sin sobrepasar 60 mgs diario. No olvidar que puede presentar como efectos secundarios disminución del apetito, cefalea, insomnio o una mayor hipercinencia.

Para el tratamiento de la disfunción cerebral mínima se ha ensayado el café y personalmente hemos tratado 5 casos de los cuales 2 de ellos se ha conseguido una moderada mejoría de los síntomas tomando un promedio de 3 tazas al día, distribuidas por la mañana, mediodía y tarde. Calculada la taza de café podrá agregarse leche para evitar trastornos gástricos.

IX. ALUCINOGENOS

El interés psicofarmacológico es más bien a nivel experimental que terapéutico.

XI RECOMENDACIONES

GENERALES (24)

1—Los psicofármacos no deben concebirse como un tratamiento exclusivo, si no formando parte de un plan terapéutico, en donde no debe olvidarse la comprensión y el interés genuino de ayudar.

2—Los pacientes seguirán los planes medicamentosos más regularmente, y en general responderán más favorablemente, cuando haya una relación personal continua con el médico y cuando se ha dicho al paciente lo que espera del medicamento y cuales efectos cabe preveer favorables y desfavorables). Esto te asegura que el doctor no está tratando de mantenerlo a distancia. Permitirá que el paciente perciba el que médico tiene cierto control de la situación, y que lo

protegerá contra cualquier desarrollo brusco -e inexplicado, hechos ambos de gran importancia.

3—Los medicamentos se utilizarán cuando sean absolutamente necesarios, y en circunstancias que aseguren de preferencia una dosificación adecuada para un período de tiempo suficientemente prolongado. Al mismo tiempo, dada la potencialidad tóxica y los efectos a largo plazo todavía desconocidos, hay que intentar utilizar la dosis eficaz menor.

4—Como existe un período de la-tenía para ver los efectos clínicos de los psicofármacos se recomienda modificar las dosis cada 48 horas para los antipsicóticos y cada 4 a 7 días para los antidepresivos.

5—Los efectos secundarios menores (sequedad de boca, estreñimiento, sudor, etc.) desaparecen espontáneamente y son reversibles. Los efectos tóxicos mayores (caída brusca de la presión arterial, reacciones cutáneas graves, toxicidad para el hígado y sangre) requieren interrumpir inmediatamente el medicamento.

6—Con las fenotiaínas y antidepresivos no hay peligro de habituación.

7—Hay varios medicamentos en cada categoría. Lo mejor es familiarizarse con uno o dos de cada grupo. No se ha comprobado ninguna superioridad absoluta de un medicamento sobre los demás.

8—Ninguna medicación debe interrumpirse bruscamente a menos que alguna complicación lo requiera.

9—Ninguno de éstos medicamentos debe emplearse **durante el Emba-**

razo a menos que sea absolutamente necesario.

XI. BIBLIOGRAFÍA

- 1.— SHEPHERD M., Lader M., y Rodnight R.: Psicofarmacología Clínica. Ed. Acribia, España. 1972. Pag. 3.
- 2.— REYES TICA, A.: Análisis de 100 casos día farmacodependencia del Instituto Nacional de Neurología. Trabajo presentado en las "Jornadas de Educación Médica continua "Instituto Nacional de Neurología-México, 1974.
- 3.— NIETO, D.; Squiatría: Desarrollo histórico y corrientes actuales. México, 1961.
- 4.— CLARK, W. y del Giudice, J.: Principios de Psicofarmacología. Ed. La Prensa Médica Mexicana, México, 1975. Pag. 3.
- 5.— PÉREZ DE FRANCISCO, C: Introducción a la Farmacopsiquiatría Clínica México. 1976.
- 6.— COHÉN, S.: North West Med. 65:197, 1966.
- 7.— BRODIE B.B. Annual Rev. Med. 12:349, 1961.
- 8.— LIVINGSTON, K. & Escobar, A.: Tentativa limbic system models for certain patterns of psychiatric disorders. Surgical Approaches in Psychiatry. 1973.

- 9.— FEDER, S.; Empleo de medicamentos psicoterápicos, Clínicas Médicas de Norteamérica. Editorial Interamericana. S. A. México. 1967. Pag. 1454.
- 10.— CLARK W. y del Giudice, J.: Principios de Psicofarmacología. Ed. La Prensa Mexicana. México. 1975. Pag. 144.
- 11.— ÍDEM. Pag. 228.
- 12.— KALINOSWKY, L. Hippus, H.: Tratamiento somáticos en psiquiatría. Ed Científico-médica, Barcelona, 1972. Pag. 139.
- 13.— SHADER, R.: Manual of Psychiatric Therapeutics. E. U. A. 1975. Pag. 18.
- 14.— ANANTH, J. and Nair, N.: Symposium on Depression. Proceedings of a Symposium held at St. Mary's Hospital Montreal, June 1974.
- 15.— DE LA FUENTE, R.: La Depresión como problema humano. Conferencia Colegio Nacional, Agosto 6, 1977.
- 16.— IDEN.
- 17.— SVENDSEN, K.: Sleep deprivation therapy in depression. Acta psychiat. scand. (1976) 54, 184-192.
- 18.— VAN DEN BURG, W., Van den Hoofdakder, R.: Total sleep deprivation on endogenous depression. Arch Gen Psychiatry — Vol 32. Sept. 1975.
- 19.— PFLUG, B.: The effect of sleep deprivation on depressed patients. Acta psychiat. scand (1976) 55, 148 = 158.
- 20.— VALLEJO— Nagera, J.: Introducción a la Psiquiatría. Ed. Científico-Médico, Barcelona. 1974. Pag. 145.
- 21.— SULZBACHER, S.: The learning-disabled or hyperactive child. JAMA, Dec 1, 1975— Vol 234, No. 9.
- 22.— SHADER, R.: Manual of Psychiatric Therapeutics. E.U.A. 1975. Pag. 163.
- 23.— ZAHN, T., Abate, F. Little, B. and Wander, P.: Minimal brain dysfunction, stimulant drug, and autonomic nervous system activity. Arch Gen Psychiatry-Vol 32, March 1975.
- 24.— FEDER, S.: Empleo de medicamentos psicoterápicos. Clínicas Médicas de Norteamérica. Ed. Interamericana S. A. México. 1967. Pag. 1463.