

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION PSICOFARMACOLOGICA

Vicente Simón Pérez
Catedrático de Psicobiología
Universidad de Valencia.

Introducción

La utilización de sustancias psicótropas para provocar cambios en la conducta humana se remonta a tiempos prehistóricos, pero tiene una historia científica muy reciente. Se considera que la Psicofarmacología moderna comienza con la introducción de la clorpromacina en la práctica psiquiátrica, hecho que tuvo lugar en 1952, dos años después de haberse sintetizado el producto en el laboratorio.

En estos cuarenta años el estudio de los fármacos con actividad psicótropa ha experimentado un auge sin precedentes y se ha consolidado como una rama científica con horizontes y metodología propios, así como con una problemática muy específica. En la actualidad estamos asistiendo a la aparición de compuestos verdaderamente nuevos, que no son una mera modificación de moléculas con actividad ya conocida (Csernansky y Overall, 1991). Por otro lado, las condiciones en las que se lleva a cabo la investigación psicofarmacológica son diferentes. El número de pacientes internados disminuye y es muy difícil hacer ensayos clínicos con el mismo tipo de pacientes para los que el nuevo fármaco será de máxima utilidad. Hemos creído conveniente ofrecer aquí una panorámica general de este campo de trabajo que constituye un terreno multidisciplinario en el que profesionales de diversas especialidades pueden colaborar en el desarrollo y experimentación de nuevos psicofármacos.

En la presente intervención vamos a describir, brevemente, tres aspectos generales de la investigación con fármacos psicotropos:

- La Metodología.
- La evaluación del cambio provocado por el fármaco.
- Los aspectos éticos y legales.

LA METODOLOGIA

1.- Etapas de estudio de un psicofármaco

El estudio de los fármacos psicotropos en las etapas iniciales de su descubrimiento pasa, como en el caso de cualquier otro fármaco, por fases sucesivas. Suelen distinguirse varias etapas que, aunque arbitrarias, pueden darnos una idea de la marcha general que se sigue en el desarrollo de un nuevo fármaco y en su lanzamiento al mercado (Levine, 1978; Flamant y Sancho, 1978).

Etapas preclínicas

En éstas se incluye, en primer lugar, la selección de una nueva molécula por sus características bioquímicas y por su acción en los tests conductuales realizados en animales (modelos animales). En segundo lugar, los estudios de toxicidad animal aguda, subaguda y crónica, previos a la aplicación a seres humanos.

Etapas clínicas

–*Fase I.* La finalidad primordial de esta etapa es evaluar la *toxicidad del fármaco a corto plazo*. Se realiza habitualmente en voluntarios sanos y se estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Asimismo, se determinan las dosis y vías de administración más adecuadas.

–*Fase II.* En esta fase se evalúa la *eficacia terapéutica* utilizando grupos reducidos de pacientes y prestando especial atención a los *efectos secundarios*.

–*Fase III.* En este estadio, se realizan estudios comparativos con otros fármacos de indicaciones similares con el fin de determinar *el lugar que corresponde al nuevo fármaco en el arsenal terapéutico*. Esta fase se lleva a cabo con grupos numerosos de pacientes y en centros hospitalarios principalmente.

–*Fase IV.* Es la fase en la que se realizan *estudios epidemiológicos* a gran escala. Se buscan efectos secundarios poco frecuentes o de aparición tardía, interacción con otros fármacos, nuevas aplicaciones, correcciones en la dosificación, etc.

En líneas generales, puede decirse que en las fases III y IV son aquellas en las que pueden participar un número mayor de investigadores y de centros, ya que las fases I y II están muy controladas por los laboratorios productores de la sustancia en cuestión. Tras esta descripción de las etapas de estudio, válidas para cualquier fármaco, veamos algunos aspectos específicos de los psicotropos.

2.- La situación experimental

Cuando a un ser humano se le administra un fármaco con finalidad terapéutica, se crea una situación en la que participan: el propio sujeto, el fármaco y el terapeuta (experimentador o investigador clínico, que de cualquiera de estas formas lo llamaremos aquí). Veamos cómo interaccionan estos tres elementos. Comencemos con el fármaco. Este va a ejercer sobre el sujeto dos posibles efectos que nos inte-

resa analizar ahora. Por un lado, su acción terapéutica, expresamente buscada. Por otro lado, un “efecto placebo” que, si bien presente en todo fármaco, en el caso de los psicotropos puede ser extraordinariamente potente. Dicho “efecto placebo” se basa en las expectativas que el sujeto tiene sobre la acción de los fármacos en general, y en particular sobre la aplicación de un medicamento en su caso concreto. En los pacientes pueden existir, y de hecho se encuentran actitudes afectivas muy fuertes hacia los psicofármacos que, según su signo, favorecen o entorpecen los efectos terapéuticos. La actitud negativa hacia los psicofármacos se manifiesta muchas veces por una magnificación de los efectos secundarios. (Para un estudio detallado sobre el efecto placebo pueden consultarse: Shapiro, 1959; Shapiro, 1978; de Abajo y Sánchez-García, 1989).

El otro elemento de la situación que influye sobre el sujeto es el terapeuta. Esta influencia fue descrita por Rosenthal (1966) como “efecto experimentador”. Es evidente que se trata de una influencia muy poderosa en el caso que nos ocupa ya que la relación terapeuta-paciente ofrece características muy acusadas. Aquí juega un papel importante la personalidad del terapeuta, su tipo de relación con el paciente y su actitud hacia el fármaco administrado, es decir, las expectativas del terapeuta con respecto a la acción del fármaco. Además, la propia situación terapéutica —el estar sometido a terapia— y aún más si el paciente sabe que participa en una investigación, va a afectar al resultado del tratamiento. Este efecto de la situación, llamado efecto Hawthorne, fue ya descrito por Roethlisberger y Dickinson (1939) en un contexto de psicología del trabajo.

Hasta aquí no hemos hecho más que bosquejar los elementos que caracterizan a la situación en que se emplea un fármaco psicotropo. Es obvio que en la investigación psicofarmacológica lo que interesa averiguar es si un determinado fármaco tiene efectos terapéuticos per se, independientemente de su acción como placebo y de la posible influencia del terapeuta o de la situación. Para controlar estos fenómenos se utilizan algunos procedimientos experimentales que a continuación expondremos.

3.- Procedimientos especiales

A). SIMPLE CIEGO

Para controlar el “efecto placebo” es posible utilizar una sustancia de propiedades sensoriales (sabor, olor, apariencia) idénticas al fármaco experimentado —un placebo puro— y comparar sus efectos con los del fármaco activo. Esto es la base de lo que constituye la prueba a “simple ciego” en la que el paciente ignora el tipo de tratamiento que se le administra. En esta situación, sin embargo, surge el problema de que el investigador clínico sí que sabe qué pacientes toman placebo y cuáles el fármaco activo. Es probable, por tanto, que la actitud emanada de sus diferentes expectativas influya sobre los pacientes y afecte también a la capacidad evaluadora del investigador. Estas diferentes actitudes del experimentador frente a los pacientes tratados con placebo y frente a los tratados con el fármaco activo

introduce una asimetría no deseada en la situación, asimetría que será necesario controlar a su vez.

B). DOBLE CIEGO

Para ello se recurre a la técnica de “doble ciego” en la que los terapeutas en contacto directo con los pacientes desconocen la naturaleza de las sustancias que éstos están recibiendo en un momento determinado.

Con este fin la investigación es dirigida por un experimentador exterior a la situación terapéutica (que llamaremos organizador) que es quien asigna a cada paciente su tratamiento. De esta forma las expectativas nacidas del conocimiento del producto administrado se ven desplazadas del terapeuta al director del experimento y puede afirmarse que el efecto del experimentador se iguala para todos los pacientes, tanto los que reciben placebo como los que reciben el fármaco activo.

El procedimiento exige que el investigador clínico no pueda averiguar ni deducir qué pacientes reciben placebo y cuáles no. Para ello, se hace necesario una codificación y un etiquetado de los medicamentos individual para cada paciente. Todo esto exige personal especializado y una buena organización.

La finalidad del doble ciego consiste, por tanto, en eliminar el posible sesgo que el investigador puede introducir en los resultados, tanto a favor como en contra de la medicación. Sin embargo, la utilización del procedimiento tiene sus limitaciones. Estas provienen generalmente de la actitud del investigador clínico o terapeuta más que de la técnica en sí. Así, es posible que el terapeuta desarrolle algún tipo de aversión por el método empleado, bien porque abrigue reservas éticas con respecto al mismo, bien por la carga adicional que supone para el terapeuta el no saber qué fármaco está realmente utilizando. Dichas actitudes se comunican al paciente y alteran su respuesta al fármaco. De hecho, una actitud absolutamente objetiva y, al mismo tiempo, profundamente terapéutica del psiquiatra haría innecesario, como afirma Chassan (1979), el empleo del doble ciego.

C). ALTERNATIVAS AL PLACEBO

Tanto en el simple como en el doble ciego la utilización del placebo en clínica tiene graves inconvenientes, sobre todo de orden ético, y por ello se procura encontrar alternativas válidas. La alternativa más empleada consiste en comparar el fármaco problema con algún otro fármaco cuya acción terapéutica sea bien conocida. De esta forma se evita el dejar sin tratamiento al grupo control y éste se convierte en el grupo menos problemático desde el punto de vista ético. Sin embargo, en aquellos casos en que es posible sin riesgo para los pacientes la utilización de un placebo, un diseño con grupo placebo es el que mejor contesta a la pregunta de si el fármaco es activo terapéuticamente o no. Veremos que el placebo se incluye frecuentemente en los diseños de tres grupos (o tres brazos) explicado en el siguiente apartado.

En algunos casos el uso del placebo es inevitable desde el punto de vista puramente metodológico:

–Al pasar de un fármaco a otro es necesario un período de “lavado” en el que se administra un placebo.

–En estudios en los que se investiga la acción conjunta de 2 o más fármacos no queda otro recurso que tener un grupo con placebo en un diseño A, B, A+B, P.

–También se hace necesario el placebo en los casos poco frecuentes pero posibles en que se comparan fármacos con diferentes vías de administración.

4.- Tipos de diseño

Pasemos ahora a examinar cómo se planifican los ensayos clínicos. En las fases I y II, y en general antes de comenzar estudios más organizados, puede ser conveniente realizar ensayos abiertos o estudios pilotos en los que se investiga el efecto del fármaco sobre un reducido número de pacientes, sin ningún control especial. De esta forma, se adquiere un primer conocimiento de la acción del fármaco que servirá para descartar vías no fructíferas de investigación y para llamar la atención sobre sus efectos más característicos, tanto positivos como negativos.

Aparte de estos estudios piloto, la mayoría de ensayos clínicos se hace utilizando uno de los dos tipos de diseño siguientes (Kellner, Uhlenhuth y Glass, 1978):

–Diseño de *grupos paralelos independientes*. Existen dos o más grupos (según el número de fármacos que se compare) y todos los sujetos de un grupo reciben el mismo tratamiento a lo largo de la investigación. Los sujetos se asignan al azar a cada uno de los grupos y la comparación se efectúa entre sujetos. Actualmente el diseño más empleado es el llamado **diseño de tres grupos (o tres brazos)**, en el que un nuevo fármaco se compara con un fármaco standard y con un placebo (Overall, 1991). Este diseño evita descartar antes de tiempo la eficacia terapéutica del nuevo fármaco si, por cualquier causa, el estudio no resulta discriminante. En este caso el fármaco standard tampoco muestra efectos terapéuticos y esto indica que la razón de la no eficacia del nuevo fármaco hay que buscarla en otros factores.

–Diseños en los que *cada sujeto es su propio control (cross over)*. Un mismo sujeto pasa por los diversos tratamientos existentes y las comparaciones se realizan dentro del sujeto. Dentro de este tipo de diseños podemos distinguir los de exposición simple y los de exposición múltiple. En los de **exposición simple** cada sujeto pasa una sola vez por cada uno de los tratamientos. En la llamada **exposición múltiple**, cada sujeto se expone más de una vez a cada tratamiento. Una variante del de exposición múltiple es el llamado “intensivo” en el que un sujeto pasa repetidas veces por los diferentes tratamientos.

Estos diseños de “cross over” tienen la gran ventaja de que controlan las diferencias individuales y permiten identificar las características de la respuesta de cada individuo frente a un fármaco concreto. No obstante, también tienen limitaciones; el posible arrastre de los efectos de uno de los tratamientos sobre el siguiente y el que si la mejoría del paciente es rápida hace desaparecer las diferencias entre la fase del placebo y la del fármaco. De hecho, sólo puede ser utilizado en fármacos muy concretos, como los ansiolíticos.

Esta pequeña clasificación de diseños no pretende ser exhaustiva, pero sí presentar a aquellos más empleados en la práctica de la investigación psicofarmacológica. Hoy día existe abundante literatura sobre el tema. Así, se han creado una Sociedad (*Society for Clinical Trials*) y una revista (*Controlled Clinical Trials, Elsevier/North-Holland, Nueva York*) dedicadas exclusivamente a los ensayos clínicos.

5.- Los estudios multicéntricos o de cooperación

Se llama así a las investigaciones que se llevan a cabo en varios centros simultáneamente bajo un plan organizativo común a todos. Los estudios multicéntricos tienen dos ventajas principales: Primero, que permiten la utilización de muestras de mayor tamaño que las que pueden reunirse en un centro aislado. Y segundo, que la muestra es mucho más representativa al incluir en la misma investigación varias poblaciones con diferentes características. Así resulta posible una mayor generalización de los resultados. Lo esencial en el estudio multicéntrico es que con un protocolo igual para todos se logre la máxima disciplina y uniformidad en la realización del trabajo. Esto constituye al mismo tiempo la mayor dificultad de este tipo de estudios. Es evidente que requieren una organización perfecta y una cooperación muy estrecha entre los componentes de un mismo grupo y entre los grupos entre sí.

6. - Los “sponsors”

Por último hay que mencionar que, en la actualidad, la mayor parte de estudios con psicofármacos en seres humanos requieren el respaldo de una institución. En general, se trata de centros hospitalarios de investigación o de las propias compañías farmacéuticas, que promueven y sustentan económicamente el costoso proceso de introducción de nuevas moléculas en el arsenal terapéutico. Estas instituciones pasan a jugar un papel decisivo en las decisiones a tomar a lo largo del desarrollo de la investigación.

Evaluación de efectos en los psicofármacos

La Psicofarmacología ha creado, como afirma Pichot (1974), nuevas necesidades en los instrumentos empleados en la medición psicológica. Lo que se exige a los nuevos instrumentos es una gran sensibilidad al estado psicológico presente en el momento de la evaluación, y también una alta sensibilidad frente a los cambios

de este estado psicológico, ya que lo que se pretende detectar son, precisamente, los cambios que se producen como consecuencia de la administración del fármaco.

Los efectos de los psicofármacos pueden ser controlados de muy distintas maneras. Existen mediciones de la concentración sanguínea que permiten regular la dosificación hasta alcanzar los niveles hemáticos óptimos para la acción terapéutica. También pueden llevarse a cabo medidas fisiológicas como EEG, ECG, etc. Un tercer grupo de controles viene representado por las medidas conductuales objetivas, como puede ser la realización de tareas motoras o la medición automática de la actividad general. Por último, el grupo de técnicas más interesante para controlar la actividad terapéutica viene representado por las escalas de evaluación.

Sin entrar en los problemas de fondo planteados por la medición psicológica, analizaremos de forma descriptiva los procedimientos que, de hecho, han sido más utilizados en la evaluación de la respuesta a los psicofármacos. Se realizan evaluaciones psicológicas a dos niveles: 1. A nivel de síntoma o de síndrome (que en la práctica se evalúan conjuntamente). y 2. A nivel de entidad nosológica, lo que implica el uso de una determinada clasificación nosológica y la aplicación de unos criterios diagnósticos concretos.

1.- *Nivel de síntoma o síndrome.* A este nivel se utilizan las escalas de evaluación que van encaminadas a valorar aspectos concretos de la psicopatología. Por su forma de administración pueden distinguirse cuatro tipos principales:

- a). Las de autoevaluación, que son rellenadas por el propio sujeto.
- b). Las administradas por el terapeuta o un miembro especializado del equipo terapéutico y que aquí llamaremos “escalas hetero-administradas”.
- c). Las escalas de observación de la conducta, que son rellenadas por el personal asistencial en un contexto hospitalario.
- d). Escalas basadas en la información proporcionada por familiares o amigos.

Existen numerosísimas escalas que intentan recoger variaciones en distintos aspectos de la Psicopatología. Algunas han tenido gran difusión y son generalmente reconocidas y utilizadas. Así, por ejemplo, la Hamilton Rating Scale for Depression, editada por Hamilton en 1959 y revisada en 1967, o la Brief Psychiatric Rating Scale, editada por Overall y Gorham en 1962, que estudia principalmente la sintomatología psicótica. No podemos hacer aquí una revisión detallada de todos estos instrumentos. El lector interesado puede consultar la revisión de Levine y Ban (1987) en la que se enumeran y comentan las escalas más utilizadas en los diversos tipos de psicopatología.

2.- *Nivel de entidad nosológica.* La otra posibilidad a nivel de evaluación –que no excluye la utilización de las escalas mencionadas– es la adscripción de cada paciente a una categoría diagnóstica dentro de una clasificación nosológica determinada. En este sentido, las clasificaciones nosológicas psiquiátricas de mayor difusión internacional son en la actualidad la ICD-9-CM (1978) de la Orga-

nización Mundial de la Salud y el DSM-III-R (1987, 1988) de la American Psychiatric Association. ICD-CM es la abreviatura de "International Classification of Diseases - Clinical Modification", y DSM la de "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders".

Sin entrar a comentar las ventajas o inconvenientes de estas nosologías, queremos resaltar que lo que la investigación psicofarmacológica requiere es disponer de unos criterios operativos claros, pragmáticos y libres, a ser posible, de especulaciones teóricas sobre mecanismos etiológicos y patogénicos. En esta línea ha habido muchos grupos de trabajo que han utilizado sus propios criterios diagnósticos. Los que más aceptación han recibido son los del grupo de San Luis que elaboraron criterios diagnósticos para 15 tipos nosológicos (Feighner, 1972) y ampliaron este material hasta alcanzar 23 categorías diagnósticas (Spitzer, Endicott y Robbins, 1975) en los llamados Research Diagnostic Criteria (RDC). Una de las ventajas del DSM-III sobre su inmediato precursor el DSM-II, es la incorporación de unos criterios diagnósticos inspirados en los RDC y que dan normas operacionales para la inclusión o exclusión de un caso determinado en un grupo diagnóstico u otro.

Todos los trabajos de investigación psicofarmacológica que pretendan utilizar una entidad nosológica como punto de referencia deberán manejar pues criterios diagnósticos operativos, que son los únicos que permiten la replicación de investigaciones por otros grupos de trabajo y, en definitiva, la comunicación científica entre diversos equipos de investigación.

Aspectos éticos y legales

En el estadio clínico del estudio de los psicofármacos surgen cuestiones éticas, al igual que sucede en toda investigación con seres humanos que implique algún tipo de riesgo. En todos estos casos se origina un conflicto entre la sociedad –que favorece la realización de investigación– y los intereses del individuo –que exige ver salvaguardados su dignidad y sus derechos.

La solución a esta disyuntiva (tan vieja como la investigación con seres humanos) que hasta hace algunos años se dejaba en manos de la responsabilidad y de la ética personal de cada grupo investigador, está pasando a ser controlada por la sociedad a través de sus organismos administrativos. Este control ha cristalizado, en los países en donde más investigación psicofarmacológica se lleva a cabo, en dos tipos de decisiones:

–La exigencia de una autorización oficial para realizar un ensayo clínico concreto.

–La obtención del consentimiento informado del paciente para participar en la investigación.

La práctica del consentimiento informado constituye uno de los puntos más difíciles del problema. Si la información facilitada al paciente es muy extensa (se

le explica el uso de la randomización y la posible utilización del placebo) se puede llegar a anular totalmente la validez de los resultados obtenidos. Si, por el contrario, se le suministra muy poca información, el consentimiento informado se convierte en un mero formalismo. Hay que mantener un delicado equilibrio entre ambos extremos, equilibrio que respete la dignidad del individuo y que permita, al mismo tiempo, la realización de un diseño científicamente útil.

En el caso concreto de la legislación española existe un Real Decreto 944/1978 de 14 de Abril de 1978 (BOE de 14 de Abril) sobre "*Regulación de Ensayos Clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales*". Resumiremos los puntos fundamentales del decreto:

1°. Se definen los Ensayos Clínicos.

2°. Se regula la vigilancia de los mismos por una autorización administrativa de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica "cuya propuesta", dice textualmente, "habrá sido informada por el Centro Nacional de Farmacobiología".

3°. Define quiénes están capacitados para realizar Ensayos Clínicos.

4°. Estipula la constitución de un Comité de Ensayos Clínicos en cada centro hospitalario delimitando cuál es su función y quiénes son los miembros constituyentes.

5°. Se exige la conformidad expresa del Director del Hospital.

6°. Define las sustancias susceptibles de ser investigadas en los Ensayos Clínicos.

7°. Determina las condiciones que habrán de reunir los Protocolos y Documentación a entregar en el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social.

8°. Adjudica a las Direcciones Generales de Ordenación Farmacéutica y de Asistencia Sanitaria la competencia de suspender en cualquier momento un Ensayo Clínico.

Una Orden Ministerial de 3 de Agosto de 1982 desarrolla el Real Decreto y amplía y concreta los puntos a los que hace referencia éste. Una innovación importante con respecto al Decreto consiste en que prevé el consentimiento informado de los sujetos participantes, sean éstos sanos o pacientes. En dicha Orden se concretan todos los aspectos prácticos de la realización de los ensayos clínicos. Asimismo en la reciente Ley del Medicamento (Ley 25/1990, de 20-12-1990) se trata de los ensayos clínicos y se regula la forma de llevarlos a cabo.

Hasta aquí nuestra breve panorámica sobre el amplio tema de la investigación psicofarmacológica. Esperamos haber llamado la atención sobre una problemática nueva y atrayente, y contribuir a despertar el interés por este apasionante campo de trabajo.

REFERENCIAS

CHASAN, J.B. (1979). *Research Design in Clinical Psychology and Psychiatry*. Irvington Publishers, Willey and Sons, New York.

DE ABAJO, F. J. y SANCHEZ-GARCIA, P. (1989). El efecto placebo: Una aproximación a su conocimiento y control en la terapéutica neuropsiquiátrica. En: *Farmacología del SNC*. Vol.3. Nº 1.

DSM-III-R. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Third Edition, Revised. The American Psychiatric Association. Washington.

DSM-III-R. (1988). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Masson. Barcelona.

FEIGHNER, J.P., ROBINS, E., GUZE, S.B. y Cols. (1972). Diagnostic Criteria for Use in Psychiatric Research. *Archives of General Psychiatry*, 26, 57-63.

FLAMANT, R. y SANCHO, J. (1978). *Méthodologie et Stratégie en Pharmacologie Clinique*. En *Bases de la Thérapeutique I*. Editado por J. Giroud, G. Mathé y G. Meynel. Expression Scientifique Française. Paris.

HAMILTON, M. (1959). The Assessment of Anxiety States by Ratings. *Brit. Jour. Med. Psychol.* 26, 88-90.

HAMILTON, M. (1967). Development of Rating Scale for Primary Depressive Illness. *Brit. Jour. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278-296.

ICD-9-CM. (1978). *The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification*. Ann Arbor, Michigan. Commission on Professional and Hospital Activities.

LEVINE, J. (1978). Psychotropic Drug Assessment: Current Status and Future Prospects. En *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Editado por M.A. Lipton, A-Dimascio y K.F. Killam. Raven Press, New York.

LEVINE, J. y BAN, T. A. (1987). Assessment Methods in Clinical Trials. En: *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Ed. Herbert Y. Meltzer. Raven Press. New York.

OVERALL, J. E. (1991). Statistical Efficiencies That the FDA Should Encourage. *Psychopharmacology Bulletin*. 27, 3; 211-216.

OVERALL, J.E. y GORHAM, D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol. Rep.* 10, 792-812.

PICHOT, P. (1974). *Psychological Measurements in Psychopharmacology*. S. Karger AG Basel (Switzerland).

ROETHLISBERGER, F.J. y DICKINSON, N.J. (1939). *Management and the Worker*. Cambridge Mass. Harvard University Press.

ROSENTHAL, R. (1966). *Experimenter Effects in Behavioral Research*. Appleton-Century-Crofts. New York.

SHAPIRO, A.K. (1959). The Placebo Effect in the History of Medical Treatment: Implications for Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*. 116, 298-304.

SHAPIRO, A.K. (1978). The Placebo Effect. En *Principles of Psychopharmacology*. Editado por William G. Clark y Joseph del Giudice. Academic Press, New York.

SPITZER, R.L., ENDICOTT, J. y ROBINS, E. (1975). Clinical Criteria for Psychiatric Diagnosis and DSM-III. *American Journal of Psychiatry*. 132, 11, 1187-1192.