

GUILLERMO CALDERÓN NARVÁEZ*

**PELIGROS
EN EL
USO DE LOS
ANTIDEPRESIVOS
INHIBIDORES
DE LA
MONOAMINO
OXIDASA**

Nota de la Redacción: Recientemente la Food and Drug Administration, volvió a permitir la venta de inhibidores de la monoamino-oxidasa como el Parnate, que habían sido suspendidos en la Unión Americana por su toxicidad. En este trabajo, se señalan las diferentes variables que es necesario tomar en cuenta para la utilización de estos medicamentos.

EL ADELANTO reciente de la psiquiatría, es indudablemente debido en un aspecto muy importante, a los progresos logrados en los últimos años por la psicofarmacología.

Los cuadros psicóticos, el síndrome de ansiedad y la depresión han sido indudablemente muy favorecidos en su tratamiento con las nuevas drogas.

Así, el optimismo apreciable en casi todas las publicaciones recientes relacionados con investigaciones psicofarmacológicas, nos hacen concebir la esperanza de que en un tiempo no muy lejano, muchos de estos cuadros psiquiátricos puedan ser fácilmente controlados.

La disminución en el tiempo necesario para lograr la mejoría de nuestros pacientes es en la actualidad francamente evidente, los cuadros depresivos por ejemplo, son con frecuencia rápidamente controlados cuando se utiliza el medicamento apropiado. El promedio de duración de estos cuadros, y las estancias dentro de los sanatorios psiquiátricos se han visto notablemente disminuídas, por otra parte la adaptación del paciente al ambiente familiar u hospitalario se ve grandemente beneficiada con los nuevos tratamientos.

Sin embargo, nuestro optimismo debe ser debidamente orientado y

* Profesor de Clínica de Psiquiatría en la U. N. A. M. Jefe de Servicio del Pabellón Central. Manicomio General. México.

no podemos dejar pasar desapercibido el hecho de que en numerosas ocasiones este tipo de medicamentos desencadenan reacciones tóxicas importantes que en algunas ocasiones han llegado a ser fatales. No ignoramos que como en cualquier rama de la medicina el uso de nuevos fármacos puede en determinados momentos llegar a ser peligroso, por otra parte consideramos que el número de casos reportados es bastante limitado si tomamos en consideración la gran cantidad de pacientes que se han beneficiado con los nuevos tratamientos. Finalmente en el caso concreto de la depresión, consideramos que el peligro del suicidio del paciente sigue siendo un básico factor que debemos valorar debidamente y mucho más importante en cuanto a su magnitud, que cualquier tipo de reacciones secundarias.

A fin de aclarar algunos de los aspectos tóxicos de estos nuevos medicamentos y concretándonos únicamente a la medicación antidepresiva, hemos practicado un cuidadoso estudio bibliográfico al que hemos agregado algunas observaciones personales, a fin de puntualizar los aspectos más importantes relacionados con este tipo de problemas. De ellos damos a continuación los más importantes.

Dos son seguramente las complicaciones más severas que se presentan con este tipo de medicamentos. Por una parte el daño a la celdilla hepática en ocasiones fatal, que se ha presentado especialmente con la iproniazida (Marsilid) y sobre el cual se han escrito ya múltiples trabajos.

De más reciente actualidad han sido las severas crisis hipertensivas que pueden presentarse, ya que en varias ocasiones han determinado hemorragias cerebrales y la muerte de los enfermos, vamos a referirnos especialmente a este tipo de complicaciones.

A mediados de 1961 J. A. Clark¹ publicó en la revista Lancet un reporte, en donde manifestaba que en un lote de 30 enfermos estudiados por él, habían presentado crisis hipertensivas acompañadas de cefalea súbita y severa, estos enfermos estaban en tratamiento con tranilcipromina (Parnate). Los síntomas fueron muy intensos en dos casos en los cuales el cuadro semejaba al de la hemorragia subaracnoidea, motivo por el cual en ellos se discontinuó el tratamiento. Aldridge² y Bass³ en reportes posteriores, igualmente se refirieron a enfermos en los cuales se habían presentado cuadros similares. En este mismo año Zerk⁴ reporta un caso de un individuo que falleció de hemorragia cerebral con un tratamiento mixto de tranilcipromina y amfetaminas.

En 1962 nuevamente aparecen algunos reportes en la literatura en los cuales este cuadro hipertensivo se volvía a presentar, sin embargo la

situación se tornó realmente alarmante cuando en mayo de 1962, Mason⁵ publica un segundo caso de defunción en un paciente que se encontraba en tratamiento con tranilcipromina y en el cual se asoció por vía intravenosa una ampolla de metilamfetamina (25 mg.) medio minuto después de la aplicación de este producto se presentó cefalea muy intensa, que pareció disminuir unos cuarenta y cinco minutos más tarde, permitiendo al paciente poderse levantar, pero al persistir el cuadro fue internado de inmediato en un hospital, presentándose poco después una hemiparesia y encontrándose sangre en el líquido cefalorraquídeo al hacerse una punción, este enfermo murió seis horas más tarde.

Al hacerse el estudio post-mortem, se encontró que una masiva hemorragia cerebral había destruido los núcleos basales y la cápsula interna en el lado derecho. Como hecho importante se reportó que siendo un sujeto de 39 años presentaba en sus arterias cerebrales un ateroma considerable para un hombre de su edad.

Pocos días después en junio 23 de 1962, McClure⁶ reporta un nuevo caso de defunción en un individuo que estaba en tratamiento con 40 mg. de tranilcipromina; en el día 18 de tratamiento se inicia una cefalea moderada y un ascenso ligero de su T. A. a 140/100 (normalmente 120/80), rápidamente cae en un estado de inconsciencia y muere cuatro y media horas después. El estudio post-mortem demostró que se había tratado de una hemorragia subaracnoidea debida a la ruptura de un aneurisma de la arteria comunicante posterior izquierda.

En enero de 1963, Blackwell⁷ llama la atención en el sentido de la relativa frecuencia con que pueden presentarse en algunos grupos en tratamiento con la asociación de Parnate y Stelazine estas crisis hipertensivas, haciendo una llamada de atención en el sentido de que esta asociación de medicamentos que en general se usa ampliamente en pacientes geriátricos, puede ser peligroso si se toma en consideración que es precisamente en este tipo de enfermos en los cuales se pueden presentar reacciones severas dada la frecuencia con que presentan arterioesclerosis cerebral, circunstancia que haría sumamente peligrosa una crisis hipertensiva.

En agosto del año 1963 Blackwell⁸ nuevamente insiste reportando nuevos casos de sangrado intracerebral en enfermos en tratamiento con Parnate. Considera que la poca importancia que se ha dado a la cefalea en otras estadísticas es posiblemente debida a que este síntoma es frecuente en este tipo de pacientes debido precisamente a su estado de ansiedad.

Hace hincapié en que el hecho de que esta complicación se presenta con cualquier dosis del producto y después de un tiempo muy variable

de medicación con el fármaco, sugiere en forma muy aparente que seguramente es desencadenada por un factor exógeno especialmente si se toma en consideración que muchos enfermos continuaron tomando su medicina sin que se presentara una recurrencia del cuadro.

Reconoce la importancia de la asociación de las amfetaminas al Parnate y por primera vez reporta el hecho de que estas crisis hipertensivas se presentan especialmente en las personas que han comido queso ese mismo día. Un informe aislado de un farmacéutico quien le indicó que su esposa que estaba tomando Parstelin (asociación de Parnate con Stelazina) había presentado una crisis hipertensiva de las ya señaladas poco después de haber comido queso, le sugirió hacer una investigación en este sentido en las personas que habían reportado este tipo de complicación. Sorprendentemente se encontró con que en 10 de estos casos, 8 habían comido queso dos horas antes del principio de la cefalea.

Un mes más tarde Beresford Davies⁹ reporta que en un estudio practicado por él con nialamida (Niamid) en 1958 y 1959, entre 212 pacientes estudiados, en cinco casos se presentaron las cefaleas habiéndose notado la coincidencia en cuatro casos con la ingestión de alcohol y en dos con la de queso. Manifiesta que especialmente uno de sus pacientes notó la frecuencia con que se presentaba la molestia si había comido este alimento.

Reconoce que en ese tiempo no le dió mayor importancia al hecho consignado, pero que posteriormente había encontrado esta asociación queso-cefalea en 14 casos más de enfermos que se encontraban en tratamiento con IMAO, distribuidos en la siguiente forma: nialamida 4, fenelzina (Nardil) 5, iproniazida 3 y tranilcipromina 2. En otros enfermos encontró que la ingestión de alcohol también desencadenaba la cefalea por lo que sistemáticamente recomendaba a sus pacientes en tratamiento con este tipo de medicamentos, que cuidaran de evitar queso y alcohol en su dieta.

Asatoor, Levi y Milne¹⁰ consideran que la tranilcipromina potencia la acción de varias aminas simpaticomiméticas, posiblemente al reducir la velocidad de su degradación por la monoamina oxidasa, y que la explicación posible de la toxicidad del queso en estos pacientes tratados con IMAO sería su alto contenido de aminas de este tipo, derivadas de los aminoácidos de la caseína por las bacterias, que en condiciones normales son rápidamente inactivadas por la monoamina oxidasa. De los resultados de sus estudios concluyen que posiblemente sea la tiramina el agente tóxico en el caso y señalan que en el hombre la inyección intravenosa o

subcutánea de 20 a 80 mg. de tiramina determina un considerable aumento de la presión sistólica.

Tutchinson y Kinlaw⁴³ consideran que en el caso particular de la tranilcipromina es preciso recordar que estando estructuralmente relacionada con las amfetaminas es lógico esperar una reacción de tipo amfetamínico con aumento de la actividad simpática y liberación de norepinefrina.

Quinton y Halliwell¹¹, por otra parte señalan que la acción de las amfetaminas es marcadamente acentuada por los medicamentos del tipo imipramina y prolongada por los IMAO.

Durante los últimos meses de 1963 Womack¹² y Lantin¹³ y Ehtishamuddin³², reportan tres nuevos casos fatales en condiciones similares a las ya anteriormente reportadas. Burke¹⁴ vuelve a insistir en que la tranilcipromina no debe administrarse en forma conjunta con amfetaminas, y que inclusive si este tipo de medicación se administró, se deben dejar transcurrir por lo menos una o dos semanas antes de usar el Parnate. Considera finalmente que los efectos de estas drogas son posiblemente debidos a un bloqueo simpático de tipo periférico.

En algunos casos encontró que junto con el Parnate se estaba administrando imipramina. Sugiere que definitivamente en todos los casos en que se utilice este producto se haga en forma aislada sin ningún otro medicamento.

En octubre 25 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics¹⁵ hace una advertencia general indicando que hasta esa fecha se han ya reportado seis casos de defunción, e insiste en el peligro serio que existe al usar amfetaminas y otras drogas junto con los IMAO.

Blackwell¹⁶ reporta nuevas crisis hipertensivas debidas a la fenelzina de acuerdo con los informes de Dally y Taylor, pero siendo más frecuentes con la tranilcipromina. En su estudio de 12 pacientes en los cuales se presentó esta complicación reporta que no existe un plazo fijo entre el momento en que se tomó el medicamento y la crisis hipertensiva aunque la mayor parte de los pacientes recibió su última dosis a medio día y se puso malo por la tarde. Ninguno de los enfermos estaba tomando una dosis alta y llama especialmente la atención la gran variación existente en el tiempo que llevaba tomando el producto, habiendo éste fluctuado entre tres días y 16 meses. En 3 casos se siguió la administración del fármaco sin ningún incidente posterior. Todas estas características de las crisis disminuyen la posibilidad de un factor tóxico habitual o de idiosin-

cracia y en cambio sugieren la posibilidad de un factor exógeno precipitante. Ocho de los enfermos habían ingerido queso de media a dos horas antes del ataque.

El cuadro clínico de la crisis hipertensiva siguió en general el siguiente esquema: El paciente generalmente se encontraba en reposo, súbitamente presentaba taquicardia, latido en los vasos del cuello, sudoración profusa y en seguida cefalea intensa, de localización occipital y temporal en su inicio y más tarde generalizada. Al tomar la T. A. se encontraba severa hipertensión en la máxima y un poco menos intensa en la mínima. El paciente, pálido o a veces congestionado, presa de gran ansiedad, presentaba en ocasiones vómitos. Aproximadamente una hora después el cuadro desaparecía espontáneamente.

La notoria similitud entre este cuadro y el feocromocitoma fue señalada por Dally en 1962 quien sugirió una acción farmacológica correspondiente, con liberación a nivel de los tejidos de la amina presora almacenada o sistémicamente a partir de la glándula suprarrenal¹⁷. El aumento en los niveles tisulares de adrenalina y noradrenalina después de la administración de IMAO apoya este punto de vista. Burn y Rand¹⁸ han sugerido que la amfetamina actúa provocando la liberación de la noradrenalina almacenada en los tejidos lo cual también estara de acuerdo con las observaciones señaladas. El papel del queso como factor precipitante es un poco más difícil de explicar, pero debe recordarse que es un alimento rico en aminas especialmente la tiramina y la histamina. Por otra parte el intervalo de media a dos horas entre la ingestión de alimento y el principio del cuadro, corresponde al tiempo de absorción gastrointestinal de las proteínas alimenticias. Los péptidos o aminas responsables pueden ser sustancias presoras de por sí (normalmente destruidas por la monoaminoxidasa) o bien en forma indirecta provocar la liberación de las catecolaminas almacenadas, hecho análogo al uso de la histamina para liberar éstas de la cápsula suprarrenal en el feocromocitoma.

Bethune, Burrell y Culpan en diciembre de 1963¹⁹ reportan nuevas crisis hipertensivas en enfermos en tratamiento con Nardil y Marplan y Hollister y Prusmack²⁰ señalan el hecho de que la combinación de IMAO con imipramina han producido en animales síndromes neurológicos fatales.

En nuestra experiencia en 30 enfermos tratados con Parnate²¹ solamente reportamos cefalea en un caso y de ninguna manera de tipo paroxística descrito por los anglosajones. Posteriormente a la presentación del

trabajo, en uno de nuestros pacientes, europeo por cierto, se presentó una de estas crisis que se resolvió favorablemente, no hubo coincidencia de ingestión de queso por sí de bebidas alcohólicas, el cuadro fue similar al descrito por Blackwell.

Si comparamos estos resultados con las estadísticas inglesas como la de Richmond y Roberts²² quienes reportan 24% de cefaleas en un grupo de enfermos estudiados, algunas de ellas muy severas y la de Burke y Lee²³ que encuentran un 18%, debemos de considerar que si como se sospecha son factores exógenos los desencadenantes de este tipo de trastornos, éstos indudablemente deben ser menos frecuentes en nuestro medio.

Achaintre y colaboradores en su obra sobre terapéutica psiquiátrica recientemente publicada en Francia²⁴ manifiestan qué crisis hipertensivas pueden también presentarse con imipramina.

Como puede fácilmente apreciarse al revisar la bibliografía del presente artículo, la mayor parte de los casos reportados son procedentes de Inglaterra y por tal motivo en Londres el *Committee on Safety of Drugs* se abocó al estudio del problema y después de valorar el pro y el contra del caso, en febrero de 1964 presentó la siguiente comunicación:

“Reportes sobre reacciones adversas consecutivas al uso de los IMAO han sido examinados por el Committee en Safety of Drugs. Algunos de estos productos son ampliamente usados en el tratamiento de pacientes con cuadros depresivos y la frecuencia de efectos colaterales serios parece ser pequeña. En la actualidad nosotros no consideramos que el uso de estas drogas deba ser discontinuado pero creemos que todos los médicos deben tener la siguiente información:

Los inhibidores de la monoamino oxidasa en uso al presente en este país en el tratamiento de los cuadros depresivos y algunos otros padecimientos incluyen:

Nombre técnico	Nombre comercial
Isocarboxazida	Marplan
Mebanazina	Actomol
Pheniprazina	Cavodil
Phenoxipropazina	Drazine
Pargylina+	Eutonyl
Iproniazida	Marsilid
Phenelzina	Nardil
Nialamida	Niamid
Tranlycypromina+	Parnate
Tranlycypromina+ y Trifluoperazina.....	Parstelin
Pivhydrazina	Tersavid

La mayor parte de estos medicamentos son derivados hidrazínicos, siendo las dos excepciones las marcadas con+.

Reacciones adversas reportadas

Daño hepático consecutivo al uso de estos medicamentos especialmente los que contienen el grupo hidrazina. Este daño hepático es poco frecuente pero puede llegar a ser fatal. Cambios en la presión sanguínea han sido reportados. Episodios de hipertensión, algunas veces con cefalea severa y más raramente con complicaciones como hemorragias subaracnoideas pueden presentarse. Estos episodios están en algunas ocasiones relacionados con la administración simultánea de medicamentos del tipo amfetamina y en algunas ocasiones con la ingestión de alimentos que contengan aminas (por ejemplo el queso) la acción de analgésicos poderosos tales como la morfina y la pethidina pueden ser potencializados. Episodios de hipotensión, ataxia, parestesia y parálisis oculares igualmente han sido reportados.

Precauciones en su uso

Si los pacientes a los cuales se les administran estas drogas se encuentran en observación regular y frecuente, el medicamento puede ser discontinuado rápidamente en caso de presentarse cualquier reacción adversa.

Respuesta terapéutica

Cuando se presenta en los pacientes, es usualmente aparente dentro de tres o cuatro semanas. No existe ninguna utilidad en continuar administrando el medicamento después de este tiempo a menos que exista una respuesta favorable. Si el tratamiento es discontinuado, otro antidepresivo puede ser usado únicamente después de un período de observación que normalmente debe ser de una a dos semanas, pero es esencial tomar nota de las advertencias específicas incluídas en la literatura del producto."

Por lo anterior podemos apreciar que después de este estudio practicado en la comunidad británica que fue donde principalmente se reportaron los casos desfavorables el Comité encargado del estudio de estos productos, consideró que a pesar de los peligros que entrañaba el uso de los mismos, no había argumentación suficiente para discontinuarlos dentro del mercado local.

En Estados Unidos la tranilcipromina (Parnate) es seguramente el

medicamento de este tipo que mayores reacciones desfavorables ha desencadenado, quizás por ser también de los más efectivos en sus propiedades antidepresivas, ha sido retirado de la venta al público por el mismo laboratorio que lo produce, a solicitud de la Food & Drug Administration, en forma temporal y mientras se estudia el caso a fin de emitir un veredicto definitivo. En términos generales la reacción de la profesión médica especializada ha sido en el sentido de protesta ante tal medida y muy recientemente el Dr. Nathan Kline al intervenir en la Sesión Conjunta de la Asociación Psiquiátrica Americana y la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, que tuvo verificativo en esta ciudad el pasado mes de mayo, manifestó que en su opinión la reacción gubernamental había sido desproporcionada y que ameritaba un estudio cuidadoso.

En nuestro país el producto también se ha descontinuado 'transitoriamente' mientras se aclaran las causas definitivas del problema.

En lo personal y dentro de un grupo muy numeroso de pacientes deprimidos tratados con este tipo de medicamentos, sólo he encontrado tres casos en los cuales se presentaron las crisis hipertensivas descritas en las hojas anteriores. Estas reacciones aparecieron con diversos medicamentos, uno con Parnate, otro con Marplan y otro más con Nardil. En todos los casos las manifestaciones clínicas fueron exactamente las descritas por los investigadores anglosajones, afortunadamente en los tres casos la recuperación fue completa después de que pasó el brote hipertensivo. En dos de los casos se pidió la colaboración de cardiólogos, quienes consideraron la posibilidad de que se tratara de cuadros de feocromocitoma, siendo preciso aclarar que cuando se presentaron estos casos aún no teníamos una idea clara de que este problema pudiera ser debido al medicamento administrado. En el tercer caso que se presentó, cuando ya se estaba elaborando el presente artículo no se tuvo la menor duda en relación con el diagnóstico. No hubo ingestión concomitante de queso en ninguno de nuestros pacientes pero sí en dos de ellos de bebidas alcohólicas en forma moderada. Las dosis usadas fueron muy pequeñas y en todos los casos el período que llevaban en tratamiento con la medicación antidepresiva era bastante largo.

En la actualidad y de acuerdo con un informe proporcionado por los laboratorios Smith Kline & French el número de casos fatales reportados para el Parnate, es de 15* (9 en Inglaterra y 6 en Estados Unidos) aunque en muchos casos de éstos no ha podido establecerse con certeza

* De acuerdo con una comunicación reciente, es 21 el número total de muertes.

la ecuación $\text{Producto} = \text{Defunción}$, ya que se trataba de pacientes crónicos sumamente deteriorados, y que habían sido sometidos previamente a una extensa gama de medicamentos.

No obstante que en principio el número de casos nos parece impresionante, para valorarlo debidamente debemos de tomar en consideración que hasta noviembre de 1963 habían sido tratados con tranilcipromina (sola o acompañada de otros agentes) más de 3 y medio millones de personas.

Como ha quedado anotado anteriormente en muchos países (Inglaterra y Canadá entre ellos) las autoridades respectivas después de estudiar el problema han dictaminado que el producto debía de continuar en el mercado.

Igualmente es preciso tomar en consideración que este peligro no es privativo de la tranilcipromina, sino que como ha quedado expuesto se puede presentar en casi todos los inhibidores de la MAO y recientemente Guyotat y Lambert²⁵ han reportado que la imipramina (Tofranil) anti-depresivo del grupo de los derivados inidodibenzílicos y no de los de los IMAO, también puede producir como complicaciones "crisis hipertensivas fugaces y paradójicas".

Otro riesgo que es preciso conocer es el de la administración simultánea de antidepresivos de los dos grupos diferentes, al respecto Sin²⁶, Davies²⁷ y Harrer²⁸ entre otros, reportaron en 1960 y 1961 serias reacciones con la combinación de imipramina e IMAO.

Luby²⁹, y Babiak³⁰ igualmente encontraron gran toxicidad en la combinación de dosis fuertes de imipramina y de IMAO en intentos suicidas.

Brachfeld³¹ reporta un caso en el cual una seria reacción casi fatal se presentó en una enferma que estaba en tratamiento con tranilcipromina y habiéndola descontinuado tres días antes tomó una sola pastilla de imipramina.

En la actualidad este peligro parece ser indiscutible a pesar de algunos reportes como el de Sargat³³ en sentido contrario.

Discusión

Por lo anterior tenemos que aceptar las siguientes consideraciones:

- 1o. El uso actualmente tan difundido de los IMAO puede en determinadas ocasiones desencadenar serias reacciones secundarias.
- 2o. Independientemente de las alteraciones de la celdilla hepática ya desde hace años conocidas, últimamente se han presentado severas crisis hipertensivas que en ocasiones han resultado fatales.

- 3o. Estas crisis hipertensivas se han presentado prácticamente con todos los IMAO y posiblemente también con la imipramina, si bien han sido más frecuentes con la tranilcipromina.
- 4o. Parece ser evidente que existe un factor exógeno desencadenante de estos cuadros quizás relacionado con la dieta, en un gran número de casos se ha reportado ingestión concomitante de queso y en otros de bebidas alcohólicas.
- 5o. La asociación de los IMAO con las amfetaminas y con la imipramina, se considera definitivamente desaconsejable, por el peligro de poder originar igualmente serias crisis hipertensivas.
- 6o. Las reacciones reportadas no están en relación con las dosis usadas ni con el tiempo de administración del producto.
- 7o. En muchos casos los enfermos continuaron tomando el producto sin volver a presentar crisis hipertensivas.
- 8o. En opinión de autoridades gubernamentales de varios países asesoradas por expertos, estas reacciones no han obligado a la eliminación de estos valiosos medicamentos del armamento terapéutico.

El autor del presente artículo comparte ampliamente este punto de vista, considerando que mucho más frecuentes han sido los reportes fatales por el uso de la penicilina y sin embargo, en ninguna parte del mundo este producto se ha retirado del mercado. Indudablemente el impacto psicológico mundial determinado por la catástrofe de la talidomida ha influido en la opinión de las personas que han ordenado se eliminen ciertos productos de otros países.

- 9o. Es absolutamente indispensable tomar las siguientes precauciones en la administración de estos medicamentos.
 - a. Pacientes de edad avanzada y posiblemente con alteraciones esclerosas de sus vasos cerebrales serán preferentemente tratados antidepresivos no IMAO (Tofranil, Avantil, etc.).
 - b. En todos los casos en tratamiento se deberá aconsejar la eliminación del queso y de las bebidas alcohólicas de su dieta.
 - c. Nunca se usarán simultáneamente con IMAO, amfetaminas o antidepresivos de otro tipo.
 - d. La vigilancia de cada caso debe ser frecuente y cuidadosa.

10. Se considera que con las anteriores precauciones los peligros se reducen considerablemente y el cuerpo médico puede seguir utilizando médicamente tan valiosos en el uso de los cuadros depresivos.

REFERENCIAS

1. Clark, J. A. *Lancet*, I, 618, (1961).
2. Aldrige, M., Oakley, N. *Lancet* II, 932, (1961).
3. Bass, B. H. *Lancet*, II, 1099, (1961).
4. Zeck, P. *Med. J. Aust.* 15, 607, (1961).
5. Mason, A. *Lancet* I, 1073, (1962).
6. McClure J. L. *Lancet* I, 1351, (1962).
7. Blackwell, B. *Lancet* I, 167-8, (1963).
8. Blackwell, B. *Lancet* II, 414, (1963).
9. Beresford Davies E. *Lancet* II, 691, (1963).
10. Asatoor A. M., Levi A. J. and Milne M. D. *Lancet* II, 733-34, (1963).
11. Quinton R. M. and Halliwell G. *Nature* Vol. 200, 178-9, (1963).
12. Womack, A. M. *Brit. Med. J.* II, 366, (1963).
13. Lantin H. *Brit. Med. J.* II, 998, (1963).
14. Burke, C. W. *Brit. Med. J.* II, 998-9, (1963).
15. *Med. Letter* 5 (22) 88, oct., 25, (1963).
16. Blackwell, B. *Lancet* II 849-51, (1963).
17. Dally, P. J. *Lancet*, I, 1235, (1962).
18. Burn, J. H., and Rand, M. J. *Advances in Pharmacology*. Vol. I, P. 6, New York and London.
19. Bethune, H. C. Burrell, R. H. and Culpan, R. H. *Lancet* II 1233-4, (1963).
20. Hollister, L. E. and Prusmarck, J. J. *Clin Med.* 70 (10): 1805, oct., (1963).
21. Calderón, G. *Rev. Fac. Med. Mex.* Vol. VI Año 6 Núm. 2, 79., (1964).
22. Richmond, P. W. and Roberts A. H. *Brit. Med. J.* II 999, (1963).
23. Burke, C. W. and Lees, F. *Lancet* I, 13, (1963).
24. Achaintre, A. y colaboradores. *Actualités de Therapeutique Psychiatrique*. Masson et Cie, Editours, (1963).
25. Guyotat, J. et Lambert, P. A. L., *Imipramine. Actualités de Thérapeutique Psychiatrique*. Masson et Cie., (1963).
26. Sing, H. *Amer. J. Psychiat.* 117: 360, (1960).
27. Davies, G. *Brit. Med. J.* 2: 1019, (1960).
28. Harrer, G. *Wien. Med. Wschr.* 111: 551, (1961).
29. Luby, E. D. and Domino, E. F. *J. A. M. A.* 117: 138, (1961).
30. Babiak, W. *Canad. Med. Ass. J.* 85: 377, (1961).
31. Branchfeld, J., Wirtshafter, A., and Wolfe S. *J. A. M. A.* 186: 1172, (1963).
32. Ehtishamuddin, M. *Lancet* II, 1015, (1963).
33. Sargent, W. *Lancet* II, 1063, (1963).
34. Hutchinson, J. C. and Kinlaw, B. *Curr. Ther. Res* 6 (2): 127-9, (1964).