

La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepresiva

F. LÓPEZ-MUÑOZ, H. J. ASSION¹, C. ÁLAMO, P. GARCÍA-GARCÍA, P. FANGMANN¹

Unidad de Neuropsicofarmacología. Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid.

¹Centro de Psiquiatría de Westfalia. Universidad de Ruhr. Bochum, Alemania

RESUMEN

Los primeros fármacos antidepresivos, imipramina e iproniazida, fueron introducidos en clínica en 1957. El origen de la iproniazida, un isopropil derivado de la isoniazida, se encuentra en los agentes antituberculosos que se venían utilizando desde principios de la década de 1950.

Los primeros datos sobre los efectos de la iproniazida en pacientes depresivos no tuberculosos fueron comunicados por Kline y cols. en 1957, quienes valoraron su eficacia en pacientes con depresión psicótica crónica, abriendo las puertas al primer grupo de fármacos específicamente antidepresivos (los inhibidores de la monoamino-oxidasa, IMAO). Simultáneamente, tuvo lugar otro gran avance histórico en el manejo de la depresión: el descubrimiento de los antidepresivos tricíclicos, cuyo primer exponente y prototipo fue la imipramina. La historia de estos antidepresivos comenzó en los primeros años de la década de 1950, gracias al desarrollo de sustancias iminodibenzólicas estudiadas en ese momento como posibles agentes antihistamínicos, y a la perspicacia del psiquiatra suizo Kuhn, quien ensayó un hipotético agente antipsicótico de la compañía farmacéutica suiza J.R. Geigy (G-22355), en 300 pacientes esquizofrénicos.

Aunque su eficacia antipsicótica fue inferior a la de la clorpromazina, su actividad antidepresiva fue superior a la de cualquier sustancia conocida hasta la fecha. El nuevo fármaco, denominado imipramina, se comercializó en la primavera de 1958, y sigue siendo un agente de referencia, sobre todo en investigación clínica. Sin embargo, la vida comercial de la iproniazida fue corta, pues se retiró del mercado americano en 1961 por problemas de seguridad (ictericia y nefrotoxicidad).

En cualquier caso, la importancia en la historia de la psiquiatría de estos dos agentes ha sido capital, pues abrió las puertas a un evidente fenómeno de

ABSTRACT

In 1957, the first antidepressant drugs introduced into clinic were imipramine and iproniazid. Iproniazid's origin, an isopropyl derivative of isoniazid, was included in anti-tuberculosis agents that were used from beginning of the 1950 decade. The first data about iproniazid effects in depressive patients without tuberculosis were presented by Kline's team in 1957, which assessed the efficacy in patients with chronic psychotic-depression, opening the door to the first group of specifically antidepressant drug (monoamine oxidase inhibitors, MAOI). At the same time, there was another historic advance in the management of depression: the discovery of tricyclic antidepressants, which imipramine was its first agent and prototype. Imipramine's history began in the first years of the decade of 1950, thanks to development of iminodibenzolic substances, studied like possible anti-histaminergic agents in that moment, and the perceptiveness of the Swiss psychiatrist Kuhn, who tested a hypothetic antipsychotic agent of Swiss Pharmaceutical Company J.R. Geigy (G-22355) in 300 schizophrenic patients. Despite its antipsychotic efficacy was lower than chlorpromazine, its antidepressant's activity was higher than any other substance known at this moment. New drug, called imipramine, was launched in the spring of 1958, and it continues being an agent of reference, especially in clinical research. Nevertheless, the commercial life of iproniazide was short, because it was withdrawn from the American market in 1961 due to safety problems (jaundice and nephrotoxicity). In any case, these two agents have a great significance in psychiatric history, like that opening the door at the phenomenon of destigmatization of psychiatric assistance and the incorporation to primary care to treatment of mental health problems.

Recepción: 05-07-2007
Aceptación: 07-02-2008

Correspondencia: Francisco López-Muñoz. Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. C/ Juan Ignacio Luca de Tena, 8. 28027 Madrid. e-mail: frlopez@juste.net

desestigmatización de la asistencia psiquiátrica y a la incorporación de la Atención Primaria al tratamiento de los problemas de salud mental.

PALABRAS CLAVE: Imipramina. Iproniazida. Antidepresivos. Historia de la psiquiatría.

KEY WORDS: Imipramine. Iproniazid. Antidepressants. History of psychiatry.

INTRODUCCIÓN

El año 1957 debe considerarse como una fecha clave para la moderna psiquiatría, pues durante su transcurso se introdujeron en clínica los dos primeros fármacos específicamente antidepresivos de la historia, pertenecientes a dos familias farmacológicas y a dos ámbitos geográficos de investigación completamente diferentes: la iproniazida, un agente inhibidor de la mono-amino-oxidasa (IMAO) y resultado de un proceso de investigación desarrollado en Estados Unidos, y la imipramina, representante prototípico de la familia de los antidepresivos tricíclicos (ADT), desarrollado y estudiado en Europa. Con anterioridad a la introducción clínica de estos agentes antidepresivos, las herramientas terapéuticas empleadas en el manejo de los trastornos afectivos eran tremendamente escasas (1). Así, a principios del siglo XX se venían empleando el hidrato de cloral, los barbitúricos, las amfetaminas e, incluso, los derivados opiáceos en pacientes melancólicos agitados. Durante la primera mitad de este siglo, y excluyendo a los tratamientos biológicos (los comas insulínicos, las terapias de choque, tanto químicas como eléctricas, o las famosas “curas de sueño”), cuyo uso fue muy amplio, sólo existían a disposición de los facultativos algunos preparados químicos inespecíficos, como el dinitrito succínico, el nitrito malónico o el ácido láctico, cuyos resultados antidepresivos eran más bien insatisfactorios (2).

Durante la década de 1950 tuvo lugar, en el ámbito de la psicofarmacología y de la psiquiatría, una auténtica “revolución”, con la introducción en clínica de los principales grupos de psicofármacos, empleados aún hoy en día. Baste destacar, en este sentido, además del descubrimiento de la imipramina y del uso psiquiátrico de la iproniazida en 1957, el descubrimiento de la acción antimaniaca del litio en 1949, la introducción clínica de la clorpromazina en 1952 y del meprobamato en 1954, y la introducción, por último, del clordiazepóxido en 1960. Así pues, esta puede considerarse como la auténtica “década de oro” de la psicofarmacología (3). Una característica típica de los procesos de investigación que tuvieron lugar durante estas primeras etapas de la psicofarmacología, y que también intervino en el desarrollo de los dos antidepre-

sivos a los que se dedica este trabajo, fue la “serendipia”. Sin embargo, a pesar del importante papel jugado por el azar en el descubrimiento de la mayor parte de los fármacos psicotrópicos (4,5), los resultados finales de estos procesos de investigación no hubiesen sido los mismos sin los relevantes componentes de sagacidad y acertada observación clínica (6) de una serie de investigadores como Ronald Kuhn o Nathan Kline, cuya memoria rememoraremos en el presente trabajo.

Cuando hablamos de “revolución” en la introducción de los psicofármacos durante la década de 1950, queremos justificar la introducción de herramientas terapéuticas realmente eficaces en el manejo de los distintos trastornos psiquiátricos. Y este es el caso de la iproniazida y, sobre todo, de la imipramina, que no sólo inauguraron una nueva era en el tratamiento de la depresión, sino que relegaron a la terapia electroconvulsiva de Ugo Cerletti, único tratamiento antidepresivo con significativas tasas de eficacia, a unas indicaciones muy puntuales (1). Sin embargo, su introducción clínica tuvo muchos detractores, pues las corrientes psicoanalíticas, doctrinalmente imperantes en la psiquiatría de la época, consideraban la depresión como una manifestación sintomatológica de ciertos conflictos internos de la personalidad. Según estos planteamientos, incluso se estimaba el carácter positivo de estos cuadros como forma de externalizar toda una serie de conflictos internos inconscientes y traumáticos, que debían ser elaborados por los pacientes. En este marco, el abordaje farmacológico de los síntomas depresivos (al igual que sucedió algunos años después con los trastornos de ansiedad) era contemplado por gran parte de la comunidad psiquiátrica como un auténtico error, pues se impediría al paciente conocer las “verdaderas” raíces de su conflicto interno. Sin embargo, desde la perspectiva que ofrecen los años, toda una generación de psiquiatras coincide en destacar las enormes aportaciones terapéuticas que supusieron la introducción clínica de la imipramina y la iproniazida (7).

A pesar de su introducción clínica simultánea, la historia evolutiva posterior de estos dos antidepresivos es muy diferente. De hecho, en los años siguientes al inicio de su empleo clínico, los ADT ganaron, sin lugar a dudas, la batalla terapéutica en

el campo de los trastornos del humor, debido, fundamentalmente, a su mejor perfil de tolerabilidad que los IMAO. Incluso hasta la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), al comienzo de la década de 1990, los ADT eran considerados el “estándar de oro” en el manejo clínico de la depresión, y, en la actualidad, a pesar las grandes aportaciones que supuso la introducción de nuevos antidepresivos, los ADT continúan siendo una herramienta útil y contrastada en el tratamiento de la depresión.

LA APORTACIÓN NORTEAMERICANA: EL DESARROLLO DE LA IPRONIAZIDA

EL DESCUBRIMIENTO DE LOS COMPUESTOS HIDRAZÍDICOS Y DE SUS PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: AGENTES ANTITUBERCULOSOS E INHIBIDORES DE LA MONO-AMINO-OXIDASA

Las hidrazinas tuvieron su origen en los trabajos de investigación desarrollados por Emil Fischer durante la década de 1870. Este padre de la química orgánica descubrió de forma accidental la fenilhidrazina, en 1874, mientras trabajaba en el laboratorio de Adolf von Baeyer, en Estrasburgo (8). Esta sustancia sería fundamental para sus posteriores trabajos sobre la química de los azúcares, lo que le valió el Premio Nobel de Química en 1902. A partir del hidrato de hidrazina, un potente agente reductor, Hans Meyer y Josef Malley, de la Universidad Carolina (Praga), sintetizaron, en 1912, en el marco de su tesis doctoral, la isonicotinilhidrazina (9). Sin embargo, olvidada durante casi 40 años, no sería hasta principios de la década de 1950 cuando se resintetizó y se descubrió, de forma casual, que este compuesto estaba dotado, a nivel experimental, de una potente acción antituberculosa (10). En este descubrimiento influyó de forma decisiva el excedente de hidrazina descubierto tras finalizar la II Guerra Mundial y que empleaba el Ejército alemán como combustible para el lanzamiento de sus cohetes de guerra V2 (Fig. 1), lo que permitió su amplia distribución a la industria química y farmacéutica a un bajo coste (11).

El hallazgo de la actividad antituberculosa de este derivado hidrazínico, que tuvo lugar en 1951, se debe a la labor investigadora realizada, de forma independiente, por dos grupos de científicos, liderados por Herbert Hyman Fox, de Hoffmann-La Roche Laboratories (Nutley, New Jersey) y Harry L. Yale, del Squibb Institute for Medical Research (Princeton, New Jersey), respectivamente (12). En el marco de un programa de investigación de fármacos antiinfecciosos implementado durante la década de 1940 en Squibb Institute y dirigido por Frederick Wiseloge se sintetizaron cientos de compuestos que

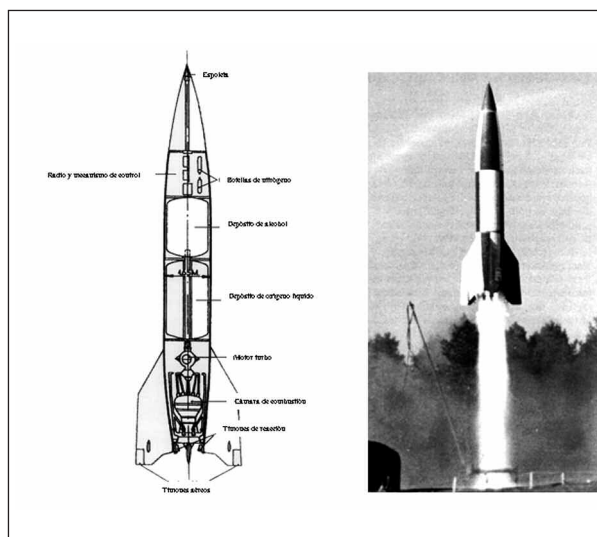


Fig. 1. Los cohetes V2, comercializados en 1942, fueron los primeros misiles balísticos de la historia y utilizaban hidrazinas como parte del combustible en su lanzamiento. El ejército nazi los usó como arma bélica durante la II Guerra Mundial, entre septiembre de 1944 y marzo de 1945, y al finalizar la misma, gran parte del excedente de estos compuestos químicos localizado por los aliados se derivó hacia los laboratorios de investigación, lo que permitió el redescubrimiento de la isoniazida, precursor del primer IMAO.

fueron estudiados en ratones infectados previamente con *Mycobacterium tuberculosis*. En 1951, uno de los químicos del grupo, Harry Yale, sintetizó, a partir de un intermedio hidrazínico (la isonicotinilhidrazina), la isonicotinilaldehído-tiosemicarbazona, pues ya se había constatado en la Universidad de Indiana la eficacia tuberculostática de las tiosemicarbazonas. Sin embargo, la sorpresa fue enorme cuando se comprobó que el intermedio sintético utilizado era mucho más activo en el modelo animal que el producto final. De forma casi simultánea, dos semanas después de la publicación del primer informe de Squibb (el 10 de enero de 1952), el equipo de Fox, de Hoffmann-La Roche, también anunció las propiedades antituberculosas de la isonicotinilhidrazina (13). Su línea de investigación partía del conocimiento de la actividad tuberculostática de la nicotinamida, una vitamina del grupo B, por lo que se pensó en combinar un derivado piridínico de este grupo con una tiosemicarbazona. Igual que sucedió con Yale, el grupo de Fox encontró que el intermedio de síntesis utilizado, la isonicotinilhidrazina, presentaba una mayor potencia antituberculosa que el producto final, la isonicotinilaldehído-tiosemicarbazona (12). Inmediatamente, este compuesto fue estudiado clínicamente en diferentes hospitales del estado de Nueva York, donde se demostró su eficacia antituberculosa, siendo conocido, a partir de este momento, como isoniazida. Posteriormente, esta línea de investigación fue continuada por el propio Herbert H. Fox y John T. Gibas, en los laboratorios Hoffmann-La Roche, quienes, entre distin-

tos derivados de la isoniazida, sintetizaron un isopropil derivado, denominado iproniazida (1-isonicotinil-2-isopropil-hidrazina), cuya actividad tuberculostática era similar a la de la isoniazida en los animales de laboratorio, pero superior en humanos (14).

En 1952, el equipo de Ernst Albert Zeller, de la Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois) observó, por primera vez, que la iproniazida (y no la isoniazida) era capaz de inhibir la MAO (15), y 4 años después, el equipo de Charles Scott, de Warner-Lambert Research Laboratories (Morris Plains, New Jersey), confirmó que la administración de esta sustancia al animal de laboratorio, previamente a la administración de reserpina, ocasionaba un marcado efecto estimulante (16), observación de gran trascendencia en la posterior caracterización de estos fármacos hidrazídicos como antidepresivos.

EL DESCUBRIMIENTO DE LOS EFECTOS ANTIDEPRESIVOS DE LA IPRONIAZIDA: UN EJEMPLO DE SERENDIPIA

Así pues, el origen de los primeros fármacos específicamente antidepresivos, los inhibidores de la MAO (IMAO), hay que buscarlo en los agentes hidrazídicos antituberculosos que se venían utilizando desde principios de la década de 1950 (1,17). Estos agentes gozaron de una enorme popularidad en el manejo de los pacientes tuberculosos, dada su marcada eficacia, como muestran los datos de mortalidad debidos a esta enfermedad en Estados Unidos, que pasó de 188 muertes por 100.000 habitantes en 1904 a 4 en 1952, un año después de la introducción en este campo de la isonicotinil-hidrazina o isoniazida.

Precisamente en 1952, comenzó a estudiarse, en el Sea View Hospital de Staten Island (Nueva York) (Fig. 2), los efectos clínicos de la iproniazida, por parte de Irving J. Selikoff y Edward Robitzek, quienes observaron que este fármaco poseía, frente a la isoniazida, una mayor potencia estimuladora del Sistema Nervioso Central, efecto interpretado inicialmente como un secundarismo del preparado (18). Los cambios psicológicos observados en los pacientes tuberculosos tratados con la iproniazida fueron especialmente llamativos (1,11,19); estos pacientes mostraban una mayor vitalidad, con ganas incluso de abandonar el hospital, y un incremento paulatino de su actividad social. Una fotografía de la Associated Press, de 1953, inmortalizó los efectos de la iproniazida. En ella aparecen varias residentes del Sea View Hospital en actitud festiva, incluso bailando. El pie de foto rezaba: “Hace unos meses, aquí solo se oía el sonido de las víctimas de la tuberculosis, escupiendo su vida con la tos”. Otros autores informaban literalmente de que los pacientes, “a pesar de tener agujeros en sus pulmones, bailaban en los pasillos” (11). También se observó un efecto psicoestimulante parecido en pacientes con otras enfermedades crónicas, como artritis reumatoide o cáncer, tratados con iproniazida (20).

Sin embargo, los resultados de las primeras pruebas clínicas con iproniazida evidenciaron un perfil de seguridad, en el manejo de la tuberculosis, inferior al de la isoniazida, por lo que prácticamente fue abandonada, salvo casos puntuales, como el de David M. Bosworth, Director del Departamento de Ortopedia del St. Luke's and Polyclinic Hospital de Nueva York, quien insistía en afirmar la superioridad de la iproniazida en la tuberculosis ósea (21). Pero, en este momento de la historia, jugó su papel la “serendipia” (6), cuando

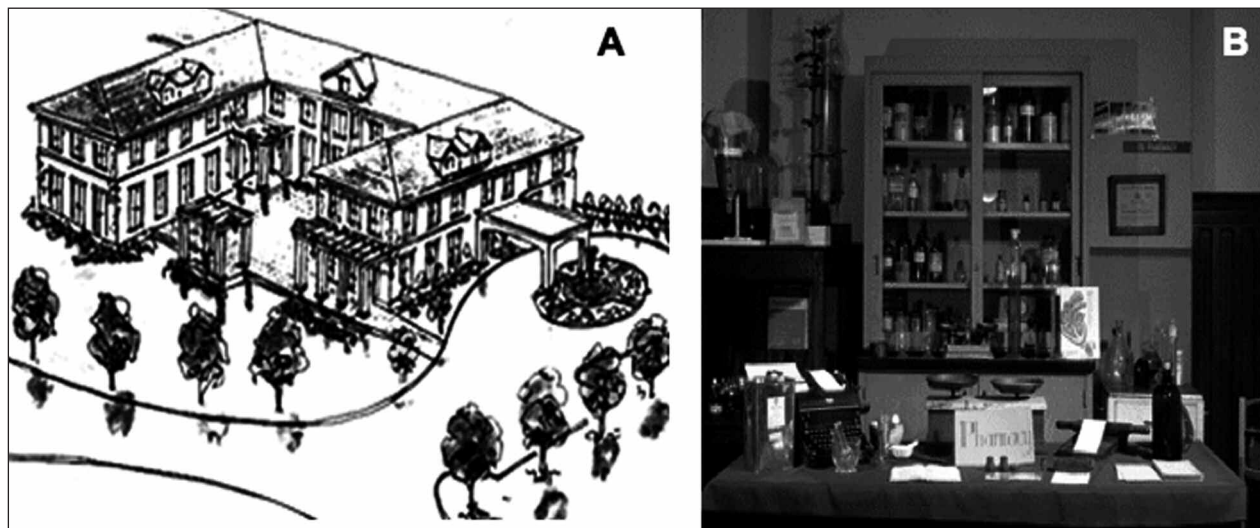


Fig. 2. Dibujo esquemático del Sea View Hospital en Staten Island (Nueva York) (A) y detalle de la Farmacia de su Museo (B). En este hospital se estudiaron los efectos antituberculosos de las hidrazinas y se observó, por primera vez, el efecto estimulante de la iproniazida (Fotografía obtenida del archivo www.seaviewmuseum.org).

algunos clínicos sagaces muy puntuales vieron en el “efecto secundario” de tipo psicoestimulante comentado previamente y aparecido como fruto del azar, un “efecto primario” que podría ser útil en otro tipo de pacientes, fundamentalmente de naturaleza psiquiátrica. Tal es el caso de Jackson A. Smith, de la Baylor University (Waco, Texas), que en su análisis de la iproniazida como agente “tranquilizante” observó una cierta mejoría en 2 pacientes deprimidos, de un grupo de 11 pacientes tratados durante dos semanas (aumento del apetito, ganancia de peso, incremento de la vitalidad y mejoría del sueño) (22); de Gordon R. Kamman, de la Universidad de Minnesota (Twin Cities) (23); o, en España, de Carlos Castilla del Pino, de la Universidad de Córdoba, quien describió los efectos euforizantes y elevadores del estado de ánimo de la terapéutica hidrazídica en los pacientes tuberculosos (24). Incluso se publicaron algunos estudios que valoraron el efecto elevador del estado de ánimo de la isoniazida en pacientes psiquiátricos (25-27). De hecho, uno de estos investigadores, Max Lurie (psiquiatra con ejercicio privado en Cincinnati), podría haber acuñado el término “antidepresivo” para referirse al efecto de la isoniazida en los pacientes depresivos (28).

Finalmente, el año 1957 sería clave para el futuro de estos fármacos hidrazídicos como agentes antidepresivos, ya que durante una Reunión de la American Psychiatric Association (APA), celebrada en abril de ese año en Siracusa, se aportaron los primeros datos sobre los efectos de la iproniazida en la depresión. Aunque su utilización era mucho más limitada que la isoniazida, George Crane, del Montefiore Hospital de Nueva York, comunicó la mejoría del humor de 11 de 20 pacientes tuberculosos con depresión concomitante (29), al igual que Frank Ayd, adjunto del Taylor Manor Hospital de Baltimore (30). Sin embargo, estos investigadores nunca hablaron de la iproniazida como agente “antidepresivo”. Por otro lado, Nathan S. Kline (Fig. 3) y colaboradores (Harry P. Loomer y John C. Saunders), del Rockland State Hospital (Orangetown, New York), conocedores de los trabajos de Scott, sobre todo la capacidad de la iproniazida para prevenir la inmovilidad de ratones inducida por reserpina (16), fueron los primeros psiquiatras que valoraron la eficacia de la iproniazida en pacientes deprimidos no tuberculosos (depresión psicótica crónica), al realizar en humanos los mismos procedimientos que Scott efectuó en animales. Para su estudio reclutaron 17 pacientes muy inhibidos con esquizofrenia grave y otros 7 pacientes con depresión, procedentes de la consulta privada de Kline, a los que administraron una dosis de iproniazida de 50 mg, 3 veces al día. Sus resultados, comunicados también en la Reunión de Siracusa, pero no publicados hasta el año siguiente,



Fig. 3. Nathan S. Kline (1916-1983), uno de los grandes pioneros de la psicofarmacología. En 1952 puso en marcha la Unidad de Investigación del Rockland Psychiatric Center (posteriormente llamado Rockland State Hospital) en Orangetown (Nueva York). Kline fue el responsable de la introducción clínica en psiquiatría de la iproniazida y de la reserpina y ha sido dos veces galardonado con el prestigioso Premio Lasker; primero, en 1957, por sus estudios sobre el efecto antipsicótico de la reserpina, y posteriormente, en 1964, por su contribución al desarrollo de los IMAO.

te, evidenciaron que la iproniazida causaba un efecto estimulante en pacientes deprimidos y que el 70% de los pacientes que recibieron iproniazida habían experimentado una sustancial mejoría (elevación del estado de ánimo, incremento de peso, mayor capacidad de interrelación, aumento del interés por el entorno y por sí mismos, etc.) (31). Tal fue el impacto de la nueva droga que, en noviembre de ese mismo año, la compañía Hoffmann-La Roche patrocinó el *Symposium on the Biochemical and Clinical Aspects of Marsilid and Other Monoamine Oxidase Inhibitors*, reunión en la que no sólo se abordó su eficacia en la depresión, sino en otras patologías, como la hipertensión o la angina de pecho. En el marco de este symposium se presentaron ocho estudios, en los que se englobaron, en total, unos 300 pacientes afectados de distintos trastornos mentales, básicamente de tipo depresivo.

En 1957, Kline, quien compaginaba su trabajo clínico con el de profesor asistente de psiquiatría de la Universidad de Columbia, publicó las primeras experiencias neuropsiquiátricas con la iproniazida (comunicadas previamente en la reunión

anual de la APA de Siracusa), durante un Congreso del Committee on Appropriations of the United States Senate celebrado en mayo (32), proponiendo el término “*physic energizer*” para designar la actividad de este fármaco (33). Incluso dos años después, en el marco de un symposium celebrado en Montreal, Werner Janzarik propuso el término “*timeréticos*”, es decir, sustancias que actúan mediante un incremento de la acción estimulante del impulso, para encuadrar a todos los fármacos que presentaban un espectro de acción similar a los incipientes IMAO. Sin embargo, las dificultades que encontró el grupo de Kline para profundizar en el estudio del efecto antidepresivo de la iproniazida fueron notables, pues a comienzos de 1957, cuando su proyecto de investigación clínica ya se había iniciado, perdieron el apoyo expreso de los responsables médicos de Hoffmann-La Roche, quienes estimaron que la indicación de su fármaco como antidepresivo estaba sometida a un mercado incierto e insuficiente (19). Sin perder la esperanza, lograron establecer una entrevista clandestina con L. David Barney, Presidente de la compañía farmacéutica, que les recibió de forma “*secreta*”, según relata el propio Kline (32), en el Theodore’s Restaurant de Nueva York. En el transcurso de esta comida, los investigadores del Rockland State Hospital lograron interesar a Barney en su proyecto, que pudo seguir adelante. Anecdóticamente, los problemas continuaron justo después de la Reunión de la APA de abril de 1957, pues los tres miembros del grupo de investigación entraron en un serio conflicto interno, primero en el ámbito de las revistas médicas (*Journal of the American Medical Association*, 1965), y posteriormente incluso con la interposición de demandas judiciales (Appellate Division of the Supreme Court, First Judicial County of New York, Index No. 7770, April 15, 1980; New York Court of Appeals, Decision of the Appellate Division of the Supreme Court, Upheld in *Saunders vs. Kline*, No. 141, March 26, 1981), por la atribución del descubrimiento del efecto antidepresivo de la iproniazida (11).

Un año después de la Reunión de Siracusa, y a pesar de que la iproniazida solo fue comercializada como agente antituberculoso, con el nombre comercial de Marsilid®, más de 400.000 pacientes afectados de depresión habían sido tratados con este fármaco (12), que abrió las puertas al primer grupo de fármacos específicamente antidepresivos, conocido más tarde como inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO). Este gran éxito inicial de la iproniazida fue debido, en parte, a dos hechos principales (1): el buen resultado previo obtenido en el tratamiento de pacientes tuberculosos y la inexistencia, en aquel momento, de herramientas terapéuticas realmente útiles en el tratamiento de la depresión, por lo que la demanda existente era enorme.

LA EXPANSIÓN DE LA SAGA

La iproniazida pronto dio paso a otros agentes con una potencia inhibitoria de la MAO mucho mayor (34), como la isocarboxazida (Hoffmann-LaRoche), la tranilcipromina (Smith, Kline & French) (35-36) y la fenelzina (Warner-Lambert) (37) (Fig. 4), además de otros derivados hidrazínicos (nialamida, mebanazina y feniprazina) o indólicos (etriptamina) (38). Entre todos estos IMAO, destacó la tranilcipromina, una ciclopropilamina no relacionada estructuralmente con las hidrazinas. Esta molécula había sido sintetizada en 1948, por Alfred Burger y William L. Yost, como un análogo de las anfetaminas (sulfato trans-dl-2-fenil-ciclopropilamina) (39), pero su actividad IMAO no se descubrió hasta 1959, en Smith, Kline & French Laboratories (35,40). Precisamente, el hecho de que la tranilcipromina no fuera un derivado hidrazínico, como la isoniazida y la iproniazida, incrementó enormemente su interés clínico, pues se pensó que podría estar dotada de un perfil de seguridad más aceptable que el de los IMAO previos (41). La tranilcipromina y la fenelzina llegaron a suponer conjuntamente, a mitad de la década de 1980, más del 90% del mercado de los IMAO (42).

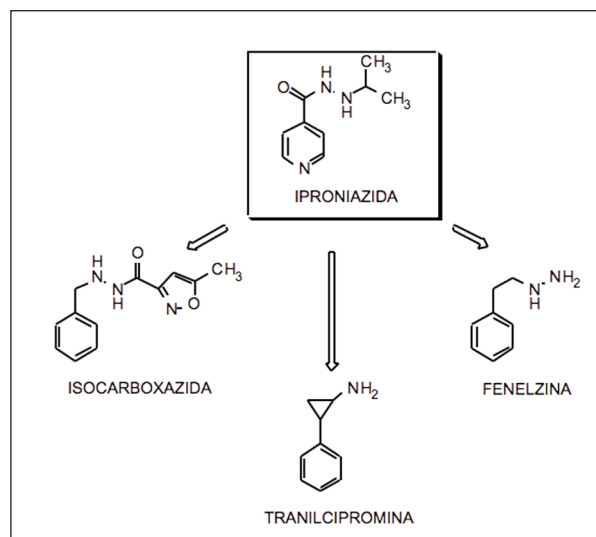


Fig. 4. Estructura química de los fármacos antidepresivos de la familia de los IMAO.

LA APORTACIÓN EUROPEA: EL DESARROLLO DE LA IMIPRAMINA

SÍNTESIS DE DERIVADOS IMINODIBENZÍLICOS

La historia de los antidepresivos tricíclicos (ADT) y tetracíclicos comenzó en 1883, con la síntesis de la primera fenotiazina. El profesor Heinrich August Bernthsen, doctor en filosofía *summa*

cum laude, y graduado con sus trabajos sobre algunos derivados del benzilcianuro y sobre la urea y sus derivados, era, en esos momentos, un jefe de laboratorio de 28 años de la Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF), en la ciudad alemana de Mannheim (43). Bernthsen recibió el encargo de experimentar con colorantes químicos, y, en concreto con el azul de metileno (19,44). En 1883 sintetizó, por primera vez, una fenotiazina, lo que sirvió de base para la síntesis, en 1899, del iminodibenzilo, por parte de J. Thiele y O. Holzinger (45). Sin embargo, para este agente no se encontró en su momento ningún uso importante como colorante en la industria textil, por lo que terminó en un depósito de Basilea y en cierta medida “cayó en el olvido”, permaneciendo en el “archivo” de una compañía química suiza de 240 años de antigüedad, J.R. Geigy AG (Fig. 5), que lo había utilizado a finales del siglo XIX en la preparación del tinte Azul Cielo (19).



Fig. 5. Instalaciones de la compañía química J.R. Geigy en Basilea (Suiza), a principios del siglo XX.

Medio siglo después, el director de la Sección de Farmacología de Geigy, Robert Domenjoz (Fig. 6), que más tarde sería director del Instituto de Farmacología de la Universidad de Bonn, quedó impresionado por los datos aportados por la compañía parisina Rhône-Poulenc, tras desarrollar, en estrecha colaboración con el instituto Pasteur, algunos antihistamínicos que prometían convertirse en un éxito comercial como hipnóticos o sedantes. El profesor Domenjoz estimuló a los miembros de su equipo para que investigaran los efectos de las fenotiazinas, para las cuales no se había hallado ninguna aplicación importante hasta ese momento, con la esperanza de que pudieran llegar a ser utilizadas como agentes sedantes. En 1948, los químicos de Geigy F. Häflinger y W. Schindler utilizaron el iminodibenzilo como base para la síntesis de 42 derivados (19,46). Las pruebas farmacológicas realizadas con estos compuestos pusieron de manifiesto que la mayor parte de ellos

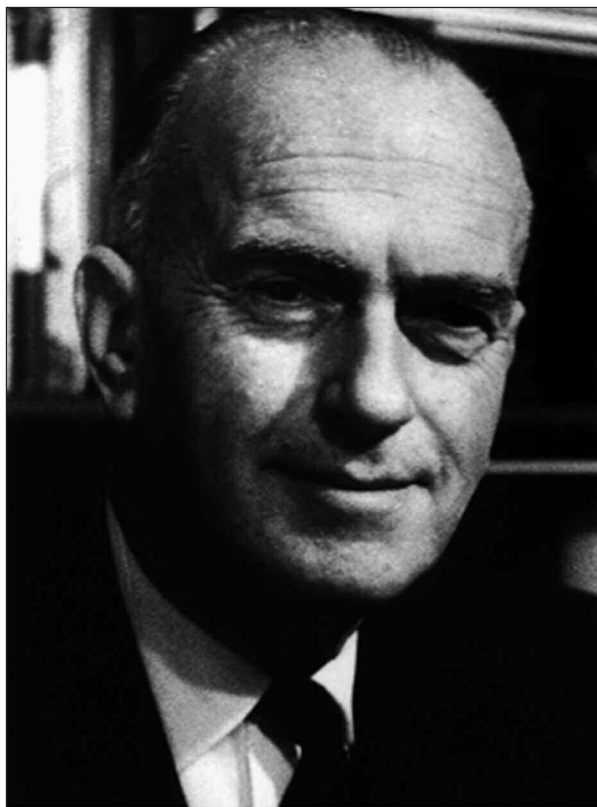


Fig. 6. Robert Domenjoz (1908-2000). En su época de Director de la Sección de Farmacología de la compañía suiza J.R. Geigy AG, a principios de la década de 1950, desarrolló una intensa investigación psicofarmacológica, que concluiría con la introducción clínica del primer antidepresivo tricíclico, la imipramina.

presentaban, en grado variable, actividad antihistamínica, además de propiedades sedantes, analgésicas y antiespasmódicas, y que las diferencias entre ellos guardaban relación con la estructura química de su cadena lateral. Además, los estudios toxicológicos básicos y de dosis letal 50 (DL_{50}) realizados en ratones no evidenciaron efectos adversos significativos (47).

Tras realizar estos experimentos en animales de laboratorio, e incluso experiencias de autoadministración, se contactaron algunos centros hospitalarios que pudieran estar interesados en realizar la investigación clínica de estos productos, en un momento en el que casi no existían limitaciones burocráticas para la puesta en marcha de este tipo de estudios. Una de estas sustancias –conocida internamente como G-22150– fue suministrada a Roland Kuhn (Fig. 7), director médico adjunto en el Thurgausische Heil-und Pflegeanstalt, en Müns-terlingen (en las inmediaciones del Lago Constanza) y discípulo de Jakob Klaesi (introdutor de las famosas curas de sueño), con el propósito de ver si esta sustancia podría llegar a ser un hipnótico. Kuhn, de 38 años en aquel momento, descartó el preparado “como píldora para dormir”, por sus resultados irregulares y poco fiables, pero observó

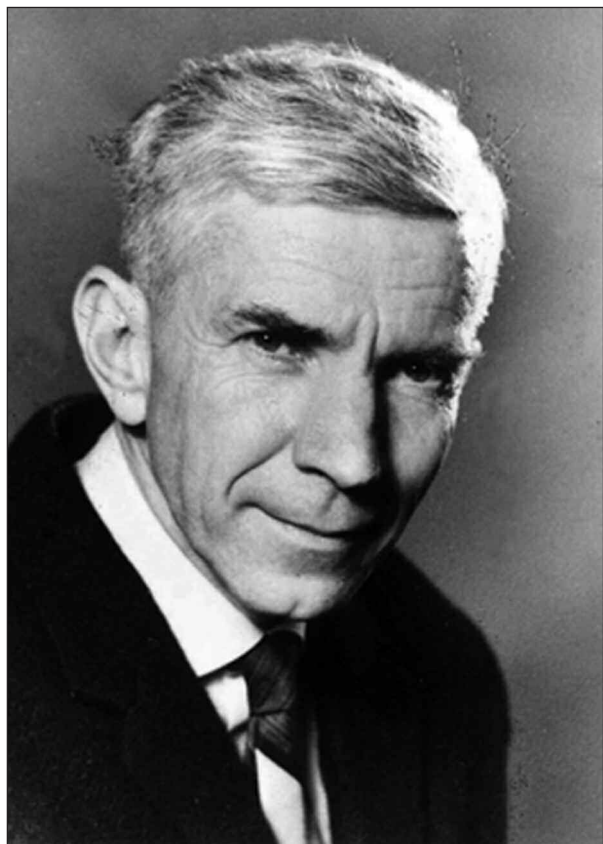


Fig. 7. Roland Kuhn (1912-2005). Director médico de la Clínica Psiquiátrica del Canton de Thurgau (Suiza) (Fotografía procedente del CINP International Photo Archives 2000, reproducida con autorización).

“un efecto positivo algo peculiar” (48). Sin embargo, el interés por continuar el desarrollo clínico de esta sustancia se disipó.

Posteriormente, en 1952, se difundió la noticia de que Pierre Deniker y Jean Delay habían realizado un importante descubrimiento mientras exploraban una fenotiazina denominada clorpromazina en el parisiense hospital universitario de Saint-Anne (43,49); treinta y ocho pacientes psicóticos habían mostrado mejorías espectaculares. Al mismo tiempo, en Suiza, se comunicaba que la reserpina, un alcaloide de la *Rauwolfia serpentina*, también ejercía un interesante efecto terapéutico en el tratamiento de pacientes psicóticos (50). Estos avances hicieron intensificar la búsqueda de sustancias con propiedades similares por parte de las compañías farmacéuticas, recelosas de que Rhône-Poulenc pudiera acaparar todo el nuevo mercado que abría sus puertas. De esta forma, se desempolvieron algunos antihistamínicos olvidados y archivados por la compañía J.R. Geigy AG, con la esperanza de que pudieran tener alguna utilidad psiquiátrica (19,48,51).

En esos años, la doctrina imperante sobre el origen de las depresiones postulaba que estas tenían

su origen en procesos psicodinámicos, a pesar de que eran obvios los efectos terapéuticos de la terapia electroconvulsiva. En consecuencia, la tesis de que los fármacos podrían tener algunos efectos en los síntomas del estado de ánimo, pero no modificarían el curso de la enfermedad propiamente dicha, gozaba del apoyo mayoritario de los especialistas. Incluso Roland Kuhn se encontraba comprometido científicamente en este campo filosófico del psicoanálisis, a pesar de ser considerado como uno de los pioneros de la nueva generación de “psiquiatras biologicistas” por sus amplios conocimientos de química orgánica y bioquímica (51), sobre todo a partir de febrero de 1954, cuando contactó con Geigy (o viceversa, según otros informes) para estudiar los posibles efectos antipsicóticos de la sustancia G-22150, que había testado años atrás. Kuhn tuvo que interrumpir algunos tratamientos con esta sustancia por problemas de tolerancia (46,48), pero solicitó a Geigy que le remitiera otra fenotiazina, con la esperanza de encontrar un potente agente antipsicótico para sus pacientes y evitar el desabastecimiento de fármacos de la clínica de Münsterlingen. A comienzos de 1956, Kuhn recibió un preparado denominado G-22355, una sustancia con la misma cadena lateral que la clorpromazina, que había sido sintetizada por Häflinger y Schindler, en 1948, a partir de la prometazina, reemplazando el puente sulfato de la fenotiazina por un puente etileno. Esta sustancia había sido registrada en 1951 con el número de licencia de EE.UU. 2554736 (52).

DESARROLLO E INTRODUCCIÓN CLÍNICA DE LA IMIPRAMINA

La amplia investigación clínica desarrollada durante 1956 en el Kantonsspital Münsterlingen (Fig. 8), cerca de Basilea, pronto puso en evidencia



Fig. 8. Ubicada en Münsterlingen, cerca de Basilea. Kuhn fue uno de los grandes pioneros de la investigación en psicofarmacología y el descubridor de las propiedades antidepressivas de la imipramina (Fotografía procedente del CINP International Photo Archives 2000, reproducida con autorización).

que el agente G-22355 carecía de actividad neuroléptica apreciable. Incluso algunos pacientes, que previamente habían sido tratados con clorpromazina, empeoraron de su cuadro esquizofrénico, pasando a un estado de agitación clínicamente preocupante, que enturbió la imagen del centro clínico y empeoró las relaciones entre su dirección y la compañía farmacéutica (47). Sin embargo, Kuhn observó que tres pacientes diagnosticados de psicosis depresiva mostraron una pronunciada mejoría de su estado general en tan solo algunas semanas. En este sentido, la posibilidad de que esta sustancia pudiera tener efecto terapéutico antidepressivo fue planteada por Kuhn, por primera vez, en una comunicación escrita a Geigy, fechada el 4 de febrero de 1956 (5). Posteriormente, otros 37 pacientes depresivos recibieron este fármaco, demostrándose así su especial eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos (48,53-54). El efecto antidepressivo de la imipramina fue, pues, completamente inesperado y su descubrimiento totalmente accidental.

Las impresiones de los primeros resultados obtenidos por Kuhn, en un total de 40 pacientes depresivos, fueron comunicadas el 6 de septiembre de 1957, durante el II Congreso Mundial de Psiquiatría, celebrado en Zurich, ante una audiencia que apenas superó las 12 personas: “Los pacientes parecen, en general, más animados, sus voces, antes débiles y deprimidas, suenan ahora más alto; se muestran más comunicativos, las lamentaciones y sollozos han desaparecido. La depresión, que se había manifestado a través de la tristeza, la irritación y la sensación de insatisfacción, daba paso ahora a un sentimiento amistoso, alegre y accesible” (53). Estos resultados fueron publicados por primera vez el 32 de agosto de 1957, en alemán, en la revista *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* (“Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl derivat (G 22355)”) (53). Desde la perspectiva terminológica, la acepción “timoléptico” fue introducida en psicofarmacología y en psiquiatría por Schmidlin, precisamente durante este Congreso de Zurich, para describir las nuevas sustancias que presentaban una actividad parecida a la del compuesto de Geigy.

Las comunicaciones de Kuhn sobre la eficacia de este compuesto, denominado ya imipramina, fueron recibidas, como el propio autor confesaría más tarde (55), con cierto escepticismo por la comunidad médica, ya que los numerosos congresos sobre disciplinas farmacéuticas y farmacológicas celebrados entre 1953 y 1958 concluían que presumiblemente nunca podría existir una sustancia antidepressiva eficaz real, que no fuera más allá de reducir los síntomas de la depresión. Las hipótesis más difundidas en ese momento, como hemos comentado, postulaban que la depresión propia-

mente dicha surgía de condiciones y conflictos intrapsíquicos (56), por lo que existía la convicción de que las herramientas químicas sólo enmascaraban los síntomas reales de los cuadros depresivos. A pesar de esta manifiesta opinión de los expertos, los efectos antidepressivos de la imipramina fueron confirmados por especialistas tan reputados como Paul Kielholz y Raymond Battagay, por lo que Geigy introdujo la imipramina en el mercado local suizo a finales de 1957, con el nombre comercial de Tofranil®. Posteriormente fue introducida en el resto del mercado europeo, en la primavera de 1958 (19,52), y supuso un paso de gigante en el tratamiento de la depresión, siendo el primer representante de una nueva familia de fármacos, conocida como antidepressivos imipramínicos o tricíclicos. “Hemos conseguido un tratamiento específico de los estados depresivos, no el ideal, pero que avanza mucho en esa dirección. Subrayo ‘específico’, porque el medicamento restaura en gran parte, o por completo, lo que la enfermedad ha dañado; a saber, las funciones y la capacidad mentales, y lo que es de importancia capital, el poder de experimentar”, afirmó Kuhn (32).

En septiembre de 1958, durante el I Congreso del recientemente fundado *Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum* (CINP) celebrado en Roma, un público integrado mayoritariamente por psiquiatras comenzó a concienciarse de los efectos positivos del nuevo fármaco, aunque más que por el trabajo del propio Kuhn, por el de otros equipos de investigación. De hecho, durante el año 1958 se publicaron dos nuevos estudios referentes a la imipramina en el *American Journal of Psychiatry*. Uno de ellos recogió la conferencia impartida por Roland Kuhn en el Galesburg State Hospital, en mayo de 1958, que fue publicada en el número de noviembre, sin aportar nada nuevo con respecto al artículo del *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, aunque tuvo una mayor repercusión internacional. En este trabajo, Kuhn describió extensamente los efectos farmacológicos, los datos de eficacia y los efectos adversos de la imipramina, y ofrecía recomendaciones para su uso clínico, dosificación y duración del tratamiento. En este trabajo, Kuhn afirmaba que “los pacientes se levantaban por la mañana de manera voluntaria, hablaban en voz más alta, con mayor fluidez y su expresión facial se hizo más vivaz. Empezaron a hacer algunas actividades individuales, volvieron a buscar el contacto con otras personas, comenzaron a entretenerse por sí mismos, a participar en juegos, a volverse más alegres y recuperaron la capacidad de reír” (54). Sus observaciones fueron confirmadas más tarde mediante estudios con muestras poblacionales mayores (32). Durante el año siguiente, 1959, se publicaron más de 60 trabajos en los que se evaluaron los efectos terapéuticos

y las reacciones adversas de la imipramina en distintos grupos de pacientes. Los países donde despertó más expectación el uso del nuevo agente terapéutico fueron Italia, Francia y Canadá, aunque también se comunicaron resultados positivos en Rusia, Polonia, Suecia y Sudáfrica.

LA DIFUSIÓN NORTEAMERICANA DE LA IMIPRAMINA

La introducción de la imipramina en Norteamérica corrió a cargo de uno de los grandes pioneros de la psicofarmacología e introductor previamente en el continente americano de la clorpromazina (49,57), Heinz E. Lehmann, un psiquiatra berlinés refugiado de la Alemania nazi e incorporado al Verdun Protestant Hospital de Montreal (hoy Douglas Hospital). Durante el II Congreso Mundial de Psiquiatría de Zurich, Lehmann escuchó las comunicaciones de Kuhn e inmediatamente comenzó a tratar a grupos de pacientes canadienses (19). Este investigador diseñó y puso en marcha un estudio sobre la eficacia de la imipramina en una muestra de 48 pacientes depresivos, permitiendo así abrir el mercado de EE.UU. a este fármaco (58). El hecho de que Lehmann, un experto de gran prestigio internacional, apostara por la imipramina fue enormemente importante para la aceptación a nivel mundial de esta sustancia.

El primer estudio clínico controlado imipramina-placebo fue conducido, en 1959, por Ball y Kiloh (59), demostrándose así la eficacia de esta sustancia, especialmente en las denominadas depresiones endógenas y en las depresiones psicóticas. En el mes de marzo de ese mismo año tuvo lugar en Montreal una conferencia internacional (*McGill Conference on Depression and Allied States*), donde se aportaron todos los datos sobre imipramina acumulados hasta la fecha, a partir de los estudios norteamericanos y europeos. Sin embargo, debieron pasar otros seis años para que Gerald L. Klerman y Jonathan O. Cole demostraran que la imipramina era significativamente superior a placebo en el tratamiento de la depresión, gracias a un análisis con datos acumulados de 23 estudios publicados, con un total de 1.000 pacientes tratados con imipramina (550 pacientes) o con placebo (459 pacientes). Los resultados de este análisis confirmaron que la tasa de mejoría era del 65% en el grupo imipramina frente al 31% en el grupo placebo (60). La imipramina ha mantenido su estatus, como uno de los antidepresivos más eficaces, hasta la actualidad.

EL DESARROLLO DE OTROS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

A pesar del notable éxito obtenido con la imipramina, hasta el año 1961 no se introdujo en el

mercado un segundo antidepresivo tricíclico. Tres años antes, el equipo de investigación de la compañía farmacéutica Merck and Co. había desarrollado la amitriptilina, inicialmente planteada también como un antipsicótico, a partir de modificaciones en el anillo central de la familia de los tioxantenos, constituyéndose como el primer compuesto del grupo de los dibenzocicloheptadienos (61). Merck asignó a Frank J. Ayd Jr. la tarea de conducir la investigación clínica de este nuevo compuesto. Ayd, uno de los psiquiatras biologicistas más prolíficos de su época (62), había adquirido prestigio años antes como uno de los pioneros estadounidenses en el estudio de la clorpromazina (1952) y más tarde (1962-1965) sería un invitado habitual del ciclo *Religión y Ciencia* de Radio Vaticano. En el Baltimore Square Hospital, Ayd trató 130 pacientes con amitriptilina y constató que el efecto antidepresivo era similar al de la imipramina. El 7 de abril de 1961, la amitriptilina fue aprobada como antidepresivo por la Food and Drugs Administration (FDA), con el nombre comercial Elavil®. Esta sustancia mantendría parte de los efectos tranquilizantes de los tioxantenos, por lo que desplazó a la imipramina en el tratamiento de pacientes con depresión agitada o ansiosa. Simultáneamente, las compañías farmacéuticas europeas Hoffmann-La Roche y, un poco más tarde, H. Lundbeck and Co., habían conseguido sintetizar la amitriptilina, mediante la correspondiente modificación de la estructura química de la imipramina, aunque debido a la prioridad de su solicitud, Roche recibió los derechos de comercialización europea bajo el nombre Saroten® (63).

Durante la década de 1960 se desarrollaron toda una serie de ADTs (Fig. 9). En 1963 se aprobó la nortriptilina en Gran Bretaña, con el nombre Allegron®, mientras en EE.UU. fue aprobada por la FDA

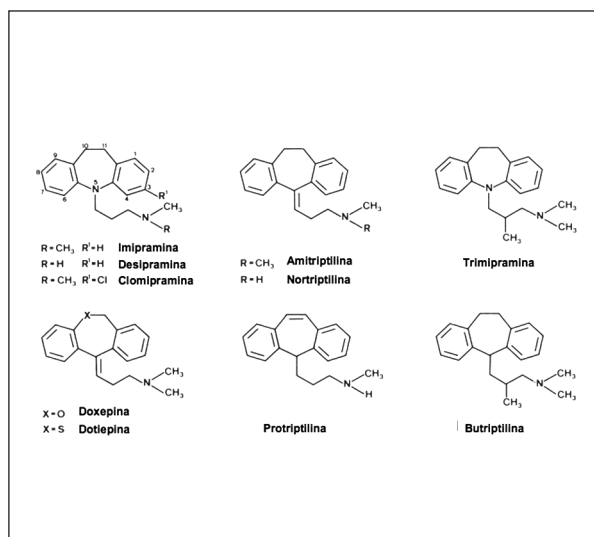


Fig. 9. Estructura química de los antidepresivos tricíclicos (6-7-6) con una cadena lateral "clásica".

en noviembre de 1964, año en el que también se aprobó la desipramina (J.R. Geigy), identificada previamente como el principal metabolito urinario de la imipramina; en 1966 se introdujo la trimipramina en Gran Bretaña y otros países europeos con el nombre de Surmontil®. A estos agentes les siguieron otros ADTs: en 1966 la protriptilina (denominada Concordin® en Europa y Vivactil® en EE.UU.), en 1967 el iprindol (Prondol®), en 1969 la dotiepinina (Prothiaden®), agente no aprobado en EE.UU., la doxepina (64), introducida en el mercado europeo por parte de la compañía Galenus (Aponal®), filial de Boehringer, y en EE.UU. por Pfizer (Sinequan®) (65), y finalmente la clomipramina (Anafranil®), introducida en Europa en 1975, no llegando a ser aprobada en EE.UU. Además, durante esta década de 1960 se realizaron muchas modificaciones sobre la estructura dibenzazepínica de la imipramina para obtener nuevos antidepresivos. Fruto de ello fueron los denominados antidepresivos heterocíclicos, tetracíclicos o “antidepresivos de segunda generación” (61), como la maprotilina, comercializada por Ciba-Geigy en el mercado europeo y japonés en 1972 (19), o la mianserina (Tolvin®).

ENTRE EL DECLIVE DE LOS IMAO Y EL AUGE DE LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Hacia finales de la década de 1950, la idea prevalente de que los síndromes depresivos no debían ser tratados única y opcionalmente con antidepresivos fue cambiando, cobrando cada vez más fuerza el tratamiento farmacológico. En primer lugar, al contrario de lo que postulaban las doctrinas freudianas, la nueva opinión básica de la mayoría de los psiquiatras era que los síndromes depresivos no solo tenían causas psicodinámicas, sino también biológicas, las cuales podían beneficiarse del tratamiento con agentes farmacológicos (19,51). En segundo lugar, muchos estudios clínicos habían puesto de manifiesto la superior eficacia y la buena tolerabilidad de los agentes farmacológicos tricíclicos. Por último, la industria farmacéutica había descubierto el enorme potencial económico que había detrás de la alta prevalencia de la enfermedad depresiva a nivel mundial. La introducción clínica de diversos agentes farmacológicos con mecanismos de acción diferentes (ADT e IMAO) intensificó, de forma sinérgica, la competencia y las estrategias de comercialización. Como consecuencia de estos hechos, el tratamiento de la depresión dejó de estar en manos solo de los “especialistas”, es decir, los psiquiatras hospitalarios. A título de ejemplo, en 1966, un 97% de la prescripción de antidepresivos en Alemania fue efectuada por médicos generalistas y para pacientes ambulatorios, es decir no para pacientes internados en hospitales psiquiátricos (66).

A pesar de la fructífera puerta comercial que se abría para los fármacos antidepresivos, la evolución de las dos grandes familias de agentes farmacoterapéuticos fue completamente dispar, pues mientras los ADT lograron un éxito sin precedentes en la historia de la psiquiatría, los IMAO iniciaron un rápido declive, que prácticamente los hizo desaparecer del arsenal terapéutico.

El auge de los ADT se debió, en gran medida, a la compañía Merck and Co., desde 1919 firma estadounidense legalmente independiente, con el mismo nombre que la compañía madre alemana, que, tras el segundo conflicto mundial, continuó con sus actividades en el ámbito de la psiquiatría. En el campo de la psicofarmacología, las funciones de las compañías farmacéuticas, a comienzos de la década de 1960, ya no consistían únicamente en estudiar la eficacia clínica, el metabolismo o los efectos adversos de sus productos, sino, sobre todo, en conseguir cuotas de mercado e incrementar sus actividades de “relaciones públicas”. La introducción de la amitriptilina, el segundo agente tricíclico, por parte de Merck and Co., aumentó la confianza de los médicos generalistas y los especialistas en estos fármacos. En esta línea, en 1961, Frank Ayd, ejemplo de psiquiatra biologicista, en tanto que proclamaba “no sólo tratar el espíritu sino también el cuerpo” (62), escribió un libro fácilmente comprensible sobre la depresión y su tratamiento. Por su parte, Merck and Co., como compañía “típica” estadounidense, había reconocido la importancia de que lo más importante no era vender fármacos, sino vender una idea. En este caso, el mensaje central era conseguir tratar con antidepresivos, no sólo el raro trastorno conocido como “depresión vital”, sino todos los tipos de estado de ánimo depresivo (19). Gracias a la potencia comercial de estas dos multinacionales químicas y a un acuerdo de marketing entre ellas (la comercialización conjunta de ambos productos, Elavil® Merck y Tryptizol® Roche) en todo el mundo, salvo en EE.UU., que sólo fue puesta en el mercado por Merck), la amitriptilina se convirtió rápidamente en el antidepresivo más prescrito del momento.

Conforme este proceso se fue consolidando, muchos científicos de reconocido prestigio se involucraron en él, y la terapéutica antidepresiva con ADT no paró de crecer. Incluso, tras la euforia generada alrededor de la fluoxetina y el resto de ISRS en la década de 1990, los ADT aún siguen siendo ampliamente utilizados en el siglo XXI. De hecho, en la lista de los fármacos más prescritos en EE.UU. –publicada por la FDA–, la amitriptilina ocupó el puesto 54 en 1995, pasando a la posición 40 en 2002 (incluso por encima del antidepresivo no ISRS mejor posicionado; la venlafaxina). Además, la nortriptilina se registró en la “lista de los

200 primeros” medicamentos, ocupando la posición 186 en 2002 (67). En el año 2001, Corrado Barbui, de Milán, y Matthew Hotopf, de Londres, llevaron a cabo un exhaustivo metaanálisis, en el que incluyeron todos los estudios controlados y aleatorizados disponibles referentes a la eficacia y la tolerabilidad de los ADT, en comparación con los ISRS. Los datos fueron publicados en una revisión ampliamente conocida del *British Journal of Psychiatry*. La amitriptilina, y en cierta medida la dotiepina, menos utilizada internacionalmente, presentaban, al menos, una eficacia similar a los ISRS, aunque la tolerabilidad era ligeramente peor (68).

Con respecto a los IMAO, su historia fue completamente diferente. Hacia finales de la década de 1950, los IMAO constituían, posiblemente, la familia de agentes terapéuticos más utilizada en el tratamiento de la depresión (69). No obstante, la situación cambió bruscamente, y el declive en el uso de estos fármacos fue tan rápido como su introducción clínica. De hecho, la vida comercial de la iproniazida fue bastante corta, ya que se retiró del mercado americano en 1961 bajo la acusación de inducir una serie de casos de ictericia y nefrotoxicidad. La imputabilidad de estos efectos adversos fue notoriamente cuestionada, pues no se efectuaron estudios específicos, de naturaleza inmunológica, para determinar si el pequeño número de ictericias observado era inducido por el fármaco, o fueron simplemente casos de hepatitis víricas (55). Estos efectos adversos hepatotóxicos de la iproniazida fueron descritos también con el resto de fármacos IMAO del grupo de las hidrazinas, como la nialamida, isocarboxazida y fenelzina. En relación con este último agente, más del 50% de las muertes durante el tratamiento se adjudicaron a daño celular hepático, lo que justificó la retirada del mercado de la mayor parte de los IMAO a nivel internacional. Únicamente quedó disponible como fármaco antidepresivo la tranilcipromina, estructura carente del grupo hidrazina, aunque es importante reseñar, como apunta Frey (70), que de todas las muertes registradas durante el tratamiento con tranilcipromina, el 10% se debieron también a necrosis hepática.

Al igual que sucedió con la iproniazida, la tranilcipromina fue retirada del mercado norteamericano, aunque por otros motivos de seguridad, en 1964, al haberse reportado un incremento en el número de crisis hipertensivas relacionadas con este fármaco. Estas crisis hipertensivas, asociadas a intensas cefaleas y en algún caso a hemorragias intracraneales subaracnoideas, fueron descritas desde el mismo momento en que el fármaco fue autorizado, en 1961. Inicialmente, se pensó que estos cuadros se desencadenaban con el uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos; después se creyó que el alcohol jugaba un importante

papel, y, por fin, gracias a las aportaciones de Barry Blackwell, entonces residente de psiquiatría en el Maudsley Hospital de Londres, se asoció al consumo de ciertos quesos, por lo que se llamó a estas crisis, “efecto queso” (71). A.M. Asatoor y colaboradores (72), del Westminster Medical School de Londres, demostraron que después del consumo de queso, había un aumento considerable en la excreción de metabolitos de la tiramina. La asociación entre las crisis hipertensivas descritas por Blackwell y el consumo de alimentos ricos en tiramina también constituye un ejemplo claro, según relata el propio Blackwell (73), del fenómeno de la “serendipia” en psiquiatría. Un farmacéutico hospitalario de Nottingham, llamado G.E.F. Rowe, leyó un artículo publicado por Blackwell en 1963 en *The Lancet*, sobre la tranilcipromina y sus efectos adversos (74), y observó que la sintomatología descrita coincidía de forma alarmante con la experimentada por su propia esposa cuando consumía ciertos quesos. Estos episodios fueron descritos con detalle en una carta que Rowe remitió a Blackwell, quien fue puesto sobre la pista de esta peligrosa asociación. Posteriormente se constató que muchos otros alimentos (productos elaborados con levadura, hígado de pollo, caracoles, arenques en escabeche, vinos tintos, algunas variedades de cerveza, higos enlatados, habas, chocolate y productos con crema, etc.) contenían aminas de acción indirecta (principalmente tiramina), los cuales podían provocar también episodios hipertensivos en los pacientes tratados con IMAO.

A pesar de lo dramático de estas reacciones, su incidencia real era bajísima y no justificaba la retirada del producto; en 1964 se diagnosticaron solo 38 casos de hemorragias intracraneales asociadas a la tranilcipromina, 21 de ellas fatales, en un cupo de población tratada que ascendió al millón y medio de individuos. De hecho, el medicamento volvió a ser comercializado unos meses después para el tratamiento de pacientes hospitalizados, ante la presión de los facultativos (incluyendo prestigiosos miembros del American College of Neuropsychopharmacology, como Kline y Bert Schiele), que consideraban sus beneficios muy superiores a sus riesgos (42). Sin embargo, estos hechos, junto a los resultados de algunos ensayos clínicos que confirmaron una menor eficacia de estos fármacos en la depresión mayor, como el patrocinado por el *British Medical Research Council* (75), en el que, en una muestra de 250 pacientes diagnosticados de depresión endógena, se afirmaba que la fenelzina no superaba al placebo en efectividad (26 vs. 45%), siendo esta muy inferior a la imipramina y a la terapia electroconvulsiva, limitaron considerablemente su utilización terapéutica, sobre todo en países europeos (76). Estos hechos motivaron un desprestigio de

los IMAO que aún perdura hoy, aunque en 1973 se publicaron una serie de estudios controlados que demostraron la eficacia de los IMAO en distintos tipos de trastornos ansioso-fóbicos, trastornos de la ingesta, especialmente la bulimia nerviosa, y depresiones atípicas (37). Como destacan Vallejo y Ballús (77), la definitiva aceptación internacional de estos fármacos, sobre todo en EE.UU., tuvo lugar tras la aparición de dos trabajos en prestigiosas revistas del ámbito de la psiquiatría (78,79), en los que, mediante una rigurosa metodología, se estableció la eficacia de los IMAO y se cuestionaron los trabajos previos, como el del *British Medical Research Council*, por la utilización, entre otros factores, de dosis excesivamente bajas de IMAO.

En la actualidad, los IMAO se consideran siempre agentes de segunda elección, pudiendo ser de gran ayuda en aquellos casos de intolerancia o falta de respuesta a otros antidepresivos (depresión refractaria), así como cuando la terapia electroconvulsiva es rechazada o no aconsejable (38,80). Precisamente, la denominada “depresión atípica” está estrechamente ligada al desarrollo de los IMAO. Este término fue propuesto por Eric West y Peter J. Dally (81) y perfilado por William Sargant (82), todos ellos del St. Thomas Hospital de Londres, para caracterizar el estado depresivo asociado a un intenso cuadro ansioso con síntomas fóbicos, que respondía favorablemente a la iproniazida.

CONCLUSIONES

La introducción clínica de los psicofármacos durante la década de 1950 constituye uno de los grandes avances de la medicina del siglo XX, evento comparado por algunos autores al descubrimiento de los antibióticos y las vacunas. Gayral (83) califica a la “revolución de la psicofarmacología” como la segunda revolución de la psiquiatría, defendiendo la introducción del psicoanálisis como primera revolución psiquiátrica. Por su parte, J. Allan Hobson, neurofisiólogo de la Universidad de Harvard, comenta en su libro *The chemistry of conscious states*, a propósito de la introducción de los psicofármacos en la década de 1950: “... el desarrollo de drogas que interactúan con los sistemas químicos cerebrales es el más importante avance en la historia de la psiquiatría moderna” (84). Además, desde el punto de vista clínico y de salud pública, el “resultado neto de esta introducción fue un cambio social importante en la inter-

pretación conceptual y la aceptación de la enfermedad mental, por ejemplo a través de los medios de comunicación de masas, en la organización de los servicios de salud mental, en el desarrollo de la nosología psiquiátrica y de la propia especialidad, o en la dinámica de las economías de tecnología avanzada” (85).

Una parte importante de esa “revolución” fue debida a la introducción clínica, hace medio siglo, de los primeros antidepresivos; iproniazida e imipramina (2,17,86). Pero, además de esta gran aportación clínica, hay que destacar otra serie de contribuciones al progreso de la psiquiatría biológica (1). Desde el punto de vista estrictamente farmacológico, el desarrollo de la imipramina supuso la introducción de nuevos métodos para la evaluación de la actividad antidepresiva de distintas sustancias (87); antagonismo de los efectos de la reserpina (hipotermia, bradicardia, ptosis parpebral, diarrea, etc.), antagonismo de la hipotermia inducida por apomorfina, potenciación de los efectos de la yohimbina, etc. Por último, el descubrimiento y posterior uso terapéutico de los ADT e IMAO jugó un papel capital en el desarrollo de las primeras teorías etiopatogénicas de los trastornos afectivos (88). Durante la década de 1960 florecieron las teorías catecolaminérgicas de la depresión, que postulaban una deficiencia funcional de la neurotransmisión noradrenérgica en determinadas áreas cerebrales como causa primordial de estas patologías, en base a las observaciones efectuadas sobre los efectos de los fármacos antidepresivos recién descubiertos, como el bloqueo de la recaptación sináptica de noradrenalina por parte de la imipramina (89). Posteriormente, en 1968, Carlsson y cols. (90) describen, por primera vez, cómo la imipramina bloquea la captación de serotonina a nivel cerebral, comenzando así a gestarse la “hipótesis serotoninérgica” de las depresiones.

Sin embargo, la historia de estos dos fármacos ha evolucionado de forma completamente distinta. Así, mientras los ADT continúan utilizándose en clínica de una forma importante y constituyen herramientas de primera línea en investigación clínica, los IMAO han sufrido una amplia reducción en su utilización, salvo en el caso puntual de las depresiones atípicas, debido, en gran medida, a sus problemas de interacciones con otros fármacos psicoestimulantes y con alimentos ricos en tiramina, que pueden desembocar en trágicas crisis hipertensivas. Pero, a pesar de esta divergencia, la importancia de la imipramina y la iproniazida en la historia de la psicofarmacología es capital.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Fármacos antidepressivos. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la Neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del Sistema Nervioso Central. Madrid: Ediciones Eurobook S.L. y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá; 1998. p. 269-303.
2. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Historia de la Psicofarmacología. En: Vallejo J, Leal C, directores. Tratado de Psiquiatría. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 1709-36.
3. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. La "Década de Oro" de la Psicofarmacología (1950-1960): trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. *Psiquiatría.com* (revista electrónica) 2000; 4 (3). Disponible en: <http://www.psiquiatría.com/psiquiatría/revista/47/1800/?++interactivo>
4. Judd LL. A decade of antidepressant development: The SSRIs and beyond. *J Affect Disord* 1998; 51: 211-3.
5. Ban TA. Psicofarmacología: el nacimiento de una nueva disciplina. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 577-97.
6. Baumeister AA, Hawkins MF. El papel de la "serendipity" en la ontogenia de la moderna psicofarmacología. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1525-38.
7. Harrer G. Die Antidepressiva-Ära und die Zeit davor. En: Linde OK, dir. *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Klingenmünster: Tilia-Verlag; 1988. p. 217-25.
8. Lichtenthaler FW. Emil Fischer, his personality, his achievements, and his scientific progeny. *Eur J Org Chem* 2002; 4095-122.
9. Meller H, Malley J. Hydrazine derivatives of pyridinecarboxylic acids. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1912; 33: 400.
10. Berger P, Barchas JD. Monoamine oxidase inhibitors. In: Usdin E, Forrest IS, editors. *New York: Marcel Dekker*; 1977. p. 1173-216.
11. Sandler M. Monoamine oxidase inhibitors in depression: History and mythology. *J Psychopharmacol* 1990; 4: 136-9.
12. Sneader W. *Drug discovery: The evolution of modern medicines*. Chichester: John Wiley & Sons; 1985.
13. Grunberg E, Schnitzer RJ. Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis of mice. *Bull Sea View Hosp* 1952; 13: 3-11.
14. Fox HH, Gibas JT. Synthetic tuberculostats. VII. Monoalkyl derivatives of isonicotinylhydrazine. *J Organic Chem* 1953; 18: 994-1002.
15. Zeller EA Barsky J, Fouts JR, et al. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinic-2-isopropylhydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia* 1952; 8: 349.
16. Chessin M, Dubnick B, Kramer ER, Scott CC. Modifications of pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. *Fed Proc* 1956; 15: 409.
17. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. El origen de los fármacos antidepressivos (I): de las drogas antituberculosas a los IMAOs. Nathan Kline y la terapéutica hidrazídica. *JANO (Psiquiatría y Humanidades)* 1999; I (3): 16-7.
18. Selikoff IJ, Robitzek EH, Ornstein GG. Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *JAMA* 1952; 150: 973-80.
19. Healy D. *The antidepressant era*. Cambridge: Harvard University Press; 1997.
20. Pletscher A. Iproniazid: prototype of antidepressant MAO-inhibitors. In: Ban TA, Healy D, Shorter E, editors. *Reflections on twentieth-century psychopharmacology*. Budapest: Animula Publishing House; 2004. p. 174-7.
21. Bosworth DM, Fielding JW, Demarest L, Bonaquist M. Toxicity to iproniazid (Marsilid) as it affects osseous tuberculosis. *Quart Bull Sea View Hosp* 1955; 16: 134-40.
22. Smith JA. The use of the isopropyl derivative of isonicotinylhydrazine (Marsilid) in the treatment of mental disease. *Am Pract* 1953; 4: 519-20.
23. Kamman GR, Freeman JG, Lucero RJ. The effect of 1-isonicotinyl-2-isopropyl hidrazide (IIH) on the behaviour of long-term mental patients. *J Nerv Ment Dis* 1953; 118: 391-407.
24. Castilla del Pino C. Síndrome hiperestésico. Alteraciones de la personalidad consecutivas a la terapéutica hidrazídica. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiat* 1955; 14: 210-9.
25. Delay J, Lainé B, Buisson JF. Anxiety and depressive states treated with isonicotinyl hydrazide (isoniazid). *Arch Neurol Psychiatry* 1952; 70: 317-24.
26. Delay J, Lainé B, Buisson JF. Note concernant l'action de l'isonicotinyl-hydrazide utilisé dans le traitement des états dépressifs. *Ann Méd-Psych* 1952; 2: 689-92.
27. Salzer HM, Lurie ML. Anxiety and depressive states treated with isonicotinyl hydrazid (isoniazid). *Arch Neurol Psychiat* 1953; 70: 317-24.
28. Healy D. The three faces of the antidepressants: A critical commentary on the clinical-economic context of diagnosis. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 174-80.
29. Crane G. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiat Res Rep* 1957; 8: 142-52.
30. Ayd FJ. Apreliminary report on Marsilid. *Am J Psychiatr* 1957; 114: 459.
31. Loomer HP, Saunders IC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiat Res Rep Am Psychiat Ass* 1958; 8: 129-41.
32. Kuhn R. The imipramine story. In: Ayd FJ, Blackwell B, editors. *Discoveries in Biological Psychiatry*. Baltimore: Ayd Medical Communications; 1984. p. 205-17.
33. Loomer HP, Saunders IC, Kline NS. Iproniazid, an amine oxidase inhibitor, as an example of a psychic energizer. *Congress Rec* 1957; 1382-90.
34. Jacobsen E. The early history of psychotherapeutic drugs. *Psychopharmacol* 1986; 89: 138-44.
35. Maass AR, Nimmo MJ. A new inhibitor of serotonin metabolism. *Nature* 1959; 184 (Supl.): 547-8.
36. Freyhan FA. The modern treatment of depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1960; 116: 1057-64.
37. Robinson DS, Nies A, Ravaris CL, Lamborn KR. The monoamine oxidase inhibitor, phenelzine, in the treatment of depressive-anxiety states. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 407-13.
38. Ban TA. Pharmacotherapy of depression: A historical analysis. *J Neural Transm* 2001; 108: 707-16.
39. Burger A, Yost WL. Arylcycloalkylamines. I. 2-phenylcyclopropylamine. *J Am Chem Soc* 1948; 70: 2198-201.
40. Tedeschi RE, Tedeschi DH, Ames PL, et al. Some neuropharmacological observations on tranlycypromine (SKF trans-385), a potent inhibitor of monoamine oxidase. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 102: 380-1.
41. Atkinson RM, Dittman KS. Tranlycypromine: A review. *Clin Pharmacol Ther* 1965; 6: 631-55.
42. Ayd FJ. The early history of modern psychopharmacology. *Neuropsychopharmacol* 1991; 5: 71-84.
43. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E, et al. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatr* 2005; 17: 113-35.

44. Kipnis A. Kurzbiographien deutscher Wissenschaftler. Bernthsen, Agosto (consultado el 23 de marzo de 2004). Disponible en: <http://www.kipnis.de/>
45. Thiele J, Holzinger O. Properties of o-diaminodibenzyl. Liebigs Ann Chem 1899; 305: 96-102.
46. Schindler W, Häfliger F. Derivate des Iminodibenzyl. Helv Chim Acta 1954; 37: 427.
47. Tansey T. Las instituciones públicas y privadas y el avance de la psicofarmacología. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1165-86.
48. Kuhn R. Geschichte der medikamentösen Depressionsbehandlung. En: Linde OK, ed. Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Klingenmünster: Tilia-Verlag; 1988. p. 10-27.
49. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. Frenia Rev Hist Psiquiatr 2002; II (1): 77-107.
50. López-Muñoz F, Bhatara VS, Álamo C, Cuenca E. Aproximación histórica al descubrimiento de la reserpina y su introducción en la clínica psiquiátrica. Actas Esp Psiquiatr 2004; 32: 387-95.
51. Shorter E. A history of psychiatry. From the era of the asylum to the age of Prozac. New York: Wiley & Sons; 1997.
52. Filip KB. 40 Jahre Imipramin. Ein Antidepressivum hat die Welt verändert Disponible en: <http://www.medizin-2000.de> (consultado el 23 de febrero de 2004).
53. Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wchenschr 1957; 87: 1135-40.
54. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiatr 1958; 115: 459-64.
55. Kline NS. Monoamine oxidase inhibitors: An unfinished picaresque tale. In: Ayd FJ, Blackwell B, editors. Discoveries in Biological Psychiatry. Baltimore: Ayd Medical Communications; 1984. p. 194-204.
56. Ingersoll E. An integral view of antidepressants. Our Lady of Holy Cross seminar June 1st, 2002. Available at: <http://www.csuohio.edu/casal/NOAD.htm>
57. López-Muñoz F, Álamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 2004; 28: 205-8.
58. Lehmann HE, Cahn CH, De Verteuil RL. The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). Can Psychiatr Assoc J 1958; 3: 155-64.
59. Ball JR, Kiloh LG: A controlled trial of imipramine in the treatment of depressive states. Br Med J 1959; 2: 1052-5.
60. Klerman GL, Cole JO. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. Pharmacol Rev 1965; 17: 101-41.
61. Paioni R. Chemie der Antidepressiva. En: Langer G, Heilmann H, eds. Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie. Viena-Nueva York: Springer-Verlag; 1983. p. 59-65.
62. Carey WT. Delivering Ayd to the mentally ill (consultado el 23 de marzo de 2004). Available at: <http://www.medicalalumni.org>
63. Lassen N. Die Geschichte der Thioxanthene. En: Linde OK, ed. Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Klingenmünster: Tilia-Verlag; 1988. p. 170-83.
64. Abdel Fattah S. The psychiatric zone. Affective disturbance. Available at: <http://sabryabdelfattah.tripod.com/docs/antidprs.htm> (consultado el 10 de marzo de 2004).
65. Pöldinger W. Die Geschichte des Doxepin. En: Linde OK, dir. Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Klingenmünster: Tilia-Verlag; 1988. p. 266-70.
66. Haase HJ. Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Düsseldorf: Janssen GmbH; 1966.
67. RxList. Disponible en: <http://www.rxlist.com> (consultado el 30 de marzo de 2004).
68. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline vs. the rest: Still leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. Br J Psychiatry 2001; 178: 129-44.
69. Rees WL. Treatment of depression by drugs and other means. Nature 1960; 186: 114-20.
70. Frey R. Die Monoaminoxidase-Hemmer. En: Linde OK, ed. Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Klingenmünster: Tilia-Verlag; 1988. p. 226-30.
71. Blackwell B. Hypertensive crisis due to Monoamine Oxidase Inhibitors. Lancet 1963; ii: 849-51.
72. Asatoor AM, Levi AJ, Milne MD. Tranylcypromine and cheese. Lancet 1963; ii: 733.
73. Blackwell B. The process of discovery. In: Ayd FJ, Blackwell B, editors. Discoveries in Biological Psychiatry. Baltimore: Ayd Medical Communications; 1984. p. 11-29.
74. Blackwell B. Tranylcypromine. Lancet 1963; i: 168.
75. British Medical Research Council. Report of Clinical Psychiatry Committee: Clinical trial of the treatment of the depressive illness. Brit Med J 1965; i: 881-6.
76. Paykel ES, White JL. A European study of views on the use of monoamine oxidase inhibitors. Br J Psychiatry 1989; 155 (Supl. 6): 9-17.
77. Vallejo J, Ballús C. Aspectos biológicos actuales de los tratamientos antidepresivos con IMAO. En: Epidemiología, etiopatogenia y terapéuticas de las depresiones. Barcelona: PTD Espaxs; 1986. p. 247-54.
78. Tyrer P. Towards rational therapy with mono-amine oxidase inhibitors. Br J Psychiatr 1976; 128: 354-60.
79. Quitkin F, Rifkin A, Klein DF, et al. Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 749-60.
80. Ban TA. Psychopharmacology of depression. A guide for drug treatment. Basilea-New York: S. Karger; 1981.
81. West DE, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. Br Med J 1959; i: 1491-9.
82. Sargent W. Drugs in the treatment of depression. Br Med J 1961; i: 225-7.
83. Gayral L. Historia, límites y perspectivas de la quimioterapia moderna de las enfermedades mentales. Rev Psicol Gen Apl 1972; 27 (118): 643-55.
84. Hobson JA. The chemistry of conscious states. Boston: Little Brown; 1994.
85. Kirkby KC. Consecuencias socio-sanitarias de la introducción clínica de los psicofármacos. En: López-Muñoz F, Álamo C, eds. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1435-50.
86. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. El origen de los fármacos antidepresivos (II): de los antihistamínicos a los antidepresivos tricíclicos. Roland Kuhn y la imipramina. JANO (Psiquiatría y Humanidades) 1999; I (4): 19-20.
87. Costa E, Garattini S, Valzelli S. Interactions between reserpine, chlorpromazine, and imipramine. Experientia 1960; 16: 461-3.
88. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. Br J Psychiatry 1967; 113: 1237-64.
89. Glowinski J, Axelrod J. Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. Nature 1964; 204: 1318-9.
90. Carlsson A, Fuxe K, Ungerstedt U. The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. J Pharm Pharmacol 1968; 20: 150-1.