

GUILLERMO CALDERÓN N.*

ANTIDEPRESIVOS
DERIVADOS
IMINODIBENCÍLICOS

I. INTRODUCCIÓN

EN la búsqueda de antihistamínicos potentes en 1948 una serie de estudios culminaron con la síntesis de los primeros derivados iminodibencílicos³⁵.

Los estudios farmacológicos subsecuentes que posteriormente fueron confirmados por la experiencia clínica, indicaron que estos compuestos poseían una acción sedante. *Kuhn*²¹ fue el primer investigador que encontró que uno de estos agentes, la imipramina ejercía una acción favorable sobre las depresiones endógenas.

Con el conocimiento de que los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) eran útiles en la clínica para el manejo de cuadros depresivos, en un principio pareció lógico suponer que la imipramina ejercía su acción a través de la inhibición de la MAO., sin embargo varios autores demostraron que estaba desprovista de actividad inhibidora sobre este tipo de enzimas.

El descubrimiento de los derivados iminodibencílicos significó otro importante paso hacia adelante en el tratamiento farmacológico de los cuadros psicopatológicos ya que su acción sobre los estados depresivos es muy efectiva aun cuando no todas las depresiones responden en las mismas condiciones. Sin embargo el uso adecuado de uno o varios de estos productos ha logrado resolver en un porcentaje considerable de los casos, cuadros depresivos ligeros o severos; por otra parte la facilidad de su manejo permite su uso tanto en pacientes hospitalizados como en

* Director de salud mental de la SSA. Profesor de Clínica Psiquiátrica en la Facultad de Medicina UNAM.

los de consulta externa. En términos generales son perfectamente bien tolerados por los pacientes y el hecho de que muchos de ellos se presenten en forma adecuada para uso parenteral así como para tratamiento oral, permite una gran variedad de posibilidades en su manejo.

II. IMIPRAMINA

Como se señaló ya anteriormente, fue *Kuhn*, en el Congreso Internacional de Psiquiatría que tuvo lugar en Zurich en 1957, el que señaló la actividad de este producto de síntesis sobre los cuadros depresivos. Siendo su fórmula bastante parecida a la de la clorpromazina; sin embargo sus aplicaciones clínicas diferían, ya que la imipramina no puede ser considerada como un neuroléptico o como un tranquilizante, sino más bien su área de acción se ejerce sobre los cuadros depresivos pero sin tener tampoco características correspondientes a un estimulante central. En el individuo normal no produce excitación ni euforia, su forma de actuar modificando el estado afectivo que transforma en un estado de normalidad únicamente se ejerce sobre el sujeto deprimido.

Delay ha clasificado la imipramina entre los psicoanalépticos en el sub-grupo de timoanalépticos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El producto se comporta como un antiespasmódico y un simpaticolítico, disminuyendo en forma considerable la secreción salival. La potencialización sobre los barbitúricos es más débil que la de los neurolépticos y no posee propiedades sedativas mas que a dosis subtóxicas.

En relación con su efecto sobre la actividad bioeléctrica cortical, *Baruck* ha demostrado que a dosis altas puede determinar crisis convulsivas en el mono. *Van Meter y Col.*³⁷ han observado en conejos que dosis de 3 a 10 mg/kg. por vía endovenosa determinan la aparición de ondas lentas y espigas. En el hombre, *Borenstein*⁴ ha reportado alteraciones electroencefalográficas y se sabe que en casos de intoxicación masiva con imipramina con fines suicidas, suelen presentarse crisis convulsivas.

TOXICIDAD

La toxicidad aguda de la imipramina es semejante a la de la clorpromazina tanto por vía endovenosa como intramuscular, su administración crónica en animales no determina ninguna lesión.

*Robson y Sullivan*³¹ en 1963, en conejas embarazadas sometidas a dosis promedio de 15 mg/kg. durante 13 a 20 días después del apareamiento, encontraron que 7 fetos estaban ligeramente afectados y en 3 se presentaron gruesas anomalías en los miembros y en el cráneo por lo que sugirieron que la droga se usara con precaución en mujeres embarazadas. Sin embargo *Oberholzer*²⁷ poco después realizó un exhaustivo estudio sobre el tema, llegando a la conclusión, después de revisar 1300 publicaciones de la literatura mundial, de que no hay evidencia de que el fármaco tenga ninguna influencia en el desarrollo del embrión humano.

No obstante el margen de tolerancia entre las dosis terapéuticas y las tóxicas, el producto debe ser manejado con cierta precaución en niños, ya que *Giles*¹⁵ ha dado la señal de alarma sobre la posibilidad de presentación de síntomas tóxicos severos en niños pequeños aun con dosis de 75 a 100 mg. y fatales en un caso con 350 mg.

MODO DE ACCIÓN

Como ya se dijo anteriormente, se desconoce la forma precisa de acción de este medicamento; sin embargo, existen algunas hipótesis al respecto. *Sigg*³⁴ piensa que la acción antidepressiva es debida a una sensibilidad de las sinapsis adrenérgicas a nivel de la formación reticular del tronco cerebral. *Coirault*¹⁰ ha constatado que la imipramina actúa sobre la membrana de la célula nerviosa favoreciendo la salida de calcio, por lo tanto determinando una alteración metabólica. *Plas y Naquet*²⁹ han descrito que es evidente una acción específica del fármaco sobre el hipocampo.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La imipramina se presenta en grageas de 10 y 25 mgs. y en ampollitas de 25 mg. en 2 ml., la aplicación del producto en general debe iniciarse por vía parenteral, cuando el cuadro depresivo es severo y queremos abreviar el período de latencia antes de que sea efectivo el medicamento. La aplicación intramuscular de la imipramina es útil y poco molesta, las ampollitas en nuestra experiencia deben ser administradas en número de dos, o tres al día, en algunas ocasiones conviene iniciar el tratamiento oral y parenteral simultáneamente.

Cuando se aplica la imipramina intramuscular es frecuente que los pacientes se quejen de somnolencia molesta, esto generalmente lo evitamos aplicando el producto al paciente en la noche antes de acostarse. Con menos frecuencia se presenta insomnio, en cuyo caso deberá modificarse el horario de aplicación.

En los casos menos severos puede iniciarse el tratamiento por vía oral con tres pastillas al día de 25 mg. que constituyen una dosis útil y en muchos casos bien tolerada, en unos cuantos días se podrá subir a seis pastillas en 24 horas. Excepcionalmente hemos utilizado dosis mayores, y por lo general consideramos que 150 mg. de imipramina son suficientes para obtener buenos resultados cuando el medicamento va a ser útil en el caso en que se ha prescrito.

La dosis de 10 mg. son poco útiles y solamente tienen aplicación en los casos de personas que son muy sensibles al medicamento aun cuando en estos casos posiblemente la indicación sería utilizar otro anti-depresivo.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La gran mayoría de los investigadores que han utilizado este medicamento reportan que su indicación mejor es en las depresiones endógenas. Los porcentajes de resultados satisfactorios varían en unas y otras estadísticas, pero en términos generales nunca son inferiores al 50% y en algunos casos se reportan resultados satisfactorios hasta en un 85% de los casos.

En las depresiones reactivas las estadísticas con resultados satisfactorios son más conservadoras, los porcentajes varían entre un 25% y un 50% aun cuando algunos investigadores los reportan mayores.

Finalmente en relación con las depresiones secundarias pueden obtenerse resultados muy satisfactorios o por el contrario muy pobres de acuerdo con el padecimiento primario.

En los casos de depresión de enfermos esquizofrénicos los resultados se consideran muy limitados e incluso negativos en muchos casos, *Newman y Col.*²⁵ describen tres casos en los cuales la droga precipitó un episodio psicótico agudo en este tipo de pacientes, habiendo desaparecido los síntomas en dos de ellos al suspender la imipramina y en el tercero al agregar al tratamiento trifluoperazina en dosis de 10 mg. al día. Esta activación de cuadros psicóticos ha sido descrita también con otros derivados iminodibencílicos¹⁹.

Otras indicaciones para el uso de este medicamento se han reportado en relación con cuadros psicofisiológicos de diferente tipo, en los cuales seguramente el resultado se obtiene a través de una modificación de su cuadro depresivo básico.

Recientemente *Noack*²⁶ y *Treffert*³⁶ han reportado resultados satisfactorios en el tratamiento de niños enuréticos, con dosis que varían entre 25 y 50 mg. por la noche. Estos datos no se han comprobado en adultos (17 a 25 años) con el mismo problema³.

*Goldfard*¹⁶ encuentra que el producto es bastante útil en padecimientos alérgicos y *Moussong-Kovacs* y *Takacs*²⁴ proclaman su bondad en el tratamiento de la narcolepsia.

EFECTOS SECUNDARIOS

Posiblemente uno de los efectos secundarios mas constantes es la sequedad de boca que en algunos casos llega a ser verdaderamente molesta para el paciente. A fin de evitar el que se suspenda el medicamento indebidamente, es conveniente advertir al enfermo en tratamiento sobre esta posibilidad, indicándole que un caramelo puede mejorarlo bastante.

La sudoración excesiva puede también presentarse en forma de crisis por la noche y en otras ocasiones durante el día. Las taquicardias y trastornos en la acomodación constituyen otros trastornos que en realidad junto con los anteriores vienen a constituir manifestaciones vegetativas atribuibles a los efectos de tipo atropínico de la imipramina. Es frecuente que en el transcurso de unos cuantos días estas molestias tiendan a disminuir considerablemente o bien a ser mejor toleradas por el paciente.

Con menos frecuencia que estas manifestaciones parasimpaticolíticas se pueden observar trastornos en la circulación periférica y tendencia a la disminución de la tensión arterial, sin embargo esta posibilidad no es frecuente en nuestro medio. La presentación de crisis hipertensivas semejantes a las que se han reportado para los inhibidores de la MAO. han sido señaladas por *Guyotat* y *Lambert*¹⁷ aun cuando consideran que son muy escasas.

Las manifestaciones de tipo convulsivo son raras pero es preciso recordar, y así lo señalan varios autores, la posibilidad de acentuación de una epilepsia pre-existente, sin embargo el producto se ha utilizado

con buenos resultados en epilépticos deprimidos, salvo que es recomendable elevar un poco la dosis de la medicación anticonvulsiva.

En algunos enfermos psicóticos en los cuales se ha utilizado el producto, se han reportado también aumentos de sintomatología delirante o confusional, como ya se señaló con anterioridad. Suelen ser reportados también constipación, temblores y trastornos en la micción.

ASOCIACIONES CON OTROS TRATAMIENTOS

Dada la frecuencia con que los elementos ansiosos acompañan a los cuadros depresivos, en términos generales, la asociación con medicamentos tranquilizantes del tipo del meprobamato, clorodiazepóxido o diazepam, ha demostrado ser bastante útil.

Entre los neurolépticos, posiblemente la tioridazina y la levomepromazina constituyen buenos productos para su uso combinado en dosis adecuadas, ya que, como se ha reportado anteriormente, entre los problemas que pueden presentarse con el uso de este medicamento está el producir un cuadro hipomaniaco o el acentuar cuadros delirantes o confusionales en los psicóticos y en estos casos especialmente, *Delay* y *Deniker* han obtenido muy buenos resultados en la asociación con productos de los ya señalados.

En general la mayor parte de los autores está de acuerdo en que no existe contraindicación formal para utilizar el medicamento asociado a la terapia electroconvulsiva y en los casos de depresión severa, en donde ésta es muy recomendable por el peligro de intentos suicidas, puede iniciarse de inmediato el tratamiento con imipramina que sostendrá la mejoría del paciente una vez que se haya terminado la aplicación de los electrochoques. *Jotkowitz*²⁰ sin embargo ha reportado tres casos de manía desencadenados por la asociación de ambos tratamientos.

Los inconvenientes de uso combinado de inhibidores de la MAO. y derivados iminodibencílicos han sido reportados por nosotros⁷ en un estudio que hicimos en relación con los peligros que existen en el uso del primer grupo de fármacos y el tiempo que se recomienda dejar descansar al paciente entre uno y otro medicamento debe ser de dos semanas. En esta incompatibilidad no importa la dosis, que puede ser mínima; así *Brachfeld*⁵ reporta la presentación de un estado comatoso en uno de los pacientes que tomó solo una pastilla de Tofranil tres días después de haber suspendido un tratamiento con Parnate.

III. DESMETILIMIPRAMINA

La desmetilimipramina es el metabolito III de la imipramina que resulta de la pérdida de un grupo metilo en el extremo de la cadena lateral, e investigaciones recientes⁶ han puesto de manifiesto que es precisamente a través de él que ejerce su acción.

De los numerosos estudios clínicos en relación con este nuevo antidepresivo se puede concluir que su diferencia de acción en relación con la droga madre estriba en: una iniciación más rápida de los efectos terapéuticos y una menor frecuencia e intensidad de los efectos secundarios indeseables.

En relación con el primer punto existen muchos trabajos en los cuales se insiste en esta importante característica^{1,6}. En nuestro medio, *de la Fuente*¹³, en un cuidadoso estudio realizado con 90 enfermos, llega a la conclusión de que el 47% de los casos donde los resultados fueron considerados como satisfactorios, la iniciación de la mejoría se presentó entre el primero y el cuarto día, en cambio en un estudio previo efectuado con imipramina¹⁴ encontró que la presentación de resultados favorables antes del cuarto día constituye la excepción, siendo la regla el que la mejoría se inicie entre el quinto y el octavo.

En relación con la presentación de efectos colaterales constató que éstos eran mas discretos o estaban ausentes en el grupo estudiado, y en un lote en tratamiento con imipramina en el cual substituyó este medicamento con las mismas dosis de desmetilimipramina, consiguió una disminución en la intensidad de estas molestias. Finalmente encontró que en algunos casos en que la imipramina después de un tiempo prudente de usarla había resultado inefectiva este nuevo medicamento había dado buenos resultados.

*Saucedo Galindo*³³ en un estudio practicado en Guadalajara también reporta una acción antidepresiva rápida, eficaz y prácticamente desprovista de efectos colaterales.

Las dosis recomendadas para el producto son de 75 a 150 mg. al día por vía oral o de 2 a 3 ampolletas de 25 mg. en 24 horas por vía parenteral.

Como en el caso de la imipramina no debe administrarse junto con los inhibidores de la MAO y después de un tratamiento con estos productos se recomienda una espera por lo menos de dos semanas antes de cambiar el medicamento.

En los casos de epilepsia se aconseja usarla con prudencia por la posibilidad de aumentar la predisposición a las convulsiones.

IV. AMITRIPTILINA

Es otro de los derivados del grupo iminodibencílico y su utilidad en el tratamiento de la depresión fue reportada por primera vez por *Dorfman*¹² en 1960, poco después un gran número de publicaciones coincidían en reconocer la bondad del producto en el manejo de este tipo de problemas psicopatológicos.

Se ha utilizado con éxito en diferentes tipos de cuadros depresivos y en problemas de tipo psicofisiológico con un fondo de tipo emocional. Se presenta en pastillas de 10 y de 25 mg., y también en forma inyectable en frascos de 10 ml. con 10 mg. por ml.

La dosis que se recomienda es de tres pastillas de 25 mg. al día y por vía parenteral en enfermos muy deprimidos, 2 a 3 ml. tres a cuatro veces al día; sin embargo, en nuestro medio, su uso se ha limitado por el intenso sueño que origina a los pacientes y que si bien ha sido reportado ya en trabajos de investigadores norteamericanos y europeos, es posible que entre nosotros sea mas molesto. En los enfermos en que el problema de insomnio es dominante entre la sintomatología de la depresión, puede ser esta característica muy útil en el tratamiento.

Cuando hace poco salió al mercado un medicamento en el cual se presentaba combinada una dosis de 25 mg. de amitriptilina con 2 mg. de perfenazina, consideramos y así lo hicimos saber al laboratorio, que muy posiblemente la utilización del producto sería muy limitada porque pensábamos que el efecto hipnógeno molesto de la amitriptilina sería potencializado por la perfenazina. Sin embargo al empezar a usarlo, con gran sorpresa encontramos que no era así, ya que si bien en algunos pacientes se presentaba somnolencia, no era muy ecentuada y además en muchos casos el producto era perfectamente tolerado. Los resultados obtenidos en un estudio realizado en 50 pacientes están por ser publicados y en términos generales podemos adelantar que han sido muy satisfactorios y que la asociación con la perfenazina ha resultado muy útil en el manejo de cuadros depresivos en enfermos psicóticos y con neurosis obsesivo-compulsiva.

V. NORTRIPTILINA

Otro de los derivados actualmente en uso de este grupo de medicamentos antidepresivos es la nortriptilina, amina secundaria estrechamente relacionada con la amitriptilina³⁰ y que al igual que ésta, es un activo agente anticolinérgico.

Algunos estudios de investigación realizados con este fármaco han demostrado su bondad en el manejo de enfermos deprimidos, así *Bennett*² señala una mejoría en 77% de los enfermos por él tratados, y *Oltman y Friedman*²⁸, a su vez, en un estudio comparativo utilizando nortriptilina, imipramina, amitriptilina y desmetilimipramina encuentran resultados satisfactorios en 80% de los casos en el primer grupo, 71% en el segundo, 72% en el tercero y 70% en el cuarto.

A fin de valorar los resultados terapéuticos del producto en nuestro medio, en 1964 realizamos un estudio con 50 enfermos deprimidos⁹ de los cuales hicimos 2 grupos, uno constituido por 20 pacientes en los cuales el medicamento se administró en dosis bajas y lentamente progresivas y el otro integrado por 30 casos en los cuales desde un principio se utilizaron dosis mayores, aproximadamente de 75 a 100 mg. diariamente.

Los resultados obtenidos nos demostraron que la respuesta era mucho mejor cuando se utilizaban dosis convenientes desde un principio, que cuando los pacientes eran manejados con dosis pequeñas y lentamente progresivas. Así en el primer grupo, las respuestas satisfactorias según el tipo de depresión que el paciente presentaba, fluctuaron entre un 40 y un 57%, en cambio en el segundo en grupos similares, se obtuvieron resultados satisfactorios entre un 80 y un 83% de los casos. En la actualidad, con una casuística bastante elevada de enfermos en el tratamiento con este medicamento, seguimos considerando que es uno de los más activos productos antidepresivos.

En relación con los síntomas secundarios que se presentaron en nuestra investigación, los más frecuentes fueron sequedad de boca y somnolencia discreta (siete casos de cada uno), tres de los enfermos se quejaron de constipación y en cuatro apareció un estado de excitación que fue realmente alarmante en dos. Veintiseis de los cincuenta pacientes no manifestaron síntomas molestos de importancia.

Por lo anterior podemos concluir que con la nortriptilina los efectos colaterales son menos frecuentes que con otros antidepresivos, pero también es preciso tomar en consideración la posibilidad de que el

tratamiento pueda desencadenar cuadros de excitación, por lo que en general se recomienda que siempre se asocie con algún neuroléptico o tranquilizante. No obstante esta precaución, *Leahy y Rose*²³ reportaron un caso de hipomanía desencadenada por el fármaco en un paciente que además estaba tomando 50 mg. de tioridazina tres veces al día.

*Chesrow y Col.*¹¹, en un grupo de enfermos geriátricos con cuadros depresivos efectuaron un estudio doblemente ciego utilizando nortriptilina y placebo. De los 65 enfermos estudiados, en 35 se presentó una mejoría satisfactoria y en 5 más, un resultado discreto. Ninguno de los enfermos a los cuales se les administró placebo mejoró desde el punto de vista clínico.

*Sanger y Maury*³², en un lote de 60 enfermos alérgicos que presentaban síntomas depresivos asociados, encuentran y reportan una mejoría muy satisfactoria no solamente en el cuadro depresivo, sino también en las manifestaciones alérgicas del paciente, aclarando que algunos de los pacientes que mejoraron, eran considerados como enfermos muy difíciles en relación con su respuesta a los tratamientos anti-alérgicos.

VI. TRIMEPROPRIMINA

La trimeproprimina es un nuevo antidepresivo con propiedades sedativas o tranquilizantes. Su fórmula conserva el núcleo iminodibencilo de la imipramina, al cual se incorpora una cadena lateral análoga a la de los neurolépticos mas sedativos, del tipo de la levomepromazina. Esta estructura química nos hace esperar que su acción básica sea sobre los cuadros depresivos y que al mismo tiempo actúe sobre la ansiedad como síntoma agregado.

Desde el punto de vista clínico se ha considerado por algunos autores que posee una eficacia terapéutica superior a las de las medicaciones antidepresivas utilizadas hasta la fecha, como la imipramina o los inribidores de la monoaminooxidasa, teniendo sobre ellos la ventaja ya mencionada de que ayuda a controlar el cuadro de ansiedad que frecuentemente acompaña a la depresión.

El producto se presenta para la administración oral en comprimidos de 25 y de 100 mg. Las dosis utilizadas por los diferentes investigadores son variables, así *Hauser y Chappaz*¹⁸, recomiendan que en la gran mayoría de los casos el tratamiento debe iniciarse con dosis prudentes de 75 mg. al día y según los resultados obtenidos ir aumentando ésta hasta llegar a 300 mg. en 24 horas como dosis de ataque.

*Lambert y Guyotat*²², por el contrario utilizan desde un principio dosis más altas, de 200 a 400 mg. diarios y en algunos casos hasta 600.

Siendo éste un producto que recientemente ha sido registrado en México, nuestra experiencia con él es limitada, sin embargo nosotros hemos utilizado satisfactoriamente dosis bajas de 75 y 150 mg. al día y en pacientes hospitalizados 200 a 300 mg. en 24 horas sin mayores efectos de importancia que una somnolencia acentuada.

El tiempo de acción es variable y al parecer también está relacionado con las dosis utilizadas, así los investigadores que han empleado el medicamento en mayores concentraciones reportan resultados satisfactorios desde el tercer día de iniciado el tratamiento, mientras que *Hauser y Chappaz* con dosis conservadoras señalan como plazo para la aparición del efecto terapéutico entre 10 y 20 días.

Entre los efectos secundarios que puede determinar, se ha reportado, estados vertiginosos, hipotensión, sequedad de boca y somnolencia. En ancianos *Lambert* señala la posibilidad de que se presenten manifestaciones de tipo confusional por lo que recomienda que en ellos se usen siempre dosis bajas.

La inversión del humor ha sido reportada, pero se considera una posibilidad poco frecuente, por lo que *Hauser* prefiere usar este anti-depresivo cuando existen antecedentes maniáco depresivos, ya que considera que su efecto sedante puede ser útil en estos casos.

En los enfermos estudiados por *Lambert y Guyotat*, dos presentaron crisis convulsivas sin tener antecedentes de tipo comicial, en ambos casos las dosis administradas eran bastante altas entre 450 y 600 mg. Por el contrario en un epiléptico reconocido, el tratamiento con dosis de 200 mg. no provocó ningún acceso. En 5 enfermos a los cuales se les practicó estudio electroencefalográfico de control, solamente en uno se reportaron anomalías difusas con predominancia temporal izquierda durante la administración del fármaco.

VII. PROTRIPTILINA

A fines de 1965 publicamos⁸ los resultados obtenidos en una investigación realizada con un nuevo producto, la protriptilina. No obstante que el grupo seleccionado fue solo de 16 enfermos, los resultados obtenidos no nos parecieron tan satisfactorios como con otros antidepresivos.

Las dosis utilizadas fueron de 20 a 40 mg. y a pesar de ello solo se obtuvieron buenos resultados en el 50% de los casos y fueron totalmente negativos en el 31% en que se suspendió el tratamiento después de haber esperado por lo menos un mes antes de hacerlo.

VIII. CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos reportados para los diferentes medicamentos derivados iminodibencílicos, podemos asegurar que se trata de un grupo de medicamentos muy útiles para el tratamiento de cuadros depresivos. Las características de cada uno han sido señaladas, y de acuerdo con ellas deberá de seleccionarse el medicamento adecuado en cada caso particular.

REFERENCIAS

1. Ban, T. A. y Lehmann, H. E.: *Canad. Med. Ass. J.* 86, 22 (1030-1031), 1962.
2. Bennett, I. F.: *The J. of Nervous and Mental Disease.* Vol. 134. No. 6 (561-565), 1962.
3. Blackman, Sheldon, Benton, Arnold, J. and Cove Lawrence M.: *American Journal of Psychiatry* 120: (1194-1195), 1964.
4. Borenstein et Darbah, M.: *C. R. du Congrès de Psych. et Neurologie de Langue Française LVIIe Session, Tours, 8-13 jun, 1959, (793-807) Masson, edit.*
5. Brachfeld, J. Wirtshafter, A. & Wolfe, S.: *Journal of the American Medical Association.* 186, 1172, 1963.
6. Brodie, B. y Col.: *Psychopharmacol.* 2, 6: (467-474), 1961.
7. Calderón, G.: *Rev. Fac. Méd. Mex.* Vol. VI Núm. 9 (611-622), 1964.
8. Calderón, G. y Saldaña, O. H.: *Medicina.* Tomo XLV Año XLVI Núm. 975, (541-545), 1965.
9. Calderón, G.: *Neurología - Neurocirugía Psiquiatría.* Vol. 5 Núm. 3 (109-114), 1964.
10. Coirault, R. Girard, V. Jarret, R. Fournier, A. et Chazaud J.: *Reunión Intern. de Neuro-Psychopharmacologie, Rome, 8-18 Sept., (520-526) Elsevier Publish. Company, 1959.*
11. Chesrow, E. J. Kaplitz, S. E. Breme, J. T. Sabatini, R. Vetra Helga, & Marquardt, Gilbert, H.: *Journal of the American Geriatrics Society,* 12 (3): (271-277), 1964.
12. Dorfman, W.: *Psychosomatics,* 1: 153, 1960.
13. Fuente, R. de la.: *La Prensa Méd. Mex.* Año XXIX, Nos. 7-8, (234-237), 1964.
14. Fuente, R. de la Foncerrada, M. Martínez Cid, E. y Santamaría, J.: *Med. Int.* Núm. 237 marzo, 1961.

15. Giles, H. Mc. C.: *British Medical Journal*, 2 (5361): (844-846), 1963.
16. Golfard, A. A. & Venutolo, F.: *Annals of allergy*, 21 (12): (667-676), 1963.
17. Guyotat J. et Lambert, P. A.: *Actualités de Therapeutique Psychiatrique*. (261-271) Masson et Cie. Editeurs, 1963.
18. Hauser, F. et Chappaz, J.: *La Semaine des Hospitaux (Semane Thérapeutique)* 40 e. No. 9 (570-572), 1964.
19. Hekimian, L. J & Friedhoff, A. J.
20. Jotkowitz, M. W. & Gershon, S.: *Medical Journal of Australia*, 6: (87-90), 1963.
21. Kuhn, R.: *Amer. J. Psych.*, 115, 5 (459-464), 1958.
22. Lambert, P. et Guyotat, J.: *La Presse Médicale* 69 e. A. No. 31 (1425-1428), 1961.
23. Leahy, M. R. & Rose, J. T.: *American Journal of Psychiatry*, 121(1): (72-73), 1964.
24. Moussong-Kovacs, E. & Takacs, L.: *Therapia Hungarica*, 11: (32-34), 1963.
25. Newman, R. A. & Fisher, W. R.: *American Journal of Psychiatry*, 121 (1): (77-78), 1964.
26. Noack, C. H.: *Medical Journal of Australia*, 1 (6): (191-192), 1964.
27. Oberholzer, R.: *Medicine et Hygiene*, 1963, 591, 358.
28. Oltman, J. E. and Friedman, S.: *The American Journal of Psychiatry*. Vol. 119 No. 10 (988-989), 1963.
29. Plas, R. et Naquet, R.: *C. R. Soc. de Biologie*, 155, (840-843), 1961.
30. Rathburn R. C. and Slater, I. H.: *Psychopharmacologia*, 4 Band. 2 Heft, 1963.
31. Robson, J. M. & Sullivan, F. M.: *Lancet*, 1 (7282): (638-639), 1963.
32. Sanger, Maury, D.: *Psychosomatics*, 5 (3): (164-166), 1964.
33. Saucedo Galindo, M.: —El G-35020. *Neurología-Neurocirugía- Psiquiatría* Vol. 6 (Núm. 2) (78-82), 1965.
34. Sigg, E.: *Canadian Psych. Ass. J.*, 4, N° special (75-83), 1959.
35. Schindler, W. and Haeflinger, F.: *Helv. Chimica Acta*, 37: 472, 1954.
36. Treffert, D. A.: *American Journal of Psychiatry*, 121 (2): (178-179), 1964.
37. Van Meter, W. G. Owens, H. F. and Himwich, H. E.: *Canad. Psychiat. Assoc. J.*, 4(Suppl.), S. 113, 1959.