TRATAMIENTO DE LOS ESTADOS DEPRESIVOS CON CLORIMIPRAMINA POR PERFUSION ENDOVENOSA.

Estudio preliminar

ALEJANDRO DIAZ MARTINEZ

1971

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

introducción

Un hecho que no se presta a discusión es el considerar la depresión como el síndrome más frecuentemente observado en Psiquiatría en la actualidad, la importancia de estudiar de alguna manera su tratamiento más efectivo no solamente radica en ello, sino en que constituye un trastorno que "verdaderamente" ocasiona sufrimiento a la persona que lo padece.

Cada día va siendo más palpable que sólo excepcionalmente una que otra persona puede librarse de no padecer en alguna etapa crítica de su vida fenómenos de tipo depresivo, - a cambio de eso, también puede asegurarse que con los medios - actuales, únicamente los sufre, por períodos mayores de 10 a - 15 días, aquel que así lo "desea". Este "deseo" tan amplio incluye a la ignorancia.

El acento actual se pone en procurar encontrar métodos más veloces que disminuyan la duración de ese período ya señalado -tentativa y un poco exageradamente calibrado en los 10 a 15 días- de sufrimiento "necesario".

Con el afán de tratar de encontrar el modo de actuar de las drogas antidepresivas se ha llegado a una aproximación mayor de lo que se pudiera llamar el substrato bioquímico de las emociones, que apunta hacia un posible control externo de las mismas, con las implicaciones que esto traería no solamente en el plano psicológico, sino también en los filosófico, sociológico, etc.

Por todo esto, he considerado de interés iniciar el estudio de un medicamento, y de una vía de administración del mismo, que prometen llenar el requisito mencionado en la última de las consideraciones introductorias. Para el efecto he creído conveniente principiar describiendo sintéticamente los enfoques actuales sobre la depresión. Seguido de un intento de resumir los resultados obtenidos por autores de diversos países con el mismo medicamento, aunque por diferentes vías de administración. Finalmente se exponen el material y el método, los resultados, y las conclusiones, así como la bibliografía, de la fase inicial del trabajo personal, que por su cuantía aún menor no puede considerarse sino como el primer "jalón" de un estudio que debe culminar en un suficiente número de casos, que torne en significativos los resultados extraídos.

la depresión

DEFINICION

Un mínimo de conceptos básicos deben ser - tomados en cuenta se trata del cuadro de las depresiones, cuya definición y nosología con dificultad se comparan de un país a otro.

Según la "definición operacional" de la escuela francesa se considera a las depresiones como: " Un desarreglo del - humor, refiriéndolo como una función neuroreguladora, capaz de- oscilar entre un polo eufórico y un polo depresivo, vistos de u una manera ejemplar en la psicosis maníaco-depresiva; tales desarreglos, también pueden se provocados por diversos causas endógenas o exógenas".

Así, se puede decir que las depresiones son estados patológicos, sobre los cuales los antidepresivos son capaces de actuar eficazmente. Esto es, sin lugar a dudas, demasiado esquemático, pero presenta la ventaja de excluir los estados "pseudo depresivos" puramente neuróticos (por ejemplo: histéricos) y -- las depresiones atípicas de la esquizofrenia, que conviene ex -

cluir sin duda alguna de la terapeútica.

CLASIFICACION

La clasificación de los estados depresivos, es un - problema al que se tiene que enfrentar cualquier gente dedicada a la psiquiatría, se habla de "problema" dado que los estados distímicos se enmuentran presentes en gran número de trastornos psiquiátricos, como son: la esquizofrenia, la demencia senil, atero esclerosis cerebral, etc, y clasificar un síndrome que practicamente cubre todo el vasto campo de la psiquiatría es una labor- que hasta el momento actual no han logrado delimitar plenamente las distintas escuelas psiquiátricas que han tratado de esclarecer la situación.

Un camino que puede facilitar la clasificación de las depresiones es el de utilizar una tabla de doble columna, que se basa en los elementos objetivos que pueden ser recopilados en cada caso (Tabla I).

En la vertical, figura el aspecto semiológico:

1.* Depresiones simples.

2.- Depresiones Melánc6licas.

3.- Depresiones graves (alucinacinatorias, estuporosas, etc).

4.- Hipocondría.

5.- Depresiones complejas.

En la horizontal, se observan los diferentes elementos

cuadro 1

SEMIOLOGIA	ESTRUCTURA ETIOLOGICA							
	A. Reaccionales	B. en los Neuróticos	C. Periódicas	D. Cíclicas alternantes	E. Hereditarias	F. Tardías	G. Con signos Orgánicos	H. Junto a otras psicosis
1. D. Simples								
2. D. Melancólicas								
3. Melancolías graves								
4. Hipocondría								
5. D. Complejas								

etiológicos y anamnésicos subdivididos en 8 clases reprentadas-por las letras del alfebeto.

Según este tipo de clasificación, cada caso clínico está representado por un número (clase semiológica) y por una o varias letras que representan los factores etiopatogénicos. Esta * clasificación que no es ciertamente exhaustiva, permite por lomenos, codificar los elementos clínicos para determinar la selección de la terapeútica.

Algunos autores, pensando que "en la medicinas la base ideal para la clasificación es la etiología" trataban, con -- muy buen juicio de establecer una precisa y clara clasificación, encontrándose con un gran obstáculo: frecuentemente es difícil,-sino imposbile conocer la etiologiá de los estados depresivos.

P.Kielholz (13), divide a los estados depresivos como sigue:

1.- Depresiones reactivas.

2.- Depresiones por agotamiento

3.- Depresiones maurótica s

4.- Depresiones involutivas.

Erik Goldkulhl, (7) establece qúe la mayor parte de loes estados depresivos tienen muy poca relación con las psicosis maníaco-depresiva, señalando a la depresión como:"Una reación general y humana a las polimorfas penas de la vida".

Julio Endara (7) pretende dividir las distintas formas de depresión según la mayor o menor influencia en su etiología

del factor herencia o del factor ambiente; así, firma 4 grupos En dos de ellos el condicionamiento es dado por la herencia (depresiones endógenas) y en los otros dos existe una dependencia importante del factor ambiente.(depresiones exógenas).

Ewen Cameron, (a), hace la siguiente clasificación:

1.- Depresiones con retardo

2.- Depresiones con ansiedad

3.- Depresiones neuróticas

4.- Los llamados equivalentes depresivos o depresiones larvadas.

5.- Las depresiones que van asociadas a cualquier otro tipo de enfermedad, vgr:Ateroesclerosis cerebral, esquizofrenia, estados tóxicos, etc.

Como trasfondo de la vida afectiva, de personalidades anormales de tipo depresivo, se menciona lo que K.Schneider llema Depresión Básica.

Hofner (5) describe la llamada Depresión existencial que se presenta cuando las pautas personales de desenvolvimiento en el mundo, propias de cada individuo, sufren un grave menoscabo debido a situaciones difíciles que el diario vivir plantea - hay una fuerte contenido frustante que que afecta a los nucleos básicos de la personalidad.

La Asociación Psiquiátrica Aemricana clasifica a la depresión en las siguientes apartados:

1.- Trastornos Afectivos Mayores (296.0-296.8), in

cluyendo aquíla melancolía involutiva, el tipo depresivo de la- psicosis maníaco-depresiva y "otros tipos no especificados".

2.- Reacción depresiva psicótica (298.0)

3.- Neurosis depresiva (330.4)

BASES PARA EL DIAGNOSTICO

El reconocimiento diagnóstico del desarreglo depresivo, requiere evidentemente de un análisis correcto, debiéndose - enfatizar el aspecto de la labilidad con el tiempo de la semiología depresiva: el enfermo que se presenta como un neurótico ansioso puede en algunos días presentar un estado de melancolía - (o de depresión grave) muy profunda; de la mañana a la noche,la depresión puede presentar mejorías transitorias y falsas.

La Escuela Francesa, propone los siguientes elementos básicos para el diagnóstico:

1.- Moción de una baja del humor, comprádolo con el estado mental habitual (normal, neurótico o hiperactivo)

2.- Pérdida de la euforia vital, que es remplazada- por la tristeza, por la inhibición o la fatiga sin causa.

3.- Con la asociación de signos objetivos tales como el insomnio, la anorexia, los trastornos digestivos, etc.

Con todo, la valoración de la semiología y de la gravedad de cada caso, necesita un control suficientemente prolonga

do: ya sea por la anamnesis minuciosa tomando en cuenta las de* claraciones del paciente y de su medio ambiente, y aún mejor, por una observación, directa durante algunos días, que permitir=a y por lo general aclarar las dudas.

FACTORES ETIOPATOGENICOS

Freud, separa "el duelo" de la melancolía y considera a ésta, como una neurosis narcisística, basándose al hacer tal afimación en que durante la fase depresiva el paciente adancona sus relaciones "de objeto", llevando a cabo su conflicto dentro de si mismo, entre dos instancias psíquicas: el yo y el superyo

Sandor Radó (5) destaca igual que Freud, las necesidades narcisísticas del paciente deprimido y una intensa intolerancia narcisística. Para el autor, este tipo de paciente reacciona en forma violenta a estímulos de escasa importancia, creando por tanto, dichos estímulos, una tensión narcisística exagerada, que el trata de liberar o anular, de cualquier manera, -- siendo, de este modo, absorbido y paralizado el yo en otras áreas

En la misma dirección, para Otto Fenichel (8) el deprimido es una persona que depende, para mantener su autoestima de suministros narvisísticos externos, es decir, existe una fijación del sujeto que le ha impedido alcanzar la plena madurez.

Si por causas especiales su necesidades narcisísticas no son - plenamente satisfechas, obviamente hay un descenso de su autoestima. En la elaboración de este proceso intervienen los sentimientos de culpa, es decir, la agresión reprimida.

Para Karl Abraham (5), "todo estado de depresión como todo estado de angustia, a la cual aquella está intimamente- vinculada, alberga la tendencia a negar la vida". El autor, con su pensamiento, supone que los sentimientos de inferioridad acumulados son un factor que favorece los estados depresivos.

A propósito de melancolía, Fromm, escribe: El factor de dolor - que hay en la melancolía, se refiere, en mi opinión, a la imagen narcisista del "yo" maravilloso que murió y por el cual se - siente afligido el individuo deprimido".

En el campo de la neurofisiología, otros investigadores, señalan la base estructural o "substratum anatómico de las emosiones:

Téllez Meneses (29), escribe: "es en la zona diencéfalo-hipofisiaria donde se regulan hacia lo corporal las funciones metabólicas y hacia lo psíquico los sentimientos, impulsos e "instintos vitales, de tal modo que el metabolismo en su base constitucional viene a ser un sustento o por lo menos una correspondencia endógena de la depresión". Para el mismo autor, endógeno viene a ser sinónimo de constitucional, considerando que quizá sea esta, la mejor definición de endógeno, ya que cuando se habla de constitución, se incorporan a dicho concepto, los modos de ser -

corporal, metabólico, tisular y temperamental del individuo haciéndose alusión a su vez, al factor genético que el término- lleva en sí involucrado.

En los anteriores procesos, varias neurohormonas,- entre ellas la noradrenalina, la dopamina, la dopa y la serotonina intervienen regulando "intrínsicamente la función, por e - jemplo la serotonina existe en el hipotálamo en concentraciones 5 veces mayor que en la corteza cerebral y actúa elevando el impulso hacia la actividad y secundariamente influyendo en forma - positiva sobre el humor depresivo, alque modifica en forma radical.

"La carencia de actividad de las sinapsis adrenérgicas en forma especial las del tejido reticular ascendente que es el a activador de la corteza cerebral, produciría la depresión; la sensibilización de ciertas fibras, produciría efectos contrarios antidepresivos.

Es conocido el sistema que une el hipotálamo, el nucleo dorsomedial del tálamo y la corteza fronto-orbitaria, cuya disfunción, el igual que su intrrupción química, como el posbile origen de "idiferencia afectiva del sufrimiento", o por el contrario: * que determine una alta respuesta depresiva angustiosa o hipocon* dríaca frente a diversos estados corporales levemente o de ninguna manera alterados.

En 1948, Reiss y Hemphill, describen una forma de depresión involutiva que cursa con hipopituitarismo e hipoadrenalis

lismo, la cual mejora clínicamente con la administración de hormona adrenocórtico-trófica. Mas adelante Board, Wadeson y Persky, después de estudiar un grupo de 33 enfermos deprimidos y de compararlos con un grupo control llegan a la siguiente conclusión: en el inicio de la depresión se produce un alza de los valores de hidrocortisona; si el stress producido por la depresión persiste, hay un "agotamiento" de las glándulas suprarrenales con el concomitante descenso de la hidrocortisona.

Hernández Peón (11) y Penfield, entre otros, ubican el sustratum anatómico de las emociones y motivaciones en el Circuito Límbico Mesencéfalico, donde la formación reticular participa activamente, lo mismo que otras estructuras como: la amígdala, el uncus, el hipocampo y la corteza piriforme; el séptum, el hipotálamo, el epitálamo y los fascículos que parten de ellos para establecer contacto con el mecencéfalo.

Estimulando eléctricamente ciertas partes del sistema límbico, por ejemplo el hipotálamo es posible producir reacciones emocionales como son la ira o el temor. Utilizando la técnica de los electrodos implantados permamentemente, se ha estudiado la acción de algunas drogas.

De este modo se ha observado que determinadas reacciones emocionales como la ita o el temor, se deprimen o son completamente abolidas por la reserpina. La imipramina, al contrario, potencia estas reacciones.

Olds, mediante la técnica de "autoestimulación", obser

vó que cuando los electrodos se colocaban a permanencia en algunas zonas cerebrales, el animal de experimentación se autoestimulaba con mucha frecuencia (ratas que se autoestimulan mas de 8 e 10-mil veces por hora), ya que cuando los electrodos se colocaban-en otras áreas "probablemente producían" en el animal efectos - desagradables"m ya que éste wvitaba materialmente todo tipo de-autoestimulación.

De este modo, se ha establecido la existencia en el encefalo de "sistemas motivacionales", localizados en las esctructuras que forman el sistema límbico:"Sistema motivacional positivo o de recompensa" y "sistema motivacional negativo o de castigo"

Supuso Hernández Peón, que ambos sistemas, el motivacionakpositivo y el motivacional negativo, se mantienen en equilibrio dinśmico", inhibiéndose mutuamente.

En 1951, Fox,"descubrió a la iproniazida, un año sñguiente Zeller, demostró que tal substancia inhibía los efectos de la "monoaminooxidasa y Underfriend detectó que la iproniazida, elevae el nivel de 5 hidroxitriptamina en el cerebro y que la monoaminoxidasa, transforma la 5 hidroxitriptamina que da como pro - ducto de eliminación urinaria el Acido 5 hidroxi-indol-acético.

Clínicamente se observóque el medicamento inicialmente utilizado como tuberculostático, mejoraba "notablemente el estado de ánimo de los enfermos.

Un interés nuevo por la bioquímica cerebral se ha manifestado con el uso de los diferentes medicamentos antidepresivos

detéctándose paralelamente sus mecanismos de acción sobre "sistemas metabólicos intermediarios de aminas activas biológicamente como la serontonina, la epinefrina y sobre todo la noerpinefrina.

RESULTADOS OBTENIDOS POR OTROS AUTORES CON LA CLORIMIPRAMINA EN LOS ESTADOS DEPRESIVOS

1.- Sigwald y Raymondeaud, (19), utilizan la vía endovenosa en 80 enfermos deprimidos y obtienen como resultados globales:

Resultados excelentes: 36 % (buenos)

" esperanzadores: 14 % (moderados o mediano)

" mediocres : 12.5 % (ligeros)

" nulos : 22.5 % (nulos)

2.- Arnold (1) en 35 casos de depresión "endógena" obtiene resultados buenos: 66 %.

3.- Bradner (1) en 38 casos de depresiones "heterogéneas" - (endógenas, involutivas, depresión de esquizofrénicos,etc) obtiene:

Resultados excelentes (buenos): 25 %

Resultados alentadores (medianos): 45 %

4.-Cossa, señala, escuetamente, que el efecto terapeútico - de la clorimipramina es superior al efecto de la imipramina y de la desmetilimipramina.

5.- Delay y colaboradores (18) en 52 enfermas (con diferen-

tes tipos de depresiones), obtiene:

Resultados excelentes (buenos): 28 %

Resultados aceptables (medianos): 34 %

Resultados regulares (ligeros): 28 %

Resultados nulos : 14 %

Concluye que en un 80 % de los casos, el tratamiento fué "eficaz" pudiendo las enfermas abandonar el hospital.

6.- Fazio (1), en 20 casos estudiados, señala, simplemente que el efecto de la clorimipramina es semejante al efecto de la imipramina.

7.- Morel-Maroger (17), utilizando la vía oral (dosis diaria de 75 a 100 mg) en 66 pacientes con depresión de diversos tipos obtiene:

Resultados buenos: 45.9%

Resultados mediano: 36.6%

Resultados ligeros: 10.6 %

Resultados nulos: 7.4 %

Concluye que en cuanto a rapidez, este timolépticoe es el que mas se aproxima a la sismoterapia eléctrica.

8.- Pakesch (1) tratando una serie de 43 enfermos, cree que está fundamentalmente indicado el uso de la clorimipramina en casos de depresión con acusados síntomas de inhibición e hipocondría.

9.- Spear (1) en una casuística de 25 casos, advierte su resultado beneficioso en enfermos que habían sido rebeldes al tratamiento con otras técnicas, entre ellas el electrochoque

10.- Symes (1), utilizando la técnica de "doble ciego", llega a la conclusión de que la clorimipramina es dos veces mas enérgica que la imipramina en cuanto a su acción terapeútica.

11.- López Ibor Jr.(14) en 14 pacientes, cono clorimipramina por vía oral a dosis de 75 a 100 mgs.diarios, obtiene:

Resultados buenos: 50 % (7 casos)

Resultados parciales (mediano y ligeros): 7 % (1 caso)

Resultados nulos: 43 % (6 casos)

12.- E.Amat-Aguirre (1) trató 18 pacientes con clorimipramina por perfusión venosa, obteniendo:

Resultados buenos: 44.44 % (8pacientes)

Resultados mediocres (medianos y ligeros):38.88 %- (7 casos)

Resultados nulos :16.66 % (3 casos)

Tambi=en utilizó la vía oral, en 22 pacientes, a dosis diaria de 50 mgs, hasta 100 mgs., obteniendo:

Resultados buenos: 31.8 % (7 casos)

Resultados mediocres (medianos y ligeros):54.5 % - (12 casos)

Resultados nulos: 13.6 % (3 casos)

Concluye que la clorimipramina por perfusión venosa es superior en eficacia y precocidad de acción a la dosis oral, agregando, que por cualquiera de las dos vías, su efecto es mas marcado en los cuadros psicóticos endógenos puros.

13.- En otro estudio de MM.P.Cossa, G.Darcourt y A.Casac (4) hecho con 70 pacientes que presentaban síntomas depresivos diver

sos, se obtuvo:

Resultados buenos: (21.4 % (15 casos)

Resultados medianos: 44.2 % (31 casos)

Comsidera, por tanto, haber tenido un 66 % de resultados - (favorables).

Encuentra como promedio en cuahto a la rapidez de los resultados terapeúticos: 7 días. Enas depresiones endógenas el resultado "bueno", sobrepasa el 72 %.

14.- Guyotat, M.Favre-Tissot, M.Marie-Gardine (15), utilizan en 68 pacientes la clorimipramina a dosis diaria de 75 a -- 150 mgs, teniendo dichos enfermos, cuadros depresivos diversos- y obteniendo:

Resultados buenos : 50 %

" medianos: 17;6 %

" ligeros : 8.8 %

" nulos : 23.2 %

Observan, que el efecto se inica entre el quinto y el sexto día de tomar la medicación

15.- B.Mestre-Mestre (16), trata 70 enfermos deprimidos, con clorimipramina, 50 de ellos por vía oral y 20 por vía intravenosa, encontrando el final del tratamiento:

Por vía intravenos: Resultados buenos y medianos: 65 %

Por vía oral: Resultados buenos y medianos : 54 %

16- Fernando Jiménes (12), estudia la accioón de la colori mipramina por vía oral en 42 pacientes con síntomas depresivos-

(entre ellos 3 obsesivos y 15 esquizofrénicos). Concluye que a - los 7 días de iniciado el tratamiento ya se observaba una mejoría "notoria" en un 66 % de los pacientes.

17.- J.Coderch y M.de la Cruz (3). administraron la colirimipramina por viá intravenosa a 23 enfermos con diferentes cuadros depresivos, a una dosis diaria de 25 a 75 mgs.

Resultados buenos: 34.6 %

" medianos: 39.1 %

" ligeros: 21.6%

" nulos " 4.3.%

Señalan que el efecto beneficioso de la clorimipramina se puso de manifiesto de los 2 a los 4 días de haber iniciado el tratamiento, manifestándose especialmente sobre el componente del cuadro depresivo.

18.- R.Volmat, G.Allers y N.Vittouris (92). aplican la clorimipramina, por vía intramusculas a 53 pacientes y por vía intravenosa a 14 pacientes. Globalmente obtienen un 66 % de buenos y medianos resultados.

19.- A.Forcada Calvo y M. González Marín (96), después de- aplicar por vía endovenosa la clorimipramina a 10 pacientes a - fectos de estados depresivos, observan lo siguiente: en 5 pa - cientes los resultados fueron excelentes (buenos), incluyendo - un caso que no había mejorado con 9 sesiones electroconvulsivas previas, en 4 pacientes los resultados fueron buenos (medianos y ligeros), en un paciente (con depresión hipocondríaca de-

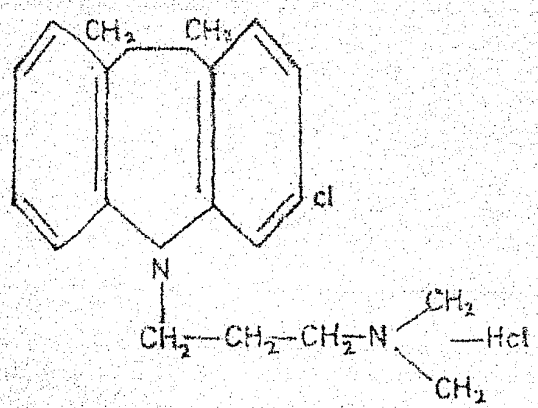
18 años de evolución) el result-do fué nulo.

20.- J.Leboucarte, A rascol, P. J$_{o}$rda y B.Guiraud (14) en- 90 pacientes con síntomas depresivos, tratados con colirimipramina, llegan a la conclusión de que es una "muy efectiva" droga antidepresiva, sobre todo por la rapidez y profundidad de su acción.

21.- G.Van Renyngne de Voxvrie (21) utiliza la colorimipramina por vía oral y por vía intrevenosa en 15 casos de enurosis obsesivo-compulsiva considerando que el medicamente posee propiedades antidepresivas y ansiolíticas "interesantes", en virtud de que su acción es rápida y no presenta trastornos por intolerancia.

la clorimipramina

La clorimipramina, comercializada bajo el nombre de-anafranil y presentada en grajeas de 25 mgs, es un psicoanaléptico de la familia de las iminodibenzílicas, cuyo número de identificación es : G 34. 586. Es el diclohidrato de 3 cloro-5--(dimetilaminopropil) 10-11-dihidro 5 dibenzo (b-f) axepina, cuya formula de sarrollada es la siguiente:



En el campo de los antidepresivos tricíclicos, la cloroimipramina es a la Imipramina como la cloropomazina a la Promazina, o sea un derivado clorado de aquella en posición 3. Los efectos obtenidos en la experimentacioń animal son muy similares en ambos preparados, teniendo como diferencias notables la distinta concentración que alcanzan en los diversos órganos -particularmente en el cerebro- y la diferencia de absorción de las dos durante su administración por vía oral, siendo ambas favorables al derivado clorado.

LA clorimipramina tiene acciones "centrales" como antagonizan a los efectos de la reserpina y de la tetrabenacina y potencializar la hipertermia anfetamínica, Sus acciones "periféricas" serefieren a la potencialización de los efectos de las cetocolaminas sobre la presioń arterial y sobre la membrana nictitante. Sud efectos tóxicos son mínimos y su acción sedante practicamente nula aparte de producir un síndrome catatónica en los ratones.

En cuanto al mecanismo de acción, cabe suponer, que sea similar al de la imipramina. Brodie y su escuela (1960), demostraron que el efecto antidepresivo de la imipramina es esencialmente debido a uno de sus principales metabolitos: La desmetilimipramina.

Hoy en día, los resultados de los diversos investigadores (Siggt, Brodie y col., Pletscher, Schildkraut), conducen a admitir que a nivel del sistema nervioso central, la imipramina por intermedio de su metabolito III- la desmetilimipramina- , potencializada la acción de la noradrenalina, impidiendo su "reciclaje" a nivel de las terminaciones adrenérgicas.

material y método

Se administró la clorimipramina a 12 pacientes internados en el Sanatorio Floresta (psiquiátrico), que presentaban cuadros depresivos diferentes tipos, del sexo femenino y 4 del sexo masculino, con edades que oscilaron entre los 25 y los 72 años- promedio de 40 años0 (cuadro # 2) que se diagnosticaron de acuerdo a la Clasificación de la Asociación Psiquiátrica Americana.

LA clorimipramina se utilizó, em ampolletas de 25 mgs. por vía endovenosa, y en grageas de 25 mgs. por vía oral.

TECNICA DE ADMINISTRACION

- Para aplicar la venoclisis los pacientes siempre estuvieron acostados y en ayunas.

- Se hizo determinación de las constantes siguientes: Pulso, temperatura, tensión arterial y número de respiraciones. Estas determinaciones continuaron cada 15 y 30 minutos en tanto duraba la pergusión venosa.

- La dosis inicial fué siempre de 25 mgs. y sólo en un

caso (caso () se elevó posteriormente a 50 mg. por 24 Horas.

- El fármaco fué disuelto en un frasco de 250 mls. de-solución glucosada al 5 % que era perfundida a una velocidad de 30-40 gotas por minuto. La duración de la perfusión fué de dos-horas y media. En un caso, la solución empleada no fué glucosa-da sino salina isotónica por ser el paciente diabético.

- Terminada la perfusión el enfermo hacía vida normal.- Por la noche recibía algún medicamento para controlar el insom-nio 'Cuadro No) como benzodiazepina, oxasepan, metaqualona y teoridazina.

- Se aplicó la colrimipramina a ritmo diario, excluyen do los domingos.

- Al finalizar el tratamiento por perfusión endovenosa los enfermos fueron tratados por vía oral a dosis inicial y de - sostén de 50 mgs/día en cuatro pacientes esta dosis se elevó a - 100 mgs y en un paciente a 125 mgs. La vía oral se sostuvo hasta el momento en que fué dado de alta el paciente, oscilando dicho-lapso entre un mes y dos meses.

CUADRO NUMERO DOS

Caso No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sexo	F	F	F	M	F	M	M	F	F	F	M	F
Edad (años)	47	40	33	43	40	37	72	40	59	40	25	46
Diagnóstico	3	4a	4b	6	3	1	5	4a	1	1	4b	3
Dosis Inicial I.V. Mgd	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Dosis inicial Oral Mgs.	50	50		50	50	50	50	50	50	50	50	50
Dosis Máxima I.V. Mgs	25	25	25	25	50	25	25	25	50	25	25	25
Dosis Máxima Oral. Mgs.	50	50		50	50	50	50	50	125	100	100	100
Dosis de Sostén Oral. Mgs	50	25		50	50	50	50	50	100	50	50	50
Número de Aplicaciones-IV.	10	10	6	10	10	10	12	10	10	10	10	10
Efecto Inicial Días en que se presentó	2	5	12 Hs	6	4	7	6	3	8	5	8	7

Diagnósticos:
1.- Depresión Endógena
3.- Depresión Involutiva.
4a.-Depresión Reactiva
4b.-Depresión Neurótica.
5.- Depresión asociada con ateroesclerosis cerebral.
6.- Depresión Psicótica.

casuística

1.- M.C. de A. Sexo: Femenino. Edad: 47 años.

Cinco meses antes de su internamiento, lentamente comenzó a - presentar tristeza y llanto frecuente, anorexia, insomnio inicial y sobre todo post-dormicional, constipación -tres veces se le tuvo que practicar extracción de materia fecal impactada, después de estar 8 días sin poder defecar-, sensación de - falta de fuerza y fatigabilidad fácil, disminución de intereses -sobre todo de su arreglo personal y del cuidado de su casa-. Al final se agregaron: palpitaciones, irritabilidad, con deseos frecuentes "de ya no vivir". Estuvo internada en el - Servicio de Psiquiatría del Centro Médico Nacional, donde se le trató con imipramina, diazepan y vitaminoterapia con resultados prácticamente nulos, siendo dada de alta de dicho Servicio 15 días después. Como sus molestias nuevamente aparecieron con igual intensidad, pasados 5 días ingresó al Sanatorio Floresta, tratándósele con una aplicación diaria de clorimipramina por venoclisis durante 10 días, continuando después - con gragrea del mismo medicamento a dosis de 25 mlgs. Fué dada de alta con remisión total de la sintomatología de ingreso, haciéndosele diagnóstico de: depresión involutiva.

2.- M. del C. O. C. Sexo: Femenino: Edad: 40 a.

En un mes tuvo dos intentos de suicidio, después de que se - enteró que su esposo tenía relaciones extraconyugales. El segundo intento motivó el internamiento. Ingresó habiendo permanecido antes en un servicio de terapia intensiva, donde se le trató de una intoxicación grave por barbitúricos. Cuando llegó al Sanatorio Floresta se encontraba llorosa, negándose a - tomar alimentos, sin poder dormir, quejándose de experimentar angustia, palpitaciones, cefalea, deseos de morir y mostrando al mismo tiempo una marcada irritabilidad. Se le aplicaron 10 ampolletas de clorimipramina y solución salina isotónica (por ser diabética no se mezcló el medicamento con solución glucosada). Con diagnóstico de depresión reactiva, se le comenzó a

tratar con imipramina, sin embargo como 5 días despupes intentó suicidarse ingiriendo medicamentos que había conseguido -- subrepticiamente, durante 3 días se le tuvo en observación estrecha y constante, iniciando entonces la aplicación de la -- clorimipramina. Respondió rápidamente al tratamiento, con desaparición de los síntomas depresivos, sobre todo del deseo - de morir, manifestando al mismo tiempo una actitud de enfrentamiento hacia su problemática conyugal y de aceptación a la psicoterapia "orientadora".

3.- M. E. P. S. F. Sexo: Femenino. Edad: 33a.

Ingresa al Sanatorio por haber tenido intento de suicidio, ingiriendo medicamentos no especificados. Irregularmente y casi en forma habitual muestra irritabilidad, insomnio, falta de -- apetito, falta de iniciativa y una gran facilidad en todas sus actividades. Es casada con un hombre 14 años mayor que ella al cual dice no querer y con el que a diario discute; de varios - años a la fecha sostiene relaciones extraconyugales que últimamente han dejado de interesarle, sintiendo en cambio culpabilidad por ser infiel y "por el mal ejemplo que les puede dar a - sus hijos". Con frecuencia se siente triste, desesperada, "con mucha angustia" y esto culminó con el intento de suicidio. Se le aplicaron solamente 6 ampolletas de clorimipramima, observando que a las pocas horas de aplicar la primera, las ideas - suicidas prácticamente eran controladas por la paciente. No se continuó el tratamiento por la vía oral. Diagnóstico: neurosis depresiva.

4.- G.A.S. Sexo: Masculino. Edad: 42 años.

Un mes antes de su ingreso y coincidiendo con una auditoría -- que le hacen a su negocio, -el cual funciona normalmente-, comienza a desconfiar de cuanta persona se le acerca, se queja - de dolores en todo el cuerpo, especialmente de cefalea, los -- cuales relaciona él mismo con un "brebaje" que él supone le administraron sin que se percatara de ello. Presenta insomnio -- post-dormicional que llega a ser casi total, en el día se le observa preocupado, pasivo, con inseguridad en sus actos -trata de salir de su casa para volver rápidamente y no permitir - que alguno de sus familiares salga a la calle-. Piensa que alguien lo quiere perjudicar y no permite que su mujer toque el teléfono o se acerque a la ventana, o abra la puerta "porque - todo eso es peligroso". Se queja de estar en peligro de muerte y de que lo quieren hacer "picadillo". En momentos afirma que todos sus familiares "están hechos pedazos". Se niega acomer,- permanece varias horas sin hablar y cuando lo hace, pregunta - ¿si lo ven blanco?, ¿si notan en la lengua su empacho? ¿si notan que está chupado?, etc. Cuando llega al Sanatorio solamente se concreta a decir: "no hay remedio, todo es inútil, yo de aquí ya no salgo vivo, ya todo se acabó, todo terminó", y así sin contestar a las preguntas que se le formulan, exterioriza

exclusivamente ideas nihilistas. Se le trata por vía intravenosa y por vía oral. Seis días después de iniciado el tratamiento aparece una remisión marcada, la cual llega a ser una remisión total cuando se cumplen otros 10 días, siendo dado de alta después de diagnósticársele: depresión psicótida.

5.º E.P.L. Sexo: Femenino. Edad: 40 años.

De 3 años a la fecha ha presentado insomnio creciente en intensidad, de tipo tardío, presenta cefalea de predominio frontal, palpitaciones, disminución del apetito, irritabilidad -a diario se disgusta por motivos banales, porque alguien habla en voz alta o la contradice, por el ruido que hacen sus hijos, etc.-. Durante este lapso consulta a innumerables médicos quienes preferentemente le indican tranquilizantes menores del tipo del diazepan y del oxazepan, con resultados negativos. A lo anterior y de un año hacia acá, se han agregado: disminución del apetito - sexual, constipación, cansancio, falta de fuerza, falta de im-- pulso para llevar a cabo cualquier actividad -incluso las más - simples de su casa y de sus arreglo personal-. Llora frecuentemente, sintiéndose "sin esperanza", no pudiendo dejar de pensar en que ella "ya no tiene remedio, que ya para nada sirve, que - solamente es un estorbo en su casa, etc.". Se niega a frecuen-- tar los espectáculos, a ver la T.V. o a escuchar la radio. Una semana antes de ingresar, intenta suicidio ingiriendo medicamento no especificado, "por sentirse aburrida, sin ganas de nada, sin deseo de vivir". Se le aplican 10 ámpulas de clorimipramina por perfusión endovenosa a la que se agregan 30 mlgs. de oxazepan y 300 mlgs. de metacuslona para poder controlar el insomnio. Desde el 4/o. día de aplicación del medicamento, se aprecia una remisión que se considera como total 2 días después de terminado el tratamiento. Diagnóstico: depresión involutiva. Ocho días después de terminar la aplicación por vía endovenosa, presenta una recaída, la cual se controla con clorimipramina por vía --- oral; la remisión se considera como "mediana o moderada".

6.º J.M. Sexo: Masculino. Edad: 37 años.

Periódicamente sufre episodios de tristeza, que duran uno o dos meses; durante ellos presenta insomnio de tipo tardío, disminución del apetito, llanto frecuente -en ocasiones pasa 3 ó 4 hs. llorando continua y quedamente-, incapacidad para resolver los - problemas que usualmente y con facilidad soluciona en otras ocasiones, "desgano" generalizado que llega a manifestarse como -- "una incapacidad para moverse", irritabilidad, dificultad para concentrarse en su trabajo o para sostener una charla, con sentimientos de impotencia ante la vida, de culpabilidad por no poder sostener adecuadamente a sus familiares desde el punto de - vista económico. Ultimamente experimenta impulsos frecuentes de "darse un balazo" y una dificultad para dejar de pensar en que debe morir, en que su corazón o sus pulmones "posiblemente le - estén fallando, etc.". Algunas veces, para tratar de hacer a un

lado la tristeza y desesperación que lo embarga, ha ingerido - bebidas alcohólicas en forma moderada, prefiriendo asistir a - espectáculos donde "se vea sangre", por ejemplo las corridas - de toros y las peleas de gallos. A su ingreso, se muestra mu-- tista, lloroso, con distraibilidad hacia lo externo y quejándo se de múltiples molestias somáticas. Se le aplican 10 ampolle- tas de clorimipramina, apreciándose desde la 5a. mejoría acen- tuada. Se le hace diagnóstico de psicosis maníaco depresiva, - tipo depresiva (depresión recurrente). Con anterioridad había sido tratado con otros antidepresivos que solamente le produ-- cían una mejoría parcial, durando el episodio depresivo prácti camente el mismo tiempo que cuando no tomaba medicación algu-- na. Con la clorimipramina se obtiene una remisión calificada - como "moderada o mediana".

7.- J.R.P. Sexo: Masculino. Edad: 72 años.

Durante 3 años recibió medicación ansiolítica y antidepresiva, por presentar: tristeza y llanto continuo, abulia, lentitud y escasa actividad, falta de apetito, irritabilidad, pobreza -- ideativa, ideas de culpabilidad y de minusvalía e insomnio in tenso de tipo tardío. Antes de ingresar al Sanatorio el cuadro clínico se intensificó apareciendo ideas obsesivas de tipo im pulsivo, que agravaban su sentimiento de culpabilidad: "pensa mientos repetitivos en los cuales insultaba a Dios y se burla ba de su religión". Se le trató inicialmente con 3 electrocho ques, suspendiéndose la serie electroconvulsiva por presentar dolor intenso en región dorso lumbar. Posteriormente presentó un episodio confusional diagnosticado como de delirium artero esclerótico. Esto último y la presencia de trastornos en la - memoria y en la inteligencia, sirvieron para integrar el diag nóstico de depresión asociada a ateroesclerosis cerebral. Se le aplicaron 12 ámpulas de clorimipramina y al iniciar la vía oral con tal medicación, la mejoría observada tendió a dismi- nuir.

8.- T.V.S. Sexo: Femenino. Edad: 40 años.

Cuatro días antes de su ingreso, sufrió accidente automovilís tico, en el cual falleció su esposo y otros familiares resul- taron con heridas de gravedad. Al conocer la muerte de su cón yuge presentó crisis intensa y constante de llanto, insomnio, falta de apetito y sobre todo ideas suicidas persistentes y - profundas. Para evitar precisamente la posibilidad del suici- dio y buscando un agente rápido en su acción, se le indicó -- sismoterapia, sin embargo solamente recibió una sesión eléc-- trica por presentar dolor intenso e imposibilidad para algu-- nos movimientos en región dorso lumbar. Diez días después ---

y ameritando su estado vigilancia estrecha, comenzó a recibir como tratamiento la clorimipramina por perfusión venosa. Dado que presentaba insomnio e inquietud motora nocturna, se le administró una grageа de 100 mlgs. de tioridazina por la noche. Desde la 3a. aplicación se observó que las ideas suicidas habían desaparecido.

9.- M.B.R. Sexo: Femenino: Edad: 59 años.

A la edad de 24 años sufrió episodio depresivo de mediana intensidad y duración, que remitió espontáneamente. A los 57 años presentó nuevamente sintomatología depresiva: ideas de tipo hipocondríaco con somatizaciones, falta de apetito, inquietud motora, insomnio, llanto continuo y por último franca excitación psicomotora. Se le trató con 3 electrochoques y antidepresivos no especificados. En octubre de 1969 presentó un cuadro donde predominaba la excitación motora y otros síntomas calificados como hipomaníacos. Dos meses antes de su ingreso apareció nuevamente la inquietud motora, insomnio, quejas de tipo hipocondríaco, manifestando ansiedad y desesperación por "su situación de pobreza, de soledad y de desamparo" que ella consideraba sin "solución posible"; pesimismo, llanto, descuido de su arreglo personal y en general una disminución de intereses. Se le aplicaron 10 ampolletas de clorimipramina y como la sintomatología no cedía -aumentando incluso la ansiedad y la inquietud motora-, la dosis oral se elevó a 125 mlgs., con el mismo resultado: una pobre y prácticamente nula remisión.

10.- M. de la L. C. LL. Sexo: Femenino. Edad:40a.

Inició su padecimiento en diciembre de 1969, coincidiendo con el conocimiento de padecer probablemente tumoración maligna en el útero. Mientras recibía radiaciones (con bomba de cobalto), aparecieron las siguientes molestias: insomnio tardío, falta de apetito, inquietud motora, angustia, constipación, llanto frecuente, tristeza y sentimiento de inutilidad y de culpabilidad. Fué internada en dos ocasiones en el Servicio de Psiquiatría del Centro Médico Nacional y tratada con electrochoques en virtud de que el tratamiento medicamentoso no especificado había fallado. Tres meses después de su último internamiento volvió a presentar la sintomatología antes descrita, agregándose: gran pesimismo, ideas obsesivas relacionadas con la no curación de su estado, tristeza, abatimiento, irritabilidad y bradiquinesia que alternaba con inquietud motora. Todo lo anterior motivó el internamiento en el Sanatorio Floresta, diagnosticándosele depresión agitada con características de ciclicidad. A la clorimipramina intravenosa se le agregó un comprimido de 25 mlgs. de benzodiazepina por la noche.

11.- R.S.S. Sexo: Masculino. Edad: 25a.

De dos años a la fecha ha notado falta de apetito, insomnio - ligero que últimamente se ha intensificado, siendo sobre todo de tipo inicial. Se siente débil, sin la energía suficiente - para desempeñar su trabajo, todo le resulta difícil o le aburre, experimenta tristeza y por momentos no puede controlar - el llanto. Se queja de cefalea, de problemas en la digestión, de mareos, de constipación. Ha perdido el interés por mejorar su situación laboral, por las diversiones y por los paseos. - Ha notado que con estímulos pequeños fácilmente se encoleriza. Uno de los motivos por los que buscó la ayuda psiquiátrica -- fué el de presentar impotencia y en general una disminución - del apetito sexual. Con diagnóstico de depresión neurótica, - recibe 10 ampolletas de clorimipramina, y como la remisión no es del todo objetiva, al continuar por la vía oral se lleva - la dosis a 100 mlgs. por día.

12.- C.O.de F. Sexo: Femenino. Edad: 46a.

Tres años antes, comenzó a mostrar desinterés por los aspectos alejados de su casa y por las diversiones, sin justificación alguna ha tenido crisis de llanto y abatimiento, todo lo "ve- obscuro", "sin ilusión", se muestra irritable, con insomnio - tardío, falta de apetito, constipación, fatigabilidad fácil,- se queja de dolor en miembros inferiores, en cuello y en re-- gión frontotemporal, que se intensifican cuando la dificultad para dormir ha sido grande. En su casa no siente deseos de hacer las labores cotidianas, discute frecuentemente con su esposo y demás familiares, a diario piensa en morir, sintiendo al mismo tiempo que ella es un estorbo, "una inútil", "porque ni como mujer sirve" (ha mostrado una disminución acentuada - en el apetito sexual). Se hace diagnóstico de depresión involutiva, aplicándosele 10 ámpulas de clorimipramina, que se - continúan con grageas por vía oral a dosis de 100 mlgs. por - día.

resultados

Los resultados se dividieron en tres niveles de respuesta:

1.- Resultados buenos (R.B.)

2.- Resultados Moderados o medianos (R.M.)

3.- Resultados NUlos. (R.N.)

Asíconsigna el efecto sobre algunos síntomas en especial, aunque la valoración se hizo atendiendo globalmente al estado depresivo Asi, se obtuvieron seis resultados buenos

cinco resultados medianos.

un resultado nulo.

En cuanto al diagnóstico, los resultados se distribuyeron así:

Depresión Involutiva: tres casos (1 resultado bueno y 2 resultados medianos)

Depresión Neurótica : dos casos (1 resultado bueno y 1 resultado mediano)

Depresión Reactiva : (neurótica) 2 casos (2 resultados buenos)

Depresión Psicótica : 1 caso (1 resultado bueno)

Depresión Recurrente: (endógena) 1 caso (1 resultado bueno)

Depresión Asociada a Ateroesclerosis Cerebral: 1 caso 1 resultado bueno)

Depresión Agitada: (Depresión Periódica, Endógena)
1 caso: 1 resultado nulo.

Se presentaron síntomas colaterlaes de pequeña importancia, que aparecieron durante la perfusión endovenosa y algunos minutos después de terminarla: Hipotensión arterial ligera (de 10 a 15 mls. de mercurio), hipontensión ortostática discreta, vértigo náusea, sequedad de mucosa oral y en dos casos lipotimias que se presentaron en los minutos siguientes a la aplicación de la clorimipramina. Todos estos síntomas desaparecieron espontáneamente, sin requerir medicación alguna asociada.

En cuanto al efecto inicial antidepresivo, este apareció en los primeros ocho días y en un caso, después de 12 horas. El efecto máximo en todos los casos, antes de los diez días de tratamiento. (Cuadro No).

DIAGNOSTICO:	RESULTADO:
1.- Depresión Involutiva	BUENO
2.- Depresión Reactiva	BUENO
3.- Depresión Neurótica	BUENO
4.- Depresión Psicótica	BUENO
5.- Depresión Involutiva	MEDIANO
6.- Depresión Periódica (Endógena)	MEDIANO
7.- Depresión con A.E.Cerebral	MEDIANO
8. - Depresión Reactiva	BUENO
9.- Depresión Periódica	NULO
10.- Depresión Periódica	BUENO
11.- Depresión Neurótica	MEDIANO
12.- Depresión Involutiva	MEDIANO

CUADRO NUMERO TRES

conclusiones

El número limitado de pacientes no permite, en principio generalizar los resultados en forma contundente, sin embargo es de notar la correspondencia de la mayoría con los obtenidos por estudios mas amplios, exceptuando en lo referente a la * depresión agitada o ansiosa, en que un autor asevera obtener resultados óptimos y aquí en el único paciente de tal tipo fueron-nulos.

Lo sucedido en los dos casos en que por diversas razones hubo de substituirse precommente la terapeútica electroconvulsiva por la de la clorimipramina intravenosa, parece apoyar * la idea de que ésta, promete evitar a la primera en una manera - mas sistemática.

Será conveniente, en fases futuras del trabajo, hacer estudios comparativos entre la clorimipramina intravenosa y otros antidepresivos aplicados por vía intramuscular, pero adicionados estos de una serie de venoclisis "placebo". Todo lo anterior para tratar de dilucidar el efecto que en la depresión puede tener la atención mas estrecha a que obliga el procedimiento, y tam --

bién el efecto que en la misma pueden ocasionar las molestias - inherentes (recordando lo que se ha dicho, de si el electrocho* que obraría como una especie de auto castigo). En la literatura revisada, no se han encontrado datos de que se haya efectuado - dicha diferenciación.

Quedó patente que la rapidez de acción es una caracterísitica favorable de la vía de administración intravenosa para el fármaco objeto de estudio,-aunque relacionado con esto -- también hay que racalcar, que, al menos en el caso 9, la sintomatología reaparecía con sólo un día que se interrumpiera la medicación, lo que hablaría de una acción efectivamente mas rápida pero mas fugaz, y la necesidad, una vez iniciados los resultados favorables, de apuntalarla con otras vías de administración e inclusive con otros antidepresivos, en la mayoría de las de * presiones que sabemos tienden a prolongarse. No así en aquellas afortunadas que de po si van a durar poco tiempo.

Es digno de insistir que la rapidez de acción parece-haber tenido mucha ingerencia en la regulación precoz de los intentos suicidas, aspecto que en la práctica es fundamental.

Se postula como conveniente agregar un inductor del - sueñopues el procedimiento por si mismo no combatió el síntoma-insomnio en las etapas iniciales.

resumen

Se reportan los resultados obtenidos al aplicar - clorimipramine intravenose a 12 enfermos de depresión hospitalizados. Previamente se hace una síntesis de los enfoques actuales sobre la depresión, así como de los resultados obtenidos por otros estudios con el mismo medicamento. Se concluye-finalmente que dicha clorimipramina, por tal vía posee rapidez de acción, un efecto mas fugaz, una substitución electroconvulsiva válida y una yugalación satisfactoria de los intentos suicidas.

bibliografía

I.- Amat-Aguirre. E. "Nuestra Experiencia en el Tratamiento de los estados depresivos con el preparado G. 34.586. - Geigy. Estudio comparativo de los resultados obtenidos con perfusión venosa y dosis única oral". Folia Neuro-psiq. S. España. 3, 1: 1-8, 1968.

2.- Cameron E. "The Modern Psychiatric. Conception of Depresión.- Mencionado por (5).

3.- Coderch J. y De la Cruz M. "Experiencias Clínicas con - el G. 34.586 en pacientes depresivos ambulatorios". Rev. de Psi. y Psicol. Médico. Tomo VIII No. 4: 198-205, 1967. Barcelona, España.

4.- Cossa M.M.P., Darcourt G. et A. Cazac (Nice) "Essai d'un psycho-analeptique nouveau, le G. 34.586. Congr. Psychiat. Neurol. Francia. 65. Session, Dijon, Juliet, 1967. p.71-72.

5.- Delgado Marín A.- "Tratamiento de los Estados Depresivos con Desmetil Imipramina". Tesis recepcional, 1967. (UNAM).

6.- Deniker.- El Tratamiento Moderno de las Represiones y el - Riesgo de Suicidio. Rev. Instantáneas Med. Mex. y del Mundo. No. 21. Nov.-Dic. 1970, Pag. 11 a 24.

7.- Endara J. "Clasificación de los estados depresivos. - Consideraciones Psicodiagnósticas".- Simposio Nacional Sobre Estados Depresivos, Mencionado por (5).

8.- Fenichel O."Teoría Psicoanalítica de las Neurosis". - E. Paidos, Buenos Aires, 1964, p. 814.

9.- Forcada Calvo A. González María M. "Nuestras Primeras Experiencias con Anafranil por Vía Endovenosa". Ciencias Neurológicas 1, 3: 9-12 (1967). España;

10.- Guyotat J. Favre-Tissot M., Marie Gardine (Lyon) "Essai clinique d'un nouvel antidépresseue le 34.586 G." Congrés de Psychiatrie et de Neurologie. Dijón, 1967.

11.- Hernández Peón R. "Las Bases Fisiológicas de la Neurofarmacología". Rev. de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, México, D.F. Pag. 123-139, Vol.III, No.4 1962.

12.- Jiménez Fernando. "Experiencia Clínica con Clorimipramina en Enfermos Psiquiátricos (depresivos, obsesivos y esquizofrénicos). Folia Neuropsiquiátrica. - 3, 3: 189-211. Septiembre 1968. España.

13.- Nielholz P. "Clínica, Diagnóstico Diferencial de los Estados Depresivos". Acta Psychosomatica. Publicaciones Geigy.

14.- Laboucarue J. Rascal A., Jorda P. Guijaud 3, Leignaidier H. "Perspectives Nouvelles de Traitement des e'-éats Melancoliques". Rev. Méd. Toulouse, 3, 10: 863 - 872. (1967).

15.- López Ibor Al-ino J.J. "Ensayo clínico con la mono-clor-imipramina (G. 34.586). Proc. IV. World Congr. Psychiat; Madrid, Sept. 1966.

16.- Mestre-Mextre B."Comentario sobre las Depresiones. Nuestra Experiencia con el Anafranil en los Enfermos Depresivos". Folia Neuropsiq. 3, 1: 1-8, 1968, España;

17.- Morel-Maroger A.- "Traitement des Syndromes Depressifs - par le G.34.586. Excert. Med. Intern. Congr. 150 Commu-- nic. 4 éme Congr. Psychiat. Madrid, 1966.

18.- Piret J. Delay J. Pichot P., et Lemperiere Th. "Etude -- clinique des effets thérapeutiques Du Chlorhydrate de 3-chloro -5 Cy- Dimethylamynopropyl) - 10, 11 - Dihydro-5 H-Diben$_2$o - Cb, F) Azapine. Proc. IV. World Congr. Psy-- chiat. Madrid, Sept. 1966.

19.- Sigwald J. et Raymondeaud CL. "Le Traitement des Etates Depressifs par la Chlorimipramine". Excort. Mad. Intern. Congr. 150 Communica 4 éme Congr. Psychiat. Madrid,1966.

20.- Tellez Meneses, A. "Factores Endógenos de la Depresión" Coloquio Internacional sobre los Estados Depresivos. Acta Neuropsiquiátrica Argentina. 6: 135-149 (Abril-Junio 1960).

21.- Van Renynghe de Vox Vrie. "L' Anafranil (G 34.586) deus l'obsesion". Acta Neurol. Belg. 68: 787-792. 1968.

22.- Volmat R., Allers G. et Vittauris N. "La Comipramine ou Ana Fraxl. A propos du traitement de cent e'tats dépressifs". Enceplale. pp. 116-142. 1969. Francia.