

Contribución de la iproniazida y la imipramina al desarrollo de la psiquiatría biológica: primeras hipótesis etiopatogénicas de los trastornos afectivos

Francisco López-Muñoz^a, Hans-Jörg Assion^b, Cecilio Alamo^a, Pilar García-García^a y Peter Fangmann^b

^aUnidad de Neuropsicofarmacología. Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

^bCentro de Psiquiatría de Westfalia. Universidad del Ruhr. Bochum. Renania del Norte-Westfalia. Alemania.

En 1957 se introdujeron en la clínica los dos primeros antidepresivos, imipramina e iproniazida, agentes de dos familias farmacológicas distintas; los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), respectivamente. Estos fármacos revolucionaron la práctica clínica en la asistencia psiquiátrica de la época. Pero, además, el desarrollo de la imipramina y la iproniazida supuso la introducción de nuevos métodos para la evaluación de la actividad antidepresiva de distintas sustancias y permitió avanzar en el conocimiento de la etiopatogenia de los trastornos afectivos, al posibilitar el postulado de las hipótesis monoaminérgicas de las depresiones durante la década los sesenta, que planteaban una deficiencia funcional de la neurotransmisión noradrenérgica y/o serotoninérgica, con base en el efecto bloqueador de la recaptación sináptica de estas aminas por parte de la imipramina, o la inhibición de la monoaminoxidasa, en el caso de la iproniazida. Sobre estas primeras hipótesis neurobiológicas del origen de las enfermedades mentales, se fue construyendo paulatinamente lo que hoy conocemos como psiquiatría biológica.

Palabras clave:

Historia de la psiquiatría. Imipramina. Iproniazida. Reserpina. Hipótesis monoaminérgica de la depresión. Psiquiatría biológica

The contribution of iproniazid and imipramine to the development of biological psychiatry: the first etiopathogenic hypotheses of affective disorders

In 1957, the 2 first antidepressants introduced into clinical practice were imipramine and iproniazid. These agents belong to 2 different pharmacologic families: tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors (MAOI), respectively. These drugs revolutionized clinical practice in psychiatry at that time. Moreover, the development of iproniazid and imipramine required the introduction of new methods to evaluate the antidepressant activity of different substances and led to advances in the knowledge of the etiopathogenesis of affective disorders. This allowed the monoaminergic hypothesis of depression to be postulated in the 1960s, which proposed a functional deficiency in noradrenergic and serotonergic neurotransmission, based on synaptic reuptake blocking of these amines by imipramine or monoamine oxidase inhibition by iproniazid. On the basis of these first neurobiological hypotheses on the origin of mental illness, what is currently known as "biological psychiatry" gradually developed.

Key words:

History of psychiatry. Imipramine. Iproniazid. Reserpine. Monoaminergic hypothesis of depression. Biological psychiatry.

Correspondencia: Dr. F. López-Muñoz.
Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá.
Juan Ignacio Luca de Tena, 8. 28027 Madrid. España.
Correo electrónico: frlopez@juste.net

INTRODUCCIÓN

Los primeros dos fármacos específicamente antidepresivos de la historia, la iproniazida y la imipramina, fueron introducidos en la clínica en 1957^{1,2}, fecha de la que se celebra el 50.º aniversario. Junto al resto de fár-

macos desarrollados y/o incorporados al arsenal terapéutico durante la década de los cincuenta, conocida como la “década de oro de la psicofarmacología”³, estos dos antidepresivos, pertenecientes a dos familias farmacológicas diferentes, como son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ADT), contribuyeron a revolucionar la práctica clínica de la psiquiatría, dominada doctrinalmente entonces por las corrientes psicoanalíticas^{4,5}. La puesta a disposición de los facultativos de estas dos herramientas abrió las puertas a un evidente fenómeno de desestigmatización de la asistencia psiquiátrica y a la incorporación de la atención primaria al tratamiento de los problemas de salud mental.

Sin embargo, esta gran contribución de los dos primeros antidepresivos a la historia de la psiquiatría no es, aun incidiendo en su gran importancia, la única aportación de relevancia histórica para el progreso de la psiquiatría biológica. Desde el punto de vista estrictamente científico, los ADT e IMAO fueron decisivos en el desarrollo de las primeras teorías etiopatogénicas de los trastornos afectivos durante la década de los sesenta⁶. Además, circunscribiéndonos al ámbito de la psicofarmacología, el desarrollo de estos agentes supuso la introducción de nuevos métodos para la evaluación de la actividad antidepresiva de distintas sustancias⁷, lo que permitió la ampliación del arsenal terapéutico antidepresivo durante las siguientes décadas, siempre buscando, en línea con los postulados que medio siglo antes propuso Paul Ehrlich, esa especie de “bala mágica” que eliminase la enfermedad sin dañar al paciente.

Aunque la relevancia clínica de la iproniazida no fue tan manifiesta ni tan perdurable como la de la imipramina, es justo reconocer que en aquellos albores de la era psicofarmacológica también tuvo un importante papel en el tratamiento de los pacientes depresivos, y ambos agentes, durante este medio siglo que se conmemora, han contribuido a impulsar, de una forma trascendente e indiscutible, el desarrollo de la neurociencia en general y de la psicofarmacología en particular. De hecho, la iproniazida fue el primer agente psicotrópico moderno introducido en clínica del que se conocía algunos de sus efectos biológicos centrales, como la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que degrada ciertas aminas localizadas en el encéfalo. De esta forma, por fin pudo demostrarse que los agentes psicotrópicos estaban dotados de la facultad para modificar el estado mental alterado y que los trastornos psiquiátricos no tenían ya cabida en el filosófico cajón de sastre de las alteraciones del alma. En el presente trabajo, se revisan todos estos aspectos, resaltando la aportación de la imipramina y la iproniazida a la consolidación de la psiquiatría biológica, tal como hoy la conocemos.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA FARMACOLOGÍA DE LOS PRIMEROS AGENTES ANTIDEPRESIVOS

Caracterización de los neurotransmisores en el sistema nervioso central

Durante la segunda mitad de la década de los cuarenta y los primeros años de la de los cincuenta, se fue caracterizando el papel neurotransmisor de las diferentes monoaminas. Uno de los pioneros en este campo fue el fisiólogo sueco Ulf von Euler, del Karolinska Institute, quien mediante investigaciones iniciadas en 1946 demostró que la sustancia encargada de la transmisión química en las sinapsis adrenérgicas posganglionares del sistema simpático era la noradrenalina, y no la adrenalina⁸. En esta línea trabajó también el investigador norteamericano Julius Axelrod, quien, a comienzos de los sesenta, demostró asimismo que la administración exógena de noradrenalina marcada con tritio daba lugar a una acumulación en tejidos inervados por el sistema nervioso simpático, acumulación que no tenía lugar en casos de denervación previa o tras la administración de fármacos, como la cocaína o la propia imipramina, como luego comentaremos⁹. De esta forma, se describió, por vez primera, el proceso de recaptación de noradrenalina y el mecanismo de acción de ciertos agentes antidepresivos. Ambos científicos consiguieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1970.

Con respecto a la serotonina, esta sustancia fue aislada de la pared del tubo digestivo por Vittorio Erspamer en 1933, por lo que, inicialmente, fue denominada “enteramina”¹⁰. Sería Maurice M. Rapport quien le adjudicaría su actual nombre, en 1948, por obtenerse de fuente sérica y por su actividad vasoconstrictora¹¹. Cuatro años después, Betty M. Twarog, investigadora del Laboratorio del Prof. John Welsh de Harvard, confirmó que esta indolamina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) ejercía funciones neurotransmisoras¹².

Tras el aislamiento a nivel periférico de la noradrenalina y, posteriormente, de la serotonina, el siguiente paso en este campo de la neurociencia sería la demostración de su presencia en el sistema nervioso central (SNC). Aunque existían numerosas evidencias indirectas previas, como las aportadas por Rafael Lorente de Nó, un discípulo de Santiago Ramón y Cajal, con sus estudios de estimulación del III par craneal¹³, o de Stephen Kuffler¹⁴, la confirmación definitiva llegó en la primera mitad de los años cincuenta, cuando Irvin Page y Betty Twarog demostraron, en 1953, la existencia de serotonina en el cerebro, cuya detallada localización

anatómica en el SNC fue comunicada el año siguiente por John Henry Gaddum, desde Edimburgo. Del mismo modo, en 1954, Marthe L. Vogt, también en Edimburgo, demostró la presencia en el SNC de noradrenalina no proveniente de la inervación simpática de los vasos sanguíneos¹⁵.

Aportaciones farmacológicas de la iproniazida

Previamente al descubrimiento de las propiedades anti-tuberculosas de las hidrazinas, Mary L. Hare (Mary Bernheim), investigadora de la Universidad de Cambridge, describió, por primera vez, en 1928, cómo una enzima, a la que denominó tiramina oxidasa, era capaz de ocasionar la desaminación oxidativa de las aminas biógenas¹⁶. Esta enzima fue identificada en 1937 por los grupos de Herman Blaschko y Derek Richter, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Cambridge¹⁷, y de Caecilia E. Pugh y Juda H. Quastel, del Laboratorio de Bioquímica del Cardiff City Mental Hospital¹⁸, y recibió el nombre de monoaminooxidasa (MAO). Precisamente, el grupo de Blaschko demostró que la MAO, aislada de extractos celulares de hígado, riñón e intestino delgado, era capaz de metabolizar, mediante oxidación, la adrenalina, proceso que la efedrina podía inhibir¹⁷. Estos autores concluían que los IMAO tendrían una acción muy parecida a la efedrina, activando el sistema adrenérgico. Sin embargo, esta teoría fue rápidamente descartada en 1939 por el propio Richter y Tigney, según describen Amat y Cuenca¹⁹. Por su parte, Quastel y Pugh identificaron esta enzima también en el cerebro, aunque su significado permaneció incierto¹⁸. Con posterioridad, se constataría definitivamente que la MAO constituye un sistema enzimático flavoproteínico localizado en la membrana mitocondrial, cuya función es producir la desaminación oxidativa no sólo de las aminas biógenas (serotonina y catecolaminas), sino de otras aminas simpaticomiméticas (tiramina, benzilamina, betafeniletilamina, etc.).

En 1952, el equipo de Ernst Albert Zeller (fig. 1), de la Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois) observaron, por primera vez, que la iproniazida (y no la isoniazida) era capaz de inhibir la MAO²⁰. Estudios posteriores constataron que la serotonina cerebral era convertida en ácido hidroxindolacético por la MAO; durante mucho tiempo se consideró que este proceso era la única vía de metabolización de la serotonina. En 1957, Udenfriend et al²¹, del National Institutes of Health (NIH) (Bethesda, Maryland) (fig. 2) observaron que la administración de iproniazida a animales de investigación ocasionaba un rápido aumento de los niveles cerebrales de serotonina, similares a los ocasionados por la administración de 5-HT, una sustancia capaz de atra-



Figura 1. Ernst Albert Zeller (1907-1987), bioquímico del Northwestern University Medical School (Chicago, Illinois). Su equipo demostró por primera vez, en 1952, que la iproniazida era un agente capaz de inhibir la monoaminooxidasa.

vesar la barrera hematoencefálica y dar lugar a serotonina por descarboxilación. Simultáneamente, Bernard B. Brodie (fig. 3A) y sus colegas del Laboratorio de Farmacología Química del National Heart Institute (una división del NIH), Parkhurst Shore y Alfred Pletscher (fig. 3B), este último Director de Investigación de Hoffmann-La Roche en Suiza, confirmaron que la reserpina y otros compuestos ocasionaban una liberación de serotonina en el cerebro, las plaquetas y el intestino^{22,23}.

Todas estas investigaciones abrieron una interesante línea de trabajo sobre las funciones cerebrales, en las que se enmarcan las aportaciones de Charles Scott, de Warner-Lambert Research Laboratories (Morris Plains, New Jersey), quien llevó a cabo ciertos estudios de experimentación animal que serían de gran interés para la futura caracterización de estos fármacos hidrazídicos como antidepresivos²⁴ y para el establecimiento de las primeras hipótesis etiopatogénicas de los trastornos afectivos. Scott creía que los efectos tranquilizadores observados en los animales a los que administraba reserpina, un alcaloide de la *Rauwolfia serpentina*, se debían a la liberación de serotonina causada por la primera. Sobre esta hipótesis, y conociendo los resultados de los



Figura 2. Instalaciones del National Institutes of Health (NIH), en Bethesda (Maryland), durante la década de los años cincuenta.

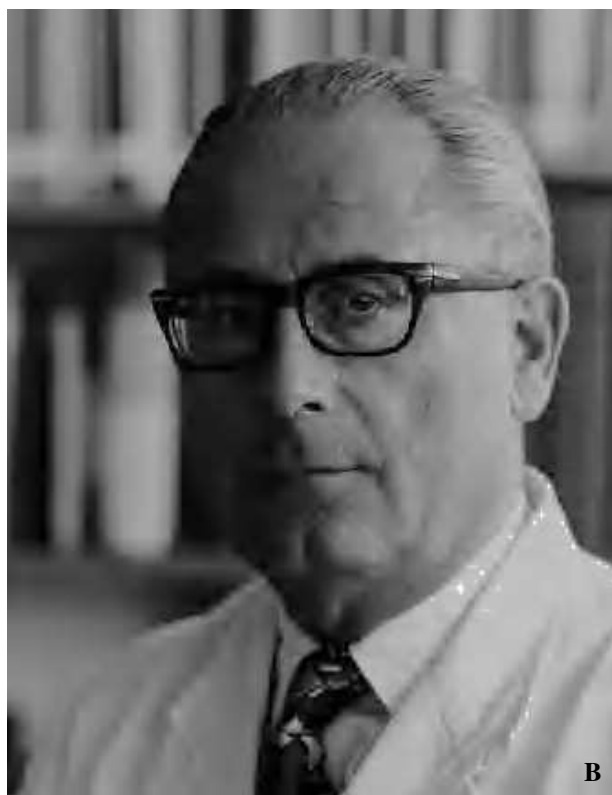


Figura 3. A: Bernard B. Brodie (1901-1989). B: Alfred Pletscher (1917-2006). Los trabajos de Brodie, Director del Laboratorio de Farmacología Química del National Institutes of Health (Bethesda, Estados Unidos), sobre la serotonina y las catecolaminas en los años cincuenta aportaron datos de gran valor en el posterior postulado de las hipótesis neurobiológicas de la depresión, lo que le valió la concesión del Premio Lasker de Investigación Médica Básica en 1967, “por su extraordinaria contribución a la farmacología bioquímica”. Asimismo, los trabajos de Pletscher, Director de Investigación de F. Hoffmann-LaRoche, S.A. en su sede central de Basilea (Suiza) y profesor de Farmacología de la Universidad de Basilea, con la serotonina-reserpina-iproniazida, inicialmente junto a Brodie, abrieron las puertas al conocimiento de las bases bioquímicas de los trastornos afectivos.

trabajos de Zeller, administró iproniazida con objeto de limitar la destrucción enzimática de serotonina. Sin embargo, el pretratamiento con iproniazida efectuado por Scott antes de administrar la reserpina tuvo el efecto contrario al esperado por el investigador: un efecto estimulante, en vez del efecto tranquilizante previsto²⁵. Resultados similares fueron obtenidos por el equipo de Brodie en el NIH. En 1956, el grupo de Scott describió este efecto de alertización experimental con la iproniazida, al que denominaron “marsilización”, debido al nombre comercial de este preparado²⁵.

Aportaciones farmacológicas de la imipramina

La eficacia de los ADT en el tratamiento de la depresión era un hecho incuestionable a finales de los cincuenta²⁶. Sin embargo, no se conocía bien su mecanismo de acción. En 1952, en los países de habla germana se introdujo por primera vez la reserpina para el tratamiento de la esquizofrenia, pero pronto quedó claro que la reserpina poseía propiedades antidepresivas. En 1959, Robert Domenjoz, director de la Sección de Farmacología de la compañía farmacéutica suiza J.R. Geigy AG, y W. Theobald confirmaron que la imipramina producía un antagonismo de los efectos de la reserpina²⁷. Dos años más tarde, el equipo de Bernard Brodie, del NIH, demostró el papel fisiopatológico de las aminas biógenas en la depresión, al constatar, en estudios con animales de laboratorio, que la imipramina inhibía la absorción de noradrenalina. Otro equipo del NIH, dirigido por Julius Axelrod (fig. 4A) –quien mantuvo una gran rivalidad con Brodie, a pesar de ser su maestro–, puso de manifiesto una reducción de la captación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas sinápticas durante el tratamiento con ADT²⁸. Sin embargo, los frutos de esta rivalidad sirvieron de base, al menos, para el posterior trabajo de William Bunney Jr. y Joseph Schildkraut, quienes propusieron, en 1965, la hipótesis del déficit de catecolaminas en la etiología de la depresión.

LA GRAN APORTACIÓN DE LA IMIPRAMINA Y LA IPRONIAZIDA A LA HISTORIA DE LA PSIQUIATRÍA: EL POSTULADO DE LAS PRIMERAS HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICAS DE LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS

La incorporación clínica de los nuevos psicofármacos durante los años cincuenta permitió dar un giro coperni-

cano a la forma de entender el origen de la enfermedad mental. Aunque apenas ocasionaban un ligero efecto en sujetos con estado de ánimo normal, en pacientes deprimidos estos fármacos ejercían una marcada reducción de la sintomatología, especialmente tras un período de 2-3 semanas. De esta forma, entre la comunidad científica comenzó a plantearse la posibilidad de que estos agentes corrigiesen una especie de “desequilibrio químico” específico, causa subyacente de la enfermedad. Además, este concepto resultaría muy cómodo y liberador para la sociedad, en general, y para los enfermos mentales y sus familiares, en particular, pues permitía exculpar a los pacientes de una pesada carga moral y permitía remediar los síntomas de la enfermedad mediante la administración de una serie de sustancias químicas²⁹. Este concepto de “desequilibrio químico” revolucionó, pues, la visión que los sectores más tradicionales de la sociedad tenían del origen de la enfermedad mental, anclados en planteamientosseudomedievales, como los estados de posesión, e incluso de la propia psiquiatría, algunos de cuyos sectores continuaban viendo al paciente psiquiátrico como un alienado con defectos morales, susceptible de ser tratado mediante terapia moral.

Puede afirmarse que la psicofarmacología y la neurociencia siempre han caminado juntas y se han influido mutuamente en los sucesivos descubrimientos científicos. En este sentido, una de las principales consecuencias del descubrimiento de los nuevos psicofármacos en los cincuenta, junto a los simultáneos avances habidos en el conocimiento de los aspectos neuroquímicos de funcionamiento del cerebro, como el caso de los neurotransmisores, descrito previamente, fue la posibilidad de postular las primeras hipótesis biológicas sobre la génesis de las enfermedades mentales, que permitió crear los cimientos de la denominada psiquiatría biológica⁵. Así pues, los psicofármacos han permitido ir definiendo el proceso neuroquímico sobre el que asienta la enfermedad mental y generar una teoría fisiopatológica sobre ella. Se trata, pues, de una aproximación de carácter eminentemente “farmacocéntrico”, según han postulado algunos autores³⁰.

El papel de la reserpina en la investigación psicofarmacológica de los agentes antidepresivos

La reserpina fue posiblemente el agente farmacológico que más contribuyó, junto con la imipramina y la iproniazida, a que se gestaran las hipótesis monoaminérgicas de la depresión³¹, gracias, sobre todo, a los trabajos de Brodie, Shore y Pletscher, en el Laboratorio de

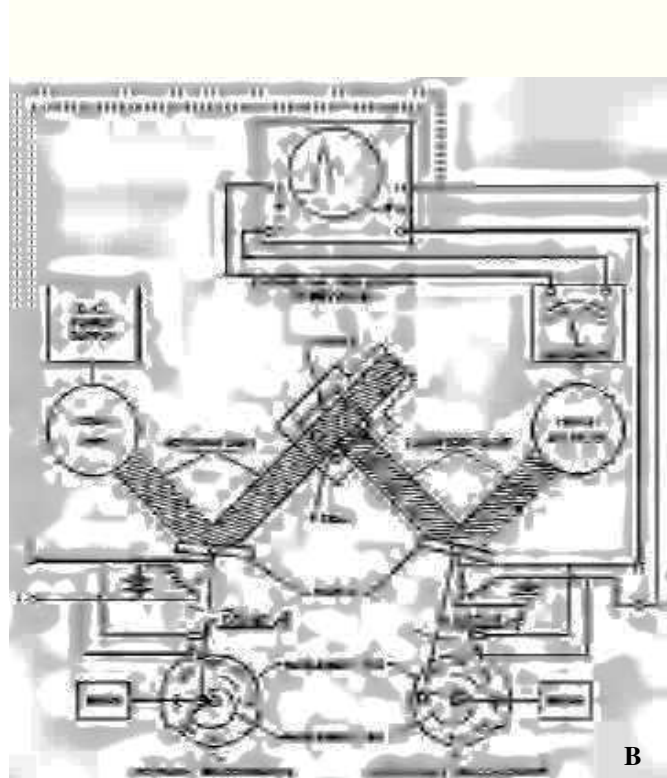


Figura 4. A: Julius Axelrod (1912-2004), Director de la Sección de Farmacología del Laboratorio de Ciencia Clínica del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) y Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1970 por su aportación al conocimiento de los mecanismos de la neurotransmisión. Sus investigaciones sobre los neurotransmisores en el sistema nervioso central, empleando las técnicas de espectrofotofluorimetría, desarrolladas también en el NIH, permitieron conocer los fenómenos de almacenamiento, liberación y recaptación de noradrenalina, fundamentales en el planteamiento de las primeras teorías sobre la etiología de la depresión y sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos. B: dibujo esquemático del espectrofotofluorímetro de Aminco-Bowman, indispensable en los descubrimientos de Axelrod.

Farmacología Química del NIH, quienes fueron pioneros en el desarrollo de numerosos métodos para determinar las concentraciones de los fármacos y de sus metabolitos en los distintos órganos y fluidos corporales. Estos autores, gracias a los importantes avances tecnológicos incorporados al NIH³², como la espectrofotofluorimetría (fig. 4B), desarrollada en ese mismo Laboratorio por Robert Bowman y Sidney Udenfriend, observaron que la administración de reserpina en el conejo ocasionaba una depleción cerebral de serotonina y, lo que era más importante, que la sedación y el resto de los efectos de esta sustancia remitían conforme las cifras de serotonina volvían a la normalidad³³. Dos años más tarde, este equipo correlacionó la aparición de síntomas depresivos con la depleción de los depósitos de serotonina tras la administración de reserpina²³.

Pronto se observó que la reserpina también ocasionaba una depleción de noradrenalina en el cerebro³⁴ y periférica³⁵, lo que explicaría el manifiesto efecto hipotensivo del fármaco. Por otro lado, el pretratamiento con un precursor de la serotonina, como el 5-HT, prevenía la depleción de serotonina, pero no afectaba a los efectos

conductuales de la reserpina, mientras un precursor catecolaminérgico, como la l-dihidroxifenilalanina (levodopa, L-dopa) prevenía los efectos de la reserpina, pero no evitaba la depleción de noradrenalina³⁶.

Otro importante grupo de investigación dedicado al estudio de la fisiología del sistema nervioso mediante el empleo de la reserpina, durante la segunda mitad de los años cincuenta, fue el liderado por Francisco G. Valdecasas (fig. 5), de la Universidad de Barcelona, junto a algunos de sus colaboradores, como Eduardo Cuenca o José Antonio Salvá³⁷. Estos autores confirmaron que la reserpina producía un vaciamiento de las aminas simpáticas presentes en los tejidos, lo que, al igual que la denervación, hacía más sensibles a los órganos a las sustancias transmisoras exógenas. Ello explicaría la potenciación del efecto presor de la adrenalina y la noradrenalina inducida por el alcaloide. Una contribución muy importante del grupo de Valdecasas fue el denominado “fenómeno reserpínico”, consistente en la inducción de una respuesta hipertensiva o contráctil en el gato espinal o en el conducto deferente de rata por la reserpina, cuando se administraba después de amfetamina,



Figura 5. 1: Francisco G. Valdecasas (1910-2005), Catedrático de Farmacología de la Universidad de Barcelona y pionero de la psicofarmacología española, junto con algunos de sus discípulos, contribuyó decisivamente al conocimiento del mecanismo de acción de diferentes psicofármacos, como la reserpina y los antidepresivos. 2: José Antonio Salvá. 3: Eduardo Cuenca.

cocaína y otras sustancias³⁸⁻⁴⁰. Este efecto, atribuido inicialmente a una inhibición de la MAO, porque poseen esta propiedad algunas de las sustancias que lo provocan, se confirmó independiente de ella. Para demostrar este aserto, se estudió la influencia de una serie de IMAO comercializados (nialamida, feniprazina, isocarboxácida, pivaloil-bencilhidrazina, fenelzina, iproniazida) en el efecto tensional de la reserpina. La feniprazina y la fenelzina fueron los dos únicos IMAO de los estudiados que provocaron el fenómeno reserpínico, probablemente debido a sus propiedades anfetamínicas, ya que los demás IMAO fueron incapaces de provocar el citado fenómeno⁴¹. El grupo de Valdecasas también estudió los mecanismos implicados en la acción de los ADT, utilizando como herramienta la reserpina. En este

sentido, se pudo comprobar que la imipramina atenuaba el fenómeno reserpínico inducido por anfetamina y antagonizaba el provocado por cocaína⁴².

El papel de la iproniazida y los IMAO

El mecanismo de acción de la iproniazida como IMAO fue descrito, como se ha comentado, por el grupo de E. Albert Zeller, en 1952²⁰. Inicialmente, este mecanismo de acción fue interpretado más próximo al de los psicoestimulantes que al del resto de los antidepresivos. Sin embargo, se observó que la administración aguda de los IMAO al animal de experimentación o al individuo sano no provocaba prácticamente ninguna modificación

en su conducta, a excepción de la tranilcipromina, que posee efectos estimulantes de tipo anfetamínico. Por el contrario, al igual que sucedía con los ADT, los IMAO antagonizaban, en el ámbito experimental, los efectos de la reserpina y la tetrabenazina y potenciaban los efectos de la anfetamina, el hexobarbital, el 5-HT y la levodopa.

Coincidiendo con la introducción clínica de la iproniazida a mediados de los cincuenta, tuvo lugar la incorporación, en el ámbito de la investigación neuropsicofarmacológica, de una técnica analítica que contribuyó en gran medida a acelerar el conocimiento del modo de actuación de los psicofármacos y, por ende, al conocimiento de la fisiopatología de los trastornos mentales; se trataba, como hemos comentado, de la espectrofotofluorimetría⁴³. Gracias a este instrumento, se pudo comenzar a detectar cambios en las concentraciones de monoaminas cerebrales y de sus metabolitos mediante investigaciones directas. Por otro lado, las observaciones efectuadas con la reserpina entre 1955 y 1957 (depleción de serotonina en el sistema nervioso o modificaciones en la concentración de noradrenalina en distintos tejidos), en distintos países como Estados Unidos, Reino Unido, Suiza, España o Suecia, permitieron avanzar considerablemente en el conocimiento de la fisiología del sistema nervioso autónomo y central³¹. El grupo de Bernard Brodie, del NIH, utilizando la mencionada técnica de espectrofotofluorimetría, confirmó que cuando se administraba a los animales un IMAO (iproniazida) después de la administración de reserpina, no se modificaba el efecto sedante inducido por este agente⁴⁴, mientras que si la administración de iproniazida era anterior a la de la reserpina, no tenían lugar ni la depleción de serotonina ni los efectos de la reserpina, aunque los animales se mostraban hiperactivos y con signos de aumento del tenor simpático⁴⁵. En palabras de Pletscher, “estos experimentos con la combinación reserpina-iproniazida respaldaron la hipótesis de que la acción de los psicofármacos estaba mediada por las aminas biógenas y que éstas tenían un importante papel en la función cerebral”⁴⁶.

De esta forma, se pudo comprobar que la administración de reserpina disminuía las tasas de serotonina⁴⁷ y de noradrenalina⁴⁸ en el cerebro, mientras que la administración de iproniazida la aumentaba. Esto, unido a las observaciones clínicas de que la iproniazida, inducía cuadros eufóricos en algunos pacientes tuberculosos⁴⁹, y la reserpina inducía depresiones en algunos pacientes hipertensos⁵⁰, permitió plantear la hipótesis inicial de que la inhibición de la MAO y el aumento resultante de serotonina y noradrenalina en el cerebro eran la causa del efecto estimulante del estado de ánimo (antidepresivo) de la iproniazida⁵¹, y secundariamente la teoría de que las alteraciones del estado de ánimo estuvieran mediadas por modificaciones de la concentración de sero-

tonina y de noradrenalina o ambas²². Esta aproximación teórica, de naturaleza eminentemente farmacocéntrica, abrió las puertas, por primera vez, al conocimiento de las bases neurobiológicas de los trastornos depresivos. Pero sería durante la década de los sesenta cuando florecieron las teorías monoaminérgicas de la depresión, que postulaban una deficiencia funcional de la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica en determinadas áreas cerebrales como causa primordial de estas afecciones⁶.

El papel de la imipramina y los antidepresivos tricíclicos

Durante los años sesenta, el mecanismo exacto por el cual la imipramina y otros agentes ADT ejercían su acción antidepresiva continuaba sin estar definitivamente esclarecido. Por el contrario, los primeros estudios farmacológicos realizados con la imipramina pusieron de manifiesto que este agente poseía múltiples acciones farmacológicas, pero no se pudo determinar cuál de ellas causaba el efecto positivo en el estado de ánimo alterado. Entre estas acciones se observó que la imipramina antagonizaba y revertía la sedación, la hipotermia, la ptosis y la diarrea inducidas por la reserpina en la rata, pero como, a su vez, las acciones farmacológicas de la reserpina no se limitaban a la depleción de noradrenalina y serotonina, sino que también estaba dotada de efectos parasimpaticomiméticos, el efecto de la imipramina en los trastornos inducidos por la reserpina tampoco contribuyó a desentrañar el mecanismo de acción del fármaco antidepresivo⁴³.

Sin embargo, esos estudios sí que contribuyeron a perfilar una serie de modelos farmacológicos de antagonismo de la reserpina, que sirvieron para el diseño y la búsqueda farmacológica de nuevos agentes antidepresivos de efecto imipramínico¹⁰. Entre éstos, se desarrolló la desipramina, el metabolito desmetilado de la propia imipramina. Este metabolito de la imipramina sí contribuyó en mayor medida a perfilar la hipótesis de que el efecto antidepresivo de los antidepresivos imipramínicos estaba mediado por su acción en el sistema de neurotransmisión noradrenérgico, gracias al descubrimiento de que la reversión de los efectos de la reserpina por la desipramina no tenía lugar en los animales en los que se inducía una depleción selectiva de catecolaminas, con la administración de alfametilparatirosina (AMPT), un antagonista selectivo de la tirosina hidroxilasa. Pero este modelo incrementó la confusión existente sobre el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos y el mecanismo patogénico de la enfermedad, y la idea de que la depresión era el resultado de un desequilibrio químico, en el cual la deficiencia de noradrenalina de-

sempaña un determinado papel, se vio comprometida tras demostrarse que la administración de AMPT no producía recaídas en los pacientes tratados con éxito con imipramina, o que es el triptófano, precursor de la serotonina, y no la fenilalanina, precursor de la noradrenalina, la sustancia que potencia el efecto antidepresivo de los IMAO⁵².

El grupo de Valdecasas, en España, también estudió este tópico. A la luz de una serie de experimentos realizados con guanetidina, bretilio, amfetamina y tiramina, se señaló el efecto inhibitor de la recaptación (*uptake*) de noradrenalina por parte de la desmetilimipramina⁵³, que ha sido uno de los mecanismos básicos empleados durante los últimos 50 años para el estudio de nuevos antidepresivos. Posteriormente, se pudo demostrar que la desmetilimipramina era capaz de antagonizar la respuesta a la tiramina, en el sistema vascular y en el conducto deferente de rata, lo que ponía de manifiesto que el ADT inhibía también la captación de esta amina simpaticomimética indirecta³⁷.

LAS TEORÍAS MONOAMINÉRGICAS DE LAS DEPRESIONES

El descubrimiento y posterior uso terapéutico de los ADT y los IMAO permitieron el desarrollo de las primeras teorías etiopatogénicas serias de los trastornos afectivos. Durante la década de los sesenta florecieron las teorías monoaminérgicas de la depresión⁵⁴, que postulaban una deficiencia funcional de la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica en determinadas áreas cerebrales como causa primordial de estas afecciones⁶, como a continuación se comentará, y dotaban a la psiquiatría, por primera vez en su historia, de una serie de fundamentos biológicos similares a los disponibles en otras áreas de la medicina interna.

Hipótesis catecolaminérgica

La hipótesis catecolaminérgica fue la primera en que se postuló, por las observaciones comentadas previamente sobre los efectos de los fármacos antidepresivos recién descubiertos, la acción inhibitor de la MAO de la iproniazida²⁰, el bloqueo de la recaptación sináptica de noradrenalina por la imipramina⁵⁵ y el hecho de que la reserpina, alcaloide que produce un vaciamiento de noradrenalina en las terminaciones nerviosas, provocaba síntomas depresivos en un porcentaje elevado de pacientes al ser utilizada como antihipertensivo⁵⁶. Esta hipótesis sobre el mecanismo biológico de la depresión, presentada por Joseph J. Schildkraut (fig. 6), del Massa-



Figura 6. Joseph Jacob Schildkraut (1934-), profesor de Psiquiatría de la Universidad de Harvard y Director del Laboratorio de Neuropsicofarmacología del Centro de Salud Mental de Massachusetts (Boston). En su artículo titulado “The catecholamine hypothesis of affective disorders”, publicado en 1965, se postuló la hipótesis noradrenérgica de la depresión.

chusetts Mental Health Center de Boston, en un clásico trabajo publicado en 1965, concluía que esta entidad patológica se debía a una reducción de la concentración de noradrenalina en la hendidura intersináptica: “algunas depresiones, si no todas, están asociadas a un déficit absoluto o relativo de catecolaminas, particularmente noradrenalina, en receptores adrenérgicos importantes en el cerebro. Contrariamente, la elación puede estar asociada a un exceso de dichas aminas”⁵⁷. Hasta la fecha, el artículo de Schildkraut sigue siendo el más citado de toda la historia del *American Journal of Psychiatry*. A favor de esta teoría, Schildkraut et al⁵⁸ también destacaron el hecho de que las sales de litio, efectivas en el tratamiento de las fases maníacas de los trastornos bipolares, disminuían la tasa cerebral de noradrenalina, efecto contrario al observado con los ADT, de forma que los estados maníacos se deberían, en oposición a los cuadros depresivos, a un exceso catecolaminérgico en el SNC.

Esta denominada “hipótesis noradrenérgica de la depresión” puso en marcha una avalancha de estudios sobre el papel del sistema noradrenérgico en la génesis de los trastornos afectivos y otros trastornos psiquiátricos.

Hipótesis serotoninérgica

Simultáneamente, comenzó a gestarse la hipótesis serotoninérgica de la depresión. Desde 1952, gracias a los trabajos de Betty Twarog, se sabía que la serotonina es un neurotransmisor cerebral¹². Por su parte, los trabajos del grupo de Brodie, anteriormente comentados, en relación con la reserpina y la depleción tisular de serotonina, incluyendo el cerebro²², fueron complementados por los de otros grupos, como el de Alec J. Coppen (fig. 7A), del Neuropsychiatric Research Institute, perteneciente al Medical Research Council de Londres, quien demostró que la administración de triptófano, un precursor de la serotonina, a animales deprimidos potenciaba los efectos terapéuticos de los IMAO⁵², o el del psiquiatra holandés Herman M. van Praag (fig. 7B), del Departamento de Psiquiatría Biológica de la Universidad de

Groningen (Países Bajos), quien, trabajando inicialmente con el bioquímico Bart Leijnse, concluyó que había razones para aceptar una relación entre la inhibición de la MAO y las acciones antidepresivas y entre las disfunciones serotoninérgicas y la aparición de ciertos tipos de depresión⁵⁹.

Sin embargo, esta hipótesis se postuló sin una demostración clara de correlatos neurobioquímicos centrales⁶, sino más bien con base en estudios de variables relacionadas con la disfunción serotoninérgica periférica, fundamentalmente plaquetaria⁵⁴. La extrapolación definitiva de estas hipótesis al funcionamiento del SNC no tuvo lugar hasta la introducción de técnicas más modernas. Así, en 1968, Arvid Carlsson et al⁶⁰, de la Universidad de Gotemburgo (Suecia), describieron, por primera vez, cómo los ADT bloqueaban la captación cerebral de serotonina, lo que permitió que, en 1970, Lapin et al⁶¹ postularan definitivamente la teoría serotoninérgica de la depresión, en oposición a la hipótesis catecolaminérgica, basada en un déficit intersináptico de serotonina en determinadas regiones cerebrales. Finalmente, se constataría que los ADT (y la terapia electroconvulsiva) mejoraban la eficiencia de la transmisión serotoninérgica,



Figura 7. La hipótesis serotoninérgica de la depresión se fundamenta en gran medida en los trabajos pioneros de A: Alec James Coppen (1923-), en la Unidad de Investigación de Neuropsiquiatría del Medical Research Council (MRC) del Reino Unido, y de B: Herman M. van Praag (1929-), en el Departamento de Psiquiatría Biológica de la Universidad de Groningen (Países Bajos).

sobre todo la mediada por receptores 5-HT_{1A}, bien por sensibilización de los receptores postsinápticos o por desensibilización de los receptores presinápticos, que habitualmente reducen la liberación de serotonina en la hendidura sináptica o inhiben la frecuencia de descarga de las neuronas serotoninérgicas⁶². Con todas estas observaciones experimentales, se pudo concluir definitivamente que la disminución de la concentración sináptica de serotonina, en determinadas áreas cerebrales, es una de las causas bioquímicas de los trastornos depresivos.

El papel de la serotonina en la génesis de la depresión fue tan estudiado durante los setenta y los ochenta que la noradrenalina se convirtió en el “neurotransmisor olvidado”⁶³.

Planteamientos integradores

Algunos autores intentaron, posteriormente, conciliar ambas hipótesis, de forma que distintos componentes del “síndrome depresivo” se deberían a la disminución de una determinada amina biológica. De esta forma, el enlentecimiento motor típico de la depresión sería achacable al déficit noradrenérgico y la alteración del humor a la disminución de la serotonina. Además, se hablaba de distintos tipos de depresiones en las que dominaría más intensamente alguno de los dos déficit bioquímicos.

Pese al importante avance que supusieron estas hipótesis monoaminérgicas con relación a la etiopatogenia de los trastornos mentales y el mecanismo de acción de los antidepresivos, pronto se empezó a intuir que estas teorías representan sólo una pequeña parte, probablemente inicial, en el mecanismo de acción de estos psicofármacos⁴. Este hecho dio paso, en los años ochenta, a la teoría de la adaptación de los receptores. Según esta teoría, la activación persistente de receptores (5-HT₂ y beta-adrenérgicos) como consecuencia de la elevación de serotonina y noradrenalina en la hendidura sináptica, los llevaba a una hiporregulación (*down regulation*), fenómeno coincidente en el tiempo con el inicio del efecto terapéutico del antidepresivo⁶⁴. Sin embargo, el hecho de que este fenómeno regulador no fuera universal para todos los antidepresivos y que, por otra parte, los bloqueadores de estos receptores carecieran de efecto antidepresivo, e incluso pudieran inducir depresión en algunos sujetos⁶⁵, cuestionaron la posibilidad de que este mecanismo adaptativo de los receptores fuese también la única causa del efecto terapéutico de los antidepresivos.

Teorías más recientes⁶⁶ proponen un modelo de “desregulación”, en el que no estaría implicada una sola vía de neurotransmisores, sino una alteración de varias vías, como la noradrenérgica, la serotoninérgica e incluso la dopaminérgica. Siguiendo estos postulados, Delgado et al⁶⁷ propusieron un modelo etiológico en el que la depresión resultaría de una disfunción de distintas áreas

cerebrales, entre las que destacarían la corteza frontal, el hipocampo, la amígdala y los ganglios basales, que, a su vez, estarían moduladas por diferentes sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos. Según esta teoría, numerosos factores, entre los que destaca el estrés, podrían incidir en el correcto funcionamiento de estas áreas, de forma selectiva o generalizada, lo que concuerda con los clásicos postulados de una etiología heterogénea de los trastornos depresivos.

CONCLUSIONES

A la iproniazida, a pesar de su corta vida en la clínica psiquiátrica, y a la imipramina hay que reservarles un destacadísimo lugar en la historia de la psicofarmacología y de la psiquiatría, pues no sólo abrieron las puertas al tratamiento específico de los trastornos del humor, hecho que “prestigió” a la psiquiatría de la época, mejorando la práctica clínica cotidiana y la calidad de vida de los pacientes, sino que posibilitaron el desarrollo de las primeras hipótesis científicas serias sobre la naturaleza biológica de los trastornos afectivos^{4,24,26,46,68}, como fueron las teorías monoaminérgicas de la depresión, que centraron las discusiones científicas en las revistas especializadas durante las décadas de los sesenta y los setenta⁶. Los psicofármacos en general y la iproniazida y la imipramina en el caso que nos ocupa permitieron, de esta forma, ir definiendo el proceso neuroquímico sobre el que asienta la enfermedad mental y generar una teoría fisiopatológica para ella, lo que permite el nacimiento de la denominada psiquiatría biológica. Se trata, pues, de una aproximación que podría calificarse, como hemos comentado, de “farmacocéntrica”, con implicaciones heurísticas de gran alcance para la psiquiatría⁴³. Esta situación se constituyó como un evento singular en la historia de la medicina, pues una gran cantidad de hipótesis etiológicas se fundamentaron en la acción de una serie de fármacos, cuya aplicación a las afecciones psiquiátricas fue, en muchos casos, como en el presente, consecuencia de la intervención del azar. Con la iproniazida y la imipramina, la depresión dejó de ser una enfermedad de la mente para pasar a ser una enfermedad del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loomer HP, Saunders IC, Kline NS. Iproniazid, an amine oxidase inhibitor, as an example of a psychic energizer. Congress Rec. 1957;1382-90.
2. Kuhn R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). Schweiz Med Wchnschr. 1957;87:1135-40.
3. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. La “Década de Oro” de la Psicofarmacología (1950-1960): Trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. Psiquiatría.COM 2000;4(3) [revista electrónica]. Disponible en:

- <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/47/1800/?++interactivo>
4. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. Fármacos antidepresivos. En: López-Muñoz F, Alamo C, editores. Historia de la Neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso central. Madrid: Eurobook, Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá; 1998. p. 269-303.
5. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. Historia de la Psicofarmacología. En: Vallejo J, Leal C, directores. Tratado de Psiquiatría. Barcelona: Ars Medica; 2005. p. 1709-36.
6. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113:1237-64.
7. Costa E, Garattini S, Valzelli S. Interactions between reserpine, chlorpromazine, and imipramine. *Experientia*. 1960;16:461-3.
8. Von Euler US. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and nor-adrenaline. *Acta Physiol Scand*. 1946;12:73-97.
9. Axelrod J, Whitby LG, Hertting G. Effects of psychotropic drugs on the uptake of H3-norepinephrine by tissues. *Science*. 1961;133:383-4.
10. Ban TA. Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *J Neural Transm*. 2001;108:707-16.
11. Rapport MM, Green AA, Page IH. Crystalline serotonin. *Science*. 1948;108:329-30.
12. Twarog BM. Serotonin: History of a discovery. *Com Biochem Physiol*. 1988;91C:21-4.
13. Lorente de Nó R. Facilitation of motor neurones. *Am J Physiol*. 1935;113:505-23.
14. Kuffler SW. A second motor nerve system to frog skeletal muscle. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1946;63:21-3.
15. Robinson JD. Mechanisms of synaptic transmission. Bridging the gaps (1890-1990). Oxford: Oxford University Press; 2001.
16. Hare MLC. Tyramine oxidase: A new enzyme system in the liver. *Biochem J*. 1928;22:968-79.
17. Blaschko H, Richter D, Scholassman H. The inactivation of adrenaline. *J Physiol (London)*. 1937;90:1-19.
18. Pugh CE, Quastel JH. Oxidase of aliphatic amines by brain and other tissues. *Biochem J*. 1937;31:286-91.
19. Amat E, Cuenca E. Neuroleptics and monoamine oxidase inhibitors. *Int Congr Series*. 1971;319:38-48.
20. Zeller EA Barsky J, Fouts JR, Kirchheimer WF, Van Orden LS. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinic-2-isopropyl-hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia*. 1952;8:349.
21. Udenfriend S, Weissbach H, Bogdanski DF. Effect of iproniazid on serotonin metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957;120:255-60.
22. Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. *Science*. 1956;122:374-5.
23. Brodie BB, Olin JS, Kuntzman R, Shore PA. Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. *Science*. 1957;125:1293-4.
24. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. El origen de los fármacos antidepresivos (I): De las drogas antituberculosas a los IMAOs. Nathan Kline y la terapéutica hidrazídica. *Jano*. 1999;1(3):16-7.
25. Chessin M, Dubnick B, Kramer ER, Scott CC. Modifications of pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. *Fed Proc*. 1956;15:409.
26. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E. El origen de los fármacos antidepresivos (II): De los antihistamínicos a los antidepresivos tricíclicos. Roland Kuhn y la imipramina. *Jano*. 1999;1(4):19-20.
27. Domenjoz R, Theobald W. Zur Pharmakologie des Tofranil (N-3-dimethylaminopropyl-iminodibenzylhydrochlorid. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1959;120:450-89.
28. Matussek N. Anfänge der biochemisch-psychiatrischen Depressionsforschung. En: Linde OK, editor. *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Klingenmünster: Tilia-Verlag; 1988. p. 190-5.
29. Kirkby KC. Consecuencias socio-sanitarias de la introducción clínica de los psicofármacos. En: López-Muñoz F, Alamo C, editores. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 1435-50.
30. Colodrón A. Psiquiatría Biológica: Historia y método. En: Cervilla JA, García-Ribera C, editores. Fundamentos biológicos en psiquiatría. Barcelona: Masson; 1999. p. 3-9.
31. Alamo C, López-Muñoz F, Bhatara VS, Cuenca E. La contribución de la reserpina al desarrollo de la psiquiatría y su papel en la investigación neurobiológica. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc*. 2004;31:130-9.
32. Curzon G. How reserpine and chlorpromazine act: the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:61-3.
33. Brodie BB, Pletscher AP, Shore PA. Evidence that serotonin has a role in brain function. *Science*. 1955;122:968.
34. Holzbauer M, Vogt M. Depression by reserpine of the noradrenergic concentration in the hypothalamus of the cat. *J Neurochem*. 1956;1:8-11.
35. Carlsson A, Hillarp NA. Release of adrenaline from the adrenal medulla of rabbits produced by reserpine. *Kungl Fysiogr Sällsk Lund Förhandl*. 1956;26:8.
36. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-dihydroxy phenylalanine and 5-hydroxy tryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180:1200.
37. López-Muñoz F, Cuenca E, Alamo C. Historia de la psicofarmacología preclínica en España. En: López-Muñoz F, Alamo C, editores. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 1911-42.
38. Valdecasas FG, Cuenca E, Morales M. Acción de la reserpina sobre la presión arterial en gatos espinales tratados con inhibidores de la aminoxidasa. Libro de Actas de la V Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Granada, 1958. p. 305-9.
39. Valdecasas FG, Salvá JA, Cuenca E. Acción periférica y central de la reserpina. Libro de Actas de la V Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Madrid, 1959. p. 333-4.
40. Valdecasas FG, Cuenca E, Rodríguez L. Fenómeno reserpínico en el conducto deferente de la rata, Libro de Actas de la IX Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Pamplona, 1965. p. 177-9.
41. Valdecasas FG, Salvá JA, Bartolomé M. Inhibidores de la MAO en el fenómeno reserpínico. Libro de Actas de la VII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Cádiz, 1962. p. 87-9.
42. Valdecasas FG, Salvá JA, Bartolomé M. Acción de la imipramina en el fenómeno reserpínico. Libro de Actas de la VII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. Cádiz, 1962. p. 83-5.
43. Ban TA. Psicofarmacología: El nacimiento de una nueva disciplina. En: López-Muñoz F, Alamo C, editores. Historia de la Psicofarmacología. Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 577-97.
44. Brodie BB, Pletscher AP, Shore PA. Possible role of serotonin in brain function and in reserpine action. *J Pharmacol Exp Ther*. 1956;116:9.
45. Chessin M, Kramer ER, Scott CC. Modification of the pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957;119:453-60.
46. Pletscher A. On the eve of the neurotransmitter era in biological psychiatry. En: Ban TA, Healy D, Shorter E, editores. The rise of psychopharmacology and the story of CINP. Budapest: Animula; 1998. p. 110-5.
47. Besendorf H, Pletscher A. Beeinflussung zentraler Wirkungen von Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch Isonicotinsäurehydrazide. *Helv Physiol Acta*. 1956;14:383-90.
48. Carlsson A. Neuropharmacology. En: Ban TA, Healy D, Shorter E, editores. The rise of psychopharmacology and the story of CINP. Budapest: Animula; 1998. p. 124-8.
49. Crane G. Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiat Res Rep*. 1957;8:142-52.

50. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med.* 1954;251:1006-8.
51. Hollister LE. The beginning of psychopharmacology. A personal account. En: Ban TA, Healy D, Shorter E, editores. *The rise of psychopharmacology and the story of CINP.* Budapest: Animula; 1998. p. 41-4.
52. Coppen A, Shaw DM, Farrell JP. Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet.* 1963;i:79-81.
53. Cuenca E, Salvá JA, Valdecasas FG. Some pharmacological effects of desmethylimipramine (DMI). *Int J Neuropharmacol.* 1964;3:167-71.
54. Van Praag HM. Monoaminas y depresión: una visión retrospectiva. En: López-Muñoz F, Alamo C, editores. *Historia de la Psicofarmacología.* Madrid: Médica Panamericana; 2006. p. 517-44.
55. 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.
56. Goodwin PK, Bunney WE. Depression following reserpine: a re-evaluation. *Semin Psychiatr.* 1971;3:435-48.
57. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiat.* 1965;122:509-22.
58. Schildkraut JJ, Schamberg SM, Breese GR, Kopin JJ. Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: a possible mechanism of action. *Am J Psychiat.* 1967;124:600-8.
59. Van Praag HM, Leijnse B. Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. Systematik als notwendiger Ausgangspunkt. *Nervenarzt.* 1964;34:530-7.
60. Carlsson A, Fuxe K, Ungerstedt U. The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol.* 1968;20:150-1.
61. Lapin JP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet.* 1969;i:132-6.
62. Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharm Sci.* 1994;15:220-6.
63. Van Moffaert M, Dierick M. Noradrenaline (norepinephrine) and depression: Role in aetiology and therapeutic implications. *CNS Drugs.* 1999;12:293-306.
64. Sulser F, Vetulani J, Mobley P. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol.* 1978;27:257-61.
65. Paykel ES, Fleminger R, Watson JP. Psychiatric side effects of antihypertensive drugs other than reserpine. *J Clin Psychopharmacol.* 1982;2:14-39.
66. Siever LJ, Davis KL. Overview: toward dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1017-31.
67. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 1:5-12.
68. Pletscher A. Iproniazid: prototype of antidepressant MAO-Inhibitors. En: Ban TA, Healy D, Shorter E, editores. *Reflections on twentieth-century psychopharmacology.* Budapest: Animula; 2004. p. 174-7.