

VIII CONGRESO NACIONAL
DE
NEURO-PSIQUIATRIA

MADRID
1965

MESA REDONDA
«ASPECTOS ACTUALES DEL
TRATAMIENTO DE LAS DEPRESIONES»

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE NEURO-PSIQUIATRÍA

Ayuntamiento de Madrid

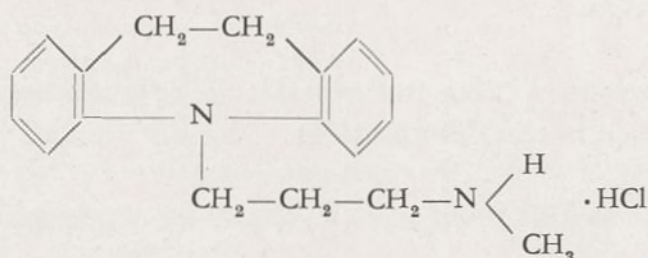
Experiencia clínica con desmetilimipramina (*) en los enfermos depresivos

Prof. Dr. J. J. LÓPEZ-IBOR, Dres. R. COULLAUT y J. LÓPEZ DE LERMA

Introducción

En 1959 y 1960, HERRMANN y PULVER (1) estudiaron las sustancias resultantes del metabolismo de la imipramina en el organismo. Por el método de la cromatografía en papel pudieron separar cinco metabolitos. Los más interesantes parecían ser el I y el III; el I es rápidamente eliminado por la orina después de ser glicuronado, por lo que se eligió el III para su investigación clínica como intermediario de efecto más directo que la imipramina.

Se trata de una imipramina desmetilada cuya fórmula es:



Clorhidrato de 5-(γ -metilaminopropil)-iminodibencilo

y que en su estudio experimental se mostró más eficaz, como preventivo del síndrome depresivo producido por la reserpina y el Ro-4-1284 en la rata, que la imipramina misma.

Con estas premisas comenzó su experimentación clínica. SARAUW KRISTIANSEN (2), de Copenhague, publica, en 1963, su experiencia en un pequeño grupo de 17 enfermos, encontrando resultados ligeramente inferiores a los de la imipramina, aunque señala una mayor rapidez de acción y un efecto estimulante que él describe como próximo o parecido al de las anfetaminas; el efecto antidepresivo es particularmente marcado en las depresiones endógenas.

MAIA y BARAHONA FERNANDES (3) en los casos endógenos del climaterio y de la involución, es decir, en las depresiones no neuróticas ni psicóticas, dan un porcentaje de remisiones del 78,2 por 100, es decir, que el valor del intervalo que abarca las posibilidades de obtener resultados positivos con la droga, según el cálculo del coeficiente de Karl Pearson, está comprendido entre 61,4 y 95,16 por 100.

Son la tristeza y la inhibición los síntomas sobre los que actúa de un modo más positivo. Señala también un efecto activador más rápido con fenómenos secundarios menos marcados.

MARKETTE y T. H. HARRIS (4) dan un porcentaje de remisiones un poco más bajo en las depresiones endógenas, el 48,9 por 100.

J. BOBON y F. GOFFIOL (5) señalan que en los primeros diez días de tratamiento los resultados son ya positivos en un 68 por 100, y en conjunto da un 26 por 100 de casos que se benefician de la droga. Su acción más destacada es sobre el «elan vital» y

(*) Pertofran, en Suiza, y Pertofrana, en el mercado español.

la inhibición psicomotriz. Señalan un efecto particularmente útil en los psicasténicos y en los depresivos con contenidos fóbicos y obsesivos.

KRAKOWSKI (6) sobre 129 pacientes obtiene un porcentaje global de remisiones de 76,4 por 100 y señala también un efecto precoz entre los dos y los siete días del comienzo del tratamiento.

BATTEGAY (7) comunicó en el Congreso de Neuropsicofarmacología de Munich el resultado de la investigación con este preparado en las clínicas de Berlín, Düsseldorf, Mainz, Munster, Ginebra, St. Urban y Basilea. Lo considera indicado, especialmente, en las depresiones inhibidas y, por tanto, su espectro de acción es algo más reducido que el de la imipramina y amitriptilina. La cifra media de buenos resultados es del 58 por 100. Lo utilizaron en las depresiones endógenas, involutivas, psicógenas, en las que acompañan al síndrome psicorgánico, en la depresión esquizofrénica y en otros cuadros depresivos que acompañan a diversas enfermedades psiquiátricas. Reconocen también la rapidez de su acción y la menor cuantía de los efectos secundarios.

Material, método y resultados

Nosotros hemos llevado a cabo una experiencia de tratamiento con 59 enfermos: 27 de policlínica y 32 de la sala de internadas. De estas últimas, 30 eran depresiones y 2, neurosis obsesivas.

En conjunto los resultados coinciden en todo con las experiencias reseñadas anteriormente.

En nuestro material el porcentaje de remisiones es más alto en los enfermos ambulatorios de la policlínica que en las enfermas hospitalizadas, hecho por otra parte natural, ya que el internamiento representa ya una mayor gravedad del cuadro. A pesar de todo se mantienen en los límites superior e inferior de las cifras dadas en los trabajos que anteceden.

La distribución de los enfermos en cuanto a formas clínicas es la siguiente:

Enfermos de policlínica

Depresiones periódicas	17
Depresiones neuróticas	4
Depresiones involutivas	2
Depresiones con sintomatología delirante secundaria	4
TOTAL	27

Los resultados globales en el conjunto de los 27 enfermos son los siguientes:

Remisión muy buena	6 casos
Remisión buena	11 »
Sin mejoría	4 »
Empeorados	4 »
Abandonan el tratamiento	2 »

Sumando los resultados buenos y muy buenos (hemos considerado como remisiones muy buenas aquellas en que la mejoría se inicia muy rápidamente y en los que la remisión total de la fase se consiguió en el primer mes de tratamiento) el número de remisiones es de 62,97 por 100, aproximadamente, igual a las conseguidas con Tofranil.

Si nos limitamos a los casos de depresiones vitalmente más puras, a las diagnosticadas como depresiones periódicas, el número de remisiones sube al 82 por ciento, como también observamos con el Tofranil y ya publicamos en un trabajo anterior («El síntoma clave en la depresión endógena», LÓPEZ IBOR y LÓPEZ DE LERMA).

Las 30 enfermas hospitalizadas se distribuían en las siguientes formas clínicas:

Depresión endógena angustiosa	9 casos
Depresión endógena inhibida	9 »
Depresión endógena ciclotímicas	7 »
Depresión endógena forma hipocondríaca	4 »
Depresión reactiva	1 »

Los resultados pueden agruparse así:

	Remisiones	Mejoría	Fracasos
En los 9 casos de depresión angustiosa	5	1	3
En los 9 casos de depresión inhibida	1	8	0
En los 7 casos de depresiones ciclotímicas	2	4	1
En los 4 casos de depresión hipocondríaca	1	1	2
En 1 caso de depresión reactiva	—	—	1

Se agruparon también las enfermas, teniendo en cuenta si se trataba de la primera fase depresiva o existían fases anteriores, y cuántas eran éstas; los resultados con esta nueva ordenación son los siguientes:

	Remisiones	Mejoría	Fracasos
Primera fase, 5 casos	4	—	1
Segunda fase, 11 casos	2	5	3
Tercera fase, 6 casos	1	5	—
Cuarta fase, 1 caso	1	—	—
De curso crónico, 7 casos	2	2	3

Como se ve los porcentajes no son estadísticamente significativos con respecto a una diferencia de resultados en las distintas fases; a pesar de todo se pueden apreciar mejores resultados en las formas fásicas en general (60 por % de remisiones y 17 % de fracasos) que en las formas encronizadas (28% de remisiones y 42% de fracasos). También del cuadro anterior se deduce que en las formas inhibidas los buenos resultados fueron mucho más frecuentes que en las otras formas clínicas. En un caso de depresión reactiva en una personalidad psicopática, así como en los dos casos de neurosis obsesiva, los resultados fueron nulos.

En los enfermos de policlínica el fármaco fue administrado exclusivamente por vía oral, la dosis mínima útil fue de 50 miligramos. Casi siempre se alcanzó como dosis óptima los 150 miligramos o 200 miligramos, y los 75 miligramos como dosis de mantenimiento. La duración de la experiencia fue de seis meses.

En las enfermas hospitalizadas se comenzó por inyecciones intramusculares, para pasar después de unos días a la vía oral. Nuestra impresión es que la vía intramuscular debe limitarse a dos o tres inyectables al día y los menos días posibles, porque con facilidad se producen enquistamientos; las dosis en general han sido las mismas que las reseñadas anteriormente. El tiempo de estancia mínimo en la sala fue de veinte días

y el máximo, de tres meses, siendo el tiempo medio de estancia de treinta y ocho días. Sobre el 40 por 100 de las enfermas se mantuvo control posterior al alta de la sala durante varios meses.

Efectos secundarios. — Si nos limitásemos a estos datos estadísticos el nuevo fármaco no parecería tener ninguna ventaja sobre el Tofranil; sin embargo, en nuestra experiencia destacan dos hechos fundamentales que coinciden con la experiencia general: la mayor tolerancia y la mayor rapidez de acción.

La escasez de efectos secundarios permite que pueda comenzarse el tratamiento con una dosis de 100 miligramos y subir rápidamente a 150 miligramos o 200 miligramos sin que el enfermo se queje apenas de ligero amargor o sequedad de boca. Esto lleva consigo una mayor rapidez de acción; hay enfermos que a los tres días ya acusan una marcada mejoría, aunque lo general es que ésta se manifieste entre los cinco y doce días.

No hemos visto que de un modo general la droga aumente la nerviosidad o el insomnio, aunque tampoco tiene ningún efecto favorable en ambos.

Intolerancia. — De las enfermas hospitalizadas, cuatro de los casos reseñados como fracasos, fueron en realidad debidos a intolerancia del medicamento que hubo que suspender. Estos casos fueron los siguientes: dos depresiones crónicas tuvieron cefaleas intensas y persistentes al mes aproximadamente de seguir el tratamiento a las dosis normalmente usadas; ambas enfermas eran de edad avanzada, una de sesenta y nueve años y la otra de sesenta y cuatro. En otra enferma, también de edad avanzada, setenta y cinco años, se presentó una crisis angustioso-obsesiva que impidió continuar el tratamiento. La otra enferma padecía una primera fase de contenido muy angustioso, en la que la angustia fue creciendo a medida que avanzaba el tratamiento, interrumpiéndose éste a los quince días de su iniciación.

En enfermas de edades avanzadas las dosis altas pueden producir cuadros confusionales que ceden bien al bajar las dosis.

Como casos de intolerancia especial, fuera de los comúnmente reseñados en la bibliografía, hemos visto en dos enfermas de tratamiento ambulatorio que padecían un hipertiroidismo latente, una hipertrofia del tiroides con ligeras molestias de garganta y aumento de la nerviosidad, que cedió al interrumpir la medicación, y otro caso en el que se produjo una ingurgitación de los ganglios de la cadena cervical en una enferma que anteriormente había padecido una infección ganglionar de tipo fímico.

No sabemos la interpretación de estas anomalías y las reseñamos por si aparecieran otras observaciones análogas que aumentasen su valor.

Asociaciones medicamentosas. — El fármaco permite las mismas asociaciones medicamentosas que el Tofranil. Nosotros lo hemos asociado: al clordiacepóxido en las depresiones con angustia neurótica, a la levopromacina en las depresiones involutivas con ansiedad y a los electrochoques en series abreviadas intercaladas en el tratamiento. En un caso lo hemos asociado con el Tofranil, manteniendo con 75 miligramos de éste y 75 miligramos de Tofranil, la mejoría alcanzada con 150 miligramos de Pertofrana y que no era posible mantener con Tofranil solamente.

No parece recomendable la asociación con haloperidol, pues en los casos que se hizo, incluso cuando se dio inmediatamente después de suspender el preparado, se produjo una gran excitación motora, con rigidez muscular e incluso con opistótonos.

La asociación de Pertofrana con Tofranil se hizo por vía oral, que siempre es bien tolerada. En un caso en que se inyectó una ampolla de Pertofrana por la mañana y una de Tofranil por la tarde, se produjo a los dos días un cuadro de intolerancia con sudoración profusa y caída tensional, que cedió al suprimir el nuevo fármaco y seguir con Tofranil solamente. El suprimir Pertofrana y no Tofranil fue debido a que el enfermo, acostumbrado a inyectarse Tofranil por intolerancia gástrica, atribuyó exclusivamente al nuevo fármaco los síntomas de intolerancia.

Valoración comparativa de la desmetilimipramina con Tofranil. — Para poder hacer una valoración en este sentido sería necesario una mayor casuística; no obstante hemos podido recoger las siguientes observaciones en enfermos que anteriormente habían sido tratados con Tofranil.

En una enferma en la que el Tofranil, tomado por primera vez hacía cuatro años, había ido perdiendo eficacia en los tratamientos sucesivos hasta no hacerle últimamente ningún efecto; empieza a mejorar ya a los cinco días de comenzar con 100 miligramos de pertofrán. A los veinte días se le baja ya la dosis a 50 miligramos y se puede suprimir al cabo de un mes por remisión de la fase.

Otra enferma tratada en su fase anterior con electrochoques y que llevaba en ésta un mes de tratamiento con 150 miligramos de Tofranil sin mejoría, comienza al cabo de doce días de tratamiento con desmetilimipramina, a la misma dosis, a mejorar, remitiendo también la fase en un mes.

Para valorar justamente estas observaciones (también tenemos alguna al revés, es decir, que no mejoraron con desmetilimipramina y sí con Tofranil a continuación) hay que tener en cuenta que a veces nos encontramos muy próximos a la remisión espontánea de la fase y podemos valorar falsamente la eficacia de una droga, ya que esta misma experiencia la hemos tenido también con el mismo Tofranil, es decir, enfermos que nos llegaron ya tratados con Tofranil sin mejoría y que un nuevo tratamiento consigue lo que no consiguió el anterior.

Otro enfermo que nos vino con una segunda fase, al que habíamos tratado en su primera con Tofranil, consiguiendo la remisión de la fase en tres meses, fue tratado con Pertofrana, y aunque la mejoría se inició más rápidamente que la vez anterior no se acortó la duración total del tratamiento.

Nuestra experiencia con Pertofrana confirma la experiencia adquirida con el resto de los timolépticos. Cuando se trata de interpretar su acción se parte del esquema de que «levantan», por así decirlo, el ánimo descendido por la depresión como si la acción timoléptica fuese realmente analéptica. En realidad, lo que hacen los timolépticos es suprimir las valencias depresivas como un antineurálgico suprime un dolor. El ánimo se muestra entonces normalizado o próximo a su nivel normal como el que se ve libre de un dolor recupera la inhibición y descenso del tono vital que su dolor produce. Por eso no puede hablarse nunca de que un timoléptico haya cambiado una fase depresiva en hipertímica. Cuando esto ocurre es porque se ha aplicado en momentos próximos al cambio de dirección del ciclo.

En esta impresión de amortiguante del tono vital deprimido hay muchos factores a tener en cuenta; por ejemplo, el radical familiar que hace que unas familias respondan mejor a unos timolépticos que a otros (ANGST (8), KUHN (9)); la disminución de la acción por el uso continuado y la nueva posibilidad de acción por el uso de un timoléptico que en otro momento, en el mismo enfermo no nos dio resultados.

El momento de la fase en que se utiliza es esencial. Cuanto más próximo al fin de la

fase mejores resultados se obtienen. Importante es la rapidez de acción; en esto Pertofrana supera al Tofranil. Es posible que ese mejor resultado en las depresiones inhibidas esté relacionado, en parte, con su mayor rapidez de acción. Quizá intervengan también, aparte de alguna acción específica, la menor cuantía de los efectos secundarios no sólo vegetativos, sino amortiguadores de la actividad psíquica general que tienen todos los timolépticos. Sería interesante realizar un ensayo comparativo entre el pertofrán y el tofranil en sujetos normales para apreciar esas diferencias. En este sentido hablaría la gran tolerancia y buenos resultados que se obtienen con Pertofrana en las depresiones que acompañan al síndrome psicoorgánico en la investigación combinada a la que se refiere BATTEGAY.

Con Pertofrana se cumple una de las condiciones que ya señalábamos en otra publicación anterior a propósito del tratamiento de las depresiones. Cuanto más puramente vital es el síndrome depresivo mejores resultados se obtienen, si el cuadro se complica con impurezas que vengan de la personalidad, de la constitución o de cualquier otro ángulo el resultado es peor.

De nuestra experiencia podemos deducir por consiguiente que:

- La eficacia de Pertofrana desde el punto de vista estadístico es análoga a la del Tofranil.
- Su acción es mucho más rápida.
- Tiene menos efectos secundarios.
- Es más eficaz en las formas fásicas que en las de curso crónico.
- Es más eficaz en las formas inhibidas.
- No tiene efectos marcados sobre la angustia y el insomnio.
- Es peor tolerado en los enfermos de edad avanzada.
- No parece eficaz en la depresión reactiva ni en la neurosis obsesiva.
- Permite las mismas asociaciones medicamentosas que Tofranil y aun con éste mismo.
- Las inyecciones intramusculares pueden producir enquistamientos si se prolonga excesivamente su empleo.
- Las dosis en general oscilan entre 50 miligramos y 200 miligramos, pudiéndose considerar como dosis media los 150 miligramos.

Resumen

Se lleva a cabo una experiencia de tratamiento con desmetilimipramina (Pertofrana®) en 59 enfermos, 27 procedentes de la policlínica en tratamiento ambulatorio y 32 enfermas de la sala de internadas. Dos de estas últimas enfermas padecían neurosis obsesiva, el resto estaban afectas de depresión en diversas formas clínicas.

La distribución a este respecto fue la siguiente: para el material de policlínica, 17 depresiones periódicas, 4 depresiones neuróticas, 2 depresiones involutivas y 4 con sintomatología delirante secundaria. Para el material de la sala, 9 depresiones angustiosas, 9 depresiones inhibidas, 7 depresiones ciclotímicas, 4 formas hipocondríacas y 1 depresión reactiva.

El número de remisiones en los enfermos ambulatorios es de 62,97 por 100 y de un 60 por 100 en las formas fásicas de los enfermos hospitalizados, bajando al 28 por 100 en las formas de curso encronizado. Haciendo una selección y considerando sólo las

depresiones endógenas, vitalmente más puras, de curso periódico, el porcentaje de remisiones sube hasta el 82 por 100.

En las dos neurosis obsesivas tratadas no se consiguió mejoría alguna. Desde el punto de vista estadístico los efectos de Pertofrana no superan a los obtenidos con Tofranil. La ventaja aparece al considerar sus efectos secundarios, que son menos y su rapidez de acción, que es mayor en términos generales.

La dosis mínima empleada fue de 50 miligramos y la máxima, de 200. Como dosis de mantenimiento se dieron 75 miligramos. La tolerancia es peor en enfermos de edad avanzada. Se cita una intolerancia en dos enfermos con hipertiroidismo latente y una en una enferma con infección ganglionar tuberculosa.

Pertofrana se ha asociado en el tratamiento con: clordiazepóxido, levopromacina, electrochoques y Tofranil.

Debe vigilarse la asociación con haloperidol. En relación con Tofranil no parece que, aparte de una mejoría más rápida en la sintomatología y la menor aparición de la sintomatología secundaria, tenga otras ventajas; por ejemplo, en cuanto a la duración de la fase, aunque la experiencia no abarca el número necesario de enfermos para sacar conclusiones estadísticas válidas.

Cátedra de Psiquiatría de la Universidad y Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Provincial de Madrid. Prof. J. J. López Ibor.

Bibliografía

1. HERRMANN, B.
PULVER, R. Der Stoffwechsel des Tofranils.
Chimia, 14, 30 (1960).
2. KRISTIANSEN, E. S. Preliminary clinical experiences with an imipramine-metabolite, G 35020 desmethyl-imipramine-DMI.
Acta psychiat. scand., 39 (Suppl: 169), 1-10 (1963).
3. MAIA, J.
BARAHONA FERNANDES, H. J. Terapêutica das depressões.
Médico (Porto), 14, 643, 766-780 (1963).
4. MARKETTE, J. R.
HARRIS, T. H. Desipramine in treatment of depressive illnesses.
Dis. nerv. Syst., 25, 1, 42-44 (1964).
5. BOBON, J.
GOFFIOUL, F. Le Pertofran, thymoanaleptique de choix des psychasthénies.
Ann. méd. psychol., 121, 5, 802 (1964).
Le Pertofran, thymoanaleptique de choix des psychasthénies.
Encéphale, 51, 6, 505, 16 (1962).
L'action antidépressive rapide du G 35020, métabolite 3 de l'imipramine (Tofranil): étude pilote de 100 cas.
Acta neurol. belg., 62, 4, 359-373 (1962).
6. KRAKOWSKI, A. J. Treatment of severe depression with desipramine, a metabolite of imipramine.
Amer. J. Psychiat., 120, 5, 494-496 (1963).
7. BATTEGAY, R. Vergleichende Bewertung antidepressiv wirksamer Psychopharmaka, unter besonderer Berücksichtigung von Pertofran (Desmethyylimipramin G 35020) Neuropsychopharmacologia. Vol. 3. Elsevier, 1964.
8. ANGST, J. A Clinical Analysis of the effect of Tofranil in depression. *Psychopharmacologia* -2 (1931) 381. (En el reciente Congreso de Birmingham, 1964, comunicó la ampliación de su experiencia sobre la afinidad familiar de los antidepressivos.)
9. KUHN, R. Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-derivat (G 22355).
Schweiz Med. Wschr. 87 (1957), 1135.

