

## LAS DEPRESIONES Y SU TRATAMIENTO

AGUSTÍN CASO<sup>1</sup>

LOS MOTIVOS POR los que se escogió este tema, fueron diversos:

1. La enorme frecuencia con que se presentan las diversas depresiones según Sadler,<sup>1</sup> las estadísticas señalan que los estados depresivos ocupan el segundo lugar (después de la esquizofrenia) de los ingresos a los hospitales para enfermos mentales; además numerosos casos con neurosis depresiva, no ingresan al hospital.

2. Es importante señalar también, que ya que los estados depresivos se acompañan, con cierta frecuencia, de otros síntomas llamados secundarios, tales como anorexia, pérdida de peso, insomnio, o preocupaciones hipocondríacas, los enfermos son diagnosticados erróneamente en forma casi sistemática por el médico general.

3. En algunas ocasiones los enfermos deprimidos son diagnosticados por el síntoma que presentan en forma predominante: fatiga, hipertensión arterial, arterioesclerosis (en seniles), menopausia, hipertiroidismo o senilidad. En efecto, estos pacientes realmente tienen síntomas y enfermedades anteriormente señaladas, pero además, pa-

decen de depresión y mientras ésta no sea tratada específicamente, los enfermos no mejorarán cabalmente.<sup>2, 3</sup>

4. La depresión es de las enfermedades "más dolorosas". El enfermo; en ocasiones, sufre lo indecible; el melancólico tiene muy frecuentemente sentimientos de culpa, se siente responsable de toda clase de pecados, crímenes y males imaginarios. Ambos factores, sufrimiento moral y sentimientos de culpa, llevan con cierta frecuencia al deprimido a encontrar una sola solución a sus conflictos: el suicidio. Este constituye, entonces, el único medio de escapar a una situación intolerable.

5. Además, el tratamiento de los estados depresivos, amerita ser revisado en la actualidad con cierta frecuencia.

### Historia

En el siglo IV a.C., Hipócrates hizo las primeras descripciones de los estados depresivos y Aretaeus, médico que vivió en el primer siglo de nuestra era, señaló desde entonces que la melancolía parecía ser una modalidad de la manía y que no afectaba las facul-

<sup>1</sup> Académico numerario.

tades mentales. Durante siglos, griegos, romanos y en general europeos, consideraron al amor como la causa psicógena más importante de la depresión.<sup>4</sup> En 1854, Falret, publicó su interesante trabajo sobre *La folie circulaire ou folie - double forme*, dando este nombre a la psicosis maníaco depresiva. En 1899, Kraepelin<sup>5</sup> describe por primera vez la psicosis maníaco depresiva. En un principio describió en forma separada la depresión involutiva, pero más tarde fue convencido erróneamente por Dreyfus,<sup>6</sup> que ésta enfermedad era una forma de la psicosis maníaco depresiva. De 1917 a 1934, en que Meduna introduce el choque cardiazólico en la terapéutica de los trastornos mentales, se describen hipótesis mas o menos ingeniosas por los psicoanalistas.<sup>7, 8</sup> En 1938, Cerletti y Bine, después de cuidadosos estudios experimentales en animales, comunican sus hallazgos terapéuticos obtenidos con el electrochoque. En 1952, Zeller y cols.<sup>9</sup> descubren que la monoamino oxidasa es inhibida por la iproniazida y se describe que en los enfermos tuberculosos, la iproniazida mejora el estado de ánimo.<sup>10, 11</sup> En 1956, Crane,<sup>12</sup> y en 1957 Kline,<sup>13</sup> trabajando independientemente, describen sus hallazgos en el tratamiento de los enfermos deprimidos con iproniazida. En este mismo año (1957) Kuhn<sup>14</sup> describe los resultados favorables obtenidos en el tratamiento de los estados depresivos con un derivado iminodibencílico (imipramina). Con estos dos hallazgos terapéuticos; la iproniazida y la imipramina, se inicia la era del tra-

tamiento farmacológico de las depresiones, que hasta la fecha representa uno de los más grandes logros de la psicofarmacología.

### Bioquímica

Recientemente se ha dado gran importancia a la hipótesis de que la depresión puede ir asociada a una deficiencia de la norepinefrina cerebral, que actúa en algunos receptores específicos del cerebro, y la manía, puede ir asociada a un exceso de esta amina.

Se sabe en la actualidad que los IMAO elevan el nivel de catecolaminas en el cerebro y que los derivados imidodibenzílicos potencializan la acción de la norepinefrina, probablemente inhibiendo la inactivación normal de esta catecolamina. Desde 1964 se sabe que tanto la imipramina como los IMAO disminuyen la excreción del ácido valinilmandélico (VMA), el metabolito mayor de la norepinefrina.

Un estudio realizado recientemente por Schildkraut<sup>15</sup> demostró que en tres enfermos deprimidos, en quienes se investigó la excreción urinaria de catecolaminas y metabolitos, antes, durante y después del tratamiento del estado depresivo con imipramina, la excreción urinaria de normetanefrina (el metabolito que puede reflejar la actividad de la noradrenalina), aumenta en el momento en que se inicia la mejoría, continuando dicho aumento durante todo el periodo de remisión. Esto demuestra que la depresión, muy probablemente va asociada a una deficiencia de norepinefrina y que la imipramina y muy probablemente los

IMAO y el electrochoque, mejoran la depresión al elevar la norepinefrina cerebral.

### Herencia

Tanto en la psicosis maniaco depresiva como en la que se presenta durante la involución, la predisposición hereditaria juega un papel muy importante. La tabla I resume los estudios realizados por Kahlmann.<sup>16</sup>

TABLA I  
HERENCIA EN LA PSICOSIS MANIACO  
DEPRESIVA  
(85 parejas de gemelos)

	%
Frecuencia media en la población	0.4
Padres	23.4
Medio hermanos	16.7
Hermanos	22.7
Cogemelos dizigóticos	25.5
Cogemelos monozigóticos	100.0

HERENCIA EN LA PSICOSIS DE LA  
INVOLUCION  
(96 parejas de gemelos)

	%
Frecuencia media en la población	0.3-0.8
Padres	6.0
Cogemelos dizigóticos y hermanos en general	6.0
Cogemelos monozigóticos	60.9

Es probable también, que en algunas depresiones de tipo neurótico y psicótico, tenga gran influencia la predisposición hereditaria.

### Sintomatología general de las depresiones

Las depresiones se caracterizan por diversos síntomas tanto psíquicos como

físicos. En los enfermos con depresión, existe como síntoma principal, una disminución del tono afectivo, tristeza causada por la desesperanza.

La actividad vital del sujeto siempre está disminuida; puede variar, desde la fatiga hasta el estupor. A menudo los enfermos se quejan de dificultad para concentrarse; por ejemplo, si ven un programa de televisión o leen un periódico o un libro, no pueden retener lo visto, oído o leído. Cuando la depresión es intensa, en su vida no pueden encontrar nada bueno en el pasado, el presente o el futuro. El enfermo —nos lo han dicho varios—, se siente *indeciso* para tomar cualquier resolución. Esto generalmente agrava sus pensamientos obsesivos y en ocasiones, lo domina por completo y provoca un estado de ansiedad. Los pensamientos obsesivos en ocasiones son de tipo egocéntrico. Por ejemplo, los enfermos creen padecer cáncer, tener un tumor cerebral, estar enfermos del corazón, sufrir tuberculosis. Cuando los síntomas mencionados anteriormente son constantes, el enfermo es incapaz de divertirse y, cuando lo hace, es en forma forzada; por lo tanto, sale poco de casa y en numerosas ocasiones tiene que dejar de trabajar, evitando, en general el contacto exterior. El enfermo deprimido se cansa fácilmente, se siente especialmente mal en las mañanas; pierde el apetito, se queja frecuentemente de dolor en la parte posterior de la cabeza y en el cuello y duerme mal.

La tristeza y la disminución vital, tienen su mejor expresión en la actitud general del enfermo deprimido, en

el aspecto o la expresión de la cara (facies depresiva) y en las alteraciones de la voz, la que pierde su entonación, haciéndose monótona y opaca.

En las depresiones graves, la actitud y la facies del enfermo son características: el cuerpo se inclina hacia adelante y la cabeza se flexiona, el enfermo tiende a mirar fijamente hacia abajo; la cara tiene expresión de preocupación, que se manifiesta por arrugas verticales entre las cejas. Los surcos nasogenianos se hacen muy marcados y las comisuras bucales descienden. Es frecuente que los enfermos tengan ideas de autoacusación y auto-desprecio, preocupaciones hipocondríacas, aprensión, se tornan pusilánimes, temerosos, indecisos y en ocasiones tienen una conducta obsesivo-compulsiva.

Los principales síntomas físicos son:

a) *Pérdida de peso*, que ha sido atribuida a la ingestión inadecuada de calorías (por la pérdida de apetito), al aumento de la energía gastada por el enfermo, por la tensión psíquica y muscular y a hipersecreción de córtico-esteroides suprarrenales, que favorece el catabolismo de las proteínas.

b) *Insomnio*. El enfermo puede tener dificultad para dormirse, o bien, lo que es aún más característico, que despierte a las pocas horas de haberse dormido y no poder conciliar el sueño nuevamente.

c) *Trastornos autónomos*. En los enfermos deprimidos se observan numerosos trastornos del sistema nervioso autónomo, entre los que destacan los que a continuación se describen.

*Gastrointestinales*: constipación, flatulencia y sequedad de la boca son signos habituales. Strongin y Hinsie, descubrieron desde 1938 que en los enfermos deprimidos la cantidad de saliva secretada por la glándula parótida estaba disminuida. Recientemente Peck<sup>17</sup> lo ha confirmado en 187 enfermos, llegando a la conclusión de que en el hombre normal la cantidad de saliva excretada durante dos minutos es de 1.421 mg y en la mujer de 1.290 mg; en cambio, en hombres deprimidos es de 0.891 mg y en mujeres es de 1.043 mg, en el mismo lapso. Desde los estudios de Peck, la prueba ha recibido el nombre de S.H.P. en honor de Strongin, Hinsie y Peck.

*Genitourinarios*: poliuria, disminución del apetito y potencia sexual, trastornos menstruales y prurito vaginal.

*Cardiovascular*: trastornos vasomotores, espasmos vasculares que pueden provocar enfriamiento de las extremidades y simular la enfermedad de Reynaud; cefaleas vasculares, provocadas por la tensión nerviosa y muscular; taquicardia, algunas veces asociada a disnea e hipertensión arterial, que mejoran cuando se corrige el estado depresivo, como sucede con los otros trastornos autónomos señalados anteriormente.

### Diversos tipos de depresiones

Para evitar largas descripciones de cada uno de los diferentes estados depresivos, se mencionarán únicamente sus características principales.

1. *Psicosis maníaco depresiva, tipo depresivo*. Se caracteriza por:

a) Depresión acentuada del talante.  
 b) Retardo e inhibición mental y motora.

c) Aprensión, estupor, o agitación.  
 d) Tendencia a las remisiones y recurrencias.

2. *Neurosis depresiva*. Se considera que una depresión es de tipo neurótico, cuando la personalidad, en su lucha por adaptarse a las tensiones interiores (conflictos) y exteriores (ambiente) se sirve de la depresión, como un mecanismo de defensa.

Se caracteriza por:

a) Antecedente de conflicto o conflictos.

b) Antecedente inmediato de pérdida de algo amado por el sujeto: persona, dinero, prestigio, salud.

c) Se acompaña comúnmente de ansiedad.

3. *Reacción depresiva psicótica*. Se caracteriza por:

a) Depresión grave,

b) Ideas delirantes y alucinaciones,

c) Frecuente ocurrencia de factores precipitantes,

d) Angustia intensa (depresión agitada).

e) Se diferencia de la psicosis maniaco depresiva, por la falta de antecedentes de depresiones repetidas o acentuadas oscilaciones del talante.

4. *Melancolía involutiva*.

a) Depresión grave durante el periodo involutivo.

b) Ausencia de periodos depresivos o de manía previos.

c) Gran tristeza, ansiedad, agitación e insomnio grave.

d) Sentimientos de culpa y preocupaciones somáticas.

e) Generalmente en individuos con personalidad compulsiva: crónicamente preocupados, muy conscientes, estrictos, rígidos, sin capacidad normal para el descanso.

f) Frecuente en solteros.

5. *Otros tipos* (sintomatología similar a la neurosis depresiva)

a) Depresión postquirúrgica (5% después de histerectomía).

b) Depresión discreta durante el primer trimestre del embarazo.

c) Depresión de los enfermos del corazón (60%).

d) Depresión de los hipotiroideos.

e) Depresión de las enfermedades provocadas por virus.

f) Depresión de los ancianos.

g) Depresión de los alcohólicos.

h) Depresión provocada por drogas (reserpina, clorpromazina).

i) Depresiones en los enfermos con padecimientos cerebrovasculares.

j) Depresión de los enfermos esquizofrénicos.

### Medicamentos antidepressivos

El médico dispone hoy en día de una gama de medicamentos antidepressivos que podemos clasificar en dos grupos:

1o. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

2o. Compuestos tricíclicos.

#### INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA (IMAO).

Generalmente provocan un efecto antidepressivo y estimulante en el sis-

tema nervioso, que se caracteriza por aumento de la actividad psicomotora y elevación de talante. Uno de los grandes inconvenientes de los IMAO es que a menudo, por su propiedad estimulante, provocan o aumentan la ansiedad del enfermo deprimido. En ocasiones el efecto estimulante y anti-depresivo no se presenta, y en cambio, provocan una reacción paradójica manifestada por relajación y somnolencia.

Otras funciones son afectadas casi simultáneamente: *a)* ocurre bloqueo en ciertas partes del sistema nervioso autónomo, que origina efecto simpaticolítico manifestado clínicamente por hipotensión postural, disminución o desaparición de la sudoración palmar, aumento de la temperatura de las extremidades, constipación y trastornos urinarios; *b)* se eleva el umbral para ciertos dolores; *c)* se estimula la cicatrización de úlceras; y *d)* se potencializa la acción de anestésicos, barbitúricos, corticoesteroides, bloqueadores ganglionares, morfina y atropina. Los compuestos de clorotiazida e hidroclorotiazida potencializan la acción anti-depresiva y los efectos hipotensores de los inhibidores de los IMAO.

Los efectos laterales de los IMAO, en ocasiones son provocados por acumulación de la droga, casi siempre, por sobredosificación, y se manifiestan generalmente por insomnio, constipación, lipotimias y síncope ortostáticos. La aparición de reflejos osteotendinosos hiperactivos e hipotensión postural, indica que la droga se está acumulando.

El efecto tóxico más serio que pro-

vocan los IMAO es la necrosis del hígado; se observa con más frecuencia con la iproniazida, pero puede presentarse con otros inhibidores. En 6% de los casos tratados se ha encontrado anemia normocítica.

Sueño excesivo, alucinaciones, agitación y confusión mental pasajera, pueden ocurrir en ancianos (65 años o más).

Las principales propiedades farmacológicas de los IMAO son:

1. *In vitro* e *in vivo*, bloquean e interfieren con el metabolismo de las aminas biológicas, serotonina y norepinefrina, dando como resultado aumento de su concentración en el cerebro.<sup>18, 19</sup>
2. Potencializan a los precursores de la norepinefrina, lo que provoca elevación de la temperatura corporal.
3. Prolongan el sueño provocado por los barbitúricos.
4. Antagonizan la acción sedante de la reserpina si se administran antes de esta droga.
5. Bloquean las convulsiones provocadas en la rata por electrochoques;
6. Disminuyen la excreción urinaria del ácido 5-hidroxi-indolacético (producto de degradación de la serotonina).

Su sitio de acción no ha sido definitivamente establecido. En el perro, la iproniazida no actúa en la corteza cerebral ni en el sistema reticular ascendente, sino que es probable que active a la amígdala.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) se clasifican como consta en la tabla II.

TABLA II

## CLASIFICACION DE INHIBIDORES DE MONOAMINOOXIDASA

Hidrazinados	Iproniazida	(Marsilid <sup>(R)</sup> )
	Isocarboxida	(Marplan <sup>(R)</sup> )
	Fenelzina	(Nardil <sup>(R)</sup> )
	Nialamida	(Niamid <sup>(R)</sup> )
No hidrazinados	Trancilpromina	(Parnate <sup>(R)</sup> )
	Pargilina	(Eutonil <sup>(R)</sup> )

*Inhibidores de la monoaminoxidasa hidrazinados*

*Iproniazida.* En 1952, la publicación en un boletín relativamente poco conocido, el Quarterly Bulletin of Sea View Hospital, llamó la atención del mundo entero: casos desesperados de tuberculosis pulmonar caseosa, bilateral y extensa, reaccionaron en forma inesperadamente favorable a un tratamiento con isoniazida e iproniazida. Se trataba de drogas sintetizadas por los laboratorios Roche, que tenían un magnífico efecto terapéutico sobre la tuberculosis experimental del ratón y la tuberculosis humana.<sup>9</sup>

El futuro de estas drogas diverge considerablemente: la isoniazida se colocó desde entonces (1952) en primer lugar en la lucha contra todas las formas de la tuberculosis. De la iproniazida, sus acciones clínicas pasaron desapercibidas hasta que Crane y Kline<sup>11, 12</sup> trataron de observar, si por la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO), la iproniazida podía estimular la actividad psíquica de los enfermos deprimidos. Es decir, trataron de buscar los resultados opuestos a la de los tranquilizadores.

La iproniazida ha sido empleada por nosotros desde 1958;<sup>20</sup> es un magnífico medicamento antidepresivo. Tenemos enfermos en tratamiento con esta droga desde 1958, en vista de que ninguna de las drogas antidepresivas descubiertas posteriormente, les han logrado mejorar tanto como la iproniazida. A pesar de los numerosos efectos laterales que provoca, en nuestra experiencia, sigue siendo el mejor de los IMAO para el tratamiento de las depresiones que se acompañan de obsesiones. Rutinariamente, asociamos la iproniazida a la vitamina B6 o piridoxina para evitar la polineuritis que a menudo se presenta. Es de gran utilidad en las depresiones, neurosis depresivas y en las depresiones que se acompañan de astenia, de falta de iniciativa y de apatía. En las neurosis depresivas, que se acompañan de ansiedad, es conveniente asociarla a antipsicóticos a dosis pequeña, al clordiazepóxido o al diazepam. Es una droga de gran utilidad para incrementar la actividad de los enfermos que padecen esquizofrenia y que permanecen hipoactivos. Los efectos laterales son numerosos: insomnio que es fácilmente combatible con hipnóticos y al disminuir la dosis; cefalea, exaltación de reflejos osteotendinosos, fibrilaciones musculares, fenómenos de excitación psicomotriz, sobreactividad, euforia, polineuritis, hipotensión arterial, principalmente en ortostatismo, bradicardia, palpitaciones, constipación, sequedad en la boca, aumento del apetito, aumento del peso, impotencia sexual, retardo de la eyacula-

ción, edema de los miembros inferiores, disuria. Todos los fenómenos laterales señalados anteriormente mejoran o desaparecen al disminuir la dosis. La complicación sería de la cura con iproniazida es la ictericia que puede ser grave o aún mortal, ya que provoca la atrofia amarilla aguda del hígado. No obstante, en muchos casos que hemos tratado con iproniazida (probablemente más de una centena) solamente hemos tenido un caso de ictericia grave, que mejoró suspendiendo la droga y tratarlo con dexametasona. Es indispensable, por lo tanto, practicar antes del tratamiento y durante éste, pruebas de funcionamiento hepático.

*Dosis:* 25-50 mg 2 ó 3 veces al día. Iniciar el tratamiento con dosis menores, y disminuirlas a medida que mejora el enfermo.

*Isocarboxida.* La actividad inhibitoria de la isocarboxida sobre la MAO es extraordinariamente potente (30 veces mayor que la de la iproniazida en el cerebro de la rata).

Desde el punto de vista clínico, los efectos laterales que provoca, en comparación con la iproniazida, son menores: edema, impotencia, aumento de peso, excitación psicomotriz, ictericia. En general, la isocarboxida es una droga bien tolerada a dosis terapéutica: 10-20 mg, una a 3 veces al día; por sus efectos acumulativos la dosis de sostenimiento puede ser de 10 mg al día o menos. La droga es efectiva en 50-80 por ciento de los casos en la fase depresiva de la psicosis maníaco depresiva, en la involutiva y en la senil.

Se ha dicho que la isocarboxida reduce la severidad y frecuencia de la crisis de angina de pecho, no obstante los estudios con control han demostrado que es únicamente un poco más efectiva que el placebo.

Diversos casos han sido descritos de disfunción hepática; parece ser que el primer caso comunicado a los laboratorios Roche fue descrito por nosotros en 1958. Se observaron dos casos de hepatitis tóxica y un caso de hepatomegalia. Han sido descritas, además, anemia y leucopenia, pero han sido reversibles al suspender la droga. Deben ser vigilados cuidadosamente los enfermos en tratamiento con isocarboxida, ya que la droga puede ser peligrosa. Exámenes de biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático deben ser practicadas periódicamente en los enfermos que sean tratados con isocarboxida. La droga debe ser suspendida al primer síntoma de ictericia. Está contraindicada en los enfermos con antecedentes de enfermedad del hígado, con descompensación cardíaca, con trastornos cerebrovasculares o con feocromocitoma, ya que existen posibilidades de que provoque hipotensión ortostática o hipertensión paradójica y edema. Crisis hipertensivas han ocurrido con todos los inhibidores de la monoaminoxidasa, después de la ingestión de quesos, principalmente de los "fuertes y añejos".

Además, hemos observado crisis hipertensivas, con cefaleas muy intensas, cuando los enfermos toman medicamentos para quitar las molestias

de la gripa, antihistamínicos o drogas para disminuir el apetito. Los enfermos que están tomando isocarboxida para el tratamiento de angina de pecho deben ser muy vigilados ya que esta droga puede suprimir el dolor, que es el signo de alarma de esta enfermedad. Nunca deberán asociarse al tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa los antidepresivos tricíclicos o derivados iminodibencílicos: imipramina, desipramina, nortriptilina, amitriptilina o protriptilina. El empleo de estos compuestos se deberá hacer después de dos semanas de haber descontinuado los IMAO.

*Fenzina.* Químicamente esta droga está relacionada con el ácido nicotínico, la niacinamida y la iproniazida. Al igual que la isocarboxida, es una droga bien tolerada y de gran utilidad en el tratamiento de las depresiones en general. Su efectividad parece ser mayor en las depresiones endógenas (fase depresiva de la psicosis maniaco depresiva y depresión involutiva) y cuando la depresión se acompaña de trastornos psicofisiológicos, reacciones gastrointestinales. Los efectos secundarios que provoca más frecuentemente son: hipotensión postural, edema maleolar, vértigos, y lipotimias. La fenzina se debe emplear a la dosis de 90 mg al día (dosis de ataque) y 15 a 45 mg como dosis de sostenimiento.

*Nialamida.* De los IMAO derivados de las hidrazinas es la droga de menor potencia, tanto desde el punto de vista farmacológico como clínico. En nuestra experiencia, su poder antidepresivo ha sido pobre, aun cuando

se hayan empleado dosis elevadas (100-300 mg) tres veces al día por vía oral. Tiene la ventaja de ser una droga poco tóxica; no se han descrito lesiones hepáticas, pero a menudo provoca hipotensión postural y es necesario suspender la droga. Además, es frecuente que los enfermos se quejen de insomnio, sequedad de boca, constipación e inquietud, después de una semana de haberse iniciado el tratamiento. Por su escasa toxicidad la nialamida ha sido escogida para el tratamiento de los estados depresivos por vía intravenosa. Con el objeto de reducir la lentitud de acción de los IMAO. Dunlop señala que "aunque la respuesta al tratamiento por vía intravenosa no es inmediata, se reduce la lentitud de acción de los IMAO por vía oral".

#### *Inhibidores de la monoaminooxidasa no hidrazinados*

*Tranicilpromina.* Tuvimos la oportunidad de usar esta droga en forma experimental en 1960, además la hemos empleado asociada a la trifluoperazina con alguna frecuencia. Se considera que la tranicilpromina participa de las propiedades estimulantes de las amfetaminas y de los efectos antidepresivos de los IMAO. En buen número de casos actúa rápidamente, en 24 a 72 horas es posible que se manifiesten sus efectos antidepresivos. Su empleo debe ser reservado únicamente en las depresiones graves, que no responden a los antidepresivos tricíclicos iminodibencílicos, en quienes no está indicado el tratamiento con

electrochoque. En la neurosis depresiva, da buen resultado, pero no se recomienda su empleo, por los peligros a los que pueden exponerse algunos enfermos. Como la tranicilpromina es un IMAO que no se deriva de la hidrazina, la mayoría de sus efectos colaterales, se presentan más rápidamente y son más fáciles de controlar (a excepción de las llamadas crisis hipertensivas a las que más adelante nos referiremos en especial). Dos son los efectos colaterales que provoca comúnmente: sobreestimulación (inquietud, insomnio) e hipotensión postural, la que se presenta más a menudo en los enfermos hipertensos. Además, hemos encontrado, en algunos pacientes que la tranicilpromina provoca, en ocasiones: sequedad de boca, cefalea, debilidad, náusea, dolores abdominales, visión borrosa, parestesias, hipotensión e insomnio. La droga debe administrarse en la mañana y al mediodía para evitar el insomnio.

Desde 1961, se comenzaron a publicar informaciones respecto a un grave inconveniente de la tranicilpromina: el provocar crisis hipertensivas acompañadas de cefalea severa. Más tarde fueron descritos casos de hemorragias cerebrales con desenlace fatal. En un estudio muy detenido, publicado por Calderón,<sup>21</sup> se citan hasta septiembre de 1964, 21 casos de muertes.

Estos hechos provocaron la suspensión de la droga en los Estados Unidos y más tarde en nuestro país. No obstante, después de un estudio cuidadoso se volvió a permitir la venta de la tranicilpromina en ambos países.

El hecho es de gran importancia, ya que es un medicamento muy frecuentemente empleado por el médico general en su forma asociada a la trifluoperazina. En la actualidad se describen tres cortejos sintomáticos, que pueden ser provocados por los IMAO:

1o. Cefalea de principio brusco, occipital y temporal, irradiada hacia la región frontal y posteriormente generalizada. Puede ir asociada a elevación de la presión arterial, sudores, palidez, calosfrío, dolor y rigidez del cuello, náusea, vómito e inquietud. Dura pocas horas y desaparece totalmente.

2o. Hipertensión, palpitaciones, dolor en el pecho, aprensión, sudoración profusa, y colapso.

3o. En su forma más grave, la sintomatología asocia dolor en el pecho, palpitaciones, sudoración, cefalea, hipertensión, palidez y sangrado intracraneal, y puede ser mortal.

Hasta el momento se acepta que tanto la tranicilpromina, como otros inhibidores de la monoaminooxidasa, no deben ser empleados en pacientes seniles en quienes se sospeche que padezcan arterosclerosis o hipertensión arterial, y siempre deben ser eliminados de su dieta el queso, la cerveza, el vino chianti, el hígado de pollo, la crema, el arenque y productos con levaduras y prohibimos. Conviene proscribir la ingestión de bebidas alcohólicas en general. La cefalea y las crisis hipertensivas son provocadas por productos que contienen tiramina, una amina presora normalmente destruida por la MAO. Debe advertirse a los

enfermos que no deben tomar medicamentos hipertensores, antihistamínicos, anfetaminas y otros antidepressivos derivados iminodibencílicos como imipramina, amitriptilina, desmetilimipramina, nortriptilina y meperidina.<sup>22, 23</sup>

El advertir a los enfermos, a quienes se prescribe tranicilpromina, que no deben ingerir bebidas alcohólicas ni queso, ha disminuido grandemente el número de defunciones provocadas por esta droga. De 22,000 enfermos tratados con IMAO, 2.1% se quejaron de cefalea y los síndromes hipertensivos ocurrieron en 0.3% de los casos.

Me parece que la tranicilpromina debe ser recetada únicamente a los enfermos que cooperen con el médico y a quienes se pueda vigilar. Desgraciadamente, el enfermo deprimido no es un enfermo que coopere con el médico.

*Pargilina.* Es una droga no hidrazinada, completamente diferente a otros antidepressivos. Es un potente inhibidor de la monoaminoxidasa *in vitro* e *in vivo*. Los análisis de los tejidos cerebrales de animales que estaban recibiendo la pargilina, mostraron aumento de la cantidad de catecolaminas; en monos, la depresión resultante del uso de grandes dosis de reserpina, fue eliminada con pargilina sola o en combinación con dihidroxifenilamina.

Diversos investigadores<sup>13, 24</sup> han descrito que la pargilina es útil en el tratamiento de los desórdenes mentales que se caracterizan por depresión y de otros casos en que la energía es un síntoma sobresaliente de la depresión.

La droga provoca además hipoten-

sión arterial y, tiene acción hipoglucemiante.<sup>25</sup>

La pargilina parece ser una droga que actúa rápidamente en diversos tipos de depresiones, en la fase depresiva de la psicosis maniaco depresiva, en la reacción depresiva involutiva y en las formas neuróticas y psicóticas. Los efectos secundarios que provoca son: vértigos, hipotensión postural, cefalea, constipación, edema maleolar, insomnio e inquietud.

La pargilina se administra bucalmente en dosis única; no existe ninguna ventaja en prescribir la droga en más de una toma al día. La respuesta clínica no es inmediata, pero existen enfermos que han mejorado a los tres días de haberse iniciado el tratamiento antidepressivo. La dosis usual para el adulto al iniciar el tratamiento, es de 25-75 mg, y resulta suficiente para el control de la depresión mental en la mayoría de los casos.

### COMPUESTOS TRICÍCLICOS

Este grupo está formado por las drogas presentadas en la tabla III.

TABLA III  
ANTIDEPRESIVOS DE GRUPO  
IMINODIBENZILICO

Imipramina	(Tofranil <sup>(R)</sup> )
Amitriptilina	(Triptano <sup>(R)</sup> )
Nortriptilina	(Avantyl <sup>(R)</sup> )
Desipramina	(Pertofran <sup>(R)</sup> )
Trimepromina	(Surmontil <sup>(R)</sup> )
Protriptilina	(Vivactil <sup>(R)</sup> )

*Imipramina.* La imipramina ha sido empleada por nosotros desde 1958 y la consideramos un magnífico me-

dicamento antidepresivo. No hay duda de que constituye una quimioterapia efectiva de los estados depresivos. Es conveniente que después de aliviados los enfermos que son tratados con imipramina, reciban un tratamiento de sostén. Este medicamento está indicado, principalmente, en aquellas reacciones depresivas que se acompañan de retardo, pero se han empleado también en reacciones depresivas que se acompañan de angustia (reacción depresiva psicótica o neurótica) con magníficos resultados, asociándola al clordiazepóxido u otros sedantes (antipsicóticos a pequeñas dosis). La imipramina provoca muy frecuentemente sequedad de la boca, hiperhidrosis, constipación y con menos frecuencia visión borrosa. En las personas de edad avanzada puede provocar temblores en las manos y trastornos urinarios (retención de orina o poliuria). En personas de edad e hipertensas, puede provocar además, hipotensión, colapso y vértigos ortostáticos. En muy raras ocasiones provoca la imipramina crisis convulsivas. La imipramina se administra por vía bucal a la dosis de 50-75 mg tres veces al día. En los casos graves se debe emplear intramuscularmente, al principio del tratamiento. En esta forma tiene efectos sedantes potentes.

La imipramina debe ser empleada con gran precaución en los enfermos con glaucoma, estenosis pilórica, o hipertrofia prostática benigna. Debe ser usada dos semanas después de haber estado el enfermo en tratamiento con IMAO.

*Amitriptilina.* La amitriptilina es un antidepresivo que también tiene efectos sedantes discretos. Buen número de ensayos clínicos han demostrado que es tan efectiva como la imipramina en el tratamiento de las depresiones de la psicosis maníaco depresiva, en la depresión psicótica y menos efectiva en la neurosis depresiva. Sin embargo, en esta última se ha empleado asociada a la perfenazina con buenos resultados, principalmente en aquellos casos que exhiben elementos obsesivos. Provoca efectos laterales semejantes a la imipramina y las contraindicaciones son también semejantes. Las dosis útiles son de 25-50 mg 3 ó 6 veces al día. En México no se cuenta con soluciones inyectables. En las depresiones poco intensas es muy conveniente prescribirla asociada a la perfenazina: Mutabon "D"<sup>(R)</sup> (perfenazina 2 mg, amitriptilina 25 mg), una gragea en la noche, para aprovechar el efecto sedante de ambos psicofármacos y Mutabon "A"<sup>(R)</sup> (perfenazina 4 mg y amitriptilina 10 mg), dos veces al día, después del desayuno y de la comida. Comúnmente el enfermo se queja de somnolencia los primeros días de tratamiento.

*Nortriptilina.* La droga difiere de la amitriptilina en que tiene un grupo metilo menos. Es otro fármaco útil en el tratamiento de las depresiones, y también tiene propiedades sedantes discretas. Carece de efecto sobre la monoaminoxidasa. Los estudios en animales han mostrado que bloquea el efecto depresivo de la reserpina, potencializa a los barbitúricos y al al-

cohol en el ratón; aumenta el efecto presor del levarterenol, pero bloquea la acción presora de la fenetilamina y la dextroamfetamina. Tiene discretos efectos anticolinérgicos, antiserotonina, antihistamina y anticonvulsivos. No se ha encontrado acción sobre fetos. Los efectos colaterales son similares a los de la imipramina, sequedad de la boca y la somnolencia son los que se presentan más a menudo. Además, ocurren constipación, mareos, inquietud, sabor peculiar, debilidad, visión borrosa y en pocas ocasiones, confusión e inquietud, trastornos epigástricos, diarrea, sudoración, aumento de peso, insomnio, cefalea, retardo en la micción, náusea, vómito, prurito en la piel, taquicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, y además, pesadillas e impotencia. Deben tomarse todas las precauciones que para los otros compuestos tricíclicos. Dosificación: dosis inicial de 20 a 40 mg al día, durante 5 ó 7 días; posteriormente la dosis puede elevarse hasta 100 mg al día como máximo.

*Desipramina.* La desipramina es otra droga útil en el tratamiento de las diversas depresiones. Difiere de las anteriores en que no tiene efecto sedante, sino más bien estimulante. Los estudios en el animal y en el hombre, han demostrado que el clorhidrato de desipramina es un metabolito activo de la imipramina. Se ha comunicado que la acción antidepressiva en esta droga puede ser, por intermedio de un compuesto similar a la desipramina. Los efectos laterales que provoca la desipramina son menos frecuentes e

intensos que los causados por la imipramina. Se ha encontrado que provoca insomnio, sequedad de boca, constipación, taquicardia, palpitaciones, y ansiedad. Para su empleo se deben tomar todas las precauciones que se describieron al hablar de la imipramina. No deben emplearse dosis altas en jóvenes ni en ancianos porque las toleran mal. Las dosis efectivas son de 75 a 150 mg al día por vía bucal. Se le ha empleado en el tratamiento de las neurosis depresivas, en dosis de 50-100 mg durante la primera parte del día (en la mañana y al mediodía), y asociada a sedantes, con buenos resultados. En las depresiones con gran retardo es útil la vía intramuscular, a razón de 25 a 50 mg al día.

*Trimepromina.* La trimepromina es un medicamento antidepressivo indicado exclusivamente en las neurosis depresivas y en las depresiones de tipo psicótico. Su estructura química participa a la vez de la de imipramina y de la de levopromazina; sus efectos son por lo tanto antidepressivos, sedantes y antipsicóticos. Tiene la desventaja de provocar grave somnolencia en un buen número de casos. No debe emplearse por lo tanto en las depresiones en que predomina la inhibición. El problema que hemos tenido al emplear esta droga en las depresiones menores o neurosis depresivas, es que los enfermos no toleran la gran somnolencia que provoca. En los enfermos hospitalizados este efecto lateral en ocasiones es útil, ya que el enfermo se tranquiliza.

En neurosis depresivas la dosis es de 25 a 50 mg al día por vía bucal.

En depresiones de tipo psicótico se puede usar la vía intramuscular, 50 a 100 mg al día.

*Protriptilina.* La protriptilina es un análogo de la amitriptilina, que es útil en el tratamiento de los estados depresivos. Aumenta la actividad motora y por lo tanto es particularmente útil en el tratamiento de las depresiones que se acompañan de retardo o con inhibición y apatía. Los enfermos deprimidos con agitación, ansiedad y tensión, frecuentemente empeoran con la protriptilina. No se ha confirmado que esta droga sea efectiva, en los casos que otros antidepresivos no han dado buen resultado. Los efectos laterales son similares en frecuencia e intensidad a los provocados por las otras drogas de este grupo: sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, insomnio, urticaria e impotencia. Al igual que la desipramina, provoca más a menudo, insomnio, irritabilidad, ansiedad y exacerbación de los trastornos psicóticos cuando éstos acompañan al estado depresivo. Las precauciones que deben tenerse cuando se le emplea son similares a las de otros compuestos tricíclicos: no deben emplearse en los enfermos en tratamiento con guanetidina y metildopa, ya que bloquea la acción antihipertensiva de estos compuestos. Los efectos de la protriptilina pueden ser potencializados por los agentes anticolinérgicos, simpaticomiméticos y preparaciones con tiroides. Deben emplearse con grandes precauciones en los enfermos con trastornos cardiovasculares, ya que sus efectos autónomos

son impredecibles y pueden provocar hipotensión postural y taquicardia. Como otros compuestos tricíclicos tienden a prolongar el tiempo de conduc-

TABLA IV  
TRATAMIENTO DE DEPRESIONES

- I. *Psicosis maniaco depresiva, tipo depresivo.*
  - 1) Imipramina, desipramina, protriptilina (inyectables).
  - 2) Peligro de suicidio: electrochoques y hospitalización.
  - 3) Inhibidores de la monoaminoxidasa.
- II. *Neurosis depresiva.*
  - 1) Imipramina (inyectable en la noche antes de dormir), amitriptilina, nortriptilina, inhibidores de monoaminoxidasa.
  - 2) Antipsicóticos a pequeñas dosis o sedantes tipo clordiazepóxido, si la ansiedad es intensa.
  - 3) Psicoterapia.
- III. *Reacción depresiva psicótica.*
  - 1) Antipsicóticos a dosis altas.
  - 2) Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, inhibidores de monoaminoxidasa.
  - 3) Hospitalización.
  - 4) Psicoterapia.
- IV. *Melancolía involutiva.*
  - 1) Imipramina (inyectable).
  - 2) Antipsicóticos a dosis bajas o altas.
  - 3) Sedantes tipo clordiazepóxido.
  - 4) Hospitalización.
  - 5) Iproniazida o tranicilpromina, si las obsesiones son intensas y no mejora con tratamiento anterior.
  - 6) Electrochoque.
- V. *Otros tipos.*

(Depresión postquirúrgica, depresión de los enfermos del corazón, etc., etc.), deben ser tratados de manera semejante a las neurosis depresivas.

ción atrioventricular. La protriptilina puede bajar el umbral convulsivo y por lo tanto debe ser empleada con precaución en enfermos epilépticos. Las dosis útiles son de 10 a 60 mg al día.

### Tratamiento de las depresiones

Se resume en la tabla IV.<sup>26, 27</sup>

#### RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS DEPRESIONES

1) Nosotros empleamos rutinariamente en primer lugar el tratamiento farmacológico (compuestos tricíclicos, tipo imipramina) en forma inyectable en las noches, y al mismo tiempo iniciamos el tratamiento por vía bucal, a dosis pequeñas; cuando el enfermo mejora, disminuimos el número de ampollitas y aumentamos la dosis por vía bucal.

2) Si el enfermo no mejora con compuestos tricíclicos, suspendemos éstos y una semana o diez días después, el enfermo es tratado con el IMAO, que creemos que esté más indicado. Algunas depresiones, no mejoran con compuestos tricíclicos y sí lo hacen con los inhibidores de la monoaminooxidasa.

3) Si el enfermo está agitado, presenta intensa angustia, alucinaciones, ideas delirantes o ideas o intentos de suicidio, debe hospitalizarse inmediatamente.

4) Si el enfermo no mejora con el tratamiento farmacológico, debe emplearse el electrochoque.

5) Si el enfermo presenta ideas o

ha tenido intentos de suicidio, debe emplearse el electrochoque.

6) En las depresiones agitadas es de gran utilidad el empleo de antipsicóticos.

7) Preferimos iniciar el tratamiento de los estados depresivos con fármacos por los inconvenientes que hemos observado con el empleo del electrochoque, como son:

a) Dar lugar a recaídas más frecuentes;

b) Puede provocar amnesia, confusión y un síndrome orgánico cerebral;

c) Es necesario que el enfermo interrumpa su trabajo; y

d) Son frecuentes las fracturas de las vértebras y otros huesos del cuerpo.

8) A pesar de estos inconvenientes, debe recomendarse su empleo como lo señalamos anteriormente.

9) En toda depresión neurótica debe emplearse la psicoterapia.

10) Las reacciones depresivas psicóticas, una vez mejoradas deben ser tratadas con psicoterapia.

#### REFERENCIAS

1. Sadler, W. S.: *Modern Psychiatry*. St. Louis, Mosby Co., 1945.
2. Stone, T. T., y Burris, B. C.: *Melancholia*. J.A.M.A. 142: 3, 1950.
3. Barry, M.: *The depressed patient*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 34: 83, 1959.
4. Lehmann, H. E.: *Psychiatric Concepts of Depression*. Mc Gill University Conference on Depression and Allied States, 1959.
5. Kraepelin, E.: *Introducción a la Clínica Psiquiátrica*. Madrid, Saturnino Calleja, 1900.
6. Dreyfus, G.: *Die Melancholie, ein Zustandsbild des manischdepressiven Irresein*. Jena, Gustav Fischer, 1907.

7. Freud, S.: *Mourning and Melancholia*. Collected Papers. London, Hogarth Press. Vol. 4, 1915.
8. Abraham, K.: *Notes on the Psycho-analytical Investigation and Treatment of Manic-Depressive Insanity and Allied Conditions*. Selected Papers. London, Hogarth Press, 1927.
9. Zeller, E. A.; Barsky, J.; Fousts, J. R.; Kirchheimer, W. F. y Van Order, L. S.: *Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotiny 1-2-isopropyl hidrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes*. *Experientia* 8: 349, 1952.
10. Selikoff, I. J.; Robitzek, E. H. y Ornstein, G. G.: *Toxicity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the chemotherapy of human tuberculosis*. *Quart. Bull. Sea View Hosp.* 13: 17, 1952.
11. Bloch, R. G.; Dooneiff, A. S.; Buchberg, A. S. y Spellman, S.: *The clinical effect of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis*. *Am. Intern. Med.* 40: 881, 1954.
12. Crane, G. E.: *Iproniazid (Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating disease*. *Psychiat. Res. Rep.* 8: 142, 1957.
13. Kline, N. S.: *New pharmacological agents for the treatment of depressions, obsessive compulsive neurosis and sleep inversion*. *Soc. Biol. Psych.* 12a. Convención Anual, 1957.
14. Kuhn, R.: *Tratamiento de estados depresivos con un derivado iminodibencílico (G22355)*. (Trad.) *Schweiz. Med. Wschr.* 35: 1135, 1957.
15. Schildkraut, J. J.: *Normetanephrine excretion and affective state in depressed patients treated with imipramine*. *Amer. J. Psychiat.* 123: 690, 1966.
16. Kahlmann, F. J.: *The genetics of psychoses*. *Congrés International de Psychiatrie*. Paris, 1950.
17. Peck, R. E.: *The SHP test—an aid in the detection and measurement of depression*. *A.M.A. Arch. Gen. Psychiat.* 1: 35, 1959.
18. Reiss, M.: *Investigations of hormone equilibria during depression*, En: Hoch, P. H. y Zubin, J.: *Depression*. New York, Grune & Stratton, 1954.
19. Rosenblatt, S. y Chanley, J. D.: *Differences in the metabolism of norepinephrine in depressions*. *Arch. Gen. Psychiat.* 13: 495, 1965.
20. Nieto, D. y Caso, A.: *Tratamiento de las depresiones con un derivado iminodibencílico*. *Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría* 1: 34, 1959.
21. Calderon, G.: *Tranicilpromina (Par-nate)*. Un nuevo antidepressivo. *Rev. Fac. Med.* VI: 79, 1964.
22. Calderón, G.: *Peligros en el uso de los antidepressivos inhibidores de la monoaminooxidasa*. *Rev. Fac. Med. Mex.* 6: 625, 1964.
23. Horwitz, D.: *Monoamine oxidase inhibitors, tyramine, and cheese*, *J.A.M.A.* 188: 1108, 1964.
24. Caso, A.: *Introducción a la psicofarmacoterapia*. *Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría* 3: 147, 1963.
25. Caso, A.; Aguilera, G.; Martínez, C. y Raphael, G.: *Informe preliminar sobre el efecto hipoglicémico del clorhidrato de pargilina*. Comunicación al Departamento de Investigación, Abbott, 1963.
26. Caso, A.: *La terapéutica farmacológica de los estados depresivos y angustiosos*. México, Libro Conmemorativo del Primer Centenario de la Academia Nacional de Medicina, 1964.
27. Klein, D. y Davis, J. M.: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Baltimore, The William & Wilkins Co., 1969.