

GUILLERMO CALDERÓN NARVÁEZ*

**TRANILCIPROMINA
(PARNATE)**
UN NUEVO
ANTIDEPRESIVO*****

LA HISTORIA de la depresión se remonta a los albores de la Medicina, Hipócrates en el siglo IV A. C. describía a una víctima de la melancolía en la siguiente forma: “se quedaba delgado por su propia agitación, quejándose de miles de trivialidades y con deseos de muerte”. Los griegos y los romanos que la identificaron con bastante frecuencia, la consideraban debida a los problemas del amor. Areteo de Capadocia describió diversas formas de alienación mental en especial las manías y las melancolías. Consideraba a esta última como una tristeza del alma con marcada concentración en una idea fija.

Después de la caída del Imperio Romano de Occidente, las Ciencias Médicas encontraron en algunos hombres del Islam los inteligentes continuadores de la escuela greco-romana. Fueron estos grandes maestros de la medicina arábiga los que hicieron que el pensamiento helénico volviera a penetrar en la vieja Europa que pasaba por la época oscura de la edad media, dando origen a las escuelas del Renacimiento.

Los cuadros depresivos no podían pasar desapercibidos a estos agudos observadores y es así que a fines del siglo X y principios del XI Ahmed Cherif completa su “Tratado de las Melancolías” y Najab describe un cuadro que recuerda a las depresiones agitadas de nuestros días en la siguiente forma, “El paciente se muestra extremadamente inquieto, insomne, taciturno, violento y con gran antipatía a la humanidad.

* Profesor de la Clínica de Psiquiatría, U.N.A.M. Jefe de Servicio del Pabellón Central, Manicomio General S.S.A.

** Proporcionado gentilmente por los Laboratorios “Smith Kline & French”.

*** Trabajo leído en la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría, A. C. el 26 de Julio de 1963.

Cuando en 1795 Felipe Pinel, ordena que se quiten las cadenas y los grillos a las alienadas de la Salpêtrière, tratando de reemplazar la crueldad con la bondad, la comprensión y el tratamiento racional, se inicia la época humanística de la psiquiatría que habría de cambiar los derroteros en cuanto al tratamiento de los enfermos mentales. Falret en 1854 publica un trabajo sobre la "folie circulaire" o "folie a double forme" Kraepelin utiliza el término de locura maniaco-depresiva por primera vez en 1899 y Adolf Meyer la identifica plenamente proponiendo cambiar el término de depresión por el de melancolía.

Nuestros pueblos aborígenes también demostraron su gran sentido de observación y de comprensión de este tipo de problemas, describiéndola y proponiendo un tratamiento que si bien empírico en sus principios, nos permite apreciar que identificaban plenamente el cuadro y lo consideraban como definitivamente patológico, colocándolo entre otros padecimientos que ameritaban de los auxilios de la medicina nativa. Así en el Manuscrito Badiano, Herbolario Azteca escrito en 1552 por Martín de la Cruz, Médico Indígena, en nahuatl y traducido al latín por Juan Badiano, se lee un capítulo con el nombre de "Nigri remedium sanguinis" en donde textualmente dice "El (enfermo) debe de caminar en un lugar sombreado, refrenarse de tener actividades sexuales, beber nuestro vino moderadamente, de hecho no debe de beberlo sino como medicina, debe de distraerse en actividades alegres o entretenidas, tales como cantar o tocar música y tocar los tambores que usamos en los bailes públicos" ¡Cuánta sabiduría en estas palabras y qué poco podríamos agregar en pleno siglo XX como indicaciones a nuestros pacientes deprimidos! Es de aclararse que la acepción de "sangre negra" que utilizó Juan Badiano en su traducción del término azteca de melancolía, era muy común en Europa en el siglo XVI y en los precedentes.

La importancia en nuestros días de los cuadros depresivos la enfatiza Dunlop, quien reporta que en Estados Unidos se registran 25,000 suicidios anualmente lo que nos daría siguiendo los cálculos de Menninger de un suicidio realizado por 60 intentos frustrados, un pavoroso total de un millón y medio de norteamericanos que intentaron suicidarse en un año y seguramente la gran mayoría de ellos enfermos deprimidos. El mismo autor informa que desde el punto de vista estadístico se considera el suicidio en su país como la quinta causa de mortalidad entre los jóvenes de 15 a 19 años y la tercera en la población escolar universitaria.

Tokuhata señala para el Japón 21,777 suicidios en 1957, cifra proporcionalmente aún más alta que la de los americanos, llegando a constituir el tres por ciento de todas las muertes con una proporción de 24.1 por 100,000 de la población total y aproximadamente 60 casos por día.

En nuestro país afortunadamente la frecuencia del suicidio es mucho menor y en un trabajo estadístico publicado por la Srta. Ana María Flores, Directora General de Bioestadística y Biometría, reporta en 1960 solamente 668 casos en toda la República (menos de 2 por 100,000).

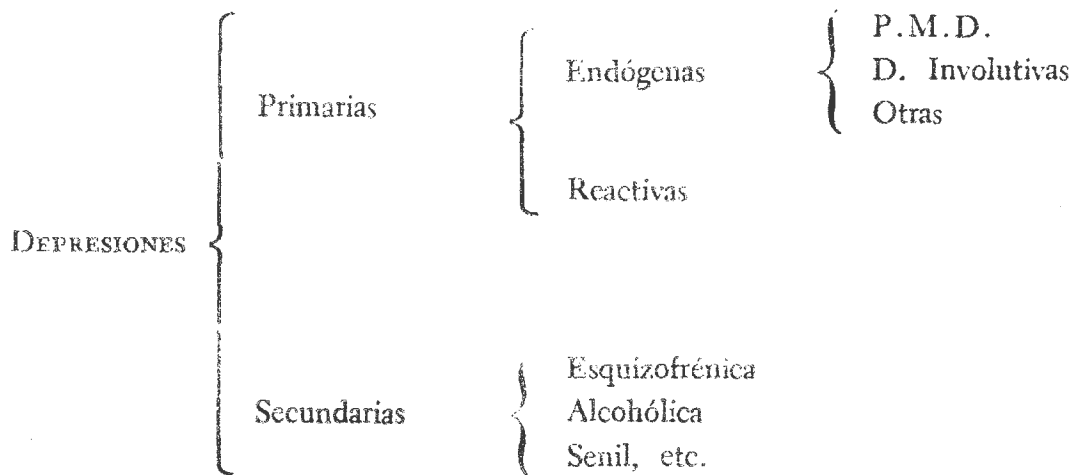
Bennett en 150 pacientes sin trastornos psiquiátricos propiamente dichos, en los cuales se habían intentado infructuosamente toda clase de tratamientos médicos y quirúrgicos, encuentra que más de la mitad (85 casos) tenían cuadros depresivos. Esto nos hace pensar en el concepto moderno de la "depresión enmascarada" en donde los síntomas depresivos son ocultados por el enfermo, frecuentemente como mecanismos de defensa, evitando que sean debidamente valorados por sus médicos y familiares.

El cuadro afectivo se encuentra en estos casos encubierto por síntomas somáticos de diferentes tipos que los médicos no habituados a encontrar síntomas ligeros de depresión catalogan como diferentes padecimientos, tratando inútilmente de buscar el remedio apropiado para el cuadro que naturalmente sigue su curso mientras no se hace el tratamiento antidepresivo indicado.

CLASIFICACIÓN DE LAS DEPRESIONES

El capítulo relacionado con la clasificación de los cuadros depresivos generalmente es bastante confuso en todos los tratados y artículos que abordan el tema, diferentes criterios se manifiestan con diferentes enfoques del problema y así al hacer una revisión desde el punto de vista bibliográfico, frecuentemente se tropieza el consultante con puntos poco claros.

Hemos considerado que de acuerdo con nuestras propias observaciones la forma más sencilla de clasificar las depresiones es como a continuación se expone y que es la que habitualmente se sigue en el Pabellón Central del Manicomio General y en otros Servicios a nuestro cargo,



Como se ve se trata de una clasificación mixta clínica y etiológica que en la práctica nos ha resultado bastante satisfactoria y útil.

ANTECEDENTES DE LA MEDICACIÓN ANTIDEPRESIVA

El descubrimiento de los antidepresivos, que al igual que el de los neurolépticos no abarcan un período mayor de 10 años, ha sido tan importante para la Psiquiatría, que ha venido a transformarla definitivamente de una rama preticamente empírica de la Medicina en una especialidad con sólidas bases científicas.

Las diferencias de lenguaje y los problemas de comunicación que junto con la falta de bases experimentales fueron durante mucho tiempo la causa de que la Medicina y la Psiquiatría se consideraran como dos disciplinas no sólo diferentes sino aparentemente divergentes, se han ido modificando y en la actualidad con el advenimiento de la Psicofarmacología, con sus raíces neurofisiológicas, bioquímicas, metabólicas y sicodinámicas, la distancia se ha acortado considerable y probablemente con el tiempo tendrá que desaparecer en su totalidad.

La revisión histórica del tratamiento de la depresión, se inicia con una publicación de Dub y Lurie en 1939, reportando por primera vez los efectos del sulfato de benzedrina sobre el humor y la actividad psicomotora de los pacientes psicóticos. Su experiencia originó una gran conmoción y durante mucho tiempo se usaron las amfetaminas en el tratamiento de los pacientes deprimidos, no obstante sus inconvenientes francamente aparentes, ya que como excitantes de la corteza cerebral, presentaban efectos colaterales indeseables, logrando por otra parte una mejoría del estado de ánimo solamente de tipo transitorio. En 1952 Se-

likoff introdujo el uso de la iproniacida como agente antituberculoso, haciendo hincapié en que actuaba sobre la apatía, la fatiga y la astenia produciendo un estado de euforia, claramente aparente en muchos de los casos estudiados. En la primavera de 1957, los efectos estimulantes sobre el humor de la iproniacida fueron redescubiertos y empleados con éxito en el tratamiento de la melancolía, Loomer y Saunders la llamaron "energizante psíquico". Como una consecuencia de ello se originó un movimiento tan importante en la Psiquiatría que hizo que la mayor parte de sus investigadores se olvidaran transitoriamente de la esquizofrenia orientándose hacia el estudio de los estados depresivos.

Posteriormente un gran número de productos han sido investigados, sus efectos antidepresivos se han considerado como extraordinariamente valiosos sobre todo en ciertos casos siendo en términos generales divididos en dos grupos, los inhibidores de la monoamino-oxidasa entre los cuales se encuentra la Tranilepromina y los no inhibidores de la misma.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA MAO.

Se llama así a un grupo de agentes farmacológicos que químicamente corresponden a las aminas, hidrazinas e hidrazidas, con la característica común de tener en todos los casos un núcleo de feniletilamina.

La actividad bioquímica de este grupo se cree que se efectúa sobre la monoamino oxidasa, una enzima ampliamente distribuida dentro del organismo, especialmente en el hígado, riñón y bazo, pero también presente en el cerebro y el corazón. Los productos considerados como inhibidores de la MAO tienen la capacidad de prevenir *in vitro* la oxidación de estas aminas biológicas.

Desde el punto de vista experimental Zeller en 1952 reportó por primera vez que la iproniacida inhibía la monoamino oxidasa, enzima que se sabía podía inactivar la norepinefrina y la serotonina, sustancias consideradas como muy importantes en los mecanismos reguladores centrales.

En su experiencia encontró que una dosis de iproniacida de 100 mg./kg. aplicada por vía subcutánea en conejos, originaba un considerable aumento de la serotonina y de la norepinefrina en la corriente cerebral de los mismos, presentándose al mismo tiempo un estado de excitación en los animales en observación.

TRANILCIPROMINA

La tranilcipromina, producto motivo de nuestra investigación, es un inhibidor de la MAO no hidracínico, estructuralmente relacionado con las amfetaminas, pero que en sus propiedades farmacológicas difiere claramente de las drogas de este tipo, presentando un período bloqueador de la enzima muy corto comparado con otros inhibidores de la misma, tiene además muy pocos efectos colaterales.

Dosis. Los criterios de los diferentes investigadores que han trabajado con el producto han sido muy variados, así Lemere y Lurie ha utilizado dosis pequeñas generalmente administradas en pastillas de 10 mg. dos o tres veces al día. Agin inicia el tratamiento con 30 a 60 mg. bajando luego 10 mg. por semana hasta llegar a 30 mg. o menos al día. Lesse por el contrario en su estudio divide a los enfermos en diferentes grupos utilizando dosis altas del medicamento que en algunos casos llegaron a ser hasta de 150 y 175 mg. al día. Al final de su estudio considera que los resultados más efectivos se lograron en los grupos en los cuales las dosis usadas eran menores de 60 mg. al día.

TIEMPO NECESARIO PARA EL EFECTO DEL MEDICAMENTO. Todo los autores están de acuerdo en el sentido de que este medicamento es de los más rápidos en su acción, considerándose que ésta suele presentarse entre los cinco y los nueve días después de iniciado el tratamiento.

Burtrum C. Schiele de la Universidad de Minnesota en el Simposium que se efectuó el año pasado para tratar diferentes aspectos de actualidad es la especialidad, reportó que varios autores habían encontrado resultados satisfactorios en 24 y 72 horas en contraste con otros tipos de antidepresivos.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO. En este aspecto también hay un acuerdo unánime entre los diferentes Investigadores en el sentido de que el tiempo que debe administrarse el medicamento debe ser largo, no menor de dos meses y llegando en algunos casos hasta un año, so pena de que se presentaran recaídas.

EFECTOS COLATERALES. Entre los más frecuentes se ha reportado el insomnio, la cefalea y la sequedad de boca, ninguno de los autores consultados reporta accidentes serios en este sentido.

MATERIAL Y MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio fue practicado en un grupo de 30 enfermos todos ellos de la clientela privada, perteneciendo a la clase media y siendo 17 del sexo femenino y 13 del masculino.

Sus edades fluctuaron entre los 23 y los 64 años. En relación con su estado civil fueron 17 casados, 10 solteros, 2 divorciados y 1 viudo. Su ocupación se distribuyó como sigue: 7 profesionistas, 4 comerciantes, 5 oficinistas, 4 religiosas, 7 dedicadas a su hogar, 1 agricultor, 1 industrial y 1 filarmónico.

En relación con los diagnósticos, fueron clasificados en la siguiente forma: 11 con depresión endógena (2 Psicosis Maniaco Depresivas, 4 depresiones neuróticas y 5 depresiones involutivas), 17 con depresiones reactivas y 2 con depresiones secundarias. Su antigüedad fue de 15 días para la más reciente hasta 8 años para la más antigua.

En el tratamiento se utilizaron pastillas de 10 mg. iniciándose generalmente con 30 mg. al día repartidos en 2 dosis, una de 20 mg. por la mañana y otra de 10 mg. a medio día. Dado que en algunos de los primeros enfermos estudiados se presentó insomnio con las dosis nocturnas, estas fueron posteriormente suprimidas. La dosis máxima que se llegó a utilizar fue de 40 mg. repartidos en dos dosis de 20.

Posteriormente y después de obtener en un plazo prudente una respuesta clínica satisfactoria, las dosis se iban disminuyendo lentamente pero teniendo el cuidado de sostenerlas aún cuando fuera en dosis mínimas por bastante tiempo (6 a 8 meses). La experiencia en la gran mayoría de los casos fue en el sentido de que con 3 ó 4 meses de tratamiento, el medicamento podía ser discontinuado sin riesgos de recaídas, pero si volvían a presentarse los síntomas depresivos, de inmediato se reinstituía aún cuando fuera con una dosis mínima de 10 mg. al día por un tiempo mayor.

Los síntomas colaterales que se reportaron en nuestra investigación fueron: insomnio en 5 casos, cefalea en 1, excitación psicomotora en uno y excitación sexual en 1 caso igualmente. En general estos síntomas fueron ligeros y en la mayor parte de los casos bastó reducir un poco la dosis para que desaparecieran.

RESULTADOS

De acuerdo con los datos subjetivos y objetivos que se apreciaban en los pacientes los resultados se clasificaron como *muy buenos* en nueve casos (30%), *buenos* en diez (33%), *regulares* en cinco (17%) y *malos* en seis (20%).

Total de resultados satisfactorios 19 casos (63%).

Total de resultados no satisfactorios 11 casos (37%).

En general la impresión que se tuvo del estudio de investigación practicado con el Parnate fue altamente satisfactoria, no tanto por el porcentaje de casos favorables reportados, como por la respuesta subjetiva y objetiva del enfermo con el tratamiento. Consideramos que en el transcurso de nuestro estudio fuimos adquiriendo práctica en el manejo del fármaco, de tal forma que en los últimos casos estudiados las respuestas en general fueron muy satisfactorias.

Un dato importante que queremos enfatizar en relación con nuestro estudio, fue el hecho reportado de un posible antagonismo en los casos de enfermos deprimidos (material de nuestro estudio), entre la trifluoperazina y la tranilcipromina. Los hechos observados fueron los siguientes: Debido a la dificultad para obtener el producto (Parnate) en nuestro medio ya que aún no se encuentra registrado en la S.S.A., en un buen número de nuestros pacientes el medicamento era adquirido directamente de los Estados Unidos de Norte América. Considerando que otro producto del mismo Laboratorio, el Stelapar contiene 10 mg. de Parnate por pastilla junto con una dosis mínima de Stelazine, en varios pacientes se trató de substituir un producto por otro. Con gran sorpresa encontramos que prácticamente en todos nuestros casos el cuadro depresivo volvía a acentuarse. Al ser ésto comprobado en varios casos, dejamos de utilizar el Stelapar y al volver a reinstituir el tratamiento con Parnate el enfermo presentó invariablemente una notoria mejoría en su cuadro depresivo.

Posteriormente en un caso en el cual se presentaban estados obsesivos acentuados y persistentes, el tratamiento del enfermo que se estaba efectuando con otros antidepresivos tenía también agregada una dosis de 10 mg. de Triflioperazina. Cuando ante el fracaso de los otros medicamentos antidepresivos instituímos el tratamiento con tranilcipromina, no se obtuvo ningún resultado satisfactorio. Un mes después, al revisar de nueva cuenta todo su cuadro terapéutico, recordamos nuestra experiencia adquirida en los estudios previos a los que ya hemos hecho

mención y por tal motivo descontinuamos la administración de la Stelazise, el resultado favorable en el control de su cuadro depresivo fue verdaderamente notable estableciéndose la mejoría unos cuantos días después de la supresión del medicamento señalado.

Intrigados por estos hechos reportados tratamos de investigar un poco en el aspecto bibliográfico y al hacer una revisión de la literatura en relación con el uso combinado de estos dos poderosos psicofármacos, encontramos que Buffaloe en un lote de 20 enfermos esquizofrénicos crónicos con tendencia acentuada a aislarse del ambiente exterior dividió el material de experimentación en dos grupos, uno que se trató solamente con Stelazine y el otro con la mezcla de los dos medicamentos, esta combinación no demostró ninguna ventaja sobre la administración aislada del primero.

Lurie en sus 84 pacientes estudiados, trata 57 solamente con Parnate y 27 con Parnate y Stelazine, reportando resultados idénticos en ambos casos.

Lesse en cambio en enfermos con marcada ansiedad, inquietud y agitación considera la combinación de medicamentos como útil y satisfactoria.

Bogt en un grupo de pacientes mentales crónicos tratados con los dos productos considera que la Trifluoperazina es el agente más activo y el que realmente mejora al paciente.

En nuestra opinión y con la experiencia de muchos casos estudiados, consideramos que este antagonismo señalado se presenta únicamente en los casos serios de depresión sin elementos agregados, que fue el material con el cual se hizo el estudio, pero que en otros casos sobre todo de ansiedad discreta y de inestabilidad psicoafectiva el uso de los dos medicamentos puede ser útil y de hecho mejora a los pacientes.

CONCLUSIONES

Por los datos anteriormente señalados consideramos que la tranilcipromina es un medicamento de amplias perspectivas en el manejo de los enfermos deprimidos, que es especialmente importante de tomar en consideración su rápido efecto y su casi nula toxicidad.

Que en todos los casos el tratamiento debe ser sostenido por un tiempo lo suficientemente largo (varios meses para obtener resultados satisfactorios, que la disminución de la dosis debe ser lenta y gradual y que en los severos casos de depresión especialmente si ésta es primaria

es aconsejable sostener una dosis mínima por un tiempo bastante prolongado.

En nuestra opinión y por los datos especificados, es los casos puros de depresión la tranilcipromina no debe administrarse junto con trifluoperazina. Si además del cuadro depresivo el enfermo presenta un estado agregado de ansiedad, dosis bajas de meprobamato o de clorodizepoxido pueden ser muy efectivos y no interieren con la acción anti-depresiva del Parnate.

RESUMEN

Después de hacer algunas breves consideraciones desde el punto de vista histórico sobre la depresión y los medicamentos antidepresivos, se reportan los resultados obtenidos en un grupo de treinta pacientes de este tipo, utilizando la tranilcipromina.

Siendo 17 del sexo femenino y 13 del masculino, sus edades fluctuaron entre 23 y 64 años. En relación con los diagnósticos se clasificaron 11 como depresiones endógenas, 17 reactivas y 2 secundarias. Por su antigüedad se reportaron entre 15 días y 8 años.

Las dosis iniciales fueron de 30 a 40 mg. bajándolas luego lentamente y sosteniéndolas por un plazo largo (3 a 8 meses) para evitar recaídas.

Los síntomas colaterales reportados fueron insomnio en 5 casos, cefalea en uno, excitación psicomotriz en 1 y excitación sexual en 1.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: Muy buenos en nueve casos (30%), buenos en diez (33%), regulares en cinco (17%) y malos en 6 (20%).

Total de resultados satisfactorios 19 casos (63%).

Total de resultados no satisfactorios 11 casos (37%).

Se reporta la posibilidad de cierto efecto antagónico entre la tranilcipromina y la trifluoperazina en los casos de depresión.

REFERENCIAS

- Agin, H. V.: *Tranlycypromine in Depression: A Clinical Report*. Am. J. Psychiat. 117 (2): 150-1, August, 1960.
- Ayd, F. J.: *Critique of Antidepressants*. Diseases of the Nervous System. V. 22. Núm. 5 (32-36) may. 1961.
- Buffaloe, W. J. and Sandifer M. G.: *A Study of Combined Therapy with Stelazine and Parnate in Chronic Anergic Schizophrenics*. Am. J. Psychiat. 117 (11): 1030-1. May. 1961.

- Dorfman, W.: *Masked Depression*. Dis. of the Nerv. System. Vol. 22 Núm. 5. (41-45) May, 1961.
- Dunlop, E.: *The Treatment of Depression in Private Practice*. Dis. of the Nerv. System. Vol. 22 Núm. 5 May, 1961.
- Freyhan, F. A.: *The Treatment of Depressive Disorders*. Am. J. Psychiat. 116 (12): 1057-64. June, 1960.
- Fuente, R. de la, Foncerrada M., Martínez Cid E.: *1-Benzil 1-2-5- Metil- 3 -Isoxazoltilcarbonil Hidrazina, un Inhibidor de la Monoamino-Oxidasa, en la Terapéutica de 84 enfermos deprimidos*. Invest. Clín. Vol. 12 Núm. 3/4 (591-604) 1960.
- Holt, W. L.: *Mental Depressions*. Dis. of the Nerv. System. Vol. 22 Núm. 5 (5-6) May, 1961.
- Izaguirre, E.: *Contribución del Tratamiento Farmacológico de los Síndromes Depresivos*. Anales del Servicio de Psiquiatría. Hospital Obrero de Lima. Vol. V Núm. 2, 1963.
- Kruse, W.: *Trifluoperazine and Tranlycypromine in Chronic Refractory Schizophrenics*. Am. J. Psychiat. 117 (6): 548-49. Dec. 1960.
- Lehmann, H. E.: *Psychiatric Concepts of Depressión: Nomenclature and Classification*. Can. Psych. As. J. Vol. 4. Special Supplement (1-12) 1959.
- Lemere, F.: *Tranlycypromine (Parnate) A new Monoamine Oxidase Inhibitor*. Am. J. Psychiat. 117 (3): 249. Sept. 1960.
- Lesse, S.: *Combined Tranlycypromine-Trifluoperazine Therapy in the Treatment of Patients with Agitated Depressions*. Am. J. Psychiat. 117 (11): 1038-39, May, 1961.
- Lesse, S.: *A Preliminary Evaluation of Trans-D1-2-Phenylcyclopropylamine Hydrochloride in the Ambulatory Treatment of Depressions*. Internat. Rec. Med. 173 (10): 632-8, Oct. 1960.
- Lurie, M. L. and Salzer, H. M.: *Tranlycypromine (Parnate) in the Ambulatory Treatment of Depressed Patients*. Am. J. Psychiat. 118 (2): 152-5, august, 1961.
- Nodine and Moyer.: *Psychosomatic Medicine*. Edit. Lea and Febiger, 1962.
- Sauders, J. C.: *Antidepressives: The Pith of Affective Therapy*. Dis. of the Nerv System Vol. 22 Núm. 5 (41-45) May 1961.
- Shore, P. A. and Cohn, V. H.: *Comparative Effects of Monoamine Oxidase Inhibitors on Monoamine Oxidase and Diamine Oxidase*. Biochem. Pharmacol. 5 (1-2): 91-95. Oct. 1960.
- Vernier, V. G.: *The Pharmacology of Antidepressant Agents*. Dis. of the Nerv. System Vol. 22 Núm. 5 (7-13) May 1961.
- Vogt, A. H.: *The use of Stelazine and Parnate in Chronic, Withdrawn Patients*. Am. J. Psychiat. 118 (3): 256-7, Sept. 1961.