

EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DE UN NUEVO PSICOFARMACO ANTIDEPRESIVO: NOMIFENSIN

PEDRO LEON *
MIGUEL OSORIO **

RESUMEN.— Se trataron 23 pacientes con distintos cuadros depresivos con maleato ácido de 8-amino-2 metil-4 fenil-1,2,3,4, tetrahidroisoquinolina (Nomifensin) en forma de un estudio abierto a fin de comprobar eficacia y tolerancia. El psicofármaco mostró una intensa acción timoléptica con un componente desinhibidor timerético, caracterizándose por un comienzo de su acción dentro de los primeros 5 días de tratamiento.

Se trataron 2 melancolías involutivas, 4 enfermedades maniaco-depresivo (tipo depresivo), 1 reacción psicótica depresiva y 16 neuras depresivas. Hubo fracaso terapéutico únicamente en 2 enfermos, mostrando el psicofármaco en estudio muy pocos efectos colaterales.

SUMMARY.— "HOE 36 984 in the treatment of depressive patients"

Twenty three patients with different depressive backgrounds were treated with a maleate acid of 8-amino-2 methyl-4 phenyl-1,2,3,4 tetrahydroisoquinoline (Nomifensin) in the form of an open study to check the efficiency and tolerance. The psycho-drug showed an intense thymoleptical effect with an uninhibiting thymereetical component, chareacterised by the commencement of its effect within the first five day of treatment. Two patients with involuntary melancholia, four manic depressives (depressive type), one psycho-depressive and sixteen neurotic depressive cases were treated. There were only two cases of therapeutic failure, the psycho-drug showing very few side effects during the study.

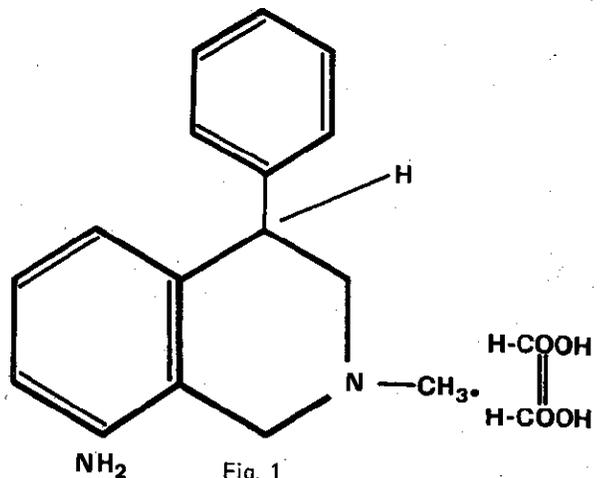
Introducción.— El Nomifensin* es un psicofármaco de síntesis que posee una acción estimulante del sistema nervioso central, con una marcada acción timoléptica. Se trata del maleato ácido de 8 amino-2-metil-4 fenilo, 1,2,3, 4-tetrahidroiso-

quinolina grupo químico aún no usado en psicofarmacología y que no responde a las estructuras clásicas de los antidepresivos tricíclicos (1). Figura 1.

Las experiencias farmacológicas en animales revelaron que la droga posee; a) efecto anticataléptico frente a la reserpina; b) potencia el efecto presor de la nora-drenalina en el gato, c) aumenta la actividad motora en ratas; d) impide el descenso de la temperatura corporal provocado por la reserpina; e) antagoniza el efecto depresivo de la tetrabenaxina en ratas entrenadas. En estas experiencias Nomifensin se mostró más potente que la imipramina, no modificando la narcosis producida por el alcohol o el hexobarbital. Los electroencefalogramas realizados en el conejo, con electrodos implantados en forma permanente provocaron un "arousal" de 1-3 horas de duración, que no se repitieron con la administración de imipramina y sulfato de atropina y sí en cambio con salicilato de eserina y d-anfetamina (2).

Las primeras experiencias clínicas mostraron un intenso efecto terapéutico en la esfera del humor depresivo, revelando escasos efectos colaterales (3) (4).

Nomifensin *



* HOE 36984 Farbwerke Hoechst AG—Frankfurt—Alemania.

(*) Servicio de Psiquiatría — Hospital Central N° 2 Lima—Perú.

(**) Del Departamento Científico de Hoechst Peruana S.A.

Agradecimientos:

El autor agradece la asistencia técnica prestada por el Dr. Julio Moizesowicz, Area Latinoamericana de Investigación y Desarrollo de productos medicinales de Farbwerke Hoechst AG.— Buenos Aires—Argentina.

CUADRO 1

Escala sintomatológica de depresión y efectos colaterales

<ol style="list-style-type: none"> 1. Sentimiento de tristeza y tendencia al llanto 2. Decaimiento y falta de ánimo 3. Irritabilidad 4. Anorexia 5. Insomnio 6. Cefalea 7. Ideas de suicidio 8. Sentimiento de culpa y autorreproches 9. Pesimismo y subvaloración 10. Hipocondría 11. Trastornos de memoria 12. Dificultad para concentrarse 13. Falta de interés y aburrimiento 14. Sentimientos de frustración 15. Sentimientos de soledad y abandono 	<ol style="list-style-type: none"> 16. Sentimientos de debilidad o "desgaste" 17. Impulsividad agresiva 18. Disminución de la libido sexual 19. Impotencia 20. Retardo Psicomotor 21. Prurito 22. Constipación 23. Sudoración 24. Taquicardia 25. Ansiedad 26. Inquietud 27. Inseguridad y desconfianza de sí mismo 28. Trastornos menstruales 29. Pérdida de peso 30. Temblores
<p>0: Ausente</p> <p>1 Levemente presente</p>	<p>2: Moderadamente presente</p> <p>3: Exageradamente presente</p>

Con los ítems:

- 1— Sentimiento de tristeza y tendencia al llanto
- 2— Decaimiento y falta de ánimo
- 7— Ideas de suicidio
- 8— Sentimientos de culpa y autorreproche,

Se evaluó la eficacia del Nomifensin sobre el "humor depresivo", debiendo estos ítems descender su puntaje durante el tratamiento, a fin de catalogarlo como "efectivo".

Material y Métodos.— Se seleccionaron 23 pacientes con depresiones de diferentes etiología y cuyo cuadro clínico hacía innecesaria la internación.

Se tomó para la evaluación una escala de la depresión cuya intensidad se graduó entre 0-3 (cuadro 1) Se comenzó el estudio con la dosis de efectividad clínica prevista, de 50 mg (1 cápsula por la mañana y otra antes de las 16 horas), para realizar en cada semana subsiguiente incrementos de 25 mg. si fuese necesario

A fin de poder predecir el éxito o fracaso de la medicación en estudio, se evaluaron los puntajes totales y se tomaron 8 síntomas, en 2 grupos de 4 cada uno, a fin de evaluar eficacia y tolerancia.

A los ítems:

- 5— Insomnio
- 23— Sudoración
- 24— Taquicardia
- 25— Ansiedad

Se los consideró como "efectos colaterales probables", esperándose que para que la droga pudiese consi-

derarse sin efectos secundarios, el puntaje de dichos síntomas no debería incrementarse durante el tratamiento.

El estudio comprendió 6 semanas realizándose un control semanal a cada paciente y de acuerdo a la escala anteriormente mencionada. En todos los casos se realizó un electroencefalograma previo a fin de descartar enfermos que padeciesen de síndromes depresivos con componentes agitados.

Para la evaluación estadística se utilizó el análisis de variancia de Friedman. (5).

Resultados.— La edad promedio de los 23 pacientes estudiados fue de 39.5 años. La edad máxima fue de 52 años y la mínima de 23 años. 12 enfermos correspondieron al sexo masculino y 11 al femenino.

Los diagnósticos fueron agrupados de acuerdo al capítulo de desórdenes mentales de la Organización Mundial de la Salud (6), correspondiendo a cada diagnóstico el siguiente número de pacientes:

296.0 Melancolía involutiva	2
296.2 Enfermedad maníaco-depresiva (tipo depresivo)	4
298.0 Reacción psicótica depresiva	1
300.4 Neurosis depresiva	16

En el Cuadro 2 se pueden observar los datos más importantes de la casuística. La dosis máxima promedio fue de 83.6 mg. siendo la mínima de 50 mg y la máxima de 100 mg. En todos los casos se administró el psicofármaco en cápsulas de 25 mg. en 2 tomas, siendo la última antes de las 16 horas.

Cuadro 2

Diagnósticos, datos clínicos, dosis y resultados de 23 pacientes tratados con Nomifensin

N°	Edad	Sexo	Diagnóstico	Duración de la Enfermedad	Dosis Máxima	Efectos Colaterales	Resultado
1	26	F	300.4 Depresión ansiosa	3 años	50 mg (1-1)		Mejoría
2	23	F	300.4 Depresión reactiva	1 año	75 mg (2-1)		Mejoría
3	31	F	300.4 Depresión ansiosa	3 años	100 mg (2-2)	Insomnio-Cefaleas	Mejoría
4	33	F	300.4 Depresión reactiva	1 año	100 mg (2-2)	Insomnio	Mejoría
5	34	M	300.4 Depresión reactiva	1 año	100 mg (2-2)		Mejoría
6	52	M	300.4 Depresión reactiva	6 años	50 mg (1-1)		Mejoría
7	42	M	300.4 Depresión reactiva	2 meses	75 mg (2-1)		Mejoría
8	35	F	300.4 Depresión reactiva	2 años	100 mg (2-2)	Cefaleas-Ansiedad	Sin result.
9	42	M	300.4 Depresión reactiva	3 años	100 mg (2-2)		Mejoría
10	50	M	300.4 Depresión reactiva	3 años	100 mg (2-2)		Mejoría
11	41	M	296.0 Depresión involutiva	1 año	75 mg (2-1)		Mejoría
12	26	M	300.4 Depresión reactiva	2 años	100 mg (2-2)		Mejoría
13	37	F	300.4 Depresión reactiva	3 años	50 mg (1-1)		Mejoría
14	33	F	300.4 Depresión reactiva	6 sem.	75 mg (2-1)	Insomnio	Mejoría
15	34	M	300.4 Depresión reactiva	5 años	50 mg (1-1)		Mejoría
16	26	F	300.4 Depresión reactiva	5 meses	75 mg (2-1)		Mejoría
17	58	F	296.2 Psicosis maniaco-depresiva	2 meses	100 mg (2-2)		Mejoría
18	52	F	298.0 Reacción Maniaco-depresiva	10 años	100 mg (2-2)	Insomnio	Mejoría
19	68	M	296.2 Psicosis maniaco-depresiva	40 días	100 mg (2-2)	Insomnio-Tembl.	Mejoría
20	65	F	296.0 Depresión involutiva	4 años	75 mg (2-1)		Mejoría
21	37	M	296.2 Psicosis Maniaco-depresiva	18 años	100 mg (2-2)	Insomnio	Sin result.
22	29	M	296.2 Psicosis Maniaco-depresiva	10 años	100 mg (2-2)		Mejoría
23	36	F	300.4 Neurosis depresiva	1 año	75 mg (2-1)		Mejoría

La medicación ha fracasado solamente en 2 casos (N° 8 y 21), en tanto que en los restantes 21 enfermos se consiguió desde una franca mejoría hasta la desaparición completa de los síntomas.

En la figura 2 se observa que los items:

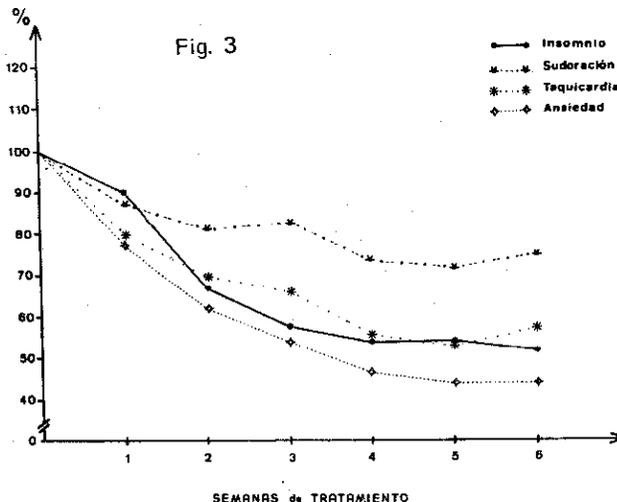
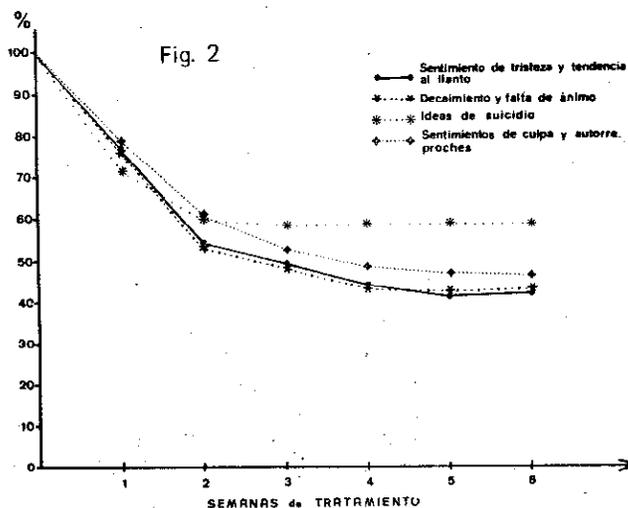
- 1— Sentimientos de tristeza y tendencia al llanto
- 2— Decaimiento y falta de ánimo
- 7— Ideas de suicidio
- 8— Sentimiento de culpa y autorreproches.

Comienzan a declinar en su puntaje, (tomando como 100% el valor de comienzo) a partir de la 1a. semana, incrementándose este descenso sintomatológico hasta la 4a. semana.

Con respecto a los síntomas Figura 3

- 5— Insomnio
- 23— Sudoración
- 24— Taquicardia
- 25— Ansiedad

no mostraron un aumento del puntaje, sino por el contrario una disminución de los mismos. Sin embargo es de señalar que 6 pacientes presentaron insomnio, que si bien no obligaron a suspender la medicación fue necesario la utilización de un hipnótico al acostarse. 2 enfermos se quejaron de cefaleas y 1 de temblor fino en manos.



Cuadro 3

Puntaje promedio de los síntomas analizados durante las 6 semanas de tratamiento con Nomifensin.

	ANTES DEL TRATAMIENTO	SEMANAS DE TRATAMIENTO					
		1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.
1) Sentimiento de tristeza y tendencia al llanto....	158	122	86	78	69	66	67
2) Decaimiento y falta de ánimo.....	157	121	84	76	68	67	67
3) Irritabilidad.....	145	110	90	79	77	70	71
4) Anorexia	134	107	82	80	80	77	76
5) Insomnio.....	136	122	90	78	72	73	69
6) Cefalea.....	139	114	93	82	70	71	68
7) Ideas de suicidio.....	139	99	83	81	82	82	82
8) Sentimientos de culpa y autorreproches.....	148	116	89	78	72	69	69
9) Pesimismo y subvaloración	155	117	88	71	66	70	72
10) Hipocondría.....	97	92	93	87	87	86	89
11) Trastornos de memoria....	135	112	90	83	69	67	72
12) Dificultad para concen _ trarse.....	143	114	85	81	72	65	69
13) Falta de interés y abu _ rrimiento.....	158	116	79	76	65	65	64
14) Sentimiento de frustración	155	119	88	79	66	68	67
15) Sentimiento de soledad y abandono.....	149	115	87	77	74	67	67
16) Sentimiento de debilidad o "desgaste".....	142	114	92	81	72	72	72
17) Impulsividad agresiva....	147	109	88	81	73	73	74
18) Disminución de la libido sexual.....	127	107	89	84	77	87	80
19) Impotencia.....	100	92	89	92	97	89	89
20) Retardo Psicomotor.....	129	106	94	85	77	78	76
21) Prurito.....	115	97	92	87	85	83	87
22) Constipación.....	108	128	91	89	86	84	86
23) Sudoración.....	113	98	91	93	82	81	84
24) Taquicardia.....	134	107	93	88	74	71	76
25) Ansiedad.....	149	115	92	81	69	65	65
26) Inquietud.....	154	110	94	76	69	70	68
27) Inseguridad y desconfianza en sí mismo.....	150	112	88	78	67	67	72
28) Trastornos menstruales...	114	97	87	88	84	84	88
29) Pérdida de peso	115	97	97	87	84	81	81
30) Temblores.....	113	93	93	87	87	82	85

El análisis de variancia de Friedman utilizado, mostró diferencias significativas antes del tratamiento y 1a, 2da, 3a, y 4ta. semanas post-tratamiento, notándose que a partir de la 4a. semana los puntajes no continuaban su curva de decremento. Cuadro. 3

Discusión.— El Nomifensin se caracteriza por ser

un timoléptico que actúa primariamente sobre el "humor depresivo", presentando un comienzo de acción muy rápido (antes de la semana), lo cual lo colocaría dentro del grupo de los timolépticos con componente desinhibidor timerético (7). Por otra parte al no incrementar la ansiedad y los síndromes depresivos agitados daría ventaja a este nuevo grupo químico sobre los

timolépticos de tipo imipramínico que no están indicados en las depresiones con componentes de agitación psicomotriz (8).

Por la característica de acción de psicofármacos del tipo de Nomifensin de actuación directa sobre el humor depresivo y la inhibición se esperó que presentase una acción franca sobre el sistema neurovegetativo (modificaciones de presión arterial, insomnio, sequedad de boca, etc.) (9). Pese a ellos no hemos hallado efectos colaterales de este tipo.

El análisis de los síntomas nos fue de utilidad para poder analizar en forma adecuada la disminución de cada

uno de ellos y poder predecir adecuadamente el espectro terapéutico del psicofármaco en estudio en forma previa y corroborarlo posteriormente en forma tal de que 8 síntomas agrupados de manera diferente, en 2 matrices de 4 ítems cada uno, nos diese una idea clara sobre efectividad y tolerancia del psicofármaco en estudio. Tanto en la matriz que correspondió a "efectividad" como a la de "efectos colaterales" (Figs. 2 y 3) se notó un rápido decremento. Lógicamente el decremento fue mayor para los síntomas depresivos que para los puntajes con que se evaluaron los efectos colaterales, que en ningún momento se incrementaron. Cuadro 3

BIBLIOGRAFIA:

1. Hoffmann I., Erhart G., Schmitt K.
8-Amino-4-phenyl-1,2,3,4 tetrahydroisoquinoline, eine new Gruppe antidepressiver Psychopharmaka.
Arzneimittel Forschung 21:1045, 1971
2. Hoffmann I.
8-Amino-2 methyl-1-4 phenyl, 1,2,3,4 tetrahydroisoquinoline, a new antidepressant.
Drug Research 23:45, 1973
3. Franchin E.A.
Ensaio Clínico em 30 pacientes de una nova medicaco antidepressiva: nomifensin.
Revta. Bras. Clín. Terap. 2:317, 1973.
4. Madalena C.J., Azevedo O.F., Morais S.M.L., Santana R.L., Rzezinsky P.C., Almeida M.S., Lovenkron T.S.
Una nova substancia psicotrópica antidepressiva: nomifensin.
Primeiros ensaios clínicos.
Rev. Bras. Clin. Terap. 2:311, 1973
5. Siegel S.
Non parametric statistics for the behavioral sciences.
Mc. Graw-Hill Book Company. Inc-1956
6. American Psychiatric Association
"Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders.
2nd. Edition 1968
7. Poldinger W.
Compendio de psicofarmacoterapia- 1972 - Edición Científica Roche
8. Kielholz P.
Gegenwartigen Stand und zukünftige Möglichkeiten der pharmakologischen
Depressionsbehandlung.
Nervennarzt 34:181, 1963.
9. Fischer E., Poch G. Ucha Udabe R.
Psicofarmacología
López Libreros Editores 1964.