

EL G. 22.355, UN NUEVO PSICOFARMACO EN LAS DEPRESIONES ENDOGENAS

R. COULLAUT MENDIGUTIA.

Madrid.

A las numerosas sustancias con psicoactividad terapéutica que las investigaciones modernas ponen a disposición de los psiquiatras, hay que añadir un nuevo fármaco, el G. 22.355 (Tofranil), que tiene una acción resolutive en un alto porcentaje de depresiones endógenas. La importancia de esta acción es de resaltar por qué esta afección es muy frecuente y su terapéutica sólo estaba parcialmente resuelta por el electrochoque. Los fármacos hasta ahora empleados, anfetaminas, porfirinas, succinato de dinitrilo, hormonas esteroideas, etc., etc., no son en realidad más útiles que las antiguas curas por tintura de opio o por bromuros, pues sólo sobre algún síntoma aislado y de forma fugaz ejercen alguna acción. Los modernos neurolépticos (clorpromacina y reserpina y sus derivados) y los atarácicos tampoco tienen acción neta sobre aquella enfermedad, aunque en algunas formas clínicas tengan una buena acción sintomática.

El conocimiento de la acción antidepresiva del G. 22.355 se debe a KUHN (Suiza), el cual en 1950, por petición de la casa Geigy, investigó en su clínica si unos derivados iminodibencílicos, ya conocidos por su acción antihistamínica, tenían además propiedades sedativo-hipnóticas. De la experiencia resultó que tales preparados no tenían acción hipnótica, pero que era evidente una acción sedante en los esquizofrénicos agitados. Esta observación quedó sin trascendencia de momento, pues el fármaco no volvió a ser usado hasta cuatro años después, porque KUHN, a la vista de los resultados que se obtenían en la esquizofrenia con la clorpromacina (no meramente sedantes, como en principio se creyó), puso en uso nuevamente estos derivados iminodibencílicos. Después de ensayos que duraron tres años, KUHN resume sus experiencias en las siguientes palabras: "Algunos de los derivados iminodibencílicos son apropiados para emplearlos como medicamentos. Ejercen una acción sobre las depresiones endógenas que en parte es similar y en parte distinta a la acción de los derivados de la fenotiacina." "Nuestros ensayos han revelado que hay una sustancia dotada de una acción favorable sobre los cuadros de depresión psíquica, propiedad de la cual la clorpromacina carece. Tal sustancia es el derivado G. 22.355, o sea, el clorhidrato del N-(dimetil-amino-propil-imino-dibencilo)."

Hago notar que el radical dimetilamino propil del G. 22.355 es el mismo que tiene la clorpromacina, pero así como en ésta va unido a la fenotiacina, en aquél va unido al grupo iminodibencílico.

EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DEPRESIVOS POR LA ACCIÓN DEL G. 22.355.

KUHN ha descrito muy clínicamente la mejoría que experimentan los síntomas depresivos bajo la acción del medicamento. Posteriormente, LEHMANN ha valorado esta mejoría en sus enfermos mediante observaciones sistemáticas de determinadas funciones (humor, expresión, movilidad, excitabilidad, sentimiento de culpabilidad, optimismo, negativismo, sueño, peso y vocabulario). Mis observaciones confirman la mejoría que experimenta la enfermedad con esta nueva sustancia psicoactiva; la evolución puede exponerse más sistemáticamente dividiendo los síntomas en objetivos y subjetivos. Objetivamente, el efecto es muy manifiesto en las formas intensamente agitadas con inquietud, agitación y quejas continuadas; los estados angustiosos fuertes empiezan a mejorar muy pronto y en pocos días se quedan tranquilos y sosegados. Lo mismo, pero más lentamente, se ve la acción sobre el estado de ánimo deprimido; el llanto, la aflicción y las quejas hipocondríacas disminuyen de frecuencia; si tenían ideas de suicidio dejan de hacer alusión a ellas y si predominaba el estado de ánimo quisquilloso o irritable, poco a poco desaparece hasta llegar a un estado más normal. La mejoría de la *inhibición* también es objetivamente apreciable; la inhibición de la motórica disminuye; se hacen más vivaces, se mueven más, recuperan su actividad; su mímica pierde la rigidez, volviendo su expresividad y plasticidad; por las mañanas son prestos a levantarse aquellos que antes no lo hacían o les costaba un gran esfuerzo y, por el contrario, si inquietos y angustiados se levantaban muy pronto, ahora permanecen tranquilos. Renudan sus labores y quehaceres habituales y no se quejan de la dificultad para realizarlos. Vuelven a participar de la vida familiar y social.

Subjetivamente también aprecian la mejoría. Las personas jóvenes o de edad media lo hacen antes que las de edad avanzada. La atenuación o desaparición de la sensación de cansancio, de pesadez, de inquietud, de incapacidad para realizar las cosas más elementales, así como de las sensaciones cenestésicas, es claramente expuesta. Lo mismo ocurre con el apetito y el sueño. La apreciación de la modificación de las vivencias depresivas recuerda mucho la evolución que sufren las ideas delirantes en los esquizofrénicos agudos bajo la acción de los derivados de la fenotiacina; las expresiones de que esas ideas o pensamientos "me vienen menos", "tienen menos fuerza", etc., son muy frecuentes cuando empiezan a mejorar. Muy claramente se observa eso con las ideas de suicidio y de autoacusación; cada vez estas ideas ocupan menos el pensamiento del enfermo y lo hacen con menos violencia, de modo que pueden en esta fase de mejoría sobreponerse a ellas, y aunque quede como

un trasfondo en la conciencia pueden comportarse normalmente. Con otras ideas deliroides ocurre lo mismo: primero pierden la carga afectiva y llegan luego a desaparecer del todo y ser completamente criticadas. En las personas de edad es menos frecuente que esto ocurra, y en ellas, aunque las ideas deliroides (y las quejas hipocondríacas) desaparecen del todo, a veces no son criticadas tan certeramente, pues encuentran una justificación para ellas porque la rigidez del pensamiento y la disminución del juicio crítico, características de dicha edad, lo dificultan. En algún caso se observa cómo una depresión angustiosa queda por la acción del tratamiento, durante algún tiempo, como una depresión anestésica leve ("ya no tengo la tristeza de antes, soy capaz de salir y hacer las cosas de la casa, y no me da la pena que antes me daba por todo...; pero no estoy bien, porque no tengo la misma sensibilidad de antes; no siento como antes sentía; lloran los niños y no me importa; me llama mi marido y me quedo indiferente..."). Esto no es frecuente, pues por regla general el efecto es tan rápido y neto que se produce, como dice SCHEIDER, una decapitación de los síntomas.

CURSO DEL TRATAMIENTO.

KUHN ha descrito tres modos de manifestarse la acción: una, muy rápida, desde las primeras tomas; otra, de mejoría progresiva lenta, en el curso de días, y otra, súbita, al cabo de una a cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Efectivamente, he comprobado que en algunos casos ya las primeras tomas producen una mejoría durante algunas horas, mientras que en otros la mejoría es progresiva en el curso de días. La tercera forma descrita por KHUN también ha sido observada por mí en un caso en que, después de unas semanas de mejoría progresiva, a partir de un momento determinado, el enfermo encuentra súbitamente que está como si no tuviera ninguna enfermedad. MIVELAZ confirma estos tipos de evolución y observa además mejorías súbitas al cambiar de vía de administración. LEHMANN, refiriéndose no sólo a depresiones endógenas, sino a todos los enfermos por él tratados, observa que a las dos semanas hay un 34 por 100 entre curados y muy mejorados, mientras que su número se eleva a 61 por 100 al cabo de ocho semanas de tratamiento. Por tanto, es de recomendar persistir en él aunque no se observe ninguna mejoría. La medicación no puede suspenderse aunque la sintomatología haya desaparecido, pues a los pocos días se produce la recaída. Si la dosis se baja excesivamente durante el tratamiento de sostén, la sintomatología reaparece. El estado del enfermo es fácilmente apreciado durante el tratamiento porque la medicación no produce hipnosis, como los derivados fenotiacínicos.

No ha sido posible determinar todavía si el tratamiento tiene que durar todo lo que había de durar la fase si fuera dejada a su evolución

espontánea. Pero lo que sí es evidente es que aunque el tratamiento se prolongue durante meses no disminuye su eficacia, y que una vez lograda la dosis de sostén la sintomatología no reaparece. Algunos enfermos míos llevan ocho meses sometidos a medicación y KUHN tiene enfermos crónicos que llevan ya dos años en tratamiento continuo.

DOSIFICACIÓN.

Se recomiendan unas pautas terapéuticas determinadas por vía oral o intramuscular o asociando ambas.

Por no disponer de preparado inyectable he usado únicamente la vía oral. Inicio el tratamiento con dosis previas de tanteo para luego subir a la dosis eficaz que no produzca notorios efectos secundarios. Se persiste en estas dosis (150-200 mg.), y al cabo de dos o tres semanas es posible disminuir para mantenerse en las mínimas eficaces. Cuando la sintomatología no remite del todo es preferible prolongar el tratamiento, pero no subir de dosis, pues entonces suelen aparecer algunos efectos secundarios molestos. Las dosis de entretenimiento suelen ser sensiblemente menores que las que fueron necesarias para lograr la atenuación o la desaparición de los síntomas.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Según mi experiencia, casi todos los enfermos cuando toman dosis medianamente altas se quejan de sequedad de la boca y de ligero temblor. Además, en la personas de edad suele asociarse un trastorno de la visión por dificultad de la acomodación. Estos efectos secundarios son frecuentes y basta advertirles acerca de su origen para que no influyan en su estado de ánimo. Únicamente en los enfermos de edad avanzada esta advertencia no basta, y dado su estado de ánimo tan lábil conceden a esta sintomatología, provocada por la medicación, un rango de primer grado, que en parte sustituye a la sintomatología psicótica (ya muy atenuada), por lo que en ellos es preferible evitar su aparición empleando dosis bajas. A veces también provoca sudores abundantes o una acentuada sensación de pesadez en las piernas. Solamente en un caso he observado alucinaciones visuales que cedieron prontamente al disminuir las dosis.

Todos los autores que han usado este medicamento citan, entre las acciones secundarias, además de las ya señaladas, palpitaciones con taquicardia, vértigo, colapsos, hipotensión, disnea y diploplía. Mucho más raramente se ha observado que provoque agitaciones, aumento en la actividad alucinatoria y delirios de tipo exógeno.

INDICACIONES.

Las indicaciones de este fármaco se hicieron en un principio para todos los síndromes depresivos, tanto endógenos pertenecientes al grupo

de la psicosis maniaco-depresiva, como en otras depresiones no incluibles en dicha entidad nosológica (depresiones reactivas, estados depresivos de base orgánica como arterioesclerosis o seniles y reacciones depresivas en los neuróticos y psicópatas). Estudios posteriores van revelando que no es así, pues su eficacia neta, indudable, es en las depresiones endógenas, hasta el punto que MIVELAZ afirma que si una depresión no se mejora con G. 22.355 es porque no es endógena. En los otros estados depresivos su acción no es tan notable y constante.

KUHN ya aseguró que su indicación fundamental son las depresiones endógenas típicas, en las cuales lo que predomina es el trastorno vital del ánimo. LEHMANN también indica su notable eficacia en las depresiones endógenas y de ellas, sobre todo, en las formas disfóricas, caracterizadas por ansiedad, inquietud, duda y sentimiento de culpabilidad, mientras que en las estuporosas, asténicas y apáticas la eficacia no es tan rápida. Como ya he señalado anteriormente, las formas angustiosas de la depresión endógena son las que ceden más rápida y espectacularmente. Coincide también mi experiencia con la de estos autores en que las formas agudas ceden muy bien y en que en las personas de edad en muchos casos (la mitad según KUHN) no se logra una remisión total, pero sí una muy notable disminución de los síntomas, que puede ser mantenida con tratamiento de sostén y que permite que reanuden su vida habitual.

En enfermos orgánicos con cuadros depresivos, así como en hipertensos arteriales angustiados, el tratamiento con G. 22.355 le ha dado a KUHN resultados en algunos casos, pero no en la proporción que en las depresiones endógenas. También LEHMANN señala que las depresiones reactivas no reaccionaron tan bien como las endógenas.

No hay referencia en la literatura a su eficacia en el cuadro clínico que conocemos con el nombre de timopatía (timopatía angustiosa de L. IBOR). Mi impresión es que en esta enfermedad, sin abandonar el tratamiento por acetilcolina, sedantes, etc., el uso del G. 22.355 es muy eficaz cuando hay manifestaciones claras de angustia que aproximan el cuadro a la depresión angustiosa, sea como inquietud o como sintoma que con síntomas timopáticos puros es cuando la timopatía se manifiesta más como subdepresión que con síntomas timopáticos puros es cuando la acetilcolina es menos eficaz (y la indicación del electrochoque cuesta trabajo hacerla por la misma falta de violencia de los síntomas), es por lo que el G. 22.355 resulta de indudable interés en la práctica.

En un caso de depresión cristalizada grave en la cual había factores endógenos y reactivos, el G. 22.355 me dió notable resultado.

RESULTADOS.

En los primeros 40 casos de estados depresivos de varia naturaleza tratados por KUHN vió

que era eficaz en cuatro quintas o tres cuartas partes de ellos y que esta eficacia es curación completa en un 25-50 por 100 de los casos y en el resto una mejoría notable. Muchos de estos enfermos eran formas crónicas en las que habían fracasado el electrochoque, la insulina, la clorpromacina, etc., etc. El siguiente informe, cronológicamente, pertenece a LEHMANN, el cual da resultados semejantes de curación en tres cuartas partes de los casos de distintos tipos de depresión con G. 22.355.

En el reciente Congreso Internacional de Psicoterapia, de Barcelona, presentamos comunicaciones sobre este tema varios autores, y entonces se vió que si la valoración de los resultados se hace refiriéndose únicamente a los casos diagnosticados de depresión endógena, la eficacia es mucho mayor. Así, MIVELAZ dió: 52 por 100 de curaciones, 42 por 100 de mejorías y 6 por 100 de fracasos. SCHEIDER, MARTÍ-GRANELL y PERELLADA dieron resultados semejantes. La eficacia es tan notoria que los autores creen, como dije antes, que si una depresión no mejora con el G. 22.355 puede dudarse de que sea endógena pura.

Mi experiencia, realizada en su gran mayoría con depresiones endógenas puras, cuyos resúmenes publico a continuación, confirman estos resultados, pues de 20 casos hubo 75 por 100 de curaciones, 15 por 100 mejorías notables y 10 por 100 de fracasos.

USO EN LA ESQUIZOFRENIA.

Tengo poca experiencia aún del empleo del G. 22.355 en esta enfermedad, pero es digno de resumir lo que dice KUHN después de tratar 200 casos. Observa que las formas agudas declinan con este fármaco hasta la remisión completa de modo similar a como lo hacen con clorpromacina; las seudopercepciones auditivas se alejan y disminuyen de frecuencia; se desvanece la participación afectiva en las ideas delirantes. Como con la clorpromacina también hay casos en los que sólo produce una disminución de la resonancia afectiva o desaparece la angustia, pero los síntomas esquizofrénicos permanecen igual o al perder carga afectiva se ponen más claramente de manifiesto. Respecto a esquizofrénicos crónicos ha observado mejorías en algunos en los cuales habían fracasado otras terapéuticas, sin que indique en qué formas clínicas estos efectos son más notables o frecuentes. Respecto a enfermos estuporosos, dice que esta sustancia ejerce las acciones "más diversas e incomprensibles", pues unas veces el estupor declina y cede, mientras que otras se intensifica durante o después del tratamiento.

Por estas observaciones de KUHN y por algunas más, mucho menos numerosas, se puede esperar que este fármaco sea útil en determinadas formas clínicas de esquizofrenia.

ASOCIACIONES MEDICAMENTOSAS.

El medicamento puede ser asociado con otros fármacos y con electrochoques. Al principio de su uso en casos rebeldes se asoció al electrochoque con buenos resultados (algún autor señala que aquellos casos que no ceden con el G. 22.355 tampoco lo hacen por el electrochoque).

La asociación con clorpromacina es útil por el efecto hipnótico de esta medicación en los casos que hay insomnio y angustia.

MODO DE ACCIÓN.

Es desconocido. Según LEHMANN, no produce ningún efecto sobre la cantidad de serotonina cerebral y por tanto su acción no puede explicarse como con la iproniacida, por una inhibición de la mono-amino-oxidasa. KUHN no cree que la acción del G. 22.355 consista en provocar una excitación que antagonice la inhibición depresiva, entre otras razones porque hay muchas sustancias excitantes que no tienen acción antidepresiva.

La experiencia clínica da la impresión de que este nuevo medicamento empieza a actuar como antiangustioso, lo que en cierto modo recuerda la acción de la clorpromacina, con la diferencia de que no tiene acción hipnótica como ésta y en seguida actúa sobre las causas (desconocidas hoy) de la depresión vital.

El resumen de los primeros 20 casos que he tratado es el siguiente:

Caso núm. 1. Historia clínica núm. II-125. I. B., de sesenta y seis años, hembra. Tuvo la primera fase hace cuarenta años y la segunda hace veintiocho. Ambas duraron seis meses; lloraba mucho y no tenía ánimos para nada. En 1933 (tercera fase) enfermó otra vez; lloraba angustiada, confusa, ideas de pobreza y ruina y al cabo de diecisiete años (en 1950) súbitamente se pone normal. Permanece así siete años: contenta, animada, con ganas y ánimos para todo, con buen apetito y buen sueño, sin que ningún contratiempo le haga mella. Súbitamente, en septiembre de 1957, se pone muy mal: angustiadísima, ideas de ruina y de falta de tiempo, a veces confusa, no duerme, no come y se desmejora rápidamente. La traté entonces con una cura suave de clorpromacina que la hace dormir y disminuye la angustia, pero no así la inhibición, pues continúa inmóvil, ajena a todo y sin apenas hablar, y cuando lo hace es sobre sus ideas depresivas. En diciembre de 1957 se trata con electrochoques (con succinilcolina y respiración forzada, pues tenía signos electrocardiográficos de miocardosis), quedando tranquila, aunque inhibida; pero al mes de terminada la serie reaparece rápidamente la angustia, sin que sean eficaces neurolepticos y barbitúricos. A primeros de febrero de 1958 se comienza con G. 22.355, siendo la evolución la siguiente: Día 8: Con 75 mg. tiene ratos muy buenos y otros muy intranquila. Día 9: Se despierta intranquila, pero luego hace proyectos de salir, que efectivamente realiza. Dice que se le ha quitado el humo de la cabeza. Día 10: Toma 125 mg. Duerme bien, se despierta apacible, pero pasa el día algo intranquila. Día 11: Duerme bien, pero pasa el día parada, aunque sin angustia. Tomó 150 mg. Día 12: Por la mañana tiene una actividad normal, cosiendo (desde septiembre no hacía nada). Por la tarde muestra alguna intranquilidad. Tomó 125 miligramos. Día 13: Con 125 mg. duerme bien y pasa el día normal. Día 14: Con 150 mg., algo callada y con frío. Día

15: Temblona, con frío y callada. Sólo tomó 100 mg. Día 16: Muy intranquila. Tomó 125 mg. Día 17: Con 150 miligramos duerme bien y actividad normal. Continúa el curso con esas pequeñas oscilaciones hasta el día 22 (quince días de iniciado el tratamiento), en que la remisión de los síntomas se hace definitiva. Desde entonces (ocho meses) sigue con tratamiento de sostén (oscilante entre 25-100 mg.) sin ningún síntoma. Una vez que quedó sin medicación la sintomatología reapareció durante unos días. Diagnóstico: Depresión endógena angustiosa. Resultado: Remisión bajo tratamiento de sostén.

Caso núm. 2. Historia clínica núm. II-193. J. M. M., hembra de setenta años. De muchacha tuvo una fase depresiva leve. En febrero de 1957 tuvo dos crisis de excitación nerviosa y empezó con ideas y pensamientos tristes, e idea de suicidarse, muy reiteradas; estaba parada y apenas hablaba. Abandonó toda relación social y familiar, así como sus quehaceres habituales; decía: "No tengo sosiego, tengo excitación todo el día con eso de que voy a hacer algo contra mí". En mayo es sometida a cura de sueño por clorpromacina, que atenúa los síntomas durante unos meses. En noviembre la sintomatología ha reaparecido con la misma intensidad. Es sometida entonces a electrochoque, con succinilcolina y oxígeno con respiración forzada, pues había padecido un infarto de miocardio; la sintomatología se atenúa, pero hay un gran síndrome amnésico. En febrero de 1958 toda la sintomatología ha reaparecido y se comienza tratamiento con G. 22.355 en la forma habitual: hasta la desaparición de los síntomas toma 225 mg. diarios; a las tres semanas los síntomas han desaparecido; ella no habla espontáneamente de su idea de suicidio, está locuaz, ha recuperado su actividad en el trabajo y en las relaciones sociales; duerme bien. Al preguntarle por sus ideas dice que algo tiene, pero sin importancia. Está con dosis de sostén de 100-150 mg., y si se sube la dosis aparecen subsaltos musculares y contracciones fibrilares de los músculos labiales. Lleva siete meses de tratamiento y se mantiene normal. Diagnóstico: Depresión endógena crónica, inhibida, con ideas de suicidio. Resultado: Notable mejoría.

Caso núm. 3. Historia clínica H. P. - F. C. A., de cuarenta y dos años, hembra. Comienzo reciente, Segunda fase. Desde hace cuatro meses llora; casi siempre está rezando angustiada; "Estoy triste porque me voy a condenar, me vienen ideas malas y creo que ofendo a Dios con esto". Sin conciencia de enfermedad; muy angustiada. Teme que la tiren al mar, que la echen veneno en la comida. Veía a la Virgen de Lourdes. Creía que estaban crucificando a su hijo. Ha intentado suicidarse tres veces. Hay días que está muy triste, pero callada y retraída. Dice que ya no puede vivir en el mundo. Ella tenía la culpa de la crucifixión de Cristo. El 17 de abril de 1958 comienza con 200 mg. de G. 22.355. A los diez días la enferma está tranquila y sonríe. Se queja de no dormir. Hay buena empatía. Dice: "Todo aquello eran ideas mías". Continúa con la misma dosis hasta el 12 de mayo sin tener ninguna sintomatología. Suspende totalmente el tratamiento y a los veinte días recae con el mismo cuadro. Un nuevo tratamiento con las mismas dosis en diez días la hace recuperarse totalmente. En controles posteriores la enferma sigue normal. Diagnóstico: Depresión angustiosa aguda. Resultado: Remisión total bajo tratamiento de sostén.

Caso núm. 4. Historia clínica II-295. B. C., de setenta y un años, hembra. Comienzo, tres meses antes. Se pasa el día sentada, "igual que una tonta". No duerme nada; dice: "Si no amaneciera". Quiere morirse, "así no daba trabajo"; a veces se impacienta por cualquier cosa; dice que no tiene apetito, pero come sin tino; no bebe agua; cree que va muy estreñida; no quiere ver a sus familiares ni se interesa por ellos; no sale; muy triste y apagada. Hace treinta años tuvo otra fase igual que duró ocho meses; lloraba mucho. Otra fase igual hace quince años. Hasta los siete días de tomar 200 mg. de G. 22.355 no se nota ninguna mejoría. Después comien-

za mayor actividad y una disminución en sus quejas. Al mes de tratamiento hace una vida activa y quedan pequeñas quejas somáticas. Sigue sin conciencia de enfermedad. A los tres meses su estado es igual. A los cuatro meses no hay quejas somáticas y crítica su estado anterior. Diagnóstico: Depresión endógena inhibida. Resultado: Remisión bajo tratamiento continuado.

Caso núm. 5. Historia clínica núm. II-296. M. L. M., de veintiséis años, hembra. Embarazada en cuarto mes. Comienza hace dos meses muy angustiada. Crisis angustiosas intensas con opresión precordial preferentemente nocturna, tristeza e ideas de suicidio; está convencida de que morirá a la cuarta falta menstrual. Fué tratada con tres electrochoques, pero no le pusieron más por temor al aborto. Este tratamiento la mejoró algo. En mayo de 1958 comienza con G. 22.355. La mejoría es progresiva. A los tres días de tomar 150 mg. dice: "Aunque mis ideas son tristes, las controlo mejor; ahora sólo cuando me despierto es mi cabeza un caos, pues luego paso el día mejor y he hecho algo de labor". A los cuatro días dice: "Voy mejor; algún rato estoy triste, pero otros alegre; antes todo me daba tristeza y ahora no". Los "arrebatos" de angustia han desaparecido. Al cabo de unos días el matiz de su depresión se ha tornado de angustioso en anestésico: "No experimento alegría por nada; no me encuentro a mí misma"; las impresiones son distintas: "No tengo alegría por tener el niño; no siento afecto por los demás". Se sube la dosis a 225 miligramos y desde entonces la enferma se expresa con vivacidad, no está triste, sale de paseo y ha recuperado su actividad social; sin embargo, añade: "Aunque no tengo tristeza, no tengo la alegría y el bienestar de antes". Continúa con tratamiento de sostén con esa sensación de falta de resonancia de los afectos, pero haciendo vida normal. A los cuatro meses de iniciado el tratamiento continúa con falta de resonancia emocional y hay una reaparición de su tristeza que no logran mejorar fuertes dosis (425 mg. diarios) de G. 22.355. Diagnóstico: Depresión angustiosa. Resultado: Mejoría temporal y luego atenuación de los síntomas.

Caso núm. 6. Historia clínica núm. II-232. M. A. F., de cuarenta y ocho años, hembra. Desde hace cuatro años tiene "atontamiento de cabeza" y cada vez va a peor; actualmente apenas puede tener abiertos los ojos porque se maree; el "atontamiento" es muy intenso, como si tuviera ganas de dormir o estuviera distraída: "Voy por la calle y no me doy cuenta, como una sonámbula, como si no estuviera donde estoy, atontamiento entre los ojos, como si quisiera tener los ojos cerrados, la cabeza no fija, sensación de inseguridad"; cefaleas frecuentes. Duerme mucho, pero con pesadillas angustiosas, y le cuesta mucho levantarse por las mañanas. Unos días muy triste y otros irritable. No tiene ganas de hacer nada. Tratada durante dos meses con acetilcolina intravenosa en la forma habitual, mejoró algo al principio; pero luego resultó ineficaz y además aparecieron crisis angustiosas intensas y mucho decaimiento. El G. 22.355 a dosis de 200 mg. produce en seguida una mejoría progresiva: "menos nerviosa, menos mareos, desaparecen los arrebatos". A los veinte días de iniciado el tratamiento toda la sintomatología ha desaparecido. Diagnóstico: Subdepresión timopática crónica. Resultado: Remisión bajo tratamiento continuado.

Caso núm. 7. Historia clínica II-309. L. M. C., de cincuenta y un años. Comienzo hace dos años en curso progresivo. Angustia precordial como plancha que oprime de madrugada. Frío y desazón en los brazos. No tiene tranquilidad. Desazón como esperar una mala noticia. Duerme mal, pues se despierta con angustia. No tiene "impulso para hacer nada". Anorexia. Con sedantes y neurolépticos no ha tenido mejoría, pues se adormila, pero no se quita la angustia. Ataráxicos, tónicos, etcétera, fueron inútiles. Comienza tratamiento con G. 22.355 y acetilcolina. Desde el comienzo la mejoría es notable; a los siete días tiene una pequeña recaída; pero luego persiste la desaparición de los síntomas con 250 miligra-

mos. Desde hace cuatro meses continúa sin sintomatología, mantenida con dosis de sostén de 150 mg. Diagnóstico: Depresión timopática encronizada. Resultado: Remisión bajo tratamiento.

Caso núm. 8. Historia clínica núm. II-325. G. V. S., de setenta años, hembra. Desde hace ocho años tiene la sintomatología. Durante los inviernos se pone mucho peor. Lloro, está triste, está muy parada, no hace nada en la casa, apenas habla y no duerme. A veces se inquieta y angustia y entonces llega a golpearse. Se queja de cefalea, temblor y como un bicho en la cabeza. Aun en temporadas mejores se preocupa por todo. Tónicos, vitaminas, ataráxicos y neurolépticos apenas le hacen efecto. Tras unas dosis de tanteo con G. 22.355, a los siete días de tomar 225 mg. no tiene crisis de ansiedad, ha recuperado su actividad, duerme bien y está menos triste. Continúan sus quejas somáticas, la cefalea y "el bicho". A los veinte días todos los síntomas depresivos han desaparecido, aunque continúan, muy atenuadas, las quejas somáticas. Continúa con tratamiento de sostén. Diagnóstico: Depresión endógena crónica. Resultado: Notable mejoría.

Caso núm. 9. Historia clínica núm. II-303. E. Z., de cuarenta y cinco años, varón. Desde hace diez años padece artritis reumática grave que le incapacita para el trabajo. Siempre llevó su enfermedad con resignación; pero desde hace seis meses empiezan sus molestias nerviosas, que se agravan progresivamente. Tiene una gran angustia, que se manifiesta por parestesias abdominales intensísimas y crisis de taquicardia. No duerme nada; pasa la noche paseando. Mareos, anorexia intensa, crisis clasificadas como hipoglucémicas, que combate con ingestión de azúcar cada dos horas. Ha sido visto por multitud de internistas, que sólo encuentran somáticamente la artritis reumática grave. Ideas de suicidio. El estado de ánimo es desesperado por la intensidad de las crisis angustiosas. Los neurolépticos con barbitúricos disminuyen algo su ansiedad y mejoran el sueño. Cuando a dichos medicamentos se añade G. 22.355 (150-200 miligramos) toda la sintomatología desaparece en el espacio de un mes. Desde hace cuatro meses el enfermo continúa tranquilo con dosis suaves de sostén de G. 22.355 y neurolépticos nocturnos. Diagnóstico: Depresión angustiosa con componentes reactivos. Resultado: Remisión.

Caso núm. 10. Historia clínica II-347. C. A., de cuarenta y cinco años, hembra. Comienza hace siete meses con intensa tristeza y llanto. Soplido continuo fuerte en el oído derecho, que le inquieta mucho. Algunos días tuvo intenso mareo, en el que las cosas le daban vueltas; pero esto ya le desapareció. La sintomatología se acentúa progresivamente: no tiene ánimo para nada, llora por la menor cosa, las piernas "no me sostienen", ha perdido mucho peso, está muy decaída, sólo puede estar en la cama. Ha sido tratada con vitaminas, tónicos, hipnóticos y neurolépticos (en pequeñas dosis) sin resultado. Cuando es vista por primera vez llora, no puede contener su llanto angustioso, se queja del soplo en el oído, duerme muy mal, "ni me puedo quedar traspuesta". Tiene crisis de desesperación en que se pellizca y golpea. Después de unas dosis de tanteo con G. 22.355, a los cinco días de tomar 150 mg. está mejor: no llora, duerme mejor (toma barbitúricos y clorpromacina, que antes eran ineficaces), se queja del soplo de oído, "que aunque está más suave no ha desaparecido". La mejoría sigue progresivamente y con 175 mg. toda la sintomatología desaparece en un mes. Diagnóstico: Depresión endógena aguda. Resultado: Remisión con tratamiento continuado.

Caso núm. 11. Historia clínica núm. II-150. G. B., de cincuenta y tres años, hembra. Desde 1944 ha tenido muchas fases que cedían bien con electrochoques. Los períodos interfase son cada vez más breves, pues la primera vez estuvo tres años bien y ahora ya le han puesto ocho tandas de electrochoques y no tiene mejoría. La sintomatología siempre es la misma: se siente incapaz para

todo, no puede realizar ningún trabajo, pues cualquier movimiento le cuesta un esfuerzo enorme; no puede ni hacer cuentas simples; no duerme, tiene ahogos que le suben a la garganta y cefalea y anorexia. Cuando es observada por primera vez en febrero de 1957 el estado de la enferma es más timopático que de depresión inhibida (atontamiento de cabeza después de comer, cefalea, ahogos, impresionabilidad por pequeñas disputas, mareo, cansancio y en segundo plano los síntomas de inhibición). Fué sometida entonces a tratamiento por acetilcolina intravenosa que dió buen resultado, pues durante unos meses la sintomatología timopática mejoró mucho. Unos meses después recae con síntomas, principalmente de inhibición psicomotriz, y es tratada con electrochoques intensamente, que sólo consiguen atenuar la sintomatología mientras dura el síndrome orgánico, pues en seguida recae con sintomatología semejante a sus fases anteriores (incapacidad motora y mental). Fué sometida durante veinte días a tratamiento con 250 miligramos de G. 22.355 sin resultado. Diagnóstico: Depresión endógena, crónica, inhibida. Resultado: Fracaso de un tratamiento de veinte días con G. 22.355.

Caso núm. 12. Historia clínica núm. II-283. T. F. Ll., de cuarenta y cuatro años, varón. Comienzo súbito hace seis meses, pero desde hace tres mucho peor. Ahogo, que le impide estar en su casa; tiene que estar en la calle, donde se pasa la noche andando. Gran tristeza, "sin estímulo de vivir, llorando siempre, he perdido mi actividad". Ha abandonado sus ocupaciones, tiene un gran pesimismo y por la presión que tiene en región precordial y brazo izquierdo cree que su muerte está próxima; "angustia permanente en el estómago, que se extiende a las manos..., invadido de tristeza". Piensa que, como su abuelo, se volverá loco, pues nota "irrealidad de las cosas, extravíos como si no fueran familiares, creo morirme". Algunos días está mejor, pero "no puedo sobreponerme". Fué tratado durante dos meses con meprobamato y acetilcolina intravenosa sin resultado. Durante unos días toma G. 22.355 y mejora mucho, pero suspende el tratamiento y recae. Reanudado el tratamiento con 200 mg. diarios se mantiene completamente normal desde hace cuatro meses. Diagnóstico: Depresión angustiosa aguda. Resultado: Remisión por tratamiento continuado.

Caso núm. 13. Historia clínica núm. II-293. S. A., de treinta y siete años, varón. Desde hacía ya años cualquier contrariedad le producía una sensación mortificante, "como si tuviera que rectificar". Se le fijaban los pensamientos tristes y "no se podía defender". Durante años pensó que tenía un cáncer en labio. Hace cinco meses que murió su madre y desde entonces mucho peor; duerme muy mal; una venda en la cabeza que le oprime y produce descargas nerviosas por columna y piernas, y sobre todo muy angustiado y triste con sus ideas de culpabilidad; que sus hijas van a tener una enfermedad mental y que él tiene la culpa de la muerte de su madre porque no se ocupó de ella. Estas ideas "se fijan" y le angustian mucho. Durante un mes es tratado con electrochoques, mejorando algo. El mes siguiente es tratado con electro y G. 22.355 (150 mg.), mejorando notablemente. El tercer mes toma sólo G. 22.355 y se reintegra a su trabajo remitido. Al comienzo del cuarto mes baja a 50 mg. de G. 22.355 por escasez de medicamento y vuelve a estar triste y muy preocupado; llora y duerme mal. La elevación de dosis hace desaparecer los síntomas y actualmente está alegre y desempeña todas sus actividades. Diagnóstico: Depresión endógena con ideas de culpabilidad. Resultado: Remisión bajo tratamiento.

Caso núm. 14. Historia clínica núm. II-86. M. C. S., de cuarenta años, hembra. Primera fase hace dos años: Inquietud, tristeza, gran preocupación por el estado de su casa e insomnio. Tratada con acetilcolina y neurolépticos (cura suave de sueño con clorpromacina) mejora en dos meses, pero no totalmente, pues persisten el insomnio y las preocupaciones. Durante dos años padece la sintomatología atenuada (tomando atarácicos e hip-

nóticos) hasta hace dos meses, en que de nuevo la sintomatología aumenta; insomnio pertinaz, tristeza, abandono de sus quehaceres, gran preocupación por sus hijos, a los que no deja salir ni al colegio. La repetición de tratamientos anteriores no da resultado. A las dos semanas de tomar G. 22.355 en la forma habitual sus síntomas se atenúan y a los treinta días todo ha desaparecido. En controles posteriores, durante seis meses, continúa remitida. Diagnóstico: Depresión endógena. Resultado: Remisión con tratamiento continuado.

Caso núm. 15. Historia clínica núm. II-328. F. B. J., de veinticinco años. Hace un año, al limpiar los cristales de una ventana, le vino la idea de que se caería o se tiraría; tuvo durante días "ansias o náuseas" y pensaba que se tiraba. Esto se amortiguó un poco, pero desde hace un mes le ha empezado más fuerte: "ganas de tirarse", insomnio, anorexia, náuseas, mareo, agotamiento, pues no puede ni subir las escaleras. "Me viene esa idea y se me queda grabada en el pensamiento y empiezo a llorar". Muy triste. Comienza tratamiento con 150 miligramos de G. 22.355 y en pocos días el cuadro remite. En control durante dos meses sigue normal. Diagnóstico: Depresión endógena aguda. Resultado: Remisión.

Caso núm. 16. Historia clínica núm. II-289. B. O. S., de cuarenta y seis años, hembra. Lleva diez años "sin dormir", sobre todo en verano. Hace seis años estuvo como ahora y fué tratada con electrochoques, quedando bien. Desde hace dos meses se encuentra mal; incapaz de hacer las cosas, de lavarse, etc.; permanece quieta, sin ocuparse de nada; está muy triste y angustiada; de día, pero más de noche, con un "¡ay! continuo", de modo que apenas habla de otras cosas: sólo quejarse. Tiene pesadez en las piernas y molestias precordiales. Se trata con doce electrochoques y la sintomatología remite, pero esto sólo dura seis días, pues entonces empieza de nuevo con la misma sintomatología. Permanece en este estado quince días, iniciándose entonces tratamiento con G. 22.355. La mejoría es progresiva: Desaparecen primero la inquietud y los ayes, va durmiendo mejor (toma barbitúricos, pero antes eran ineficaces), la inhibición sólo es matutina, pues por las tardes habla y se mueve algo. Toma 250 mg. Se sube a 275 mg y la mejoría sigue prosperando, pero aparecen unos síntomas que nunca había tenido, y aunque se encuentra mucho mejor y no la preocupan, pues los cuenta riendo, parecían debidos a una hiperdosificación. Consisten en que al pasar por la puerta de un cuarto oscuro mira y ve distintos objetos (unas bolsas con rayas, etc., etc.), entra para cogerlos y entonces ve que no hay nada. El otro consiste en que estando en la cama tres mañanas ha alargado la mano para coger la carta u otro objeto que creía le daba su marido y al hacer el movimiento se daba cuenta de que no había nada. Se disminuye la dosis. Aparte de esto sigue mejorando y sólo le queda una falta de decisión para hacer las cosas. A los treinta y dos días de tratamiento, de pronto dice: "Qué bien me encuentro", y desde entonces ha recuperado su actividad y su bienestar habitual. Diagnóstico: Depresión endógena inhibida. Resultado: Remisión bajo tratamiento continuado.

Caso núm. 17. Historia clínica núm. II-330. L. L. A., de treinta y cuatro años, hembra. Hace dos meses comenzó con mareos, cefaleas y dolores de oídos acentuados (éstos los padece desde hace mucho tiempo, por tener otitis crónica). Hace un mes, con un mareo, cayó al suelo con el cuerpo flácido, daba sacudidas con el vientre y perdió (?) el conocimiento y al recuperarse se quejaba de cefalea y dolor de vientre. Tuvo que guardar cama por el malestar, los mareos y los desvanecimientos; apenas dormía y se despertaba asustada por los estremecimientos del vientre. No podía ni levantar la cabeza de la almohada por el estado vertiginoso. Está muy triste, muy inhibida y apenas habla. Con voz tenue se queja de presión en las muñecas, de cefalea y dolor en la fosa ilíaca. Le han dado barbitúricos, meprobamato y benactina sin que encuentre alivio. A los veinte días de tomar

G. 22.355 (150 mg.) desaparecen los estremecimientos del abdomen y sigue triste; llora y dice que se va a morir. La sintomatología sigue mejorando en pocos días, dice que no tiene ahora tristeza; sólo desgana. Al mes toda la sintomatología ha remitido y hace vida normal. Diagnóstico: Depresión endógena aguda. Resultado: Remisión con tratamiento continuado.

Caso núm. 18. Historia clínica núm. II-329. L. O. M., de cuarenta y seis años, hembra. Hace tres meses empezó con cansancio y nerviosidad, arcadas, todo le costaba mucho trabajo y tenía mucha tristeza; no dormía nada, se quejaba de ahogos, lloraba por cualquier cosa y de repente un día, al irse a dormir, le entró una gran asfixia, mucho mareo y arcadas, se le iba la vista y creyó que se moría. Desde entonces no duerme, está muy intranquila e inquieta, pues no cesa de moverse y quejarse y con horror a las noches por la "asfixia" que le da. No come y no puede trabajar. En la primera observación está inquieta, con mirada brillante, ojos prominentes y temblor de manos, encontrando un metabolismo basal de + 75 por 100; se le puso un tratamiento con sedantes y vincidol. Durante un mes y medio sigue este tratamiento, pero apenas mejora. Entonces se comienza tratamiento con G. 22.355 (150 mg.) y a los tres días está más tranquila, más sosegada, mejor aspecto, más apetito y duerme mejor. Los familiares y ella notan un cambio extraordinario. A los ocho días prácticamente la sintomatología ha desaparecido y desde hace un mes y medio está normal en los controles. Su metabolismo basal sigue en + 75 por 100. Diagnóstico: Depresión endógena aguda. Resultado: Remisión.

(La asociación de un síndrome angustioso con metabolismo basal alto y signos de hipertiroidismo—lo cual no es raro en clínica—merecería comentarios especiales que no hago por no ser lugar adecuado.)

Caso núm. 19. Historia clínica núm. II-294. J. S., de cincuenta y ocho años, varón. Desde hace años tiene miedo y todo le asusta desde que una noche se despertó con una crisis de taquicardia. Desde hace un año está mucho peor, pues ya no puede salir a la calle del temor que tiene a todo, aunque en concreto no sabe a qué. No quiere ver a los amigos, llora mucho, no quiere comer; sólo dice: "Si Dios se acordara de mí... y terminar". Apenas come y ha perdido peso. No puede seguir una conversación y no puede trabajar, pues tiene inseguridad en todo lo que intenta hacer; "me falla la memoria y éste es el miedo que tengo a perder la razón". No duerme ni con barbitúricos. Todo es desagradable; cree que todo va a fallar, aunque no hay ningún motivo para preocupaciones económicas. "Desearía la muerte"; alguna vez pensó atentar contra su vida. Tiene crisis de taquicardia e hipertensión arterial. El tratamiento con G. 22.355 atenúa la sintomatología, que luego casi han remitido en un mes de tratamiento. Diagnóstico: Depresión endógena. Resultado: Notable mejoría en un mes de tratamiento.

Caso núm. 20. Historia clínica núm. II-333. S. C., de sesenta y ocho años, varón. En 1933 tuvo la primera fase, que duró seis meses. Desde hace muchos meses cree que tratan de perjudicarlo, preocupado por todo, "de nada hace mucho". Esto se ha ido acentuando, y desde hace meses apenas duerme, está muy triste y preocupadísimo constantemente por dos cosas sin importancia que han sucedido en su oficina. No para de darle vueltas a estos problemas y no sabe hablar de otra cosa: siempre se va a lo peor. Dice: "Se me nubla el cerebro y no veo la forma de actuar". "Estoy tan nervioso porque las preocupaciones se engrandecen". Apenas contesta. "Está metido en sus pensamientos", como ausente; no tiene voluntad. A los doce días de tratamiento con G. 22.355 dice: "Aquellas obsesiones no son tan profundas, pero las ideas subsisten". Duerme muy bien (toma también clorpromocina por la tarde). A los veinte días dice: "Las ideas han desaparecido: me dieron ideas muy feas". En controles posteriores está remitido. La pesadez de piernas que notó con dosis altas ya ha desaparecido. Diagnóstico: Depresión endógena. Resultado: Remisión con tratamiento continuado.

RESUMEN.

De las experiencias clínicas realizadas por varios autores y de las propias se deduce que un derivado imino-dibencilínico, el G. 22.355, es de un interés extraordinario en psiquiatría porque:

1.º Tiene una gran eficacia en las depresiones endógenas, que hasta ahora escapaban a la acción de los psicofármacos. Tanto las formas agudas como las crónicas curan o mejoran rápidamente en porcentajes elevados; remisiones (con tratamientos continuados) de 52 a 75 por 100, mejorías notables de 15 a 42 por 100 y fracasos sólo de 6 a 10 por 100. El medicamento produce una decapitación de los síntomas y sustituye con ventaja al electrochoque.

2.º Su eficacia en otros estados depresivos no pertenecientes a la psicosis maniaco-depresiva no es tan notable ni constante.

3.º Es poco tóxico, no obstante lo cual, por sus acciones secundarias, que requieren un control cuidadoso, no debe ser empleado sin un diagnóstico previo exacto.

Agradezco a la Casa Geigy las muestras que me ha facilitado para el tratamiento de estos enfermos.

BIBLIOGRAFIA

- KUHN.—Schweiz. Med. Wschr., 87, núm. 35-36.
SCHEIDER.—Comun. IV Cong. Int. de Psicot., Barcelona, 1958.
MIVELAZ.—Idem id.
MARTI-GRANELL.—Idem id.
PARELLADA.—Idem id.

SUMMARY

From clinical trials carried out by several workers and from those of the present writer it is concluded that an imino-dibenzyl derivative, G 22.355, is of remarkable psychiatric interest for the following reasons:

1. It is extremely effective on endogenous depressions which had hitherto eluded the action of psychodrugs. Both acute and chronic forms cure or improve rapidly in high percentages: regressions (with sustained treatment) in 52 to 75 per cent; remarkable improvement in 15 to 42 per cent; failure in 6 per cent only. The drug results in a jugulation of symptoms and replaces electroshock to advantage.

2. Its efficiency on other depressive conditions not belonging to manic-depressive psychosis is not so remarkable or consistent.

3. It has a low toxicity, despite which it should never be used without a previous exact diagnosis owing to side-effects requiring careful control.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Erfahrung verschiedener Autoren, sowie aus eigenen klinischen Versuchen geht

hervor, dass dem Iminodibenzylderivat G. 22.355 eine besondere Bedeutung in Psychiatrie zukommt und zwar aus folgenden Gründen:

1. Grosse Wirksamkeit bei endogene Depressionen, welche bis jetzt der Wirkung von Psychopharmaka entschlüpft sind. Eine Heilung oder rasche Besserung ist sowohl bei akuten als auch chronischen Formen in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu beobachten; Remissionen bei fortlaufender Behandlung in 52 bis 75 Prozent; bedeutende Besserungen in 15 bis 42 Prozent; Fehlschlagen der Behandlung bloss in 6 bis 10 Prozent. Das Medikament bewirkt einen jähen Abbruch der Symptome und ersetzt vorteilhaft den Elektroschock.

2. Bei anderen, nicht zur manisch-depressiven Psychose gehörenden Depressionszuständen ist keine so ausgeprägte und auch keine so konstante Wirkung zu beobachten.

3. Wenngleich von geringer Toxizität, so ist das Mittel doch wegen seiner Nebenerscheinungen nicht ohne vorhergehender genauer Diagnose und vorsichtiger Kontrolle anzuwenden.

RÉSUMÉ

De nos expériences et de celles réalisées par différents auteurs, on déduit qu'un dérivé iminodibenzilique, le G 22.355 est d'un intérêt extraordinaire en psychiatrie, parce que:

1. Il est très efficace dans les dépressions endogènes qui, jusqu'ici, échappaient à l'action des psycho-pharmques. Aussi bien les formes aiguës que les chroniques guérissent ou améliorent rapidement, dans des pourcentages élevés; remissions (avec traitements continuels) du 52 au 75 %; échecs seulement du 6 au 10 %. Le médicament produit une décapitation des symptômes et remplace avantageusement l'électrochoc.

2. Son efficacité dans d'autres états dépressifs, n'appartenant pas à la psychose maniaco-dépressive n'est ni si sensible ni si constante.

3. Malgré sa légère toxicité, et comme conséquence de ses actions secondaires qui exigent un contrôle soigné, il ne doit pas s'employer sans un diagnostic préalable exact.

ANTAGONISMO FARMACOLOGICO ENTRE DIMETILAMIDA DEL ACIDO N-CROTONIL-A-ETILAMINOBUTIRICO Y DIMETILAMIDA DEL ACIDO N-CROTONIL - A - PROPILAMINOBUTIRICO Y ACIDO DIALILBARBITURICO

Z. MARCOS IBÁÑEZ RIVAS.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBARÉN.

Los barbitúricos, que introdujeron en farmacoterapia E. FISHER y VON MERING en 1903 son, sin lugar a dudas, sustancias farmacológicas de mayor uso y abuso, por lo que se estudian sus propiedades farmacodinámicas y efectos tóxicos para encontrar sustancias químicas de acción antidótica que puedan librar de la muerte a los que se intoxicaron accidentalmente o con propósito de suicidio, por poseer acción analéptica que estimula el sistema nervioso central deprimido por el barbitúrico.

Entre los analépticos que se han empleado para combatir la intoxicación barbitúrica, la dimetilamida del ácido N-crotonil-a-etilaminobutírico ocupa sitio especial, ya que desarrolla actividad general sobre el neuroeje, es enérgico estimulante de los centros respiratorios, vasomotor y contrarresta la acción depresora que ejercen los barbitúricos sobre el diencéfalo.

Pero desde 1954, E. NILSSON y B. EYRICH, de Copenhague, están empleando, en lugar de analépticos, la sustancia farmacológica conocida con el nombre de Megimida, que es la beta, beta-

metil-etilglutamida, que ha logrado disminuir apreciablemente la mortalidad en la intoxicación barbitúrica.

En efecto, antes del empleo de la Megimida la mortalidad en la intoxicación barbitúrica era de 24,5 por 100, pero desde que se empleó el método de NILSSON ha disminuido a 2 por 100. CLEMMENSEN, jefe de Servicio especializado para tratamiento de intoxicación barbitúrica en Dinamarca, relata su experiencia en la materia, indicando que en 1951 se redujo a 3,7 por 100 la mortalidad en la intoxicación por barbitúricos desde que emplea Megimida, pero que en Copenhague, ciudad en la cual el tratamiento puede usarse rápidamente, el porcentaje ha disminuido a 1,6 por 100.

La acción entre Megimida y barbitúricos ha dado lugar a varias interpretaciones. SHULMAN y colaboradores piensan que ejerce antagonismo directo con los barbitúricos; SHAW sostiene que es antagonista específico, opinión que comparte HOLTEN; en cambio, LOUW y SONNE la consideran estimulante central, sin acción inhibitoria competitiva con los barbitúricos, de la misma forma que lo hace la nalorfina en la intoxicación por morfina; por último, debe tenerse presente que la Megimida actúa sobre la formación del ácido adenositrifosfórico, necesario para la síntesis de la acetilcolina y para que los procesos respiratorios se lleven a cabo.

En el Perú el estudio de la acción antagónica entre barbitúricos y otras sustancias farmacológicas ha suscitado interés desde 1937, en que JOSÉ CRUZ CORNEJO estudió la acción antagónica entre estricnina y barbitúricos; en 1946, ESTRELLA CASTILLO ALZAMORA investigó el anta-