

ACCION DE LA CLORPROMAZINA EN LOS TRASTORNOS EMOCIONALES Y MENTALES

DRA. CONCEPCION ZUÑIGA DE NUÑEZ

La Clorpromazina es un derivado de la fenotiazina, sintetizado por primera vez en Francia, en los Laboratorios Rhone-Poulenc, en donde fue designado como 4560RP.

Desde el punto de vista químico, la Clorpromazina es el clorhidrato de cloro-3 (dimetil-amino-3 propil)-10 fenotiazina, su nombre genérico es clorhidrato de clorpromazina. Comercialmente es conocido en Francia como Largactil, en Alemania como Megaphen y en Estados Unidos como Thorazine.

Sus principales efectos farmacológicos son, en primer término, su acción depresora sobre el sistema nervioso central y secundariamente, su actividad antiespasmódica y antihistamínica, aun cuando esta última es una acción inferior a la de otras drogas del grupo antihistamínico; tiene también acción adrenolítica y por último, potencializa la acción de drogas tales como sedantes, narcóticos, anestésicos y antiespasmódicos, cuando es administrada conjuntamente con ellos.

De tales efectos farmacológicos, se derivan un gran número de indicaciones, sólo haremos hincapié en la acción de la Clorpromazina en los problemas psiquiátricos.

Estudios clínicos muestran que existe una considerable variación en las respuestas humanas frente a esta droga. Sus efectos sedantes centrales han sido apreciados universalmente

y se piensa que sean debidos a la interrupción de impulsos entre el diencéfalo y la corteza cerebral. Usualmente y en especial durante los primeros días de la administración de la droga hay una baja de la presión arterial con taquicardia compensadora; se encuentra también, en forma variable bajas en la temperatura corporal y en el metabolismo basal, así como cambios en el ritmo de excreción urinaria, en ocasiones hay aumento del apetito. Frecuentemente se produce somnolencia, pero la Clorpromazina no es propiamente hipnótica y el paciente puede ser despertado fácilmente y con plena lucidez. No se han encontrado cambios de importancia a través de pruebas bioquímicas. Tanto en la observación clínica, como los tests psicológicos, muestran funcionamiento cortical normal, encontrándose intactos la memoria, el juicio y la inteligencia. Existen en cambio, durante los primeros días, cierto grado de retardación motora y sensación de debilidad.

La Clorpromazina fue usada por primera vez en psiquiatría en combinación con barbituratos, en curas de sueño prolongado (8). Hamon y colaboradores (10) fueron los primeros en usar la droga sola en el tratamiento de trastornos maníacos. Los buenos resultados obtenidos por estos autores fueron confirmados por los obtenidos por Delay y colaboradores (4), (5), (6) y (7), quienes han tratado pacientes psicóticos, de diagnósticos diversos, con éxito. De las publicaciones en aumento acerca de este tema, cabe destacar la de Staehelin y Kielholz (19) en Suiza y, más recientemente, la de Lehmann y Hanrahan (15) en Canadá. En los Estados Unidos son de mencionarse especialmente los trabajos de Kinross-Wright (11), (12), (13) y (14), con quien tuve la oportunidad de colaborar en esta investigación, en el Departamento de Neurología y Psiquiatría de la Universidad de Baylor en Houston, Texas. En Colombia el Dr. Morillo (16) hizo un estudio sobre la Clorpromazina en el control de estados de excitación psicomotora. En México se está usando la Clorpromazina en diversas Instituciones para enfermos mentales, de manera especial por el Dr. Guillermo Dávila (comunicación personal).

El Dr. Kinross-Wright (11), (12) encuentra que la Clorpromazina es un agente de gran valor para controlar síndromes de excitación psicomotora, lo que constituye prácticamente su principal indicación. Dicho investigador ha administrado la droga a un amplio número de pacientes con trastornos men-

tales, obteniendo resultados muy diversos que pasamos a analizar.

Los estados de excitación psicomotora y agitación, son rápidamente controlados con dosis de 200 a 400 mgrs diarios; esto parece ser independiente del tipo de excitación psicomotora de que se trate.

Estados de excitación en casos de esquizofrenia, manía aguda y melancolía involutiva, responden pobremente al tratamiento, sin embargo, se obtienen muy buenos resultados cuando se asocia la administración de Clorpromazina a estimulación por electrochoques, que son siempre en mucho menor número que los requeridos cuando se dan como tratamiento central.

Los estados delirantes responden notablemente bien a la medicación, en ocasiones pocas horas después de la primera dosis, inclusive cuando se trata de delirios tóxicos por alcohol, bromuros, ACTH o por lesiones cerebrales.

En cuanto a los resultados con pacientes esquizofrénicos, el Dr. Kinross-Wright los califica de gratificantes especialmente en casos de esquizofrenia con sintomatología paranoide. Encontró que sólo un 21% no mostraron mejoría, en cambio, 42% volvieron a su hogar y lograron un buen ajustamiento y el 37% restante mostró marcada mejoría especialmente en lo que a alucinaciones e ideas delirantes se refiere, reportándose que dichos síntomas prácticamente desaparecieron.

Todos los casos de depresión mostraron mejoría y algunos volvieron a su casa en buenas condiciones. La mejoría en este tipo de pacientes es, sin embargo, menos notable que la encontrada en otros grupos y frecuentemente es ocultada por los mismos efectos de la Clorpromazina, haciéndose aparente sólo cuando se disminuyen las dosis o se discontinúa el medicamento. En estos casos se aconseja el uso simultáneo de sulfato de anfetamina y Clorpromazina.

Las respuestas en el grupo de pacientes neuróticos fueron variables. La mayoría de estos enfermos mostraron mejoría aun cuando frecuentemente rehusaban dosis altas por los efectos secundarios de la droga. La mejoría en el sueño y en el apetito, así como la disminución de ansiedad mostraron que la Clorpromazina es valiosa como auxiliar de la psicoterapia. La

conversión histérica parece ser la entidad, de este grupo, en que se encuentra mejores resultados.

El mismo Dr. Kinross-Wright (13) trató un grupo de 22 niños con problemas de conducta, de diverso origen, 7 de los cuales mostraron alteraciones del ritmo cerebral en el electroencefalograma.

Encontró que la droga reduce específicamente la hiperactividad, la irritabilidad y la ansiedad, sin menoscabo del funcionamiento mental y que, en ocasiones, hay aumento en el interés por las gentes y tendencia a actividades constructivas.

En cuanto al efecto sobre las crisis convulsivas, éste es variable y no es posible aún determinar los cambios que la droga pueda hacer sobre la actividad eléctrica cerebral ni si éstos sean importantes.

Concluye el autor diciendo que la Clorpromazina es un recurso valioso como auxiliar en el manejo de la educación y la psicoterapia en niños con desórdenes de la conducta, especialmente en los casos de hiperactividad y tensión emocional exagerada.

Delay y colaboradores (4) y (7), están de acuerdo con autores como Hamon y asociados (10) y encontraron, después de estudiar un grupo de 46 pacientes los siguientes resultados: de 16 maníacos fueron curados de sus ataques 13 y los otros 3 continuaron presentando posteriormente cuadros de hipomanía. Siete de ocho casos de confusión de diversa etiología fueron curados. Se logró un buen control de la excitación en seis esquizofrénicos, en los que en cambio no hubo ninguna alteración importante del cuadro mental. En ocho de diez melancólicos y cinco de seis casos de alucinación, delirio y obsesión, se encontró mejoría.

Chatgnon y Chanoit (3) reportan haber controlado la excitación y haber encontrado mejoría en pacientes maníacos y en menor grado en esquizofrénicos catatónicos, lo mismo que en otros tipos de esquizofrenia y agitación severa de diversa etiología.

Lehmann y Hanrahan (15) reportan que sus mejores resultados fueron logrados en maníacos agudos y en maníacos crónicos, encontrando que los cuadros de excitación psicomotora fueron reducidos notablemente y algunos pacientes se mos-

traron asintomáticos en pocos días de tratamiento. En esquizofrénicos crónicos se suprimieron episodios agudos y se controló la excitación en las dos terceras partes de los casos estudiados. En dos de tres post-lobotomizados se controló la agitación y se modificó la confusión, lográndose los mismos resultados en tres casos de psicosis senil.

Stachelin y Kielholz (19) quienes usan dosis más bajas que los autores mencionados, no excediendo de 200 mgrs diarios, reportan control efectivo de la excitación en maníacos durante la terapia, pero encontraron que los síntomas se establecieron nuevamente al suspender o disminuir la dosis de Clorpromazina. Encontraron igualmente mejoría en esquizofrénicos catatónicos y paranoides, especialmente en cuanto al control de la excitación, el restablecimiento del ritmo del sueño y el interés por la comida; no encontraron cambio en las ideas delirantes ni en las alucinaciones.

Arnold y colaboradores (2) reportan excelentes resultados en casos de confusión post-conmocional, con dosis promedio de 250 mgrs. diarios. En casos de confusión senil lograron muy buenos resultados con dosis de 75 a 100 mgrs diarios por períodos cortos de cinco a seis días. Esta misma dosificación fue usada en pacientes maníacos, esquizofrénicos y depresivos agitados, logrando la suspensión de la agitación durante la terapia, pero su reaparición al interrumpirla, así como ningún efecto sobre el trastorno mental subyacente. Reportan así mismo haber obtenido muy buenos resultados en casos de habituación a la morfina y al heptadon.

Resultados semejantes a los enunciados han sido reportados por Moyer (17), quien obtuvo resultados muy favorables en casos de Delirium tremens y adicción a drogas. Escalar y Balduzzi (9), Winkelman (20), etc.

En Colombia, el Dr. Morillo reporta un 62% de remisiones totales, 24% de remisiones parciales y 14% de casos inmodificables en un grupo de 50 casos de excitación psicomotora, tratados con dosis de 75 a 150 mgrs de Clorpromazina diariamente.

En cuanto a los trastornos psiconeuróticos, además del mencionado trabajo del Dr. Kinross-Wright, son de mencionarse los de Sigwald y Bouttier (18), quienes reportan resultados

muy favorables en casos de ansiedad severa, fobias, obsesiones y melancolía, lo mismo que en casos de depresiones hipochondríacas e hiperexcitabilidad.

Winkelman (20) reporta resultados semejantes y además, mejoría en pacientes seniles agitados con ansiedad y graves desórdenes de conducta.

Albert y colaboradores (1) concluyen diciendo que el uso de la Clorpromazina tiene ventajas indudables sobre otros sedantes en el tratamiento de alcoholismo, tanto en casos crónicos en los que disminuye la ansiedad y hace al paciente más receptivo a la psicoterapia, como en los agudos, en los que controla la agitación psicomotora, la confusión, la náusea y el vómito y simplifica el cuidado del enfermo.

Las referencias sobre la acción de la Clorpromazina en epilepsia y en trastornos psicosomáticos son muy limitadas, sin que se pueda encontrar aún datos consistentes al respecto.

Las complicaciones y efectos secundarios de la Clorpromazina, son numerosos. Kinross-Wright (14) encontró que la droga produjo dermatitis de contacto en una de las enfermeras que constantemente manejaban solución de Clorpromazina. En los pacientes no se encontraron efectos desagradables con dosis de 50 mgrs diarios; los efectos secundarios encontrados con dosis mayores desaparecen a los pocos días de instalado el tratamiento.

Estos efectos secundarios son, cierto estado de letargia, sueño excesivo, sensación de debilidad, disminución al mínimo de la actividad motora, y sensación de mareo.

Durante el tratamiento, de acuerdo con el mencionado autor, se observan diferentes tipos de complicaciones tales como irritación local con pirosis y en ocasiones vómitos que puede ser controlados con la administración al mismo tiempo de la Clorpromazina, de tabletas de procaína; cuando se administra parenteralmente debe inyectarse muy profundamente en solución fisiológica y con procaína.

Debe tomarse diariamente la presión arterial, porque generalmente se presenta hipotensión, el autor, sin embargo, nunca encontró necesario modificar el tratamiento por esa causa.

Se encuentra también congestión nasal, visión borrosa, por trastornos del mecanismo de la acomodación, al principio miosis y posteriormente con grandes dosis, midriasis. Frecuentemente existe marcada palidez.

Los cambios de temperatura son semejantes a los que ocurren en lesiones del tercer ventrículo, al principio hay bajas de temperatura y posteriormente, con dosis altas, se presentan elevaciones, que frecuentemente sólo se descubren por la toma diaria de la temperatura.

El aumento de apetito se considera más como un indicio de mejoría que como una complicación indeseable.

Durante el tratamiento es frecuente la presencia de lesiones dérmicas que pueden ser consideradas como respuestas alérgicas. En ocasiones se presenta también ictericia, que desaparece pocos días después de interrumpir el tratamiento; reporta el Dr. Kinross-Wright que esta ictericia fue en sus pacientes, del tipo obstructivo y se considera como una respuesta individual a la Clorpromazina.

Existen además con frecuencia, sueños bizarros, que pueden ser utilizados como material de interpretación. Hay un aumento del deseo sexual, probablemente en relación con la baja tensión emocional; algunas enfermas mostraron signos de falso embarazo, tales como alteraciones en los genitales, secreción decalostro, aumento de las areolas mamarias, etc.

La complicación más seria es el cuadro parkinsoniano que presentan pacientes con altas dosis de Clorpromazina, alrededor de 800 o más mgrs diarios. El cuadro es típico y los enfermos, a pesar de ello, se muestran alertas y alegres; el cuadro desaparece lentamente si se disminuye la dosis y en pocos días, si se suspende la dorga.

Aun cuando no hay contraindicaciones absolutas de la Clorpromazina, dado que potencializa, el efecto de los depresores del sistema nervioso central, especialmente barbituratos, narcóticos y alcohol, habrá que ser extremadamente cautelosos para usarla en combinación con ellos.

En cuanto a la dosificación aun cuando hay diferencias de criterio, la mayoría de los autores están de acuerdo en que pacientes ambulantes deben estar en tratamientos con dosis por

abajo de 200 mgrs diarios y que dosis mayores deben ser dadas a pacientes hospitalizados y bajo cuidado médico constante.

En conclusión puede decirse que la Clorpromazina es una droga que está probando ser valiosa en el tratamiento de desórdenes mentales. Tiene diversas acciones farmacológicas en el organismo humano y aún es prematuro discutir el modo exacto de su acción, pero la experiencia clínica parece indicar que se trata de una acción subcortical. Es especialmente útil en el tratamiento de excitación psicomotora; en otros tipos de trastornos mentales y emocionales su acción no está aún completamente delineada, pero existen fundamentos para pensar que es muy útil, especialmente en el grupo de esquizofrenias crónicas. Su acción permite a los pacientes ser más accesibles a la psicoterapia.

B I B L I O G R A F I A

- 1.— *Albert, S. N.; Rea, E. L.; Duverney, C. A.; Shea, J.; and Faze-kas, J. F.*: The Use of Chlorpromazine in the treatment of acute alcoholism. *M. Ann. District of Columbia* 23: 245 (May) 1.954.
- 2.— *Arnold, O. H.; Hift, St.; and Solms, W.*: Largartil in Psychiatry, *Wien. med. Wchnschr* 103: 563 (Aug 1) 1953.
- 3.— *Chatgnon, P. et Chanoit, P.*: Psychoplogie transitoire. Resultat clinique observé dans les états d'excitation psycho-motrice a la suite de l'action de un dérivé de la phemothiazine. *Ann. méd-psychol.* 111 (1:3); 361-4 (mars) 1953.
- 4.— *Delay J., Deniker, P., Harl J. M.*: Utilisation en Therapeutique Psychiatrique d'une Phénothiazine d'action centrale Elective. *Ann Méd-Psychol.* 110 (2:1) 12-7, 1952.
- 5.— *Delay, J. and Deniker, P.*: 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongué et continue de 4560 RP. *Comptes rendus du Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes, Luxemburg.* 21-27 juillet 1952, pp. 718.
- 6.— ———, *Deniker, P., and Harl, J. M.*: Traitement des etats d'excitation d'agitation par une méthode medicamenteuse derivée de l'hibernotherapie. *Ann méd-psychol.* 110 (2:2): 267-73 (Julio) 1952.
- 7.— ———, ———, ———, and *Grassett, A.*: Traitements d'etats confusionels par le chrorhydarate de diethylamino-propyl-N-chlorophenothiazine 4560 RP. *Ann. Méd.-psychol* 110 (2:4): 398-403 (Oct.) 1952.

- 8.— *Deschamps, A.*: Hibernation artificielle en Psychiatrique. Presse Medicale 43-21, Junio 1952.
- 9.— *Escalar, G. y Balduzzi, E.*: Primi risultati ottenuti con gli psicofarmaci in terapia psichiatrica. Boll. Soc. med.-chir. Prov. Varese N° 8, 1953.
- 10.— *Hamon, Paraire, and Velluz*: Remarques sur l'action du 4560 RP. sur l'agitation maniaque. Ann. méd.-psychol. 110 (1:3): 331, 1952.
- 11.— *Kinross-Wright, V.*: Chlorpromazine treatment of Mental Disorder, Presented at 110th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. St. Louis, Mo., May, 1954. Am. Journal Psych. (in press).
- 12.— ————: Chlorpromazine A Major Advance in Psychiatric Treatment, Posgrad, Méd. 16:297 (Oct.) 1954.
- 13.— ————: The Effect of Chlorpromazine on the behavior of children with cerebral Dysrhythmia. Proc. West Inst. of Epilepsy (in press).
- 14.— ————: Complications of Chlorpromazine treatment. Dis Nerv. Syst. Oct. 1954.
- 15.— *Lehamm, H. E. and Hanrahan, G. E.*: Chlorpromazine: new inhibiting Agent for Psychomotor Excitement and Manic States. Arch. Neurol. and Psychiat. 71:227 (Feb.) 1954.
- 16.— *Morillo, A.*: Chlorpromazina en el control de los estados de excitación psicomotora. Tesis de Grado. Pontificia Universidad Católica Javeriana. Bogotá 1954.
- 17.— *Moyer, J. H.; Kent, B.; Knight, R.; Morris, G.; Huggins, R.; and Handley, C. A.*: Laboratory and clinical observations on Chlorpromazine (SKF 2601-A) Hemodynamic and Toxicological studies, Am. J. M. Sc. 227: 283, 1954.
- 18.— *Sigwald, J., and Boutier, D.*: 3-Chloro-10- (3-Dimethylamino propil)-phnothizine Hydrochloride in current Neuro-psychiatry. Ann. méd. París 54:150, 1953.
- 19.— *Stahelin, J. E. and Kielholz, P.*: Largactil A New Sympathetic Deppressant in Mental Disturbances. Schweiz. med. Wchnschr. 83: 581 (June 20) 1953.
- 20.— *Winkelman, N. W., Jr.*: Chlorpromazine in the treatment of Neuropsychiatric Disorders, J. A. M. A. 155: 18 (May), 1954.