

## REVISIONES TERAPEUTICAS

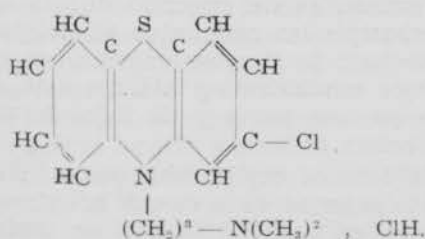
## APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LA CLOROPROMAZINA (LARGACTIL)

L. PARÍS RUIZ.

Clínica Médica Universitaria e Instituto de Investigaciones Médicas del Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La cloropromazina (en España conocida con el nombre de Largactil) fué introducida en la terapéutica, en 1951, por LABORIT y HUGUENARD<sup>1</sup> y<sup>2</sup>. Desde entonces ha estado sometida a discusiones su farmacología, habiendo sido numerosísimas las aplicaciones terapéuticas, más o menos empíricas, que de la droga se han hecho. Dada la extraordinaria amplitud de la literatura médica sobre este tema, no vamos a intentar, ni mucho menos, hacer una revisión completa de ella, dejando aparte, desde luego, todas las disquisiciones más o menos teóricas, y muchas veces contradictorias, que se han hecho sobre su farmacología. Dentro de las aplicaciones terapéuticas, daremos preferencia a aquellas que han recibido la confirmación de la práctica y, dentro de éstas, las aplicaciones médicas serán las que reciban nuestra atención.

La cloropromazina, en estado puro, se presenta como un polvo fino o ligeramente granuloso, de color blanco y casi inodoro. Su punto de fusión está hacia los 180°. Es muy soluble en agua, cloroformo y alcoholes etílico y metílico, e insoluble en éter y benceno. La solución acuosa que se obtiene disolviendo un gramo del producto en 20 c. c. de agua, tiene un pH entre 4,0 y 6,5. Químicamente pertenece al grupo de los antihistamínicos; es el clorhidrato de cloro-3(dimetilamino-3'propil)-10 fenotiazina; su fórmula desarrollada es la siguiente:



Sus propiedades químicas y farmacológicas han sido descritas ampliamente, entre otros, por COURVOISIER y cols.<sup>3</sup> y por DUNDEE<sup>4</sup>.

Se absorbe rápidamente por el intestino, como lo demuestra el hecho de que las dosis oralmente administradas que producen manifestaciones tóxicas, son prácticamente las mismas que cuando administramos la droga parenteralmente, siendo el mismo el tiempo que tardan estos síntomas en manifestarse. La acción es máxima al cabo de una hora, durando sus efectos útiles hasta seis horas; a las veinticuatro, aún se pueden observar algunos síntomas de actividad. Solamente un 7 por 100 de la droga se ha podido recuperar en la orina durante los tres

días siguientes a su administración, lo que hace suponer que es metabolizada por el organismo, si bien es desconocido el mecanismo por el que esto sucede<sup>5</sup>.

Ya hemos llamado la atención sobre la controversia existente en torno a la farmacología de la cloropromazina, por lo que no nos extenderemos sobre este tema más de lo preciso para poder tener una orientación respecto a su actividad terapéutica. A quien le interese conocer más detalladamente este extremo, puede consultar una revisión aparecida recientemente en esta Revista, de J. VARGAS ROMERO (REV. CLÍN. ESP., 58, 205, 1955). Clínicamente su acción se manifiesta en los tres sectores en que pudiéramos dividir el sistema nervioso<sup>6</sup>: central, autónomo y periférico.

En el sentir de la mayoría de los autores, no puede haber dudas respecto a la acción central de la cloropromazina. Varias experiencias parecen confirmarlo. Cuando la cloropromazina se añade a un corte de cerebro, el consumo de oxígeno por parte de éste disminuye<sup>7</sup> y<sup>8</sup>. Los reflejos condicionados en animales de experimentación desaparecen mediante la administración de esta droga<sup>9</sup>. La cloropromazina puede causar hipotensión en el hombre<sup>9</sup>. En animales, si estimulamos el cabo central del vago seccionado, la presión arterial aumenta: este aumento no se produce si previamente se ha administrado cloropromazina<sup>9</sup> y<sup>10</sup>. Estos efectos se obtienen con dosis que resultan insignificantes para bloquear la acción de la adrenalina, por lo cual no queda más remedio que admitir una acción directamente central<sup>11</sup>.

En cuanto al punto preciso de acción, no parece ser cortical: aunque la droga produce sueño, éste no se parece al producido por los barbitúricos, por depresión de la actividad cortical; esto se puede comprobar en el electroencefalograma, que, bajo la acción de la cloropromazina, es distinto del producido durante el sueño por barbitúricos y muy parecido al del sueño fisiológico<sup>7</sup>. Esta diferencia es clínicamente apreciable, ya que al sujeto sometido a la acción hipnótica de la cloropromazina se le puede despertar con facilidad e inmediatamente responde de forma coherente, a diferencia de lo que pasa en el sueño inducido por barbitúricos, del cual es tan difícil despertar al sujeto y, cuando lo hace, se muestra desorientado, como resultado de la depresión de su actividad cortical<sup>6</sup>. También la experimentación parece confirmar este punto de ataque central no cortical: en el gato hay centros hipotalámicos y espinales cuya estimulación produce aumento de la tensión arterial<sup>12</sup>; si estos centros son estimulados en el gato decorticado y bajo la acción de la cloropromazina, este aumento no se produce<sup>10</sup>; este experimento parece indicar que la cloropromazina deprime la actividad de centros autónomos hipotalámicos y medulares. Naturalmente, esta experiencia está realizada en condiciones muy poco fisiológicas, por lo que su valor no es ni mucho menos definitivo. Varios autores<sup>7, 13, 14 y 15</sup> sitúan este punto de acción precisamente en las for-

maciones reticulares del cerebro medio, basándose para ello en la peculiar estructura de este tejido.

En relación con su actividad frente al sistema nervioso autónomo, en contra de lo que se pensó en un principio<sup>3</sup>, hoy no se admite que posea propiedades bloqueantes ganglionares, o éstas son insignificantes<sup>3, 16, 17, 19, 20, 21 y 22</sup>. Esta propiedad es la que hace a la clorpromazina útil en la prevención del shock traumático y hemorrágico, previniendo también el shock experimental en animales<sup>23</sup>.

KOPERA y ARMITAGE<sup>20</sup> han podido demostrar la acción periférica de la clorpromazina: muestran que la inyección de la droga en la arteria iliaca produce una disminución gradual de las contracciones del músculo gastrocnemio del gato, tanto en respuesta a la estimulación inmediata como a la estimulación del nervio. Una acción de este tipo, aunque menos intensa, podría ser el mecanismo de la acción hipotermizante que posee la clorpromazina<sup>24</sup>.

Sin embargo, y a pesar de todos los estudios realizados, estamos aún muy lejos de conocer con exactitud la farmacología de la clorpromazina. Una gran parte de los problemas suscitados por la farmacología de una droga, son problemas de la fisiología de los tejidos sobre los que actúa, y, por tanto, las considerables lagunas que en el conocimiento de esta droga tenemos, no son más que el reflejo de lo que aún nos queda por aprender de la fisiología del sistema nervioso.

En resumen, y un poco al margen de la experimentación, la clínica nos ha mostrado las siguientes propiedades en la clorpromazina:

- 1.° Sedantes.
- 2.° Antieméticas.
- 3.° Depresoras de los reflejos del aparato respiratorio.
- 4.° Anti-shock.
- 5.° Facilitadoras de la disminución de temperatura corporal.

En consonancia con estas propiedades, que no son todas las descritas ni admitidas por todos los autores, iremos pasando revista a las principales aplicaciones que en la terapéutica médica se han hecho de esta droga, la mayor parte de las veces, como en seguida veremos, en el terreno del más puro empirismo.

#### APLICACIONES EN PSIQUIATRÍA.

La primera utilización de la clorpromazina fue en el campo de la anestesia, al que la llevaron sus propios descubridores<sup>1 y 2</sup>. Casi inmediatamente después fue llevada al terreno de la Psiquiatría por DELAY y cols.<sup>26 y 32</sup> y por HAMON y cols.<sup>33</sup> en los primeros tiempos. Pronto empezaron los diversos autores, primero los europeos y posteriormente los americanos, a hacerse eco de estas primeras publicaciones, habiéndose en el momento actual llegado a una profusión tal de aplicaciones en la Psiquiatría, que no hay ningún proceso de este tipo en el que, con mayor o menor éxito, no se haya hecho uso de la clorpromazina. Así, y citando solamente una pequeña parte, se han notificado buenos resultados en la manía, hipomanía y agitación psicomotriz<sup>34</sup>, estados confusionales<sup>30, 31 y 33</sup>, alcoholismo agudo y crónico<sup>37 y 38</sup>, melancolía, psicosis crónicas con alucinaciones, insomnio intratable y dolores rebeldes<sup>39</sup>, varios tipos de neurosis<sup>39 y 42</sup>, etc., etc.

Naturalmente, la apreciación de la utilidad exacta de una droga ante cualquier proceso es siempre difícil, necesitando, para ser definitiva, la confir-

mación de la experiencia, producto siempre del tiempo. Pero estas dificultades suben de punto cuando el proceso a combatir es un proceso psiquiátrico, dado, en primer lugar, los distintos criterios diagnósticos que sustentan los psiquiatras, de distintos países y de distintas escuelas; por otra parte, tenemos las dificultades, casi podríamos decir imposibilidad, de una apreciación cuantitativa de los resultados obtenidos. En el caso de la clorpromazina todos estos factores se ven incrementados por el amplio espectro de utilización de esta droga y por la enorme variabilidad de sus efectos, a menudo incomprensibles. Todos los factores enumerados nos demuestran la necesidad de un más amplio estudio sobre esta droga y, por tanto, todo lo que de ella podamos decir no ha de ser más que provisional y en espera de más seguros juicios.

Ya vimos al estudiar la farmacología de la clorpromazina la cantidad de puntos que sobre ella quedaban por resolver; así, no podrá sorprendernos que, cuando queremos estudiar la forma como ésta actúa en los procesos psiquiátricos a los que beneficia, solamente podemos movernos en el terreno de las hipótesis. En primer lugar, y lo que parece más verosímil dados sus efectos en la clínica, está la suposición de que esta droga actúa de forma puramente sintomática, actuando sobre una determinada calidad de síntomas que son el común denominador de casi todas las enfermedades psiquiátricas. De esta forma quedaría explicada la amplitud de indicaciones que parece tener la clorpromazina, así como las variaciones de su acción en un mismo proceso y ante distintos enfermos, ya que éste se puede manifestar por síntomas más o menos rebeldes a la droga. La administración de la clorpromazina traería consigo una disminución de la tensión, una pérdida de preocupaciones y una reducción de la actividad psicomotora del enfermo<sup>43</sup>. Se ha comparado la acción de la clorpromazina a la leucotomía, no por sus resultados o indicaciones, sino por actuar sobre determinados síntomas, pasando por encima de toda clase de diagnósticos<sup>5</sup>. Qué síntomas son éstos, lo estudiaremos más adelante detenidamente, ya que de su ausencia o presencia depende, por ahora, la aplicación correcta de esta droga.

También se ha sugerido que la clorpromazina interrumpía las respuestas psicológicamente condicionadas<sup>44</sup> de la misma forma que interrumpe los reflejos condicionados<sup>45</sup>. Claro está que esto no es más que una teoría y, de todas formas, es poco lo que aclara.

La tercera explicación, que aún explica menos que la anterior, es la de que la enfermedad psíquica estaría en realidad basada en disfunciones cerebrales aún desconocidas que, también de forma desconocida, se verían favorablemente influenciadas por la clorpromazina<sup>6</sup>. En realidad, esta teoría no puntualiza ni resuelve nada y, por tanto, mientras no se demuestre lo contrario, consideraremos la acción de la clorpromazina como puramente sintomática, con las repercusiones psicógenas que esta acción pueda tener. Sin embargo, en algunos casos, los resultados obtenidos son tan sorprendentes que no hay más remedio que admitir algún otro mecanismo, el cual, por ahora, nos es totalmente desconocido<sup>6</sup>.

Admitida la fundamental importancia que tiene la acción sintomática de la clorpromazina, estudiaremos a continuación los síntomas sobre los que, en



opinión de la mayoría de los autores, se manifiestan más claramente sus efectos, sin que esto obste para que, a continuación, hagamos un breve esquema de la utilidad que la droga presta en las más importantes entidades nosológicas de la Psiquiatría.

En opinión de COHEN<sup>6</sup> y, con pocas variaciones, de la mayoría de los autores, estos síntomas son la agitación, la ansiedad y la agresividad que, en forma más o menos relevante, forman parte del cortejo sintomático de la mayoría de los procesos psicopatológicos.

Según el citado autor, es en la reducción y control de la *agitación* donde la clorpromazina se ha mostrado más útil, entendiendo agitación por aumento de la actividad motora, desde la inquietud moderada hasta las más violentas formas de agitación psicomotriz. Esta agitación se presenta con mayor frecuencia en enfermos psicóticos y en ellos suele constituir un difícil problema el mantenerlos nutridos, así como el evitar que queden exhaustos, ya que la administración de alimentos por sonda y la sedación por vía intravenosa no están totalmente desprovistas de riesgos. Generalmente de treinta a cuarenta minutos después de la administración intramuscular de 50 a 100 mg. de clorpromazina, el paciente empieza a tranquilizarse y se queda dormido. Conviene advertir que la clorpromazina y los barbitúricos se potencian en cuanto a su acción hipnótica, por lo que pequeñas dosis de éstos pueden producir intensos efectos en pacientes sometidos a la acción de aquélla<sup>46</sup>. Como ya hemos hecho notar, el sueño producido por la clorpromazina es en todo semejante al natural, pudiendo el sujeto ser fácilmente despertado de él y mostrándose coherente desde el primer momento. Sin embargo, en los casos en que la agitación es muy intensa, se hace imprescindible acudir al electroshock (en caso de que esté indicado), ya que la clorpromazina no puede considerarse como un sustitutivo de éste. En algunos casos en que el grado de agitación hubiera justificado el empleo de electroshock, pero éste estaba contraindicado por alguna otra razón, la clorpromazina sola se bastó para mejorar al enfermo.

Los pacientes con un componente de tensión, vago sentimiento de disgusto y demás síntomas sugeridores de la presencia de un estado de ansiedad, respondieron bien a esta terapéutica, aunque no de forma tan constante y dramática como los anteriores. Los resultados fueron más favorables en acentuados estados de ansiedad, intensas reacciones de miedo, neurosis obsesivas agudas y algunos casos de esquizofrenia. En cambio, fué dudosa su utilidad en históricos deprimidos, hipocondríacos, etc. Cuando la clorpromazina es de utilidad, se presenta en el enfermo un estado de relajación y tranquilidad que difiere totalmente del producido por narcóticos y barbitúricos, ya que en estos casos hay siempre cierto grado de obnubilación sensorial, mientras que la clorpromazina se limita a reducir el nivel afectivo sin pérdida apreciable de la capacidad mental del sujeto, como ha podido demostrar FLÜGEL<sup>47</sup> mediante la aplicación de "tests".

En un importante número de casos la clorpromazina se ha mostrado útil en ideas y acciones de tipo *agresivo*. Como en los casos anteriores, las ideas y conducta de este tipo no pertenecen a una determinada entidad nosológica, sino que tienen un carácter inespecífico y pueden manifestarse en un gran número de procesos psiquiátricos, así como bajo una gran cantidad de aspectos clínicos. Esta

acción de la droga se ha demostrado especialmente en maníacos y en algunos casos de esquizofrenia paranoide. COHEN<sup>6</sup> describe dos casos en los cuales habían fracasado varios tratamientos anteriormente instituidos, entre ellos el electroshock, y que respondieron teatralmente a las dosis elevadas de clorpromazina.

Poco más o menos, de la misma opinión es VAUGHAN<sup>5</sup>, el cual, en una amplia estadística, encuentra que los síntomas que con mayor frecuencia se beneficiaron del tratamiento con clorpromazina fueron la agresividad, la agitación motora, la tensión, la depresión, la incapacidad de realizar un trabajo organizado, los disturbios del sueño y las alteraciones del apetito.

Después de lo ya dicho, se comprenderá la variabilidad de los resultados que con la clorpromazina se obtienen en el tratamiento de los distintos procesos psiquiátricos; a continuación intentaremos dar una idea, siquiera sea aproximada, de éstos.

VAUGHAN<sup>5</sup> asegura haber obtenido los resultados más teatrales con el empleo de la clorpromazina en *esquizofrénicos*. Aproximadamente un 70 por 100 de todos sus pacientes incluidos en este grupo mostraron algún grado de mejoría; aproximadamente en un 26 por 100, esta mejoría fué considerable, quedando dos de ellos completamente libres de síntomas. Naturalmente, los más beneficiados fueron aquellos enfermos que presentaban tipos catatónicos o paranoides de esquizofrenia y en los cuales la agitación, excitación y agresividad formaban en el primer plano de su cortejo sintomático. Al desaparecer o mitigarse los citados síntomas, el enfermo quedaba en situación de ocuparse de distintos menesteres, o incluso de hacer vida social. Sin embargo, los síntomas básicos del proceso esquizofrénico—alteraciones del pensamiento, alucinaciones, etc.—no han cedido en ningún caso, aunque a veces se han mitigado en su intensidad.

En todos los casos del mencionado autor, los síntomas volvían en el momento en que la clorpromazina se sustituía por un placebo. Los resultados más alentadores, dice haberlos obtenido en pacientes crónicos, a los cuales el alivio de su sintomatología puede hacerles más llevadera su enfermedad, cambiando totalmente el aspecto de las salas donde estos enfermos están reclusos. Los efectos conseguidos en ellos, algunos autores los consideran comparables a los que se obtienen por el mantenimiento del electroshock en los casos en que está indicado<sup>48</sup> y<sup>50</sup>. LOMAS<sup>48</sup> obtiene resultados muy semejantes al anteriormente citado autor<sup>5</sup>. Considera que los resultados que con la clorpromazina se obtienen en los esquizofrénicos son comparables a los conseguidos por medio de la leucotomía, pero sin los inconvenientes de ésta. Hace también observar que las recaídas son inmediatas si la droga se suspende antes de tiempo, pero si se emplea durante un tiempo prudencial, los efectos conseguidos pueden prolongarse durante algunas semanas. Puede ser eficaz colaboradora del electroshock en el tratamiento de la mayoría de estos pacientes.

En cuanto a las *psicosis maniaco-depresivas*, los resultados difieren bastante según la fase en que se encuentre el enfermo, aunque no todos los autores lo consideran así<sup>51</sup>. En las *fases de depresión*, en general, responden mejor a la convulsoterapia que a la clorpromazina<sup>48</sup>, si bien se han descrito algunos casos que se mostraron resistentes a la pri-

mera y cedieron ante la segunda. Generalmente, los resultados señalados en estos enfermos son inferiores a los de los esquizofrénicos.

La fases maníacas, en el sentir de VAUGHAN<sup>5</sup>, o responden muy bien e inmediatamente, o no responden en absoluto, o incluso se agravan. MOYER y colaboradores<sup>51</sup> confirman la experiencia de anteriores autores<sup>33, 39 y 34</sup> al obtener magníficos resultados, ya que de sus 18 enfermos sólo dos dejaron de mejorar. En dos casos la administración de cloropromazina se acompañó de convulsoterapia eléctrica, pero se necesitaron la mitad de las sesiones que se cree hubieran sido necesarias sin la adición de la droga. Esto es digno de tenerse en cuenta dada la resistencia que estos enfermos suelen mostrar a la electroshockterapia.

En la *epilepsia* los resultados son muy discordantes, aunque, en general, no se consideran demasiado buenos.

La cloropromazina se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de enfermos *seniles* y *arterioescleróticos* agitados<sup>6 y 48</sup>. SEAGER<sup>52</sup> lo confirma en un reciente estudio, haciendo notar cómo cambia totalmente el panorama entre toda clase de enfermos de edad avanzada, especialmente en casos de agitación. En general, obtiene un 71,7 por 100 de buenos resultados, lo cual es una cifra considerable, sobre todo teniendo en cuenta que se trata de pacientes de gran cronicidad y resistentes a todas las demás terapéuticas. En estos enfermos basta la aplicación de dosis menores de cloropromazina<sup>6</sup>.

MOYER y cols.<sup>51</sup> observan que la cloropromazina se manifiesta útil en todos los enfermos con síndromes tóxico-confusionales agudos. Dada a dosis de 50 a 100 mg. cada cuatro o seis horas, llevó a la curación de la mayoría de los enfermos en las primeras veinticuatro horas. Por el interés que tienen los distintos estados de alcoholismo, los trataremos con más detenimiento en la segunda parte de este trabajo.

En cuanto a los distintos tipos de psiconeurosis, psicopatías, etc., no vamos a entrar en la discusión detallada de los resultados que en cada uno de ellos se han obtenido con la cloropromazina, pues además de que sería interminable, sólo daría lugar al confusiónismo dado lo dispares que éstos han sido en manos de los distintos autores. En general, y por lo que dijimos al principio de este estudio, ya podremos prever, por el cuadro clínico que presenta el enfermo, el resultado que de la cloropromazina cabe esperar. Los mejores resultados se obtienen, naturalmente, en casos en que domina la tensión y la ansiedad<sup>51 y 53</sup>.

De todo lo dicho pueden desprenderse fácilmente cuáles son las indicaciones de la cloropromazina en Psiquiatría, no entrando a detallarlas para evitar inútiles repeticiones. En general, para establecerlas, la mejor guía será, por ahora, el cuadro clínico del enfermo.

En cuanto a dosificación y plan terapéutico, lo mejor será individualizar cada caso, buscando, según los resultados que se vayan obteniendo y los que se deseen obtener, la dosis óptima, teniendo en cuenta la aparición de efectos secundarios desagradables. Como regla general, nos puede valer el plan descrito por BOWER y cols.<sup>54</sup>, que es el siguiente:

#### A) Tratamiento típico:

1. Empezar con 50 mg., intramuscularmente, cada ocho horas.

2. A los diez días sustituir la vía intramuscular por la oral, dando 50 mg. cada ocho horas.
3. Al cabo de otros cinco días, reducir la dosis a 25 mg. cada ocho horas, oralmente.
4. Después de otros tres días, suspender la medicación.

#### B) Variaciones del plan:

1. Si después de tres días de tomar la dosis inicial persiste la excitación, aumentar a 75 miligramos, intramuscularmente, cada ocho horas, en inyección intramuscular.
2. Si la mejoría es lenta, o si el enfermo empieza a decaer al disminuir la dosis, darlas elevadas por más tiempo del indicado en A).

#### C) Indicaciones para suspender la medicación distintas de la mejoría:

1. Erupción alérgica (rara).
2. Ictericia (rara).
3. Depresión marcada.
4. Falta de mejoría tras dos semanas de tratamiento.

El mismo autor da un plan distinto de tratamiento para los enfermos psicóticos seniles agitados, que en líneas generales es el siguiente:

1. Empezar con 25 mg. cada doce horas, ó 10 miligramos cada ocho, orales.
2. Si es necesario, aumentar gradualmente a 25 miligramos y luego a 50 cada seis horas, por la boca.
3. Reducir la dosis si el enfermo está letárgico, somnoliento o deprimido. Si sucede esto con dosis pequeñas, suspender la administración del medicamento.
4. Suspenderla también si se presenta hipotensión marcada o hipotermia.
5. Cuando se vaya a suspender la medicación, reducir la dosis gradualmente para evitar la posible aparición de convulsiones.

En los primeros días del tratamiento, el enfermo suele estar dormido o somnoliento durante un gran número de horas, con la palabra confusa y los párpados caídos. La somnolencia suele cesar a los pocos días y entonces el paciente muestra una actividad motriz absolutamente normal. Los enfermos destructivos y que no cooperan, se vuelven en pocos días manejables; además, es frecuente que se eliminen los problemas del sueño y la alimentación. Muchos sujetos intratables se vuelven accesibles a la psicoterapia y también su estado físico mejora considerablemente.

Un importante capítulo es el de los efectos secundarios y la posible toxicidad de esta droga. Por su gran interés le dedicaremos un puesto importante en una segunda parte de este artículo, en la que también incluiremos las demás indicaciones que la cloropromazina tiene en la terapéutica médica.