

practicada dicha broncoscopia nos encontramos con un cuerpo extraño enclavado en el citado bronquio que, gracias a una hábil maniobra de nuestro competentísimo compañero, se logra extraer en el mismo momento de la broncoscopia, y que corresponde a un pequeño trozo de vértebra, que fué exactamente la que comiendo en el momento de iniciación de su enfermedad ingirió el enfermo.

Seguidamente se hizo un tratamiento por vía oral con terramicina, pudiendo comprobar a continuación

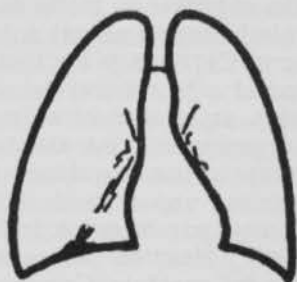


Fig. 3.

cómo el síndrome funcional de la citada base pulmonar derecha había desaparecido, restableciéndose casi normalmente su función, y comprobando posteriormente, radiológica y radiográficamente, la desaparición de la citada cavidad, sustituida a los pocos días por un pequeño campo indurativo (figs. 1 y 3).

El postoperatorio fué completamente normal, cediendo rapidísimamente la fiebre, la tos, la expectoración y

siendo en fin dado de alta el enfermo a los pocos días, no habiéndosele encontrado ningún hallazgo anormal en las sucesivas exploraciones practicadas.

He aquí, pues, un evidente éxito terapéutico, debido a un diagnóstico correcto, fundamentado en dar valor a unos métodos de exploración que por lo que antes exponíamos muchas veces no son debidamente valorados, consiguiendo con ello evitar graves perjuicios, ya que, como en este caso, la confusión con otros procesos (tuberculosis, quiste, etc.) hubieran conducido al enfermo a una supuración pulmonar que hubiera motivado la cronicidad del mismo, e incluso dado lugar a otros procedimientos terapéuticos de mayor importancia como la exéresis, etc.

Posteriormente, nuestra casuística se ha enriquecido con casos nuevos y recientemente tenemos entre otros el de una niña de cuatro años a la que en sucesivas exploraciones radioscópicas, radiográficas e incluso tomográficas no se apreció nada anormal a pesar de haber ingerido una pipa de girasol, pero insistentemente su exploración física de aparato respiratorio era positiva y sólo por ella, a pesar de la negatividad de los demás datos, se le practicó una broncoscopia, consiguiéndose extraer el citado cuerpo extraño.

REVISIONES TERAPEUTICAS

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA CON CLORPROMACINA Y CON RESERPINA

R. COULLAUT MENDIGUTIA y M. JOSÉ COLINA LEONÉS.

Servicio de Neuro-Psiquiatría (mujeres) del Hospital Provincial de Madrid (Prof. LÓPEZ IBOR) y Departamento de Medicina Psicosomática del Patronato "Ramón y Cajal" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La eficacia de la clorpromacina y de la reserpina en el tratamiento de los enfermos mentales expuesta en la bibliografía mundial, tan reveladora de una nueva y brillante etapa en la terapéutica psiquiátrica, unida a nuestra muy satisfactoria experiencia personal y a la escasez de publicaciones en España sobre esta materia, hace que consideremos un deber el contribuir a su mayor difusión y conocimiento. Con estos fines hacemos primero un somero resumen de los más importantes trabajos publicados, pues pretender abarcar toda la bibliografía existente hasta la fecha es imposible dada su enorme extensión, y después exponemos unos comentarios generales sobre la evolución que la esquizofrenia experimenta bajo la acción de estas terapéuticas, ya que los resultados concretos obtenidos por nosotros

hasta ahora han sido motivo de una reciente publicación¹.

Como es sabido, la clorpromacina (Largactil 4560 R. P., Megaphen, Torazina) forma parte con la prometazina (Phenergan, Fargan) y la dietazina (Diparcol, Antipark 2987 R. P.) del grupo de las fenotiazinas que, como sustancias antiparkisonianas, fueron obtenidas y usadas desde hace muy pocos años y empleadas por LABORIT en sus estudios sobre la invernación. La reserpina (R) es un alcaloide de la *Rauwolfia serpentina* Bent, obtenido de la raíz de dicha planta que se usaba en la India desde hace cientos de años en el tratamiento de muchas enfermedades y, entre ellas, las mentales, y que se empezó a usar en Norteamérica para el tratamiento de la hipertensión arterial por WILKINS² y LOEFLE³ y en psiquiatría por NOCE, WILLIAMS y RAPAPORT⁴ al conocer sus efectos sedantes sobre el sistema nervioso. Ambas drogas actúan de una manera muy semejante y producen efectos similares, y no deja de ser curioso que, siendo de procedencia tan dispar, no pareciéndose nada en su fórmula química y siendo una de muy reciente síntesis y la otra conocida en la India desde hace muchos años y que por ello podía haberse difundido su uso tanto como, por ejemplo, el de las hojas de digital, hallan coincidido en un momento determinado para su empleo en terapéutica psiquiátrica.

EFECTOS.

Cuando la *clorpromacina* se usa a dosis adecuadas produce un singular efecto tranquilizador y sedante, los enfermos están relajados y los primeros días del tratamiento suelen pasar la mayor parte del día y de la noche durmiendo, con una respiración regular, profunda y acompañada de un ronquido singular. Generalmente, de no tratarse de enfermos muy agitados, no hablan espontáneamente, y cuando se les mueve o se les pregunta, contestan con palabra algo lenta, están indiferentes, no expresando ningún deseo, ni se interesan por nada. La sensibilidad superficial está algo embotada, se conservan los reflejos profundos y las pupilas, que están ligeramente mióticas, conservan bien el reflejo a la luz. Como el resto de los músculos, los maseteros están relajados y respiran por ello con la boca abierta, quejándose de sequedad de la mucosa. La coloración de los tegumentos es buena y el abdomen por la hipotonía muscular se pone a veces globuloso. El pulso es rítmico y la presión arterial por regla general disminuye, pero no siempre, siendo frecuentes tensiones máximas de 9-10 mm., así como mínimas de 5-6. Al incorporarse o levantarse puede no sólo no mantenerse o elevarse la tensión arterial, sino que desciende, con grave peligro de producirse una crisis de hipotensión ortostática. Este peligro requiere una vigilancia especial y limita su uso únicamente a medios adecuados e impide que durante los primeros días del tratamiento puedan abandonar el lecho. La *clorpromacina* nunca produce el estado ebrio y la palabra confusa típica de los barbitúricos.

La *reserpina* tiene un efecto tranquilizante y sedante muy semejante al de la *clorpromacina*, pero no produce tan marcada somnolencia si no se emplean dosis fuertes. Como con aquélla, están indiferentes, tranquilos y con tendencia a dormir. Este estado especial producido por la *reserpina* ha sido calificado, a nuestro modo de ver con acierto, por HOFFMAN y KONCHUGUL⁵ como "torpor", que afecta más a lo motórico que a lo mental, ya que al despertarse y levantarse andan y se mueven lenta y torpemente, pero están despejados y mantienen la conversación normalmente, siendo su estado más de aquiescencia y amimia que de embotamiento mental. La expresión más frecuente en nuestros enfermos es que se encuentran "aplanados", refiriéndose más a la motórica que a las funciones mentales. Su acción sobre la presión arterial varía según la vía usada: en intravenosa siempre produce hipotensión, mientras que por vía oral (la más comúnmente usada) este efecto es inconstante; si la tensión era normal alguna vez produce una marcada caída, mientras otras, la mayoría de las veces, no la influye, y cuando el sujeto es hipertenso (STEPHEN, BOURGEOIS, GAVARDIN y MARTÍN⁶) es mucho más frecuente que descienda, pero en ambos casos con la ventaja, a nuestro juicio, de que no produce un bloqueo tan acentuado como produce la *clorpromacina* sobre los reflejos reguladores del ortostatismo. Mientras la *clorpromacina* tiende a producir taquicardia, estreñimiento y sequedad de mucosas, la *reserpina* produce los efectos contrarios: bradicardia, tendencia a la diarrea y a la sialorrea.

MODO DE ACCIÓN.

Con los nombres de lobotomía funcional y de hipofisectomía medicamentosa se ha tratado de sintetizar en una expresión ese estado tan especial, no

producido por ningún otro fármaco, que se obtiene con la *clorpromacina*, y que, según DELAY, se caracteriza fundamentalmente por "falta de interés".

Creyendo que su principal acción fuera paralizante de las sinapsas de los ganglios simpáticos, se interpretó su acción como ganglioplégica y, por tanto, periférica. DELAY creó el término narcobiosis para expresar su acción, creyéndola debida a una disminución de la actividad celular, principalmente en las células nerviosas. Ambos términos son hoy inadecuados para expresar su modo de acción.

El primer trabajo experimental sobre la *clorpromacina* lo hicieron CATHALA y POCIDALO⁷, observando que al excitar el cabo central del vago no se observa hipertensión arterial si el animal ha sido inyectado con *clorpromacina* intraventricular. Creen produce una "simpatectomía química total".

Después comienzan una serie de trabajos experimentales que toman por base los trabajos de BREMER⁸, MAGOUN⁹ y ¹⁰ y MORUZZ¹¹ sobre la sustancia reticular del tronco del encéfalo. Como es sabido, estos autores puntualizaron que las formaciones reticuladas, sobre todo en su parte anterior, desde el bulbo hasta la parte posterior del hipotálamo, controlan el estado de vigilia, la motricidad y el tono del simpático, estando a su vez su actividad regulada por aferencias intero y exteroceptivas y por mecanismos humorales. De la actividad de la sustancia reticular depende el que el sujeto esté despierto y el que mantenga una actividad cortical de vigilia. Cualquier estímulo de esta sustancia reticular provoca una acción favorecedora sobre el tono muscular y sobre la motricidad en su conjunto; controla el tono del simpático y la termogénesis (de aquí la hipotermia que produce la *clorpromacina* y su uso en los tratamientos de invernación) y posiblemente actúa como estimulante de la hipófisis anterior, por la acción de la adrenalina sobre la región mamilar en los casos de stress, según los estudios realizados por PORTER¹² y CASTAIGNE¹³.

Los trabajos de DELL¹⁴ y posteriormente los de HIEBEL BONVALLET y DELL¹⁵ y ¹⁶ y TERZIAN¹⁷ han dado a conocer los mecanismos activadores e inhibidores que actúan sobre la sustancia reticular y la acción de la *clorpromacina* sobre ellos, llegando a la conclusión de que este fármaco produce una depresión de la función de la sustancia reticular. Estos mecanismos y el modo de actuar la *clorpromacina* pueden resumirse así:

a) *Activación por vía nerviosa*.—Las vías aferentes sensitivas y sensoriales que llegan a la s. r. y que se desprenden a distintas alturas de las grandes vías de la sensibilidad, tienen una acción activadora sobre ella (en estas vías es donde producen el bloqueo los anestésicos y los barbitúricos, como ha demostrado MAGOUN). Un estímulo eléctrico de la sustancia reticulada produce una activación de los ritmos eléctricos corticales. Un estímulo olfatorio o auditivo también produce en el gato, animal muy sensible para esta experiencia, una activación cortical que dura cierto tiempo.

La *clorpromacina* inhibe la activación que por vía nerviosa actúa sobre la s. r. Así, bajo su efecto, se ven los siguientes hechos: desaparece la actividad rápida del ritmo cortical, apareciendo ondas lentas irregulares, con un trazado distinto de los del sueño, y los barbitúricos; disminuyen las respuestas a los estímulos activadores sensitivos o sensoriales, y por ello el gato largamente sedado no responde ante los estímulos auditivos y olfatorios, sino con una muy corta y breve activación cortical. Como la función

de la s. r. está deprimida, ni las estimulaciones nociceptivas intensas ni la estimulación eléctrica directa de la s. r. producen la reactivación máxima del ritmo cerebral.

b) *Activación por vía humoral.*—Una descarga periférica simpática producida por un estímulo nociceptivo provoca una activación del ritmo eléctrico cortical. Este efecto es producido por vía humoral, pues el mismo resultado se consigue aunque se hallan seccionado las vías nerviosas por una sección prebulbar, dejando intacta la circulación, para que la adrenalina producida por la descarga simpática ejerza su acción sobre la s. r. La activación del ritmo eléctrico cortical no se produce si previamente se ha hecho una sección anterior al tronco cerebral. Lo que prueba que no se ejerce directamente sobre la corteza, sino sobre las formaciones reticulares. Estas experiencias han dado también a conocer el hecho nuevo de que el nivel del tono simpático periférico y, por tanto, el de la adrenalina circulante, contribuyen tanto como las aferencias sensoriales exteroceptivas a mantener el estado de vigilia.

La clorpromacina suprime las respuestas a los estímulos activadores humorales viéndose que bajo su acción no hay ningún aumento de la actividad eléctrica cuando se provoca una descarga simpática refleja o bajo la inyección de una dosis masiva de adrenalina. Este efecto es debido a un doble mecanismo: de un lado, la clorpromacina inhibe directamente la respuesta de la s. r. a la adrenalina, y de otro, suprime los efectos vasculares, periféricos, de ella. Por ello, gracias a esta acción central y periférica, todos los efectos vegetativos simpáticos desencadenados por una excitación nociceptiva o por una agresión cualquiera son neutralizados tanto en el aspecto circulatorio como en su acción excitante central.

c) *Puesta de manifiesto de los efectos inhibidores de origen senocarotideo.*—Algunas aferencias de origen vagal que llegan a la sustancia reticular tienen sobre ella un efecto inhibitor a diferencia de las exteroceptivas, que todas tienen un efecto excitador; la excitación por distensión bilateral de los dos senos carotídeos produce una supresión de la actividad cortical vigil y la aparición de ondas lentas. En el animal normal una descarga hipertensiva enmascara el efecto frenador de origen senocarotideo, pero bajo la acción de la clorpromacina estos efectos frenadores se ponen bien de manifiesto porque su actividad y su sensibilidad a la adrenalina están muy disminuidas. Así, en el animal bajo la acción de la clorpromacina una liberación endógena de adrenalina o la inyección de una dosis bastante fuerte para provocar todavía una hipertensión, produce un aumento de las ondas lentas en el momento de máxima hipertensión, porque el aumento de la presión arterial a nivel de los senos carotídeos estimula sus receptores y por las fibras vagales aferentes a la sustancia reticular la inhiben provocando la producción de ondas lentas. Mientras que los hechos señalados con anterioridad indicaban que la clorpromacina suprime los efectos activadores centrales de una descarga simpática, el citado últimamente pone de manifiesto una inversión completa de los efectos centrales de una tal descarga. Actuando sobre tres mecanismos distintos y sinérgicos, la clorpromacina, dice DELL, provoca no sólo una depresión continua en toda la sustancia reticular, sino también una inversión real de sus respues-

tas, pues las descargas simpáticas que en el individuo sin medicamento provocan una actividad considerable de todo el encéfalo, producen cuando está sometido a la acción de la clorpromacina una disminución de esa actividad. Así, sin provocar narcosis, disminuye el estado de vigilia y amortigua los efectos de las excitaciones intero y exteroceptivas, por lo que se puede llamar a este estado *anestesia sin anestesia*. Disminuye también el grado de motricidad; produce una disminución de las funciones vegetativas, y por su supuesta acción bloqueante sobre la hipófisis su acción se podría denominar "hipofisectomía medicamentosa". El efecto es que frena las respuestas del organismo a los agentes agresores.

Reserpina.—Muy poco tiempo después de obtenido este alcaloide de la *Rauwolfia serpentina* Bent por MÜLLER, SCHLITER y BEIN en 1952¹⁸, uno de sus descubridores (BEIN¹⁹ y ²⁰) comenzó a estudiar su modo de acción. Dedujo de estos estudios que la reserpina produce un síndrome peculiar y algo complejo en su estructura: efectos sedativos e hipnóticos (diferentes de los producidos por los barbitúricos), disminución de la presión arterial con bradicardia, ligera inhibición de la respiración, estimulación de la peristalsis intestinal y miosis, considerándolo como debido a una acción central y a una acción periférica parcial; la acción central se debía producir sobre determinadas funciones del sistema nervioso vegetativo, actuando sobre sus centros reguladores.

Trabajos ulteriores han venido a corroborar que la reserpina tiene una acción semejante al largactil, disminuyendo la función de la sustancia activadora reticular, pues si bien RINALDI y HIMWICH²¹ creyeron observar que actuaba estimulándola, estudios posteriores de TERZIAN demostraron que esta acción activadora sólo era obtenida cuando el animal estaba sometido a estímulos sensoriales y no cuando está libre de todo estímulo, pues entonces produce un efecto inhibitor. Las diferencias en el modo de actuar no están aún precisadas, pero parecen pequeñas: a diferencia de la clorpromacina, parece que no produce una inhibición directa de la sustancia reticular, sino sólo de sus vías aferentes, pues SCHNEIDER, PLUMER y GAUNT²² observan que la hipertensión arterial producida por estimulación directa de los substratos centrales del simpático en el hipotálamo no es inhibida por la reserpina; otros trabajos permiten pensar que tenga una acción más general sobre el sistema nervioso central, pues aumenta los efectos inhibidores de la corteza sobre las estructuras diencefálicas. Para la acción inhibitor de la reserpina parece necesaria (WERNER) la presencia de la corteza cerebral, mientras que la acción de la clorpromacina se manifiesta más acentuada en el animal decorticado; parece deducirse de los trabajos de PLETSCHER que con la reserpina se libera serotonina, cosa que no ocurre con la clorpromacina. La hipotensión arterial producida por la reserpina desaparece por la acción de las sustancias vasopresoras, mientras que la provocada por la clorpromacina no es recuperada por estas sustancias²³. Como se ve estas investigaciones en curso no permiten precisar en qué consisten las diferencias en el modo de acción de estas sustancias.

TOXICIDAD Y ACCIONES SECUNDARIAS DE LA CLORPROMACINA.

Hipotensión ortostática.—Esta es la única acción secundaria que requiere precauciones especiales, pues

debido al bloqueo de los reflejos vegetativos, en vez de producirse al ponerse el sujeto en posición erecta una elevación de la presión arterial, o mantenerse igual, se produce una hipotensión que puede llevar a un colapso o lipotimia, unas veces reversible y otras mortal, como ha sido reiteradamente expuesto por todos los autores que se ocupan del uso de la clorpromacina (REA, SHEA y FAZECAS²⁴, MALINEAU y LOISEAU²⁵). Este peligro es mucho mayor en personas de edad y en los que tienen disfunciones cardiocirculatorias.

El bloqueo de las respuestas del s. n. v. producido por la clorpromacina desaparece al cabo de una o dos semanas de tratamiento o antes si se usa la vía oral, y por ello sólo durante los primeros días es necesario mantener a los enfermos en decúbito supino, ya que posteriormente no hay ningún peligro.

Tampoco la hipotensión arterial que produce la clorpromacina es duradera, por lo cual no puede ser usada como terapéutica de la hipertensión arterial, ocurriendo con ello igual que con el sueño que de modo tan marcado produce en los primeros días de tratamiento, pues posteriormente no tiene ninguna acción hipnótica.

Ictericia.—Ya COURVOISIER²⁶ probó experimentalmente que la clorpromacina tiene muy pequeña toxicidad para el hígado. La frecuencia de aparición de ictericia en el hombre tratado con clorpromacina es muy pequeña, habiendo sido notado que en algunos países es rarísima, como en Francia, en Alemania y en algunos estados de Norteamérica, mientras en otros tiene una frecuencia de 1,3 por 100. Por lo que respecta a nuestra experiencia, podríamos decir que en España también es rarísima, pues entre muchos centenares de casos tratados con clorpromacina sólo hemos visto dos (uno muy leve y otro gravísimo del tipo de la ictericia obstructiva en una enferma anteriormente operada de colecistectomía). Esta experiencia nuestra coincide con la de la mayoría de los autores, que describen un tipo de ictericia benigna, ligera, que cesa en siete días al suprimir la clorpromacina y poner el tratamiento adecuado, y otro tipo más intenso que suele aparecer en enfermos que tenían una afección hepática anterior, bien sea parenquimatosa o de vías rectoras. Así, HERMAN y colaboradores²⁷ ven un caso con colecistopatía previa y otro con hepatomegalia, y KELSEY y colaboradores²⁸ ven sus dos casos de ictericia más duraderos, que tenían función hepática normal antes del tratamiento, en un colecistectomizado y en otro diagnosticado de cirrosis hepática desencadenada por el tratamiento.

El funcionamiento hepático durante el tratamiento con clorpromacina ha sido intensamente estudiado con distintas pruebas funcionales; MOYER y colaboradores²⁹ no encuentran diferencias entre los enfermos tratados con clorpromacina y los sujetos control después de varias semanas de tratamiento, empleando pruebas del timol, bromosulfotaleína y determinación de bilirrubina en suero, y solamente observan que los pacientes con algún padecimiento hepático anterior tienen una marcada respuesta a la clorpromacina, quizá porque la destruyen más lentamente.

El estudio de las ictericias aparecidas durante el tratamiento hecho por KELSEY y colaboradores²⁸ revela una gran variabilidad en los datos de laboratorio; naturalmente, en todos está elevada la bilirrubina del suero (como máximo hasta el 12 por

100); por lo general el "test" de floculación de la cefalina es normal, pero no siempre; y lo mismo ocurre con la prueba del timol. La fosfatasa alcalina siempre está elevada, pero en algunos casos hasta el punto de indicar una obstrucción biliar. También la relación albúmina-globulina es casi siempre normal, mientras que el urobilinógeno está en grandes cantidades. Estas exploraciones de la función hepática y el estudio histológico de estos ictericos ha permitido clasificar las ictericias producidas por la clorpromacina en tres tipos: a) Hepatitis aguda. Es la de evolución y pronóstico más benigno. Se encuentra infiltración de polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas en las áreas periportales. La prueba del timol es positiva, el tiempo de protrombina deficiente y hay una marcada elevación de la fosfatasa alcalina. b) Tipo obstructivo. En el estudio histológico (biopsico) hay signos difusos de inflamación asociados con estasis biliar. Las pruebas de funcionamiento del parénquima son normales y la fosfatasa alcalina está elevada; no se puede distinguir de una ictericia obstructiva suave. En general se recuperan pronto. c) Ictericia grave. Las pruebas de funcionamiento del parénquima son positivas, la relación albúmina-globulina está alterada de forma irreversible; aparece uremia. El cuadro es de cirrosis puesta en marcha o agudizada por la medicación.

Como resumen práctico de lo anteriormente expuesto podemos decir que la aparición de la ictericia es poco frecuente en personas que no tengan antecedentes hepáticos (parenquimatosos o de vías vectoras); que cuando estos antecedentes existan no debe ser usada la clorpromacina; que los casos graves son difíciles de prever, pues por lo visto hasta ahora los "tests" funcionales eran normales y, sin embargo, la ictericia apareció, con lo cual lo más recomendable es vigilar la función hepática durante el tratamiento, y que una vez aparecida la ictericia o signos de que tal hecho pueda ocurrir, hay que suspender el tratamiento por clorpromacina.

Síndrome de parkinsonismo.—Es citado por todos los autores que se ocupan de las acciones secundarias de la clorpromacina. Se considera que en el grado más ligero su frecuencia es de un 6,5 por 100, mientras que la aparición de un síndrome que en realidad pueda recibir tal nombre es rarísimo y sólo posible cuando se usan dosis altas. Se incluyen como casos de primer grado (MOYER, KENT²⁹), cuando hay un ligero temblor, disminución de movimientos asociados y ligera amimia; en realidad considerar esto como un síndrome parkinsoniano es una exageración en un enfermo que está somnoliento y cuyo temblor es más subjetivo que objetivo; el segundo grado, cuando ya tiene rueda dentada, lentitud de movimientos y sialorrea es muy poco frecuente, y el tercero, que ya tiene rigor, desaparición de movimientos asociados, caída de saliva, etc., etc., es excepcionalmente raro, y aun en el peor de los casos, sólo dura un mes después de suspendido el tratamiento, y según FREYMAN³⁰, sólo aparece en aquellas personas que tienen unos antecedentes familiares muy sobrecargados de enfermos extrapiramidales, lo que hace sospechar que tengan una cierta predisposición familiar. Algunos autores (FLUEGEL³¹) no creen que el síndrome que estos enfermos presentan sea superponible al de los enfermos de parkinsonismo postencefálico, y HOFF³² también encuentra diferencias notables en estudios electromiográficos.

Alteraciones dérmicas.—La más frecuente es la aparición de un rash máculo-papular, con acentuado prurito, que se localiza en la cara y en la superficie de flexión de los miembros; más raro es un eritema multiforme, y muchísimo menos frecuente una dermatitis exfoliativa generalizada. El porcentaje total de estas alteraciones viene a ser un 5,6 por 100 cuando se usan dosis altas, y su pronóstico benigno, pues basta disminuir la dosis para que desaparezca, o interrumpirla un cierto tiempo para remanecerla luego y, a veces, aun sin modificar las dosis, él solo se atenúa y desaparece. En algunos casos es de aparición precoz, pero más parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis total, lo cual unido a la aparición de eosinofilia y de que generalmente aparece en personas que ya cuentan en sus antecedentes con sensibilizaciones a otras drogas, hace pensar que tenga un origen alérgico (MOYER²², LOMAS²³, HERMAN²⁴).

En su tratamiento pueden emplearse los antihistamínicos y la hidrocortisona con muy buen resultado. La sensibilización del personal que maneja la clorpromacina ha sido observada en una de las hermanas de la sala encargada de la administración; simplemente al contacto con las pastillas aparece una afección en los dedos de tipo eczematoso. También ha sido observado por nosotros entre el personal auxiliar (tres casos) en la piel de las regiones palpebral superior e inferior una reacción pruriginosa, rojiza, seca, con fisuración, infiltración y descamación, que por su localización puede al principio desorientar un poco. Estas reacciones eczematosas desaparecen con la suspensión del contacto con la clorpromazina por parte del personal afectado.

Otros efectos nocivos.—La reactivación de focos infectados y la aparición de infecciones, por una supuesta acción antiflogística, abundaban al principio de su uso por distintos autores y por nosotros, que vimos dos casos de tifoidea, amigdalitis agudas y alguna parotiditis; pero después de un uso continuado la aparición de tales procesos infecciosos ha sido muy rara y no ha superado las cifras habituales del Servicio.

Un peligro remoto por su rarísima frecuencia, pero gravísimo, es la aparición de agranulocitosis, de la que TASKER ha descrito un caso mortal.

No hemos encontrado en la bibliografía ninguna citación de aparición de procesos reumáticos en enfermos tratados con clorpromazina y, sin embargo, para nosotros es la complicación más frecuente, aunque no grave, pues nunca tiene gran intensidad; entre varios centenares de enfermos tratados con clorpromazina hemos visto dos síndromes de ciatalgia, algunas reactivaciones de dolores articulares en enfermas reumáticas y cuatro periartitis escapulo-humeral. Estas últimas ocurrieron en enfermas con depresiones endógenas que pasaron muchos días en cama, inmóviles en decúbito lateral.

El problema de si la clorpromazina puede favorecer la aparición de ataques epilépticos sigue en debate, siendo la impresión de que tal hecho no sea cierto y que únicamente en enfermos leucotomizados parece que su uso prolongado puede dar lugar a dichos accesos.

ACCIONES SECUNDARIAS DE LA RESERPINA.

La reserpina no tiene ninguna acción tóxica. En cuanto a las acciones secundarias consisten: en obstrucción nasal, temblor de manos subjetivo u objetivo cuando se usa la vía intramuscular, pues con

las dosis orales habituales, pueden quejarse de temblor, pero éste no es visible objetivamente; alguna vez se produce diarrea y dolores cólicos abdominales que deben ser tratados con disminución de dosis y medicación sintomática.

Pueden quejarse de ese aplanamiento o torpor de la motórica a que ya hemos aludido anteriormente durante los primeros días del tratamiento, pero esto al cabo de algún tiempo desaparece, aunque se persista con las mismas dosis.

La aparición de síntomas de parkinsonismo en grado leve es muy frecuente, y varios autores han podido observar que precisamente en los casos que presentan esta sintomatología la mejoría es mayor.

También al principio del tratamiento suelen quejarse de frialdad en los pies sin que se observe en ellos ninguna alteración.

Algunos casos de perforación gástrica en enfermos tratados con reserpina fueron descritos al principio de su uso sin que posteriormente en larga serie de enfermos tratados se haya repetido tal hecho.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA CLORPROMACINA.

Un importante trabajo aparecido en enero de 1954 es el de BEAUJARD y HAMONEAU²⁵, que citan como precedentes en la materia la comunicación de BONNET en Lyon, la tesis JAMBS y el simposium sobre el Largactil de finales de 1953 en Suiza. La publicación de BEAUJARD y HAMONEAU se refiere a 44 enfermos recluidos desde mucho tiempo; una cuarta parte llevaban siete años en el establecimiento y el que menos dos años. Todos ellos estaban diagnosticados de esquizofrenia de formas hebefreno-catónicas y paranoides y habían sido sometidos a reiterados tratamientos con electrochoques y comas insulínicos. Los tratan con 300 mgr. de Largactil durante uno a tres meses y en algún caso han llegado a dar un gramo durante un mes. Al terminar el tratamiento dan los siguientes resultados: de los 44 enfermos, 9 salen de alta, y de ellos, 6 capaces para reintegrarse al trabajo. Otro grupo de enfermos en número de 23 mejora en su vida hospitalaria, viéndose que los catatónicos pueden abandonar la cama, que los enfermos indiferentes o excitados quieren ponerse a trabajar y que los alucinados dejan de serlo, pero es raro que llegue a criticar su delirio. Nótese que son más del 50 por 100 de los enfermos crónicos recluidos en un manicomio cuya vida cambia y que los autores creen que muchos hubieran podido haber sido dados de alta y haberse puesto a trabajar si hubieran tenido familia y condiciones sociales adecuadas. En 12 casos de los 44 tratados no han obtenido ninguna mejoría.

Observan una cierta uniformidad en la forma que los enfermos van mejorando: lo primero es que establecen un mejor contacto con el ambiente y al mismo tiempo desaparecen los que llaman "síntomas de protección", como sonrisas irónicas, manierismos y actitudes de rechazo y agresividad. Esta mejoría en el contacto con el ambiente se ve también porque se interesan por sus familiares, quieren recibir visitas, etc., etc. El síndrome alucinatorio unas veces desaparece, otras se empobrece y otras no varía, pareciéndoles a los autores que este distinto comportamiento está relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Al final insisten en el carácter reversible de ciertos síntomas y, a veces, de todos; en la vuelta de una afectividad rica y bien matizada, y en que todo ello hace ver el pronóstico de la hasta ahora llama-

da demencia precoz con mucho optimismo. Dosis altas pueden continuarse durante meses sin ningún peligro y el tratamiento prolongado es necesario en muchos casos para evitar recaídas.

DUPONT y MADOUX-JOUVERT²⁸ tratan con Largactil 59 enfermos. Los resultados se clasifican así: en enfermos que llevaban menos de un año hospitalizados distinguen entre hombres y mujeres; en éstas, de 8 tratadas dan 7 altas con mejoría neta y 1 fracaso; de 9 hombres enfermos tratados, dan 4 altas por curación y 5 fracasos. Luego se ocupan de los enfermos con más de un año de hospitalización; tratan por un lado 29 mujeres, de las cuales 13 son mejorías completas, 6 mejorías hospitalarias y 9 mejorías ligeras. Si comparamos esta estadística con la anterior y con otras que resumiremos después, vemos que el 50 por 100, aproximadamente, de los enfermos crónicos diagnosticados de esquizofrenia, delirio alucinatorio crónico, episodios esquizofrénicos, reacciones esquizofrénicas crónicas, según los autores y los países, son dados de alta en los manicomios cuando se les trata con Largactil. Por lo que se refiere a hombres que llevasen más de un año hospitalizados dice obtener resultados muy escasos o nulos.

En mayo de 1955, DELAY y DENIKER²⁹ publican un resumen acerca del tratamiento de la esquizofrenia con Largactil, y en él dicen: "En los delirios y las psicosis alucinatorias el Largactil reduce tan fácilmente como el electrochoque los episodios de delirio transitorios y también los episodios de delirio prolongados." Añaden: "Las psicosis alucinatorias y el delirio crónico reaccionan mucho menos favorablemente, aunque su uso, muy extendido en instituciones psiquiátricas, ha dado notables mejorías en casos crónicos graves."

"Se requieren dosis fuertes y mucho más prolongadas que las que se usaban en un principio. Así pueden ser reducidas las fases de agitación y de ansiedad, las impulsiones y la agresividad, lo cual es muy importante, pues al mejorar el rapport con el enfermo es posible hacer psico y ergoterapia. Estas mejorías se observan en las distintas formas de la enfermedad, incluso en las paranoideas, pero no se puede hablar de curación."

Muy interesante por el número de casos que trata es el trabajo de BROUSSELLE³⁰; somete a Largactil a 1.000 enfermos esquizofrénicos que durante un año hubo en el Hospital Vinatier, de Francia (Rhon). Comienza por afirmar que el tratamiento es eficaz en los más variados casos de agitación y que la experiencia le hizo ir aumentando la dosis, llegando a dar hasta 600 mgr. diarios y, a veces, hasta 1 gramo, observando que los catatónicos, que no habían mejorado con dosis pequeñas, lo hacen al usar dosis mayores. Clasifica sus enfermos como hebefrenocatatónicos y afirma que tiene un efecto notable sobre los síndromes catatónicos y paranoideas y que ha visto decenas de casos de "resurrecciones" entre los primeros. En unos pocos meses, con dosis medias de 600 mgr., ha visto la progresiva desaparición de la sintomatología catatónica, debiendo seguirse el tratamiento durante bastante tiempo para evitar recaídas.

En cuanto a las formas paranoideas, que son un 30 por 100 de los esquizofrénicos que tenían en el hospital, observa numerosos casos de desaparición espectacular del delirio. Simultáneamente desaparece el autismo, la incoherencia, el delirio confuso y las experiencias simbólicas. Cree que hay una acentuada relación entre la profundidad de la sintoma-

tología y la cantidad de droga necesaria. En este tipo clínico es obligado el uso continuo de la medicación o instituirlo periódicamente. Luego añade, "en la esquizofrenia del tipo de la demencia precoz prefiero el tratamiento por la insulina".

De los 1.000 enfermos tratados clasifica 500 como estados crónicos de delirio y paranoicos; en éstos observa cómo mejoran de conducta y se evitan los episodios de agitación y ansiedad. Cita tres enfermos que durante tiempo tuvieron que estar separados de los demás por imposibilidad de convivencia, y que, después del tratamiento con Largactil, durante dos meses, con dosis fuertes, fueron recuperados para la vida social. En otro epígrafe resumen su experiencia sobre lo que llama psicosis de corta duración, diciendo que los episodios delirantes polimorfos y los episodios esquizofrénicos son cortados por el Largactil.

STAHELIN³¹ hace notar que la eficacia del Largactil es notable en las psicosis que presentan una clara sintomatología simpática. En las catatonías agudas, de comienzo brusco y manifiesta ansiedad, el proceso desaparece en unos días. En catatonías subagudas con ansiedad tensa y síntomas hebefrénicos, ya tratadas con electros y con comas insulínicas y en algún caso con electronarcosis, en unos dos meses obtiene una gran mejoría. En igual plazo de tiempo puede dar de alta remitidas catatonías crónicas que llevaban muchos años de evolución. En muchos estados de defectos esquizofrénicos ha observado que, mientras tomaban el medicamento, desaparecían o se moderaban el negativismo, la hipersensibilidad, los trastornos emocionales y las expresiones inadecuadas, para reaparecer todo al suspender el tratamiento.

RIGALL y MALLET³² publican en octubre de 1954 un trabajo en el que dicen: el Largactil en los estados ansiosos es el tratamiento más rápido y fiel. Los grandes síndromes delirantes y alucinatorios que tienen por base la ansiedad desaparecen corrientemente en forma sorprendente después de reducida la carga ansiosa subyacente. Esto muestra bien el papel de la angustia en la construcción delirante. En los síndromes de tipo esquizofrénico ha visto algunas curaciones espectaculares, fulminantes; pero esto es raro, ya que en este grupo se ven muchos fracasos. Se pregunta si los casos citados sólo eran procesos reaccionales que tenían un tinte esquizofrénico, pero con base afectiva. Muy corrientemente se ve una mejoría parcial, sobre todo en el aspecto del enfermo; el oposicionismo disminuye, la actitud se hace más suave, las alucinaciones se atenúan, pero en general la mejoría es insuficiente para poder hablar de curación, de remisión, y no dispensa del uso del Sabkel, que sigue siendo el mejor tratamiento en estos casos.

Nosotros pensamos hoy, después de nuestra experiencia de decenas de casos tratados con reserpina y Largactil, acerca de esta pregunta que se hace RIGALL y MALLET de la siguiente manera: La duda que ellos tienen es si los casos que se curan espectacularmente con el Largactil son procesos reaccionales de base afectiva con tinte esquizofrénico, mientras los que sólo mejoran serían verdaderas esquizofrenias. También nosotros hemos visto enfermos en los cuales el Largactil no es capaz de producir una desaparición total de los síntomas, pero alguno de estos mismos enfermos experimentan la remisión cuando al uso del Largactil se agrega la reserpina o bien solo con reserpina. Por ello, mientras que RIGALL y MALLET, en estos casos, tenían que

recurrir al uso de los comas insulínicos, nosotros no hemos tenido que hacerlo, ya que en varias docenas de esquizofrénicos hemos tenido la remisión, o al menos la "suspensión", usando dosis fuertes y durante largo tiempo de reserpina asociada al Largactil. No creemos que el criterio terapéutico pueda servir de base para distinguir dos grupos dentro de lo que hasta ahora hemos llamado esquizofrenias, ya que si bien con el Largactil unas curaban espectacularmente y otras sólo mejoraban, con el uso de Largactil y reserpina juntos el número de enfermos que remite aumenta, pero siempre queda un pequeño porcentaje que no lo hace.

Siguen diciendo RIGALL y MALLET: "Las alucinaciones son notablemente influenciadas por el Largactil. No es excepcional verlas desaparecer en pocos días, otras veces en semanas, y lo raro es que por lo menos no disminuyan de intensidad. De ordinario el enfermo comienza por notar un alejamiento de las voces, que se hacen menos fuertes, más lejanas, menos imperiosas y, a veces, se hacen consolantes. El enfermo les presta menos atención, y poco a poco se atenúan como un ruido que se va. A veces, si se trata de un delirio alucinatorio, todo el conjunto psicótico desaparece. Otras veces, como pasa en la esquizofrenia, la supresión de las alucinaciones o su alejamiento no es suficiente para hablar de curación."

A continuación vamos a resumir el trabajo de SIGWALD⁴, que se encuentra con el hecho sorprendente de que los estados delirantes crónicos con delirio sistematizado desaparecen de modo "suspensivo" por el tratamiento y que en uno de sus enfermos la medicación no tiene efecto suspensivo, sino curativo. El primer hecho trata de explicarlo por la acción que atribuye al Largactil de quitar la excitación física y psíquica y la angustia, pero para el segundo no encuentra explicación. Dice así: "En diciembre de 1951 algunos enfermos de psicosis crónicas graves fueron sometidos a tratamiento con Largactil, observándose buenos resultados desde el principio; la confirmación de estos resultados merece ser conocida, pues al lado de su interés práctico evidente, plantean desde el punto de vista doctrinal un cierto número de problemas de solución difícil. La eficacia del Largactil en numerosos estados delirantes no puede ser discutida, y aunque sólo fuera el hecho de que se pueda evitar el internamiento de enfermos mentales afectados de delirios crónicos y el haberles permitido continuar una existencia familiar y profesional normal, ya es bastante importante."

Hace notar qué perspectivas tan interesantes se abren ante el hecho de una modificación psíquica tan artificial, "tan creada", como es la de que un automatismo mental se transforme, y al perder toda carga afectiva, se desprovea de sus elementos delirantes de persecución y que esto sea reversible, pues no se trata generalmente más que de una acción "suspensiva", ¿pero qué decir de la desaparición de una psicosis alucinatoria crónica, con delirio sistematizado de persecución, que persiste varios meses después de la supresión casi completa de la medicación? Reconoce que no puede aportar una solución a este problema.

"La supresión de las manifestaciones externas del delirio se ha conseguido siempre con el tratamiento por el Largactil y se ha mantenido mientras se ha administrado la medicación." Aparte de esta acción "suspensiva" obtenida en todos los casos, ha visto la curación de los enfermos llamados subagudos, porque en ellos una remisión espontánea siempre es

posible, y lo que es más notable que la curación es el hecho de la rapidez con que fué obtenida. También ha observado un delirio crónico alucinatorio en el que se borraron las alucinaciones auditivas verbales, el automatismo mental y el delirio sistematizado de persecución. Estos fenómenos, que duraban desde 1952, desaparecieron, siendo criticados por la enferma y olvidados por ella, y después de un año, sin tratamiento ninguno durante los últimos meses, continúa normal. En este caso los resultados han consistido en una supresión de la exteriorización del delirio, y posiblemente no por un bloqueo químico de la actividad delirante, porque entonces el efecto no podía durar más de un cierto tiempo, sino que han desaparecido las reacciones del enfermo a su delirio, con suspensión de las manifestaciones del paciente, que perturbaba el orden familiar, social y público, debido a que el delirio se borró del todo, se disolvió hasta el "núcleo".

Nosotros estamos conformes con todas estas afirmaciones de SIGWALD y únicamente discrepamos en que en los delirios alucinatorios crónicos disminuya primero la carga afectiva y entonces el enfermo se desinteresa de su alucinación, pues lo observado por nosotros precisamente en estos casos es que lo primero que empieza a mejorar, disminuyendo de intensidad, son las seudopercepciones auditivas, y como consecuencia de ello el enfermo se seda o se tranquiliza; así, una enferma nuestra decía, "como ya me molestan menos, tengo menos miedo". Por el contrario, cuando se trata de enfermas que tienen ocurrencias o interpretaciones delirantes y que están en un estado angustioso, al actuar el medicamento, primero se sedan, se tranquilizan, disminuyendo su angustia, persistiendo absolutamente sus ocurrencias o interpretaciones delirantes, y sólo después de llevar bastante días tranquilas y sedadas critican íntegramente tales vivencias delirantes.

Resumiendo sus casos, SIGWALD dice que, indudablemente, calma la excitación psíquica. Tiene una acción notable sobre el componente ansioso que existe en todos estos delirios. Considera que lo más importante es la acción "suspensiva", y en ciertos casos curativa, sobre la reacción delirante de tipo agresivo o querulante, así como sobre el tema delirante mismo; el mecanismo interpretativo o alucinatorio parece desaparecido. Dice que han sido los primeros sorprendidos al ver borrarse y desaparecer fenómenos psicosensores muy activos, intensos, que tenían un tiempo de duración de meses o años y a los que ha observado durante tiempo antes de decidirse a publicar. Habitualmente la acción es puramente suspensiva y los fenómenos reaparecen cuando el tratamiento es suspendido, pero vuelven a desaparecer cuando se reanuda. En un caso el efecto ha sido de curación y los fenómenos han desaparecido de manera durable después de una cura prolongada de seis meses, manteniéndose la curación hasta ahora.

En los casos en que los fenómenos alucinatorios o de automatismo mental no han desaparecido, siempre ha observado su atenuación con pérdida de la sobrecarga afectiva y del componente hipertímico. Estas manifestaciones morbosas se hacen neutras y el sujeto asiste con singular indiferencia y a veces con euforia a los fenómenos que siente sin parecer afectado ni prestarles atención, desinteresado como está de ellos. Siete de sus enfermos eran estados crónicos, que se consideraban hasta ahora como incurables, o al menos muy poco mejorables, y todos volvieron a su actividad normal. La desapari-

ción de los fenómenos de manera durable en un caso deja entrever, dice, la posibilidad de un tratamiento curativo en un grupo de afecciones reputadas como incurables. Por otro lado, la administración del Largactil en forma continua (como hacemos en los tratamientos antiepilépticos) permite suspender las exteriorizaciones de los estados delirantes crónicos, así como sus reacciones desagradables y peligrosas. Esto evita el internamiento dejando la posibilidad de una vida familiar normal y aun llevar una vida profesional activa. También es de suponer que este tratamiento permita la salida de manicomios de un cierto número de delirantes crónicos, internados actualmente, que puedan ser sometidos a reconocimientos periódicos, como se hace con los epilépticos y los alcohólicos.

El trabajo de MASSENTI¹¹ es también notable por sus aportaciones. Reconoce sus fracasos al principio del tratamiento por dosis insuficientes y por la brevedad de los mismos. Al alargarlos obtiene resultados más positivos, y actualmente observa con estupor que los resultados obtenidos son superiores a los de la terapéutica insulínica. Por otro lado, ha constatado repetidas veces que al interrumpir la cura pensando que pudiera tratarse de remisiones espontáneas, el enfermo recaía. Cree que el Largactil ha evitado que sus enfermos pasen a la cronicidad, y que, si no se puede hablar de curación, se ha conseguido una readaptación a la vida social, con una situación que si no es equivalente a la curación, es muy similar. El resultado verdaderamente sustancial es que se opera un cambio en la actitud del enfermo respecto a la enfermedad, al médico y al tratamiento seguido que le hace casi semejante a cualquier enfermo somático. Los fenómenos que más le han impresionado son: la desaparición de las alucinaciones, el mayor control de las impulsiones afectivas y emotivas y la atenuación de la rigidez de las convicciones. La desaparición de las alucinaciones es la regla; va grado a grado, pasando por un estado parecido al de la alucinosis.

LAMBERT, TOULET y DIEDERICH¹² relatan casos parecidos a los reseñados por SIGWALD, pero consideran que la antigüedad y la gravedad de los enfermos que han tratado es un "handicap" grande para la eficacia del Largactil. Observan retrocesos en la sintomatología y dicen que el Largactil es el mejor proveedor de la sección de ergoterapia, pues algunos enfermos crónicos se han puesto a trabajar después de diez y diecisiete años de inactividad.

En octubre de 1955 se celebró un coloquio internacional sobre el Largactil y la reserpina. Se hizo resaltar, en lo que a la esquizofrenia se refiere, el interés de que con el Largactil se pueda prevenir el paso a la cronicidad y modificarla de tal manera, que la recuperación social pueda ser obtenida en unas cifras que oscilan, según los autores, entre el 35 y el 75 por 100, teniendo al enfermo en tratamiento continuado.

En diciembre de 1955 aparece otro trabajo del Hospital Vinatier firmado por LEVEQUE y PERRIN¹³, que corresponde a un año más de experiencia en ese Centro. Tratan durante el año 1954 doscientos ochenta y cuatro enfermos, que clasifican como procesos esquizofrénicos y treinta y tres que llaman psicosis alucinatorias crónicas, con los siguientes resultados: para el grupo que llaman esquizofrénico dan 21 por 100 de curaciones, 7 por 100 de mejorías notables (posibles altas) y 20 por 100 de mejorías que permiten una mayor actividad dentro del Hospital. La clorpromacina ha transformado com-

pletamente la evolución clásica de un gran número de esquizofrénicos; administrada al comienzo de la enfermedad, evita la ruptura brutal con el medio externo debida a la reclusión; la agitación se atenúa rápidamente, en seguida pueden recibir a sus familiares y ocuparse de sus cosas. En los casos favorables permite una curación relativamente rápida que evita la disolución debida a los largos años de internamiento. Cuando la psicosis llevaba mucho tiempo de evolución y presentaban síntomas demenciales que se creían destructivos, se ve poco a poco que el enfermo va tomando contacto; el mutismo y la esquizofasia desaparecen, y mientras tanto va viéndose un deseo de actividad. Progresivamente la sintomatología esquizofrénica se atenúa. A veces el enfermo llega a hacer la crítica de su estado. La ergoterapia permitirá luego la resocialización. En las psicosis alucinatorias crónicas, después de tratamientos prolongados, ve un 25 por 100 de buenos resultados; el enfermo tiene conciencia de su enfermedad y puede hacer la crítica de sus síntomas. Los tratamientos deben ser muy largos, pues a veces no empieza la mejoría hasta pasadas varias semanas. Psicosis que tienen muchos años de evolución pueden ser mejoradas por el Largactil; un 10 por 100 de enfermos curados llevaban más de cinco años de evolución. Hace notar la transformación que han sufrido las salas, que se han cambiado en verdaderos pabellones de cura.

En diciembre de 1955, BOREL, CALMAR y BAILLY¹⁴ hablan de su experiencia no con historias clínicas, sino ya como muy habitados al uso del Largactil y a sus efectos. Las dosis deben ser altas (entre 300 y 600 mgr.) y el tratamiento prolongado si se quieren obtener curaciones. No hay por qué comenzar con dosis pequeñas. Por regla general el curso de la mejoría es el siguiente: primero, el aspecto del enfermo cambia, su comportamiento mejora; después, las producciones delirantes se desvanecen y, al fin (esta etapa es la más larga), rectifica su error y tiene plena conciencia de su trastorno mental. En los enfermos hebefrénicos o en mutismo, la mejoría se nota porque empieza a exteriorizar sus sentimientos. Sin embargo, las diversas fases de la mejoría varían mucho, aun en enfermos del mismo tipo, sin que pueda explicarse por qué. La antigüedad de la afección como regla general influye mucho: si la evolución es menor de un año la curación llega en menos de tres o cuatro meses; si es menor de dos años, tarda cuatro o cinco meses. Pero hay variaciones muy grandes, pues casos de tres o cuatro años pueden ser muy resistentes y otros de diez años de evolución se transforman en unas semanas. La curación no debe marcar el fin del tratamiento y éste debe prolongarse el tiempo que sea necesario.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON RESERPINA.

La bibliografía sobre el alcaloide de la Rauwolfia serpentina también es muy numerosa, aunque quizá no tanto como la de la C. Los primeros autores que dieron impresión favorable fueron NOCE, que relata "dramáticas respuestas" en enfermos que no habían respondido favorablemente al electrochoque, y KLINE, que daba conclusiones muy esperanzadoras.

En mayo de 1955 aparecen dos trabajos que abarcan suficiente número de casos, con un buen tiempo de observación, con suficiente tiempo de duración del tratamiento y con indicaciones de dosis y vías, que vamos a resumir a continuación, por conside-

rarlos como prototipo de cómo se debe usar la reserpina en lo que a la esquizofrenia se refiere.

BARSA y KLINE¹¹ y¹², del Oranburg, de Nueva York, han publicado varios trabajos de los cuales el más completo resumimos a continuación: seleccionan 200 enfermos entre sus psicóticos más graves, considerados así por su larga duración, por su sintomatología, por su excitación y por haber sido ya tratados (190 de ellos con electrochoques y con comas insulínicas o con ambas cosas; 24 con leucotomía). Usan la siguiente dosificación: Durante diez días, 5 mgr. de reserpina intramuscular y 3 mgr. por vía oral cada mañana. Si en este tiempo se ve alguna mejoría en su enfermedad mental (no solamente que se siede), se sigue con la misma dosis oral y aplicando 2 mgr. por vía intramuscular cada cuatro días. Si la mejoría continúa, se sigue con la misma dosis oral y sólo ocasionalmente usa la intramuscular. Si después de los diez días de ponerle 5 miligramos intramusculares y 3 por vía oral los enfermos no mejoran, prolonga este tratamiento por seis días más. Si al final de éstos no se ha notado mejoría, se sigue dando la misma dosis oral, pero la intramuscular se sube a 10 mgr. un día y al siguiente 5, continuando así durante ocho días. Si el enfermo no acusa mejoría se continúa con la misma dosis oral, pero la intramuscular se sube a 10 mgr. diarios. Si no mejora, la dosis intramuscular se va disminuyendo, pero se continúa con la misma dosis oral. Consideran como óptima la dosis oral de 3 miligramos en la mayoría de los pacientes; sin embargo, si se observan síntomas de alguna intolerancia se baja a 2 mgr. Si al cabo de seis semanas con este tratamiento de 3 mgr. la mejoría no es ostensible, se debe abandonar el tratamiento. A veces durante el curso del tratamiento en un día o durante breves momentos el paciente parece "salirse de su psicosis"; esto puede considerarse como un indicio de que el paciente mejorará, aunque sea semanas más tarde.

Cuando un enfermo que lleva tomando reserpina dos o más meses llega a cierto nivel de mejoría, ésta se puede elevar por medio de un tratamiento por vía intramuscular. Un curso de reserpina debe durar por lo menos tres meses, según les ha enseñado su experiencia. Un tratamiento discontinuo es perjudicial y aumenta la posibilidad de recaídas. Todos sus pacientes fueron tratados de tres a nueve meses. Clasifica sus resultados en tres grados: marcada mejoría cuando el enfermo puede vivir fuera del hospital; moderada mejoría cuando, aunque no pueda ser dado de alta, mejora tanto como para ajustarse bien a la vida del hospital, y considera como ligera mejoría aquellos pacientes que tenían excitabilidad, agresividad y hostilidad y después del tratamiento se les puede manejar fácilmente. Anotan que el enfermo de más edad y el que tenía más tiempo recluido en el hospital tuvieron ambos una marcada mejoría.

Distinguen tres períodos durante el tratamiento por la reserpina: el sedativo, el turbulento y el integrativo. El período sedativo dura desde que se instituye hasta dos a diez días; el enfermo se tranquiliza, disminuye su agitación, a veces duerme. Durante el período turbulento que sigue al anterior la conducta del paciente se hace más alterada y los delirios y las alucinaciones se hacen más pronunciados. Se queja mucho, se inquieta y pierde el control de sus impulsos. En algunos momentos puede verse la referida "salida de su psicosis". La ansiedad, el temblor y la inquietud son síntomas acentuados.

Dura este período unas tres semanas. Durante el período turbulento, el enfermo debe tratarse por vía intramuscular sin dejarlo hasta que haya pasado aquél. Si se produce la mejoría, el paciente pasa al período integrativo, en el cual se hace más cooperador, más amistoso y más interesado por el mundo que le rodea. El sistema delirante y las alucinaciones gradualmente disminuyen hasta casi desaparecer. Este período dura seis meses y durante él puede hacerse terapia discontinua. El paciente que no mejora no pasa por estos estados, se estacionan en el período sedativo o no pasan del período turbulento, entonces el máximo efecto que puede conseguirse es la sedación.

Entre la sintomatología colateral señalan la fatiga, tendencia al sueño, dolores abdominales con tendencia diarreica y edemas de cara y pies; todo esto suele desaparecer solo o empleando medicamentos sintomáticos. En solo tres casos han visto ataques epilépticos, cuyo electroencefalograma manifestaba tratarse de enfermos epilépticos, si bien anteriormente no habían tenido manifestaciones. Son más frecuentes los ataques epilépticos en enfermos leucotomizados cuando el tratamiento va ya avanzado. Si el enfermo pierde el apetito (cosa extraña, ya que por lo general aumenta y el enfermo engorda) o les aparece un síndrome psicoorgánico, la dosis debe disminuirse. En 10 casos se presentó un típico cuadro parkinsoniano que, a su juicio, no justifica interrumpir el tratamiento, sobre todo si el enfermo va mejorando mentalmente. Durante el período de tratamiento murieron tres enfermos, uno por coma diabético, otro por suicidio y un tercero de muerte súbita, sin que pudiera hacerse necropsia. Al ocuparse de las recaídas anotan lo siguiente: de los 41 enfermos dados de alta, 22 no recaen después de haber sido observados durante cuatro meses; 21 recaen en un plazo de unas semanas, pero al instituirles de nuevo el tratamiento vuelven a recuperarse totalmente. Desde que emplea la reserpina el uso del electrochoque ha sido totalmente eliminado, cuando antes se empleaban 150 semanasales en una institución que tiene 750 pacientes.

En sus conclusiones dicen que la reserpina es de un definitivo valor en el tratamiento de los psicóticos crónicos. El 22 por 100 de un grupo de 200 de tales enfermos mejoraron tanto, que se les pudo dar de alta, 86 por 100 mostraron algún grado de mejoría y el 71 por 100 mejoraron más con la reserpina que con el electrochoque. En algunos pacientes el efecto terapéutico sólo se mantiene mientras se les da la droga, y en el 78 por 100 de los que se les suspendió, la mejoría se sigue manteniendo. En otra serie compuesta por 126 enfermos los resultados son: en el 20,6 por 100, marcada mejoría que permite el alta; en el 40,5 por 100, moderada mejoría; en el 23,8 por 100, ligera mejoría, y el 15,1 por 100 no mejoraron nada. Para saber si sólo es un sedativo harán falta cuatro años más de experiencia.

Dosis de 2 mgr. de reserpina por vía oral en enfermos esquizofrénicos crónicos no hacen ningún efecto, según han observado HOLLISTER y colaboradores¹³ y¹⁴. Han establecido la dosis útil en 5 miligramos intramusculares y 3-10 mgr. oral diarios durante cinco meses. Así obtienen el 54 por 100 de mejorías marcadas o moderadas con los enfermos más crónicos y más graves que tenían y que ya habían sido tratados reiteradamente con los métodos biológicos, y muchos de ellos estaban propues-

tos para leucotomía o ya les había sido practicada sin beneficio.

TASHER y CHERMAK²⁰ tenían divididos sus enfermos crónicos incurables en dos grupos: los shock-reversibles, que necesitaban 1 ó 2 electros semanales para mantenerse dentro de un cierto grado de contacto con la realidad y no provocar graves disturbios, y el segundo grupo constituido por los electroshock resistentes, en los cuales la electroterapia no se empleaba por ser completamente inútil. El primer grupo, formado por 90 enfermos, lo trata con reserpina y obtiene los siguientes resultados: el 77 por 100 son dados de alta, el 8 por 100 se mejoran y el 5 por 100 no obtiene más resultado que el que no haya que ponerles electros para mantenerlos en las condiciones señaladas antes. El segundo grupo se componía de 54 enfermos que llevaban cinco a treinta años hospitalizados y fueron tratados con electrochoques y comas insulínicos reiteradamente sin obtener ninguna mejoría. A los dos meses de tratamiento con reserpina, el 52 por 100 mejoran, de ellos 2 son dados de alta (uno de los cuales llevaba trece años hospitalizado); el 38 por 100 tienen una mejoría clínica definida, y el resto no mejora.

En un hospital con 4.500 enfermos, CAMPDEN-MAIN y WEGIELSKI²¹ seleccionan los enfermos que creaban más problemas por su conducta, los que llevaban un curso más uniformemente crónico y los más deteriorados; los tratan con reserpina, dando los siguientes resultados: ligeramente mejorados, 67 por 100 (con placebos, 35 por 100); mejorados, 29 por 100 (con placebos, 10 por 100), y muy mejorados, 9,5 por 100 (con placebos, 5 por 100).

La experiencia de tratamiento combinado de clorpromacina y reserpina tiene ya un gran reflejo en la literatura mundial y, en general, es favorable a ella, como vemos a continuación.

Usando dosis de 200-300 mgr. de clorpromacina y 2-5 mgr. de reserpina diarios, HOLLISTER y KENNETH²² consiguen un 65 por 100 de mejorías moderadas o marcadas equivalentes a una curación, puesto que permiten el alta, en esquizofrénicos crónicos. Los mismos resultados se obtienen usando clorpromacina sólo, pero creen que el grado de mejoría es cualitativamente mejor usando la asociación. De 12 leucotomizados, 4 mejoraron considerablemente usando el método combinado. Confirman los rapidísimos resultados en enfermos con delirios y alucinaciones, calificándolos de dramáticos tanto por su rapidez como por el grado de mejoría logrado. Los disgregados mejoran mucho más gradualmente.

La clorpromacina y la reserpina tienen efecto similar, según LEMERE²³, y su asociación es más eficaz que usados separados. Para no perder tiempo aconseja un tratamiento combinado desde el principio.

BLEULER y STOLL²⁴ creen que, indudablemente, su uso es menos peligroso que los métodos biológicos, aunque han sido descritos casos de muerte que se atribuyen a complicaciones independientes del tratamiento. Todavía no son capaces de decidir qué ventajas o desventajas tienen los nuevos tratamientos sobre los viejos, siendo su impresión, no definitiva, la siguiente: los tratamientos nuevos actúan tan rápidamente como los viejos en los casos agudos de esquizofrenia que tienen tendencia rápida a la curación, considerándose como tales la psicosis esquizofreniformes, la psicosis oneiroides y las de la motilidad y las reacciones esquizofreniformes. En los casos de esquizofrenia crónica grave pueden mejorar y socializar tan bien como los tratamientos an-

tiguos, pero con estas terapéuticas raramente se produce curación. Queda, por otro lado, un grupo de esquizofrenias agudas o subagudas, que son curables, pero cuya curación requiere mucho tiempo; en este tipo de enfermos la clorpromacina y la reserpina han producido rápidas mejorías temporales, pero en muchos casos ocurren recaídas. En estos enfermos les parece preferible usar la insulina, aunque la regla no siempre es válida, pues casos individuales la contradicen y por razones inexplicables en unos puede ir mejor un tratamiento que en otros.

Resumimos el trabajo de KINROSS WRIGHT²⁵, cuyo interés reside para nosotros en que se refiere a un servicio cuyo funcionamiento debe ser semejante al del Hospital Provincial de Madrid. Todos los enfermos esquizofrénicos que ingresan los somete a un tratamiento semejante asociado de reserpina y clorpromacina, llegando a dar en algún caso hasta 4.000 miligramos diarios de clorpromacina. Usa el siguiente ritmo: Primer día, 200-400 mg. de clorpromacina; cada día siguiente va aumentando 400 mg. de clorpromacina diarios hasta que muestran mejoría de los síntomas. Muy rápidamente observa los cambios notables ya conocidos, con lo cual termina el "período de iniciación". Mantiene las dosis a que se había llegado en el período anterior durante cinco-diez días (período terapéutico), durante el cual el enfermo mantiene comunicación con el médico y tiene una afectividad normal. Después comienza a bajar 400 mg. diarios hasta llegar a 200-400 mg., en que se le da el alta, persistiendo algunos en tratamiento ambulatorio durante semanas o meses. Con la reserpina probó varias pautas; comenzando con 3 miligramos diarios y subiendo 5 mg. cada día hasta llegar a 60 mg. diarios, generalmente no obtuvo mejorías. Más útil le parece la siguiente: comienzan con 5 mg. intramusculares y luego 1 mg. más al día hasta 10 mg. durante tres semanas, a cuyo fin suele aparecer la mejoría. Con la clorpromacina obtiene los siguientes resultados: 35 por 100, remisión (desaparición subjetiva y objetiva de los síntomas, vida normal); 37 por 100, mucha mejoría (vuelven a su casa y al trabajo, pero quedan síntomas residuales); 21 por 100, mejoría (mejoran en algún síntoma importante, pero la enfermedad permanece inmodificada), y 7 por 100, sin ningún efecto. Con reserpina obtiene: 7 por 100, remisión; 22 por 100, mucha mejoría; 40 por 100, mejoría, y 29 por 100, fracaso. Con reserpina y clorpromacina da: 21 por 100, remisión; 28 por 100, mucha mejoría; 28 por 100, mejoría, y 21 por 100, fracaso.

Hace notar que el 72 por 100 de los enfermos tratados entran dentro de los dos primeros epígrafes (remisión y mucha mejoría), volviendo a su domicilio en poco más de un mes; que alguno de los clasificados como mejoría simple podrán volver a su casa con o sin tratamiento; que con la reserpina no ha llegado a obtener las dosis óptimas, y que los casos tratados con reserpina y clorpromacina eran los de peor pronóstico. Considera que en muchos de sus casos se hubiera conseguido igual con electrochoques, pero la respuesta al tratamiento fué "dramática", en muchos casos (dosis medias, 2.000 mg.) la esquizofrenia responde al tratamiento por la clorpromacina mejor que con ningún otro de los tratamientos empleados, siendo el grado de mejoría muy alto y su cualidad excelente.

Y para terminar resumimos un trabajo de BROOKS²⁶ de junio de 1956, es decir, conocida ya toda la experiencia anteriormente expuesta, que nos interesa, sobre todo, porque una parte se refiere a

enfermos con menos de cinco años de evolución, muy semejante a los tratados por nosotros con resultado semejante (trabajo que está en prensa) y porque plantea el problema de la resocialización de los enfermos tan mejorados que podrían hacer vida normal si las circunstancias sociales y económicas no fueran adversas. Con dosis de 300 mg. de clorpromacina junto con 3 mg. de reserpina, pues considera que la asociación de ambos medicamentos es el método más eficaz, obtiene los siguientes resultados: en 176 enfermos con más de cinco años de internamiento en el Vermont State Hospital da 23 por 100 de altas (de ellos, 13 continúan en tratamiento ambulatorio y 29 sin él), de los cuales 10 fueron tratados anteriormente con insulino-terapia y los otros con series repetidas de electrochoques; otro 6 por 100 está tan mejorado, que espera mandarlos pronto a su domicilio; 34 por 100 están bastante mejorados, teniendo ocupaciones en el Hospital; 37 por 100 han mejorado en el sentido de que están tratables, tranquilos y se ocupan en labores de rutina, y sólo un 3 por 100 no ha conseguido mejoría ninguna.

En 50 enfermos que llevaban menos de cinco años de internamiento, el 80 por 100 ha sido dado de alta; 2 están muy mejorados, próximos al alta, y 2 murieron (considera este porcentaje de defunciones no mayor que el habitual anterior al nuevo tratamiento). Le sorprenden más los resultados cualitativos que los cuantitativos, como el poder conversar con esquizofrénicos crónicos, aislados durante años, aun antes de que desaparezcan las alucinaciones y los trastornos del curso del pensamiento; el que cuando empiezan a mejorar cuentan sus experiencias como cualquier enfermo somático sus síntomas, con una objetividad no vista hasta ahora, y el que enfermos hasta con diecisiete años de internamiento puedan ser dados de alta.

Observa que si se usan los medicamentos aislados la mejoría no comienza hasta las cuatro semanas o los cuatro meses, pero si se usan asociados, empieza a las dos-cuatro semanas. Se debe de insistir hasta seis meses en los casos más rebeldes, pues a veces la mejoría tarda en presentarse. Señala varios hechos notables: que casi no se usan medios de contención, que la asistencia a los departamentos de recreo, de ocupación y de industria ha aumentado mucho; que la "atmósfera" en las dependencias de deteriorados y agitados ha cambiado, y que la destrucción de ropas y enseres ha disminuído mucho. Esta menor destrucción de ropas y enseres nos recuerda que son varios los autores norteamericanos que se ocupan del ahorro en dólares anuales que supone en los grandes establecimientos manicomiales el uso de los nuevos tratamientos, teniendo en cuenta que los crónicos muchos se van de alta, que los agudos están menos días y en muchos casos no pasan a crónicos y que los que quedan, como están más dóciles, destruyen menos; sin embargo, piden a la administración que no se disminuyan las dotaciones para que los que quedan puedan ser mejor atendidos.

Considera BROOKS que el mayor problema que actualmente tiene planteado es el situar en la vida activa para una rehabilitación social completa a los enfermos que ya están bien o casi bien y que, como han perdido todo contacto con la sociedad, necesitan un período de tiempo para adaptarse y encontrar colocación, cosa que es imposible cuando no tienen familia, porque al cabo de tanto tiempo a algunos se les han muerto, o se encuentran divorciados, o por

circunstancias sociales o económicas no quieren hacerse cargo de ellos durante este período. Para nosotros este punto también es de difícil solución en los enfermos del Hospital, que pertenecen, naturalmente, en su mayoría, a clases muy pobres.

* * *

Una vez hecho este resumen bibliográfico, en el que creemos haber dado una idea de la enorme importancia que estos medicamentos van tomando en el tratamiento de la esquizofrenia, teniendo en cuenta que nos hemos referido exclusivamente a dicha psicosis y que su empleo en otras alteraciones mentales es también interesantísimo, vamos a exponer en líneas generales las pautas terapéuticas y los hechos más notables que hemos observado con la experiencia de uno de nosotros (COULLAUT), por lo que hace a la clorpromacina, de más de un año, y que en total usando ambos medicamentos, desde hace seis meses, como base de la terapéutica con un uso limitadísimo del electrochoque, abarca a varios centenares de enfermos mentales y, entre ellos, a casi un centenar de esquizofrenias.

Usamos, según los casos, clorpromacina o reserpina, o alcaloides totales solos o asociados; casi nunca con unas pautas fijas, pues la realidad de la clínica así lo exige. No obstante, como reglas generales en cuanto a dosis, cursos evolutivos y resultados obtenidos, difíciles de resumir dada la pluralidad de posibilidades terapéuticas y la variedad de los casos clínicos, podemos generalizar los siguientes datos:

Esquizofrenias agudas. — En estos enfermos se debe buscar por medio del tratamiento, para conseguir los óptimos resultados, que pasen por unos períodos sucesivos, ya anteriormente descritos¹, de sedación, de sueño, de fluctuación y de crítica de la sintomatología de una duración y de una intensidad variable según los casos. En los enfermos agitados para conseguir el período de sedación es necesario el uso de la clorpromacina intramuscular (de 200 a 600 mgr.), que en unas horas logra la sedación, y el que se mantengan en cama sin medios de sujeción. Entonces, al disminuir la confusión o la incoherencia, se puede percibir más claramente la sintomatología y es conveniente que el enfermo acepte la vía oral, sea para la clorpromacina, para la reserpina, para los A. T. o para la mezcla de ellos, con lo cual se puede subir la dosis en la cantidad necesaria en cada caso para llegar al período de sueño (para la clorpromacina unos 300-600 mgr., para la reserpina 3-8 mgr., para los A. T. 10-30 mgr.). Si desde el principio acepta la vía oral no hay inconveniente en comenzar por ella a dosis altas para lograr el período de sueño. Durante varios días duermen con el sueño típico de la clorpromacina, y cuando se despiertan cuentan sus síntomas con más claridad que al principio. Las vivencias delirantes quedan nítidamente puestas de manifiesto, aunque todavía con una convicción absoluta de su realidad; las pseudo-percepciones auditivas en seguida se empiezan a atenuar. El efecto es rápido sobre ellas y sobre las de influencia física exterior, así como sobre la incoherencia del lenguaje, la confusión y las ideas delirantes polimorfos y las indefinidas de persecución. Rápidamente llegan al período de crítica.

Durante el período de sueño se mantienen las mismas dosis, y si duermen mucho se puede disminuir la clorpromacina, sustituyéndola o aumentando la dosis diaria de reserpina. En los casos de evolución rápida, día a día se va viendo la mejoría, pues ya

desde muy poco después de iniciado el tratamiento están desinteresadas de su sintomatología, siendo lo corriente expresiones como "esos pensamientos no me molestan tanto", "oigo menos", "parece que me dejan en paz" o "eso ya no me preocupa". En este período ya empiezan a interesarse por lo que les rodea, a exponer sus deseos al médico, y con mucha frecuencia rechazan el hablar de su sintomatología.

Después generalmente hay un período que hemos llamado de *fluctuación*, que precede al de crítica total, caracterizado porque unos ratos admiten que su sintomatología es debida a enfermedad para a los pocos momentos afirmarse en ella considerando que es real tal o cual percepción u ocurrencia delirante. También ocurre a veces en este período de fluctuación que mientras siguen afirmando que una parte de su sintomatología es cierta, otra parte es totalmente criticada y considerada como debida a enfermedad mental. La profundidad de la convicción de estas vivencias es variable según los enfermos en este período, pues si bien algunos se aferran a la certeza absoluta, otros admiten, aunque de momento no lo crean, que si unos síntomas eran debidos a enfermedad, los otros tengan el mismo origen.

Si se mantienen las dosis necesarias o se suben, el período de fluctuación sólo dura unos días, pero si se disminuyen toda la sintomatología surge de nuevo tal como era antes, con la misma convicción y con idéntica violencia.

Cuando se usa la reserpina el período de fluctuación es en muchos casos tan claro y definido como con la clorpromacina. Con ambos medicamentos, pero quizá más frecuentemente con la reserpina, hemos observado un hecho relativamente frecuente, sobre todo en enfermos que habían tenido un manifiesto estado de ánimo delirante: ocurre entonces que, al final del período de fluctuación, cuando ya toda la sintomatología acaba de ser sometida a crítica, que unas veces, sin duda porque la dosis está en el límite de la necesaria y otras al disminuirla a modo de tanteo para mantenerse en la mínima eficaz, aparece una nueva sintomatología de un modo esporádico y fugaz. Si no había un delirio sistematizado estas nuevas percepciones u ocurrencias delirantes que aparecen son tan extrañas y anómalas como es habitual en la esquizofrenia. Si el sistema delirante está más sistematizado, entonces estas nuevas vivencias delirantes están en íntima relación por su contenido con tal sistema y lo alimentan por unas horas.

Este período de desaparición de la sintomatología tan rápido y gradual, bajo la acción de estas drogas es muy rico en experiencias, a diferencia de lo que ocurre con los métodos biológicos, y el enfermo es capaz de exponer sus vivencias sin angustia, por lo que, sin duda, en un futuro próximo contribuirá a un mejor conocimiento de la psicopatología de la esquizofrenia.

Después del período de fluctuación se llega al *período de crítica* de la sintomatología, en el cual lo más corriente es que consideren que todos los síntomas eran debidos a enfermedad y que tanto las percepciones delirantes como las ocurrencias o las interpretaciones delirantes eran totalmente erróneas y atribuibles al trastorno mental. Sin embargo, en algunos casos, los menos, queda la convicción absoluta de haber tenido tal o cual percepción, pero ya no le dan la significación anómala que le daban, ya no tiene tal o cual significado o interpretación y queda grabada en la memoria como un hecho cierto, pero por el cual no se interesan y todo lo más

que hacen es buscar una explicación vulgar, para salir del paso, sin poner en ello ningún interés. Hay enfermos que además de recordar perfectamente sus vivencias anómalas y continuar dándoles una interpretación delirante, han llegado a un grado tal de desinterés por aquéllas, que han podido restituirse a la vida social porque, como decía una enferma, "solamente cuando me hablan directamente y mucho de ello es cuando recuerdo, pero a mí ni me preocupa ni me importa, aunque, naturalmente, todo eso fué cierto". Sin tener una crítica de su delirio, algunos casos llegan a este período que hemos llamado de *desinterés* que les permite desempeñar sus actividades normalmente.

Mientras unas enfermas recuerdan todas las vivencias del período psicótico, otras no recuerdan en absoluto ninguna: el primer caso es mucho más frecuente que el segundo, pues este último sólo ocurre, aproximadamente, en el 10 por 100 de los enfermos. No hemos encontrado ninguna explicación para justificar esta diferencia en el recuerdo, pues ni la duración de la enfermedad, ni su agudeza, ni el estado de la conciencia han guardado relación con el comportamiento del recuerdo.

Un hecho muy general es que los enfermos, aun antes de finalizar este período de crítica, ya muestran una afectividad muy bien modulada, hay una empatía hasta en los enfermos que al principio se mostraban agresivos y hostiles; se puede conversar acerca de su sintomatología como se conversa con cualquier enfermo somático, y admiten y siguen las bromas que se les puedan gastar acerca de ella.

El tratamiento debe continuarse, con la dosis necesaria para mantenerle sin síntomas, durante un tiempo variable en cada caso. Estas dosis deben ser establecidas mientras el enfermo está bajo nuestra vigilancia directa; tanto si hemos llegado a la dosis adecuada por elevaciones progresivas, como si fué fijada al disminuir las dosis usadas al principio, se deben iniciar pequeñas disminuciones con observación del enfermo y fijarnos en leves indicios, por ejemplo, una ligera inafectividad o una menor expresividad facial, como indicadores de que estamos tocando la dosis mínima necesaria. Esto no es difícil de juzgar porque el enfermo es perfectamente conocido en todos sus matices por el gran contacto que se ha establecido a lo largo del tratamiento para el mejor conocimiento de su sintomatología.

Según nuestro criterio, que cada vez vamos confirmando más por los resultados en la práctica, en cuanto la sintomatología ha remitido y el enfermo hace una buena crítica de sus síntomas debe ser reintegrado a su domicilio bajo tratamiento adecuado, porque una vez sin síntomas es muy difícil retenerlo y porque mientras menos tiempo dure la ruptura con su mundo habitual es indudable que menos huellas dejará el proceso.

Resultados en las formas agudas.—Los resultados obtenidos en las formas agudas de la esquizofrenia no pueden ser estudiados en grupo sino que debe hacerse clasificándolos en distintos tipos clínicos.

En los *síndromes oneroideos* con un tiempo de evolución de unos días o algunos meses, que son la primera manifestación de la psicosis y que se presentan con mayor o menor agitación o angustia y cuyo cuadro muy agudo es una mezcla de alucinaciones auditivas o cenestésicas u otras de influencia exterior, de vagas ideas de persecución, de sensaciones de cambio o extrañeza del ambiente que nunca llegan a formar un sistema coherente de persecución o un sistema delirante bien constituido se logra

siempre la remisión de la enfermedad. Los resultados son rápidos y brillantes, tanto por la suavidad con que el tratamiento se realiza como por la brevedad del plazo y la cualidad de las remisiones logradas. En todas las enfermas de esta clase la sintomatología desaparece totalmente y una gran mayoría hace una crítica completa de ella sin que les quede ninguna duda al respecto, y sólo una pequeña parte queda con la convicción de que sus síntomas fueron ciertos, pero desinteresadas de ellos. La clorpromacina se muestra en este tipo de enfermas como excepcionalmente activa y debe ser considerada como el tratamiento de elección desplazando totalmente al electrochoque.

En los *brotos delirantes agudos*, que son la primera manifestación psicótica y que tienen una sintomatología más definida que las anteriores con conservación del resto de la personalidad, incluimos aquellos casos que tienen poco tiempo de evolución, caracterizados principalmente por delirio de referencia, delirio de interpretación con estado de ánimo delirante o ideas delirantes primarias. Son enfermas en general tranquilas y en las que estos medicamentos dan también muy buen resultado, pues permiten conseguir una remisión en todos los casos. En este tipo para obtener éxito es necesario corrientemente asociar la clorpromacina y la reserpina y que el tratamiento se prolongue algo más que en el tipo anterior, siendo necesarias, aproximadamente, seis semanas, si bien hay que tener en cuenta que por reunirse en él un tanto arbitrariamente distintos tipos clínicos y hacerse por ello el tratamiento de una manera compleja y evolucionar de modo variable, es difícil sacar una impresión realmente fundada de cuáles puedan ser las indicaciones en cada uno de ellos. No obstante, todo lo cual, los resultados son excelentes, tanto por lo que se refiere al número como a la cualidad de las remisiones, pues todas las enfermas se reintegraron a su vida habitual haciendo la mayoría una crítica total de la sintomatología sufrida. Es indudable que muchas de ellas hubieran seguido un curso deletéreo si no fuera porque estos fármacos no sólo hacen remitir la sintomatología aguda, sino que impiden el paso a la cronicidad en mucho mayor número de casos de lo que hasta ahora habíamos conseguido con los tratamientos llamados biológicos.

Otro grupo lo constituyen los *brotos agudos en formas de curso crónico*, es decir, aquéllas que, dentro de un curso crónico, sufren agudizaciones que requieren su ingreso. Este grupo es en realidad complejo, pues reúne dos tipos distintos de enfermas, uno de ellos es el de las esquizofrenias llamadas fásicas, que ya era sabido cedían bien por unos electrochoques, pero el otro está constituido por esas enfermas que no ceden o lo hacen mal por el electrochoque, pues aunque éste sea eficaz durante el período agudo, queda el proceso en evolución con una sintomatología atenuada, a diferencia de lo que ocurre en las fásicas, que quedan totalmente libres de síntomas en los períodos interfásicos. Todas las enfermas pertenecientes a esta segunda clase que hemos tratado nosotros habían sufrido uno o varios brotes que, a pesar de ser tratados con electrochoques, comas insulínicos o con ambos métodos, quedaron con una sintomatología más o menos activa, pero de continuidad indudable, que daba cronicidad al proceso.

Como en los dos grupos anteriores de formas agudas, también en estas formas crónicas agudizadas todas las enfermas que hemos tratado fueron

dadas de alta para reincorporarse a su vida ordinaria. Sólo un pequeño número mostraba al ser dado de alta un resto de su sintomatología, pero estaban tan desinteresadas por ella, que no les impidió hacer su vida normal. Los resultados conseguidos en este tipo de enfermas, además de ser notables por la rapidez y la gradual atenuación de los síntomas, llama menos la atención que el hecho observado de haberse conseguido no sólo curar el período agudo por el que fueron ingresadas, sino que se logró también que desapareciera la sintomatología más o menos mitigada que había quedado entre sus brotes, hasta el punto de que después de estar varios meses en sus casas los familiares seguían diciendo que estaban "como nunca", "hacía años que no estaba como ahora", "nunca había quedado tan normal". Que desaparezca la sintomatología aguda se sabía desde el electrochoque y también lo habíamos visto con clorpromacina en muchos brotes agudos, pero que desaparezca una sintomatología crónica consecutiva a una sintomatología aguda que era irreductible a los electros y a los comas insulínicos es un enorme avance de la terapéutica psiquiátrica. Que ello ocurra en las formas fásicas no es nada extraordinario, pero que se observe esto en enfermas que tenían un pronóstico malísimo por el curso evolutivo que hasta ahora habían llevado y por el fracaso de los tratamientos a que habían sido sometidas, que sólo lograron algún grado de mayoría, en ninguna manera comparable a la recuperación total actualmente conseguida, es un hecho muy notable, pues ahora todas estas enfermas vuelven a sus domicilios totalmente recuperadas y sometidas a un tratamiento de sostén.

Por lo que se refiere a los *primeros brotes agudos catatónicos* los nuevos medicamentos no muestran la notable eficacia que hemos expuesto al ocuparnos de las otras formas agudas. Aproximadamente en la mitad de estos primeros brotes catatónicos en mujeres jóvenes con fuerte agitación motriz la clorpromacina sola o asociada a la reserpina en las dosis adecuadas es suficiente para, en un breve plazo, conseguir la remisión, pero en la otra mitad de estas enfermas indudablemente se consigue el período de sedación, algunas veces con la ayuda de la reserpina intramuscular, y también el período de sueño, pero por mucho que se prolonguen estos períodos sólo se consigue una mitigación de los síntomas, pero no una remisión. Ocurre esto cuando se trata de casos próximos a la catatonía mortal de STAUDER o en los casos de estupor catatónico agudo y en los que tienen marcados rasgos hebefrénicos.

Nuestra experiencia en estos casos de catatonía aguda es que debe comenzarse el tratamiento con clorpromacina ayudado o no con reserpina intramuscular para conseguir la sedación y un período de sueño que, aproximadamente, en el 50 por 100 de los casos consigue una remisión en un promedio de tres a cuatro semanas; pero si durante este período de sueño no se observa la mejoría, debe de asociarse, previa una prudente disminución de las dosis de clorpromacina y reserpina, el uso de los electrochoques. Con este método hemos conseguido la remisión aun en los casos más graves de catatonías agudas.

Esquizofrenias de curso crónico.—En las enfermas de curso crónico, por lo general tranquilas, y que aceptaban tomar los comprimidos, el medicamento fué administrado por la vía oral desde el principio del tratamiento. La dosis inicial corrientemente era baja y gradualmente se iba subiendo, según el es-

tado del enfermo y la mayor o menor rapidez con que se hubieran llegado a obtener los diferentes períodos. La asociación de clorpromacina y reserpina ha sido usada preferentemente, y en este caso se han administrado como dosis medias 300-400 miligramos diarios de clorpromacina y 5 mgr. de reserpina ó 10-20 mgr. de A. T., en los casos en que estos últimos han sido usados. Las dosis deben irse aumentando progresivamente hasta conseguir un buen período de sueño, el cual es muy importante para el buen curso del tratamiento; es necesario que el sueño sea el típico de la clorpromacina, pero no tan profundo que impida asearse y hacer sus funciones fisiológicas, porque además un sueño muy profundo favorece la aparición de complicaciones pulmonares y cardiovasculares, sobre todo en mujeres de cierta edad con tendencia a la obesidad y no muy buen estado circulatorio.

Hemos incluido en este grupo las esquizofrenias con una evolución continuada. De forma especial hay que considerar los *delirios alucinatorios* que tenían un sistema delirante muy sistematizado con duración de varios años, algunos de los cuales habían sido tratados con electrochoques y con comas insulínicos sin haberse obtenido resultado positivo. Tratados ahora con clorpromacina, reserpina o A. T., se observa la desaparición en unos días de las seudopercepciones y en seguida la crítica de su sintomatología. Llama poderosamente la atención que unos síntomas que tenían muchos meses o años de evolución durante los cuales habían vivido plenamente convencidos de su realidad y formado un delirio bien sistematizado, no sólo desaparecieran en un breve período de días, sino que también hicieran una crítica total atribuyendo su sistema delirante a enfermedad. Constituyen estos resultados una confirmación de la eficacia tan notoria, ya conocida desde SIGWALD, en los delirios alucinatorios crónicos de estas modernas drogas, y son un exponente de que otro gran grupo clínico de esquizofrenias pueden ser en un gran porcentaje recuperadas totalmente con reintegración a su vida normal. Sólo en una pequeña parte hay fracaso total del tratamiento y en otro pequeño número se logra una atenuación de los síntomas que no impide el alta con tratamiento ambulatorio.

En un grupo aparte hemos de considerar los resultados que se obtienen en las *esquizofrenias con un curso evolutivo continuado*, progresivo o estacionario, que cuando fueron sometidas a tratamiento por nosotros con estos medicamentos, ya habían sido tratadas todas una o varias veces con electrochoques o con comas insulínicos sin notables resultados. El grupo en cuanto a patocronia de la afección es unitario, pero no así en lo que se refiere a la sintomatología, que es muy variada (trastornos formales del curso del pensamiento, automatismo mental, disgregación, trastornos de la conducta, etc., etc.) y sólo han sido agrupadas con fines expositivos. Muchas de las enfermas que incluimos en este grupo podían ser consideradas hasta ahora como incurables, no sólo por su sintomatología actual, sino también por el curso seguido, por el fracaso de los tratamientos anteriormente hechos y por los largos años que llevaban con su proceso.

Los tratamientos, que generalmente fueron con asociaciones medicamentosas y que no duraron de promedio más de sesenta días, dieron unos resultados muy halagüeños. En un tanto por ciento elevado (quizá llegue al 50 por 100), hemos conseguido reintegrar a las enfermas a su vida habitual, con

remisión total la mayoría y una pequeña parte con alta clasificable como mejoría que permite la vida familiar. Estos resultados demuestran la valía muy superior de estos medicamentos sobre los que usábamos, pues en todas las enfermas a las que ahora nos estamos refiriendo habían fracasado, aumentando las posibilidades terapéuticas en grado tan notable, que permitirá recuperar muchos de los enfermos tenidos por incurables.

En las *catatonias crónicas* los resultados son singularmente llamativos. Todas estas enfermas habían sido tratadas anteriormente con reiteradas series de electrochoques y con comas insulínicos con mejorías muy ligeras, pasajeras o efímeras. Con los nuevos tratamientos se inicia una mejoría a las pocas semanas que lleva rápidamente a una remisión total. Habitualmente pasan días y días sin que, a diferencia de lo que ocurre con los enfermos agudos agitados, se note ninguna mejoría; al cabo de ellos empiezan a contestar a algunas de las preguntas y a tener una actividad ordenada, y después, en pocos días, se pone de manifiesto una buena afectividad y un marcado interés por el mundo que les rodea. Esta desaparición del cuadro catatónico sorprendió a los autores que primero la observaron, y nosotros reconocemos que, por nuestra parte, ha contribuido a ello el que tal hecho ocurriera en enfermas en las que los tratamientos de electrochoques y los comas insulínicos aplicados por nosotros habían fracasado después de largos meses de tratamiento, mientras que ahora con tres-cuatro semanas de clorpromacina o clorpromacina-reserpina conseguimos la remisión total.

Una conclusión muy importante parece deducirse de lo expuesto hasta ahora en relación con las esquizofrenias catatónicas: es muy posible que en el futuro pueda impedirse el paso a la cronicidad de todas las formas catatónicas, ya que, como hemos visto al ocuparnos de las formas agudas, aun en los casos más graves, la asociación de la clorpromacina con los electrochoques logra la remisión y, por otro lado, en las crónicas resistentes a los métodos biológicos, la asociación clorpromacina-reserpina se muestra muy eficaz y en los pocos casos en que esta asociación no logró la remisión hemos obtenido muy buen resultado empleando los electrochoques, que anteriormente se habían mostrado ineficaces, asociados con la clorpromacina y pequeñas dosis de reserpina.

Un problema no clínico, sino social, de difícil solución, es el del porvenir de los enfermos cuya sintomatología después de varios años de manifestarse queda suspendida por la medicación y que o no tienen familia con quien convivir o que si la tienen no quieren aceptar al enfermo en su seno por la desconfianza natural después de tan largo período psicótico; se agrava este problema en familias en mala situación económica por la necesidad de suministrarles la medicación durante un período que será a veces bastante prolongado.

* * *

La eficacia de estas drogas será seguramente debatida durante algún tiempo, porque todo es complejo en psiquiatría, y a la elección de dosis, duración de los tratamientos y efecto paradójico que en algún momento tienen, hay que añadir la enorme pluralidad sintomática y evolutiva de lo que hasta ahora conocemos con el nombre de esquizofrenia;

pero lo que es evidente, sin dejarse apasionar por los resultados conseguidos y por los que obtienen otros autores, es que unos nuevos y muy eficaces elementos, mucho menos agresivos que los que hasta ahora teníamos, vienen a enriquecer la terapéutica psiquiátrica.

Hemos logrado una transformación profunda de todo el Servicio de mujeres del Hospital Provincial, que ha perdido su aspecto anterior: la sala de agitados ha quedado convertida en una dependencia más, pues rara vez hay enfermas agitadas, ya que las que ingresan o las que sufren episodios de agitación son sedadas en pocas horas, y es semejante a los demás departamentos, que más parecen salas de medicina interna que de enfermas mentales, pues la mayoría permanecen tranquilas en la cama con sus constantes somáticas y dosis de medicación registradas diariamente. Como la afectividad es recuperada rápidamente pronto se hacen sintónicas y afebles, contando su sintomatología con tranquilidad, por lo que no hay enfermas inquietas, alborotadoras, hostiles o agresivas. El uso del electrochoque ha quedado limitado a poquísimos casos, y en cuanto a los comas insulínicos, no han sido echados de menos, si bien hemos de anotar que ya anteriormente al uso de las nuevas terapéuticas era poco empleado por las características del Servicio. Por último, ha sido necesario abrir un consultorio especial para seguir el curso evolutivo y aconsejar modalidades de tratamiento a las enfermas que fueran dadas de alta.

Como resumen de la eficacia de estos medicamentos hay que anotar los siguientes hechos: los *síndromes oníroides* y los *brotos delirantes agudos* remiten rápida y totalmente por los nuevos tratamientos. En los *brotos agudos* que aparecen en *formas de curso crónico* mitigado se consigue no sólo la remisión de la fase o brote agudo, sino también la de la sintomatología que quedaba entre los períodos agudos. En los primeros *brotos catatónicos agudos*, con la asociación de clorpromacina y reserpina se logra la remisión en la mitad de los casos y en la otra mitad un tratamiento combinado de clorpromacina y electrochoques es muy eficaz, aun en los casos más graves. En las esquizofrenias de curso crónico del tipo de los delirios *alucinatorios crónicos* sistematizados con muchos meses o años de evolución, el tratamiento con asociación de clorpromacina y reserpina se muestra eficaz rápidamente en la gran mayoría de los casos, en algunos de los cuales anteriormente habían fracasado los electrochoques o los comas insulínicos; se logra con estos nuevos fármacos la desaparición de la sintomatología, y por medio de un tratamiento ambulatorio continuado el enfermo puede reintegrarse a su vida habitual sin ningún síntoma o con ellos tan atenuados, en algún caso, que prácticamente no le molestan. En las esquizofrenias de curso *evolutivo continuado* en las que habían fracasado los electrochoques y los comas insulínicos se consigue a veces la remisión y otras obtener una mejoría cuyo grado permite el alta. En las *catatonías crónicas*, en las que no se había logrado la remisión por los electrochoques o los comas insulínicos, la asociación de clorpromacina con reserpina, da resultados excelentes, y en los pocos casos en que esta asociación fracasó, el uso combinado de clorpromacina con electrochoques, que por sí solos anteriormente habían fracasado, consigue la remisión.

Muchos de los casos de esquizofrenia aguda difícilmente pasarán a la cronicidad, y gran número de los casos de curso crónico podrán ser recupera-

dos, lo cual permite mirar con un mayor optimismo el pronóstico de dicha psicosis, ya que la eficacia de los medios terapéuticos nuevos, por sí solos o asociados a los usados hasta ahora, aumentan mucho nuestras posibilidades terapéuticas.

* * *

Agradecemos a los laboratorios Medea y Lefa el habernos facilitado las muestras de sus productos Medeserpina, Medewolfia y Reserpina Lefa que hemos empleado en el tratamiento de nuestras enfermas.

BIBLIOGRAFÍA

1. COULLAUT MENDIGUTIA y COLINA LEONÉS.—Actas Luso-Españolas de Neurol. y Psiqu., 15, 2, 1956.
2. WILKINS.—Mississippi Doctor, 31, 359, 1953.
3. LOEFFLER, ESSELIER, PROTT und WEGMANN. — Schweiz. Med. Wschr., 83, 1012, 1953.
4. NOCE, WILLIAMS and RAPAPORT.—Jour. Am. Med. Ass., 156, 821, 1954.
5. HOFFMANN and KONCHUGUL.—Ann. New York Ac. Sci., 61, 144, 1955.
6. STEPHEN, BOURGEOIS-GAVARDIN and MARTIN.—Ann. New York Ac. Sci., 61, 1955.
7. CATHALA et PICCALO.—Compt. rend. Soc. de Biol., 368, 1952.
8. BRENER, F.—Medicina, 1, 586, 1951.
9. MAGOUN.—Physiol. Rev., 30, 455, 1950.
10. MAGOUN.—Arch. Neurol. Psychiatr., 67, 145, 1952.
11. MORUZZI.—Medicina, 2, 577, 1952.
12. PORTER.—Amer. Jour. Physiol., 169, 629, 1952.
13. CASTAIGNE.—Communication à la Société de Med. Chir. et Pharmac. Toulouse, 1 juillet 1952.
14. DELL.—J. Physiologie, 44, 471, 1952.
15. HIEBEL, BONVALLET et DELL.—La Sem. des Hôp. de Paris, 37, 6, 1954.
16. BONVALLET, DELL et HIEBEL.—C. R. Soc. Biol., 147, 1162, 1953.
17. TERZIAN.—Rassegna Neurol. Veget., 4-5, 211, 1952.
18. MULLER, SCHLITER und BEIN.—Experimenta, 8, 388, 1952.
19. BEIN.—Experimenta, 9, 107, 1953.
20. BEIN.—Ann. New York Ac. Sci., 61, 4, 1955.
21. HIMWICH y RINALDI.—Ann. New York ac. Sci., 61, 17, 1955.
22. SCHNEIDER, PLUMMER and GAUNT.—Ann. New York Ac. Sci., 17, abril 1956.
23. MOYER.—Internal record of med. and general practice clinics, 168, 5, 1955.
24. REA, SHEA and FAZEKAS.—Jour. Am. Med. Ass., 156, 1249, 1954.
25. MALINEAU et LOISEAU.—Jour. Med. Bourd. Sud-Ouest., 131, 211, 1956.
26. COURVOISIER, FOURNEL, LUCROT, KOLSKY et KOESCHET.—Arch. Inter. de Pharmacod. Therp., 92, 305, 1953.
27. HERMAN, DENBER and ETTA G. BIRD.—Am. J., 112, 6, 1955.
28. KELSEY, MOYER, BROWN and BENNET.—Gastroenterology (en prensa), cit. 15.
29. MOYER, KENT, KNIGHT, MORRIS, HUGGINS and HANDEY.—Jour. Am. Med. Ass., 227, 283, 1954.
30. FREYMA.—Canad. Med. Ass. J., 73, 989, 1955.
31. FLUEGEL.—Cit. en el anterior.
32. HOFF.—Cit. como el anterior.
33. LOMAS y otros.—Lancet, 1, 1135, 1955.
34. BEAUJARD HAMONEAU.—Soc. de Neuro-Psychiatrie de la Région Lyonnaise. Seance, 30 janvier 1955.
35. DUPONT et MANDOUX-JOUBERT.—Ann. Med. Pschy., 4, 634, 1955.
36. DELAY and DENIKER.—Gen. Pract. Clin., 168, 318, 1955.
37. BROUSSELE.—Int. Record. of Med. and Gen. Pract. Clin., 169, 327, 1955.
38. STAELIN.—Schweiz. Med. Wschr., 83, 581, 1953.
39. RIGAL et MALLET.—Jour. Med. de Bordeaux et Sud-Ouest, 10, 1191, 1954.
40. SIGWALD et MENNE.—Sem. des Hôp. 50-51, 10-14, 1954.
41. MASENTI.—Riv. experim. di freniat., 79, 13, 1955.
42. LAMBERT, TOULET et DIEDERICH.—La vie med., 799, 1955.
43. LEVEQUE et PERRIN.—Sem. des Hôp., 31, 3, 1955.
44. BOREL, CALMAR et BAILLY.—Ann. Med. Psychol., 1, 1, 1956.
45. BARSA and KLINE.—Am. Jour. Psychiat., 112, 9, 1956.
46. KLINE and STANLEY.—Ann. New York Acad. Sci., 61, 85, 1955.
47. HOLLISTER, KRIEGER and ROBERT.—Am. New York Ac. Sci., 61, 92, 1955.
48. HOLLISTER, KENNETH, BROWNFIELD and JOHNSON.—California Med., 83, 3, 1955.
49. TASHER and CHERMAK.—Ann. New York Ac. Sci., 108, 61, 1955.
50. CAPDEM-MAIN and WEGIESKI.—Ann. New York Ac. Sci., 61, 117, 1955.
51. LEMERE.—Arch. Neur. and Psych., 74, 1, 1955.
52. BLEULER and STOLI.—Ann. New York Ac. Sci., 61, 167, 1955.
53. KINROSS-WRIGHT.—Ann. New York Ac. Sci., 61, 174, 1955.
54. BROOKS.—New England J. Med., 14, 1119, 1956.