

TERAPEUTICA FARMACOLOGICA DE LA PSICOSIS

(12 AÑOS DE INVESTIGACION DE DROGAS ANTIPSICOTICAS)\*

DR. AGUSTÍN CASO

LOS ANTIPSICÓTICOS son medicamentos que impiden los síntomas específicos de las psicosis como alucinaciones, ideas delirantes, disgregación, negativismo, etcétera.

Hasta 1952 no había medicamentos que fueran específicos contra estos síntomas. El empleo de estas drogas ha cambiado dramáticamente el manejo del enfermo psicótico y movilizó buen número de enfermos crónicos que previamente estaban internados. Si a alguna persona se le hubiera ocurrido predecir en 1955, que los 93,000 enfermos mentales hospitalizados en el Estado de Nueva York se reducirían en 1957 entre 72,000 y 83,000, lo dicho hubiera sido tomado como optimismo irresponsable ya que era contrario a toda experiencia previa.<sup>1</sup> En los Estados Unidos del Norte, antes del advenimiento de los medicamentos antipsicóticos, en la primera mitad del presente siglo, el número de enfermos hospitalizados aumentaba cada año de 6,000 a 8,000. El número de enfermos mentales internados disminuyó de 558,900 (1955) a 528,800 (1961).

CUADRO No. 1

NUMERO DE ENFERMOS MENTALES HOSPITALIZADOS EN LOS ESTADOS UNIDOS DEL NORTE, ANTES Y DESPUES DEL ADVENIMIENTO DE LA PSICOQUIMIOTERAPIA MODERNA

1955	Enfermos mentales hospitalizados	558,900
1961	" " "	528,800
	Disminución de	30,100
	Sin psicoquimioterapia, aumento probable de 7,000 enfermos por año (5 años)	35,000
	Disminución de	65,100

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina leído por su autor en la sesión del 21 de octubre de 1964.

Poco tiempo después de que Delay<sup>2</sup> descubriera las propiedades terapéuticas de la clorpromazina en 1952, nosotros iniciamos nuestras investigaciones. Aunque algunas de las drogas a las que se refiere este estudio, en la actualidad son ampliamente conocidas y tenemos una experiencia mucho mayor con ellas, nosotros las empleamos cuando estaban en fase experimental, es decir, ninguna había salido al comercio en México ni fuera del país, por no haberse confirmado su valor terapéutico.

En un lapso de 12 años (1952-1964), hemos investigado 44 drogas.

CUADRO No. 2

## DOCE AÑOS DE INVESTIGACIONES EN PSICOQUIMIOTERAPIA

44 drogas investigadas

Anticonvulsivas	12
Antipsicóticas	11
Antidepresivas	9
Sedantes	5
Hipnóticas	2
Antialcohólicas	2

El objeto del presente artículo es resumir los resultados globales que obtuvimos en una forma experimental, con las siguientes drogas antipsicóticas.

CUADRO No. 3

## ANTIPSIKOTICOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO Y NUMERO DE CASOS

Clorpromazina	(Largactil)	21 casos
Acetopromazina	(Plegicil)	36 "
Perfenazina	(Trilafón)	86 "
Proclorperazina	(Stemetil)	37 "
Trifluoperazina	(Stelazine)	50 "
Tetrabenazina	(Nitomán)	48 "
Clorprotixena	(Taractán)	20 "
MA-568		28 "
Flufenazina	(Sevinón-Tensofín)	50 "
WIN-18-501		16 "
Ro 4-6451		21 "
T o t a l		413 ..

Las drogas anteriormente señaladas fueron investigadas en las siguientes enfermedades mentales:

CUADRO No. 4

Esquizofrenia	209 casos	(50.60%)
Psicosis maniaco-depresiva	50 casos	(12.10%)
Periodo psicótico en débil mental	35 casos	(8.47%)
Psicosis reactivas	26 casos	(6.29%)
Psicosis epilépticas	22 casos	(5.32%)
Psicosis alcohólicas	11 casos	(2.66%)
Depresión neurótica	11 casos	(2.66%)
Trastornos psicofisiológicos	10 casos	(2.42%)
Psicosis orgánicas	10 casos	(2.42%)
Paranoia	8 casos	(1.93%)
Personalidad psicopática	5 casos	(1.21%)
Histeria	5 casos	(1.21%)
Depresión involutiva	4 casos	(0.96%)
Periodo psicótico en toxicomanía	1 caso	(0.24%)

## MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro material en estudio estuvo formado por 413 enfermos, 190 casos agudos y 223 casos crónicos. La mayoría de los casos crónicos había sido tratada previamente con electrochoques y comas hipoglicémicos. Todos los enfermos estuvieron internados en el mismo hospital; se les tuvo en un periodo previo de observación de dos a cuatro semanas de duración. En este lapso se practicaron: examen mental, anamnesis, examen físico general y neurológico, L.C.R., biometría, reacciones a la lúes en sangre y en los casos que lo ameritaron E.E.G., estudios radiológicos de cráneo y pruebas psicológicas. Todos los enfermos fueron examinados periódicamente, cada 8 o 10 días y observados un mínimo de 12 semanas.

*Dosis.* No en todos los casos se emplearon las dosis conocidas actualmente como mejores (ver cuadro No. 10) ya que como hemos dicho, todo el trabajo se desarrolló en forma experimental. Así por ejemplo, en los casos que fueron tratados con clorpromazina empleamos dosis mínimas de 75 mg. tres veces al día por vía oral, y actualmente se emplean dosis de 10 a 20 veces mayores; quizás algunos enfermos que no mejoraron al ser tratados con clorpromazina, pudieron haber mejorado con dosis mayores como las que se emplean en la actualidad. Aprovechando esta experiencia previa, en los primeros casos que fueron tratados con trifluoperazina (Stelazine), se emplearon dosis pequeñas (3 a 15 mg.), que eran las recomendadas por los técnicos fabricantes de la droga, pero como observamos, que estas dosis no eran suficientes para obtener un efecto antipsicótico (suprimir alucinaciones e ideas delirantes y modificar conducta), elevamos la dosis de 15 a 45 mg., sorprendiéndonos cómo mejoraron los enfermos. La tetrabenazina (Nitomán) se empleó al principio del estudio, en comprimidos, pero como observamos que los resultados eran mediocres, utilizamos la vía intramuscular a dosis de 150 a 400 mg. diariamente; las dosis altas fueron empleadas en los casos de gran excitación. La perfenazina (Trilafón) la empleamos desde un principio a

dosis mayores, 40 mg. por vía oral diariamente, obteniendo resultados mejores. Las dosis que empleamos en nuestros estudios se encuentran resumidas en el cuadro No. 5.

CUADRO No. 5

## DOSIS DIARIA DE DROGAS ANTIPSICOTICAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO

		<i>Dosis</i>	
		<i>Oral</i>	<i>Parenteral</i>
Clorpromazina	(Largactil)	75- 225 mg	75 mg
Acetopromazina	(Plegicyl)	90- 240 mg	60 mg
Perfenazina	(Trilafón)	24- 40 mg	
Proclorperazina	(Stemetil)	30- 90 mg	
Trifluoperazina	(Stelazine)	15-45 mg	
Tetrabenazina	(Nitomán)	100- 200 mg	150-300 mg
MA-568		300-2000 mg	
Clorprotixena	(Taractán)	300- 600 mg	50-150 mg
Flufenazina	(Sevinón-Tensofin)	3- 24 mg	
WIN 18-501		60- 420 mg	
Ro 4-6451		60- 480 mg	

El número de enfermos en que fue empleada cada una de las drogas estudiadas se encuentra resumido en el cuadro No. 6.

## RESULTADOS Y COMENTARIOS

Los resultados globales que obtuvimos en las diferentes psicosis con las drogas empleadas en nuestro estudio se encuentran resumidos en el cuadro No. 7.

En todo servicio psiquiátrico, uno de los más graves problemas es el de controlar la agitación de los enfermos, ya que los enfermos agitados no comen, molestan a otros enfermos, no es posible "conectarse" con ellos y por lo tanto, todo intento de psicoterapia y rehabilitación resulta infructuoso. En casi la totalidad de enfermos tratados con clorpromazina<sup>3</sup> se observó, desde los primeros días, una mejoría sintomática. El síntoma que mejoró primero y más grandemente fue la agitación. En varios casos de intensa excitación psicomotriz, fue verdaderamente sorprendente observar cómo los enfermos en los primeros días, a veces desde el primero, se tranquilizaban, comían y dormían bien y algunas veces cooperaban en las labores del servicio. Cuando comenzamos a emplear la clorpromazina, dos casos antiguos de psicosis maniaco-depresiva, llamaron especialmente nuestra atención ya que presentaban sobreactividad crónica de varios meses de evolución y habían sido tratados previamente con varias series de electroshocks obteniéndose una mejoría pasajera; sin embargo, con el tratamiento con clorpromazina fue posible controlarlos por un lapso mayor.

DROGAS

Enfermedad	Clorpromazina	Acetopromazina	Perfenazina	Proclorperazina	Trifluoperazina	Tetrabenazina	Clorprotrixena	MA-568	Flufenazina	WIN-18-501	Ro-4-6451	Totales
Esquizofrenia	12	18	41	8	31	28	10	15	28	4	14	209
P.M.D.	2	9	10	4	2	4	6	3	4	2	4	50
Psicosis alcohólicas	1	1	2		3				3		1	11
Paranoia					1	2		3	2			8
Personalidad psicopática			2	1	1				1			5
Psicosis reactivas		2	12	2	4	1			3	2		26
Periodo psicótico en débil mental			12		3	2	4	3	7	4		35
Psicosis epilépticas		3	7	1	2	4			1	3	1	22
Psicosis senil	1			1	1	1		1	1			6
Depresión neurótica				10		1						11
Trastornos psicológicos				10								10
Depresión involutiva		1				1		1			1	4
Histeria	4					1						5
Psicosis orgánica	1	2			1	3		2		1		10
Periodo psicótico en toxcomanía					1							1
Totales	21	36	86	37	50	48	20	28	50	16	21	413

CUADRO No. 7

<i>Drogas</i>	<i>Resultados</i>			
	<i>EXC</i>	<i>B</i>	<i>P</i>	<i>N</i>
Clorpromazina (Largactil) 21 casos	11 56.36%	1 4.76%	7 23.33%	2 9.52%
Acetopromazina (Plegcil) 36 casos	7 19.44%	2 5.55%	7 19.44%	20 55.55%
Perfenazina (Trilafón) 86 casos	62 72.09%	15 17.4%	9 10.46%	0 0%
Proclorperazina (Stemetil) 37 casos	25 67.56%	7 18.91%	5 13.51%	0 0%
Trifluoperazina (Stelazine) 50 casos	16 32%	17 34%	9 18%	8 16%
Tetrabenazina (Nitomán) 48 casos	16 33.33%	14 29.16%	9 18.75%	9 18.75%
Clorprotixena (Taractán) 20 casos	2 10%	14 70%	4 20%	0 0%
MA-568 28 casos	8 28.57%	6 21.42%	7 25%	7 25%
Flufenazina (Sevinón-Tensofín) 50 casos	22 44%	19 39%	4 8%	5 10%
WIN 18-501 16 casos	0 0%	2 12.50%	6 37.50%	8 50%
Ro 4-6451 21 casos	8 38.04%	6 23.8%	5 23.80%	2 9.52%

El criterio que se siguió para valorarlos fue el siguiente:

CUADRO No. 8

## CRITERIO QUE SE SIGUIO PARA VALORAR RESULTADOS

<i>Nulos:</i>	Sin ninguna mejoría.
<i>Pobres:</i>	Cuando mejoraron algunos de los síntomas más ostensibles.
<i>Buenos:</i>	Cuando desaparecieron los principales síntomas y se atenuaron los demás.
<i>Excelentes:</i>	Cuando remitieron todos los síntomas y el paciente pudo ser reintegrado a su hogar.

La experiencia nos ha ido demostrando que cuando los principales síntomas son la agitación y la inquietud, por ejemplo en las psicosis tóxicas por administración de esteroides, en la excitación alcohólica aguda, etc., psicosis metabólicas (hipertiroidismo, porfiria) o en los estados hipomaníacos, la clorpromazina es la droga de elección.

Con la acetopromazina (Plegicil) obtuvimos resultados poco halagadores, un 55.55% de resultados nulos. La experiencia nos ha confirmado que esta droga es poco útil en el tratamiento de los trastornos mentales. Estos resultados contrastan con los obtenidos con la perfenazina (Trilafón)<sup>4</sup> con la que no obtuvimos resultados nulos y el por ciento de resultados excelentes fue de 72.09. Esta droga fue especialmente útil en las formas paranoides y catatónica de la esquizofrenia, en las fases agudas de la manía, en los periodos psicóticos de los débiles mentales y muy especialmente en las excitaciones epilépticas.

La trifluoperazina (Stelazine)<sup>5</sup> fue especialmente útil para las esquizofrenias crónicas y en los enfermos con autismo y desinterés; en estos pacientes la trifluoperazina permite que el médico pueda hacer contacto con el enfermo, y al quebrantarse la inhibición se le pueda incorporar a terapia de rehabilitación. Cuando se emplea la trifluoperazina en enfermos paranoides, es muy ostensible que aumenten la hostilidad, la inquietud, y la agresión; en ocasiones les provoca insomnio. Desde hace tiempo hemos recurrido a la asociación de clorpromazina y trifluoperazina para controlar estos efectos nocivos de la trifluoperazina.

El número de casos tratados con proclorperazina<sup>6</sup> fue pequeño, 37 casos; los mejores resultados los obtuvimos en la fase de manía de la psicosis maniaco-depresiva, siendo también de gran utilidad en las diferentes formas de excitación psicomotriz y en los trastornos de tipo psicofisiológico.

En nuestro estudio la flufenazina (Sevinón)<sup>8</sup> fue especialmente útil en las psicosis crónicas, lográndose un 44% de resultados excelentes; especialmente en las formas paranoides y hebefrénicas, pero sobre todo en las primeras.

La tetrabenazina (Nitomán),<sup>5</sup> según nuestra experiencia (50 casos) fue útil únicamente cuando se administró en dosis altas 200 a 300 mg diariamente por vía parenteral. En relación con la reserpina, con la que se le ha encontrado alguna similitud, podemos decir que indudablemente su acción es más rápida. Esta droga nos fue especialmente útil en las formas simple y hebefrénica de la esquizofrenia.

En el grupo de pacientes que fue tratado con Ro 4-6451, análogo de la tetrabenazina, los mejores resultados los obtuvimos en las psicosis de tipo afectivo y en los cuadros paranoides. De los 14 enfermos que padecían esquizofrenia que fueron tratados con esta droga, únicamente en 7 se obtuvieron resultados halagadores y en 7 los resultados fueron pobres o nulos. Al ser tratados posteriormente los enfermos que no mejoraron con Ro 4-6451, con trifluoperazina mejoraron dos.

La clorprotixena (Taractán) fue más útil a la psicosis maniaco-depresiva. En los casos de esquizofrenia que fueron tratados con esta droga, no llegamos a obtener resultados excelentes; no obstante, subrayaremos que en algunos enfermos deberíamos haber empleado dosis mayores y quizás los resultados hubieran sido más halagadores.

Con el Win 18, 1-2- (5,6- dimetilmetoxi- 2- metil -3- indobil) etil 4- fenil-piperazina hidrocliclorida, droga en experimentación de los laboratorios Wintrop, en general los resultados fueron malos, en ningún caso se obtuvieron resultados excelentes y en la mitad de los casos los resultados fueron nulos. La droga no demostró ser útil para controlar los casos de excitación psicomotriz y por los efectos colaterales que provocó el Win 18, hacen de este fármaco, un antipsicótico tóxico y poco efectivo. Nuestra información fue útil al Sterling-Winthrop Research Institute, para suspender la investigación de este producto.

El "reserpinoide", dihidrocloruro del 4- (1fenil-4- piperazinil) butil 3,4,5 trimetotóxibenzoato (siglas MA-568), fue útil en las psicosis paranoides y sobre todo en las formas catatónicas de la esquizofrenia y en las depresiones que se acompañan de retardo. El MA-568 demostró tener propiedades antipsicóticas y antidepresivas a la dosis de 600-1200 mg dosis diaria por vía oral. A medida que se eleva la dosis de 800 y 1200 mg las propiedades tranquilizantes son menores y su acción antidepresiva es mayor. El efecto terapéutico tiene cierta semejanza con el electrochoque.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Con todas las drogas estudiadas por nosotros se presentaron muy frecuentemente, efectos laterales: somnolencia, parkinsonismo, acatisia (imposibilidad de estar sentado), hipotensión, taquicardia, ataques de tortícolis, síntomas distónicos diversos, secreción láctea, crisis oculógica, etc., etc. Al respecto hemos publicado anteriormente un estudio detenido.<sup>9</sup> Las drogas que con mayor frecuencia provocaron acatisia y síntomas de parkinsonismo fueron la trifluoperazina y la flufenazina. La tetrabenazina por vía parenteral provocó síntomas de parkinsonismo y acatisia; en cambio es análogo el Ro 4-6451, que tiene la peculiaridad de no disminuir la tasa de serotonina y noradrenadina en el cerebro, provocó con menor frecuencia dichos efectos laterales.

Tanto el triexifenidil (Artane) como el clorhidrato de orfenadrina (Disipal) fueron efectivos, en la mayoría de los casos para controlar los fenómenos extrapiramidales. El biperiden (Akinetón) 2-4 mg por vía intravenosa, consideramos que es la droga de elección para el control de las crisis oculógicas y los fenómenos distónicos agudos, cuando son provocados por antipsicóticos.

El riesgo de dar altas dosis<sup>9</sup> en la terapéutica de las psicosis es pequeño y, en cambio, la experiencia nos ha enseñado que muchos de los fracasos son debidos



al empleo inapropiado de los antipsicóticos. Es necesario insistir en que tanto los derivados de la rauwolfia como los derivados de la fenotiazina pueden ser empleados como sedantes a dosis pequeñas, pero cuando se desea una acción antipsicótica deben ser empleados a dosis altas.

Es frecuente que se prescriban dosis insuficientes y durante periodos inadecuados y el enfermo no reciba en realidad un tratamiento *antipsicótico*, sino un tratamiento *sedante*, y la terapia fracase. Esto es provocado por la escasa práctica hospitalaria que en general tienen los psiquiatras, los que sintiéndose inseguros emplean los antipsicóticos a pequeñas dosis con resultados funestos para el enfermo. Todo psiquiatra debe emplear los antipsicóticos que en realidad conozca, teniendo experiencia con ellos. Debe conocer sus inconvenientes, pues todos los tienen. Debe asociar los antipsicóticos, sedantes e hipnóticos. En suma, tener una experiencia amplia antes de usar estos medicamentos y no dejarse influir por la propaganda comercial. Es necesario recordar que la interrupción de la dosis de sostenimiento en forma prematura frecuentemente va acompañada de recaída.

Existen en la actualidad investigaciones que indican claramente que en el tratamiento de la esquizofrenia con antipsicóticos, cuando no se emplean dosis de sostenimiento, las recaídas se presentan en el 30-50%; estas cifras pueden ser reducidas al 10-15%, si se emplean dosis de sostenimiento.

Para terminar, mencionaremos la clasificación de las diversas drogas antipsicóticas, y las dosis que nos han parecido, según nuestra práctica hospitalaria y la de otros autores,<sup>1</sup> más efectivas para el *tratamiento intensivo* y para el *tratamiento de sostén*. (Véanse cuadros 9 y 10).

CUADRO No. 9

## CLASIFICACION DE DROGAS ANTIPSICOTICAS

ANTIPSICÓTICOS	A)	Alcaloides de la rauwolfia	
		B) Derivados de la benzoquinolizina	
	C)	Fenotiazina	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Derivados de una cadena lateral alifática.</li> <li>2) Derivados de una cadena lateral "piperidil"</li> <li>3) Derivados de una cadena "piperazinil".</li> </ol>
		SERIES VECINAS	Derivados del butinofenón
Derivados azafenotiazínicos.			
Derivados de los tioxantenos.			

## SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se hace un resumen de los resultados obtenidos en el tratamiento experimental de 413 enfermos con alteraciones mentales con las siguientes drogas: clorpro-

TRATAMIENTO CON DROGAS ANTIPSICOTICAS

	TRATAMIENTO	
	INTENSIVO	SOSTEN
<i>Antisépticos</i>		
A) ALCALOIDES DE LA RAUWOLFIA		
1) Reserpina (Serpasil)	8-15 mg diario	3- 5 mg diario
2) Desipidina (Harmonyl)	8-15 mg diario	3- 5 mg diario
3) Rescinnamina (Moderil)	8-15 mg diario	3- 5 mg diario
B) DERIVADOS DE LA BENZOQUINOLIZINA		
1) Tetrabenazina (Nitomán)	50-75 mg X 3	25- 50 mg X 3
2) Ro 4-6451	60-100 mg X 3	? ?
C) FENOTIAZINAS		
a) Derivados de una cadena lateral alifática		
1) Promazina (Linarol)	200-600 mg X 3	50-100 mg X 2 o X 3
2) Clorpromazina (Largactil)	150-500 mg X 3	50-100 mg X 2 o X 3
3) Trifluopromazina (Siquil)	50-200 mg X 3	25- 30 mg X 2 o X 3
4) Metoxipromazina (Tentone)	300-400 mg X 3	100-200 mg X 2 o X 3
5) Acetopromazina (Plegicil)	50-100 mg X 3	25- 50 mg X 2 o X 3
6) Alimemazine (Théralène)	50-100 mg X 3	25- 50 mg X 3
7) Levomepromazina (Sinogán)	50-100 mg X 3	5- 15 mg X 2 o X 3
b) Derivados de una cadena lateral "Piperidil"		
1) Mepazina (Pacatal)	100-150 mg X 3	50-100 mg X 2
2) Tioridazina (Melleril)	200-300 mg X 3	20- 60 mg X 2 o X 3
c) Derivados de una cadena lateral "Piperazinil"		
1) Proclorperazina (Stemétil)	50-150 mg X 3	25- 50 mg X 2 o X 3
2) Trifluoperazina (Stelazine)	10- 20 mg X 3	1- 10 mg X 2 o X 3

Continuación del Cuadro 10

<i>Antisépticos</i>	TRATAMIENTO	
	INTENSIVO	SOSTEN
3) Tioproperazina (Majeptil) 4) Perfenazina (Trilafón) 5) Flufenazina (Sevinón-Tensofin) 6) Acetophenazina (Tindal) 7) Tiopropazate (Dartal) 8) Dixirazina (Esucos)	10- 60 mg X 3 2- 16 mg X 3 2- 16 mg X 3 20- 30 mg X 3 50-100 mg X 3	2- 20 mg X 2 o X 3 2- 8 mg X 2 o X 3 2- 8 mg diarios 5- 15 mg X 2 o X 3 10- 50 mg X 2 o X 3
SERIES VECINAS a) Derivados azafenotiazínicos 1) Protipendil (Dominal) 2) 10-3-(1 "α-B. Hidroxiatil-4" P perazinil) - Propil-Tiophenil Piridylamin. (Pervetral)	60-100 mg X 3	50- 75 mg X 3
b) Derivados de los tioxantenos 1) Clorprotixena (Taractán) 2) 9- (N-Metil-3-Piperidilmentil) -Tioxante (Tremaril) 3) Clopentisol (Giatyl, Sordinol)	50-100 mg X 3	25- 50 mg X 2 o X 3
c) Butirofenón derivados Haloperidol Triperidol Dipiperón Lavatirén		

mazina, perfenazina, acetopromazina, proclorperazina, tetrabenazina, trifluoperazina, flufenazina, clorprotixena, MA-568, Win 18-501 y Ro 4-6451 (análogo de la tetrabenazina). Se valora la utilidad de cada una de ellas. Se precisan los resultados poco favorables obtenidos con la acetopromazina (Plegicil) y el Win 18-501. Se llama la atención sobre la enorme trascendencia que ha tenido la introducción en terapéutica psiquiátrica de las drogas antipsicóticas que se vienen usando desde 1952, se clasifican dichas drogas según su estructura química y se señala el modo de conducir los tratamientos intensivos y de sostén.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brill, H., Patton, R.: *Clinical-Statistical Analysis of Population changes in New York State Mental Hospital since*. Introduction of Psychotropic Drugs. *Ame. J. Psychiat* 119, 41, 21, 1962.
2. Delay, J., Deniker, P. y Hare, J. M.: *Utilization psychiatrique d'une phenotiazine d'action central elective*. (4560 R.P) *Anales Médico Psychologiques*, 2: 267. 1952.
3. Caso, A., Raphael, G. y Cuevas, A.: *La clorpromazina (Largactil) en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos*. Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos; XIII, 47, 1955.
4. Caso, A., Tico, J. y Zepeda, R.: *Tratamiento de algunas psicosis con perfenazina*. *El médico*, 12, 39, 1959.
5. Caso, A., Franco, C. Iriarte, R. y Tico, J.: *Observaciones sobre el uso de la trifluoperazina en la psiquiatría*. Hospital de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, 1, 23, 1959.
6. Caso, A., Aguilera, C., Franco, C., Iriarte, R. y Kirew, M.: *Una visión global de los derivados de la fenotiazina. La proclorperazina (Stemetil) en el uso psiquiátrico*. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, 1, 49, 1960.
7. Caso A., Aguilera, G. y Kcreew, M.: *Experimentación clínica con tetrabenazina en psiquiatría*. Revista de Neuropsiquiatría del Uruguay. (En prensa).
8. Caso, A., Aguilera, G., Franco, C. y Kirew, M.: *Informe preliminar sobre el empleo de la flufenazina en las psicosis*. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, 2, 110, 1961.
9. Caso, Agustín y col.: *Inconvenientes de los ataráxicos. Tratamiento del parkinsonismo y del síndrome neuroléptico con clorhidrato de orfenadrina*. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, 3, 147. 1962.
10. Caso, Agustín: *Introducción a la psicoquimioterapia*. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, 3, 147. 1962.
11. Kline, N. S. y Lehmann, H. W.: *Handbook of Psychiatric Treatment in Medical Practice*. Saunders Comp. Philadelphia, London, 1962.
12. Poser, Ch., M.: *International Dictionary of Drugs used in Neurology and Psychiatry*. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois, 1962.

COMENTARIO AL TRABAJO  
"TERAPEUTICA FARMACOLOGICA DE LA PSICOSIS"\*

DR. RAMÓN DE LA FUENTE M.

HASTA HACE POCO más de una década, los recursos del médico en su lucha contra las enfermedades mentales no eran muy impresionantes. Los medicamentos sedantes-hipnóticos y estimulantes si bien mejoraban temporal y superficialmente el estado afectivo de los enfermos, no lo modificaban básicamente. Las hormonas, los antibióticos, y los compuestos vitamínicos, fuera de su utilidad en estados específicos (psicosis mixedematosas, pelagrosas y luéticas), tampoco habían resultado eficaces en el tratamiento de la gran masa de enfermos psicóticos que constituyen el conglomerado más importante de las instituciones manicomiales. Los recursos efectivos en el tratamiento de estos enfermos consistían en el coma insulínico iniciado por Sakel en 1935, las terapéuticas de choque introducidas en la clínica por Von Meduna en el mismo año, la lobotomía prefrontal preconizada por Egaz Monis en 1936 y otras técnicas quirúrgicas derivadas de ella. Estos recursos drásticos, aunque valiosos y eficaces en una proporción importante de casos, adolecían de notorias limitaciones.

Este era el estado de cosas cuando una nueva época en el tratamiento de las psicosis se inauguró en 1952 con la introducción, en el lapso de unos cuantos meses, de dos fármacos de acción tranquilizadora y antipsicótica peculiares: la clorpromazina y la rauwolfia. El nombre de Jean Delay, quien basándose en las observaciones de Laborit sobre la invernación artificial observó por primera vez las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina, ocupa hoy un lugar de distinción entre los iniciadores de un campo fecundo y promisor: el de la psicofarmacología.

Estos descubrimientos y la observación de los efectos tóxicos de las drogas iniciales, estimularon la búsqueda de fármacos análogos y derivados que conservando su eficacia tuvieran menor toxicidad.

En el proceso de esta búsqueda, el campo se ha ensanchado considerablemente

---

\* Leído por su autor en la sesión del 21 de octubre de 1964 .

y los recursos terapéuticos del psiquiatra se han enriquecido en grado insospechado. Ahora le es posible un manejo más eficaz tanto de enfermos agudamente perturbados, como de otros, crónicos, que vegetaban sin esperanza.

Las drogas neuropiléjicas como la rauwolfia, la clorpromazina y sus derivados tienen, cuando se les usa en las dosis elevadas, un efecto profundo sobre el psiquismo: producen una marcada inhibición psicomotora, favorecen el restablecimiento del contacto con la realidad en los enfermos psicóticos, e inhiben en ellos la actividad alucinatoria y delirante.

El conocimiento de la acción neurofisiológica de las nuevas drogas es aún fragmentario. Está establecido que las nuevas drogas actúan a través de afinidades selectivas en tres sistemas neuroanatómicos funcionalmente, íntimamente relacionados entre sí: el hipotálamo, el sistema reticular y el sistema límbico. Estos sistemas y la corteza cerebral actúan en forma complementaria y mutuamente oclusiva.

Aunque el conocimiento de la acción bioquímica de las nuevas drogas está sujeto a controversias, no parece haber dudas en cuanto a que la acción bioquímica de los nuevos fármacos está relacionada con las neurohormonas.

Hay datos para pensar que alteraciones en el balance neurohormonal son factores importantes en los trastornos mentales. Las drogas psicotrópicas más activas afectan la producción, la liberación o la destrucción de neurohormonas y compiten con ellas en las células. A la modificación del balance neurohormonal se atribuyen los cambios favorables en los trastornos mentales.

El verdadero significado de estos cambios en relación con los efectos terapéuticos observados en la clínica, es aún, en buena parte, especulativo, pero no cabe duda de que gradualmente se progresa hacia el esclarecimiento de este problema que ha abierto las puertas a la comprensión bioquímica de ciertas enfermedades mentales.

Usadas en dosis elevadas, las fenotiazinas, representantes más destacadas del grupo de drogas "antipsicóticas", han encontrado su mejor aplicación en el tratamiento de las psicosis esquizofrénicas (principalmente en las formas paranoides, catatónicas y hebefrénicas), aún en casos resistentes al coma insulínico y sin que la duración de la enfermedad influya sensiblemente en los resultados. Si bien en enfermos crónicos ocurre que los delirios y las alucines persisten en cierto grado, la desaparición total de los síntomas y el restablecimiento de la conciencia de enfermedad es habitual en los casos agudos.

Las fenotiazinas han resultado también eficaces en el tratamiento de los estados maníacos, las psicosis tóxicas, las psicosis agudas post-traumáticas, los estados epilépticos confusionales, el *delirium tremens* y en otras condiciones afines a las anteriores.

El uso de las fenotiazinas ha traído consigo una reducción importante en el del electrochoque y el coma insulínico, así como en la aplicación de los recursos

quirúrgicos. Esta reducción está más que justificada en vista de los resultados obtenidos mediante la administración correcta de las drogas. Sin embargo, los viejos tratamientos conservan importancia en indicaciones precisas. El coma insulínico puede producir remisiones durables a los enfermos cuya condición es aún reversible y en algunos casos una resolución casi completa de la enfermedad. La remisión inmediata puede ser más rápida con el electrochoque en las formas catatónicas agudas. La lobotomía prefrontal da resultados espectaculares en algunas formas de esquizofrenia pseudo-neurótica poco influenciables por las drogas y sigue siendo en sus formas conservadoras el único tratamiento eficaz en las neurosis obsesivas crónicas, severas e incoercibles.

Una de las ventajas indudables del uso de las drogas antipsicóticas es hacer accesible a enfermos cuya característica dominante es su tendencia a alejarse de los contactos humanos y cuya desconexión con la realidad los hace habitualmente poco accesibles al tratamiento psicológico.

La eficacia inmediata del tratamiento farmacológico no debe obscurecer el hecho de que el manejo psicoterapéutico del enfermo y de sus familiares es de la mayor importancia para consolidar e incrementar la mejoría. La suspensión eventual de la droga y la reaparición de los síntomas es una consecuencia frecuente de la falta de supervisión y control adecuado de los enfermos.

El Dr. Agustín Caso ha contribuido a lo largo de doce años a la investigación clínica de drogas antipsicóticas. La presentación panorámica de sus observaciones pone de manifiesto su interés, sostenido, en este campo de la terapéutica psiquiátrica. Sus investigaciones, publicadas en su oportunidad en diversas revistas de la especialidad coinciden en general con las de otros autores.

Su ingreso al seno de nuestra Corporación nos permitirá compartir con él su valiosa experiencia en éste y otros campos de la psiquiatría, especialidad a la cual ha dedicado su vida con ejemplar devoción.