



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

TRANQUILIZANTES MAYORES

Dra. Carmen Contreras S.
Dra. Verónica Monsalve M.

Son drogas usadas con bastante éxito en el tratamiento de las psicosis, sin embargo el médico general debe poseer un mínimo conocimiento sobre ellos, por cuanto las alteraciones psiquiátricas se presentan con frecuencia en todo tipo de hospitales y además, porque estas drogas pueden ser también útiles en trastornos no psicóticos como el insomnio velador. (17)

El tratamiento psiquiátrico se orientaba fundamentalmente a los modelos psicopatológicos y psicoanalíticos hasta 1950, en que surge el uso clínico de las drogas psicotrópicas; estas comprenden:

1. Antipsicóticos
2. Antidepresivos
3. Ansiolíticos

Los antipsicóticos son llamados también neurolépticos o tranquilizantes mayores. En este grupo se incluyen las fenotiacinas, tioxantinas, butirofenonas y alcaloides de la rawolfia como la Reserpina, aunque esta última no se usa actualmente como tranquilizante mayor.

Se ha demostrado que la acción antipsicótica de los tranquilizantes mayores es muy efectiva, en tanto, la sedación con fenobarbital en estos casos no tiene mayor efecto que el uso de un placebo. Se ha observado también que en ausencia de verdaderos trastornos del juicio, la acción de los tranquilizantes mayores es escasa, lo que indica que actúan no como un fuerte sedante inespecífico, sino sobre los procesos básicos fisiopatológicos de la esquizofrenia. Así mismo, los tranquilizantes menores no actúan sobre la angustia esquizofrénica. (10)

Aunque ha habido polémicas entre los psiquiatras en cuanto a la etiopatogenia de la esquizofrenia, abogando unos por la teoría psicopatológica y otros por la neurobiológica, parece claro que ambas no son excluyentes, si se piensa que las vivencias traumáticas que todos pueden experimentar, sólo causan (2) esquizofrenia en algunos, en los que, razonablemente, se debe suponer una anormalidad genéticamente determinada. (4-16)

Por lo demás, hay evidencias bioquímicas que sustentan esta posición. Se ha encontrado valores más altos de histamina en la sangre de pacientes esquizofrénicos. Se ha visto también la eliminación de un metabolito anormalmente metilado de la Dopamina, lo que ha hecho postular la teoría de la transmetilación anómala, ya que se ha encontrado que estos y otros metabolitos metilados producidos normalmente por el organismo, tienen propiedades alucinógenas. Además, el aporte al organismo, de donadores de grupos metilo, como la metionina, agravan el estado psicótico. Por otro lado, se puede producir estados psicóticos con el uso de anfetamina en forma experimental, atribuyéndose este hecho a un exceso de actividad dopaminérgica y aquí hay que citar que las drogas tranquilizantes mayores producen un bloqueo a nivel de receptores de dopamina en el cerebro. (1-10)

La incidencia de esquizofrenia es mayor en los parientes de pacientes esquizofrénicos.

FENOTIACINAS Y TIOXANTINAS

La fenotiacina es una estructura formada por 3 anillos, en la cual hay 2 benzenos unidos por un azufre y un nitrógeno. El cambio del N en posición 10 por un carbono unido con doble enlace a una cadena lateral, traforma a la fenotiacina en una tioxantina.

Las sustituciones en las posiciones 2 y 10 provocan cambios sobre la potencia antipsicótica, antiemética, sedante y sobre la tendencia a producir signos extrapiramidales. Por ejemplo, la tioridazina (Meleril) que tiene un grupo piperidina en su cadena lateral, produce menos parkinsonismo conservando su acción antipsicótica. El reemplazo en la cadena lateral por un grupo piperazina mejora la acción antipsicótica y como se observa en la flufenazina (Valamina) y briofluoperazina, disminuye la sedación pero aumentan los síntomas extrapiramidales.

Por sus acciones farmacológicas semejantes se consideran juntas a fenotiacinas y tioxantinas, usando como modelo a la clorpromazina, que ha sido la más extensamente empleada y estudiada.

Los tranquilizantes mayores producen el llamado "síndrome neuroléptico" caracterizado por lentitud psicomotora, tranquilidad e indiferencia afectiva. El efecto sedante aparece antes que el efecto antipsicótico, que puede demorar semanas en manifestarse. La tolerancia se desarrolla rápidamente para el efecto sedante, pero no para el efecto antipsicótico, por lo que se puede asegurar al paciente que la somnolencia inicial será transitoria. El

efecto sedante es distinto al provocado por los barbitúricos; no se produce ataxia ni incoordinación y el paciente puede ser rápidamente despertado.

Los efectos sobre el sueño no están claros, pero prolongan y aumentan los efectos de narcóticos e hipnóticos. Pueden ser combinados con tranquilizantes menores para el insomnio. Por ejemplo: Mogadón + Meleril. (17) Experimentalmente alteran las respuestas condicionadas. En un trabajo se condiciona a animales hambrientos a buscar alimento en un determinado sitio después de un estímulo. Al cabo de un tiempo, después que los animales han comido se les aplica un electroshock, castigo que naturalmente inhibe la búsqueda de alimento por la aparición de un conflicto para el animal. Al tratar los animales con trifluoperazina, una fenotiacina, a dosis que no afectan el comportamiento habitual de los animales, estos superan sus conflictos y buscan su alimento a pesar del castigo. En este mismo experimento, las benzodiazepinas muestran un resultado mucho más pobre. (12)

Producen una disminución de la actividad motora espontánea, sin embargo, como efecto colateral puede observarse la akatisia, en que hay exacerbación de la actividad motora.

Pueden disminuir el umbral convulsivo, sin embargo, la aparición de convulsiones es importante en pacientes con antecedentes convulsivos previos o que presentan condiciones que los predisponen a las convulsiones. Pueden ser usados en pacientes epilépticos siempre que se mantenga una terapia anticonvulsiva.

La enfermedad de Parkinson es producida por la destrucción de las vías dopaminérgicas que unen la sustancia nigra y el cuerpo estriado. Los tranquilizantes mayo

res bloquean los receptores cerebrales de dopamina, desencadenándose un feed-back negativo que conduce a un turn-over más acelerado de la Dopamina (10). Esta acción explica la aparición de signos extrapiramidales.

Se ha demostrado que fenotiacinas y tioxantinas aumentan los niveles séricos de prolactina probablemente por inhibición de la entrega del factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF).

En un estudio con clorpromazina, tioridazina (Meleril) y trifluoperazina, se comprueba aumento notorio de los niveles de prolactina sérica a las 72 horas de iniciado el tratamiento con dosis antipsicóticas equivalentes (Clorpromazina 400 mg/día, tioridazina 400 mg/día, trifluoperazina 20 mg/día), observándose que aquellos pacientes con niveles mayores de prolactina sérica mostraban una mayor mejoría de sus trastornos psicóticos, en tanto que aquellos con bajos niveles de prolactina sérica, presentaban escasa remisión de sus síntomas (13). Este fenómeno explica la aparición de galactorrea y ginecomastia en algunos casos.

Se sabe que el sistema límbico posee neuronas que contienen dopamina y relacionando los trastornos emocionales esquizofrénicos con alteraciones a nivel del sistema límbico, se ha pensado que allí pudieran residir la acción antipsicótica de los tranquilizantes mayores.

La clorpromazina inhibe el vómito producido por la apomorfina. Posee acción antiemética a bajas dosis. La tioridazina (Meleril) también inhibe el vómito producido por apomorfina, pero curiosamente en clínica no es efectivo como antiemético.

Los tranquilizantes mayores poseen variados efectos sobre el sistema nervioso autónomo. Por efecto anticolinérgico producen sequedad oral, disminución de la secreción y motilidad gástrica, constipación, disminución de la sudoración; sin embargo, la retención urinaria es rara. Poseen efecto alfa-bloqueador que inhibe la eyaculación pero no la erección, efecto que es más frecuente con la tioridazina (Meleril).

En el sistema cardiovascular se produce hipotensión por dos mecanismos: depresión del centro vasomotor y bloqueo alfa; sin embargo, la hipotensión tiende a desaparecer; la hipotensión ortostática puede persistir más tiempo. En el corazón se observa un efecto antiarrítmico semejante al de la quinidina y un efecto inotrope negativo directo.

En el hígado, estas drogas no producen efectos característicos, pero deben usarse con cautela, ya que el metabolismo se realiza fundamentalmente en este órgano y porque en ocasiones se produce daño hepático con estas drogas que podría empeorar las condiciones de un hígado ya enfermo.

En cuanto al metabolismo, la absorción es gastrointestinal y disminuye con la administración de comidas y antiácidos (10). En estudios de niveles plasmáticos de clorpromazina con cromatografía de gases se ha demostrado que las mayores respuestas terapéuticas se observan con concentraciones plasmáticas entre 50 y 300 nanogramos por ml. Niveles inferiores dan malas respuestas y niveles mayores, especialmente sobre 700 nanogramos por ml., se acompañan de importantes reacciones tóxicas.

La administración conjunta de clorpromazina y trihexifenidil (Artane) o carbonato de litio, disminuye los

niveles plasmáticos de clorpromazina. Otro hecho muy importante que se demostró en este trabajo es que los niveles plasmáticos de clorpromazina eran mejores y más estables usando una sola dosis en la tarde, que dosis fraccionadas. Las dosis útiles fluctuaron entre 400 y 800 mg/día. (11)

El 90 % de la droga circula unida a proteína. La concentración cerebral es 4 a 5 veces mayor que la concentración plasmática.

La clorpromazina es glucoronizada en el hígado, siendo esta la vía fundamental, y posteriormente es eliminada por las heces y orina.

Los metabolitos de la clorpromazina pueden seguir eliminándose hasta 6 meses después de suspendida la administración.

BUTIROFENONAS

De este grupo, el único usado en psiquiatría es el Haldol (Haloperidol), que a pesar de su estructura química diferente, tiene efectos semejantes a las fenotiacinas y tioxantinas.

Con el Haldol los efectos anticolinérgicos son menores, la hipotensión es menos frecuente y menos intensa; puede también producir galactorrea. La incidencia de síndrome extrapiramidal es marcada, la acción antipsicótica es excelente y produce menor sedación que la clorpromazina. Es concentrado en el hígado y eliminado en un 15 % por la bilis y en un 40 % por el riñón. Es la droga más segura desde el punto de vista de su uso en pacientes con daño hepático.

El haloperidol produce una alta incidencia de reacciones extrapiramidales. Estas parecen ser más llamativas en pacientes más jóvenes. Los efectos hematológicos se veros son raros, pero la leucopenia ha sido registrada fre cuentemente, también la agranulocitosis.

Aunque se ha visto que causa ictericia, la incidencia es tan baja que no se puede establecer una relación causal; por eso se usa con más seguridad en daño hepático.

FENOTIAZINAS Y THIOXANTINAS

REACCIONES TOXICAS Y EFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales más importantes son: sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sis tema nervioso autónomo y funciones endocrinas.

Efectos extrapiramidales

Son de gran importancia y se presentan con el uso de casi todas las drogas antipsicóticas; siendo más prominen tes durante el tratamiento con el grupo de haloperidol.

Son de menor importancia con el uso de la tioridazina (Meleril).

Hay 4 variedades de síndromes extrapiramidales aso ciados al uso de drogas antipsicóticas. Tres de estos apare cen concomitantemente con la administración de la droga, y uno de aparición tardía, que se presenta al suspenderla, o si esta se administra por tiempo prolongado.

Los síndromes que se pueden presentar son:

1. Síndrome Parkinsoniano

Este síndrome puede no distinguirse del Parkinson idiopático y se desarrolla a veces durante la administración de drogas antipsicóticas. Su incidencia varía con los distintos agentes (ver tabla), y en algunos pacientes puede no verse completamente.

Está caracterizado por una lentificación generalizada de los movimientos voluntarios (akinesia), con facies de más cara y reducción de los movimientos de los brazos. Son notables la rigidez y temblor en el resto del cuerpo, especialmente comprometiendo las extremidades superiores.

Los efectos parkinsonianos pueden ser confundidos con "depresión" debido a la facies características y los movimientos enlentecidos.

2. Akatisia

Este término se refiere a la necesidad que manifiesta el paciente de estar en constante movimiento, más que haciendo algo específico. Debe estar caminando o moviéndose permanentemente sin poder controlarse. Esto puede ser confundido con "agitación" en pacientes psicóticos; es importante establecer la diferencia entre estos dos hechos, ya que una agitación deberá tratarse aumentando la dosis del antipsicótico. La administración parenteral de "benzotropina" permite hacer el diagnóstico diferencial, ya que la "agitación psicótica" no responderá a esta droga, (la benzotropina es una droga que resume las propiedades de la atropina y de la difenhidramina y se usa para contrarrestar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos cuando se desarrolla tolerancia a otras drogas anticolinérgicas). (2)

El tratamiento de la akatisia es reducir la dosis del antipsicótico.

3. Reacciones distónicas agudas

Se ven ocasionalmente con la iniciación de la terapia antipsicótica; consisten fundamentalmente en gestos y tortícolis. Estas pueden ser confundidos con reacciones histéricas o ataques, pero responden a la administración parenteral de anticolinérgicos.

4. Disquinesias

Es un síndrome neurológico de aparición tardía. Ocurre más frecuentemente en pacientes de edad y se ha visto una incidencia del 20% en pacientes crónicos. Es más común también en mujeres y en aquellos con historia de daño previo.

Se caracteriza por movimientos involuntarios estereotipados, que consisten en movimientos de la boca y movimientos laterales de la mandíbula. Pueden ser también movimientos coreiformes y sin finalidad. Todos estos movimientos desaparecen durante el sueño, como ocurre en el Parkinson.

Estos síntomas persisten a veces indefinidamente después de suspender la medicación, aunque algunas veces las disquinesias en sujetos más jóvenes, desaparecen con el tiempo. No hay evidencia que ellas respondan al tratamiento con drogas antiparkinsonianas y no se ha descubierto ninguna droga adecuada.

Se han visto lesiones en la sustancia negra en autopsias de pacientes con disquinesias.

La prevención de los síndromes neurológicos que se manifiestan como complicación del tratamiento con antipsicóticos es de gran importancia, y en relación a esto hay que tener presente los siguientes hechos:

1. No debe administrarse de rutina agentes antiparkinsonianos cuando se usan drogas antipsicóticas.
2. En ciertos casos, con el uso de algunas drogas como la flufenazina (Valamina (R)) y Haloperidol (Haldol (R)), podrían indicarse agentes antiparkinsonianos, sólo si se trata de un paciente controlado en forma ambulatoria y si es absolutamente necesario.
3. Para la mayor parte de las drogas antipsicóticas, no sería necesario usarlos.
4. Desde que se sabe que hay una disminución de los síntomas extrapiramidales después de los primeros 6 meses de tratamiento con drogas antipsicóticas, no deberían indicarse antiparkinsonianos sino luego de 6 meses de iniciado el tratamiento o cuando se ve recrudescencia de los síntomas.

Muchos sostienen que el mejor tratamiento para corregir los síntomas extrapiramidales es reducir la dosis del antipsicótico, teniendo en cuenta los efectos que esto puede tener sobre el cuadro de base.

Otros efectos colaterales producidos con dosis terapéuticas de fenotiacinas son: debilidad, palpitaciones, obstrucción nasal, sequedad de la boca, constipación suave. Los pacientes se quejan de sentirse débiles y somnolientos.

Un efecto que causa problema es la hipotensión ortostática, que puede llegar al síncope. Más probable es que

ocurra una caída en la presión arterial luego de iniciada la administración de fenotiacinas. Esta acción hipotensora se explicaría por la acción bloqueadora adrenérgica alfa. Por otra parte, la clorpromazina disminuye la TSH produciendo un hipotiroidismo que también podría explicarla.

Alza térmica

Puede haber también una ligera alza de la temperatura al comienzo del tratamiento con fenotiacinas, especialmente si el medicamento se administra por vía parenteral. Por otro lado, puede a veces también haber hipotermia debido ya sea a la acción sobre el centro termoregulador o a la acción de vasodilatación periférica directa.

CLORPROMAZINA Y DAÑO HEPATICO

Entre 25 - 50% de los pacientes (14) con administración prolongada de clorpromazina desarrollan ligeras alteraciones biológicas en la función hepática (5, 6), como es un aumento en la retención de bromosulfaleína o ligero ascenso de las fosfatasas alcalinas.

Ictericia

Se presenta con una frecuencia no mayor de 2 - 4%. Generalmente se presenta durante la 2° y 4° semana de tratamiento. Se caracteriza por valores anormalmente altos de fosfatasas alcalinas y coluria asociada a la elevación de la bilirrubina plasmática. Hay generalmente reacciones de floculación anormales.

La ictericia es generalmente no muy intensa, con valores de bilirrubina raramente mayores de 15 mg.%, predominando la bilirrubina directa. Habitualmente no se asocian a la ictericia, fiebre, anorexia ni sensibilidad hepática; pero estos pueden ser síntomas prodrómicos de una ictericia que se aproxima. A pesar de la ictericia los pacientes raramente se quejan de prurito.

El estudio histológico en las autopsias de estos pacientes demuestra colestasis y una ligera respuesta inflamatoria.

Se piensa que en la aparición de la ictericia juegan un papel el aumento en la viscosidad de la bilis o el edema periductal. En un estudio comparativo fluidificando la bilis, disminuyó notablemente la incidencia de ictericia.

Hay acuerdo general en que la ictericia que sigue a la administración de fenotiacinas es una manifestación de hipersensibilidad. La infiltración de eosinófilos del hígado como la eosinofilia están presentes con mucha frecuencia. No existe correlación entre la dosis administrada y la aparición de la ictericia.

Si la ictericia no se observa dentro del primer mes de tratamiento como una fenotiacina, la posibilidad que aparezca más tarde disminuye a medida que pasa el tiempo.

Ya que existe siempre la posibilidad de cambiar a un paciente de una droga a otra sin que vuelva a aparecer una reacción de hipersensibilidad, se piensa que la terapia debería continuarse en casos de ictericia cuando el trastorno psíquico no permite interrumpir el tratamiento.

Clínica de hepatitis con ictericia, aparece entre 1 a 2% que en general tiene un curso benigno y autolimitado,

coincidiendo con la supresión del fármaco; aunque se han descrito hepatitis mortales.

Se han publicado varios casos de colestasis prolongada (superiores a 3 - 6 meses). Algunos autores destacan la semejanza tanto clínica como biológica y anátomo patológica de algunas formas prolongadas; con la cirrosis biliar primaria, estableciendo que el mejor criterio diferencial era la resolución final del cuadro. Posteriormente se comprobó que en los casos estudiados, los anticuerpos antimitocondriales habían sido negativos y por lo tanto este es otro criterio para delimitar ambas enfermedades,

La remisión del cuadro al suprimir el fármaco y la relación entre el comienzo de la ictericia y el uso de clorpromazina, son criterios útiles para atribuir una ictericia a la clorpromazina, puesto que la hipersensibilidad causante del daño hepático no se ha podido demostrar mediante intradermoreacción.

En relación a la remisión del cuadro al suprimir el fármaco, algunos autores han observado excepciones en relación a este criterio; de tal manera que la autoperpetuación de la enfermedad producida por la clorpromazina hacia la cirrosis hepática ha sido bien objetivada y algunos (7), observando pacientes que han recibido tratamiento con clorpromazina en forma prolongada y que han permanecido ictéricos también por tiempo prolongado (46 y 76 meses), han descrito cirrosis en biopsias efectuadas y signología de hipertensión portal, cuando otros autores habiendo descrito mejoría espontánea, aún con ictericias tan prolongadas como estas y aún más, se ha visto que la desaparición de la ictericia no implica mejoría del daño hepático, ya que pueden persistir otras anormalidades de laboratorio y demostrarse histológicamente zonas de fibrosis e infiltra-ción mononuclear en el hígado.

Otras situaciones clínico-biológicas que han sido descritas por el uso de clorpromazina son: producción de hepatitis crónica activa con fenómeno L.E. positivo; positividades transitorias de anticuerpos antimitocondriales en hepatitis por clorpromazina; prolongada alteración de las fosfatasas alcalinas, con alteración de la histología hepática sin ictericia.

DISCRASIAS sanguíneas

Puede haber leucocitosis, leucopenia y eosinofilia.

La leucopenia parece ser especialmente frecuente en los pacientes con recuento bajo de blancos previo al tratamiento.

Esta complicación es seria y ocurre aproximadamente en 1: 10.000 pacientes que reciben clorpromazina, generalmente durante las primeras 6 semanas de tratamiento y más a menudo en mujeres más ancianas que en hombres. Como la primera crisis de discrasia puede presentarse súbitamente, sin síntomas de infección específica, cualquier alza febril debe ir seguida de un hemograma completo en busca de esta complicación.

Reacciones cutáneas

Las reacciones dermatológicas a las fenotiacinas no son raras, urticaria o dermatitis ocurre en alrededor del 5 % de los pacientes que reciben clorpromacina.

Tres tipos de alteraciones cutáneas están asociadas con el uso de fenotiazinas:

La primera es una reacción de hipersensibilidad que puede ser urticarial, maculopapular, petequeial o edematoso. Generalmente ocurre entre la 1° y 5° semana de tratamiento.

La otra es una dermatitis de contacto que puede ocurrir en personas que manipulean clorpromazina y puede haber cierto grado de sensibilidad cruzada a otras fenotiacinas.

Tercero: Reacción de fotosensibilidad por exposición al sol. Esta complicación puede prevenirse simplemente manteniendo al paciente bien cubierto.

Pigmentación anormal

Se la ha visto por la administración de fenotiacinas en altas dosis por tiempo prolongado. Los pacientes que muestran este efecto generalmente han recibido cualquiera de las fenotiacinas; pero la clorpromazina generalmente está involucrada con este hecho. La reacción se manifiesta como una pigmentación gris-azulada en regiones expuestas al sol. La dermis contiene depósitos de melanina, localizados a través de la profundidad del corion, la luz ultravioleta parece desencadenar este fenómeno.

Queratopatía epitelial

Se observan en pacientes con terapia prolongada con clorpromazina y opacidades de la córnea, que en casos extremos producen alteraciones de la visión.

Se ha visto retinopatía pigmentaria luego del uso de thioridozina (Meleril (R)) en grandes dosis, sobre 1gr. diario.

Efectos metabólicos

La Clorpromazina aumenta el colesterol plasmático en forma importante.

Trastornos del ritmo (3)

La Clorpromazina usada por tiempo prolongado es capaz de producir algunas arritmias, especialmente taquicardias ventriculares y supraventriculares que desaparecen al suprimir el fármaco y que ha motivado en algunos casos el control del cuadro psicótico con grandes dosis de Haloperidol.

Algunos autores han registrado algunos cambios electrocardio-gráficos como son: aplanamiento de la onda T, prolongación del QRS y del intervalo Q-T.

Clorpromazina y galactorrea

Se piensa que la galactorrea inducida por la clorpromazina se explicaría por el aumento de los niveles plasmáticos de la prolactina. Por otra parte, la clorpromazina, al inhibir la TSH produce un hipotiroidismo que puede explicarla también.

Efectos renales de la clorpromazina (9)

Hay dos acciones que destacan sobre el riñón, una acción vasodilatadora, deducido de la potente acción bloqueadora alfa y una acción antimetabólica, debido a que la droga tiene más acción inhibidora general sobre el metabolismo celular y los sistemas enzimáticos; así se ha demostrado en la conservación de riñones en experimentos realizados en ratas.

Se ha visto que aumenta el flujo sanguíneo renal, disminuye la resistencia vascular (en un 50% en un experimento en ratas), además aumenta la diuresis. En estados de hipotensión promueve el metabolismo renal aumentando la glicolisis anaerobia.

Interacción con otras drogas

Las fenotiacinas interfieren con la acción de otras drogas. La clorpromazina puede bloquear los efectos antihipertensivos de la guanetidina. El uso de fenotiacinas aumenta la susceptibilidad al alcohol. La clorpromazina aumenta los efectos mióticos y sedantes de la morfina. Aumenta la depresión respiratoria producida por la meperidina (Demerol), y prolonga y aumenta el efecto de hipnóticos y barbitúricos.

Contrarresta las acciones estimulantes psicomotoras de la cafeína y anfetamina, pero no bloquea la acción convulsivante de la estriknina.

Contrarresta las acciones de la histamina, serotonina y acetilcolina.

I N D I C A C I O N E S

La principal indicación de los tranquilizantes mayores la constituyen las psicosis endógenas como la esquizofrenia. También se usan con éxito en la fase maníaca de la psicosis maníaco-depresiva, junto con carbonato

de litio. En la fase depresiva de esta enfermedad, los efectos son más inciertos. Son muy efectivos en la ansiedad y angustia psicótica. En la ansiedad neurótica pueden ser usados si no ha habido una buena respuesta a los tranquilizantes menores; en este caso deben usarse a bajas dosis, ya que los efectos disfóricos y colaterales en general son más marcados en pacientes no psicóticos.

Otra buena indicación de los tranquilizantes mayores está dada por los estados psicóticos orgánicos agudos o crónicos, bastando generalmente pequeñas dosis; son útiles además porque causan estados de excitación paradojal con menor frecuencia que los tranquilizantes menores y barbitúricos. En ancianos es preferible usar thioridazina (Meleril) por la menor incidencia de efectos extrapiramidales.

Para elegir el medicamento adecuado es necesario tener en cuenta los efectos colaterales de cada preparado. Si se desea un mínimo efecto sedante se debe preferir una fenotiacina piperazínica (Valamina) o el haloperidol (Haldol); si se trata de un anciano, como se dijo, es preferible la thioridazina (Meleril) por el mayor riesgo de producir síndrome extrapiramidal. Si se trata de un cardiopata o un arterioesclerótico, en que el riesgo de hipotensión es peligroso, se preferirá una fenotiacina piperazínica (Valamina) o haloperidol (Haldol). Si el paciente es portador de un daño hepático, es más seguro usar Haldol. Si el paciente presenta problemas de eyaculación, debe suspenderse el Meleril. Por último, si el paciente es reacio a tomar sus medicamentos, en especial en pacientes paranoides, lo ideal es usar un preparado inyectable de acción prolongada, que se administra cada dos semanas.

En cuanto a la duración del tratamiento, en la esquizofrenia debe ser de mantención, ya que se ha demostrado que de esta forma se previene significativamente la

FENOTIACINAS	D O S I S D I A R I A S		EFECTOS COLATERALES MAS IMPORTANTES			NOMBRES COMERCIALES EN CHILE
	USUAL Mgr.	I.M. UNICA Mgr.	SEDANTE	EXTRA PIRAMIDAL	HIPOTENSION	
CLORPROMAZINA	200-800	25 - 50	+ + +	+ +	I.M. + + + O.R. + +	CLORPROMAZINA LARGACTIL
TIORIDAZINA	100-600		+ + +	+	+ +	MELERIL
PERFENAZINA	8-32	5 - 10	+ +	+ + +	+	TRILAFON MUTABON A } + AMITRIPTILIN MUTABON D }
FLUFENAZINA	2-10	1.25-4 25-50 c/2 sem A.P.	+	+ + +	+	VALAMINA VALAMINA - REPETABS
TRIFLUOPERA- ZINA	4-15	1 - 2 A.P. POR LLEGAR	+	+ + +	+	MODECATE (ENANTATO) A.P. POR LLEGAR
TIOTIXENO	6-30	2 - 6	+ A + +	+ +	+ +	NAVANE
<u>BUTIROFENONAS</u> HALOPERIDOL	2 - 6	3 - 5	+	+ + +	+	HALDOL

recurrencia de los brotes. Por otro lado, se ha demostrado que un tercio de los pacientes que hacen un primer brote esquizofrénico, remiten espontáneamente, de modo que en estos casos, es conveniente y una vez superado el cuadro, suspender la droga y observar la evolución, antes de embarcarse definitivamente en un tratamiento no exento de riesgos. (10)

TRANQUILIZANTES MAYORES

FENOTIACINAS

CLORPROMAZINA (Original). Lab. Rhodia Meriene. (Larqactil (R))

Tabletas de 25 mgrs. por 50 tabletas	=	26.20
de 100 mgr. por 30 tabletas	=	46.60
Gotas	=	22.80

No hay ampollas

CLORPROMAZINA. Formulario Nacional

Tabletas de 25 mgr. por 50 tabletas	=	\$ 11
Supositorios de 25 mgr. por 6 sup.	=	\$ 9.50
Ampollas de 25 mgr. por 6 ampo. (2 cc)	=	\$ 19.50

CLORPROMAZINA. LABOMED

Tabletas de 25 mgr. por 50 tabletas	=	\$ 15.30
-------------------------------------	---	----------

CLORPROMAZINA. Silesia

Tabletas de 25 mgr. por 50 tabletas	=	\$ 13.90
Gotas (frasco de 10 cc)	=	\$ 23.90

MELERIL (Thioridazina) Sandoz

Solución 10 cc = \$ 23

Suspensión 85cc = \$ 28

110cc = \$ 30

Frasco 25 grageas de 10 mgrs. = \$ 22

100 grageas de 10 mgrs. = \$ 67

25 grageas de 25 mgr. = \$ 35

100 grageas de 100 mgrs. = \$106

25 grageas de 100 mgr. = \$ 81

100 grageas de 100 mgr. = \$273

LIDANIL (Mezoridazine). Sandoz (es más potente)

Grageas de 5 mgr. por 25 = \$ 16

5 mgr. por 50 = \$ 28

TRILAFON (Perfenazina). Schering. 30 grageas de 4 mgr. = \$39

VALAMINA (Flufenazina). Squibb 30 grageas de 0.25gr. = \$20

VALAMINA-REPETABS. Squibb (de acción prolongada).

20 grageas de 1 mgr. = \$32

MODECATE (enontato de trifluoperazine). Squibb: Por aparecer

FENOTIACINAS COMBINADAS CON ANTIDEPRESIVOS

MUTABON A. Schering

Perfenazina 4 mgr. 20 grageas = \$ 39

Amitriptilina 10 mgr. 20 grageas = \$ 39

MUTABON D

Perfenazina 2 mgr. 10 grageas = \$ 55

Amitriptilina 25 mgr. 20 grageas = \$ 55

MOTITREL. Squibb

Flufenazina 0.5 mgr. 20 tabletas = \$ 25

Nortriptilina 10 mgr. 20 tabletas = \$ 25

THIOXANTINAS

NOVANE (Tiotixeno). Pfizer

Frasco de 25 tabletas de 10 mg. = \$ 60

BUTIROFENONAS

HALDOL (Haloperidol). Inst. Bioqu. Beta

Frasco de 50 tabletas de 0.5 mgr. = \$ 40.80

Ampollas de 5 mgr. en 1 cc. = \$ 15 (x ampolla)

Gotas: Frasco de 15 cc. = \$ 46.46

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

1. Goodman y Gilman
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Fifth Edition. Pág. 164-165-167 y 169
2. Goodman y Gilman
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Fifth Edition. Pág. 238-239
3. Chlorpromazine Therapy and associated acute disturbances
of cardiac rhythm.
British Heart Journal. Vol.36, N° 12: 1251-1252. Dec.1974
4. Cirrosis biliar primaria aparecida tras la ingesta prolon-
gada con clorpromazina.
Revista Clínica Española. Tomo 142. N° 5: 483-485. Sep.1976
5. Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and preven-
tion, special reference to serum alkaline phosphatase and
glutamic oxalacetic transaminase.
Gastroenterology 32: 571, 1957
6. Serial liver function and blood studies in patients recei-
ving Chlorpromazine.
New Engl. J. Medicine 256, 1, 1957
7. Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine.
Gastroenterology. Vol. 51, N° 5, Pág. 631-640, Nov.1966
8. Orthostatic hypotension, lactation and breast cancer, secon-
dary to chlorpromazine administration.
The Lancet. Vol. I, N° 7897, pág.46,47.

9. The effect of chlorpromazine pretreatment on tubular function in kidney preservation.
Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Vol.10, N° 2, pág. 126-129. 1976
10. Present status of clinical psychopharmacology.
Clin. Pharmacol. Ther. 19 (6): 725-731. Jun. 1976
11. Clinical response and plasma levels: Effect on dose, dosages, schedules and drug interactions on plasma chlorpromazine levels.
Am. of Psychiatry 133: 6, 646-652, jun.1976
12. Drugs used in psychological medication. Pharmacologic basis of treatment.
Br. Med. J. 1 (6014): 881-4, Apr.1976
13. The effect of neuroleptics on serum prolactine in schizophrenic patients.
Arch. Gen Psychiatry 33 (3) 331-6. Mar.1976
14. Long-stay patients with long-stay drugs.
Lancet 1 (7953): 250-1, Jun.1976
15. Over prescription of psychotropic drugs.
Br. Med. J. 4 (5995) 520-1, Nov.1976
16. Drugs for emotional disorders. Current problems.
Jama 234 (9): 942-7. Dic.1975
17. Mesa Redonda sobre psicofármacos.
Rev. Med. Chile 100: 263, 1972