

PLUTARCO NARANJO

Efectos colaterales y estructura química de los tranquilizadores

Separata de "Archivos de Criminología, Neuro-Psiquiatría y
Disciplinas Conexas". Octubre - Diciembre de 1963
Vol. XI, Nº 44



EDITORIAL CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA

Quito - 1964

EFECTOS COLATERALES Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS TRANQUILIZADORES

Dr. PLUTARCO NARANJO

Departamento de Farmacología, Universidad Central y
Laboratorios LIFE, Quito

Desde que por los años 1952 y 1953 se comenzaron a utilizar como psicofármacos la clorpromazina¹⁻⁴ y el polvo de la raíz de la rauwolfia⁵⁻⁷, hasta nuestros días, se han sintetizado algunos centenares de drogas "tranquilizantes". Muchas, no han rebasado la fase de investigación farmacodinámica de laboratorio, otras —y son ya varias decenas— han llegado hasta la fase clínica y constituyen, en la actualidad, valiosos agentes terapéuticos.

Las dos nuevas estructuras químicas: de la clorpromazina y de la reserpina, principal alcaloide de la rauwolfia, abrieron un nuevo capítulo de la farmacología y de la terapéutica. La clorpromazina es un derivado de la fenotiazina cuyos predecesores inmediatos fueron ciertos antihistamínicos como la prometazina y ciertos relajantes de la fibra estriada, de acción central, como la dietazina y la etopropazina. A partir del núcleo fenotiazínico se han obtenido muchos derivados que constituyen, actualmente, el grupo más numeroso de tranquilizantes.

La reserpina tiene una estructura molecular bastante compleja pero, por lo menos parte de su actividad, se relaciona con la presencia de un anillo indólico, radical que cada vez resulta de mayor interés en psicofarmacología⁸. Por semisíntesis se han obtenido sólo pocos derivados.

El vasto capítulo de los tranquilizantes no se restringe a los derivados fenotiazínicos y reserpínicos solamente; en lo que va de esta primera década de psicofarmacología, se ha descubierto ya que otras estructuras químicas también pueden producir efecto "tranquilizante" y es así como en los últimos años la lista de psicofármacos se ha incrementado considerablemente⁹.

La literatura sobre tranquilizantes es abundantísima e incluye excelentes trabajos de revisión como el de Wikler¹⁰ (889 referencias hasta 1956), los editados por Grebe¹¹, Cole y Herman¹² y otros^{13,21}. Los datos existentes sobre los efectos farmacodinámicos o terapéuticos de las drogas, en particular de los derivados de la fenotiazina, han permitido ya, como lo ha hecho Friend²²⁻²⁴, correlacionar las modificaciones de la estructura molecular con tales o cuales modificaciones de la actividad farmacodinámica. Aunque la información disponible sobre efectos colaterales es menos abundante y precisa, creemos que es suficiente para, tras una revisión de conjunto, intentar establecer las relaciones entre estructura molecular y efectos colaterales.

1.—CLASIFICACION DE LOS TRANQUILIZANTES Y RELACION CON ALGUNOS EFECTOS COLATERALES

Desde el punto de vista clínico-terapéutico, muchos autores¹⁶⁻²²⁻²³ han dividido, grosso modo, este amplio grupo de drogas en tranquilizantes mayores y menores. Los primeros, con fuerte efecto antipsicótico e integrado por los derivados fenotiazínicos y reserpínicos y los segundos, con un débil efecto antipsicótico o desprovisto de esta propiedad pero de valor terapéutico en las neuro-

sis, particularmente para combatir los estados de ansiedad, de excitación senil, de stress emocional y varios otros trastornos psicósomáticos. A este segundo grupo pertenecerían los demás tranquilizantes.

Tomando en consideración la estructura química, lo cual desde luego implica propiedades farmacodinámicas y terapéuticas especiales de cada grupo, podría dividirse a los tranquilizantes en:

- 1) Derivados fenotiazínicos
- 2) Derivados reserpínicos
- 3) Derivados del difenilmetano
- 4) Derivados carbámicos
- 5) Grupo misceláneo.

El "grupo misceláneo" está integrado por sustancias heterogéneas; cada una de las cuales podría convertirse en el prototipo de nuevas familias farmacodinámicas de tranquilizantes. El fenaglicodol, aunque tiene algún parentesco con los derivados carbámicos, por poseer dos grupos alcohólicos, difiere bastante de ellos por no poseer, precisamente, la estructura carbámica. Otras sustancias como el etclorvinol no tiene ninguna relación química aparente con los demás tranquilizantes.

a) **Frecuencia de efectos colaterales de la clorpromazina y la reserpina.** — Kurtz²⁷, en un trabajo de revisión de más de 150 informes clínicos sobre el uso de varios tranquilizantes ha podido establecer, por una parte, el valor terapéutico y las probables indicaciones de cada uno y, por otra, los efectos colaterales que más frecuentemente aparecen en pacientes psicóticos y neuróticos sometidos a tratamiento y que han recibido dosis dentro de los límites terapéuticos.

Esencialmente a base de los datos de Kurtz²⁷ hemos elaborado la tabla I, en la que puede verse la frecuencia relativa de los principales efectos colaterales de dos representantes de los más importantes grupos de tranquilizantes.

TABLA I

FRECUENCIA DE LOS EFECTOS COLATERALES PRODUCIDOS
POR LA CLORPROMAZINA Y LA RESERPINA

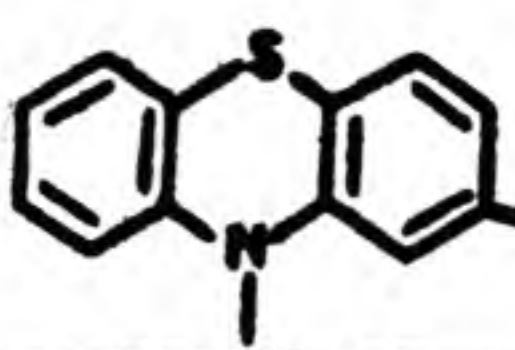
Efectos colaterales	% de Pacientes	
	Clorpromazina 60—75	Reserpina 60—75
Somnolencia:		
Que interfiere la actividad durante el día	25	20
Somnolencia intensa	2	2.5
Sueños extravagantes	10	60
Congestión nasal		50
Alteraciones extrapiramidales: ...	40	25
Parkinsonismo	25	15
Convulsiones		2
Alergia cutánea:	8	1.6
Dermatitis	6	0.1
Fotosensibilización	2	
Hipotensión arterial:	10—20	20—30
Hipotensión ortostática	1.5	
Hipotensión severa		1
Hipotensión sévera		1
Ictericia	0,5—2.0	
Granulocitopenia: ...	0.3	
Agranulocitosis grave	0.01—0.12	
Salivación		2.5
Edema.....		2—10
Náusea y vómito....		1.5
Bradicardia		1.0

b) **Principales grupos de tranquilizantes y efectos colaterales.**—La somnolencia, como aparece en la tabla I, es uno de los efectos colaterales más frecuentemente producido por la casi totalidad de los tranquilizantes¹²⁻²⁸. En el caso tanto de la clorpromazina como de la reserpina, alteraciones extrapiramidales que puede llegar hasta un cuadro de parkinsonismo²⁹⁻³⁰; son también frecuentes. Estos dos tipos de efectos colaterales, precisamente por su frecuencia o importancia se han escogido como términos de comparación entre los distintos tranquilizantes. Así mismo se han tomado como términos de comparación entre los fenotiazínicos y reserpínicos la ictericia y las discrasias sanguíneas, trastornos poco frecuentes pero que entrañan gravedad, especialmente la agranulocitosis. En el caso de los derivados del difenilmetano, entre cuyos efectos colaterales no se ha mencionado nunca la ictericia, se han considerado más bien los efectos colaterales parecidos a los de la atropina, pues, entre los distintos tranquilizantes, este grupo guarda más estrecha relación química y farmacodinámica con los anticolinérgicos de síntesis³¹⁻³². En cambio, los carbámicos y sobre todo algunos tranquilizantes del grupo misceláneo, como lo han demostrado Berger³³ y otros³⁴⁻³⁵, producen un fuerte efecto relajante de la musculatura esquelética que puede llevar hasta la ataxia, por lo cual en estos grupos de drogas se ha tenido en cuenta este efecto colateral.

Las tablas II a la VI presentan, clasificadamente, los principales tranquilizantes en uso terapéutico. En las últimas columnas, en un intento de valoración cuantitativa, se presentan los cuatro tipos más importantes de efectos colaterales. A la intensidad o frecuencia relativa máxima, para cada tipo de efecto colateral, se ha asignado el valor 3. El cero significa que, para una determinada droga, el efecto colateral respectivo aún no se ha descrito o aparece muy rara vez. La raya horizontal indica que no hay todavía suficiente experiencia clínica.

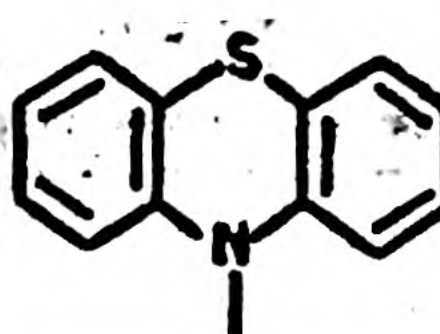
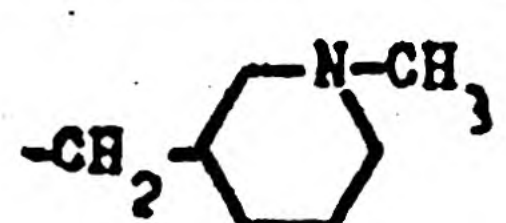
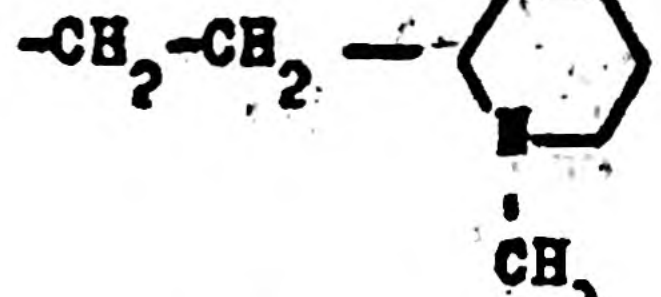

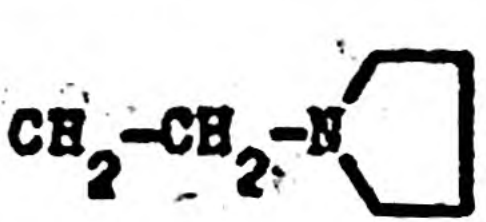
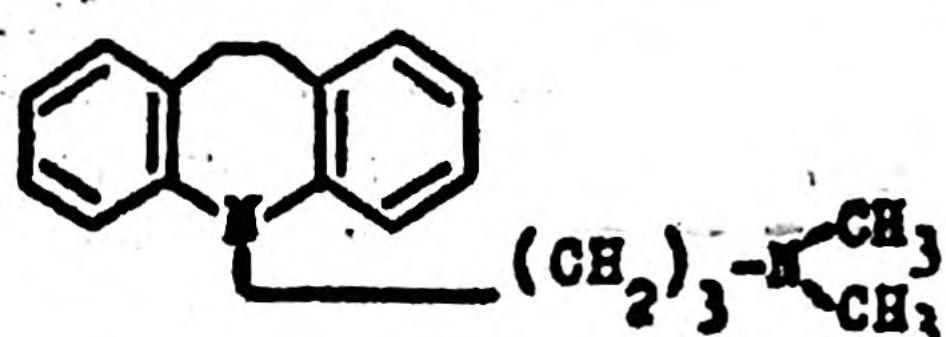
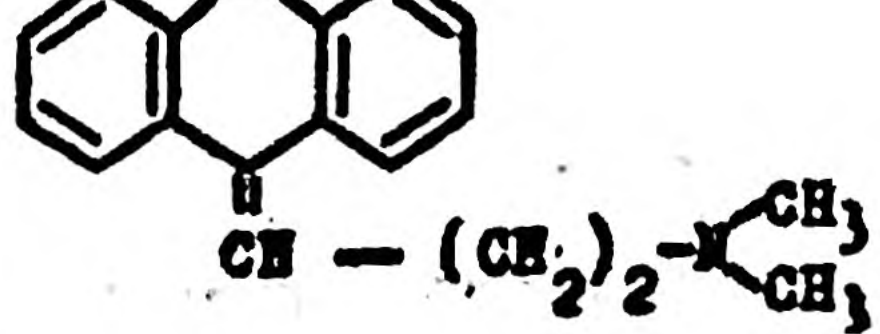
Tabla II

ESTRUCTURA QUÍMICA Y ALGUNOS EFECTOS COLATERALES DE LOS MÁS IMPORTANTES FENOTIAZÍNICOS

Droga			Sedación	Efectos Extr. P.	Ictericia	Discrecias sanguíneas
1. DERIVADOS DIMETILAMÍNICOS						
PROMAZINA (ASPARINA, LIRANOL)	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	H	2	1	1	2
CLOMPROMAZINA (TORAZINA, LARGACTIL)	Idem	Cl	3	2	3	3
METOPROMAZINA (TENTONE, NOPAZINA)	Idem	OCH ₃	1	1	-	1
TRIFLUPROMAZINA (VESPRIN, SIQUIL)	Idem	CF ₃	0	1	1	1
CLOPROTIXENE (TARACTAN)	$-C-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	Cl	1	2	1	1
PROMETAZINA (PENERGAN)	$-CH_2-CH-N(CH_3)_2$ CH ₃	H	2	1	0	1
PROPIOMAZINA (LARGON)	$-CH-CH_2-N(CH_3)_2$ CH ₃	$-CO-CH_2-CH_3$	1	1	0	-
TRIMEPRAZINA (TEMARIL)	$-CH_2-CH-CH_2-N(CH_3)_2$ CH ₃	H	1	1	0	1
LEVOMEPROMAZINA (SINOAN, MOZINAN)	Idem	OCH ₃	1	1	-	-
ETILISOBUTIRAZINA	Idem	CH ₂ -CH ₃	0	1	-	-
2. DERIVADOS PIPERAZÍNICOS						
PROCLORPERAZINA (COMPAZINA, ESTEMETIL)	$-(CH_2)_3-N(CH_2)_6-N-CH_3$	Cl	2	3	1	1
TRIFLUOPERAZINA (ESTELAZINA)	Idem	CF ₃	1	3	0	1
TIOPERAZINA (VONTIL)	Idem	SO ₂ -N(CH ₃) ₂	0	1	-	-
METILPROCLORPERAZINA, 6710 RP	$-(CH_2)_2-CH-N(CH_2)_6-N-CH_3$ CH ₃	Cl	1	2	0	1
PERFENAZINA (TRILAFON)	$-(CH_2)_3-N(CH_2)_6-N-CH_2-CH_2OH$	Cl	2	3	1	0
FLUFENAZINA (PERMITIL)	Idem	CF ₃	1	3	1	-
ACETOPENAZINA (TINDAL)	Idem	CO-CH ₃	0	1	-	-
TIOPROPAZATO (DARTAL)	$-(CH_2)_3-N(CH_2)_6-N-(CH_2)_2-O-CO-CH_3$	Cl	1	2	0	0
DIXIRAZINA (ESUCOS)	$-CH_2-CH-CH_2-N(CH_2)_6-N-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2OH$ CH ₃	H	0	0	1	1

2.—CLASIFICACION DE LOS EFECTOS COLATERALES

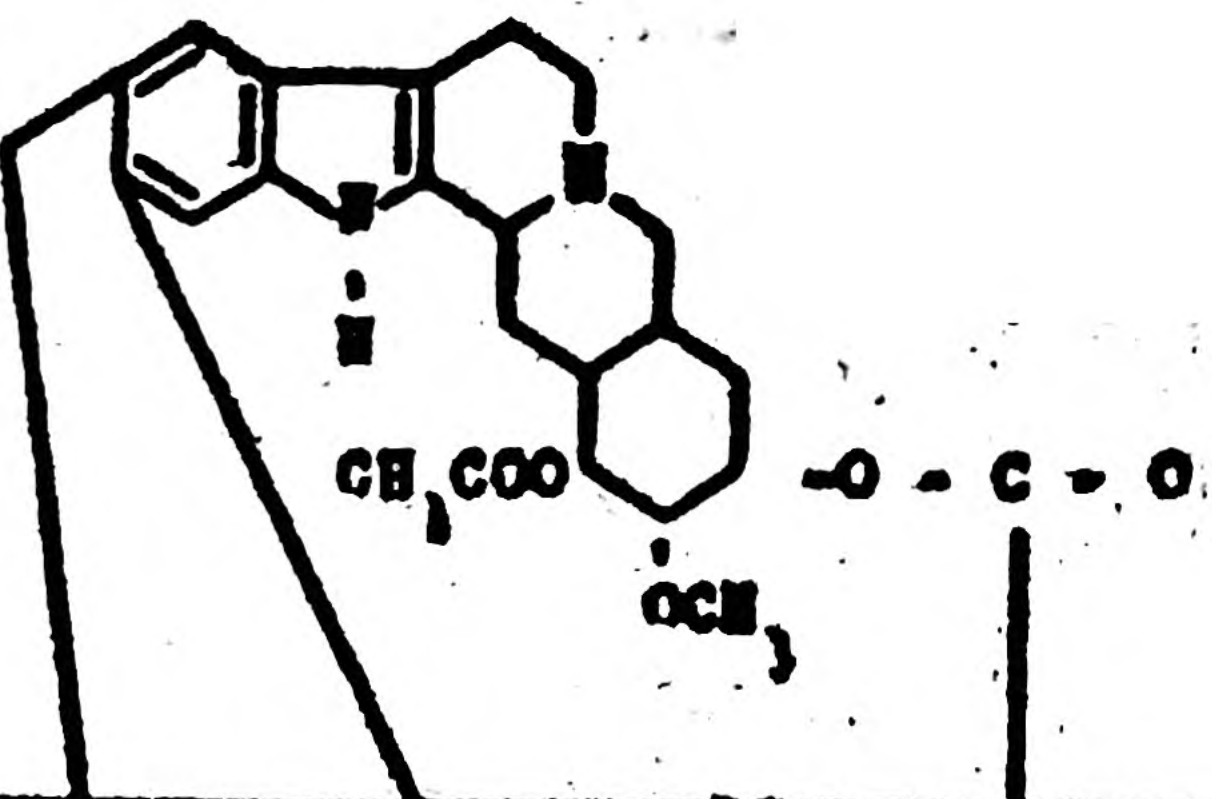
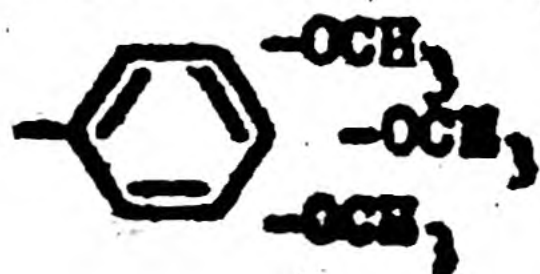
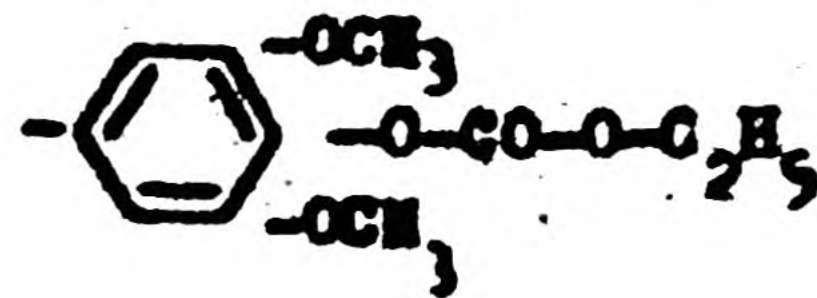
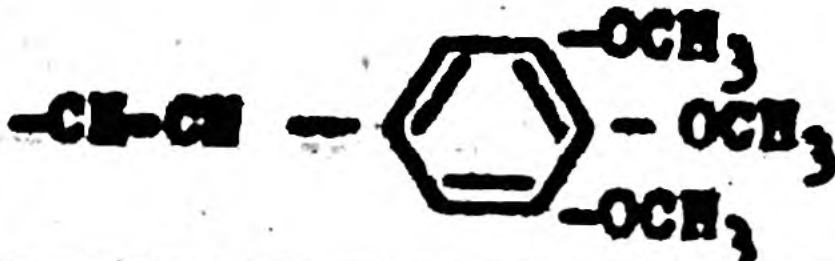
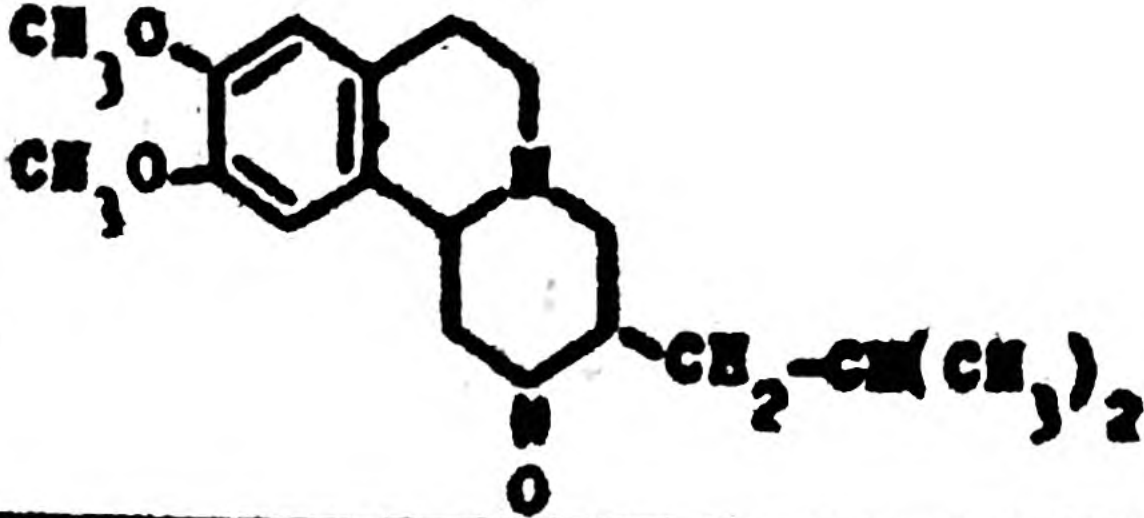
Para la elaboración de las tablas II-VI, con fines comparativos, se han tomado en cuenta sólo unos pocos efectos colaterales. Las drogas tranquilizantes son capaces de provocar muy variados efectos tóxicos y colaterales, siendo indispensable el agruparlos en forma sistemática. Siguiendo, parcialmente a Hollister³⁶⁻⁴⁰, quien se ha preocupado extensamente sobre este problema y también a Lehmann⁴¹ y otros autores¹²⁻⁴²⁻⁴⁶, hemos clasificado los efectos colaterales en las siguientes categorías:

Droga			Somnolencia	Efectos Extrapi.	Ictericia	Discrasias sanguíneas
3. DERIVADOS PIPERIDINICOS						
MEPAZINA (PACATAL)		H	0	0	1	1
TIORIDAZINA (MELL-711)		SCH.	0	0		1
PIPAZINA (MORNIDINA)		Cl	1	1		
4. DERIVADOS PIRROLIDINICOS						
PIRATIAZINA (PIRROLAZOTE)		H	1	1	-	1
5. DERIVADOS PARECIDOS A LA FENOTIAZINA						
IMIPRAMINA (TOFRANIL)			1	1	1	1
AMITRIPTILINA (ELAVIL)			0	2		-

a) **Alteraciones del comportamiento o modo de ser de los pacientes.**—Los efectos terapéuticos más importantes de las drogas tranquilizantes se refieren precisamente a cambios en la conducta o modo de comportarse tanto de los animales normales como de los pacientes psicóticos o de los neuróticos^{47,52}.

Los barbitúricos y más hipnóticos, muchos antihistamínicos y otras drogas, tienen efecto "sedante", es decir que al propio tiempo que inhiben el tono afectivo y combaten los estados de ansiedad, inhiben también las facultades intelectuales.

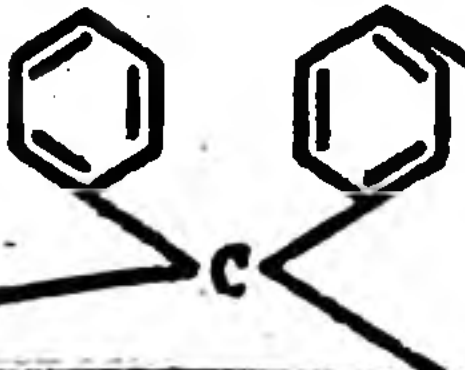
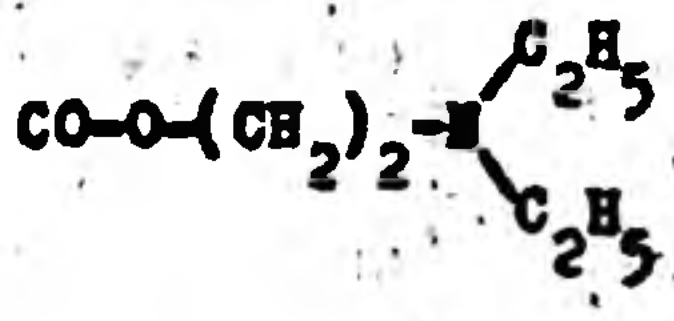
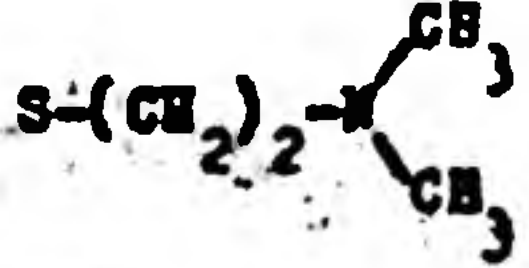


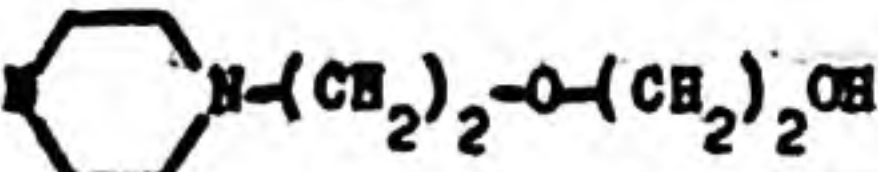
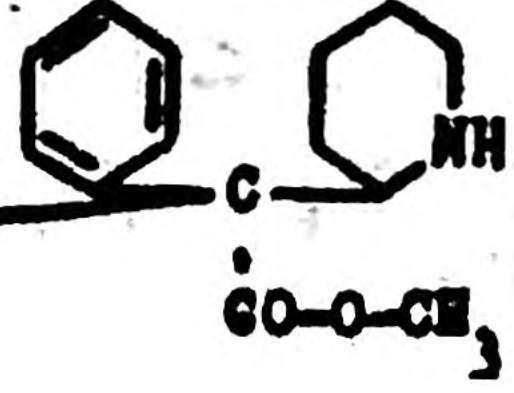
Tabla III
ESTRUCTURA QUÍMICA Y ALGUNOS EFECTOS COLATERALES DE LOS MÁS IMPORTANTES RESERPÍNICOS

Droga				Somnolencia	Efectos extrapiramidales	Ictericia	Discrepancias sanguíneas
DESERPIDINA (HARMONTIL)	H	H		2	2	-	-
CLORDESERPIDINA	Cl	H	Idem	2	2	-	-
RESERPINA (ALGUNOS NOMBRES)	H	OCH ₃	Idem	3	3	-	-
(RAUNOVA)	H	OCH ₃		1	1	-	-
RESCINAMINA (MODERIL)	H	OCH ₃		2	2	-	-
DERIVADOS PARECIDOS A LA RESERPINA							
TETRABENZAZINA				0	1	-	-

Los tranquilizantes son drogas más selectivas, capaces de producir un estado anímico de calma interior¹¹. Los tranquilizantes "mayores" ejercen además una acción antipsicótica, con escasa o nula sedación. De todos modos se trata sólo de un problema de grados de selectividad entre sedación, tranquilización, hipnosis. La mayoría de los llamados tranquilizantes producen también cierta sedación y somnolencia. Seguramente éste es el efecto colateral más frecuente. Con dosis altas casi todos los tranquilizantes, inclusive los "menores", pueden provocar profundo letargo y psicosis tóxica¹¹⁻¹².

Tabla IV

ESTRUCTURA QUIMICA Y ALGUNOS EFECTOS COLATERALES DE LOS MAS IMPORTANTES DERIVADOS DEL DIFENILMETANO

Droga		Somnolencia	Efectos Extrap.	Efectos atropínicos	Disorasias sanguíneas	
BENACTIZINA (SUAVITIL)		H	0	0	2	-
CAPTODIAMINA (SUVREN, COVATIN)		S-C ₄ H ₇	0	0	1	-
AZACICLONOL (FRENQUEL)		H	↓	↓	0	-
PIPRADOL (MERATHAN)		H	↓	↓	0	-
HIDROXIZINA (ATARAX, VISTARIL)		Cl	2	↓	1	-
METILFENIDATO (RITALIN)		H ₂	↓	↓	1	-

↓ Efectos antidepresivos. ↓ Hiperreflexia, ataques pero también ciertos efectos anticonvulsivantes.
 ↓ Efectos anticonvulsivantes. ↓ Efectos anticonvulsivantes. vantes.

La somnolencia aparece más frecuentemente después de las primeras dosis que se administran a los pacientes. Por lo menos en cuanto a este efecto colateral se refiere, el organismo desarrolla una rápida tolerancia y en tratamientos de larga duración, aún con dosis crecientes, la somnolencia es, cada vez, menor o nula. El grado de somnolencia a más de la susceptibilidad personal depende también de la hora de administración.

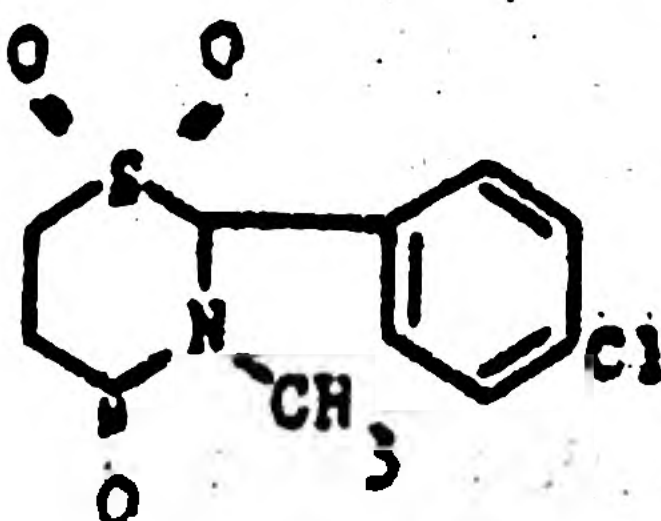
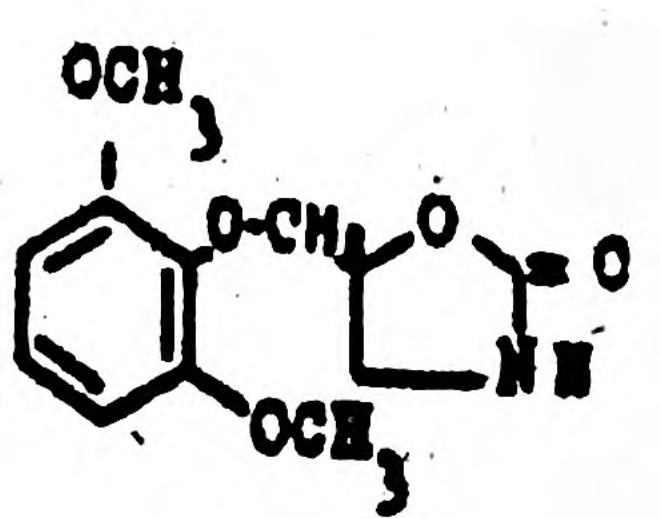
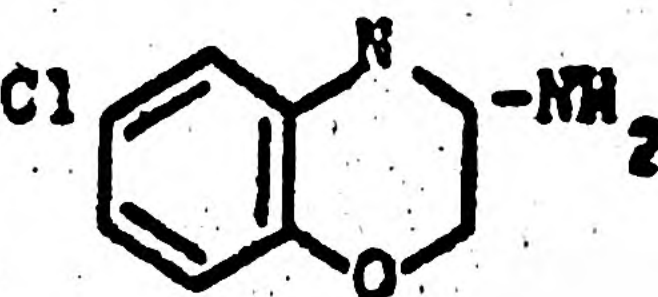
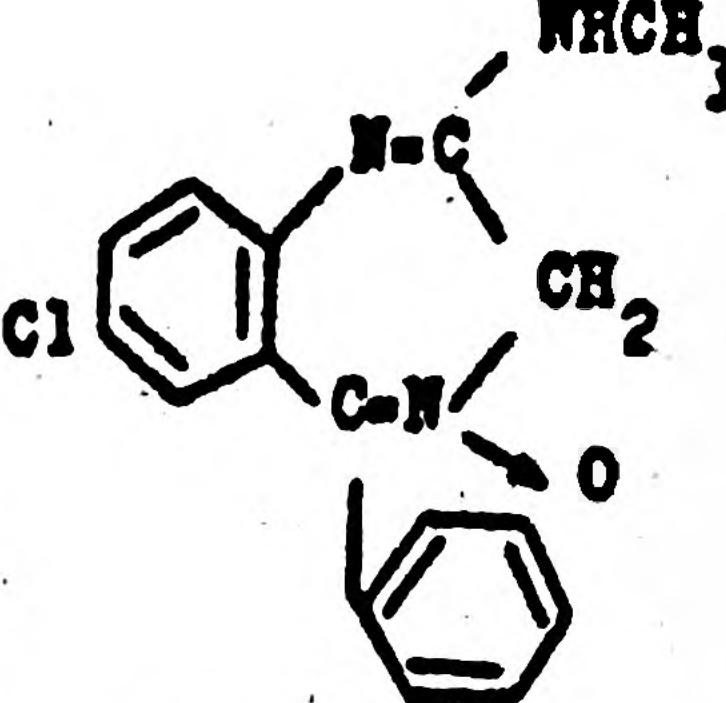
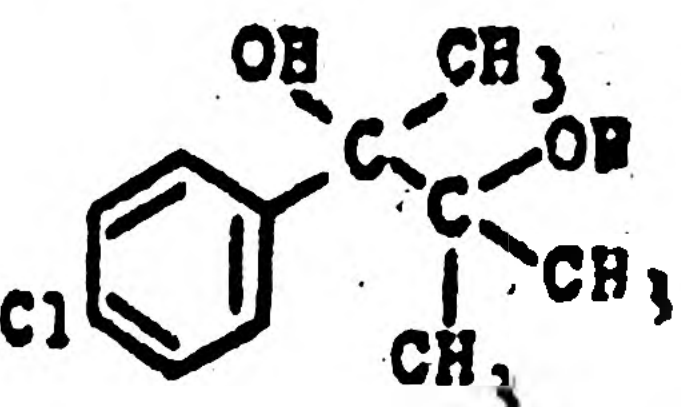
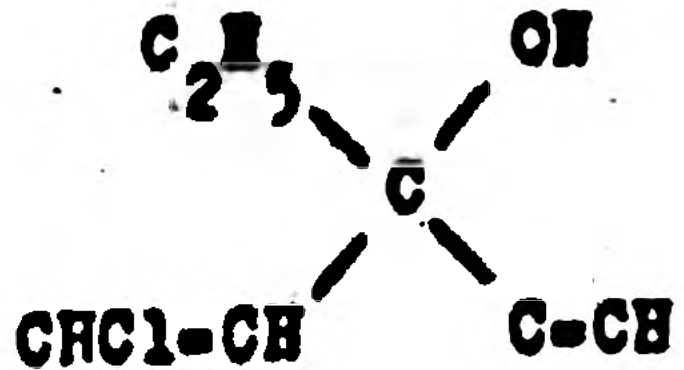
Cuando se administra por primera vez un tranquilizante a una persona, es conveniente que ésta no maneje vehículos o máquinas de precisión.

Tabla V
ESTRUCTURA QUÍMICA Y ALGUNOS EFECTOS COLATERALES DE LOS MÁS IMPORTANTES DERIVADOS CARBÁMICOS

Droga	$\begin{array}{c} \text{CO} - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \end{array}$			Somnolencia	Efectos Estrés	Ataxia	Discrepancias serológicas
MEPROBAMATO (MILTOWN, EQUANIL)	CH ₃	CH ₂ -CO-NH ₂	C ₃ H ₇	2	↓	0	-
CARISOPRODOL (SONA)	CH ₃	CH ₂ -O-CO-NH ₂ -CH(CH ₃) ₂	C ₃ H ₇	1	↓	0	-
METOCARBANOL (ROBAXIN)	H	CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -OCH ₃	CH ₃	0	↓	0	-
ECTILUREA (NOSTIN, LEVANIL)	-CH-CH ₃	CH ₂ -CH ₃		1	0	0	-
CROTONILUREA (CROSTIL)	Idem	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		1	0	0	-
$\begin{array}{c} \text{O} - \text{CO} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \end{array}$							
EMILCALMATO (ESTRIATAN)	CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	1	↓	0	-
ESTIRAMATO (SINAXAR)	H	-CHO-C ₆ H ₅	H	1	↓	0	-

↓ Efectos anticonvulsivantes.

Tabla VI
ESTRUCTURA QUIMICA Y ALGUNOS EFECTOS COLATERALES DE UN GRUPO
MISCELANEO DE TRANQUILIZANTES

Druga	Somnolencia	Efectos Extrap.	Ataxia	Disorasias sanguineas	Druga	Somnolencia	Efectos Extrap.	Ataxia	Disorasias sanguineas
 CLOMETAZONA (TRANCOPAL)	0	↓	2	-	 MEFENOXALONA (TREPIDONE)	1	1	0	-
 ZOXAZOLAMINA (FLEXIN)	2	↓	2	-	 CLORDIAZEPOXIDE (LIBRIUM)	1	↓	1	1
 FENAGLICODOL (ULTRAN)	2	↓↓	2	-	 ETCLORVINOL (PLACIDIL)	1	↓	0	-

↓ Efectos anticonvulsivantes.

b) **Alteraciones nerviosas centrales.**—El grupo anterior de efectos colaterales, depende también de alteraciones centrales, pero particularmente de carácter psíquico, repercutiendo en la actitud y comportamiento del individuo. En esta segunda categoría se catalogan alteraciones de carácter neurológico sin repercusión primaria en la esfera psíquica, como son manifestaciones extrapiramidales³⁰ debido a un aumento de actividad de los núcleos extrapiramidales así como de la corteza piriforme y la amígdala rinoencefálica o a un exceso de inhibición de los centros que controlan o frenan la actividad de dichos núcleos⁵¹. Estos efectos colaterales, como observó tempranamente Kinross-Wright⁵³ y luego ha sido confirmado por muchos autores⁵⁴⁻⁵⁸, los derivados fenotiazínicos y reserpínicos, uno de cuyos sitios primarios de acción parece ser el rinencéfalo. Pueden aparecer como simples hipertonías musculares o contracciones espasmódicas y llegar hasta el ataque convulsivo parecido al gran mal.

El síndrome parkinsoniano se caracteriza por: hipoquinesia, rigidez muscular, dificultad de efectuar movimientos asociados; a veces aparece el signo de cara de máscara. En algunos pacientes puede haber, en reposo, temblor generalizado. La reserpina aún en los primeros días de tratamiento puede producir una especie de escalofrío generalizado, el cual se debe a un trastorno neurovegetativo y no a alteración extrapiramidal. Los síntomas extrapiramidales son prontamente reversibles al suspender la medicación y, según parece, no ocasionan ninguna lesión anatómica encefálica.

La clorpromazina produce también un trastorno motor peculiar⁵⁹. Es la contracción espasmódicas y llegar hasta el ataque convulsivo parecido al gran mal.

El síndrome parkinsoniano se caracteriza por: hipoquinesia, rigidez muscular, dificultad de efectuar movimientos asociados; a veces aparece el signo de cara de máscara. En algunos pacientes puede haber, en reposo, temblor generalizado. La reserpina aún

en los primeros días de tratamiento puede producir una especie de escalofrío generalizado, el cual se debe a un trastorno neurovegetativo y no a alteración extrapiramidal. Los síntomas extrapiramidales son prontamente reversibles al suspender la medicación y, según parece, no ocasionan ninguna lesión anatómica encefálica.

La clorpromazina produce también un trastorno motor peculiar⁵⁹. Es la contracción espasmódica de los músculos de la nuca, la lengua y la faringe. Otros efectos somatomotores se enumeran en la tabla VII.

TABLA VII

**EFECTOS COLATERALES Y MANIFESTACIONES TOXICAS
PRODUCIDAS POR LOS TRANQUILIZANTES**

MANIFESTACION	DROGA	FACTOR DETERMINAN.
1.—Alteraciones del comportamiento o modo de ser.		
Somnolencia, apatía, pereza mental, inquietud, desasosiego.	Cualquier tranquilizante, especialmente los fenotiazínicos y reserpínicos.	Dosis y naturaleza química de la droga.
Depresión.	Cualquier tranquilizante, especialmente reserpina.	Dosis y duración del tratamiento.
Aislamiento, insociabilidad, sueños extravagantes, sensaciones de irrealidad.	La mayoría de tranquilizantes.	Dosis, duración del tratamiento y (?) personalidad del paciente.
Ansiedad, agitación, delusiones, alucinaciones.	Idem.	Idem.

MANIFESTACION	DROGA	FACTOR DETERMINAN.
Psicosis tóxica, tentativas de suicidio.	Cualquier tranquilizante, especialmente los fenotiazínicos y reserpínicos.	Dosis y duración del tratamiento.
Habitación, síndrome de "abstinencia".	Meprobamato, emilcamato; potencialmente cualquier carbámico.	Dosis, duración; (?) personalidad del paciente.
2.—Alteraciones nerviosas centrales.		
Alteraciones extrapiramidales, Parkinsonismo, acatisia, incoordinación de los movimientos, temblores.	Fenotiazínicos, especialmente clorpromazina y derivados piperazínicos. Reserpínicos.	Dosis, duración; edad del paciente, tipo de la psicosis.
Convulsiones, rigidez y calambres musculares, gran ataque convulsivo.	dem:	Idem.
Relajación muscular, sensación de debilidad, fatiga, ataxia, síndrome parecido a la miastenia grave.	La mayoría de los tranquilizantes, especialmente los carbamatos y los "relajantes musculares" (algunos tranquilizantes del grupo misceláneo).	Dosis y duración del tratamiento.
Poikilotermia.	Clorpromazina y la mayoría de los fenotiazínicos.	Dosis, y temperatura ambiental.
Hipotermia, hiperreflexia.	Derivados reserpínicos.	Temperatura ambiental (?) lesión cerebral previa.
Movimientos como de decerebración, movimientos coreo-atetósicos, signos cerebelares.	Derivados reserpínicos.	Dosis (?) lesión cerebral.

MANIFESTACION	DROGA	FACTOR DETERMINAN.
3.—Alteraciones neurovegetativas		
Efectos anticolinérgicos y al propio tiempo adrenérgicos (sequedad de la boca, visión borrosa, constipación, retención urinaria, ileo).	Derivados fenotiazínicos.	Dosis, duración del tratamiento, edad del paciente.
Efectos anticolinérgicos (del tipo de los provocados por atropina).	Benactizina y la mayoría de los derivados del difenilmetano.	Dosis, duración y edad, Susceptibilidad del paciente.
Efectos colinérgicos (salivación excesiva, hipersecreción gástrica, consecuentemente activación de úlcera péptica; hematemesis y melena; vómito, diarrea, trastornos urinarios).	Reserpínicos.	Dosis y sobre todo duración del tratamiento.
4.—Trastornos cardiovasculares.		
Hipotensión arterial.	Fenotiazínicos; efecto tardío de los reserpínicos; en menor intensidad las otras drogas.	Dosis y duración del tratamiento.
Crisis hipotensivas.	Fenotiazínicos y reserpínicos	Vía intra venosa, edad, alcoholismo.
Hipotensión ortostática.	Fenotiazínicos.	Idem

MANIFESTACION	DROGA	FACTOR DETERMINAN.
Inversión del efecto vasopresor de la adrenalina.	Fenotiazínicos.	Dosis.
Transpiración intensa, enrojecimiento de la piel, congestión nasal, edema periférico.	Fenotiazínicos y reserpínicos	Dosis, duración y susceptibilidad del paciente.
Taquicardia.	Fenotiazínicos, derivados del difenilmetano.	Dosis.
Bradycardia.	Reserpínicos.	Dosis y duración del tratamiento.
5.—Alteraciones sanguíneas.		
Eosinofilia, leucocitosis, leucopenia (especialmente durante las primeras semanas de tratamiento).	Fenotiazínicos, meprobamato, cloridazepoxide.	Susceptibilidad individual, alteraciones sanguíneas preexistentes.
Agranulocitosis.	Fenotiazínicos, especialmente clorpromazine, potencialmente cualquier derivado carbámico.	Susceptibilidad individual, edad, duración del tratamiento.
Trombocitopenia, púrpura.	Fenotiazínicos, especialmente clorpromazina.	Idem.
6.—Alteraciones endocrinas o metabólicas.		
Apetito exagerado, aumento de peso, obesidad.	La mayoría de tranquilizantes, especialmente los fenotiazínicos.	Duración del tratamiento.
Polidipsia, retención acuosa y edema.	Reserpínicos.	Duración, susceptibilidad individual.

MANIFESTACION	DROGA	FACTOR DETERMINAN
Trastornos de la menstruación.	La mayoría de tranquilizantes.	Dosis y duración.
Galactorrea, ginecomastia, aumento de apetito sexual, aumento fertilidad.	Fenotiazínicos y reserpínicos especialmente.	Dosis y duración del tratamiento.
Impotencia transitoria (en el hombre).	Idem.	Idem.
7.—Alteraciones hepáticas		
Pruebas anormales con aumento en el suero de: transaminasas, glutámica-oxalacética, fosfatasa alcalina y bilirrubina.	La mayoría de los fenotiazínicos.	Susceptibilidad del paciente (?), dosis y duración del tratamiento.
Hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática.	Fenotiazínicos, especialmente clorpromazina.	Susceptibilidad individual, duración.
8.—Reacciones alérgicas.		
Fotosensibilización (áreas expuestas: desde eritema hasta vesículas).	Fenotiazínicos.	Exposición a la luz y rayos solares.
Dermatitis generalizada (eritematosa, urticaria o vesicular y bulosa o pe-tequial).	Fenotiazínicos, mepro-bamato, la mayoría de tran-quilizantes.	Hipersensibilidad individual. Hipersensibil. + contacto.
Dermatitis por contacto.	Fenotiazínicos.	

En cambio, los derivados carbámicos y varios representantes del grupo "misceláneo", probablemente por acción en el mesencéfalo y médula espinal, producen relajación de la fibra estriada y efectos colaterales, en este aspecto más bien de tipo contrario al de los fenotiazínicos y reserpínicos y pueden ir desde la sensación de debilidad muscular hasta la ataxia³³⁻³⁵.

Uno de los primeros usos de la clorpromazina fue para producir "hibernación artificial", es decir para inducir hipotermia¹⁻². Los fenotiazínicos inhiben los centros termoregulares y vuelven al organismo de tipo poikilotermo. En ambiente cálido o bajo la influencia de un pirógeno, la clorpromazina produce hipertermia y un cuadro clínico que podría hacer pensar en un infarto cardíaco⁵⁵⁻⁵⁹. Más común, a la temperatura ordinaria, es una ligera hipotermia que pasa casi inadvertida al paciente; desde luego si la temperatura ambiente es muy baja puede producirse una severa hipotermia con colapso circulatorio. Los animales de experimentación sometidos a temperaturas inferiores a 10° C, mueren rápidamente⁶⁰ con dosis hasta $\frac{1}{5}$ de la DL 50 a 20° C.

c) **Alteraciones neurovegetativas.**—Los trastornos de naturaleza neurovegetativa difieren considerablemente entre los distintos grupos de tranquilizantes. Generalmente son trastornos leves como cefalea, congestión nasal, etc., pero son los más comunes y frecuentes después de la somnolencia¹¹⁻¹². Mientras los fenotiazínicos a dosis bajas actúan como débiles anticolinérgicos, a dosis altas pueden también bloquear y aun invertir el efecto de la adrenalina⁴⁰⁻⁶¹. Pero los efectos predominantes son del tipo anticolinérgico. Así mismo ejercen cierto efecto gangliopléjico, antiemético y antihistamínico⁶². Los reserpínicos, en cambio, ejercen efectos predominantemente colinérgicos⁶³⁻⁶⁴ y pueden producir náusea, vómito, aumento de las secreciones exocrínicas, aumento del peristaltismo intestinal, diarrea⁶⁵⁻⁶⁶. Los derivados del difenilmetano, como se ha mencionado ya anteriormente³¹⁻³² producen efectos anticolinérgicos y por consiguiente sus efectos co-

laterales son del tipo atropínico: sequedad de las mucosas, mi-driasis, tendencia a la constipación, taquicardia, etc. Los otros tranquilizantes provocan más leves efectos neurovegetativos, generalmente de tipo anticolinérgico.

d) **Trastornos cardiovasculares.**—Aunque en esencia los trastornos cardiovasculares son de naturaleza neurovegetativa resulta conveniente, por su importancia y frecuencia, el separarlos en un grupo aparte. La mayoría de las drogas tranquilizantes, por acción central, producen disminución de la presión arterial, más notoria y útil en hipertensos, pero que en normotensos puede constituir un efecto colateral molesto¹². En el caso de los reserpínicos, el efecto hipotensivo, aunque aparece tardíamente, después de varios días del tratamiento, es de tal importancia terapéutica que, en la actualidad, este grupo de drogas se emplea mucho más en el tratamiento de la hipertensión arterial que como agentes antipsicóticos⁶⁷⁻⁶⁹.

La hipotensión por fenotiazínicos, en cambio, es más acentuada en los primeros días y aparece especialmente por administración parenteral de la droga. Viejos y debilitados son más propensos a la hipotensión medicamentosa. En los tratamientos de larga duración, aún en ausencia de la hipotensión permanente aparece, en muchos pacientes, la hipotensión ortostática.

e) **Alteraciones sanguíneas.**—La agranulocitosis es el trastorno hemático más grave que pueden provocar algunos tranquilizantes fenotiazínicos; felizmente es el menor frecuente³⁶⁻⁷⁰⁻⁷³. En cambio, son mucho más frecuentes alteraciones benignas y transitorias como: eosinofilia, leucocitosis y leucopenia⁴⁰. La agranulocitosis, según Kortz⁴⁷, aparece principalmente, en mujeres y en cuanto a la edad, sobre los 50 años. Es excepcional en niños. Algunos síntomas constituyen el prodromo: fiebre, malestar, dolor de la garganta (angina). Es excepcional que la agranulocitosis

aparezca antes de siquiera 12 días de tratamiento continuo⁷⁴. La mayoría de los casos se producen entre la séptima y octava semana de tratamiento. Un 20% aparecen tardíamente, entre los 50 y 150 días. La dosis total ingerida varía dentro de un amplio margen y parece que el efecto de la droga, en cuanto a este trastorno hemático, fuera acumulativo. En la mayoría de pacientes, la dosis total, antes de la aparición de la agranulocitosis fue de 12 gm. Entre un 30% a un 50% de las agranulocitosis, según las estadísticas, fuerón fatales a pesar de todo tratamiento.

La clorpromazina es la que provoca más frecuentemente este grave trastorno hemático; le sigue en frecuencia la promazina. Con esta segunda droga se observan las mismas características en cuanto a sexo, edad, tiempo de aparecimiento de la agranulocitosis, etc., como con la clorpromazina.

La mayoría de los fenotiazínicos producen leucopenia en una proporción del 0.2 a 0.5% de los pacientes. La leucopenia, según las investigaciones de Hollister⁴⁰, se inicia entre la segunda y cuarta semana de tratamiento. En la mayoría, el número de leucocitos se estabiliza en una cifra moderadamente baja o tiende a aumentar; en unos pocos, la disminución es progresiva y probablemente, son los pacientes que luego desarrollan la agranulocitosis. La suspensión oportuna del tratamiento es lo importante, la recuperación es bastante rápida entre 10 y 20 días⁷⁴.

f) **Alteraciones endocrinas y metabólicas.**—La mayoría de los tranquilizantes, posiblemente por acción directa sobre el sistema límbico y el hipotálamo producen aumento del apetito y de la libido. Además, la disminución de la actividad, en general, contribuye al aumento de peso y aun a la obesidad. En tratamientos de larga duración con fenotiazínicos o reserpínicos se han observado aumentos de peso de hasta 50 libras³⁶. El aumento de libido puede conducir a un aumento de actividad sexual, pero en el hombre, con dosis altas de tranquilizantes, especialmente de fenotia-

zínicos y derivados carbámicos, puede producir la impotencia por insuficiente erección⁵³⁻⁵⁵.

En animales de laboratorio, como lo han demostrado Naranjo y Naranjo⁷⁶, en ratones por ejemplo, cuando se agregan dosis apropiadas de tranquilizantes a la dieta normal y su administración se inicia a los 20 días de nacidos, los animales llegan más pronto que los controles a la maduración sexual y se reproducen más precozmente.

La galactorrea es otro trastorno frecuente⁵⁸. Con fenotiazínicos, en tratamientos de larga duración, hasta un 10% de mujeres pueden presentar galactorrea.

El edema y la retención hídrica es también un trastorno común en tratamientos largos, sobre todo con reserpínicos, pudiendo en este segundo caso, afectar hasta a un 20% de los pacientes⁷⁵. El aumento del peso, si bien se debe principalmente a aumento de apetito, se debe también a la retención hídrica.

g) Alteraciones hepáticas.—Como en el caso de las alteraciones sanguíneas, la ictericia de tipo obstructivo o la necrosis hepática, si bien son los accidentes más graves, de este grupo, no son los más frecuentes⁷⁷⁻⁸⁰. Las investigaciones realizadas en los últimos años, especialmente las de Hollister y colab.⁴⁰, revelan que entre el 10 al 20% de los pacientes tratados con derivados fenotiazínicos presentan valores anormales en una o más pruebas de función hepática, como aumento de la transaminasa glutámica; pero no existe un tipo único y constante de alteración hepática.

La ictericia aparece después de por lo menos una semana de tratamiento con clorpromazina⁶⁸⁻³¹. En la mayoría de los pacientes aparece entre la segunda y cuarta semana de administración continua de la droga. Algunos síntomas preceden a la ictericia: malestar, fiebre, trastornos gastrointestinales. Durante el período icterico hay agrandamiento del hígado y puede haber disminución de su consistencia. El cuadro clínico es de la ictericia obstruc-

tiva. Los exámenes de laboratorio⁸²⁻⁸⁵ revelan aumento de la transaminasa glutámico-oxalacética y especialmente la glutámico-pirúvica en caso de necrosis celular extensa.

Un cuadro histopatológico bastante típico se encontró con las primeras investigaciones por punción³⁶⁻⁸⁶. La alteración esencial aparecía ser la infiltración periportal con células inflamatorias, principalmente linfocitos y a veces eosinófilos y con secreciones biliares que obstruían los respectivos canaliculos.

Investigaciones más recientes, como las de Zelman⁸¹, revelan que a más de estos trastornos periportales hay también necrosis celular sobre todo en la región centrolobulillar en las mismas regiones donde hay signos de colestasis.

El cuadro clínico es prontamente reversible pero las alteraciones histopatológicas son más prolongadas, aunque no hay evidencia de fibrinosis o lesión hepática definitiva. El prolongado aumento de fosfatasa alcalina y, a veces, la eosinofilia, son indicios de la lenta recuperación tisular⁸¹.

Los pacientes que presentan ictericia parece que quedan "sensibilizados" a la clorpromazina, pues si vuelven a recibir la droga muchos meses después, rápidamente presentan indicios de un nuevo accidente icterico²⁸.

Los corticoides y antihistamínicos se han utilizado en el tratamiento de la ictericia. Sin embargo, lo más importante sería, ante los primeros síntomas, prevenir el accidente, cambiando el tratamiento con una de las tantas nuevas drogas antipsicóticas que no producen ictericia.

h) Reacciones alérgicas.—Se han descrito reacciones alérgicas cutáneas producidas por la mayoría de los tranquilizantes, pero son los fenotiazínicos los que más frecuentemente la provocan⁸⁷⁻⁹¹. La fenotiazina y sus derivados son excelentes agentes fotosensibilizantes y por otra parte, actúan como alérgenos inde-

pendientes de la exposición a la luz solar. Producen también sensibilización por contacto directo^{91a-91c}.

El primer brote de dermatitis o urticaria generalizada aparece entre los 10 y 30 primeros días de tratamiento²⁸. Una vez sensibilizado el paciente puede reaparecer la manifestación alérgica aún después de una sola y pequeña dosis del fenotiazínico.

La sensibilidad alérgica cutánea se relaciona seguramente con el anillo fenotiazínico y no con su cadena lateral, pues hay reacción cruzada entre los distintos fenotiazínicos.

Algunos autores creen que tanto la agranulocitosis como la ictericia se producen por un mecanismo alérgico y todos estos trastornos habría que englobarlos dentro de una sola categoría. Sin embargo, el asunto no está debidamente probado y resulta más sistemático dividir dichos trastornos en hemáticos sin prejuizar acerca de su mecanismo de producción.

Bajo este delineamiento general se ha elaborado la tabla VII, la misma que contiene la mayoría de efectos colaterales que más frecuentemente aparecen en el curso del tratamiento con drogas tranquilizantes.

3.—TRANQUILIZANTES FENOTIAZINICOS: RELACION ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y EFECTOS COLATERALES

En las tablas precedentes se anotan, por una parte, la frecuencia de los efectos colaterales de la clorpromazina y, por otra se enumeran los efectos provocados por otros tranquilizantes de este grupo. Para sistematizar mejor, se ha elaborado la tabla VIII, en la que se dividen los efectos colaterales en las 8 categorías descritas y siguiendo a Lehmann⁴¹, se indica en cada categoría, la frecuencia con que aparecen.

TABLA VIII

**FRECUENCIA DE LOS EFECTOS COLATERALES Y LAS
COMPLICACIONES PRODUCIDAS POR LOS
TRANQUILIZANTES FENOTIAZINICOS**

COMUNES	POCO FRECUENTES	RAROS
<p>1.—Alteraciones del comportamiento o modo de ser: Somnolencia, apatía, desasosiega.</p>	<p>Depresión, ansiedad, agitación.</p>	<p>Despersonalización, psicosis tóxica.</p>
<p>2.—Alteraciones nerviosas centrales: Manifestaciones extrapiramidales, parkinsonismo, acatisia, incoordinación de movimientos asociados, temblor, hiperreflexia.</p>	<p>Convulsiones, rigidez, pérdida del tono muscular, debilidad, fatiga.</p>	<p>Distonías (espasmos), ataques convulsivos.</p>
<p>3.—Trastornos neurovegetativos: Sequedad de la mucosa, visión borrosa, constipación.</p>	<p>Retención urinaria.</p>	<p>Síncope, ileo.</p>
<p>4.—Trastornos Cardiovasculares Hipotensión, transpiración excesiva.</p>	<p>Edema periférico, taquicardia.</p>	
<p>5.—Alteraciones sanguíneas: Eosinofilia, leucocitosis.</p>	<p>Leucopenia.</p>	<p>Agranulocitosis.</p>
<p>6.—Alteraciones endocrinas o metabólicas: Apetito excesivo, aumento de peso, trastornos de la menstruación, ingurgitación de los senos.</p>	<p>Obesidad, galactorrea.</p>	<p>Ginecomastia.</p>
<p>7.—Alteraciones hepáticas: Pruebas de función hepática anormales.</p>	<p>Ictericia colestática.</p>	<p>Necrosis hepática.</p>
<p>8.—Reacciones alérgicas.</p>	<p>Dermatitis.</p>	<p>Púrpura.</p>

De estos diferentes efectos colaterales, la somnolencia, generalmente guarda cierta relación con la potencia tranquilizante de la droga, aunque como la dosis requerida de una droga más potente es menor, clínicamente se encuentra que este efecto colateral puede ser más bien intenso y menos frecuente. Los otros efectos colaterales, como manifestaciones extrapiramidales, ictericia, agranulocitosis, etc.; varían independientemente de la actividad tranquilizadora del derivado fenotiazínico.

De las investigaciones de Korzt⁷⁴, Hollister³⁶⁻⁴⁰, Friend²²⁻²³, Delay y Deniker⁹² y muchos otros autores⁹³⁻¹⁰⁰, pueden deducirse algunas importantes relaciones entre la estructura molecular del fenotiazínico y los efectos colaterales.

Las substituciones más importantes en el anillo fenotiazínico (vase tabla II) corresponden al carbono de la posición 2 (C₂) y al nitrógeno de la posición 10 (N₁₀).

a) **Substituciones en C₂.**—El reemplazo del hidrógeno de C₂ por un átomo de Cl, como sucede entre la promazina y la clorpromazina, produce un aumento de 2 a 3 veces el efecto tranquilizante, pero aproximadamente en igual proporción aumentan los efectos colaterales: la somnolencia, los efectos extrapiramidales, las discrasias sanguíneas y sobre todo la ictericia.

La presencia de varios átomos de flúor, en esta posición, mediante un radical trifluoremetilo u otro, modifica la actividad en forma parecida a lo que sucede en otras familias farmacodinámicas como por ejemplo en los diuréticos tiazídicos, es decir, aumenta tanto la potencia como la duración del efecto, sin que en el caso de los fenotiazínicos aumenten los efectos colaterales. Lo triflupromazina es, por consiguiente, más activa que la clorpromazina y produce menos efectos colaterales.

La substitución por simples radicales alquílicos u oxialquílicos como sucede con la metropromazina, la propiomazina, la acetofenazina, etc., produce disminución de la actividad tranquilizante y considerable disminución de los efectos colaterales, en

particular, de los de naturaleza extrapiramidal, tal es el caso de la acetofenazina en comparación con los demás fenotiazínicos-piperazínicos.

La substitución por tio-radicales, hace disminuir la actividad tranquilizante y los efectos colaterales, especialmente la somnolencia y los síntomas extrapiramidales en cambio, aumenta fuertemente el efecto antiemético como sucede en la tioperazina, cuya actividad antiemética es aproximadamente 50 veces mayor que la clorpromazina.

b) **Substitución en N₁₀.**—Tomando en consideración las substituciones en N₁₀, los tranquilizantes fenotiazínicos podrían dividirse por lo menos en 4 grupos o series: 1) serie de los derivados dimetilamínicos, es decir, cuya cadena lateral es alifática; 2) serie de los derivados piperazínicos; 3) derivados piperidínicos y 4) derivados pirrolidínicos.

Derivados dimetilamínicos: La cadena 3—dimetilaminopropílica ($R-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$) confiere propiedades fuertemente tranquilizantes, en comparación con la cadena 2—dimetilaminopropílica ($R-CH_2-(CH-CH_3)-N(CH_3)_2$) que, en cambio, confiere propiedades antihistamínicas, anestésicas locales y antiespasmódicas. Al mismo tiempo la cadena 3—dimetilaminopropílica provoca mayores efectos extrapiramidales y sobre todo ictericia, trastorno que nunca se ha observado con la otra cadena, uno de cuyos representantes es la prometazina.

El reemplazo por la cadena 3—dimetilamino—2—metilpropílica ($R-CH_2-(CH-CH_3)-CH_2-N(CH_3)_2$) como sucede entre la clorpromazina y la trimeprazina, produce disminución del efecto tranquilizante con disminución de los efectos colaterales y ausencia de ictericia y, en cambio, aumento del efecto anti-prurítico y anestésico local a una potencia superior a la prometazina.

Derivados piperazínicos: La presencia de un anillo piperidínico o piperazínico, en algunos antihistamínicos y anticolinérgicos

produce un aumento de actividad. Bajo este criterio se han sintetizado numerosos fenotiazínicos que en N₁₀ presentan a más de la cadena propílica algunos de estos anillos. La presencia del anillo metilpiperazínico exalta la potencia tranquilizante aproximadamente 5 veces, tal es el caso entre la clorpromazina y la proclorperazina, disminuyen los riesgos de ictericia y agranulocitosis, disminuyen los efectos colaterales de naturaleza neurovegetativa, la somnolencia es más o menos igual, pero aumentan considerablemente los trastornos extrapiramidales²³ Si sobre esta estructura se agrega el fluor en C₂, como ya se ha mencionado antes, aumenta aún más la actividad y duración del efecto. Así, la trifluoperazina es 10 a 12 veces más potente que la clorpromazina.

El radical hidroxietilpiperazínico hace aumentar la potencia tranquilizante aproximadamente al doble que el radical metilpiperazínico. La perfenazina es 2 veces más activa que la proclorperazina y la fluofenazina es aún más potente que aquella. Sin embargo, este aumento de potencia no se acompaña sensiblemente de igual aumento de los efectos colaterales. Los trastornos extrapiramidales, que son los más frecuentemente producidos por estos derivados piperazínicos, son aproximadamente iguales entre los compuestos descritos, aunque la perfenazina parece producir más acatisia que la proclorperazina.

Los fenotiazínicos con cadena alifática, más frecuentemente producen trastornos hipoquinéticos del tipo parkinsoniano. Los de la serie piperazínica, en cambio, producen más trastornos hiperquinéticos, especialmente la acatisia, que consiste en cierta imposibilidad de sentarse o de recostarse y en movimientos involuntarios que, inclusive, impiden el reposo del paciente. El fenotiazínico, antitranquilizante, pues el paciente comienza a ser víctima de la tensión emocional y finalmente de la angustia. Cualquiera que sea el síntoma extrapiramidal, puede provocar tal disturbio al paciente que se hace indispensable el empleo de drogas antiparkinsonianas, entre las cuales las más usadas han sido:

el trihexilfenidil (Artane), la benztropina (Cogentín) y la prociclidina (Kemadrín).

Los trastornos extrapiramidales provocados por los fenotiazínicos, piperazínicos y sobre todo por la perfenazina, aparecen especialmente en niños y aún con dosis muy bajas. Las formas leves se caracterizan por sacudidas musculares repetidas, torcimiento o rotación de la cabeza, los ojos, las extremidades o el tronco. En las formas más graves puede producirse hasta el ataque convulsivo del tipo gran mal. El apareamiento de estos trastornos es impredecible y pueden no ceder con drogas antiparkinsonianas, por tanto, deben administrarse los derivados piperazínicos, sobre todo en niños, con las necesarias precauciones²³.

El alargamiento de la cadena, como sucede en el tiopropazate y sobre todo en la dixirazina, produce disminución del efecto tranquilizante, al mismo tiempo que disminución de la somnolencia y los trastornos extrapiramidales. La dixirazina ejerce, más bien, cierto efecto anticonvulsivante.

Derivados piperidínicos: El reemplazo del anillo piperazínico por el piperidínico, ya sea que entre el núcleo fenotiazínico y el anillo piperidínico se interponga una cadena alquílica de 1 carbono, de 2 ó 3, produce efecto tranquilizante bastante menor, aún menor que el correspondiente congénere de la primera serie. Así, por ejemplo, la mepazina y la tioridazina son tranquilizantes más débiles que la clorpromazina. Los efectos colaterales son muy reducidos y la tioridazina no provoca efectos extrapiramidales aún a dosis relativamente altas. La pipamazina, a grandes dosis produce trastornos extrapiramidales y en esta serie de compuestos es selectivamente la más antiemética.

Derivados pirrolidínicos: La cuarta serie de fenotiazínicos está formada por los derivados pirrolidínicos, de los cuales la piratiazina es la única de interés. La presencia del anillo pirrólico en la cadena lateral trae como consecuencia una fuerte disminución del efecto tranquilizante y, en cambio, la exaltación de los

efectos antihistamínicos. La piratazina produce moderados efectos colaterales.

Derivados parecidos a los fenotiazínicos: Finalmente, habría que agregar la serie de sustancias "parecidas a la fenotiazina". Derivan de núcleos no fenotiazínicos por no contener azufre y algunos tampoco nitrógeno, pero que estequiométricamente recuerdan la estructura del anillo fenotiazínico. Esta serie de derivados, entre los cuales los más importantes son la imipramina y la amitriptilina, no son más drogas "tranquilizantes", en el sentido de que producen depresión, todo lo contrario, son drogas antidepresivas, pero presentan efectos colaterales del tipo fenotiazínico, en especial las de naturaleza extrapiramidal. Además en el caso de la imipramina se han descrito también alteraciones hepáticas y discrasias sanguíneas.

En la obtención de nuevos tranquilizantes fenotiazínicos interesa un mayor aumento de su potencia a fin de que si la nueva droga por sí misma no ofrece la ventaja de menos efectos colaterales, la reducción de dosis, por aumento de la potencia, impida el apareamiento de los más graves o molestosos efectos colaterales como ictericia y agranulocitosis. Un margen de seguridad apropiado, en cuanto a efectos extrapiramidales se refiere, la constituiría una dosis de 10 a 20 veces mayor que la terapéutica y que aún no aparecieran dichos efectos.

RESUMEN

El rica y ya extenso capítulo de los "tranquilizantes" comprende numerosas drogas de variada estructura química. Se los puede dividir, por lo menos, en los siguientes grupos: 1) derivados fenotiazínicos; 2) derivados reserpínicos; 3) derivados del difenilmetano; 4) derivados carbámicos y 5) un grupo misceláneo, bastante heterogéneo y que, en el futuro, se subdividirá en nuevos grupos.

Los efectos colaterales, aunque algunos son comunes a todos tranquilizantes, pues aparecen inherentes al efecto terapéutico tranquilizante, como somnolencia y la hipotensión, otros difieren grandemente según la estructura química de cada grupo, pues mientras los derivados reserpínicos provocan efectos colinérgicos, los derivados del difenilmetano producen efectos contrarios, es decir, de tipo anticolinérgico y los fenotiazínicos a dosis bajas producen también efectos anticolinérgicos mientras altas pueden actuar como bloqueantes adrenérgicos.

Los llamados tranquilizantes "mayores", es decir con efecto antipsicótico, según su estructura particular, pueden producir efectos colaterales de naturaleza extrapiramidal.

Los variados efectos colaterales pueden clasificarse en: a) alteraciones del comportamiento; b) alteraciones nerviosas centrales; c) alteraciones neurovegetativas; d) trastornos cardiovasculares; e) alteraciones sanguíneas; f) alteraciones endocrinas o metabólicas; g) alteraciones hepáticas y h) reacciones alérgicas.

El extenso grupo de los fenotiazínicos puede dividirse en 4 series; dentro de los cuales los efectos colaterales, así como la potencia de acción de cada compuesto varía según su estructura química. Los derivados piperazínicos son los más potentes, especialmente, si al propio tiempo, son fluorurados, pero producen más efectos extrapiramidales. La clorpromazina, en cambio, es la que más frecuentemente produce ictericia y discrasias sanguíneas.

SUMMARY

The rich and large chapter of the tranquilizers comprises numerous drugs that vary considerably in structure. They can at least be divided into the following groups: 1) phenothiazine derivatives; 2) reserpine congeners; 3) diphenylmethane derivatives; 4) carbamic derivatives and 5) miscellaneous group of tranquilizers, which is rather large and heterogeneous, and which

in the future should be subdivided into new groups.

Side effects such as drowsiness and hypotension seem to be inherent characteristics of the tranquilizers. The other side effects vary greatly from group to group, depending on the chemical structure. In this manner the reserpine tranquilizers cause cholinergic effects and in contrast drugs derived from diphenylmethane produce anticholinergic effects. The phenothiazine compounds used in low doses also produce anticholinergic side effects whereas when used in high doses they can act as epinephrine blocking agents.

The major tranquilizers, that is the ones having antipsychotic effects can, according to their particular structure, produce side effects of extrapyramidal nature.

The various side effects can be classified as follows; a) adverse behavioral effects; b) central nervous system changes; c) autonomic nervous system changes; d) cardiovascular involvement; e) blood disorders; f) metabolic or endocrine disturbances; g) hepatic changes; h) allergic manifestations.

The large group of the phenothiazine tranquilizer can be divided into 4 series, within which the side effects, and the therapeutic potency of each compound varies according to its structure. The piperazinic derivatives are the most potent, especially if at the same time they have a fluorine-containing radical in the molecule, although the piperazinic ring increases the extrapyramidal manifestations. Chlorpromazine, which does not contain a piperazine ring, on the other hand, is the one that most frequently produces jaundice and blood dyscrasias.

REFERENCES

- 1.—DELAY, J., and DENIKER, P.: The treatment of psychoses by a neurolytic method derived from hibernation therapy (R. P. 4560 used alone in prolonged and continuous treatment). C. R. Congr. mém. alién, et neurol., p 503 Luxembourg, 1952.

- 2.—DELAY, J., DENIKER, P. and HARL, J. M.: Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann. méd.-psychol.* 110: 267, 1952.
- 3.—HAMON, J., PARAIRE, J. and VELLUZ, J.: Remarques sur l'action du 4560 R. P. sur l'agitation maniaque. *Ann. méd.-psychol.* 110: 331, 1952.
- 4.—DELAY, J. and DENIKER, P.: Les neuroplégiques en thérapeutiques psychiatrique. *Thérapie* 8: 347, 1953.
- 5.—BEIN, H. J.: Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus *Rauwolfia Serpentina* Benth. (2. Mitteilung über Reserpin). *Experiencia* 9: 107, 1953.
- 6.—LUTTRELL, R. R. and MORRISON, A. V.: A preliminary report on the tranquilizing effect reserpine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 61: 183, 1955.
- 7.—WOODSON, R. E., YOUNOKEN, H. W., SCHLITTLER, E. and SCHNEIDER, J. A.: *Rauwolfia: Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology.* Boston, Little, Brown & Co., 1957.
- 8.—GARATTINI, S. and GHETTI, V.: *Psychotropic drugs.* Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 1957.
- 9.—JACOBSEN, E.: The pharmacological classification of central nervous depressants. *J. Pharm. & Pharmacol.* 10: 273, 1958.
- 10.—WIKLER, A.: *The relation of psychiatry to pharmacology.* Baltimore, The Williams & Wilkins Co., 1957.
- 11.—GREBE, R. M.: *Handbook of toxicology; Vol. IV: Tranquilizers,* Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1959.
- 12.—COLE, J. O. and HERMAN, W. R.: A selective list of drugs used in Psychiatry. *Psychopharm. Serv. Ctr. Bull.* 2: 1, 1962.
- 13.—PENNES, H. H.: *Psychopharmacology: Pharmacologic effects on behavior.* New York, Hoeber-Harper, 1958.
- 14.—WELSH, A. L.: *Psychotherapeutic drugs,* Springfield, III., Charles C. Thomas, 1958.
- 15.—BRACELAND, F. J.: *The effect of pharmacologic agents on the nervous system.* Baltimore, Williams & Wilkins C. 1959.
- 16.—AYD, F., Jr.: Current status of major tranquilizers. *J. Med. Soc. of New Jersey,* 57: 4, 1960
- 17.—BENSON, W. M. and SCHIELE, B. C.: Current status of tranquilizing and antidepressive drugs. *J. Lancet* 80: 579, 1960.
- 18.—FLACH, F. F. and REGAN, P. F.: *Chemotherapy in emotional disorders: The Psychotherapeutic use of somatic treatments.* New York, McGraw-Hill, 1960.
- 19.—BRODIE, B. B., SULSER, F. and COSTA, E.: *Psychotherapeutic drugs.* *Ann. Review of Med.,* 12: 349, 1961.

- 20.—PAREDES, A. GOGERTY, J. H. and WEST, L. J.: Psychopharmacology. In: J. H. Masserman (Ed.), Current psychiatric therapies. Vol. 1, New York, Grune & Stratton, 1961.
- 21.—ROTHLIN, E.: Neuro-Psychopharmacology. Proceedings of the Second Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Basle, July 1960; Amsterdam, Elsevier, 1961.
- 22.—FRIEND, D. G.: The tranquilizers. Medical clinics of North America, 42: 1253, 1958.
- 23.—FRIEND, D. G.: The phenothiazines. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1: 5, 1960.
- 24.—FRIEND, D. G.: Current concepts in therapy. Tranquilizers. III Meprobamate, phenaglycodol and chlordiazepoxide. New England J. Med. 264: 870, 1961.
- 25.—ANDERSON, E. W.: Tranquilizers in psychiatry. Practitioner 184: 28, 1960.
- 26.—COLE, J. O. and GERARD, R. W.: Psychopharmacology: Problems in evaluation Washington, National Academy of Sciences, 1959.
- 27.—KURTZ, P. L.: The current status of the tranquilizing drugs. Canad. M. A. J. 78: 209, 1958
- 28.—HOLLISTER, L. E.: Complications from the use of tranquilizing drugs. New England J. Med., 257: 170, 1957.
- 29.—UHRBRAND, L. and FAURBYE, A.: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with perphenazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. Psychopharmacologia 1: 408, 1960.
- 30.—BORDELAU, J. M.: Extrapyramidal system and neuroleptics, Montreal, Psychiatriques, 1961.
- 31.—LARSEN, V.: The general pharmacology of benzilic acid diethylaminoethyl ester hydrochloride (Benactyzine NFN, Suavitil, Parasan). Acta pharmacol. et toxicol. 11: 405, 1955.
- 32.—JENSEN, O. O.: Suavitil in the treatment of psychoneuroses. Danish Medical Bull. 2: 140, 1955.
- 33.—BERGER, F. M.: The pharmacological properties of Miltown, a new interneuronal blocking agent. J. Pharm. Exp. Ther. 112: 413, 1954.
- 34.—RANDALL, L. O.: SCHALLEK, W., HEISE, G. A., KEITH, E. F. and BAGDON, R. E.: The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. J. Pharm. Exp. Ther. 129: 163, 1960.
- 35.—SMITH, M. E.: A comparative controlled study with chlordiazepoxide. Am. J. Psychiatry 117: 362, 1960.
- 36.—HOLLISTER, L. E.: Allergic reactions to tranquilizing drugs, Ann. Int. Med., 49: 17, 1958.
- 37.—HOLLISTER, L. E.: Allergy to chlorpromazine manifested by jaundice. Am. J. Med. 23: 870, 1957.

- 38.—HOLLISTER, L. E.: The present status of tranquilizing drugs. *California Medicine* 89: 1, 1958.
- 39.—HOLLISTER, L. E.: Drugs in emotional disorders: Past and present. *Ann. Intern. Med.* 51: 1032, 1959.
- 40.—HOLLISTER, L. E., CAFFEY, E. M., Jr. and KLETT, C. J.: Abnormal symptoms, signs, and laboratory tests during treatment with phenothiazine derivatives. *Clin. Pharm. & Therap.* 1: 284, 1960.
- 41.—LEHMANN, H. E.: New drugs in psychiatric therapy. *Canad. M. A. J.* 85: 1145, 1961.
- 42.—KINROSS-WRIGHT, J.: Newer phenothiazine drugs in treatment of nervous disorders. *J. A. M. A.* 170: 1283, 1959.
- 44.—EVARTS, E. V. and BUTLER, R. N.: A review of the effects of chlorpromazine and reserpine in patients with mental disorders. *Psychopharmacology: Problems in evaluation.* Washington, Ed. National Academy of Sciences, 1959, p. 64.
- 45.—KURLAND, A. A.: The phenothiazine tranquilizers — 10 years later. *Current Therap. Res.* 4: 191, 1962.
- 46.—WEATHERALL, M.: Tranquilizers. *Brit. Med. J.* 5287: 1219, 1962.
- 47.—COURVOISIER, S.: Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. *J. clin. Psychopath.* 17: 25, 1956.
- 48.—COOK, L. and WEIDLEY, E.: Behavioral affects of some psychopharmacological agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66: 740, 1957.
- 49.—GUHA, G., DASGUPTA, S. R. and WERNER, G.: Effects of some central depressant drugs on conditioned reflexes. *Bull. Calcutta Sch. trop. Med.* 2: 46, 1954.
- 50.—PFEIFFER, C. C., RIOPELLE, A. J., SMITH, R. P., JENNEY, E. H. and WILLIAMS, H. L.: Comparative study of the effect of meprobamate on the conditioned response, on strychnine and metrazol thresholds, on the normal electroencephalogram and on polysynaptic reflexes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 67: 734, 1957.
- 51.—HIMWICH, H. E.: Psychopharmacologic drugs. *Science* 127: 59, 1958.
- 52.—TUASON, V. B. and GUZE, S. B.: The effect of psychopharmacologic agents on behavior, measured by the interaction chronograph. *Clin. Pharm. & Ther.* 2: 152, 1961.
- 53.—KINROSS-WRIGHT, V.: Complications of chlorpromazine treatment. *Dis. Nerv. System.* 16: 114, 1955.
- 54.—LOMAS, J., BOARDMAN, R. H. and MARKOWE, M.: Complications of chlorpromazine therapy in 800 mental-hospital patients. *Lancet* 1: 1144, 1955.
- 55.—GOLDMAN, D.: Major complications of treatment of psychotic states

- with chlorpromazine and reserpine and their management. *Psychiat. Res.* 4: 79, 1956.
- 56.—SCHLICHTER, W., BRISTOW, M. E., SCHULTZ, S. and HENDERSON, A. L.: Seizures occurring during intensive chlorpromazine therapy. *Canad. M. A. J.* 74: 364, 1956.
- 57.—HALL, R. A., JACKSON, R. B. and SWAIN, J. M.: Neurotoxic reaction resulting from chlorpromazine administration. *J. A. M. A.* 161: 214, 1956.
- 58.—AYD, F. J., Jr.: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *J. A. M. A.* 175: 1054, 1961.
- 59.—COHEN, I. M.: Complications of chlorpromazine therapy. *Am. J. Psychiat.* 113: 115, 1956.
- 60.—NARANJO, P. and NARANJO, E. de: Unpublished data.
- 61.—COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M. and KOETSCHET, P.: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de cloro-3(diméthylamino-3-propyl)-10phénothiazine (4560 RP). *Arch. int. Pharmacodyn.* 92: 305, 1953.
- 62.—FOURNIER, N.: A propos des propriétés pharmacodynamiques du Largactil on 4560 RP. Thèse. Montpellier, 1953.
- 63.—SCHNEIDER, J. A., PLUMMER, A. J., EARL, A. E. and GAUNT, R.: Neuropharmacological aspects of reserpine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 61: 17, 1955.
- 64.—SCHNEIDER, J. A.: The pharmacology of Rauwolfia. In: *Rauwolfia*, by R. E. Woodson et al., Boston, Little, Brown & Co., 1957.
- 65.—HAVERBACK, B. J., STEVENSON, T. D., SJOERDSMA, A. and TERRY, L. L.: Effects of reserpine chlorpromazine on gastric secretion. *Am. J. M. Sc.* 230: 601, 1955.
- 66.—HOLLISTER, L. E.: Hematemesis and melena complicating therapy with Rauwolfia alkaloids. *Arch. Int. Med.* 99: 218, 1957.
- 67.—MOYER, J. H.: Cardiovascular and renal hemodynamic response to reserpine (Serpasil), and clinical results of using this agent for the treatment of hypertension. *Ann. N. York Acad. Sc.* 59: 82, 1954.
- 68.—MINER, R. W.: Reserpine (Serpasil) and other alkaloids of *Rauwolfia serpentina*: Chemistry, pharmacology and clinical applications. *Ann. N. York Acad. Cs.* 59: 1, 1954.
- 69.—FREIS, E. D. and ARI, R.: Clinical and experimental effects of reserpine in patients with essential hypertension. *Ann. N. York Acad. Sc.* 59: 45, 1954.
- 70.—SCHICK, G. and VIRKS, J.: Agranulocytosis Associated with Chlorpromazine Therapy: Report of case and review of literature, *New England J. Med.* 255: 798, 1956.

- 71.—ROTSTEIN, J., FRICK, P. S. and SCHIELE, B. C.: Agranulocytosis associated with chlorpromazine therapy. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 96: 781, 1955.
- 72.—PISCIOTTA, A. V. et al.: Agranulocytosis following administration of phenothiazine derivatives, *Am. J. Med.* 25: 210, 1958.
- 73.—COUNCIL OF PHARMACY: Blood dyscrasias associated with chlorpromazine therapy. *J. A. M. A.* 160: 287, 1956.
- 74.—KORST, D. R.: Agranulocytosis caused by phenothiazine derivatives. *J. A. M. A.* 170: 2076, 1959.
- 75.—KLINE N. S., BARSA, J. and GOSLINE, E.: Management of side effects of reserpine and combined reserpine-chlorpromazine treatment. *Dis Nerv. System* 17: 352, 1956.
- 76.—NARAJO, P. y NARANJO, E. DE: Influencia de drogas psicotrópicas sobre el crecimiento y reproducción. *Rev. Invet.* 2: 105 (Extraordinario), 1962.
- 77.—ZATUCHNI, J. and MILLER, G.: Jaundice during chlorpromazine therapy. *New England J. Med.* 251: 1003, 1954.
- 78.—KELSEY, J. R., Jr., MOYER, J. H., BROWN, W. G. and BENNETT, H. D.: Chlorpromazine Jaundice. *Gastroenterology* 29: 865, 1955.
- 79.—MAHAUX, J. and VANDECAN, G.: Ictere apres chlorpromazine, apparemment lié a une obstruction intrahépatique des canalicules biliaires. *Acta clin. belg.* 10: 350, 1955.
- 80.—WERTHER, J. L. and KORELITZ, B. I.: Chlorpromazine jaundice. Analysis of twenty-two cases. *Am. J. Med.* 22: 351, 1957.
- 81.—ZELMAN, S.: Liver cell necrosis in chlorpromazine jaundice (allergic cholangiolitis). *Am. J. Med.* 27: 708, 1959.
- 82.—ARIAS, I. M. and ZAMCHECK, N.: Recent developments in the understanding of chlorpromazine jaundice. *Am. J. Gastroenterol.* 28: 371, 1957.
- 83.—KESSLER, G., HALPERN, P. and BRODY, H.: Serial serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) and electrophoresis studies in thiorazine-induced jaundice. *J. Lab. & Clin. Med.* 50: 250, 1957.
- 84.—SHAY, H. and SIBLET, H.: Study of chlorpromazine jaundice, its mechanism and prevention. Special reference to serum alkaline phosphatase and glutamic oxalacetic transaminase. *Gastroenterology* 32: 571, 1957.
- 85.—ZELMAN, S., WANG, C. C. and APPELHANZ, I.: Transaminases in serum and liver correlated with liver cell necrosis in needle aspiration biopsies. *Am. J. M. Sc.* 237: 323, 1959.
- 86.—LINDSAY, S. and SHAKEN, R.: Jaundice during chlorpromazine (tho-

- razine) therapy: histologic study of hepatic lesions in five patients. *Arch. Path.* 61: 84, 1956.
- 87.—MARLEY, E.: Non-thrombocytopenic purpura after administration of chlorpromazine hydrochloride. *Brit. M. J.* 2: 1126, 1956.
- 88.—MARGOLIS, L. H., BUTLER, R. N. and FISCHER, A.: Nonrecurring chlorpromazine dermatitis. *Arch. Dermat. & Syph.* 72: 72, 1955.
- 89.—TUSQUES, J. and GAMBS, A.: Accidents cutanés présentés par la personnel infirmier des hopitaux psychiatriques manipulant la chlorpromazine (4560 r. p. ou Largactil, n. d.): leur prévention. *Ann. méd-psychol.* 112: 229, 1954.
- 90.—FRIEDMAN, H. T. and MARMELZAT, W. L.: Adverse reactions to meprobamate. *J. A. M. A.* 162: 628, 1956.
- 91.—BERNSTEIN, C. and KLOTZ, S. D.: Allergenicity of tranquilizing drugs. *J. A. M. A.* 163: 930, 1957.
- 91a.—TAKAMURO, F. A.: Therapeutic implications of differential effects of new phenothiazine compaunds. *Am. J. Psychiatry* 115: 577, 1959.
- 91b.—TAKTMURO, S. and MATSUMOTO, Y.: Study of the erption caused by chlorpromazine, and its therapy, especialy the effect of asthremedin. *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*, 3: 229, 1961.
- 91c.—CASEY, F. J., et al.: Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives; a comparative study of chlorpromazine, trifluorpromazine, mepazine, prochlorperazine, parphenazine, and phenobarbital. *Am. J. Psychiatry* 117: 97, 1960.
- 92.—DELAY, J. and DENKER, P.: *Méthodes chimiotérapeutiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes.* Paris: Masson et Cie; Libraires de l'Académie de Médecine, 1961.
- 93.—ROTHLIN, E. and WIKLER, A.: *Psychopharmacologia.* Berlin. Ed. Spriner-Verlag, 1960.
- 94.—WEAVER, L. A., Jr. and BROOKS, G. W.: The effect of drug-induced Parkinsonism on the psychomotor performance of chronic schizophrenics. *J. Nerv. Metn. Dis.* 133: 148, 1961.
- 95.—FEATHERSTONE, R. M. and SIMON, A.: *A pharmacologic approach to the study of the mind.* Springfield, Ill.; Charles C. Thomas, 1959.
- 96.—JUKER, E.: *Chemie der psychotropen Pharmaka. (Chemistry of the psychotropic drugs).* *Chimia (Switzerland).* 15: 267, 1961.
- 97.—HERR, F., STEWART, J. and CHAREST, M. P.: Tranquilezers and antidepressants: a pharmacological comparison. *Arch. int Pharmacodyn.* 134: 328, 1961.
- 98.—KNAPP, D. L. STONE, G. C., HAMBOURGER, W. E. and DRILL, V. A.: Behavioral and pharmacological studies of piperacetazine, a potent tranquilizing agent. *Arch. int. Pharmacodyn.* 135: 152, 1962.

- 99.—KURLAND, A. A., MICHAUX, M. H., HANLON, T. E., OTA, K. P. and SIMOPOLUS, A. M., The comparative effectiveness of six phenothiazine compounds, phenobarbital and inert placebo in the treatment of acutely ill patients: personality dimensions. *J. Nerv. & Ment. Dis.* 134: 48, 1962.
- 100.—EXTON-SMITH, A. N.: Tranquilizers and sedatives in the Elderly. *Practitioner* 188: 732, 1962.