



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 MENORES

Dr. Pedro Mazry J.

Las drogas, que ejercen un efecto principal en el sistema nervioso central, comprenden un amplio grupo de agentes activos farmacológicos llamados psicotropos o psicofármacos.

Se pueden definir como " Aquellos fármacos que actúan sobre las altas funciones encefálicas e inducen cambios ya sea en el comportamiento o en procesos cognitivos del sujeto, en forma transitoria y reversible".

Además de su uso terapéutico, la sociedad acepta su amplio uso, junto al consumo de café, tabaco y alcohol, constituyendo un importante problema legal.

El hombre es una unidad psicobiológica que funciona en relación a su medio físico y a su propio medio social. La enfermedad representaría una adaptación imperfecta o inadecuada del organismo al medio ambiente.

Todo médico sabe que la enfermedad crea problemas situacionales al paciente y a sus familiares, algunos son relativamente poco importantes, como ser una ausencia temporal al trabajo o a sus actividades normales; en cambio, otras son de mayor cuantía, como el miedo a la incapacidad o a la muerte, lo que representa un problema en sí, lo que lleva

a requerir un tratamiento más concienzudo.

A su vez, la angustia, ansiedad u otros trastornos emocionales, que provoca la enfermedad orgánica en sí; tenemos que estos síntomas pueden ser originados por enfermedades mentales, ya sean neurosis o psicosis; aparte de estados situacionales que también pueden provocar una amplia gama de síntomas neuróticos.

Todos estos síntomas o psicopatías pueden llegar a producir graves trastornos orgánicos como de todos es sabido; por ejemplo: úlcera duodenal, colon irritable, enfermedades dermatológicas, etc., o desencadenar una crisis de alguna enfermedad orgánica.

La Medicina Psicosomática es la que se preocupa de estos cuadros. Se puede definir como "la rama de la medicina que se preocupa de atender al enfermo con un criterio ontológico, esto es, considerando al hombre como una entidad psicofísica, en sus relaciones con el medio ambiente y con su propia intimidad".

No debe ser considerada como una disciplina aparte, sino como una rama de la Medicina que debe ser manejada por todo médico, ya que más del 50% de los enfermos que consultan en Medicina General, lo hacen por un trastorno psicossomático; de ahí el gran uso y variedad de los psicofármacos.

El médico aparte de indicar una droga, debe ir más allá que tomar esta actitud, debe intentar en penetrar en el enfermo, buscando el origen de su trastorno psicossomático y debe ayudar a su paciente haciendo dentro de los medios a su alcance, una psicoterapia.

Ya, hace más de 3000 años AC que Asclepiades

de Thesalia, señaló que el médico en su terapia, primero debía emplear la palabra, luego la droga y al final el bisturí.

Ahora bien, no existe otro órgano en nuestro cuerpo que sea de una organización tan compleja como el SNC, representa la integración funcional de más o menos 10 billones de neuronas, esto hace que su función sea tan variada y complicada.

El encéfalo es el asiento de nuestras emociones y sensaciones; en él se ha establecido que el llamado sistema límbico representa el área de mayor importancia en la regulación de éstas.

El sistema límbico es un conjunto de varios núcleos, asociados entre sí y con las diferentes áreas del cerebro, modulando sus funciones y de esta forma actúa en el comportamiento; sería el sustrato anatómico de la expresión emocional y el coordinador de los impulsos sensoriales con la respuesta visceral y hormonal del organismo.

En él se distinguen 5 núcleos:

1. Hipocampo
2. Fornix
3. Cuerpos mamilares
4. Núcleo anterior del tálamo
5. Circunvalación de la úngula.

Filogenéticamente es una estructura muy antigua,

presente en todos los mamíferos, presentando eso sí algunas variantes anatómicas, y sus componentes derivan del área olfatoria embriogénica.

Se distinguen funcionalmente varias áreas:

1. Zona frontotemporal, que gobierna la funciones de la llamada coordinación oral; en otras palabras, en el apecto de la nutrición y búsqueda del alimento, del ataque, lucha y defensa, ejerce una influencia directa en la secreción de ACTH.
2. Zona parietooccipital, localizada especialmente en el hipocampo; esta área es mucho mayor en algunos maniferos, como el gato y otros carnívoros, representa el centro del olfato, regula la secreción de las hormonas sexuales, actividad y comportamiento sexual.
3. Zona temporooccipital media, que juega un importante rol en la integración de las otras áreas.

Otras funciones, que integran el sistema límbico, no aún bien determinadas anatómicamente en forma exacta, son el instinto de conservación, el comportamiento social y las actividades intelectuales.

En general, la mayoría de las drogas psicotrópicas actúan a nivel de las sinapsis neuronales, donde existen los llamados neurotransmisores. Son éstos varias aminas biogénicas, responsables de la mediación en la transmisión de impulso nervioso en las sinapsis.

Esencialmente son la serotonina, norepinefrina, dopamina, histamina y acetilcolina, pero existen otras sustancias como la llamada sustancia P, el ácido gama-aminobutirico, ácido glutámico, ácido aspártico y glicina.

Estas sustancias son aisladas en forma separada, de grupos distintos de sinapsis en forma regular, junto a las enzimas que las inactivan.

En general, son producidas por acción enzimática a nivel mitocondrial, de donde migran a través de axón a una velocidad de 5 mm/hora alcanzando las sinapsis, donde es acumulada en pequeños gránulos dentro de las vesículas sinápticas. Cuando llega el estímulo nervioso, son liberadas y ejercen su función en receptores ubicados en la membrana postsináptica.

Después de su uso son inactivadas por acción enzimática, generalmente metilación, oxidación, hidroxilación; en parte eso sí, pueden ser nuevamente captadas por la membrana presináptica y ser reutilizadas.

Cada neurotransmisor puede ser ubicado en forma más o menos específica en cada sistema; así, la norepinefrina se encuentra en las sinapsis del simpático y la acetilcolina en el sistema parasimpático. La dopamina tiene mayor concentración en el núcleo estriado, que en casos de patología puede dar síndromes extrapiramidales; de ahí el uso efectivo de la L-Dopa en algunos de ellos.

La norepinefrina se encuentra también en mayor concentración en el hipotálamo y cuerpos mamilares.

A su vez, la acetilcolina tiene una máxima concentración en el núcleo caudado, y su localización tiene relación con el significado funcional, ya que este núcleo está asociado con la actividad motora.

El nivel de los neurotransmisores está dado por la capacidad de síntesis y su inactivación, siguiendo un

verdadero mecanismo de feed-back, ya que un aumento o disminución de la inactivación comprende un aumento o disminución de la síntesis.

Se acepta que los diferentes patrones de comportamiento animal dependen de la activación e integración mutua de una serie de circuitos neuronales, cuyo desarrollo y complejidad variará de acuerdo a la elaboración y descomposición de la respuesta del organismo a estímulos específicos. Ahora bien, la actividad de dichos circuitos neuronales puede ocurrir no sólo por la acción del neurotransmisor, sino que también dependerá y puede ser regulado por la cantidad de dichas moléculas en el sitio del receptor; tal función aparentemente es posible de regular en forma flexible y depende de las necesidades funcionales.

En general se puede decir que la diferente correlación del comportamiento está relacionada con cambios bioquímicos, los cuales pueden ser alterados por drogas psicotrópicas.

Ahora bien, la mayoría de estas drogas actúan sobre **los** neurotransmisores, ya sea favoreciendo su efecto en potencia o duración, bloqueándolo, depletando la sinapsis, o pasando a formar un falso transmisor por mecanismo de competencia.

También, pero en menor cuantía, pueden actuar directamente sobre la neurona, alterando el metabolismo de ésta.

Luego, los psicofármacos pueden tener diferentes acciones, si actúan sobre distintos grupos celulares, de acuerdo, ya sea a su situación anatómica u organización neuronal, o sobre neuronas de distintos status funcionales.

Existen varios factores que influyen en la actividad de la droga en el SNC: el más importante es la barrrera hematoencefálica, que limita y clasifica el paso de ellas hacia el SNC; en general las moléculas no ionizadas pueden difundir más fácilmente. Otros factores que influyen son la aparición de tolerancia y el estado de reserva de los neurotransmisores.

Se ha determinado en forma más o menos exacta el sitio de acción de las diferentes drogas, así:

1. Los hipnóticos disminuyen la actividad de las áreas motoras corticales disminuyendo la excitabilidad de las membranas pre y postsinápticas, alterando los niveles de la serotonina.
2. Los tranquilizantes mayores tipo de la clorpromazina, actúan en el hipocampo, tálamo y corteza disminuyendo el receptor de la membrana postsináptica y aumentando la destrucción de las catecolaminas.
3. Las benzodiazepinas actúan en el hipocampo y amígdala, interviniendo aparentemente en el metabolismo de la dopamina.

CLASIFICACION DE LAS DROGAS QUE ACTUAN EN EL SNC

Luego de este breve intento de introducción a la psicofarmacología, se hará referencia a algunas de las drogas más usadas en la farmacología nacional, dentro de los tranquilizantes menores.

Hay varias clasificaciones de los psicofármacos, la más usada es la que recomienda la American Medical Association (AMA), basada en el efecto de las drogas, en especial el grado de producción de somnolencia o sedación.

)	HIPNOTICOS)	
))	
PSICOLEPTICOS))	MAYORES
))	
)	TRANQUILIZANTES)	
))	MENORES
))	

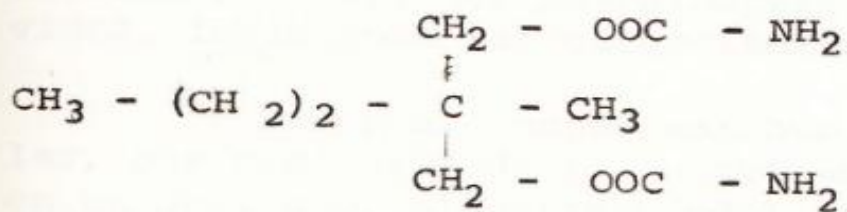
)	PSICOTIMICOS
PSICOANALEPTICOS)	
)	
)	TIMOLEPTICOS
)	

PSICODISLEPTICOS: SON DERIVADOS DE LA MARIHUANA, MESCALINA, LSD, ETC.

Los psicolépticos son drogas que disminuyen o alteran las actividades anímicas, especialmente sedando al SNC, actuando sobre la actividad de vigilia, actividad intelectual o tensión emocional.

MEPROBAMATO

Este fármaco fue sintetizado en 1950 por Ludwig y Pick; es un derivado del propanodiol, cuya fórmula estructural es:



2 metil 2 n propil 13 propanodiol

Es de amplio uso en la farmacopea nacional. Se absorbe rápidamente por vía gastrointestinal en casi 100%. Circula en la sangre ligado a proteínas alcanzando su mayor nivel a las 2 ó 3 horas después de haber sido ingerido. Tiene una vida media de alrededor de 10 horas, luego es glucoronizado a nivel hepático, y eliminado por la orina como hidroximeprobamato en un 10% en forma libre; es acelerado su metabolismo por la fenilbutazona, aminopirina, clorpromazina y luminal, ya que lo desplazan de las proteínas plasmáticas.

El meprobamato por sí mismo puede acelerar su mecanismo de inactivación, a través de una adaptación bioquímica no bien conocida y que explicaría la mayor tolerancia a esta droga después de su uso prolongado.

Su modo de acción es inhibiendo las interneuro - nas que conectan las vías sensoriales y motoras de los ór - ganos periféricos, afectaría además las estructuras talámi cas y otras límbicas, por lo tanto la respuesta emocional.

Luego es sedante del SNC, tiene además acción a - naléptica y antihistamínica, sería su acción a través de un efecto relajante central, especialmente como se dijo, sobre la actividad del tálamo y núcleo caudado; no ejerce acción sobre la corteza, aún en dosis muy altas. Selectivamente

deprime los reflejos postsinápticos cuando hay hiperactividad, inhibiendo las catecolaminas.

Sobre el comportamiento produce relajación muscular, por reducción de la actividad motora; ésto es mayor en un derivado, el carisoprodol (SOMA).

No provoca, a dosis aún altas, efectos hipnóticos ni extrapiramidales, disminuye la agresividad en animales.

Es anticonvulsionante pero no es de uso clínico, ya que puede agravar crisis del gran mal epiléptico. Disminuye el efecto de la estriknina. Es sedante; con dosis de 400 mg. no provoca alteraciones de test psicológicos; ya con 800 mg. se observa alguna dificultad en el aprendizaje; a dosis de 1600 mg. hay franca alteración de las actividades intelectuales, coordinación motora y tiempo de reacción.

Sobre el EEG produce aumento de la actividad eléctrica, con aumento de la amplitud de las ondas, especialmente las ondas beta. No provoca alteración sobre el sistema neurovegetativo y en dosis muy altas puede deprimir el centro respiratorio, observándose además hipotensión.

Uso clínico

Su mayor efecto es producir una sedación mediana, por lo que se indica en neurosis en que hay tensión psíquica, ansiedad, irritabilidad emocional, con respuestas hiperactivas, cefaleas tensional e insomnio de origen psíquico.

Además es útil en el tratamiento de la tensión premenstrual, en desórdenes funcionales gastrointestinales y

cardiovasculares, en dolores musculares producidos por espasmo (mayor efecto tiene el corisoprodol) y traumas, en los de los paralíticos de origen central y en algunas formas de petit mal.

Efectos colaterales

Puede eventualmente producir disminución de los reflejos motores, por lo que su uso debe ser evitado en conductores de vehículos o de maquinarias pesadas.

Lo más común es la somnolencia y a veces insomnio. En dosis altas ataxia y estados confusionales.

Efectos tóxicos

Tiene poca toxicidad; en un 0.2% puede dar manifestaciones alérgicas, siendo el porcentaje mayor en enfermos con antecedentes de atopía. Las manifestaciones más comunes son rush y urticaria.

Pero también se han descrito dermatitis bulosa, fiebre, asma bronquial, púrpura vascular y edema de Quinke.

Raramente produce anemia aplástica, trombocitopenia o agranulocitosis.

No debe ser usado en porfiria, ya que puede desencadenar crisis de porfiria.

La dosis letal es de 400 gramos, pero se han reportado algunos casos con una dosis única de 12 gr.

Provoca en dosis tóxicas, coma, hipotensión, edema pulmonar y depresión respiratoria.

El meprobamato puede desarrollar tolerancia y dependencia física, por lo que debe ser usado en formulario para estupefacientes.

En Chile se conocen varios preparados: Petranquil, Miltown, Melval, Ecuanyl, Meprobamato (del Formulario Nacional, que incluso es de mayor costo que los anteriores). Su precio fluctúa entre 15 y 20 pesos. La dosis de presentación es de 400 mg. Cada frasco contiene 50 tabletas.

Se recomienda la dosis de 400 a 800 mg. diarios.

HIDROXIDINA

En Chile está en desuso, su acción es adrenérgica, anticolinérgica y antihistamínica.

Tiene efectos antieméticos, sedantes, hipotensores, hipotérmicos. Actúa a nivel de la formación reticular.

Se utiliza como sedante en caso de tensión emocional ligera a moderada, además tiene indicación en trastornos funcionales digestivos y cefalea tensional.

Sus efectos tóxicos y contralaterales son semejantes al Meprobamato.

La dosis es de 50 a 200 mg. diarios.

En Chile, el Laboratorio Pfizer discontinuó su producción; tenía el nombre comercial de Atarax, venía en tabletas de 10 y 25 mg. frasco de 20 tabletas.

Actualmente está en uso el Ataroxoid, que es hidroxidina con prednisolona.

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

1. Goodman, Gilman.
The pharmacologic basis of therapeutics.
5° Ed. 1975.
2. Farreras.
Medicina Interna.
6° Ed. Tomo II, 1967
3. Harrison.
Internal Medicine.
4° Ed. 1974
4. Vapnelli.
Psychopharmacology. An Introduction to Experimental
and Clinical Principles.
, 1973.
5. Velásquez.
Farmacología y su proyección clínica.
12° Ed. 410: 1975