

GUILLERMO CALDERÓN NARVÁEZ**
EDUARDO GARCÍA SÁNCHEZ***

**LEVOMEPRIMAZINA
EN
TRASTORNOS
DEL
SUEÑO***

CUANDO EN JULIO de 1952, en Luxemburgo y ante el Congreso de Médicos Alienistas y Neurólogos de Francia y de los países de lengua francesa, Delay y Deniker presentaron sus primeras experiencias sobre algunos casos de psicosis tratados por un medicamento recientemente descubierto por los Laboratorios Specia, la clorpromazina, se abrió un amplio campo de experimentación para la Psiquiatría, el de los Psicofármacos.

En estos últimos 10 años los adelantos en este terreno han sido verdaderamente sorprendentes y los resultados, muy halagadores, han hecho que justificadamente se considere que la Psiquiatría ha dejado de ser una simple rama especulativa de la Medicina para entrar de lleno en el terreno científico de la misma.

En 1956 Sigwald y colaboradores, presentaron un estudio sobre un nuevo derivado de la fenotiazina, la levomepromazina, también de gran actividad en el tratamiento de los enfermos mentales. A su estudio original con la observación de 51 enfermos tratados, muchos de ellos con buenos resultados, ha seguido una gran cantidad de observaciones de diferentes investigadores en donde se reportan resultados bastante satisfactorios, sobre todo en los casos de depresiones ansiosas y delirantes.

Cuando a fines del año próximo pasado iniciamos un estudio experimental de la droga en el Pabellón Central del Manicomio General de

* Leído en el Segundo Congreso Nacional de Ciencias Neurológicas y Psiquiátricas. 9-10 de noviembre de 1962. México, D. F.

** Profesor de Clínica de Psiquiatría. Facultad de Medicina U. N. A. M. Jefe de Servicio. Pabellón Central, Manicomio General.

*** Pasante de Medicina. Pabellón Central, Manicomio General.

México, observamos que en la gran mayoría de nuestros enfermos, la tolerancia para el producto era mucho menor de la reportada por los autores franceses (hecho similar se había constatado previamente con la cloropromazina). Nuestras dosis tenían que ser muy reducidas debido al intenso y molesto sueño que originaba el producto en la gran mayoría de nuestros enfermos.

Impresionados por este hecho francamente notorio, y al hacer la revisión de la literatura disponible encontramos que ya desde 1956 y en su comunicación original, Sigwald señala que el insomnio en un grupo de neuróticos tratados, mejoró junto con los otros síntomas (ansiedad, astenia e irritabilidad) en una forma excelente y rápida en cuatro de los siete enfermos estudiados.

Deschamps en 1957 señala textualmente:

“La acción sobre el insomnio es particularmente notable, nuestros enfermos más refractarios, que no dormían en meses, o que en la noche presentaban manifestaciones ruidosas o agresivas, han encontrado todos un sueño calmado, sin pesadillas, continuo, con despertar fácil y euforia”.

Sin embargo, también señala algunos casos en los cuales bajo el efecto de la levomepromazina presentaban ligera excitación paradójica nocturna, siendo necesario administrar un hipnótico por la noche.

Faure en un estudio practicado en un grupo de niños, señala varios hechos que considera especialmente importantes y que son:

1. La extrema sensibilidad de los niños al producto.
2. La latencia de sus efectos (2 a 3 horas).
3. Su marcada acción hipnótica.
4. Su efecto sedante sobre la incoordinación psicomotriz.

A dosis débiles logra obtener en sus enfermos “un sueño nocturno armonioso y continuo”.

Lambert y colaboradores consideran que de los derivados de la fenotiazina, pueden hacerse dos grupos, uno con pocas propiedades sedativas como la Thioproperazine (Majeptil) y la Trifluoperazine (Stelazine), pero que en cambio tienen una acción muy efectiva en ciertos cuadros psicóticos como la esquizofrenia. El otro con marcados efectos sedativos como la cloropromazina y la levomepromazina, se han utilizado especialmente para disminuir la hostilidad y excitabilidad de los enfermos y para

recuperar el sueño. Afirman al mismo tiempo que en su experiencia la levomepromazina es el más sedante de todos los neurolépticos conocidos, con un efecto muy satisfactorio sobre la ansiedad y con tendencia clara a facilitar el sueño.

Divry lo ha utilizado con buen éxito en substitución de la cloropromazina como potencializador de los barbitúricos en las curas de sueño, consignando que en dos casos sus propiedades hipnóticas fueron tan acentuadas, que permitieron asegurar un sueño prolongado con este solo neuroléptico a razón de 100 a 150 mgrs. por día.

Juhlin en un estudio en enfermos pruriginosos señala un efecto neto sobre todo en el prurito nocturno y Chavanne en tratamientos de algias rebeldes reporta magníficos resultados sobre todo en las algias nocturnas con insomnio.

Por lo anterior puede verse que el efecto benéfico sobre el sueño ha sido constatado por numerosos investigadores, sin embargo, en la mayor parte de los trabajos el estudio clínico no había estado directamente dirigido al tratamiento de los trastornos del mismo en forma directa, sino que su acción hipnótica se ha consignado solamente como secundaria o en todo caso como coadyuvante en el restablecimiento de enfermos la mayor parte psicóticos.

En vista de lo anterior pensamos que valía la pena experimentar el producto en un grupo de pacientes, no psicóticos, en los cuales el motivo principal de la consulta fuera el trastorno del sueño.

Para la realización del estudio se seleccionó un grupo de pacientes asistentes a la Consulta Externa de Psiquiatría de un Hospital General para Burócratas. El grupo en general se consideró bastante homogéneo, por tratarse de pacientes de la clase media, trabajadores al servicio del Estado o familiares de los mismos.

Lo primero que tuvimos que determinar fue la dosis, ya que los reportes franceses señalaban dosis tan altas como Sigwald (400 a 500 mgr. por día) y Deschamps (250 a 300 mgr.).

Lambert ha llegado a dar hasta 800 mgr. diarios por vía oral y por varias semanas con una buena tolerancia. Sin embargo, usa dosis altas solamente en psicóticos, pues para los cuadros psiquiátricos de tipo ambulatorio (neurosis ligeras, fobias e insomnio) recomienda pequeñas dosis de 4 a 16 mgr. Al mismo tiempo enfatiza que en los viejos, los arterioesclerosos y los cardiovasculares, hay que mostrarse sumamente prudente y usar dosis conservadoras.

Faure como ya señalamos constata la extrema sensibilidad de los

niños a la droga por lo que en su grupo de chicos no mayores de 13 años, no pasa de 40 mgr. por día.

En pacientes latinoamericanos, Trelles en Perú, se muestra más cauto en sus dosis y aun en pacientes psicóticos inicia el tratamiento con media pastilla (12.5 mgr.) tres veces al día subiendo luego lentamente hasta 50 a 100 mgr. por día (solo en un caso llegó a 250 mgr.). Reporta marcada somnolencia hasta con 37.5 mgr. por día.

Nosotros en psicóticos llegamos a usar hasta 400 mgr. diarios con resultados negativos en relación con el sueño, pero en los enfermos no psicóticos al empezar el presente trabajo nos encontramos con que en la gran mayoría de los enfermos una simple pastilla (25 mgr.) originaba una somnolencia pesada y molesta al despertar al día siguiente y en dos de nuestros pacientes, con media pastilla (12.5 mgr.) se quejaron de que no habían podido despertar sino hasta el día siguiente a medio día.

En vista de lo anterior nuestro sistema fue el siguiente: Recomendamos a cada persona que iniciaba el tratamiento que la primera noche tomara solamente media pastilla y según los efectos reportados subiera a una pastilla o bajarla a un cuarto, en las noches, subsiguientes, de tal forma que el resultado obtenido fuera una noche de sueño tranquilo sin un despertar pesado y molesto.

Tal como ha sido consignado por Faure y Juhlin, nosotros también reportamos en algunos casos sobre todo, un período de latencia de 2 a 3 horas y especialmente notable en un paciente que espontáneamente encontró que tenía que tomar el medicamento a las 13 horas para que le hiciera efecto a las 20, por lo que en algunos casos que en condiciones habituales no reportaban mejoría recomendamos que tomaran el medicamento dos o tres horas antes de acostarse.

De nuestros 50 casos tratados, solo diez fueron del sexo masculino y cuarenta del femenino. El más joven tenía 23 años y el más viejo 62, siendo en general la distribución por edades en la forma siguiente:

De 20 a 29 años	2
De 30 a 39 años	16
De 40 a 49 años	15
De 50 a 59 años	12
De 60 a 69 años	5

En relación con el estado civil, se dividieron en 10 solteros, 24 casos, 12 viudos y 4 divorciados o separados. Eran empleados o profesionistas 30 y familiares generalmente dedicados a las labores domésticas los veinte restantes.

Según el diagnóstico dividimos los casos en la siguiente forma:

Neurosis de Ansiedad.....	17
Insomnio primario (como síntoma determinante de la consulta)	13
Depresiones (4 reactivas, 2 involutivas y 2 ansiosas).....	8
Adicción a barbitúricos	4
Espondilitis cervical	4
Psicosis (1 esquizofrénica, 1 paranoide, 1 alcohólica y 1 por arterioesclerosis cerebral)	4

En relación con la antigüedad que reportaron en su problema de sueño, se consignaron, 12 con menos de un mes, 19 entre uno y cinco meses, doce entre seis meses y dos años y siete con más de dos años, los casos más antiguos fueron uno con 7 años y otro con 10 años con sus problemas de insomnio.

Los resultados obtenidos en forma global fueron los siguientes:

Buenos	33
Regulares	7
Malos	10

Comparando los resultados obtenidos con los diagnósticos, tenemos los siguientes datos:

Diagnóstico	Total	Resultados			% de buenos
		Buenos	Regulares	Malos	
Neurosis de ansiedad	17	15	1	1	92%
Insomnio	13	7	3	3	53%
Depresión	8	4	1	3	50%
Adicción	4	3	—	1	75%
Espondilitis cer.	4	2	1	1	50%
Psicosis	4	2	1	1	50%

Por lo anterior puede constatarse que los mejores resultados obtenidos fueron en las neurosis de ansiedad (92%), en las adicciones el resultado fue bastante satisfactorio (75%) sólo que fueron muy pocos casos para poder valorar debidamente este porcentaje, en el insomnio primario sólo se obtuvieron 53% de éxitos y en los casos de psicosis, espondilitis cervical y depresiones sólo un 50%, este último resultado

nos sorprendió dados los informes de los autores franceses en el sentido del efecto bastante satisfactorio de la levomepromazina en los cuadros de este tipo.

En relación con la antigüedad del padecimiento el cuadro comparativo es el siguiente:

Antigüedad	Total	Buenos	Resultados		% de buenos
			Regulares	Malos	
Menos de un mes	12	10	—	2	83%
Uno a cinco meses	19	11	4	4	42%
6 meses a 2 años	12	7	3	2	41%
Más de 2 años	7	5	—	2	28%

En general se reportaron pocos efectos secundarios siendo de ellos el principal la somnolencia molesta al día siguiente en 5 de los casos, en cuatro se reportó sequedad de boca y en una sola ocasión la molestia manifestada fue: mareo, excitación sexual, trismus del masetero, palpitations y sialorrea en un caso.

HIPÓTESIS ACERCA DEL MECANISMO DE ACCIÓN.

Podemos considerar que las bases fisiológicas del sueño se han establecido en las tres últimas décadas y especialmente por las técnicas electrofisiológicas. Se considera en la actualidad al sueño como un estado de inercia y de falta de respuestas, recurrente y que se presenta normalmente en estado de salud.

Sabemos que un estado fisiológico puede producirse en dos condiciones:

1º Por la presencia de un mecanismo estimulante y desencadenante de una respuesta determinada.

2º Por la falta de algo que está habitualmente presente facilitando los mecanismos normales que originan una respuesta.

En la actualidad se piensa que el pasar de la vigilia al sueño es debido a este segundo mecanismo, por presentarse una disminución de la ayuda o "facilitación" que en el estado de vigilia se deriva de la substancia reticular.

Sabemos que la substancia reticular tiene una acción descendente que facilita la función medular y se considera que también existe otra ascendente que "vigoriza" o "activa" la corteza cerebral durante

la vigilia, misma que disminuye durante el sueño natural, con la consiguiente baja de la eficiencia de trabajo de la corteza.

A su vez la substancia reticular puede ser estimulada o inhibida por determinados factores. Entre los primeros tenemos los estímulos sensoriales, estímulos provenientes de la corteza (ansiedad, temor), factores humorales tales como la adrenalina y nor adrenalina, el aumento de CO₂, y posiblemente la histamina.

Creemos que la levomepromazina al bloquear varios de los factores estimulantes de la substancia reticular facilita el sueño.

Así su efecto sobre la ansiedad es evidente, y su acción depresora central se ha establecido por diferentes estudios E. E. G. (Laborit, Gattuso, Faure), así como su efecto sobre los reflejos condicionados (Gomdy) y su acción antagónica sobre la dietilamida del ácido lisérgico (Divry).

Su acción opuesta a la adrenalina se ha demostrado ya que a la dosis de 1 mg. por Kg. de peso, invierte la hipertensión adrenalínica en el perro y a la misma dosis y por la misma vía protege al ratón contra 8 dosis letales 50 p. 100 (la dosis capaz de acarrear la muerte en el 59% de los animales comprendidos en el mismo lote de experiencia) de adrenalina.

Se ha reportado igualmente una poderosa actividad antihistamínica (20 mgr. por Kg. por vía subcutánea en el ratón, es capaz de neutralizar 2000 dosis mortales de histamina).

Finalmente Laborit ha reportado en varios casos hiperventilación con la lógica disminución del CO₂ circulante.

Pensamos pues que al disminuir los diferentes factores que estimulan a la substancia reticular ésta a su vez inhibe su acción estimulante ascendente con la consiguiente facilitación del sueño.

SUMARIO

Se reportan los datos de un estudio en 50 pacientes con insomnio tratados con levomepromazina. Los diagnósticos consignados fueron: 17 casos de neurosis de ansiedad, 13 de insomnio primario, 8 de depresión, 4 adicción a barbitúricos, 4 espondilitis cervical y 4 psicosis.

De acuerdo con la antigüedad de sus molestias se dividieron en menores de un mes 12, de uno a cinco meses 19, de seis meses a dos años 12 y con más de 2 años 7.

Los resultados globales obtenidos fueron: buenos 33, regulares 7 y malos 10.

En relación con los diagnósticos los mejores resultados se obtuvieron en las neurosis de ansiedad (92%) y en las adicciones (75%), en el insomnio primario (53%), en las depresiones, espondilitis cervical y psicosis sólo un (50%). Comparativamente en relación con la antigüedad del cuadro, en los de menos de un mes fueron (83%), de uno a cinco meses (42%), de seis meses a dos años 41%) y de más de dos años (28%).

Como efectos secundarios se reportan somnolencia molesta al día siguiente en 5 casos y en cuatro sequedad de boca.

Se sugiere como hipótesis de su acción que el fármaco bloquea algunos de los factores estimulantes de la substancia reticular, tales como los estímulos provenientes de la corteza y algunos humorales (adrenalina, histamina, CO₂) con la consiguiente depresión de su acción estimulante ascendente y por ende la facilitación del sueño.