

NEUROLEPTICOS, ANTIPsicOTICOS O TRANQUILIZANTES MAYORES

Malgor-Valsecia

NEUROLEPTICOS, ANTIPsicOTICOS O TRANQUILIZANTES MAYORES

La Psicofarmacología disciplina científica desarrollada en los últimos 40 años, comprende la acción de una serie de sustancias químicas, la mayoría de ellas de origen sintético, productos de la investigación farmacológica básica, que son **capaces de influenciar las funciones psíquicas superiores del Sistema Nervioso Central**.

Hasta mediados de la década del 50, el tratamiento efectivo de las enfermedades psiquiátricas graves, las psicosis, por ejemplo, se realizaba en condiciones sumamente desfavorables, ante la falta de drogas realmente activas, contra estos padecimientos. Solamente se contaba con medios terapéuticos como la **psicoterapia**, o la **terapia convulsivante**, llevada a cabo a través de la utilización de drogas como el pentilentetrazol (cardiazol), el shock insulínico, o la corriente eléctrica (**terapia electroconvulsivante**). Esta última forma de tratamiento psiquiátrico tiene aún importantes aplicaciones cuando el diagnóstico y la indicación, son correctas.

El advenimiento de la fenotiazinas en el tratamiento de graves psicosis, como la esquizofrenia o el síndrome maniaco-depresivo, a partir de 1952, revolucionó el campo de la terapéutica e inauguró partir de esos años la era de la psicofarmacología. El impacto causado por la introducción de la clorpromazina en psiquiatría, puede compararse con el descubrimiento de la penicilina para la medicina clínica.

Las fenotiazinas neurolépticas, fueron los primeros agentes utilizados con éxito en el tratamiento de las psicosis, y los que inauguraron la era de la psicofarmacología. En la actualidad tienen una utilización clínica sumamente amplia como **antipsicóticos, antieméticos, antihipertensivos, antihistamínicos** y otros usos terapéuticos.

El núcleo químico fenotiazina, fue sintetizado en 1803, no demostrando poseer acciones terapéuticas de utilidad clínica. Se encuentra relacionado con colorantes sulfurosos del tipo del azul de metileno, que poseen acciones antisépticas en árbol urinario y aparato digestivo. Por dicha razón la fenotiazina, ha sido utilizada a partir de 1934 como antihelmíntico y antiséptico urinario, con pobres resultados. Sin embargo, la investigación para la síntesis de nuevos derivados fenotiazínicos se estimuló en esos años, y como resultado se obtuvieron algunos agentes con interesantes propiedades farmacológicas, como la prometazina y la piritiazina (potentes antihistamínicos), la dietazina y etopropazina (antiparkinsonianos) y otros.

El núcleo fenotiazina, consiste desde el punto de vista químico, en dos anillos benzénicos unidos por un puente de azufre y otro de nitrógeno. La prometazina posee una cadena lateral unida al nitrógeno de dos átomos de carbono (etil).

Como muchos antihistamínicos, la prometazina posee también acciones sedativas. Con el objeto de incrementar dichas acciones sedativas, se llevaron a cabo, una serie de modificaciones en la estructura química y en 1950 Charpentier sintetiza la clorpromazina en el que se reemplaza la cadena lateral de la prometazina por una cadena similar, propil, de 3 átomos de carbono, adicionándose un átomo de cloro en posición 2 del núcleo fenotiazínico. Estos cambios estructurales resultaron también en cambios en la acción farmacológica, ya que aparece una acción "tranquilizante mayor", no sedativa, de gran utilidad en el tratamiento de las psicosis y otros importantes efectos como la acción adrenolítica, antifibrinolítica, antiemético, antishock, anti-convulsivante, etc.

En condiciones experimentales la clorpromazina (CPZ) fue utilizada en 1951, por Henry Laborit en Francia, para la producción de lo que él llamó "**hibernación artificial**" estado que se desarrolla en pacientes sometidos a los efectos de la administración del "cocktail

lítico", que es una combinación de clorpromazina, prometazina, atropina, e hydergina, drogas de acciones autonómicas predominantes. Los derivados fenotiazínicos potencian la acción de los barbitúricos y analgésicos e interfieren la acción del centro termoregulator, con tendencia a la hipotermia.

El primer tratamiento de una enfermedad psiquiátrica con CPZ fue publicado por Delay, Deniker y Harl en 1952, describiendo una típica respuesta tranquilizante en un caso de excitación maníaca. Desde entonces su uso en clínica psiquiátrica se generalizó, y se estimó que solo desde 1952 hasta 1970, más de 250 millones de personas han sido medicadas con CPZ.

Con el éxito obtenido con el uso de la CPZ resultó lógico el rápido desarrollo de congéneres sintéticos que poseen similares o más potentes acciones farmacológicas.

Los **Tioxantenos**, derivan del reemplazo del puente de N por un puente de C, manteniéndose la cadena lateral correspondiente. En los derivados de la **Dibenzodiacepina**, el puente de S es reemplazado por un puente de N=C y una estructura cíclica (ver figura). Estos nuevos agentes forman parte del grupo de los neurolépticos tricíclicos.

Recientemente se ha incorporado un nuevo grupo de neurolépticos derivados del benzisoxazol, cuyo prototipo es la **Risperidona**.

Otras drogas neurolépticas son los derivados de la **Butirofenona**, los de la **Difeni-butilpiperidina**. las benzamidas sustituidas **Sulpirida** y **Remoxiprida** y otros misceláneos

NEUROLEPTICOS - CLASIFICACION

I) NEUROLEPTICOS TRICICLICOS

A. FENOTIAZINAS

Dimetílicas:

Clorpromazina (Ampliatil)
Levomepromazina (Nozinam)
Promazina

Piperazínicas :

Trifluoroperazina (Stelazine)
Proclorperazina (Stemetil)
Flufenazina (Siqualina)
Metopimazina (Vegalone)

Piperidílicas:

Tioridazina (Melleril)
Propericiacina (Neuleptil)

B. DERIVADOS TIOXANTENOS

Clorprotixeno
Tiotixeno
Clopentixol

C. DERIVADOS DIBENZODIACEPINAS

Clozapina (Lapenax)
Clotiapina (Etumina)
Loxepina

II) DERIVADOS BUTIROFENONAS

Haloperidol (Halopidol)
Trifluoperidol
Domperidol
Droperidol (se usa en anestesia general)
Bromperidol (se usa en anestesia general)

III) DERIVADOS DIFENIL-BUTILPIPERIDINA

Pimozida (Orap)
Fluspirileno (Imap)
Penfluridol (Semap)

IV. BENZAMIDAS SUSTITUIDAS

Sulpirida (Vipral, Nivelan)
Remoxipride.

V. DERIVADOS BENZISOXAZOL

Risperidona (Risperdal)

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

A- NEUROLEPTICOS TRICICLICOS

1. FENOTIAZINAS: Como se mencionó, la fenotiazina es un núcleo heterocíclico formado por tres anillos resultantes de la unión de dos anillos benzénicos a través de un puente de N y S. En el grupo de tioxantenos, el puente de N se reemplaza por un puente de C, siendo el clorprotixeno el análogo de la CPZ.

El núcleo fenotiazina no posee acciones psicofarmacológicas, pero los adquiere por sustituciones en posiciones 2 y 10 (R1 y R2). En los neurolépticos, derivados fenotiazínicos, la cadena lateral en R1 posee siempre 3 átomos de C seguidos de 1 átomo de N. Esta cadena lateral, es indispensable para el mantenimiento de las propiedades antipsicóticas. La adición de un cloro en R2 origina una asimetría en el núcleo fenotiazínico, con lo que se incrementa la acción farmacológica. El agrega-

do de un radical CF₃ en la misma posición, incrementa aún más las acciones antipsicóticas y antieméticas de las fenotiazinas.

a. Fenotiazinas dimetílicas:

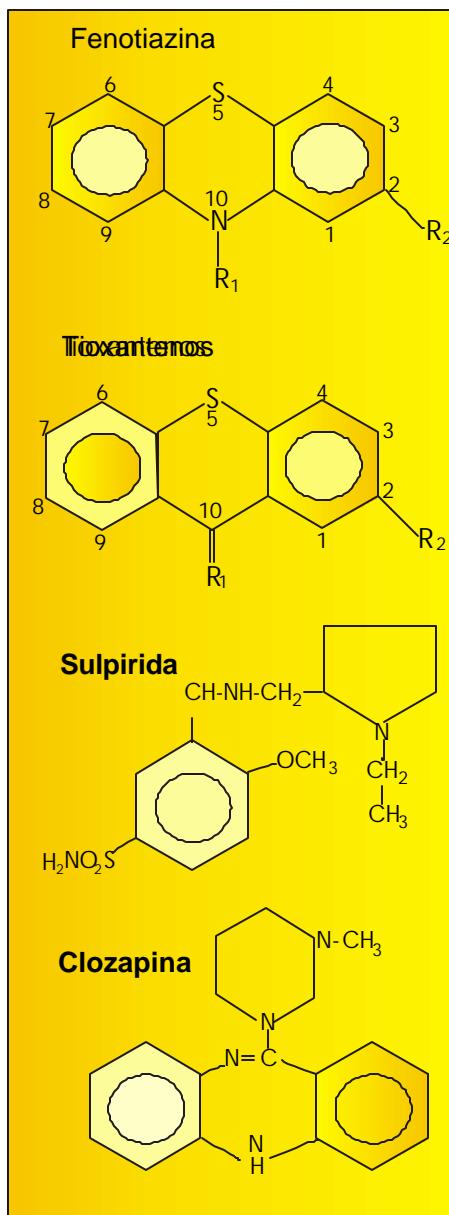
Estas fenotiazinas, tienen dos grupos metilos en el nitrógeno terminal de la cadena lateral (R₁). Poseen una acción **sedativa** evidente. Sus efectos **tranquilizantes son intensos** por lo que son utilizados comúnmente en episodios esquizofrénicos agudos, excitación maníaca, delirios, agitación ansiosa, etc. Provocan usualmente **hipotensión ortostática y extrapiramidalismo** moderados. Su acción **antiemética**, es también de moderada intensidad. El prototipo es la CPZ.

La levomepromazina, se diferencia de la CPZ, en que posee un grupo CH₃ adicional en el segundo carbono de la cadena lateral siendo más sedativa, y posee además una potente acción **antiálgica**. La promazina, no posee el Cl en posición 2, única diferencia con la CPZ, siendo la intensidad de sus efectos menores que ella.

b. Fenotiazinas piperazínicas: (con un grupo piperazina o piperazinil en la cadena lateral). Son las fenotiazinas más **potentes**. Su acción antipsicótica permite su uso crónico en pacientes esquizofrénicos. Prácticamente **no provocan hipotensión ortostática**, o su acción es muy pequeña, en este sentido. **Son marcadas sin embargo sus acciones extrapiramidales** (de mayor intensidad que las dimetílicas). Son activas en dosis menores que las CPZ, y su acción es más rápida provocando escasa **acción sedativa**.

c. Fenotiazinas piperidílicas: (contiene un grupo piperidina, en la cadena lateral). Son las drogas menos potentes. La más conocida es la tioridazina, que tiene una indicación en casos de esquizofrenia con síndromes **depresivos**. Tomando como base las acciones de la clorpromazina, se ha demostrado que la flufenazina, es a dosis iguales, aproximadamente 20 veces más potente que aquella, y que la trifluoperazina y tioproperazina lo son 10 veces más. La tioridazina, por otra parte, posee solo la mitad de la actividad farmacológica de la clorpromazina. En general, las diferencias de acción observadas, son solo cuantitativas, y no cualitativas. Se puede afirmar que las fenotiazinas piperazínicas, son más potentes que las dimetílicas y estas más potentes que las piperidílicas, corriendo por

otra parte la potencia de la acción antipsicótica paralela a la intensidad de los efectos **extrapiramidales**, pudiendo esto considerarse como índice de la acción antipsicótica.



2. TIOXANTENOS: Se originan reemplazando el N de posición 10, por un átomo de C de doble ligadura. El clorprotixeno es el análogo de la clorpromazina, y el tiotixeno, el análogo de la trifluoperazina. El clopentixol es un tioxanteno piperazínico. No se comercializan en la actualidad en nuestro país.

3. DIBENZODIACEPINAS: Son también compuestos tricíclicos, en los que se reemplaza el puente de S de las fenotiazinas por un puente de N = C y una cadena lateral cíclica. Tienen la ventaja de desarrollar muy escasos efectos extrapiramidales, mínimas reacciones distónicas y parkinsonianas, aunque pueden ocurrir otros efectos adversos: como fatiga, mareos, o hipertensión, taquicardia y convulsiones, que tienden a desaparecer lentamente con el uso. A veces se observa una sialorrea o salivación intensa. La clozapina, el prototipo, es un activo agente antipsicótico, de buenos resultados en esquizofrenia y otras psicosis. La clozapina y la clotiapina prácticamente no producen efectos extrapiramidales por su débil afinidad por los receptores D2 del estriado. Además son antagonistas alfa 1 (puede producir hipotensión ortostática) y 5-HT₂, y pueden antagonizar a la histamina (bloqueo H1 puede producir sedación) y acetilcolina (bloqueo M disminuye la intensidad de efectos extrapiramidales). Como los otros neurolépticos bloquean los receptores D1 y D2 pero poseen una mayor afinidad por los receptores D3 localizados en zonas mesolímbicas y mesocorticales. La acción anticolinérgica central también coadyuva a generar un menor efecto extrapiramidal.

Estos agentes juntamente con la sulpirida, la tioridazina, y la remoxiprida son llamados neurolépticos atípicos justamente por las acciones mencionadas.

Un efecto colateral importante ocasionalmente grave de la clozapina, es sin embargo la agranulocitosis y leucopenia que puede producir.

B- BUTIROFENONAS:

Son compuestos sintéticos. El núcleo butirofenona es una cadena de tres átomos de C unido a un grupo cetónico, y a un anillo bencénico. Todas las butirofenonas, tienen también un átomo de flúor en posición para, del anillo bencénico y la cadena alifática se une a un nitrógeno terciario de un anillo de piperidina (similar a las fenotiazinas). Son potentes agentes neurolépticos de amplio uso psiquiátrico. El agente de mayor uso es el haloperidol, el droperidol de acción breve y gran acción sedativa solo se utiliza como anestésico en la neuroleptoanalgesia o neuroleptoanestesia asociado al opiáceo fentanilo. En la actualidad comienza a usarse de este mismo modo el bromperidol.

C- DIFENILBUTILPIPERIDINAS:

Son potentes neurolépticos, de acción prolongada, y de administración oral. (una vez por semana, por ej). Tienen una gran liposolubilidad y lipofilia, por eso, los lípidos del organismo actúan como depósito de estas drogas, con escasa excreción y larga duración. El penfluridol, por ejemplo, entra y sale del cerebro lentamente, no se metaboliza en SNC, y forma complejos estables en tejidos lipídicos. Lo mismo ocurre en otras regiones liberándose muy lentamente, lo que determina su larga duración.

Están relacionados químicamente con las butirofenonas, con una cadena de tres átomos de C, un anillo piperazínico, y una estructura de dos anillos bencénicos, con un átomo de flúor cada uno en el otro extremo de la cadena.

D- LA SULPIRIDA Y LA REMOXIPRIDA al igual que la metoclopramida, son benzamidas sustituidas. La sulpirida y la remoxiprida podrían ejercer efectos selectivos sobre algunas regiones del SNC, preferentemente el sistema mesolímbico, afectando escasamente el núcleo caudado. Poseen acciones bloqueadoras sobre los receptores D2 y posiblemente mayor efecto sobre los receptores D3.

Las remoxiprida tiene una relativa selectividad para producir antagonismo de receptores sigma (productores de acciones psicotomiméticas de los opiáceos y de la ketamina) pero no hay evidencias que el bloqueo sigma contribuya por sí solo al efecto antipsicótico.

Otros compuestos heterocíclicos con propiedades neurolépticas y antipsicóticas, incluyen algunos **derivados del indol**, como la **molindona y la oxipertina** y las **dibenzodiazepinas** como la **loxapina**, que tienen semejanza con los antidepresivos tricíclicos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS NEUROLEPTICOS

El mecanismo de acción de las drogas neurolépticas, se relaciona posiblemente con las causas orgánicas, genéticas, gestacionales u otras, que determinan la esquizofrenia y otras psicosis. En tal sentido, se han sugerido varias hipótesis, como factores etiológicos, sobre todo de los síndromes esquizofrénicos:

1- Exceso de actividad dopaminérgica central.

2- Alteraciones del sistema serotoninérgico y noradrenérgico.

En la actualidad, la hipótesis más aceptada, es la de un exceso de actividad dopaminérgica cerebral, principalmente en el sistema límbico, y cuerpo estriado. Estudios realizados con radioligandos en cerebros de esquizofrénicos demostraron un aumento de la densidad de los receptores D2. Claro que debe considerarse la posibilidad de una regulación en ascenso (up regulation) de dichos receptores por el uso continuado de los neurolepticos. Sin embargo, pacientes con Corea de Huntington también tratados crónicamente con neurolepticos muestran sólo una escasa elevación de receptores D2.

Algunas drogas pueden producir un síndrome esquizofrénico como las amfetaminas y la cocaína y justamente se ha relacionado este cuadro con la activación de los receptores dopaminérgicos y un exceso de actividad dopaminérgica. En la actualidad el descubrimiento de otros receptores dopaminérgicos aparte de los D1 y D2, como los D3, D4 y D5, ha originado la necesidad de reexaminar qué receptores serían los más implicados en la acción de los neurolepticos.

Los neurolepticos serían drogas terapéuticamente útiles por sus conocidas acciones bloqueadoras de los receptores dopaminérgicos del SNC. Sin embargo, las drogas antipsicóticas poseen un perfil farmacológico complejo, ya que también interactúan con otros receptores autonómicos, como los adrenérgicos alfa-1, muscarínicos (M), histaminérgicos (H1 y H2), e interfieren con los mecanismos serotoninérgicos. Aún así, sus efectos antipsicóticos han sido relacionados principalmente con las propiedades bloqueadoras dopaminérgicas.

Una propuesta fue realizada por Crow en 1980, en la cual la esquizofrenia sería un cuadro con 2 tipos sintomatológicos. El tipo 1, cursaría con una hiperfunción dopaminérgica reversible con síntomas positivos principalmente y en el que los neurolepticos clásicos provocan buenas respuestas y las amfetaminas lo agravan. Por el contrario la esquizofrenia de tipo 2, cursa principalmente con síntomas negativos y no existiría hiperfunción dopaminérgica por lo que los neurolepticos generan respuestas escasas.

En la década del 80 se conocían en el SNC, receptores **D1, D2, y D2 presinápticos**. La activación de receptores D1 produce activación de la adenilciclase e incremento de los niveles intracelulares de AMPc.

Los receptores D2 en el SNC, producen una inhibición de la adenilciclase, inhibición del metabolismo de los fosoinositoles de la membrana (disminución de los segundos mensajeros originados en dichos lípidos), y apertura de los canales de K⁺.

En 1990 se clonó un nuevo receptor dopaminérgico el D3, este receptor tiene una distribución distinta en el SNC que los anteriores.

Los D3 existen en gran cantidad en algunas áreas del sistema límbico, como el tubérculo olfatorio, el núcleo acumbens y el hipocampo (donde también existen receptores D1 y D2) y en el estriado ventral, relacionados con las reacciones emocionales y la motivación. En el estriado dorsal existen muy pocos receptores D3 y en la hipófisis no se encuentran receptores D3. Los receptores D3 también existen en algunas áreas corticales.

También se han identificado receptores D4 y D5 que son semejantes al D1 y D2 y cuyas funciones no han sido todavía totalmente clarificadas.

La mayoría de los neurolepticos antagonizan tanto a los receptores D2 como a los D3, pero el efecto antipsicótico aparentemente se relaciona con el antagonismo de los D3.

Los neurolepticos bloquean los **receptores dopaminérgicos**. La intensidad de la acción antagonista competitiva, es proporcional al efecto antipsicótico. Actualmente se acepta, que el bloqueo de los dichos receptores, es fundamental en el mecanismo de acción de los neurolepticos.

El efecto antipsicótico estaría más relacionado con un bloqueo D3 y el efecto adverso de extrapiramidalismo con un bloqueo D2.

Debe también considerarse que los neurolepticos bloquean otros receptores en SNC, siendo importante el bloqueo de receptores 5-HT₂, (efecto reconocido para la risperidona principalmente), bloqueo de receptores alfa 1, alfa 2, e histaminérgicos centrales.

En la actualidad se estudian los sistemas glutamatérgicos para el tratamiento de la es-

quizofrenia, ya que se había observado que el efecto psicotomimético de la fenciclidina (polvo de ángel) que reproduce a la esquizofrenia humana mejor que la amfetamina, porque provoca síntomas negativos además de psicosis aguda con síntomas positivos, era mediado en parte por su capacidad de bloquear el canal iónico de sodio-calcio del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato). Parecería que existe relación entre sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos, pudiendo existir una diferencia en esta relación en la esquizofrenia, hasta la fecha no se han hallado drogas útiles con este fin.

ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS NEUROLEPTICOS:

Las acciones de estos agentes, son múltiples sobre numerosas estructuras del SNC. Por ser las primeras de uso terapéutico, y posiblemente las mejores estudiadas y evaluadas, las fenotiazinas, son las drogas prototipo entre los neurolepticos, por lo que se orientará el estudio de las acciones farmacológicas, tomando como base a la clorpromazina.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Acciones psicológicas o neurolepticas (efecto antipsicótico): La acción tranquilizante neuroleptica, es la más importante y la que determinó su utilización en Psiquiatría. Delay y Deniker describieron estas acciones en 1952, denominándolas “**síndrome neuroleptico**”. Este síndrome, se caracteriza, por indiferencia afectiva y emocional, lentitud manifiesta para la realización de actividades psicomotoras, quietud y falta de interés por el medio ambiente que rodea al paciente, disminución de la iniciativa, reactividad e indiferencia al entorno. No se produce sueño habitualmente, y si ocurriera, los pacientes son fácilmente despertados. El enfermo responde correctamente a las preguntas que se le hace, pero con el mínimo de palabras. Si no se le estimula, permanece en silencio. Responde correctamente a numerosos test de función intelectual, salvo los que están basados en el estado de alerta o vigilancia, los que están disminuidos. Los pacientes parecen aislarse de estímulos que son especialmente nocivos para ellos. Este cuadro, producto de la acción de los neurolepticos, contrasta claramente con el de excitación psicomotriz que presenta el paciente maniaco o hipomaniaco, por ejemplo, y que puede haber determinado la administración de clorpromazina u otros agen-

tes. La administración profiláctica de neurolepticos, para evitar recaídas esquizofrénicas, es esencialmente útil, cuando el entorno familiar del paciente, es altamente conflictivo (expresividad emotiva alta). La intensidad de la respuesta tranquilizante, parece estar relacionada con el estado mental previo, respondiendo con mayor intensidad y rapidez. Los pacientes severamente excitados, en período agudo, que aquellos menos afectados psíquicamente. Los neurolepticos, son **significativamente superiores** que placebos o sedantes en pruebas doble ciego, para el tratamiento de esquizofrenia, manía, síndrome maniaco-depresivo, y otras psicosis. En la esquizofrenia, mejoran significativamente síntomas como alucinaciones, ideas delirantes, pensamiento ilógico, disminución afectiva, pobreza del lenguaje y el autismo.

En animales de laboratorio, la clorpromazina, produce un estado de quietud, con disminución de la actividad motora e inercia. Además es muy evidente **la anulación o disminución marcada de la agresividad y hostilidad** y por el contrario, se observa un incremento de la sociabilidad. Estos efectos, son evidentes con dosis pequeñas o medianas. Con dosis mayores, se produce un estado de catatonía o catalepsia, caracterizado por aquinesia, pasividad, hipotonía muscular, conservando el animal la posición que se le impone.

La acción tranquilizante mayor, se acompaña también, sobre todo al iniciar el tratamiento, de una acción sedativa (primera etapa de la hipnosis) que no es esencial para el desarrollo del efecto antipsicótico, ya que sobre este efecto sedativo, se desarrolla rápidamente tolerancia, persistiendo la acción tranquilizante mayor.

El efecto antipsicótico empieza a ser evidente a las 2-3 semanas de tratamiento y en aproximadamente 6 meses se produce el efecto completo en la mayoría de los pacientes.

Efecto tranquilizante: Los neurolepticos disminuyen la agitación y excitación en enfermos psicóticos, este efecto es inmediato (unos minutos después de la administración parenteral) y reaparece la excitación cuando bajan los niveles plasmáticos de estos agentes. No puede asegurarse que en ambos efectos participe el mismo receptor dopamíni-

co o que el bloqueo del receptor alfa contribuya al efecto *tranquilizante*.

Profilaxis de las recurrencias: Los neurolépticos también pueden evitar la reaparición de síntomas esquizofrénicos. En estudios fue observado que aproximadamente el 70% de los pacientes sin neurolépticos recaen a los 12 meses del episodio inicial, mientras que con neurolépticos solo recaería el 35%.

Otras acciones psíquicas: Los neurolépticos pueden causar algunas alteraciones del comportamiento: pacientes poco espontáneos, con escasa afectividad, pudiendo ser parte de la enfermedad o causado por el neuroléptico. Algunos agentes pueden causar sedación (colaboran varios efectos entre ellos el antihistamínico). También pueden aparecer reacciones paradójales como psicosis tóxica (muchas veces de tipo colinérgico) o agravación de síntomas esquizofrénicos. Muchas veces se resuelven regulando la dosis del fármaco o cambiando por otro agente. Muchas veces la acatimia puede confundirse con agitación psicótica. La retirada brusca del agente puede producir muchas veces psicosis aguda por supersensibilidad de los receptores por el bloqueo crónico de los mismos.

Hipotálamo: La clorpromazina, **deprime** algunas actividades de hipotálamo. Numerosas funciones vegetativas gobernadas por estas estructuras, son deprimidas por la acción de estas drogas. El control de la temperatura corporal se afecta por **acción sobre el centro termorregulador** desarrollándose una tendencia a la poiquiloterмия. (hibernación artificial).

La respuesta hipertensiva a la estimulación eléctrica del hipotálamo posterior en animales, resulta abolida por la previa administración de clorpromazina. Se infiere a través del análisis de los resultados de dichos experimentos, que las fenotiazinas, poseen **efectos inhibitorios, sobre los centros simpáticos del hipotálamo posterior, y consecuentemente una acción adrenolítica central**. Algunas funciones endocrinas, son también afectadas por la acción inhibitoria hipotalámica de las fenotiazinas. En tal sentido, los neurolépticos clásicos, incrementan la secreción de prolactina. Ello ocurre por la acción bloqueadora dopaminérgica de los neurolépticos sobre los receptores D2, en hipotálamo, y en células de la hipófisis anterior. La dopamina, inhibe normalmente la liberación de la prolactina

hipofisaria, por lo que el bloqueo de los receptores dopaminérgicos por los neurolépticos, resulta de un aumento de la liberación de dopamina.

Sistema Límbico: Alteraciones en el sistema mesolímbico y mesocortical, han sido relacionados con la génesis de la psicosis. En estos sistemas, existen neuronas dopaminérgicas que producen dopamina. Un exceso de la actividad de la dopamina, o de la secreción de la misma en el sistema límbico, produce efectos psicóticos. Las drogas antipsicóticas, al bloquear los receptores dopaminérgicos y oponerse a la sobreactividad de esta catecolamina, producen una mejoría del cuadro psicótico.

Ganglios de la base. Reacciones extrapiramidales: Los neurolépticos clásicos, habitualmente en dosis terapéuticas, son capaces de desencadenar manifestaciones extrapiramidales y consecuentemente un efecto **parkinsoniano** (con temblor, rigidez, aquinesia, trastornos de la marcha, el lenguaje y la escritura). Es típica la alteración de la escritura (micrografía).

El parkinsonismo inducido por neurolépticos puede disminuirse reduciendo la dosis del agente o cambiándolo por otro con menor tendencia a producirlo o administrando agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos.

El mecanismo del parkinsonismo se relaciona también con el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los núcleos basales (vía nigroestriatal). Al faltar la inhibición tónica producida por la dopamina se liberan mecanismos colinérgicos en el estriado, por lo que los pacientes responden a agentes anticolinérgicos.

Los neurolépticos pueden inducir **acatimia** que consiste en una sensación subjetiva de intranquilidad motora que no permite al enfermo permanecer quieto., muchas veces es difícil diferenciarlo de la agitación psicótica. No responde a anticolinérgicos, se debe reducir la dosis del neuroléptico o cambiarlo, puede ser útil administrar betabloqueantes o benzodiazepinas. La acatimia se produciría por bloqueo de receptores de dopamina en la corteza (efecto subjetivo y en relación con la conducta) inervados por la vía mesocortical (distintos a los efectos antipsicóticos). Como la dopamina no tiene un efecto balanceado por acetil-

colina en estas áreas, no responde a anticolinérgicos.

Muchas veces pueden los neurolepticos producir **reacciones distónicas agudas** con espasmos musculares sostenidos o intermitentes. Pueden aparecer a los 45 días de iniciado el tratamiento, se deben reducir las dosis y administrar anticolinérgicos centrales, mejoran en minutos de la administración parenteral de estos últimos fármacos.

Otros antiparkinsonianos de tipo agonistas de dopamina no se indican debido a que los receptores de dopamina están bloqueados por los neurolepticos y podría disminuirse el efecto antipsicótico.

Sin embargo, no se debe abusar de los anticolinérgicos en el tratamiento de los efectos colaterales porque pueden simular un empeoramiento de los síntomas mentales, sobre todo en ancianos, pudiendo aparecer una psicosis de tipo atropínica. Los anticolinérgicos centrales más utilizados son la orfenadrina y la benzotropina.

Muchas veces luego de un tratamiento prolongado las reacciones extrapiramidales iniciales pueden adoptar otras características, pudiendo considerarse modificaciones del parkinsonismo, por ejemplo movimientos continuos de los **músculos periorales** (rabbit syndrome), que en general responden a anticolinérgicos, debiendo distinguirlas de las disquinesias tardías, que pueden ser irreversibles y son un riesgo de la terapia neuroleptica.

Las **disquinesias tardías** pueden alterar la masticación, deglución, la respiración e interferir con la relación interpersonal del paciente. Suelen comenzar varios meses (12) después de iniciado el tratamiento, la mayor incidencia ocurre en pacientes geriátricos. A diferencia de las reacciones extrapiramidales precoces no se sabe que neurolepticos tienen menor incidencia de estas disquinesias, aunque se vio mayor riesgo con los neurolepticos de liberación retardada.

El mecanismo es confuso, pero parecería deberse a una hiperfunción dopaminérgica en el estriado. Los agonistas dopaminérgicos ni a anticolinérgicos empeoran el cuadro, muchas veces mejoran aumentando la dosis del neuroleptico. Aproximadamente un 50% de las disquinesias tardías son irreversibles aunque se retire el neuroleptico y otras veces

tardan 3 años en recuperarse. Los factores que predisponen a la irreversibilidad son: Tratamiento prolongado con el fármaco, duración prolongada de la disquinesia y edad avanzada. Es por ello que se deben detectar tempranamente buscando anomalías de movimientos faciales y de la lengua. Ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo en las disquinesias tardías, por ello se debe suprimir el fármaco o reducir las dosis al mínimo, al principio se empeoran los movimientos pero con el tiempo empiezan a mejorar.

Algunos neurolepticos, de gran acción antipsicótica como las fenotiazinas piperazínicas (Trifluofenazina, flufenazina, y otros), desencadenan efectos parkinsonianos con gran facilidad. Otros neurolepticos, como Clozapina, sulpirida, o la tioridazina, de acción bloqueadora principal sobre los receptores D3, poseen escasas acciones sobre los núcleos de la base, desarrollando buenas acciones antipsicóticas, sin casi provocar efectos extrapiramidales.

Disminución del umbral convulsivo: Los neurolepticos facilitan las convulsiones por lo que se deben ajustar las dosis de agentes antiepilepticos. La clozapina es la que tiene mayor tendencia a producir convulsiones.

Síndrome neuroleptico maligno: también llamado catatonía hipertérmica, es una reacción idiosincrática rara pero potencialmente fatal. Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteración de la conciencia y disfunción autonómica (sudor, taquicardia, incontinencia). No hay evidencias que alguno de los neurolepticos tenga mayor posibilidad de producir este síndrome, aunque el haloperidol es el más reportado, posiblemente por ser el neuroleptico más usado. Recientemente se ha reportado que la clozapina también puede producirlo. Aunque es una complicación poco frecuente (1%) es grave y aproximadamente en el 10% de los casos puede ser fatal. Puede aparecer al comienzo del tratamiento o luego de varios meses, es de comienzo rápido (horas a unos días) y no se necesitan dosis altas para que se produzca. La aparición de severa disfunción extrapiramidal con gran rigidez se subrayan en la mayoría de los casos reportados y podría dar una pista para prevenir el síndrome. La severa rigidez podría explicar la hipertermia por el aumento de producción de calor por los músculos lo cual contribuye a un aumento de la CPK reflejando un riesgo de mioglobinuria e insuficiencia

renal aguda. La hipertermia puede llevar a la deshidratación y desbalance hidroelectrolítico. Tiene algún punto en común con la hipertermia maligna producida por anestésicos halogenados o con la hipertermia maligna determinada genéticamente aunque no se ha demostrado un enlace fisiopatológico entre las mismas. El temprano reconocimiento y pronto tratamiento de este severo síndrome extrapiramidal, particularmente el reconocimiento de una nueva rigidez puede ser la mejor medida para disminuir su progresión y prevenir complicaciones. El tratamiento es inespecífico: la supresión del fármaco (que es difícil con los preparados de acción prolongada), tratamiento sintomático y monitoreo intensivo de las funciones respiratorias, renal y cardíaca. El tratamiento con anticolinérgicos para la severa rigidez parkinsoniana, puede exacerbar la fiebre. También se puede emplear amantadina o bromocriptina (agonistas de dopamina) y el relajante muscular esquelético dantroleno o benzodiacepinas. Es difícil que hacer si el paciente sigue necesitando neurolepticos. Después de la resolución de los síntomas puede restituirse el neuroleptico en forma cuidadosa, aunque algunos pacientes pueden volver a desarrollar el síndrome.

Zona Quimiorreceptora Gatillo: (ZQG) Los neurolepticos en general, como las fenotiazinas dimetilicas y piperazínicas (pero no las piperídicas como tioridazina) y el haloperidol, poseen intensas acciones antieméticas, lo que constituye otra importante aplicación terapéutica de estos agentes. El centro del vómito parece no alterarse, pero la ZQG que lo descarga, resulta marcadamente inhibida. El mecanismo de la acción antiemética, se relaciona también con el bloqueo de los receptores D2 de esta región del bulbo. Existen además **aferencias colinérgicas laberínticas y sinapsis dopaminérgicas** La acetilcolina, la dopamina y el glutamato estimulan esta neurona y el GABA las inhibe, está en discusión la existencia de aferencias y/o receptores histaminérgicos. Como la dopamina es un activador de la ZQG, es un mediador de los componentes motores del reflejo del vómito a nivel gástrico y es un inhibidor del peristaltismo del tubo digestivo, los antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida, domperidona son efectivos antieméticos, lo mismo que los antipsicóticos o tranquilizantes mayores (sulpirida).

Reflejos condicionados : Los neurolepticos dificultan las respuestas condicionadas en

animales especialmente entrenados. El animal tratado con fenotiazinas, por ejemplo, no responde a la señal condicionante (timbre, señal luminosa, etc, pero sigue respondiendo con escape a la descarga eléctrica (respuesta no condicionada). Los barbitúricos, en cambio por la depresión general del SNC que ocasionan, dificultan ambos tipos de respuesta.

Potenciación de los efectos sobre el SNC, de otras drogas: La clorpromazina, es capaz de potenciar la acción anestésica general de los barbitúricos y del eter, prolongando la duración o intensidad de la narcosis. Lo mismo ocurre con otros anestésicos generales, y con el alcohol. Esta acción potenciadora fue utilizada por H. Laborit para producir el “**cóctel lítico**”, compuesto por clorpromazina, prometazina, atropina, hiedergina, y otras drogas autonómicas.

La clorpromazina y los neurolepticos no producen analgesia, pero si son capaces de potenciar la acción de otros analgésicos. La **levomepromazina** en cambio, posee una poderosa **acción analgésica propia**, sobre todo cuando se la administra por vía parenteral, siendo su potencia comparable a la de la morfina, y con la ventaja de no provocar adicción. Este efecto, fue demostrado en dolores provocados por herpes zoster agudo, en neuralgias diversas, en dolores postquirúrgicos, en cánceres irreparables, etc.

Centro respiratorio : Con las dosis habituales, la clorpromazina, no afecta las funciones del centro respiratorio que, **solo se deprime moderadamente con dosis muy altas.**

E.E.G.: Las fenotiazinas producen un incremento de la sincronización con aparición de ondas theta, de 56 por segundo y de bajo voltaje, similar al estado de sedación y somnolencia.

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO Y MUSCULO ESQUELETICO.

Las fenotiazinas en **dosis altas** producen cierta **hipotonía muscular**. Disminuyen la actividad motora espontánea en todas las especies. Con dosis altas inducen un estado cataleptico con inmovilidad por mucho tiempo. No son drogas **curarizantes**, pero tienen la propiedad de facilitar la acción de estos agentes aumentando la duración e intensidad de los efectos relajantes musculares

La clorpromazina, posee además propiedades **anestésicas locales** de potencia similar a los agentes anestésicos utilizados habitualmente. Sin embargo esta acción no tiene aplicación terapéutica. El mecanismo de este efecto se relaciona con una estabilización de las membranas neuronales.

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.

La clorpromazina, posee un **potente efecto simpaticolítico** y una más **débil acción parasimpaticolítica**. La acción simpaticolítica, de estas drogas obedece a un doble mecanismo: a) acción central depresora sobre el hipotálamo posterior, con depresión de los núcleos simpáticos del SNC; b) Acción periférica sobre las terminación axonal adrenérgica, donde interfiere con la recaptación axonal de catecolaminas. Por esta acción, se produce una depleción de catecolaminas interfiriéndose la acción adrenérgica.

Las fenotiazinas y otros neurolepticos, tienen una acción bloqueadora alfa adrenérgica y también una débil acción bloqueadora ganglionar. La acción simpaticolítica explica la **hipotensión ortostática** que se puede observar con la administración de estas drogas. Además la clorpromazina, por este mecanismo, es capaz de bloquear la acción de la **adrenalina** a nivel cardíaco, **inhibiendo** la producción de **fibrilación ventricular** en animales **sometidos a estimulación simpática intensa** (acción antifibrilatoria).

Algunos neurolepticos producen marcados efectos vegetativos, los más importantes son del bloqueo alfa (congestión nasal, dificultades en la eyaculación, hipotensión ortostática) y de la acción parasimpaticolítica antimuscarínica, que puede potenciarse con agentes antidepresivos tricíclicos, sequedad bucal, visión borrosa, atonía gastrointestinal y retención urinaria, incontinencia o disuria. La boca seca puede producir dificultades para hablar y tragar.

SISTEMA ENDOCRINO.

Como ya vimos, los neurolepticos incrementan la secreción de prolactina. También inhiben la liberación de gonadotrofinas, disminuyendo la producción de testosterona, estrógenos, y progesterona, de tal manera que puede observarse amenorrea, y en hombres disminución del peso testicular, luego de tratamientos crónicos. Además suele producirse una disminución de la liberación de ACTH hipofisario, y disminución de la secreción de

los adrenocorticoides, y también interfieren con la liberación de somatotrofina y disminuyen la secreción de las hormonas neurohipofisarias (ADH).

OTRAS ACCIONES

Los neurolepticos, pueden desencadenar un efecto diurético, sobre todo al comienzo del tratamiento, por disminución de la ADH. También hipotensión ortostática, y taquicardia refleja. La clorpromazina, y otros neurolepticos, pueden desarrollar un efecto antihipertensivo, por sus acciones sobre el SNA, y una acción antiarrítmica, tipo quinidina o de tipo anestésico local. Poseen también una acción antihistamínica débil, salvo la prometazina, cuya acción es intensa en este sentido.

Muchas de estas acciones son de escasa trascendencia clínica, la más común y constante es la hiperprolactinemia, este efecto en general condiciona además de la galactorrea, las alteraciones del ciclo y el hipogonadismo que se acompaña de dificultad en la erección producida por efecto anticolinérgico. Entre los que más frecuentemente causan impotencia está la tioridazina y el que más causa galactorrea es la sulpirida. No se sabe exactamente porque estos agentes causan aumento de peso.

EFFECTOS HEMATOLÓGICOS:

Agranulocitosis: La agranulocitosis por fenotiazinas es de mecanismo no bien conocido, muchas veces se ha implicado un mecanismo tóxico medular directo, más que una sensibilización alérgica de los granulocitos. Es poco frecuente, generalmente aparece entre las 8 semanas de iniciado el tratamiento, aunque puede hacerlo después de meses. Puede cursar con fiebre y escalofríos, debido a diferentes infecciones. Es reversible al suspender la droga, si vuelve a administrar el agente puede reaparecer la agranulocitosis en un tiempo de 20 días aproximadamente. Debe cambiarse a otro neuroleptico con estructura química diferente.

La clozapina, que es un neuroleptico atípico puede producir agranulocitosis mortales, por lo que su uso es bastante restringido en muchos países

En forma más frecuente que agranulocitosis suelen observarse leucopenias transitorias dosi-dependientes que aproximadamente en un 10% de los pacientes tratados con clorpromazina aparecen en 6-12 semanas, se

diferecian de la agranulocitosis en que los granulocitos polimorfonucleares no desaparecen de la sangre ni de la médula ósea, y que suelen ser reversibles sin suspender el tratamiento.

Pigmentaciones oculares y cutaneas: Se ha observado en tratamientos prolongados y con dosis altas de clorpromazina una pigmentación azul grisásea de zonas expuestas de la piel, por acumulación de un pigmento semejante a melanina. Pueden aparecer depósitos de un pigmento pardo claro en determinadas regiones oculares, como algunas zonas del cristalino y la retina. Aunque en general no afectan la visión.

Reacciones alérgicas: *Cutáneas:* pueden aparecer reacciones urticariales, reacciones maculopapulares, petequias. Con la clorpromazina puede aparecer con bastante frecuencia fotosensibilización.

Ictericia colestásica: Puede aparecer en las 4 primeras semanas del tratamiento, en la actualidad ha disminuido la frecuencia de ictericia probablemente por la menor cantidad de impurezas de las preparaciones. La ictericia puede ocurrir 24 semanas después de retirada la droga y tiene muchas características de una reacción alérgica, es no dependiente de la dosis, puede acompañarse de fiebre, rash y eosinofilia, aunque también ha sido implicado un mecanismo tóxico directo. La hepatotoxicidad puede producirse con fenotiazinas, así como con otros agentes, incluso con clorpromazina, que la literatura sugería que era de menor toxicidad.

Los neurolépticos tienen una baja incidencia de efectos adversos con excepción de los extrapiramidales, muchos de los efectos que ocurren son molestos como la sedación y sequedad bucal, anteriormente fueron descritas las disquinesias, extrapiramidalismo y el temblor.

Los neurolépticos pueden alterar el ritmo de sueño-vigilia. Por el bloqueo de receptores H1 de la histamina, de acuerdo a la dosis pueden producir sedación e incluso sueño.

Intoxicación aguda: El índice terapéutico de estos agentes es alto. No se han reportado muertes por sobredosis aguda de haloperidol ni clorpromazina. Una importante excepción es la ingestión conjunta con alcohol, antidepresivos tricíclicos o agentes antiparkinsonianos.

En la intoxicación aguda con antipsicóticos solos, las complicaciones más serias son arritmias cardíacas, shock y convulsiones. Pueden ocurrir reacciones extrapiramidales agudas con agentes de alta potencia como haloperidol o flufenacina. Otras serias complicaciones pero menos frecuentes son íleo paralítico e hipotermia. La insuficiencia renal aguda ha sido reportada, aunque es reversible y puede ser secundaria a la hipotensión.

Tolerancia y dependencia física: Los neurolépticos no producen hábito ni compulsión, pueden producir cierta dependencia física que se manifiesta por molestias musculares e insomnio después de la supresión brusca, también se han reportado cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y rinorrea. En algunas ocasiones los síntomas son semejantes a la abstinencia a benzodiazepinas: cambios de apetito, mareos, vértigo, gusto amargo, fiebre, taquicardia y ansiedad. Algunos de estos síntomas se han descrito con la retirada simultánea de anticolinérgicos. Una recaída psicótica se puede observar luego de 2 semanas de retirado el agente (raro). Los síntomas físicos de la retirada del agente, en cambio se pueden observar a las 48 horas. Un síndrome de abstinencia severo se ha descrito en niños que consiste en: náuseas, vómitos, artaxia y diskinesia coreiforme primaria que afecta a las extremidades, tronco y cabeza luego de la retirada brusca del tratamiento.

La tolerancia aparece luego de 1-2 semanas para los efectos sedantes, hipotensor y anticolinérgico. Muchas veces en tratamientos prolongados aparece una menor respuesta a los agentes, pero serían debidos a un deterioro que va produciendo la esquizofrenia.

Embarazo: Todos los neurolépticos cruzan la placenta y llegan al feto en significativas cantidades. Sin embargo estudios controlados indican que pueden ser usados en el embarazo. Con drogas tan ampliamente utilizadas se han reportado casos de malformaciones estructurales, como reducción de los miembros, por lo que deben evitarse en el primer trimestre del embarazo. También se ha demostrado que estas drogas utilizadas en el embarazo pueden producir **teratogenicidad del comportamiento**. La mejor recomendación es evitar estos agentes en el primer trimestre y si se debe indicar valorar los riesgos-beneficios de la utilización. Si se debe indicar es preferible utilizar clorpromazina o trifluoperazina, ya que son las drogas más ampliamente usadas.

Cuando la madre ha usado estos agentes en la semana previa al parto, pueden observar en el neonato una variedad de efectos como por ejemplo depresión neonatal y reacciones distónicas agudas que pueden interferir con el nacimiento normal. La hipotonía puede persistir por meses y puede responder a difenhidramina 5 mg/kg/día. Ictericia neonatal, hiperbilirrubinemia y depósitos de melanina en los ojos pueden observarse cuando se usaron antipsicóticos a lo largo del embarazo.

Lactancia: Los neurolépticos pasan la leche materna en bajas dosis, pero la cantidad se relaciona con la dosis ingerida por día.

FARMACOCINÉTICA

El prototipo es la clorpromazina.

Absorción: Cuando se administra por vía oral, la absorción es lenta e irregular, se modifica con alimentos, con antiácidos, anticolinérgicos, café, té, etc. El pico máximo en plasma se registra luego de 2-4 horas. Tiene un importante efecto de primer paso hepático e intestinal que puede metabolizar hasta un 60% de una dosis. Es por ello que por vía i.m. la biodisponibilidad se obtiene en 10-30 minutos.

Distribución: No es uniforme, la droga se acumula en cerebro, pulmón y otros tejidos con gran irrigación. En cerebro puede tener una concentración 10 veces mayor que en la sangre. Tienen alta unión a proteínas plasmáticas (98%), es difícil su eliminación por diálisis en casos de intoxicación. Pasa a la circulación fetal y a la leche materna.

Metabolismo: es hepático, por oxidación microsomal y conjugación con ácido glucurónico.

Excreción: los metabolitos se eliminan principalmente por orina y en menor proporción por bilis.

La *tioridazina* por sus efectos anticolinérgicos puede tener retardada su propia absorción.

El *haloperidol* tiene menor efecto de primer paso por el hígado que la clorpromazina. Se metaboliza principalmente por N-desalquilación. Los metabolitos pueden ser conjugados con ácido glucurónico.

Indicaciones:

1-Psiquiátricas: Cuadros esquizofrénicos, trastorno bipolar (maníaco-depresivo). Otras enfermedades que cursen con trastornos psiquiátricos como alucinaciones o delirio como puede suceder con la depresión, algunas intoxicaciones, demencias, etc.

También están indicados en las psicosis de los ancianos que son cuadros con agitación y

delirio, en las psicosis tóxicas producidas por alucinógenos como LSD, amfetaminas, cocaína y fenciclidina. El agente más utilizado es el haloperidol.

También son útiles en algunas psicosis inducidas por el alcohol (alucinaciones) pero es peligroso usar estos neurolépticos en la retirada del alcohol porque son potencialmente convulsivantes y se pueden producir convulsiones graves.

En estados maníacos e hipomaniacos Las sales de litio son los agentes de elección aunque tiene una latencia en su comienzo de acción, por eso para calmar el paciente se suelen utilizar neurolépticos en las fases iniciales del tratamiento. Su empleo como **antimaníaco** es una de las indicaciones más características de estos agentes. Como en otras emergencias psiquiátricas se suele usar haloperidol parenteral, en dosis altas.

Son drogas de elección en la enfermedad de Gilles de la Tourette, enfermedad rara caracterizada por crisis de tics (faciales, de brazos y piernas) vocalizaciones como ladridos y coprolalia, relacionada aparentemente con hiperfunción de sistemas dopamínicos.

2- No Psiquiátricas: Enfermedad de Huntington, vómitos refractarios e hipo incontrolable. Algunos neurolépticos pueden ser utilizados para aliviar cierto tipo de dolor crónico o terminal. Algunos derivados de neurolépticos se utilizan como antihistamínicos, en anestesia (neuroleptoanestesia), para disminuir la temperatura corporal en el quirófano. En general estos derivados no se usan en psiquiatría y no todos conservan el carácter neuroléptico.

Podemos decir que los neurolépticos o antipsicóticos son drogas de elección para el tratamiento de la esquizofrenia. Su efecto es sintomático, sin alterar marcadamente el curso de la enfermedad, aunque controlarían la sintomatología en un alto porcentaje de pacientes, en tratamientos prolongados pueden reducir las recidivas. Son agentes más efectivos ante los síntomas positivos (alucinaciones, delirio) que frente a los síntomas negativos (retraimiento, embotamiento afectivo, pobreza de lenguaje). No se puede predecir cuáles pacientes no responderán y muchas veces se deben probar uno u otro agente. Parece que la clozapina, remoxipride y risperidona son más favorables para los síntomas negativos, por lo que deben dejarse como drogas de reserva. Si no se consiguen mejorías deben

suspenderse ya que estos agentes tienen efectos adversos importantes (cardiovasculares, vegetativos, extrapiramidales o las disquinesias tardías). Existen preparados inyectables de liberación lenta que son útiles cuando existen problemas en el cumplimiento del tratamiento, aunque se debe tener cuidado con las dosis para evitar una mayor incidencia de efectos adversos. Además de la acción antiesquizofrénica que puede tardar semanas o meses en aparecer y que puede bgrarse con dosis bajas o moderadas, los neurolépticos pueden reducir la agitación psicótica, esquizofrénica o de otra naturaleza (manía, psicosis tóxica por drogas psicoestimulantes) en forma inmediata.