
Cincuenta años de clorpromazina

J S Mazana, J Pereira, R Cabrera

CP Tenerife II. Servicios Médicos

RESUMEN

Se analiza el descubrimiento del núcleo químico fenotiazínico, a partir de ciertos colorantes emparentados químicamente, en el contexto de la síntesis de la quinina a finales del siglo XIX. Las fenotiazinas fueron empleadas como antimaláricos inicialmente por Paul Ehrlich y, más tarde, como antihistamínicos por Daniel Bovet. Henry Laborit y Pierre Huguenard utilizan las fenotiazinas en anestesia para contrarrestar los efectos del «shock quirúrgico», lo que les conduce al hallazgo de la prometazina y de la clorpromazina, siendo ésta la primera sustancia, reconocida por Jean Delay y Pierre Deniker, que exhibe propiedades antipsicóticas eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia. Este espectacular hallazgo convierte en obsoletas la hibernación artificial, la cura gangliopléjica y las técnicas mediante la cura de sueño, el electroshock, la terapia cardiazólica o insulínica, o la lobotomía quirúrgica, y marca oficialmente el nacimiento de una nueva ciencia: la psicofarmacología. En sus orígenes fundacionales, se considera a la clorpromazina como el agente de la “lobotomía química” y la “insulina del sistema nervioso central”.

Palabras clave: Clorpromazina. Psicofarmacología.

FIFTY YEARS OF CHLORPROMAZINE

ABSTRACT

This paper analyses the discovery of the phenothiazinic chemical nucleus, based on chemically similar colours, in the context of the synthesis of quinine towards the end of the 19th C. The phenothiazins were initially used as an anti-malarial treatment by Paul Ehrlich, and later as an anti-histamine by Daniel Bovet, Henry Laborit, and Pierre Huguenard, who used phenothiazins in anesthesia to counter balance the effects of ‘surgical shock’. Jean Delay and Pierre Deniker were quick to recognise the value of promazine and chlorpromazine as the first effective chemical substances to help in the treatment of schizophrenia. This tremendous finding made treatments obsolete such as artificial hibernation, ganglioplejic treatment, electroshock therapy, sleep therapy, cardiazolic therapy and/or insulin therapy and surgical lobotomy. Chlorpromazine has stood out for being the birthplace of the new science of psychopharmacology and as an agent of ‘chemical lobotomy’ and the ‘insulin of the central nervous system’.

Key words: Chlorpromazine. Central Nervous System Agents

LA CLORPROMAZINA Y LA NUEVA PSIQUIATRÍA BIOLÓGICA

La aparición de la clorpromazina, el primer antipsicótico fenotiazínico disponible en el arsenal terapéutico, hace ahora medio siglo, representó sin duda una revolución paradigmática en el seno de la psiquiatría, cargada aún entonces de reminiscencias psicoanalíticas y prejuicios “mitológicos” atávicos, y al mismo tiempo fue la antesala para la eclosión de un campo de investigación apasionante y virgen, la psicofarmacología, que se convirtió así en un punto de encuentro interdisciplinar donde convergieron los in-

tereses epistemológicos y heurísticos de psiquiatras de orientación clínica, farmacólogos experimentales e investigadores básicos, atraídos por la química orgánica, la bioquímica cerebral y la neurofisiología.

No hay que olvidar tampoco en esa conjunción entre investigadores básicos y aplicados, las aportaciones decisivas procedentes de la cirugía y la psicología experimental. Los estudios pioneros en este recién estrenado campo de la psicofarmacología emergieron, pues, no sólo de los departamentos y unidades de investigación de las universidades, hospitales y clínicas, sino también y de forma relevante de destacadas firmas del sector farmacéutico y de la industria de los colorantes

químicos (véase tabla adjunta). En la ciudad alemana de Heidelberg se iban a producir dos hechos que revolucionarían la psiquiatría a finales del siglo XIX. El primero fue la definición por Emil Kraepelin en 1896 del síndrome psiquiátrico que denominó “demencia precoz” y que corresponde a la formulación del moderno concepto de esquizofrenia, término acuñado por Eugen Bleuler que describe los síntomas primarios de este síndrome: asociaciones anormales, afecto anormal, conducta autista y ambivalencia. A Kraepelin se debe también la fundación en la ciudad de Dorpat del primer laboratorio de psicofarmacología. El otro hecho sobresaliente fue la síntesis en 1883 por el químico August Bernthsen (1855-1931) de la fenotiazina, núcleo farmacológico con propiedades antipsicóticas del que derivarían otros fármacos igualmente útiles en el tratamiento de la esquizofrenia. Bernthsen trabajó en los colorantes de tiazina y oxazina, y obtuvo la fenotiazina (una dibenzo-para-tiazanina o tiodifenil amina) calentando a 170 °C azufre y difenilamina con catalizadores idóneos. De este núcleo derivarán por semisíntesis diversos fármacos como antihistamínicos, antiparkinsonianos, antitusígenos y neurolepticos.

La disponibilidad de la clorpromazina abrió un mundo insospechado de posibilidades y una nueva era en el manejo quimioterápico de las psicosis, fundamentalmente en el tratamiento de la esquizofrenia, inaugurando la moderna psicofarmacoterapia.



Foto 1. Adalides del psicoanálisis (de izda. a dcha.): Otto Rank, Karl Abraham, Max Eitington, Ernest Jones; (sentados): Freud, Sandor Ferenczi y Hanns Sachs.

Químico	Afiliación	Investigación	Periodo
Adolf Baeyer	Universidad de Strasbourg y Munich	Estructura de la alizarina, ftaleinas, compuestos nitrosos, índigo, etc.	1873-83
August Bernthsen	Universidad de Heidelberg	Azul de metileno	1882-87
Carl Engler	Karlsruhe Polytechnic	Azul de metileno, patentes	1879-84
Emil Fischer	Universidades de Munich y Erlangen	Estructura de los colorantes del trifenilmetano, índigo	1876-83
Otto Fischer	Universidad de Munich	Estructura de los colorantes del trifenilmetano	1876-78
Carl Graebe	Universidades de Königsberg y Ginebra	Alizarina, estructura de los colorantes del trifenilmetano, acridina	1869-83
Peter Griess	Allsopp's Brewery, Burton-on-Trent	Colorantes azoicos	1875-83
Carl Liebermann	Berlin Polytechnic	Alizarina	1869-70
Victor Meyer	Zurich Polytechnic, Universidad de Göttingen	Colorantes azoicos, tiofeno, fenilhidrazina	1875-87
Emilio Noelting	Monnet & Co., La Plaine, próxima a Ginebra	Eosina, colorantes azoicos	1876-78
Zdenko H. Skraup	Universidad de Vienna	Fármacos, Síntesis de la quinolina	1882-86
Otto N. Witt	Berlin Polytechnic	Ácidos sulfónicos del ?-naftol; indulinas	1885-91

	Año	Autor	Investigación
	1949	Cade	Efectos antimaniacos y estabilizadores de las sales de litio
Diciembre	1950	Charpentier	Síntesis de la clorpromazina
Diciembre	1951	Sigwald y Bouttier	Primer tratamiento con clorpromazina
Marzo	1952	Hamon y cols.	Primera publicación sobre la eficacia de la clorpromazina
Mayo	1952	Delay y Deniker	Primera valoración sistemática de la clorpromazina
	1952	Selikoff	Efectos estimulantes del estado de ánimo de la isoniazida
	1954	Steck Thiebaut	Primera descripción de parkinsonismo con la clorpromazina
	1954	Kline	Reserpina
	1954		Metilfenidato
	1955		Meprobamato, primer ensayo clínico con G22355 (imipramina)
		Delay	“Neurolépticos”
	1956	Ayd	Identificación de la distonía asociada a la clorpromazina
	1957	Kline	Introducción de los IMAOs
	1957	Randall	Efectos conductuales de los 1,4 benzodiazepinas
	1958	Pedersen	Tioxantenos
	1958	Zeller	Inhibición de la MAO
	1959		Introducción de la imipramina
	1959	Sigwald y cols.	Primera descripción de la disquinesia tardía
	1959		Clozapina
	1960	Cohen Tobin	Efectos ansiolíticos del clordiazepóxido

Cronología de la psicofarmacología

Podemos afirmar que este primer fármaco antipsicótico hizo posible el giro copernicano de la psiquiatría hacia corrientes más *biologicistas*, al demostrarse cómo un medicamento era capaz de mejorar clínicamente el curso evolutivo de las psicosis. Su utilización creciente en numerosas series clínicas de pacientes seleccionados cuyos datos respondían a criterios científicos de estandarización y control de calidad (ensayos clínicos), estimuló el auge y la consolidación de una rama pujante de la biomedicina: la bioestadística. Los fármacos utilizados antes del advenimiento de la era de la clorpromazina no eran realmente antidepresivos. El adjetivo “antidepresivo” en psiquiatría fue acuñado probablemente por Max Lurie en 1952 pero necesitó de algún tiempo para su aceptación y consolidación ulterior por la comunidad científica. Fármacos como la imipramina de Roland Kuhn o la iproniazida de Nathan S. Kline más que antidepresivos propiamente dichos, eran denominados timolépticos y psicoenergizantes o timeréticos respectivamente.

Los bromuros fueron introducidos en la década de 1860 para uso hospitalario como sedantes, en combinación con la digital o el *cannabis*. Alcaloides como la hioscina y la hiosciamina bien conocidos por sus efectos anticolinérgicos, fueron aislados a mediados del siglo XIX, y forman parte de los principios activos de la legendaria mandrágora o manzana de Satán, que desde tiempos inmemoriales se han utilizado para el

tratamiento del nerviosismo, siendo útiles también para los trastornos depresivos, asociados a veces al alcanfor y la lupulina. Posteriormente se empleó la hioscina a nivel hospitalario como potente sedante asociado a la morfina y la atropina constituyendo esta combinación la hioscina CoA. Hacia la mitad del siglo XX se empleó en atención primaria en combinación con bromuros y barbitúricos.

Foto 2. *Atropa mandrágora*.

Los enfermos esquizofrénicos que sufrían alucinaciones, paranoias, trastornos del pensamiento y delirios, eran sometidos hasta entonces a una serie de “terapias” (terapéutica con gas, terapia electroconvulsiva de Ugo Cerletti, Lucio Bini y L.B. Kalinowski, 1937, o convulsiones químicas con metrazol o cardiazol de Ladislaus von Meduna, 1934, lobotomía de Caetano Egas de Moniz, terapia insulínica/shock hipoglucémico de Manfred J. Sakel, 1927, o técnicas de inducción al sueño (malaria)-Julius Wagner-Jauregg, 1917) no exentas de efectos indeseables nada desdeñables (amnesia y alteración de las funciones cognitivas superiores) y sin buenos resultados. Se considera a esta época de la psiquiatría como un periodo oscurantista y precientífico para la que se ha acuñado la expresión Primera Psiquiatría Biológica.



Foto 3. Métodos “terapéuticos” practicados en la Sâlpêtrière.

Los pacientes con agitación psicomotriz eran sedados con morfina y barbitúricos, produciéndose en ocasiones colapso cardiovascular o neumonía. El empleo de la clorpromazina como agente sedante sigue teniendo actualmente alguna indicación en los casos de psicosis maniaco-depresiva o ansiedad grave. También se ha utilizado como anti-nauseoso potente y en el dolor rebelde e intratable como potenciador de la analgesia. Su estructura molecular básica propilamino-tricíclica explica sus marcadas propiedades anticolinérgicas

y antiadrenérgicas, y la aparición de reacciones adversas: sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria e hipotensión ortostática. A dosis elevadas pueden brotar extrapiramidalismos y, en tratamientos prolongados, disquinesias tardías que en ocasiones son irreversibles.

La investigación en psicofarmacológica se centró en la identificación de la población sensible o respondedora al nuevo tratamiento. Paralelamente, el abordaje neurofarmacológico en investigación básica trató de dilucidar los mecanismos de acción de las fenotiazinas a nivel molecular. Se sabía que las fenotiazinas actuaban sobre un gran número de estructuras. Durante la década de 1950 y la de 1960, se había especulado mucho sobre la bioquímica de la esquizofrenia y se pensaba que las fenotiazinas actuaban como estabilizadores de la membrana celular, interfiriendo el efecto fisiopatológico de la alfa-2 globulina, proteína plasmática a la que se creía involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia. Otra posibilidad que se barajaba es que las fenotiazinas inhibían el sistema enzimático de la N-metil-transferasa lo que originaba una disminución de la síntesis de adrenalina (epinefrina), neurotransmisor que actuaba de precursor del adenocromo psicotóxico. Existía también la hipótesis que defendía el descenso de la utilización del trifosfato de adenosina (ATP) lo que daba a la generación de indolaminas y catecolaminas dimetiladas psicotóxicas. Con posterioridad, al descubrirse la acción de las fenotiazinas sobre el sistema enzimático de la citocromo oxidasa, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y las modificaciones en el recambio (“turnover”) metabólico del *pool* de fosfolípidos de membrana, se explicó el efecto sedante de la clorpromazina por la supresión de las aferencias sensoriales a la formación reticular de Magoun y Moruzzi.

DE LA QUININA A LAS FENOTIAZINAS

El término *fenotiazinas* se refiere a compuestos que contienen un núcleo tricíclico de dos anillos de benceno («feno»). Los dos anillos están unidos a través de un anillo con un átomo de azufre («tio») y un átomo de nitrógeno («azo»). Una cadena lateral de tres carbonos (alifática o cíclica) está unida al átomo de nitrógeno.

La síntesis de las moléculas de fenotiazina, como el azul de metileno, se debe como hemos señalado previamente al químico orgánico alemán Berntsen durante el desarrollo de los colorantes derivados de la anilina en la industria de los textiles, a fines del siglo XIX. Como muchos ejemplos fascinantes de serendi-

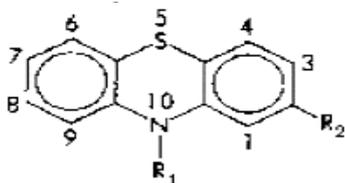


Foto 3 bis. Núcleo fenotiazínico.

pia en la ciencia, la industria de los colorantes artificiales fue iniciada en Inglaterra por William Henry Perkin, al intentar la síntesis de la quinina a partir de la anilina, propuesta por el químico alemán August W. von Hoffmann, en 1856. La búsqueda estaba condenada al fracaso debido a la ausencia de fórmulas estructurales, diseñadas más tarde por August Kekulé. La fórmula estructural de la quinina se descubrirá en 1908, pero varios años antes, Perkin ya había amasado una inmensa fortuna con los colorantes desencadenando una competencia internacional que dio como resultado la comercialización de cerca de 3.500 colorantes sintéticos hacia mediados del siglo pasado. Con el tiempo, las fenotiazinas adquirieron importancia más allá de la industria de los colorantes para las industrias textiles. La historia de su introducción en medicina comienza con el uso de las tinciones por los primeros microscopistas, a finales del siglo XIX. Debido a que las células en su estado natural son incoloras y transparentes, era difícil observar con detalle su contenido, problema resuelto con la aplicación de los colorantes de anilina de Perkin.

Paul Ehrlich desarrolló la técnica de la tinción de las células a finales de la década de 1870, abriendo paso a los trabajos de Fleming sobre la mitosis y de

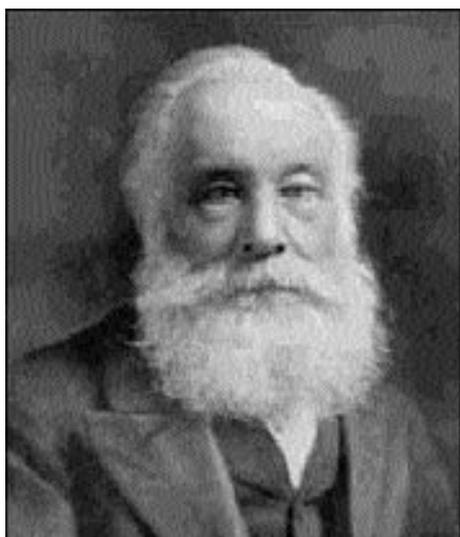


Foto 4. William Henry Perkin.

Feulgen sobre el ADN en los cromosomas. Ehrlich investigó el potencial poder bactericida de estos agentes tintoriales capaces de teñir selectivamente distintos tejidos vivos. La búsqueda soñada de una «bala mágica» que destruyera los agentes patógenos sin toxicidad para el organismo humano, le llevó a descubrir hacia 1907 el «rojo tripan», colorante que teñía y destruía los tripanosomas causantes de la enfermedad del sueño. Posteriormente, considerando que la parte tóxica de la molécula la constituía la combinación de dos átomos de nitrógeno, reemplazó la partícula «azo» por dos átomos de arsénico para hacerla más efectiva; de este modo, ensayó diferentes compuestos de arsénico que iba numerando metódicamente. El compuesto de la serie número 606, el conocido Salvarsán («arsénico inocuo»), al que se le denominó arsenamina (primer medicamento sintético de la historia), no resultó eficaz contra los tripanosomas, pero uno de sus estudiantes, el japonés Sahachiro Hata demostró que era letal para el agente productor de la sífilis o lúes (*therapia sterilisans magna*), la espiroqueta pálida descubierta por Fritz Schaudin y Erich Hoffmann. Por su parte, Ehrlich continuó con sus investigaciones con el Salvarsán, descubriendo el Neosalvarsán —o compuesto 914—, que solamente requería para su administración una pequeña inyección intravenosa. Así, la aparición del Neosalvarsán eclipsó al Salvarsán dejando para la nostalgia la difícil neutralización de la acidez de su solución con lejía de sosa, la voluminosa preparación de 200 cc de solución inyectable, la artificiosa jeringa Schreiber con su llave de doble paso, e incluso el ingenioso dispositivo inyector del sifilógrafo español Azúa.

A partir de este hallazgo, los colorantes tuvieron grandes repercusiones en la industria de los medicamentos. El descubrimiento de las sulfas resultó de modificaciones de las moléculas del Prontosil, un colorante rojo sintetizado por un estudiante de la Escuela Técnica superior de Viena, Paul Gelmo en 1908. Como era un colorante más de los que se producían, había sido considerado inútil y relegado al olvido hasta que el alemán Gerhard Domagk lo utilizó con éxito en septicemias por estreptococo hemolítico en ratones en 1932. La hija de Domagk resultó con septicemia por estreptococos por una herida en un dedo (seguramente llevados por Domagk a su casa) y no existiendo otra posibilidad de tratarla, le inyectó el Prontosil y sobrevivió. En poco tiempo, el Prontosil se convirtió en uno de los remedios más famosos del mundo y Domagk recibió el premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1939.

Ehrlich desarrolló también la coloración metacromática con el azul de metileno, un derivado de la fenotiazina, para la tinción de tejidos orgánicos. Lo uti-



Foto 5. Paul Ehrlich.

lizó como agente antimalárico. En la década de 1940 muchos otros investigadores en Estados Unidos y Francia investigaron las fenotiazinas como agentes antimaláricos. Las fenotiazinas habían demostrado ser tóxicas para la larva del mosquito del paludismo y los helmintos de los cerdos. Los investigadores de la Societé Rhône-Poulenc en Francia, habían preparado derivados fenotiazínicos de cadena alcoholamino, considerando interesante asociar en la molécula de la fenotiazina, de propiedades antihelmínticas, una cadena aminada como la que existía en la molécula de los antimaláricos; estos trabajos condujeron, entre 1946 y 1948, a la síntesis de la prometazina, 3277 RP, y de la dietazina, por Paul Charpentier y su equipo, de la firma comercial Rhône-Poulenc.

De nuevo, la serendipia condujo de la búsqueda infructuosa de los antimaláricos a medicamentos insospechados, pero de suprema importancia para el destino de la humanidad. Primero, la búsqueda infructuosa de la síntesis de la quinina condujo, sin saberlo, a los

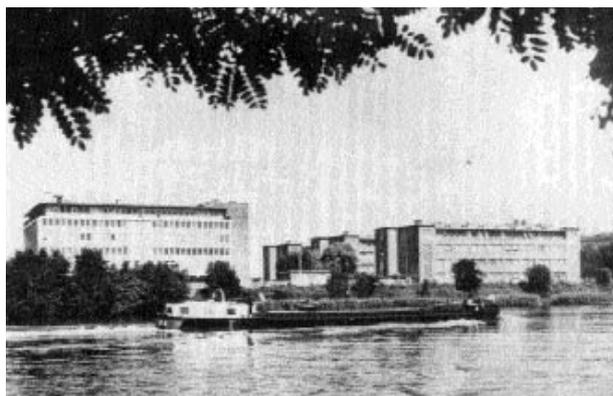


Foto 6. Laboratorios de investigación de la firma Rhône-Poulenc Rorer en Vitry-sur-Seine.

colorantes; los colorantes a su vez se intentaron probar como antimaláricos y de las fórmulas estructurales de unos de estos colorantes, las fenotiazinas, se intentó llegar a nuevos antimaláricos sintéticos. Aunque la búsqueda resultó otra vez infructuosa, se encontraron, sin saberlo, sustancias que condujeron a la prometazina y de ésta al primer medicamento antipsicótico eficaz de la historia. Gilman y sus colegas en Iowa, examinaron las fenotiazinas sin hallar actividad antimalárica. Sin embargo, Charpentier, desconociendo estos resultados negativos debido a la interrupción de las comunicaciones científicas en la II Guerra Mundial, persistió en el estudio y la síntesis de derivados fenotiazínicos en Francia. La fenotiazina, el prototipo estructural de la familia, se utilizó como un antiséptico urinario y como antihelmíntico; sin embargo, su toxicidad en humanos para producir anemia, hepatitis y reacciones dermatológicas, desaconsejaron su uso. La fenotiazina se usa todavía como antihelmíntico en medicina veterinaria y como insecticida.

La historia de la síntesis de fenotiazinas relevantes para la psiquiatría comienza con el interés por la histamina en los años 1930 y 1940. Daniel Bovet, un farmacólogo suizo del Instituto Pasteur, postuló que del mismo modo que existían alcaloides bloqueantes de la acetilcolina y venenos neutralizantes de la epinefrina, debería haber sustancias antagonistas de la histamina.

Bovet y Staub detectaron en 1937, por primera vez, la actividad antihistamínica en cobayos de la 2-isopropil-5-metilfenoxietildietilamina que resultaba muy tóxica para emplearla en humanos. En 1939, el Instituto Pasteur se alía con la firma Rhône-Poulenc en la investigación de las propiedades antimaláricas de los antihistamínicos. Como resultado apareció la difenhidramina, el conocido Benadryl, y otros fármacos. Se descubrió que los antihistamínicos no eran antimaláricos y sí algo sedantes. Sin embargo, en 1944 el equipo de Bovet describió las propiedades antihistamínicas del maleato de pirlamina e investigó si las fenotiazinas como la prometazina, conocidas desde la década de 1930, también las exhibían. En 1868, Karl Graebe y Karl Liebermann habían sintetizado otro colorante, la alizarina, a partir del alquitrán de hulla, que la firma Badische Anilin und Soda Fabrik, la influyente BASF, comercializó. Paul Charpentier de Rhône-Poulenc buscaba compuestos antimaláricos y exploró la actividad microbiciada del azul de metileno. En 1942, en plena Segunda Guerra Mundial, se estaba investigando la relación entre el shock quirúrgico y la liberación de histamina, y la capacidad de los antihistamínicos para reducir la respuesta biológica al shock. En 1949, el cirujano Henri Laborit utilizó derivados de la fenotiazina en un cóctel prequirúrgico para inducir anestesia,



Foto 7. Daniel Bovet.

sedación y disminuir la liberación de histamina. El 11 de diciembre de 1950, Paul Charpentier sintetiza el compuesto RP4560, la clorpromazina (comercializada después en Estados Unidos como Thorazine). En 1951, Laborit investiga los efectos sedantes de la clorpromazina abogando por su empleo en psiquiatría, convenciendo incluso a uno de sus colegas psiquiatras (la Dra. Cornelia Quarti) para que la tomase. Jean Delay y Heinz Edgar Lehmann comenzaron a investigar en antidepresivos. Delay y su equipo describieron las propiedades antidepresivas de la isoniazida en 1952 y Nathan S. Kline investigó en la iproniazida. De la línea de investigación de los antihistamínicos surgió el primer antidepresivo tricíclico, la imipramina.

DE LA FENOTIAZINA A LA CLORPROMAZINA

El núcleo de fenotiazina fue sintetizado por vez primera (probablemente a partir de la anilina) por el químico Caro hacia 1886, y Paul Ehrlich empleó el colorante de tionina azul de metileno (una fenotiazina) al desarrollar los conceptos de tejidos específicos diana hacia 1900 que más tarde darían lugar a la teoría de las cadenas laterales en las que están implícitos los conceptos revolucionarios de receptores farmacológicos. Hubo también intentos de utilizar el azul de metileno en psiquiatría, con resultados pobres de la primera fenotiazina moderna, la prometazina de Rhone-Poulenc a finales de la década de 1930, de los que la promazina y la clorpromazina eran análogos con cadenas laterales alquilo. La última línea de desarrollo podría haber surgido a partir de antihistamínicos químicamente distintos. El primer psiquiatra

que reconoce y utiliza por primera vez la clorpromazina en la psicosis es Pierre Deniker. Pierre Deniker murió el 17 de agosto de 1998 en París. Junto con Jean Delay (primer presidente de Asociación Mundial de Psiquiatría), ha pasado a los anales de la historia de la psiquiatría por descubrir en 1952 el efecto antipsicótico de la clorpromazina. Por sus investigaciones pioneras en psicofarmacología Deniker y Laborit fueron galardonados en 1957 con el prestigioso premio Lasker. Pierre Deniker, vivió su infancia en China donde su padre era diplomático acreditado, y en 1940 trabajó en París con el gran psiquiatra Henry Ey. El gobierno francés le concedió la *Croix de Guerre* por su participación activa en la resistencia contra el nazismo. Compaginó la investigación en psicofarmacología con los estudios sobre las toxicomanías y la psiquiatría forense, y su auténtica vocación científica: la psiquiatría clínica. En 1956 Delay y Thuillier acuñan el término “psicofarmacología”. Un año antes, Delay denomina neurolépticos a estos fármacos con propiedades antipsicóticas.

Jean Delay nació en Bayona en 1907. Su padre fue cirujano y quiso que su hijo continuara sus pasos profesionales. Después de finalizar sus estudios de bachillerato con solo 14 años, comenzó en París los estudios de Medicina. Decidió para sorpresa de muchos de sus compañeros, especializarse en psiquiatría en una época donde esta especialidad vivía una situación catastrófica. Obtuvo también un diploma en psicología y durante su etapa como estudiante pregraduado, llevó a cabo experimentos en neurofisiología. Profesor de Medicina en Francia desde muy joven, fue el colaborador más destacado de Levy-Valensi en el hospital de Santa Ana en París. En 1947 con 39 años de edad, fue Director de la “*Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale*”. En torno a su carismática figura, se fue creando un equipo prestigioso de colaboradores especializados en diversos campos de la psiquiatría, la neurofisiología, la neuropatología, la electrofisiología, la psicología, el psicoanálisis (durante muchos años Jacques Lacan dio charlas en su departamento), la psicofarmacología y la psicósomática. Junto a Henri Ey organiza el primer Congreso Mun-

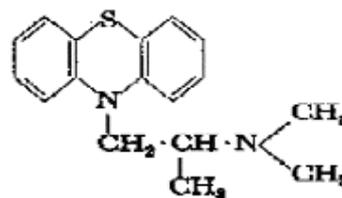


Foto 8. Prometazina: 10-(*b*-dietilaminopropil)-fenotiazina (Fenergán®)

dial de Psiquiatría que tiene lugar en París en 1950. Uno de los objetivos principales de este congreso al que asistieron 2.500 participantes procedentes de 40 países diferentes, fue establecer lazos de unión entre los psiquiatras franceses y alemanes, cuando habían transcurrido tan sólo 5 años del fin de la Segunda Guerra Mundial. Fue el primer presidente de la Asociación para la Organización de los Congresos Mundiales que se convertiría con posterioridad en la Asociación Mundial de Psiquiatría. A comienzos de la década de 1940 introdujo en Francia el EEG, y se interesó especialmente en los tratamientos biológicos de las psicosis disponibles entonces: terapia electroconvulsiva, terapia insulínica, y el “neumoshock” que él mismo ideó. En 1952, junto a Pierre Deniker, publicó en los *Annales Médico-Psychologiques* el primer artículo sobre la clorpromazina para el tratamiento de las psicosis. El descubrimiento del primer neuroléptico representa el nacimiento de la psicofarmacología moderna, y convulsión los cimientos de la psiquiatría. El Profesor Delay a comienzos de la década de 1950 dirigió los primeros ensayos clínicos para valorar el efecto antidepresivo de la isoniazida. Fue en 1966 el presidente del Congreso Internacional de Psicofarmacología. En 1959, fue nombrado miembro de la *Académie Française* que reconoció no sólo sus logros científicos sino también sus aptitudes literarias. Jean Delay murió en París en 1987, y su legado científico y humanístico ocuparán siempre un lugar preeminente en la historia de la Humanidad.

Los antipsicóticos son capaces de oponerse a la locura mescalínica y del LSD, pero en la esquizofrenia se mostraron altamente eficaces como antimaníacos, antidelirantes, alucinolíticos y anticonfusionales. Se puede afirmar entonces que con el advenimiento de los

neurolépticos o atarácnicos cambiaron la locura, el enfermo, los manicomios y los psiquiatras. Al conocerse productos químicos precisos capaces de producir locura en el hombre por un lado, como son el ácido lisérgico y la mescalina, y por el otro obtenerse drogas que se oponen clínicamente a éstas, como es el caso de los neurolépticos, se inicia el desarrollo de una nueva ciencia neurobiológica: la neurotransmisión cerebral.

En 1952, Henri Laborit, cirujano en París, buscaba una manera de reducir el shock quirúrgico en sus pacientes buscando su más rápida recuperación. Sabía que el shock se debía a ciertas sustancias químicas del cerebro. Recurrió a los antihistamínicos, fármacos empleados en las alergias. Y observó que al administrarlos la dosis de anestésico necesaria era menor. Laborit llegó así a disponer de una droga llamada clorpromazina con una aplicación potencial en psiquiatría. Recibió grandes críticas en un momento en que la psiquiatría utilizaba sólo “terapias” no farmacológicas. El psiquiatra Pierre Deniker empleó la clorpromazina de Laborit obteniendo resultados espectaculares originando un hito sin precedentes en el manejo de enfermos con psicosis graves.

La firma comercial americana Smith Kline compró en 1952 los derechos de la clorpromazina a la francesa Rhône-Poulenc sacándolo al mercado como tratamiento antiemético. Los psiquiatras franceses no estaban bien avenidos con la firma estadounidense que trató de persuadir sin éxito a los departamentos universitarios de psicología y a las facultades de Medicina norteamericanas para que hicieran ensayos con este nuevo fármaco, en una época en que gozaban de máximo predicamento el conductismo y el psicoanálisis. Recabaron la ayuda de Pierre Deniker y gracias a las instituciones del estado que vieron una fenomenal ocasión de reducir gastos, se comenzaron los primeros estudios que demostraron la eficacia del tratamiento, encontrando un eco favorable a su difusión en la prensa audiovisual y escrita. De este modo, la clorpromazina fue aprobada por la FDA en 1954. Y en 10 años, unos 50 millones de personas de todo el mundo habían tomado clorpromazina. La empresa Smith Kline triplicó sus ganancias en el corto lapso de 15 años. La aparición de efectos secundarios extrapiramidales (parkinsonianos) obligó a profundizar en la bioquímica metabólica del fármaco y a conocer cada vez mejor el papel de la dopamina y de otros neurotransmisores en la fisiología y patología del cerebro. La primera sociedad científica, el *Collège international de neuropsychopharmacologie*, data de 1957. En España, la clorpromazina fue utilizada por primera vez en el Servicio de Psiquiatría del Prof. Juan J. López Ibor, en el Hospital Provincial de Madrid. La persona que la utilizó con él fue el Dr. Juan Coullaut Mendiguchia.



Foto 9. Jean Delay.



Foto 10. Henry Laborit y su histórico cóctel lítico.

Hacia 1950, Henri Laborit, cirujano naval francés radicado en Túnez, preocupado por los peligros del shock operatorio y anestésico, deseaba proteger a los pacientes usando la menor cantidad de anestésicos posible y con asociaciones de medicamentos, incluyendo la morfina, que potenciaran sus efectos. En aquel momento una de las teorías más generalizadas era la del cirujano francés René Leriche quien afirmaba que el shock se originaba en el sistema nervioso autónomo. «El problema residía en cómo detener el flujo de energía nerviosa a nivel de los ganglios del gran simpático». Hacia 1947, el único medicamento conocido como agente bloqueador ganglionar era el curare. Durante varios años, Laborit estudió sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo. Su idea de producir una simpatectomía química fue recibida con escepticismo y sólo tres años después, el curare fue aceptado en la técnica quirúrgica. En ese momento, varios grupos británicos y norteamericanos confirmaron la idea de Laborit, utilizando otra sustancia gangliopléjica, el tetratilamonio. Enseguida, Laborit se dedicó al estudio de sustancias con las que esperaba inhibir las reacciones vasomotoras del sistema vegetativo, especialmente en el área visceral. De esta manera, ensayó sustancias potencialmente adrenolíticas, gangliopléjicas, antihistamínicos y compuestos de atropina. Asumiendo que el sistema nervioso parasimpático parecía regular el anabolismo y controlar el sueño, no era aconsejable bloquear su acción. Pero como las fibras adrenérgicas intervienen en el catabolismo, en el metabolismo de los hidratos de carbono y en las reacciones del organismo a su medio ambiente, proponía que cualquier agente que las bloqueara podría reducir la

reacción al estrés, como el provocado por la cirugía. Laborit concebía la idea avanzada de que la anestesia debería no solamente lograr la narcosis, sino también proteger al organismo contra el shock quirúrgico.

En la década de los cuarenta se había descubierto la capacidad de la prometazina para prolongar el sueño inducido por barbitúricos en roedores, y se introdujo en anestesia clínica como agente potenciador. Basado en este hallazgo, Laborit fue uno de los primeros en utilizarla, asociada al Dolosal, permitiéndole operar con muy poca anestesia. Al trasladarse a París, Laborit estableció una estrecha colaboración con Pierre Huguenard, anestesista del Hospital de Vaugirard, quien compartía el mismo interés por la «reacción de alarma» del shock quirúrgico. Durante esa misma época, las compañías farmacéuticas trataban de desarrollar antihistamínicos no sedantes, debido a que esta característica constituía una limitación importante para su empleo no quirúrgico. La tarea resultaba difícil ya que los antihistamínicos no causan sedación en animales de laboratorio. En 1949 se había descubierto que la dificultad para trepar por una cuerda en las ratas, causada por los antihistamínicos, se correlacionaba con la sedación en humanos. Una vez establecido este modelo animal, el efecto sedante sería más fácil de eliminar. Sin embargo, Laborit planteaba la hipótesis de que los antihistamínicos producían un efecto calmante que no se asociaba con la sedación, y los denominó efectos atáxicos no hipnóticos; además, predijo que este efecto calmante podría ser útil clínicamente.

Las primeras experiencias con la prometazina estimularon la búsqueda de otros derivados fenotiazínicos con acciones potenciadoras de la anestesia y mayor actividad central. Spécia había comercializado poco antes la dietazina (Diparcol®), utilizada en esa época en la enfermedad de Parkinson, muy próxima químicamente a la prometazina.

Durante la cirugía de una paciente (la señora «X»), ésta presentó una agitación incontrolable que hacía imposible la intervención; como no se podía utilizar la mascarilla de cloroformo o éter, ya que se trataba de una operación de la nariz, Huguenard recurrió a la dietazina, mezclándola con el Dolosal®. Thuillier relata: «En unos cuantos segundos, los ojos de la señora X se cierran, su cara tiene un aspecto tranquilo, toda agitación cesa, sus miembros están relajados. Pero la señora X no duerme, basta hacerle una pregunta para que responda con un movimiento de cabeza; si se insiste, puede hasta hablar. Hace unas ligeras muecas cuando le ponen la primera inyección de novocaína en la nariz y durante toda la intervención su calma es absoluta. Sin náuseas, sin malestar, sale del quirófano diciendo: He sentido los martillazos y tijeretazos, pe-



Foto 11. Henry Laborit (1914-1995).

ro como si se tratara de la nariz de otra persona, me daba igual, me era indiferente». Se trata de la primera descripción de un estado de ansiedad y de agitación calmadas con un sinérgico medicamentoso, sin pérdida de la conciencia; el fenómeno llegó a describirse como una «lobotomía farmacológica». Sin embargo, parece que este cóctel nunca fue probado por los psiquiatras, debido al riesgo de adicción con los opiáceos de la fórmula.

Laborit y Huguenard también habían observado que sus *cócteles líticos* preoperatorios ponían al organismo en un reposo tan intenso como el de los animales hibernantes. Si se colocaba a los pacientes bolsas de hielo sobre el abdomen o las piernas, por ejemplo antes de una amputación, la temperatura bajaba hasta 35 y 33 °C, y resistían mejor al shock operatorio. Para estabilizar esta temperatura, había que efectuar un bloqueo del sistema nervioso vegetativo con cócteles a base de hipnóticos, analgésicos, curare y un antihistamínico fenotiazínico. En busca de un «superestabilizador vegetativo» para desconectar lo más rápidamente posible el sistema simpático, Laborit convenció a Spécia para desarrollar un antihistamínico que retuviera sus efectos «ataráxicos», y presentara también los efectos adrenolíticos y parasimpaticolíticos que estaba buscando para la anestesia

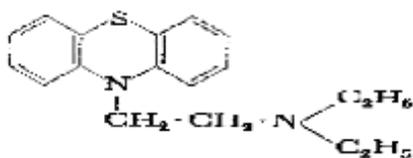


Foto 12. Dietazina: 10-(b-dietilaminoetil)-fenotiazina (Diparcol®).

quirúrgica. En 1950, Charpentier sintetizó la clorpromazina, adicionando un átomo de cloro a otra fenotiazina ya conocida, la promazina, y la envió al equipo de la fisióloga Courvoisier para investigar sus propiedades. En ese momento, la revolucionaria sustancia tenía sólo un número de código, correspondiente al cuaderno de síntesis y dos iniciales, el 4560 R.P., de Rhône-Poulenc. Más tarde, alcanzaría fama con el nombre comercial de Largactil® en Europa y de Thorazine® en Estados Unidos.

El equipo de Courvoisier desarrolló una forma de probar la persistencia de reflejos condicionados, modificando el experimento ya existente con la prometazina. Entrenaron ratas para preparar por una cuerda y así evitar un estímulo eléctrico administrado al mismo tiempo que un estímulo auditivo; si se había establecido el reflejo condicionado, la rata prepararía por la cuerda al escuchar sólo el estímulo auditivo. La capacidad de la clorpromazina para abolir los reflejos condicionados, sin alterar la fuerza de la rata, se convirtió en una de las propiedades mejor conocidas de este nuevo medicamento. La clorpromazina fue sometida a prueba clínica siguiendo la hipótesis de Laborit, en mayo de 1951. En el año siguiente, Laborit, Huguenard y Albuame publicaron que a dosis endovenosas de 50 a 100 mg, había una ligera tendencia al sueño y una falta de interés en lo que estaba ocurriendo, sin

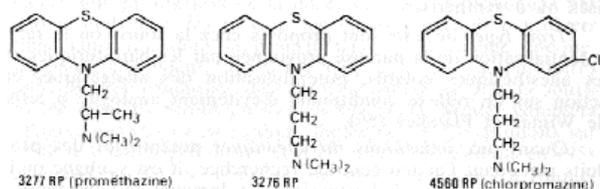


Foto 13. Promazina: 10-(g-dimetilaminopropil)-fenotiazina.

ninguna pérdida de la conciencia. Laborit afirmaba que la clorpromazina tenía el efecto anestésico de reducir la reacción al dolor, sin el efecto anestésico de la pérdida de la conciencia; la clorpromazina comenzó a emplearse entonces, en asociación otros medicamentos, como potenciador anestésico y también para producir la «hibernación artificial».

En 1953, Laborit e Huguenard pusieron en práctica la técnica de la hibernación artificial en Vietnam, descubrimiento que se proclamaba había salvado cientos de vidas de soldados franceses durante la guerra. Cabe anotar que Laborit había nacido en Hanoi en 1914 y su padre había sido cirujano del ejército colonial francés. Después de haber estudiado en la Escuela de Medicina de Burdeos, adscrita en ese entonces al Servicio de Sanidad de la Armada y del Ejército Colonial

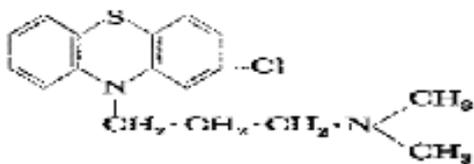


Foto 14. Clorpromazina:

10-(g-dimetilaminopropil)-2-clor-fenotiazina (Largactil®).

francés donde también había estudiado su padre, su madre logró disuadirlo de ingresar al temido servicio colonial y el joven Laborit optó por la Armada.

Henri Laborit predijo que la clorpromazina podría tener usos en Psiquiatría y trató de interesar a los psiquiatras en su empleo para sedar a los pacientes agitados. El 25 de febrero de 1952, los psiquiatras Hamon, Paraire y Velluz que trabajaban en el mismo hospital militar de Val-de-Grâce de Laborit presentaron en un Congreso el caso de un paciente maniaco que había recibido el Largactil® y lo publicaron en marzo del mismo año. Estos habían empleado la clorpromazina asociada al Pentotal® y a la Petidina y, finalmente, al electrochoque. Se trataba del primer tratamiento psiquiátrico con la clorpromazina, pero con un método completamente influenciado por los *cócteles líticos* de la anestesia de Huguenard. Otros autores también intentaron la hibernación artificial en psiquiatría. Sin embargo, el primer psiquiatra que reconoció a la clorpromazina su especificidad de acción en las psicosis fue Pierre Deniker, asistente del profesor Jean Delay y jefe del servicio de hombres del Hospital Sainte-Anne en París. Deniker, quien no tenía relación directa con Laborit y Huguenard, se enteró por su cuñado cirujano de los experimentos de hibernación y pidió directamente al laboratorio farmacéutico muestras del 4560 R.P. El doctor Beal, responsable de los experimentos clínicos de Spécia Rhône-Poulenc, le envió varias ampollas y una nota a máquina sobre la farmacología del producto y la técnica de la hibernación. Muy pronto, Deniker observó que la aplicación de bolsas de hielo a los enfermos mentales era tan difícil como innecesaria y la desechó. Deniker había utilizado la clorpromazina sin mezclarla con morfínicos. Esto le permitió analizar mejor y caracterizar su acción. También se había dado cuenta que las dosis de clorpromazina empleadas por Laborit y Huguenard no eran suficientes cuando se administraba sola, y su mérito consistió en arriesgarse a administrar cantidades cuatro a seis veces mayores para obtener buenos resultados. Estas dosis permitieron revelar las propiedades psicotrópicas del nuevo medicamento.

Jean Delay, informado por Deniker, se interesó por la clorpromazina, pero antes de publicar sus ob-

servaciones, decidió multiplicar las experiencias y recomendó admitir en el servicio de Deniker todos los casos de agitación que llegaban al Hospital Sainte-Anne. Entre mayo y julio de 1952, presentaron seis informes científicos sobre más de cuarenta observaciones y subrayaron el interés del tratamiento «continuo y prolongado» en los estados de agitación maniaca y en las psicosis agudas. Estas observaciones introdujeron el uso de la clorpromazina en Europa. Delay y Deniker fueron también los primeros en demostrar que la clorpromazina no era eficaz en el tratamiento de la depresión y no trataron los síntomas negativos de la esquizofrenia.

También en Francia, Sigwald, quien había publicado sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con antihistamínicos, empezó a tratar pacientes psicóticos y «neuróticos» con clorpromazina en diciembre de 1951, en compañía de Bouttier. Debido a que no publicaron sus resultados con cuarenta y ocho pacientes hasta 1953, su trabajo tuvo menos impacto que los de Hamon, Delay y Deniker. Cuando se introdujo la clorpromazina, prometía ser un agente potencialmente útil en el tratamiento de la ansiedad, pero Rees y Lambert en Inglaterra demostraron en 1955 que sus efectos colaterales limitaban seriamente su uso en esta entidad.

El término *neuroléptico*, atribuido a Delay por Thuillier y Rifkin y, conjuntamente, a Deniker y Delay por Frankenburg, se acuñó para indicar que con la clorpromazina había mermado la actividad neurológica, refiriéndose a la disminución de la agitación, que era considerado el efecto terapéutico, y al enlentecimiento motor que se observaba, semejante al de la enfermedad de Parkinson. Los efectos colaterales de la clorpromazina observados inicialmente fueron letargia, hipotensión, ictericia y un síndrome parkinsoniano. Se debe destacar que la propiedad considerada clínicamente importante en ese momento era la



Foto 15. Jean Delay con un abrigo oscuro, flanqueado por Pierre Deniker a la izquierda y por Pierre Pichot a su derecha y, acompañándoles, Bernard Sadoun, Jean Thuillier y Thérèse Lemperière.

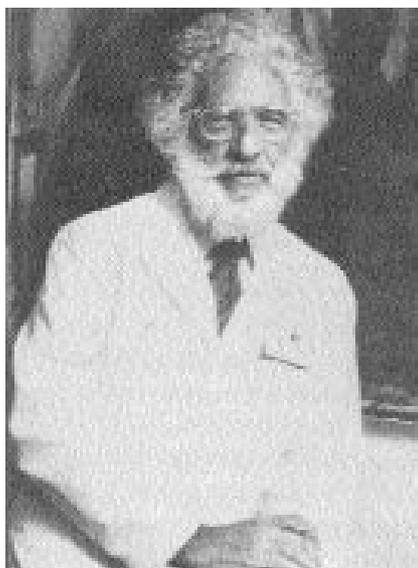


Foto 16. Nathan S. Kline.

reducción de la agitación (la «neurolepsia»), sin ningún efecto sobre los delirios y las alucinaciones u otros síntomas psicóticos. Elkes, citado por Rifkin, en el primer estudio del uso de la clorpromazina en Gran Bretaña en 1954 afirmó: «Es importante insistir que en ningún caso el contenido de la psicosis cambió. Los pacientes esquizofrénicos y parafrénicos continuaban sujetos a los delirios y las alucinaciones, aunque parecían menos perturbados por ellos». En la primera publicación norteamericana en 1954, Lehman y Hanrahan también señalaron la acción benéfica sobre la agitación, sin comentar ningún efecto sobre los síntomas psicóticos, aunque ya mencionaban la aparición de los efectos extrapiramidales. En 1957, el jurado de la *American Public Health Association* otorgó el Premio Lasker de Medicina a un cirujano: Henri Laborit y a tres psiquiatras: Pierre Deniker, H. Lehman y Nathan S. Kline. A los tres primeros por sus trabajos sobre la clorpromazina, y a Kline por el descubrimiento de la acción antipsicótica de la reserpina.

Como resultado de la aventura iniciada con la prometazina en cirugía, que desembocó en la clorpromazina en psiquiatría, se continuaron sintetizando, investigando y comercializando nuevos antipsicóticos derivados de la fenotiazina. Poco después se descubrieron otras sustancias con propiedades antipsicóticas, diferentes a esa familia, como las butirofenonas, los tio-xantenos, las dibenzepinas, las benzamidas y otros agentes, cuyas historias son igualmente fascinantes.

En los últimos años se han sintetizado nuevos antipsicóticos con propiedades diferentes a estos medicamentos clásicos de la Psicofarmacología, tales como la clozapina, la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, el

sertindole y el ziprasidone. Se les denomina «antipsicóticos atípicos» y ofrecen una interesante oportunidad de tratar especialmente los denominados «síntomas negativos» de la esquizofrenia, a la vez que permiten comprender mejor las bases neuroquímicas de estas alteraciones mentales consideradas intratables hasta hace poco, fundamentalmente los receptores diana y los genes cuya expresión desreprimen. Algunos investigadores han propuesto un sencillo análisis de sangre para el diagnóstico de la esquizofrenia al demostrar la presencia en estos pacientes de un contenido 3,6 veces mayor, en comparación con la sangre normal, de moléculas de ARN mensajero para los receptores de dopamina del tipo D3. A partir de 1963, Carlsson descubrió en la esquizofrenia un déficit de la inhibición del sistema dopaminérgico a nivel de los ganglios o núcleos de la base (neuroestriado y mesolímbico) lo que provoca un aumento anormal de la actividad dopaminérgica, habiéndose descrito la participación activa de aminoácidos excitadores y una menor transmisión del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos agradecer las sugerencias y comentarios críticos al presente trabajo de las siguientes personalidades, así como el valioso material que desinteresadamente han puesto a nuestra disposición para la edición de la versión final de este manuscrito original que analiza el impacto de la clorpromazina en la comunidad científica internacional cuando se cumplen ahora cincuenta años de su introducción en la clínica: Profesor Ross J. Baldessarini, Profesor Sheldon Gelman, Profesor Juan-J. López Ibor, Profesor Driss Moussaoui, Profesor Raymond G. Booth y Profesor Jean-Pierre Olié

1952 Largactil®	1973 Piportil® - Piportil LA®
1953	1974
1954 Serpasil®	1975 Semap®
1955	1976 Fluanxol® - Fluanxol LP®
1956 Témentil®	1977 Prazinil® - Tiapridal®
1957 Nozinan® - Plegicil®	1978
1958 Théralène®	1979
1959	1980 Loxapac®
1960 Majeptil® - Melleril® - Haldol®	1981
1961	1982 Trilifan retard®
1962 Terfluzine®	1983
1963 Neuleptil® - Tripéridol®	1984 Haldol decanoas®
1964 Sedalande®	1985
1965 Frenactil®	1986
1966 Moditen® - Etumine®	1987
1967 Droleptan® - Dipiperon®	1988 Solian®
1968 Trilifan® - Moditen retard®	1989
1969 Dogmatil®	1990
1970	1991 Lcponex®
1971 Modécate® - Opiran®	1992 Clopixol® - Clopixol ASP
1972 Tersium®	

Foto 17. Cronología de la introducción de los neurolépticos en Francia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swazey JP. Chlorpromazine's entrance into psychiatry. An extremely interesting product. *Minn Med.* 1979; 62 (2): 81-5.
2. Shepherd M. Neuroleptosis and the psychopharmacological revolution: myth and reality. *Hist Psychiatry.* 1994; 5 (17 pt 1): 89-96.
3. Delay J, Deniker P. Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hiberothérapie. *Comptes Rendus du Congr. Alien. Neurol. France.* 1952, 50: 503-513.
4. Laborit H, Huguenard P. Technique actuelle de l'hibernation artificielle. *Presse Med.* 1952; 60: 1455-1456.
5. Curzon G. How reserpine and chlorpromazine act: the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 1990 Feb; 11(2): 61-3.
6. Healy D. *Psychiatric Drugs Explained.* 1997, 2nd ed. Mosby.
7. Maxwell R A y Eckhardt. *Drug discovery A casebook and analysis.* Clifton NJ. The Humana Press. Inc. 1990.
8. Olié J-P, Ginestet D, Jolles G y Lôo H. *Histoire d'une découverte en psychiatrie. 40 ans de chimiothérapie neuroleptique.* Paris: Doin Éditeurs, 1992.
9. Cancro R. The introduction of neuroleptics: A psychiatrics revolution. *Psychiatric Services* 2000, 51 (3): 333-335.
10. Tansey E M. 'They used to call it psychiatry': Aspects of the development and impact of psychopharmacology. *Clio Med.* 1998; 49: 79-101.
11. Lehmann H E, Ban T A. The History of the Psychopharmacology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 152-162.
12. Lipton M A, DiMascio A y Killam K F. *Psychopharmacology: A Generation of Progress.* New York: Raven Press, 1978.
13. Moncrieff J. An investigation into the precedents of modern drug treatment in psychiatry. *History of Psychiatry*, x, 1999 (10), Pt 4: 1-16.
14. Healy D. Some continuities and discontinuities in the pharmacotherapy of nervous conditions before and after chlorpromazine and imipramine. *History of Psychiatry* xi, 2000: 393-412.
15. Moore FD. Teaching the two faces of medical history. *The Surgical Clinics of North America* 1987; 67 (6): 1121-1126.
16. Frankenburg FR. History of the development of antipsychotic medication. En: Romm S, Friedman RS, editors. *The Psychiatric Clinics of North America* 1994; 17 (3): 531-540.
17. Farge D. Familias químicas de los productos psicótropos. *Confrontaciones Psiquiátricas* 1972; 9: 29-52.
18. Mazana J. Bacteria and their Dyes: Hans Christian Joachim Gram. *Inmunología* (eds. Doyma) 1992, 11 (4): 140-150.
19. Carlsson A. Birth of neuropsychopharmacology-impact on brain research. *Brain Res Bull* 1999; 50(5-6): 363.
20. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Synopsis of psychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, 7th ed. 1994.
21. Thuillier J. *El Nuevo rostro de la locura.* Barcelona: Planeta; 1981.
22. Rifkin A. Extrapiramidal side effects: a historical perspective. *J Clin Psychiatry*, 1987; 48(9) (Suppl): 3-6.
23. Berrios GE. The scientific origins of electroconvulsive therapy: a conceptual history. *Hist Psychiatry*, 1997; 8 (29 pt 1): 105-19.
24. Rees WL, Healy D. The place of clinical trials in the development of psychopharmacology. *Hist Psychiatry*, 1997; 8 (29 pt 1): 1-20.
25. Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness-a historical analysis: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001; 25 (4): 709-27.
26. Caldwell AE. The history of psychopharmacology; its relation to anesthesiology. *Dis Nerv Syst*, 1967; 28 (12): 816-20.
27. Healy D. Pioneers in Psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol*, 1998; 1 (2): 191-194.
28. Moriarty KM, Alagna SW, Lake CR. Psychopharmacology. An historical perspective. *Psychiatr Clin North Am*, 1984; 7 (3): 411-33.
29. Deniker P, Olie JP. 40 years of psychopharmacology. *Rev Prat*, 1994; 44 (17): 2289-91.

CORRESPONDENCIA

R.E.S.P.
Carretera de Valencia, 38 bis, 2.º izda.
50410 Cuarte de Huerva (Zaragoza)