

ASPECTOS HISTÓRICOS DEL DESCUBRIMIENTO Y DE LA INTRODUCCIÓN CLÍNICA DE LA CLORPROMAZINA: MEDIO SIGLO DE PSICOFARMACOLOGÍA

Francisco López-Muñoz
Cecilio Alamo
Eduardo Cuenca

Unidad de Neuropsicofarmacología, Departamento de Farmacología
Universidad de Alcalá

Resumen:

La introducción clínica de la clorpromazina, en el año 1952, constituye uno de los mayores avances de la medicina del siglo XX. En este trabajo se aborda el proceso histórico de su descubrimiento y de su introducción en la práctica psiquiátrica.

Abstract:

The clinical introduction of chlorpromazine, at 1952 year, constitutes one of the greatest advances of 20th century medicine. This paper analyzes the historic process of its discovering and its introduction to the psychiatric practice.

1. INTRODUCCION

El abordaje terapéutico de los trastornos psicóticos hasta mediado el siglo XX pivotaba en la aplicación de remedios paliativos, cuya eficacia clínica, en la mayor parte de los casos, era más que dudosa¹. En este sentido, los primeros tratamientos específicos aplicados a los pacientes psicóticos² datan de finales del siglo XIX, con la introducción de las terapias biológicas, bien las denominadas estimulantes, como las técnicas de piretoterapia, mediante paludización, aplicación de tuberculina o inducción de abscesos con trementina, o las de choque, entre las que destacaban las duchas heladas, los comas insulínicos o cardiazólicos y, sobre todo, la terapia electroconvulsiva. Por el contrario, los tratamientos farmacológicos fueron mucho menos específicos y resolutivos, siendo, la mayor parte de ellos, utilizados desde la segunda mitad del siglo XIX. Así, se emplearon el opio, la morfina, la cocaína, el hachís, la codeína, la tintura de digital, el hidrato de cloral y, fundamentalmente, los bromuros.

En este marco, terapéuticamente inhóspito, tiene lugar, a principios de la década de los 50 del siglo XX, una auténtica revolución en el abordaje de los trastornos psiquiátricos, sobre todo los de tipo psicótico, gracias a la introducción en clínica de las primeras herramientas farmacológicas específicamente dirigidas al manejo de los pacientes esquizofrénicos³. Esta «revolución psicofarmacológica», antecedida por el

¹ Para un análisis más detallado sobre la situación de la terapéutica psiquiátrica y de los avances que antecedieron al descubrimiento de la clorpromazina, pueden consultarse los capítulos correspondientes de LÓPEZ-MUÑOZ, F., ALAMO, C. (1998), *Historia de la Neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del Sistema Nervioso Central*, Madrid, Ediciones Eurobook, S. L. y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá. Véase también ALEXANDER, F. G., SELESNICK, S. T. (1966), *The History of Psychiatry: An evaluation of psychiatric thought and practice from prehistoric times to the present*, Nueva York, Harper and Row.

² El origen de los primeros tratamientos de los pacientes psicóticos se remonta a la Grecia y la Roma clásicas. Asclepiades postuló el empleo de la musicoterapia e inventó una cama danzante para relajar a los pacientes agitados. Por su parte, Soranus, en el siglo II, sugiere que estos pacientes deben ser acomodados en lugares luminosos y aireados, donde no se apliquen castigos corporales. Soranus destaca la importancia de la relación del médico con su paciente y la necesidad de comprender su entorno social, con objeto de obtener un conocimiento global del mismo. En general, la terapia entre los romanos tendía a ser muy humana y se enfatizaba en la aplicación de baños calientes, masajes y dietas. Sin embargo, existían opiniones opuestas, como la de Cornelius Celsus, quien sugería que la inanición, el encadenamiento y el castigo físico podrían ayudar a remover el espíritu, justificando estos medios en la creencia de que la cólera de los dioses era la causante de estas enfermedades. Para profundizar en estos puntos pueden consultarse ALEXANDER y SELESNICK (1966); EASTMAN, N. J., GUTTMACHER, A. F. (1991), *Soranus' Gynecology*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.

³ En relación con el nacimiento de la psicofarmacología, en la década de los 50 del siglo XX, pueden consultarse, además de LÓPEZ-MUÑOZ y ALAMO (1998), una serie de trabajos específicos: AYD, F. J. (1991), *The early history of modern psychopharmacology*, *Neuropsychopharmacology*, 5, 71-84; BAN, T. A. (2001), *Pharmacotherapy of mental illness. A historical analysis*, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological*

descubrimiento, en 1949, de las propiedades antimaniacas de las sales de litio por el psiquiatra australiano John Cade⁴, se fundamenta en la aparición casi simultánea en el arsenal terapéutico de dos fármacos de procedencia completamente diferentes⁵, como fueron la clorpromazina⁶, una molécula de síntesis química, comercializada en 1952, y la reserpina⁷, una sustancia natural procedente de la raíz de la *Rauwolfia serpentina*, una planta autóctona del centro de Asia, comercializada en 1953. El 9 de agosto de 1955, sólo tres años después de la introducción de la clorpromazina, en la *Gordon Conference on Medicinal Chemistry* del Colby Junior College de New London, Mark D. Altschule, profesor de la Universidad de Harvard y director del Laboratorio de Fisiología Clínica del Hospital McLean (Boston), afirmaba ya que estos dos fármacos «han cambiado totalmente la práctica psiquiátrica»⁸.

Psychiatry, 25, 709-727; CALDWELL, A. E. (1970), History of psychopharmacology, En CLARK, W. G., DEL GIUDICE, J. (eds.), *Principles of Psychopharmacology*, New York, Academic Press, pp. 9-30; JACOBSEN, E. (1986), The early history of psychotherapeutic drugs, *Psychopharmacology*, 89, 138-144; LÓPEZ-MUÑOZ, F., ALAMO, C., CUENCA, E. (2000), La «Década de Oro» de la Psicofarmacología (1950-1960): Trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos, *Psiquiatría.COM (revista electrónica)*, Sep (citado 7 Ene 2001), 4 (3), disponible en URL: <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/47/1800/?++interactivo>. También se pueden consultar los tres volúmenes de entrevistas realizadas por David Healy a los protagonistas del descubrimiento o introducción de los modernos psicofármacos: HEALY, D. (1996), *The psychopharmacologists*, Nueva York, Chapman and Hall; HEALY, D. (1999), *The psychopharmacologists II*, Londres, Arnold; HEALY, D. (2000), *The psychopharmacologists III*, Londres, Arnold. Con respecto al descubrimiento e introducción de los fármacos antipsicóticos, en concreto, se puede ver: CANCRO, R. (2000), The introduction of neuroleptics: a psychiatric revolution. *Psychiatric Services*, 51, 333-335; DENIKER, P. (1989), From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics), *The Psychiatric Journal of the University of Ottawa*, 14, 253-259; FRANKENBURG, F. R. (1994), History of the development of antipsychotic medication, *Psychiatric Clinics of North America*, 17, 531-540; LEHMANN, H. E. (1989), The introduction of chlorpromazine in North America, *The Psychiatric Journal of the University of Ottawa*, 14, 263-265; LEHMANN, H. E., BAN, T. A. (1997), The history of the psychopharmacology of schizophrenia, *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 152-163; SHEPHERD, M. (1994), Neuroleptics and the psychopharmacological revolution: myth and reality, *History of Psychiatry*, 5, 89-96.

⁴ CADE, J. F. J. (1949), Lithium salts in the treatment of psychotic excitement, *The Medical Journal of Australia*, 2, 349-352. Puede verse, en relación con este hecho, LÓPEZ-MUÑOZ, F., ALAMO, C., CUENCA, E. (1999), John Cade y el descubrimiento de las propiedades antimaniacas de las sales de litio, *JANO: Psiquiatría y Humanidades*, I (1), 12-13.

⁵ BAN (2001), pp. 712 y ss.

⁶ LABORIT, H., HUGUENARD, P., ALLUAUME, R. (1952a), Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP), *Presse Médicale*, 60, 206-208; DELAY, J., DENIKER, P., HARL, J. M. (1952a), Utilisation en thérapeutique d'une phenothiazine d'action centrale selective (4560 RP), *Annales Médico Psychologiques*, 110, 112-117.

⁷ BEIN, H. J. (1954), Zur Pharmakologie des reserpin, eines neuen alkaloids aus rauwolfia serpentina bent, *Experientia*, 9, 107-110; KLINE, N. S. (1954), Use of rauwolfia serpentina bebt in neuropsychiatric conditions, *Annals of the New York Academy of Science*, 59, 107-132.

⁸ ALTSCHULE, M. D. (1956), Use of chlorpromazine and reserpine in mental disorders, *New England Journal of Medicine*, 254, 515-519, p. 515.

El advenimiento de la clorpromazina, denostada por algunos prohombres de la psiquiatría del momento, como Henri Ey, que llegó a calificarla como la «aspirina psiquiátrica»⁹, supuso, pues, una auténtica revolución farmacológica y, no solamente introdujo un abordaje selectivo y eficaz para los pacientes esquizofrénicos, sino que abrió las puertas a la síntesis de numerosos fármacos destinados al tratamiento de los trastornos mentales, y, por ende, al inicio de la era psicofarmacológica. Puede considerarse, además, que la introducción clínica de la clorpromazina constituye el primero de los tres grandes hitos en la historia de los fármacos antipsicóticos, que van a marcar significativos avances en el tratamiento de la esquizofrenia, junto a la síntesis y posterior utilización del haloperidol y, por fin, al descubrimiento de las características atípicas de la clozapina, que permitió el desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, etc.), con un nuevo perfil farmacodinámico y una mejorada tolerancia neurológica¹⁰.

De esta forma, siglo y medio después de que Philippe Pinel liberara físicamente a los alienados del parisino Hospital de la Salpêtrière de sus cadenas, los psiquiatras franceses volvieron a liberar a los pacientes psiquiátricos del tormento de la inclusión manicomial, esta vez mediante una herramienta farmacológica; la clorpromazina. En palabras de Edward Shorter, «la clorpromazina inició una revolución en la psiquiatría comparable a la introducción de la penicilina en la medicina general»¹¹.

2. EL DESCUBRIMIENTO DE LA CLORPROMAZINA

El descubrimiento de la primera familia de agentes neurolépticos hay que enmarcarlo en el auge de la investigación sobre sustancias antihistamínicas que tuvo lugar en Francia después de la II Guerra Mundial, y más concretamente en los estudios realizados con las fenotiazinas¹². Estas sustancias eran conocidas desde finales del siglo XIX, siendo empleadas por la industria de los colorantes. Posteriormente, fueron empleadas como antisépticos y antihelmínticos, a principios de la década de los 30. Finalmente, en la segunda mitad de la década de los 40 se estudiaban sus propiedades antihistamínicas, aunque las manifestaciones tóxicas de estos agentes

⁹ EY, H., FAURE, H. (1956), Les diverses méthodes d'emploi de la chlorpromazine en thérapeutique psychiatrique et leurs indications, *L'Encephale*, Numéro Spécial, 61-71.

¹⁰ ALAMO, C., LÓPEZ-MUÑOZ, F., CUENCA, E. (2000), El desarrollo de la clozapina y su papel en la conceptualización de la atipicidad antipsicótica, *Psiquiatría.COM (revista electrónica)*, Sep (citado 7 Ene 2001), 4 (3), disponible en URL: <http://www.psiquiatría.com/psiquiatría/revista/47/1801/?++interactivo>.

¹¹ SHORTER, E. (1997), *A history of psychiatry. From the era of asylum to the age of Prozac*, New York, John Wiley & Sons, Inc., p. 255.

¹² LÓPEZ-MUÑOZ, F., ALAMO, C., CUENCA, E. (2000), La clorpromazina y el origen de los fármacos antipsicóticos: De los antihistamínicos a la droga de Laborit, *JANO (Psiquiatría y Humanidades)*, II (1), 15-16.

imposibilitaron su uso clínico. En este sentido, su aplicación a pacientes con enfermedades mentales nunca fue directamente buscada, sino que, como muy acertadamente apuntan Lickey y Gordon, «su introducción en terapéutica se parece más bien a la historia de un medicamento en busca de enfermedad»¹³.

Las primeras sustancias fenotiazínicas se desarrollaron en la Alemania de finales del siglo XIX, en el marco de la pujante industria textil germana¹⁴. La historia de estas sustancias tiene su origen en los trabajos de Carl Graebe y Carl Liebermann, quienes, en 1868, sintetizaron la alizarina, un colorante derivado del alquitrán de hulla. La compañía Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) se encargó de su fabricación y comercialización, y profundizó en este campo de trabajo, obteniendo un amplio número de nuevos colorantes, incluyendo el azul de metileno. Precisamente, trabajando en el desarrollo de colorantes derivados de esta anilina, el químico orgánico August Bernthsen sintetizó la primera molécula de esta familia en 1883.

La introducción de las fenotiazinas en medicina tiene lugar con el auge de la microscopía en aquellos momentos, y con la necesidad de obtener tinciones que permitieran visualizar las preparaciones histológicas. De esta forma, se emplearon los tintes de anilina que había desarrollado William H. Perkin en Inglaterra. Entre los pioneros en este campo se encontraba Paul Ehrlich, quien observó que algunas de estas sustancias poseían capacidad bactericida, por lo que se dedicó a estudiar estos compuestos, con objeto de encontrar un producto capaz de destruir agentes patógenos y respetar las células humanas. Así, en 1907, descubrió el rojo tripán, sustancia lítica para los parásitos del género *Trypanosoma*, responsables de la enfermedad del sueño, y, posteriormente, la arsfenamina, agente letal para el *Treponema pallidum*, microorganismo inductor de la sífilis. Por último, Ehrlich y Guttman decidieron estudiar el efecto antipalúdico del azul de metileno, otro derivado fenotiazínico, empleado como colorante en las técnicas de tinción histológicas. Esta acción antimalárica de las fenotiazinas continuó estudiándose hasta la década de los 40, ya que se observó que estas sustancias tenían un efecto tóxico sobre la larva del mosquito y los helmintos del cerdo. A la luz de estos hallazgos, el equipo de Paul Charpentier, de la Société Rhône-Poulenc (Vitry-sur-Seine, Francia), desarrolló derivados fenotiazínicos con una cadena aminada, similar a la existente en las moléculas dotadas de actividad antimalárica. El resultado de este proceso de desarrollo fue la síntesis, entre 1946 y 1948, de la prometazina (RP-3277) y de la dietazina, posteriormente comercializada con el nombre de Diparcol®.

¹³ LICKEY, M. E., GORDON, B. (1986), *Medicamentos para las enfermedades mentales*, Barcelona, Labor, p. 78.

¹⁴ Para un conocimiento en mayor profundidad de la historia de las fenotiazinas puede consultarse SWAZEY, J. P. (1974), *Chlorpromazine in psychiatry. A study of therapeutic innovation*, Cambridge, MA, MIT Press.

Simultáneamente a estos hechos comentados, otros grupos de científicos investigaban las propiedades antihistamínicas de diferentes sustancias, en el abordaje de las reacciones de shock y estrés. Entre ellos, destaca el grupo de Daniel Bovet, un farmacólogo italiano del Instituto Pasteur, quienes descubrieron, en 1937, la primera sustancia capaz de ejercer una acción de bloqueo histaminérgico, la 2-isopropil-5-metilfenoxietildietilamina. No obstante, esta sustancia no podía ser utilizada en clínica, en el tratamiento de cuadros alérgicos, dada su potencial toxicidad. Siguiendo esta línea de investigación, el equipo de Bovet describió las propiedades antihistamínicas del maleato de pirilamina, en 1944, y posteriormente estudió los efectos antihistamínicos de las fenotiazinas sintetizadas por E. Fourneau, lo que permitió, gracias también a la aportación de otros grupos (Bernard N. Halpern y R. Ducrot, de la Société Rhône-Poulenc), la introducción clínica, en el campo de la alergia, de la fenbenzamina (Antergan[®]), la difenhidramina (Benadril[®]), y, por último, en 1946, de la prometazina, con el nombre comercial de Fenegan[®], también utilizada en el tratamiento del parkinsonismo. Más tarde se constataron también sus efectos sedantes¹⁵.

La prometazina llegó incluso a ser ensayada en psiquiatría. En julio de 1950, Guiraud reportó su experiencia con este antihistamínico-hipnótico en 24 pacientes esquizofrénicos, aunque sus conclusiones (inducción de somnolencia y sedación en los pacientes psicóticos) no llegaron a trascender¹⁶.

El origen de la utilización de estos compuestos como agentes neurolépticos se debe a las investigaciones iniciales de Henri-Marie Laborit. Este cirujano de la Armada Francesa, que trabajaba en 1949 en el Hospital Marítimo de Bizerte (Túnez), estaba interesado en el hallazgo de un método farmacológico capaz de prevenir el shock quirúrgico¹⁷. De esta forma, Laborit estudió desde 1947 el efecto bloqueante ganglionar del curare, con objeto de lograr una simpatectomía química¹⁸, y posteriormente continuó con el ensayo de diferentes sustancias que estuvieran dotadas de efectos inhibidores de las reacciones vasomotoras viscerales del sistema vegetativo, probando, entre otras, los antihistamínicos disponibles en su día. Esta «idea de Laborit» fue calificada por Leriche, en 1952, como «*revolucionaria, fascinante y extremadamente prometedor*»¹⁹.

¹⁵ Todos estos datos pueden consultarse en SWAZEY (1974) y FRANKENBURG (1994).

¹⁶ CALDWELL (1970), pp. 17-18.

¹⁷ Según una de las hipótesis imperantes en la época, propuesta por el también cirujano francés René Leriche, el shock quirúrgico se debía a una reacción defensiva excesiva del organismo frente al estrés, por lo que una inhibición periférica y/o central del sistema nervioso autónomo sería una alternativa terapéutica anti-shock muy interesante.

¹⁸ Sin embargo, su idea fue recibida con escepticismo por la comunidad científica de la época, aunque posteriormente triunfó, al incorporarse a las técnicas anestésicas otra sustancia gangliopléjica, como era el tetraetilamonio.

¹⁹ En el prefacio de la obra de LABORIT, H. (1952), *Réactin organique a l'agression et choc*, París, Masson & Cie.

Entre los fármacos antihistamínicos de la época estudiados, Laborit encontró que la prometazina, cuya capacidad para prolongar el sueño inducido por barbitúricos se había demostrado en roedores, poseía una actividad anti-shock aceptable, por lo que la adicionó a otra sustancia de tipo morfínico, la dolantina (Dolosal[®]), creando el llamado «cócktel lítico», evento que, en la historia de la anestesia, supondría el origen de la neuroleptoanalgesia. Este cócktel inicial fue ampliamente usado en mujeres tunecinas afectas de eclampsia. El propio Laborit incluso intuyó la posible implicación psiquiátrica de estos agentes, y recuerda, en una entrevista recogida por Swazey, que *«le pedí a un psiquiatra del ejercito que observara las intervenciones de algunos de mis pacientes, que solían estar tensos y con un gran grado de ansiedad. Al finalizar una operación coincidió conmigo en que los pacientes estaban notoriamente calmados y relajados. Pero creo que no volvió a pensar en sus observaciones, aunque podrían haber tenido aplicaciones en pacientes psiquiátricos»*²⁰.

Posteriormente, el cócktel de Laborit sufriría numerosas modificaciones, incluyendo la adición de dietazina (cócktel Dip-Dol, Diparcol-Dolosal) o, incluso, más tarde, clorpromazina. El cócktel Dip-Dol fue introducido por un colaborador de Laborit, Pierre Huguenard, anestesista del Hospital de Vaugirard, de París, quien en una intervención quirúrgica de fosas nasales a una paciente muy agitada, a la que no podía aplicar la mascarilla de éter o cloroformo, administró dietazina mezclada con dolantina. La paciente experimentó una relajación generalizada, pero mantuvo su estado de conciencia, pudiendo incluso responder a preguntas del personal sanitario²¹. Algunos autores describieron este caso como una «lobotomía farmacológica»²². A pesar del éxito de la intervención, la aplicación psiquiátrica de este cócktel no tuvo lugar, posiblemente por el riesgo de dependencia del opiáceo de su fórmula.

A la luz de estos hallazgos, Spécia Laboratories, del Grupo Farmacéutico Rhône-Poulenc, se dispuso a continuar la línea de investigación abierta por Laborit y, en 1950, se propuso encontrar un agente lítico que pudiera prevenir el shock quirúrgico, mediante acciones depresoras del sistema nervioso central. De esta forma, Simone Courvoisier efectuó un cribaje de todas las fenotiazinas sintetizadas por Paul Charpentier, desde 1944, como agentes antihistamínicos. De entre ellas, la promazina pareció ser la más interesante, a pesar de su baja actividad antihistamínica, por lo que Charpentier sintetizó distintos derivados de ella. Un derivado clorado (RP-4560), preparado en diciembre de 1950, mostró, según las pruebas de Courvoisier, además de una baja toxicidad, una extraordinaria actividad, no solo antihistamínica, sino parasimpaticolítica y adrenolítica, siendo capaz de anular (a dosis intravenosas de 1-

²⁰ SWAZEY (1974), p. 79.

²¹ THUILLIER, J. (1994), Naissance de la psychopharmacologie ou «une histoire de nez», *Urgences*, 1-2, 21-22.

²² THUILLIER, J. (1981), *El nuevo rostro de la locura*, Barcelona, Planeta, pp. 107-155.

3 mg/Kg), e incluso invertir (a dosis superiores), el efecto de la adrenalina sobre la tensión arterial²³. Además, se demostró, en los estudios de experimentación con ratas, como las pruebas de evitación condicionada, realizados también por el grupo de Leonard Cook (SmithKline & French Corporation, Philadelphia), que las había diseñado, que el RP-4560 era capaz de abolir los reflejos condicionados (trepas por una cuerda tras un estímulo auditivo, cuando previamente se asociaba a una descarga eléctrica), sin modificar la fuerza del animal²⁴. Aunque la farmacología del nuevo producto fue estudiada por Courvoisier y Pierre Koetschet en 1951, los primeros datos no fueron publicados hasta 1953²⁵, después de haberse publicado las primeras experiencias clínicas con la sustancia.

Al año siguiente, entre abril y agosto, el RP-4560 fue probado por numerosos médicos, tanto franceses como de otros países. Entre ellos, se remitieron muestras de este preparado a Henri Laborit, destinado ahora en el Laboratorio de Fisiología del Hospital Militar de Val-de-Grâce, de París, quién confirmó que éste podría ser el agente lítico que durante tanto tiempo había estado buscando. Tras los preceptivos estudios en el animal de experimentación, Laborit ensayó el nuevo fármaco en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, a dosis endovenosas de 50-100 mg. Los resultados como potenciador anestésico fueron abrumadores. Sin embargo, Laborit observó que los pacientes no sólo se encontraban mucho mejor durante y después de la intervención, debido a la acción anti-shock, sino que también se encontraban bastante más relajados y tranquilos («*désintéressement*») en el periodo previo al acto quirúrgico, periodo al que se asocia un intenso estrés y una marcada ansiedad²⁶. Otra propiedad interesante del producto era su efecto hipotermizante, que permitía reducir la temperatura corporal a 28-30° C. Este efecto, achacado por Laborit a una disminución del metabolismo basal y del consumo de oxígeno, junto a las propiedades hipnóticas del nuevo fármaco, permitieron proponer a Laborit y Huguenard, en 1951, el concepto de «hibernación artificial»²⁷, técnica que posibilita-

²³ COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., et al. (1953), Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamine 3'propyl)-10 phénotiazine (4560RP), *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 92, 305-361.

²⁴ COURVOISIER, S. (1956), Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry, *Journal of Clinical and Experimental Psychopathology*, 17, 25-37. Pueden verse también los comentarios de Leonard Cook sobre los primeros estudios experimentales del RP-4560 en COOK, L. (1999), Pharmacology, behaviour and chlorpromazine. En HEALY, D. (entrevist.), *The psychopharmacologists II*, Londres, Arnold, pp. 17-38.

²⁵ COURVOISIER et al (1953).

²⁶ LABORIT et al (1952a).

²⁷ LABORIT, H., HUGUENARD, P. (1951), L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques of physiques, *Presse Médicale*, 59, 1329.

ría una mayor eficacia de determinadas intervenciones quirúrgicas, como, por ejemplo, la cirugía cardíaca.²⁸

En relación con la obra de Laborit, son destacables los comentarios de René Leriche, ya en 1952, en el prefacio de la obra del cirujano naval *Réactin organique a l'agression et choc*, en la que destaca que «*lo que hay de mayor originalidad en la obra de Henri Laborit es la concepción que tiene de la terapéutica del shock. Es francamente revolucionaria. Mientras que hasta ahora tratábamos de reanimar los elementos de una vida que muere, él tiene la idea de ponerlos en sueño vegetativo, de ralentizar todos los cambios, ya que son las reacciones vegetativas las que dan lugar y mantienen el shock*».²⁹

El nuevo fármaco, calificado por numerosos autores del momento como «la droga de Laborit», se denominó clorpromazina y fue comercializado en Francia por Rhône-Poulenc en 1952. El nombre comercial, Largactil[®], pretendió reflejar su amplio abanico de actividades; gangliolíticas, adrenolíticas, antifibrilatorias, antiedema, antipiréticas, anti-shock, anticonvulsivantes, antieméticas, etc.³⁰

3. LA INTRODUCCIÓN CLÍNICA DE LA CLORPROMAZINA EN PSIQUIATRÍA

Las observaciones de Laborit le permitieron hipotetizar otras utilidades terapéuticas para la nueva droga, a la que denominó «estabilizador vegetativo»³¹, entre las que cabe mencionar, además de la potenciación de la anestesia, el manejo del estrés quirúrgico, de los quemados graves, de trastornos cardiovasculares, como la enfermedad de Raynaud, o de trastornos psiquiátricos. Así, en noviembre de 1951, Laborit y Montassut administraron, por vía intravenosa, una dosis de clorpromazina a Cornelia Quarti, una colega psiquiatra voluntaria sana del Hospital Mental de Villejuif. Aunque, no apreciaron efectos dignos de mención, salvo una cierta sensación de indiferencia, al levantarse para ir al baño, Quarti sufrió un desmayo, por lo que el Jefe del Servicio de Psiquiatría del centro decidió no continuar con la experimentación de esta sustancia³².

A pesar de estos hechos, en una de sus primeras publicaciones sobre los resultados quirúrgicos obtenidos con el RP-4560, a principios de febrero de 1952, Laborit

²⁸ Precisamente, según relata JACOBSEN (1986), la técnica de «hibernación artificial» fue aplicada de forma masiva por Laborit y Huguenard en 1953, en Vietnam, durante la guerra de Indochina, lo que permitió salvar la vida de cientos de soldados franceses.

²⁹ Prefacio de R. Leriche a la obra de LABORIT (1952).

³⁰ COURVOISIER et al (1956).

³¹ LABORIT et al (1952a).

³² Los datos de esta experiencia pueden encontrarse en DENIKER (1989), y CHERTOCK, L. (1982), 30 ans après: La petite histoire de la découverte des neuroleptiques, *Annales Médico Psychologiques*, 140, 971-974.

afirma que los hechos observados «*pueden anticipar ciertas indicaciones para el uso de este compuesto en psiquiatría, posiblemente en conexión con las curas de sueño por barbitúricos*»³³. De esta forma, durante una comida en la cafetería del Hospital Val-de-Grâce, convenció a sus colegas del Servicio de Neuropsiquiatría, dirigido por Joseph Hamon, para que ensayasen el fármaco en pacientes psicóticos³⁴. El 19 de enero de 1952, la clorpromazina fue administrada por primera vez (50 mg I.V.), asociada a un opiáceo (petidina), un barbitúrico (pentotal) y, ocasionalmente, electroconvulsivoterapia, a un paciente psiquiátrico, Jacques L., un sujeto maniaco muy agitado de 24 años, quien rápidamente comenzó a calmarse, prolongándose esta situación durante varias horas. El 7 de febrero, Jacques estaba lo suficientemente calmado como para jugar al bridge y mantener unas actividades normales, aunque mantenía ciertas actitudes hipomaniacas. Finalmente, al cabo de tres semanas de tratamiento, con una cantidad total administrada de 855 mg de RP-4560, al paciente le fue dada el alta hospitalaria. El coronel Jean Paraire presentó estos datos el 25 de febrero, en una reunión de la Société Médico-Psychologique en París, y fueron publicadas en marzo de ese mismo año³⁵. Con este evento culminó el que tal vez constituya uno de los mayores hitos de la historia de la psicofarmacología, pues supuso la primera vez que se administró la clorpromazina en el campo de la psiquiatría, aunque este hecho ha sido omitido por muchos investigadores, como resaltan Shen y Giesler³⁶, debido, posiblemente, a las múltiples herramientas terapéuticas utilizadas.

3.1. Periodo de introducción clínica de la clorpromazina en Europa (1952-1955)

Pronto comenzaron a aparecer en la literatura trabajos científicos sobre la experiencia clínica en psiquiatría con la clorpromazina, entre los que hay que destacar los trabajos pioneros de Jean Delay (profesor de psiquiatría de la Sorbonne y director del Hospital Sainte-Anne de París) y Pierre Deniker (jefe del Servicio de Hombres del mismo hospital). Deniker tuvo conocimiento de los experimentos de hibernación de Laborit gracias a la información de un cuñado cirujano y solicitó a Spécia Rhône-Poulenc unas muestras de la sustancia RP-4560 para su administración a pacientes psiquiátricos. El doctor Beal, director de investigación clínica de Rhône-Poulenc, le

³³ LABORIT, H., JAULMES, C., BÉNITTE, A. (1952b), Certain experimental aspects of artificial hibernation, *Anesthesie et Analgesie*, 9, 232.

³⁴ SWAZEY (1974), p. 117, relata que éstos no se mostraron, inicialmente, demasiado entusiasmados con el proyecto que les proponía Laborit.

³⁵ HAMON, J., PARAIRES, J., VELLUZ, J. (1952), Remarques sur l'action du 4560RP sur l'agitation maniaque, *Annales Médico Psychologiques*, 110, 332-335.

³⁶ SHEN, W. W., GIESLER, M. C. (1998), The discoverers of the therapeutic effect of chlorpromazine in psychiatry: Qui étaient les vrais premiers praticiens?, *Canadian Journal of Psychiatry*, 43, 423-424.

envió unas ampollas, junto a una breve nota con las características farmacológicas del producto y los pasos de la técnica de hibernación. De esta forma, Deniker y Delay administraron por primera vez, varias semanas después de la comunicación de Paraire, la clorpromazina sola, sin asociarla a ningún otro fármaco, y confirmaron la gran eficacia de esta sustancia como agente tranquilizante en pacientes psicóticos o agitados³⁷. Además, observaron que la dosis de clorpromazina empleada por Laborit en sus técnicas de hibernación era insuficiente cuando se empleaba sólo, siendo necesarias dosis 4 a 6 veces superiores para ejercer una acción antipsicótica (75-100 mg/día).

En 1952, Delay y Deniker describieron el cuadro clínico ocasionado por la administración de una inyección de 15-100 mg de clorpromazina y que se caracteriza por enlentecimiento motor, indiferencia afectiva y neutralidad emocional, al que denominaron «síndrome neuroléptico»³⁸. Precisamente, según relata Ginestet³⁹, en enero de 1955, Jean Delay propuso, ante la Academie Nationale de Médecine de Francia, el término «neuroléptico» (del griego: «que toma el nervio») para designar a la clorpromazina y a todos los fármacos que exhibían un efecto similar, como la reserpina. Con esta acepción se hacía referencia a la disminución de la actividad neurológica, considerada como una reducción de la agitación («neurolepsia»), que exhibían estos fármacos, así como al enlentecimiento motor que ocasionaban⁴⁰.

Entre mayo y julio de 1952, Delay y Deniker, junto a los internos J.M. Harl y A. Grasset, comunicaron, mediante seis informes clínicos, los resultados del uso de clorpromazina en 38 pacientes afectos de estados de agitación y excitación, manía, confusión mental y procesos psicóticos agudos, constatando la eficacia terapéutica en los mismos, así como la pobre respuesta en los casos de depresión y sobre la sintomatología negativa de la esquizofrenia. El caso número uno es bastante ilustrativo, en

³⁷ DELAY et al (1952a).

³⁸ DELAY, J., DENIKER, P. (1952a), 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continuée de 4560RP, *Comptes Rendus du 50 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Française*, 503-513.

³⁹ GINESTET, D. (1991), Les neuroleptiques. Développement et situation actuelle, *L'Encephale*, XVII, 149-152.

⁴⁰ Sin embargo, el gran auge de la clorpromazina en la terapéutica psiquiátrica dió lugar a un confuso fenómeno terminológico, que aún perdura en la actualidad y que ha ocasionado notables malentendidos conceptuales. Así, distintos grupos de investigadores y clínicos propusieron nomenclaturas variadas para designar a este grupo de fármacos, entre las que se incluyen, además del término «neuroléptico», el de «neurolítico», «ganglioléptico», «histioléptico», «neuroléptico», «psicoléptico», «ortotímico», «tranquilizante mayor» o, más recientemente, «antipsicótico». De hecho, la acepción «neuroléptico» fue ampliamente aceptada en Europa, pero no en América, donde no se vió bien definir a una familia de fármacos por sus efectos adversos, en vez de por sus cualidades terapéuticas, por lo que se prefirió, inicialmente, el término «tranquilizante», después se utilizó la expresión «tranquilizante mayor» y posteriormente el término definitivo de «antipsicótico».

este sentido⁴¹. Se trata de Giovanni A., un obrero de 57 años con una dilatada historia de patología mental, que había sido ingresado por «pronunciar improvisados discursos políticos, verse implicado en peleas con personas extrañas y pasear por la calle con una maceta en la cabeza, predicando su amor a la libertad». Tras 9 días de tratamiento con clorpromazina fue capaz de mantener una conversación normal, y a las 3 semanas su situación anímica era de tal calma que podía dársele el alta.

El primero de los informes fue presentado el 22 de mayo en la reunión del centenario de la Société Médico-Psychologique, dedicada al «shock y las reacciones de alarma», siendo publicado, al mes siguiente, en la prestigiosa revista francesa *Annales Médico-Psychologiques*⁴². El 26 de junio presentan su segundo informe en la misma Sociedad⁴³ y el 7 de julio el tercero⁴⁴. Ambos son publicados de nuevo en la revista anteriormente mencionada. A finales de julio presentan los tres restantes estudios en el marco del 50 Congreso Francés de Psiquiatría y Neurología, celebrado en Luxemburgo⁴⁵. La Tabla I, tomada de Deniker⁴⁶, recoge todas las publicaciones sobre la clorpromazina del año 1952.

La influencia de Delay y Deniker fue decisiva en el futuro de la psiquiatría y la psicofarmacología, ya que, no solamente evaluaron la importancia terapéutica de la clorpromazina, sino que la propagaron ampliamente y desarrollaron las primeras pautas para la administración de este primer psicofármaco. No obstante, la figura de Henri Laborit debería ser reconsiderada, desde el punto de vista histórico, pues sentó las bases indispensables para el posterior trabajo de los psiquiatras del Sainte-Anne. De hecho, en 1957 el jurado de la American Public Health Association otorgó el prestigioso Premio Lasker de Medicina a Laborit y Deniker, junto a otros dos psiquiatras (Lehmann y Kline), por el descubrimiento del efecto antipsicótico de la

⁴¹ DELAY, J., DENIKER, P., HARL, J. M. (1952b), Traitement der états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie, *Annales Médico Psychologiques*, 110, 267-273.

⁴² DELAY et al (1952a). Curiosamente, en este artículo se omitió, con una aparente falta de equidad científica, cualquier referencia a la labor científica y a la experiencia previa aportada por Laborit, así como al trabajo de Hamon, Paraire y Velluz.

⁴³ DELAY et al (1952b).

⁴⁴ DELAY, J., DENIKER, P., HARL, J. M., GRASSET, A. (1952c), Traitements des états confusionnels par le chlor^{te} de deméthylaminoprpyl-N-chloro-phénothiazine (4560 RP), *Annales Médico Psychologiques*, 110, 398-403.

⁴⁵ DELAY y DENIKER (1952a); DELAY, J., DENIKER, P. (1952b), Le traitements des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue), *Comptes Rendus du 50 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Francaise*, 495-502; DELAY, J., DENIKER, P. (1952c), Réactions biologiques observées au cours du traitement par le chlor^{te} de deméthylaminoprpyl-N-chlorophénothiazine, *Comptes Rendus du 50 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Francaise*, 514-518.

⁴⁶ DENIKER (1989), p. 254.

clorpromazina⁴⁷. En el pedestal del premio de Deniker se inscribió: «*Recompensa otorgada por la introducción de la clorpromazina en psiquiatría y la demostración de que un medicamento puede influir en la evolución clínica de las principales psicosis*».

Aunque Delay y Deniker constataron en 1952 la rápida mejoría que experimentaban sus pacientes psicóticos, la utilización de la clorpromazina por parte de la clase médica francesa se retrasó más de lo que cabría esperar, salvo algunas excepciones, como el grupo de J. Sigwald y D. Bouttier (Hospice Paul-Brousse, París), quienes empezaron a tratar, únicamente con clorpromazina, a pacientes psicóticos y «neuróticos» el 18 de febrero de 1952, aunque no publicaron sus resultados (con 48 pacientes), hasta 1953⁴⁸, o el caso de Andrée Deschamps (Manicomio de Fleury-les-Aubrais), que publicó en 1952 los resultados de una modificación del método de la «hibernación artificial» con clorpromazina, prometazina y barbitúricos en 6 pacientes psicóticos agitados⁴⁹. Estos trabajos, aunque casi simultáneos, tuvieron menos relevancia histórica que los de Hamon, Delay y Deniker.

En este sentido, Lempérière⁵⁰ recuerda que efectivamente existió un gran escepticismo inicial en la psiquiatría francesa por la nueva droga, en la que veían un simple agente sedativo como el cloral o los barbitúricos, y que a Delay y Deniker les costó sobremanera convencer a sus colegas de que la clorpromazina poseía ciertos rasgos de especificidad antipsicótica. La aceptación de las propiedades del agente antipsicótico fue más fácil entre los psiquiatras más jóvenes y, de hecho, en la mayor parte de los servicios de psiquiatría su introducción fue de la mano de los residentes. Algunos autores han culpado de este retraso en la introducción clínica de la clorpromazina a la Industria Farmacéutica, ya que, aprovechando el bajo nivel de la investigación científica en psiquiatría durante la década de los 40, presentó numerosos fármacos como la panacea para el tratamiento de las enfermedades mentales, fármacos cuya eficacia real fue mínima o nula⁵¹.

⁴⁷ Sin embargo, las disputas existentes entre estos dos grupos y la controversia subsiguiente sobre el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina privaron a estos investigadores, como apunta Pichot (PICHOT, P. (1996), *The discovery of chlorpromazine and the place of psychopharmacology in the history of the psychiatry*. En HEALY, D. (entrevist.), *The psychopharmacologists*, Nueva York, Chapman and Hall, pp. 1-27.), de la concesión del Premio Nobel, al que fueron nominados por el gran significado clínico de su aportación, pero la Academia Sueca prefirió no decantarse por ninguno para evitar problemas dentro del ámbito de la comunidad científica francesa, máxime si tenemos presente que Delay era, en aquellos años, miembro extranjero de la Academia.

⁴⁸ SIGWALD, J., BOUTTIER, D. (1953), *Le chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3-propyl)-10-phéno-thiazine en pratique neuro-psychiatrique courante*, *Annales de Médecine*, 54, 150-184.

⁴⁹ DESCHAMPS, A. (1952), *Hibernation artificielle en psychiatrie*, *Presse Médicale*, 60, 944-946.

⁵⁰ LEMPÉRIÈRE, T. (1999), *In the beginning in Paris*, En HEALY, D. (entrevist.), *The psychopharmacologists II*, Londres, Arnold, 1-15, 1999.

⁵¹ Véase, en relación a este tema: SHORTER (1997); LÓPEZ-MUÑOZ y ALAMO (1998); HEALY, D. (1997), *The antidepressant era*, Cambridge, Harvard University Press.

A pesar de este escepticismo inicial, en 1954 se creó en Lyon una asociación científica, denominada «Le Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques en Psychiatrie», integrada por especialistas de dos hospitales locales (Hôpital Psychiatrique de Bassens y Hôpital du Vinatier) y presidida por el profesor Louis Revol, cuyo objetivo inicial fue sumar la experiencia de ambos centros en el manejo de pacientes tratados con clorpromazina. De esta forma, en el *Colloque International sur la Chlorpromazine et les Médicaments Neuroleptiques en Therapeutique Psychiatrique*, organizado en 1955, en París, por Delay y Deniker, aportaron datos de seguimiento de 458 pacientes psicóticos crónicos tratados en el Hospital de Bassens⁵², y al año siguiente documentaron toda la experiencia conjunta (más de 1400 pacientes) en una publicación titulada *La Thérapeutique par la Chlorpromazine en Pratique Psychiatrique*⁵³. Durante más de 20 años, en el ámbito de la psiquiatría francesa existió, como relata Lambert⁵⁴, un sano espíritu de rivalidad entre la escuela parisina (Hospital de Sainte-Anne) y la escuela lyonesa (Comité para la Investigación Terapéutica en Psiquiatría), que generó un amplio foro de debate, a través de la puesta en marcha de numerosos congresos, reuniones, etc., muy enriquecedores para el desarrollo de la psicofarmacología.

Los psiquiatras suizos fueron más receptivos a la introducción de la nueva droga, llegando a organizar el primer acto científico de relevancia sobre la clorpromazina; el Largactil-Symposium, celebrado en la Psychiatrischen Universitätsklinik de Basilea (Hospital Friedmatt), el 28 de noviembre de 1953, bajo la presidencia de John Eugen Staehelin, jefe del Departamento de Asistencia Ambulatoria de dicho centro. Staehelin envió el año anterior al Hospital Sainte-Anne de París a uno de sus asistentes, Felix Labhardt, para familiarizarse con el uso de la nueva droga, y a su vuelta, en 1953, la clorpromazina comenzó a reemplazar rápidamente a las terapias biológicas que se utilizaban hasta el momento en la Clínica Psiquiátrica Universitaria⁵⁵. Precisamente, Labhardt, dado su periodo de formación en Francia, donde conoció el desarrollo del neuroléptico, condujo un amplio estudio con pacientes esquizofrénicos y publicó los primeros resultados del tratamiento con clorpromazina en el Largactil-Symposium de noviembre de 1953. Los resultados obtenidos fueron ampliamente satisfactorios, ya que de los 46 pacientes incluidos con una historia de psicosis de 1 a 5 años, el 48% mejoraron sus síntomas con el neuroléptico y el 41% presentó una remisión social o total, mientras que de los 106 esquizofrénicos con una

⁵² PERRIN, J., TOULET, M. (1956), Utilisation de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses chroniques, *L'Encephale*, Numéro Spécial, 910-918.

⁵³ REVOL, L. (1956), *La thérapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique*, París, Masson et Cie.

⁵⁴ LAMBERT, P. A. (1998), Chlorpromazine: a true story of the progress effected bu this drug. En BAN, T. A., HEALY, D., SHORTER, E. (eds.), *The rise of Psychopharmacology and the story of CINP*, Budapest, Animula Publishing House, pp. 237-243.

⁵⁵ BATTEGAY, R. (2000), Forty-four years of psychiatry and psychopharmacology. En HEALY, D. (entrevist.), *The psychopharmacologists III*, Londres, Arnold, pp. 371-394.

enfermedad de más de 5 años de evolución, un 26% experimentó una mejoría ligera, un 40% una mejoría manifiesta y un 18% una remisión total⁵⁶. Posteriormente, publicó la experiencia acumulada entre 1953 y 1955, reportando datos de una muestra total de 373 pacientes psicóticos tratados con clorpromazina⁵⁷.

En 1954, Joel Elkes y su esposa, Charmian Elkes, del Departamento de Psiquiatría Experimental de la Universidad de Birmingham (Inglaterra), publicaron el primer ensayo controlado con clorpromazina⁵⁸, estudio que puede calificarse de histórico, ya que, no solo fue ampliamente citado por autores posteriores, sino que introdujo en psiquiatría la metodología de los ensayos randomizados y controlados con placebo. En este estudio se incluyeron 27 pacientes psicóticos crónicos hiperactivos, hospitalizados, que fueron seguidos durante 22 semanas, a los que se les administró alternativamente (cada 6 semanas) clorpromazina (a dosis relativamente bajas; 250-300 mg/día) y placebo, bajo un diseño ciego, en el que los mismos pacientes ejercían de controles. La evaluación de la eficacia del tratamiento se fundamentó en observaciones diarias de la conducta de los pacientes por parte de enfermeras y un examen clínico semanal por parte de un médico, y, a su vez, estos informes eran puntuados en un informe especialmente diseñado para el estudio, por parte de uno de los investigadores. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla II, observándose una mejoría completa en un 25,9% de los pacientes y una mejoría parcial en el 40,7%. En este estudio⁵⁹, los autores resaltan 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». La contribución de Joel Elkes al desarrollo de los nuevos modelos de investigación clínica en el ámbito de la psiquiatría y a la implementación de la psicofarmacología en EE.UU. sería evidente en los años sucesivos, sobre todo tras su incorporación a la Johns Hopkins University (Baltimore)⁶⁰. Con el artículo del matrimonio Elkes, nace, en opinión de Ayd⁶¹, una nueva disciplina; la psicofarmacología.

En España, el profesor Ramón Sarró presentó en 1955, en el marco del I Coloquio Internacional sobre la Terapéutica Narcobiótica (Barcelona), un trabajo pionero

⁵⁶ LABHARDT, F. (1953), Die largactiltherapie bei schizophrenien und anderen psychotischen störungen, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 60, 206-208.

⁵⁷ LABHARDT, F. (1957), Die ergebnisse der Largactil-behandlung schizophrener von 1953 bis 1955 an der Basler Psychiatrischen Universitätsklinik, *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 79, 355-389.

⁵⁸ ELKES, J., ELKES, C. (1954), Effects of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients, *British Medical Journal*, 2, 560-565.

⁵⁹ Además, por primera vez se evidenció un aumento de peso en sujetos tratados con neurolépticos (9 pacientes aumentaron su peso en las 22 semanas, en un rango entre 5-15 Kg).

⁶⁰ En este sentido, fue el primer presidente del American College of Neuropsychopharmacology, y figura destacada del Collegium Internationale Neuropsychopharmacologium.

⁶¹ AYD (1991), p. 72.

en Europa, titulado *Técnica, complicaciones y resultados de la terapéutica con clorpromazina*, publicado, junto al resto de aportaciones, en el número 3 de la *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica de Europa y América Latina*. En este trabajo se recogen los resultados de su experiencia con la clorpromazina, iniciada en 1952 en el Instituto Pedro Mata de Reus y continuada posteriormente en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Barcelona, con la colaboración ya de Joan Obiols. Precisamente en este trabajo, se propone el término «ortotímico» para designar a la clorpromazina, merced a su acción normalizadora del estado de ánimo⁶².

3.2. Introducción clínica de la clorpromazina en Norteamérica (1953-1955)

La vía de introducción de la clorpromazina en Norteamérica fue Canadá⁶³. Aunque desconocida por la mayor parte de los investigadores, Griffin⁶⁴ recupera para la historia la figura de la que posiblemente fuese la introductora de la clorpromazina en la práctica psiquiátrica norteamericana. Se trata de Ruth Koeppe-Kajander, una alemana que emigró a Canadá y en 1953 era residente de psiquiatría en el Mental Hospital de London (Ontario). Durante ese año, obtuvo permiso para administrar la clorpromazina a 25 pacientes y comunicó sus resultados en una reunión psiquiátrica cerca de Toronto, en noviembre de 1953. Sin embargo, nunca llegó a publicar sus resultados. La droga «*calma a los pacientes excitados e hiperactivos, sin sedarlos. Los pacientes disminuyen su agitación, pero no su nivel de conciencia. Ellos pueden hablar, comer y dormir sin dificultad*», comentó Koeppe-Kajander⁶⁵.

Algo parecido sucedió con Hassan Azima y William Ogle, dos psiquiatras del Allan Memorial Institute, centro adscrito a la McGill University (Montreal), quienes comenzaron a emplear la clorpromazina en el tratamiento de diferentes trastornos mentales, pero retrasaron demasiado, según apunta Sarwer-Forner⁶⁶, la comunicación de sus datos. De esta forma, la publicación de Azima y Ogle⁶⁷ apareció 4 meses después del trabajo pionero de Lehmann y Hanrahan.

⁶² Citado por GONZÁLEZ MONCLÚS, E. (1992), Tratamientos farmacológicos y biológicos en los inicios de la clínica psiquiátrica universitaria del Profesor Sarró. En ANTON P. (coord.) *Medio Siglo de Psiquiatría en España*, Madrid, ELA, pp. 81-83, p. 83.

⁶³ Véanse, en relación con este tema, los trabajos de LEHMANN (1989) y LEHMANN y BAN (1997).

⁶⁴ GRIFFIN, D. M. (1994), An historic oversight, *Canadian Psychiatric Association Bulletin*, 26, 5.

⁶⁵ Citado por SHORTER (1997), p. 251.

⁶⁶ SARWER-FORNER, G. J. (1998), Personal reminiscences of the early days of psychopharmacology. En BAN, T. A., HEALY, E., SHORTER, E. (eds.), *The rise of Psychopharmacology and the story of CINP*, Budapest, Animula Publishing House, pp. 32-35.

⁶⁷ AZIMA, H., OGLE, W. (1954), Effects of Largactil in mental syndrome, *Canadian Medical Association Journal*, 71, 116-121.

A pesar de las aportaciones de Koepppe-Kajander, Azima y Ogle, el nombre que ha pasado a la historia como introductor de la clorpromazina en Norteamérica es Heinz Lehmann, responsable de una de las primeras publicaciones norteamericanas sobre este antipsicótico⁶⁸. Lehmann, un psiquiatra berlinés refugiado de la Alemania nazi e incorporado al Verdun Protestant Hospital de Montreal (hoy Douglas Hospital), pensaba, a finales de la década de los 40, que el origen de la enfermedad mental de los pacientes ingresados en su hospital debía tener un substrato biológico y por ello empleó como herramientas terapéuticas numerosas sustancias farmacológicas (dosis elevadas de cafeína, óxido nítrico, insulina, extractos hipofisarios, toxinas tifoideas, turpentina, etc.)⁶⁹. Recuerda Lehmann como un día de 1953 se presentó en su consulta un delegado de Rhône-Poulenc, compañía que poseía una delegación en Montreal, y, dado que estaba demasiado ocupado para recibirlo en ese momento, optó por ordenarle a su secretaria que recogiese la documentación que aportaba. El delegado, según palabras de Lehmann, comentó: «*no es necesario —que le recibiese—, le dejaré esto aquí, es algo tan novedoso que no hace falta que le comente nada, una vez que lo lea le prestará atención*»⁷⁰. Al principio, Lehmann consideró que se trataba de otro sedante no barbitúrico, pero al leer alguno de los artículos de Delay y Deniker, que acompañaban la documentación, se sintió atraído por la afirmación de que la clorpromazina actuaba «como una lobotomía química». Así pues, se decidió a probar la droga francesa, inicialmente, en las propias estudiantes de enfermería de su Hospital, que se presentaron voluntarias. A pequeñas dosis, las enfermeras experimentaron un efecto soporífero, pero no se alteró ninguna otra función intelectual, como sucedía con los barbitúricos⁷¹. De esta forma, pasó a emplear el nuevo agente farmacológico, junto a un residente (Gorman E. Hanrahan), en algunos de sus pacientes, a quienes administró la clorpromazina entre mayo y julio de 1953.

A diferencia de sus colegas franceses, Lehmann llegó a emplear dosis mucho más altas (hasta 800 mg diarios), en 71 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 82 años, con distintos cuadros psiquiátricos, caracterizados todos ellos por agitación psicomotora (esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, psicosis senil, cuadros maníacos agudos y crónicos, pacientes psiconeuróticos, post-lobotomizados y con deficiencia mental), observando, con el tratamiento continuado (4 meses), una respuesta positiva aproximadamente en un 66% de los mismos. Los mejores resultados fueron obtenidos en pacientes maniaco-depresivos, cuya agitación psicomotora se reducía

⁶⁸ LEHMANN, H. E., HANRAHAN, G. E. (1954), Chlorpromazine, new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states, *Archives of Neurology and Psychiatry*, 71, 227-237.

⁶⁹ LEHMANN (1989), p. 263.

⁷⁰ LEHMANN (1989), p. 264; LEHMANN, H. E. (1985), A clinical psychopharmacologist remember and takes stock. En MORGAN, D. W. (ed.), *Psychopharmacology: impact on clinical psychiatry*, St. Louis, Ishiyaku EuroAmerica, Inc. Publishers, pp: 259-266.

⁷¹ LEHMANN (1989), p. 264.

significativamente a las 24 horas de tratamiento, mientras los peores resultados se observaron en sujetos esquizofrénicos crónicos, que incluso empeoraron. Los resultados de este estudio fueron publicados en marzo de 1954⁷². Los autores recomendaban que la administración de clorpromazina se efectuara bajo estrecha supervisión médica, dado el riesgo de posibles efectos tóxicos, y comparaban las ventajas de la clorpromazina *versus* los tratamientos estándar para pacientes agitados, la electroconvulsivoterapia y las curas de sueño. En relación con la primera, las recaídas eran mucho menos frecuentes con el fármaco y, además, ocasionaba menos efectos sobre las funciones cerebrales superiores (memoria, alerta, etc.). Con respecto a las segundas, basadas en el empleo de barbitúricos, escopolamina, insulina, etc., la clorpromazina no daba lugar a una merma prolongada de la capacidad de conciencia, era más segura a largo plazo y era más fácil de administrar. Por último, hay que resaltar que en esta publicación se aportaron los primeros datos sobre el empleo de la clorpromazina de forma crónica.

La introducción de la clorpromazina en el mercado estadounidense fue más difícil que en Canadá, y tan lenta como en Europa, aunque por otros motivos. La licencia para la comercialización de la clorpromazina en EE.UU. fue cedida por Rhône-Poulenc a una compañía farmacéutica de reciente incorporación al sector, denominada SmithKline & French Corporation (Philadelphia). Su nuevo presidente, Francis Boyer, se desplazó a Francia en la primavera de 1952 para conseguir la licencia del nuevo potenciador anestésico de la Société Rhône-Poulenc, sin conocer sus posibilidades en el campo psiquiátrico⁷³. De esta forma, tras un periodo de ensayos clínicos que duró dos años, comercializó el fármaco en mayo de 1954, con el nombre de Thorazine[®], aunque, inicialmente, la FDA sólo aprobó su uso como antiemético⁷⁴.

En el campo de la psiquiatría, la presión de las familias de los pacientes esquizofrénicos, junto a la labor promocional de SKF, hizo que algunos años después se aprobase definitivamente de forma oficial su uso como antipsicótico. En EE.UU. existía, en la época de aparición de estos primeros agentes neurolépticos, una intensísima tradición psicoanalítica, herencia directa de la gran influencia que dejó Freud en la psiquiatría americana. Fue precisamente la fidelidad de los discípulos a las teorías del maestro lo que dificultó la utilización inicial de estos psicofármacos⁷⁵, aun-

⁷² LEHMANN y HANRAHAN (1954).

⁷³ Recuerdos de Leonard Cook: COOK (1999), p. 20. Véase también SHORTER (1997), pp. 253-254.

⁷⁴ De hecho, al igual que en Francia, la primera utilización de la clorpromazina en EE.UU. fue como agente hipotermizante en cirugía cardíaca, por parte del Dr. Ribstein, del Maimonides Hospital de Brooklyn, al que SKF facilitó el fármaco en su proceso de desarrollo clínico, antes de que se establecieran sus indicaciones psiquiátricas, según relata COOK (1999), p. 24.

⁷⁵ La victoria definitiva de los psicofármacos tuvo lugar hacia 1970, tal como describe el psiquiatra americano W. Reich, en el párrafo que recoge PICHOT, P. (1994), ¿A dónde se dirige la psicofarmacolo-

que todos eran conscientes de que el psicoanálisis, *per se*, no era capaz de curar la esquizofrenia, como ya dejó apuntado el propio Freud. Además, las exportaciones terapéuticas europeas no gozaban de mucho predicamento en América, como, por ejemplo, la cura de sueño de Kläsi, ampliamente utilizada en centroeuropa, y a la que los psiquiatras norteamericanos achacaban una elevadísima tasa de mortalidad⁷⁶. De esta forma, para favorecer la aceptación de la nueva droga en un país de clara preferencia psicoanalítica, SmithKline & French creó una «task force» de concienciación psiquiátrica y tuvo que invitar a Pierre Deniker para que les apoyara en el difícil intento de convencer a sus colegas norteamericanos de las ventajas de las nuevas herramientas farmacológicas. De hecho, el primer psiquiatra que ensayó la clorpromazina en EE.UU. fue William Long, a la sazón Director Médico de dicha firma farmacéutica. Uno de los directivos de la época en SmithKline & French (John Young) recuerda, en una entrevista a Edward Shorter, a una de las primeras pacientes tratadas por Long: se trataba de «una monja gravemente perturbada, casi violenta, que utilizaba un lenguaje sumamente grosero. Estaba —Long— muy preocupado por la paciente. Le dio un poco del producto y, ¿los resultados?, no se lo podía creer. La mujer, cuyo comportamiento era de lo más inapropiado para una monja, se calmó totalmente por la tarde»⁷⁷.

Los primeros estudios realizados en EE.UU., como los efectuados por N. William Winkelman (Sidney Hillman Medical Center, Philadelphia), publicado en 1954 en el *Journal of the American Medical Association*⁷⁸, o Willis H. Bower (McLean Hospital, Boston), publicado también en 1954, en el *New England Journal of Medicine*⁷⁹, demostraron a sus colegas norteamericanos la utilidad de la nueva droga en el manejo de distintos trastornos neuropsiquiátricos (estados de agitación y ansiedad severa, cuadros maniacos, trastornos obsesivo-compulsivos y fóbicos y procesos que cursaban con alucinaciones). En el ensayo de Winkelman, un psiquiatra de orientación psicoanalista, participaron 142 pacientes, que fueron tratados con clorpromazina, a dosis variables entre 75 y 150 mg/día, durante 2-8 meses. A pesar de la manifiesta eficacia del nuevo agente antipsicótico, Winkelman aún puntualiza que este tipo de

gía?. En GUTIÉRREZ, M., EZCURRA, J., PICHOT, P. (eds.), *Avances en Psicofarmacología*, Barcelona, J. R. Prous S.A., pp. 1-15: «el ambientalismo psicodinámico -imperante antes de la II Gran Guerra-, sustentado por un optimismo ingenuo y una esperanza sin límite, había llevado a un fracaso. Las curaciones esperadas habían quedado en agua de borrajas, y a comienzos de la década de 1970 una nueva generación de psiquiatras americanos empezó a volverse hacia la psicobiología. Era una perspectiva inédita que se convertiría en fuente de esperanza renovada y optimismo renovado».

⁷⁶ FRANKENBURG (1994), p. 535.

⁷⁷ SHORTER (1997), p. 254.

⁷⁸ WINKELMAN, N. W. (1954), Chlorpromazine in the treatment of neuropsychiatric disorders, *Journal of the American Medical Association*, 155, 18-21.

⁷⁹ BOWER, W. H. (1954), Chlorpromazine in psychiatric illness, *New England Journal of Medicine*, 251, 689-692.

abordaje nunca debía ser un sustituto en las técnicas psicoanalíticas y que no preveía que fuera una panacea para todas las enfermedades psiquiátricas. No obstante, no participaba de la opinión inicial de algunos de sus colegas, pues consideró que el fármaco no constituía una camisa de fuerza química, y que mostraba una eficacia importante en la reducción de la ansiedad severa, las fobias y obsesiones, las psicosis paranoides y las crisis maniacas, además de tornar a los pacientes hostiles y agitados en pacientes tranquilos y fácilmente manejables⁸⁰.

Desde este momento, la clorpromazina fue utilizada por un gran número de prestigiosos psiquiatras norteamericanos, como Kinross-Wright (Houston), Goldman (Cincinnati), Kline (New York), Freyhan (Delaware), Ayd (Baltimore) o Harris (Galveston). Precisamente, este último, Titus Harris, jefe del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Texas, era, según recuerda Ayd⁸¹, uno de los pioneros de la psiquiatría biológica americana, y rápidamente captó el potencial terapéutico que escondía la nueva droga venida de Francia, por lo que encargo a uno de sus adjuntos, Irving Cohen, la puesta en marcha de un estudio específico con este fármaco, algunas de cuyas conclusiones (referentes a complicaciones hepáticas de la clorpromazina) fueron publicadas⁸² poco tiempo después del ensayo de Winkelman.

Una vez que SmithKline & French consiguió la aceptación del nuevo agente farmacológico por parte de la clase médica y académica americana, el siguiente paso fue su progresiva introducción en los centros psiquiátricos estatales, utilizando, en muchas ocasiones, modernos argumentos, para aquellos momentos, de economía de la salud y de ahorro de costes. En poco tiempo, la batalla contra los conceptualistas del psicoanálisis había sido ganada. Shorter, recoge, en este sentido, los comentarios expresados en la revista *Time* del 7 de marzo de 1955: «Los críticos, desde su torre de marfil, argumentan que los pragmáticos doctores del sistema público no atacan la psicopatología subyacente del paciente y que, en consecuencia, no puede haber curación. A estos doctores les gustaría saber si el paciente se retiró del mundo a causa de un conflicto inconsciente causado por impulsos incestuosos o por haber robado dinero de la hucha de su hermano cuando tenía cinco años. En el mundo de la medicina pública esto es como discutir cuantos ángeles caben en la punta de un alfiler»⁸³.

El éxito de la introducción en el mercado americano de la psiquiatría del Thorazine[®] fue tal, que solo en 1955 SKF facturó 75 millones de dólares de la época, lo

⁸⁰ WINKELMAN (1954).

⁸¹ AYD (1991), p. 72.

⁸² COHEN, I. M., ARCHER, J. D. (1955), Liver function and hepatic complications in patients receiving chlorpromazine, *Journal of the American Medical Association*, 159, 99-101.

⁸³ SHORTER (1997), pp. 254-255.

que, evidentemente, hizo que otras compañías farmacéuticas se lanzasen abiertamente en este nuevo mercado⁸⁴.

3.3. Periodo de consolidación de la terapéutica con clorpromazina (1955-1964)

El año 1955 fue un año clave en la historia de la clorpromazina. Además de publicarse el primer ensayo clínico randomizado y controlado con este fármaco, por el matrimonio Elkes⁸⁵, tuvieron lugar una serie de actos científicos de suma importancia. Entre el 29 de marzo y el 1 de abril tuvo lugar en Barcelona la primera conferencia internacional sobre este neuroléptico (I Coloquio Internacional sobre la Terapéutica Narcobiótica), organizada por el profesor Sarró. En junio, un simposium, organizado por SmithKline & French en Philadelphia, reunió a 117 psiquiatras bajo el título *Chlorpromazine and Mental Health*. En septiembre y en octubre tuvieron lugar sendas conferencias plenarias en Italia sobre clorpromazina y reserpina (*Convegno Nazionale su Sonno prolungato, Ibernazione artificiale, Neuroplegici in Neuropsichiatria*, Vercelli, y *Symposium Nazionale sulla Reserpina e la Chlorpromazina in Neuropsichiatria*, Milán). Por último, también en octubre, Delay y su asistente Deniker, organizaron en el Hospital Sainte-Anne de París el *I Colloque International sur la Chlorpromazine et les Médicaments Neuroleptiques en Thérapeutique Psychiatrique* (20-22 de octubre de 1955), al que acudieron más de 400 psiquiatras de 22 países (Alemania, Austria, Argentina, Bélgica, Brasil, Canadá, Cuba, España, Estados Unidos, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Holanda, Italia, Luxemburgo, México, Perú, Portugal, Suecia, Suiza, Turquía y Venezuela), y en el que se abordó ampliamente, en más de 150 comunicaciones⁸⁶, la utilidad de las nuevas herramientas químicas (clorpromazina y reserpina) en el tratamiento de las psicosis. Muchos autores han considerado este acto científico como la primera reunión de una nueva era en el campo de la psiquiatría y de la psicofarmacología. En el último evento, recogidas por Delay y Deniker en 1956⁸⁷, cabe mencionar las siguientes: se confirmaba la eficacia de la clorpromazina en el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos, aunque los participantes reconocían que no había que olvidar el soporte de la psicoterapia y la importancia de la readaptación psicosocial del paciente; el tratamiento con clorpromazina no era inoquo, desde el punto de vista de la tolerancia, aunque el balance beneficio-riesgo era

⁸⁴ HEALY (1997), p. 46.

⁸⁵ ELKES y ELKES (1955).

⁸⁶ Todas las aportaciones científicas fueron publicadas en un número especial de casi mil páginas de la revista *L'Encéphale* en 1956.

⁸⁷ DELAY, J., DENIKER, P. (1956), Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry, *Journal of Clinical and Experimental Psychophatology and Quarterly Review of Psychiatry and Neurology*, 13, 19-24.

claramente positivo; la clorpromazina parecía inaugurar una nueva era en el tratamiento de los trastornos mentales, aportando sustanciosas ventajas frente a los tratamientos biológicos existentes, sobre todo frente a las terapias de choque; no se estableció un consenso sobre la pauta posológica que debía ser seguida, dependiendo la dosis de administración de la susceptibilidad individual al producto, de la naturaleza de la patología y de la técnica empleada (técnicas de hibernación, terapias de inducción en curas de sueño, o tratamiento en monoterapia de pacientes psicóticos, también denominado por algunos participantes como «curas neurolépticas»), siendo lo habitual dosis comprendidas entre 150 y 500 mg/día; la clorpromazina aportaba una serie de ventajas sobre la reserpina, como un inicio de acción más rápido y un efecto antipsicótico más potente, regular y constante.

Además, en este Coloquium se presentaron y debatieron las posibles indicaciones terapéuticas de la nueva droga. La eficacia del neuroléptico en los cuadros maniaco-depresivos era evidente, sobre todo en las fases maníacas, en las que el porcentaje de mejoría superaba el 85% de los pacientes tratados, reduciendo claramente la duración de los ataques. Por el contrario, en estados depresivos y melancólicos la eficacia de la clorpromazina era prácticamente nula, siendo necesario el recurso a las técnicas electroconvulsivas. También resultaba extremadamente útil en el tratamiento de los procesos agudos asociados a las psicosis, como «*los síndromes de excitación, agitación, ansiedad, o agresividad; los estados de confusión mental; los ataques delirantes*»⁸⁸. En relación con la esquizofrenia, las formas paranoicas parecían beneficiarse más de la terapia que las formas «hebefrénicas o hebefrenocatónicas». Por último, en el campo de las «neurosis» su posibilidad de empleo parecía más controvertida, pudiendo mostrar una cierta utilidad «*en la tensión neurótica y en los trastornos del sueño*». A pesar de esto, el único estudio randomizado, controlado con placebo, que se presentó en el Coloquium, evaluó la eficacia de la clorpromazina en 100 pacientes con trastornos de ansiedad, y aunque se demostró su eficacia ansiolítica, la naturaleza de los efectos adversos conducía a muchos abandonos terapéuticos⁸⁹.

Todos estos resultados fueron contrastados en nuestro país por el profesor Juan José López Ibor, quién, en relación con los nuevos agentes neurolépticos y los cuadros esquizofrénicos apunta que «*aunque las terapéuticas —neurolépticas— no hagan más que amortiguar el curso morboso —de la esquizofrenia—, resultan social y biológicamente de un gran valor*»⁹⁰.

⁸⁸ Ibidem.

⁸⁹ REES, W. L. (1956), A controlled trial of chlorpromazine in the management of patients suffering from asthma associated with anxiety and tension symptoms, *L'Encephale*, Número Spécial, 255-261.

⁹⁰ LÓPEZ IBOR, J. J. (1958), Estudios sobre la esquizofrenia, *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 17, 107-125.

Judith Swazey, en su obra *Chlorpromazine in Psychiatry*, recuerda el impacto que causaba entre los profesionales de la salud mental los efectos antipsicóticos del nuevo fármaco: «Es opinión prácticamente unánime que tras la administración del medicamento, los pacientes que tenían una gran actividad psicomotora, agresividad, hostilidad y negativismo muestran una disminución en su actividad motora (movimientos). Los enfermos están menos inquietos, son perfectamente capaces de estar sentados tranquilamente, son menos agresivos y destructivos, son ordenados y corteses. Subjetivamente muestran una notable disminución de la ansiedad. Tienen la mente despejada, están orientados en su ambiente y son capaces de hablar con tranquilidad y con un considerable grado de objetividad de sus alucinaciones y delirios»⁹¹. En esta misma línea, refiere Caldwell el espectacular efecto que causó la clorpromazina en el marco de los hospitales psiquiátricos en Francia: «En mayo de 1953, la perturbada atmósfera de las salas de los hospitales mentales franceses se transformó: las camisas de fuerza, los equipos psicohidráulicos y el ruido eran cosa del pasado. Una vez más, los psiquiatras de París, que ya en otro tiempo habían liberado a los encadenados, eran ahora los primeros en liberar a sus pacientes de sus tormentos interiores, y todo gracias a un fármaco, la clorpromazina. Ella realizó la revolución farmacológica de la psiquiatría»⁹².

Algunos datos dan fe del impacto de la introducción de la clorpromazina y sus derivados. Durante la primera mitad del siglo XX, el número de pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos en EE.UU. se incrementó alarmantemente desde 150.000 hasta 500.000 enfermos, estimándose que, en 1955, la mitad de las camas hospitalarias estaban ocupadas por pacientes psiquiátricos. Sin embargo, desde 1956, fecha en la que los antipsicóticos comenzaron a utilizarse masivamente, la tasa de hospitalizaciones se invirtió, y en 1975 el número de ingresados descendió hasta 200.000⁹³. Por su parte, el número de centros psiquiátricos públicos en EE.UU. se redujo un 34% entre 1954 y 1988 y el censo de pacientes ingresados disminuyó, entre 1954 y 1996, un 89%, según los estudios de Geller⁹⁴.

A pesar de todos los hechos comentados, hasta principios de la década de los 60 no se realizan los primeros ensayos, bajo un adecuado diseño metodológico y una potente muestra poblacional, para valorar la eficacia antipsicótica de la clorpromazina, como los del US Veterans Administration Collaborative Study Group⁹⁵ o el estu-

⁹¹ SWAZEY (1974), p. 209.

⁹² CALDWELL (1970), pp. 22-23.

⁹³ BERGER, P. A. (1978), Medical treatment of mental illness, *Science*, 200, 974-981. Véase también DAVIS, J. M., COLE, J. O. (1982), Fármacos antipsicóticos. En FREEDMAN, A. M., KAPLAN, H. I., SADOCK, B. J. (eds.), *Tratado de Psiquiatría*, Barcelona, Editorial Salvat.

⁹⁴ GELLER, J. L. (2000), The last half-century of psychiatric services as reflected in Psychiatric Services. *Psychiatric Services*, 51, 41-67.

⁹⁵ CASEY, J. F., BENNETT, I. F., LINDLEY, C. J., et al. (1960a), Drug therapy in schizophrenia: a controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital and placebo, *Archives of General Psychiatry*, 2, 210-220; CASEY, J. F., LASKY, J. J., KLETT, C. J., HOLLISTER, L. E.

dio diseñado por Jonathan Cole y sus colegas del Servicio de Psicofarmacología del National Institute of Mental Health (NIMH)⁹⁶ de EE.UU., puesto en marcha en abril de 1961 y publicado en 1964. Este último fue un estudio multicéntrico (nueve hospitales), randomizado, doble-ciego y controlado con placebo, en el que se valoró la eficacia de tres neurolépticos (clorpromazina, flufenazina y tioridazina) en 344 pacientes de nueva admisión hospitalaria diagnosticados de esquizofrenia, al cabo de 6 semanas de tratamiento. Los resultados del ensayo, recogidos en las Figura 1, mostraron la inequívoca eficacia de los nuevos fármacos, ya que, aproximadamente, tres cuartas partes de los pacientes había experimentado, al final de tratamiento, una mejoría, cuando mínimo moderada, mientras que dentro del grupo placebo un tercio de los pacientes tuvo que abandonar el estudio por falta de respuesta y, aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes experimentó alguna mejoría. Este último resultado hizo pensar, erróneamente, que el efecto placebo era muy elevado en pacientes esquizofrénicos o que había una remisión espontánea muy alta. Sin embargo, autores como Leonard Hollister piensan que en este estudio pudo existir un importante sesgo de diagnóstico, pues en aquel momento los criterios diagnósticos no estaban perfectamente definidos (aún no se había publicado el DSM-III) y pudieron incluirse como pacientes esquizofrénicos crónicos a pacientes maníacos que experimentarían una remisión espontánea⁹⁷. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticas en los parámetros de eficacia evaluados entre los tres neurolépticos. Los mismos resultados de este ensayo confirmaron que los síntomas que mejor respondían al tratamiento eran la desorganización y la confusión (habla incoherente, higiene personal, atención a los requerimientos, etc.), en oposición a los trastornos del razonamiento, que respondían peor. Además, se confirmó que el desarrollo de efectos extrapiramidales no tenía por que asociarse, como se venía creyendo, a una mayor eficacia clínica.

La eficacia de los nuevos agentes antipsicóticos también fue comparada con las terapias psicológicas. Phillip R.A. May, profesor de psiquiatría de la Universidad de California (Los Angeles), publicó en 1968⁹⁸ los resultados de un estudio comparativo, evaluado por terceros, en el que 228 pacientes esquizofrénicos fueron divididos, aleatoriamente, en cinco grupos de tratamiento: un grupo recibió antipsicóticos, otro psicoterapia individual, otro terapia ocupacional, otro psicoterapia y antipsicóticos y un quinto electroconvulsivoterapia. Los resultados demostraron que las técnicas psi-

(1960b), Treatment of schizophrenia reactions with phenothiazine derivatives, *American Journal of Psychiatry*, 117, 97-105.

⁹⁶ COLE, J. O., and the NIMH Psychopharmacology Service Center Collaborative Study Group (1964), Phenothiazine treatment in acute schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, 10, 246-261.

⁹⁷ HOLLISTER, L. E. (1999), From hypertension to psychopharmacology. A serendipitous career. En HEALY, D. (entrevist.), *The psychopharmacologists II*, Londres, Arnold, pp. 215-236.

⁹⁸ MAY, P. R. A. (1968), *Treatment of schizophrenia*, Nueva York, Science House.

cológicas fueron completamente ineficaces, al contrario que la medicación antipsicótica. Pero además, el propio autor, en un estudio publicado posteriormente⁹⁹, siguió a estos mismos pacientes (una vez que pasaban a un estadio ambulatorio) durante cinco años, para demostrar otra serie de ventajas adicionales de los fármacos a largo plazo. Así, pudo constatar que los pacientes que tomaban los antipsicóticos reingresaban en el hospital con menos frecuencia que los sometidos a psicoterapia y, además, la duración de su ingreso era bastante menor. De esta forma, la idea existente en los primeros años de la era de los psicofármacos, de que los agentes neurolépticos inducían pacientes de «puerta giratoria», es decir pacientes que sólo volvían a casa para regresar al hospital al poco tiempo, comenzó a ser olvidada.

A pesar del gran número de agentes antipsicóticos clásicos introducidos en clínica, la eficacia antipsicótica de la clorpromazina nunca fue superada, como recogen McKenna y Bailey¹⁰⁰. Es evidente, pues, que los antipsicóticos clásicos son eficaces frente a la sintomatología psicótica aguda, a la vez que previenen las recaídas. En este sentido, la importancia de estos agentes se pone de manifiesto en una reciente revisión de la literatura¹⁰¹, que incluye un total de 4365 pacientes, englobados en 66 estudios clínicos, donde se comprobó que la tasa media acumulativa de recaídas era del 53% entre los pacientes que abandonaban la medicación, frente a un 16% de los que continuaban con tratamiento neuroléptico durante un período de 9 meses.

4. LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA CLORPROMAZINA DESDE UNA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los primeros efectos adversos reportados en los estudios publicados con la clorpromazina fueron letargia, hipotensión ortostática, ictericia, induraciones dolorosas en los lugares de inyección, sequedad de boca y el desarrollo de un síndrome parkinsoniano¹⁰². Menos frecuentemente, se citaban, flebitis, con riesgo de infarto cardiaco o pulmonar, artritis reumatoide, dermatitis, galactorrea, visión borrosa y aparición de cuadros depresivos.

Sin embargo, desde la perspectiva de la tolerancia, la característica más importante de los denominados neurolépticos clásicos, entre los que se encuentra la clor-

⁹⁹ MAY, P. R. A., TUMA, A. H., DIXON, W. J. (1981), Schizophrenia: a follow up study of the results of 5 forms of treatment, *Archives of General Psychiatry*, 38, 776-784.

¹⁰⁰ MCKENNA, P. J., BAILEY, P. E. (1993), The strange story of clozapine, *British Journal of Psychiatry*, 162, 32-37.

¹⁰¹ GILBERT, P. L., HARRIS, M. J., MCADAMS, L. A., JESTE, D. V. (1995), Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature, *Archives of General Psychiatry*, 52, 173-188.

¹⁰² RIFKIN, A. (1987), Extrapyramidal side effects: a historical perspective, *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, Suppl. 9, 3-6.

promazina, es la inducción de efectos adversos motores de tipo extrapiramidal. Ya en 1952, Delay y Deniker describieron un síndrome de indiferencia psicomotora¹⁰³ similar al síndrome aquínético descrito por Lhermitte en pacientes con encefalitis letárgica¹⁰⁴. Dos años después, Labhardt describió un síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con clorpromazina¹⁰⁵, y Lehmann y Hanrahan, en el primer estudio norteamericano¹⁰⁶ también comunican la aparición de estos efectos, sobre todo con dosis altas. Los pacientes descritos por los autores mencionados presentaban una inhibición motora, con un caminar inestable y una ausencia de expresión facial, situación que recordaba a los enfermos de Parkinson, pero sin la rigidez muscular. Estos cuadros extrapiramidales (temblor y bradicinesia) de carácter reversible, también ocasionados por la reserpina, eran, según pudo apreciar el psiquiatra suizo Hans Steck, director del Hospital Psiquiátrico Universitario de Lausanna (Suiza), en 1954, similares a los procesos irreversibles de la encefalitis letárgica, descritos después de la Primera Guerra Mundial¹⁰⁷, y fueron achacados inicialmente a un problema circulatorio del líquido cefalorraquídeo, junto a una alteración de la barrera hematoencefálica, y posteriormente a una acción de la droga sobre el sistema extrapiramidal y diencefálico. En el Coloquio de París de 1955, Steck aportó datos de incidencia de síndrome extrapiramidal inducido por clorpromazina en sus series de pacientes del 44,5% en hombres (n=137) y del 42,4% en mujeres (n=340)¹⁰⁸.

Un gran avance en el conocimiento de las reacciones extrapiramidales tuvo lugar cuando, en 1956, se observó, por parte de dos psiquiatras de Lyon, Broussolle y Dubor¹⁰⁹, como la primera fenotiazina piperazínica, la proclorperazina, ocasionaba ataques de histeria tanto en mujeres afectas de cuadros neuróticos como en soldados cuando la empleaban como antiemético durante el periodo de entrenamiento en ejercicios de desembarco naval¹¹⁰. Estos fenómenos eran muy parecidos, según la opinión de Delay y Deniker, a los cuadros «histeriformes» descritos por Marie y Levy,

¹⁰³ DELAY y DENIKER (1952c).

¹⁰⁴ AMAT, E., CUENCA, E. (1971), Neuroleptics and monoamine oxidase inhibitors, *International Congress Series*, 319, 38-48.

¹⁰⁵ LABHARDT, F. (1954), Die Largactiltherapie bei Schizophrenien und anderen psychotischen Zuständen, *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 73, 309.

¹⁰⁶ LEHMANN y HANRAHAN (1954).

¹⁰⁷ STECK, H. (1954), Le syndrome extra-pyramidal et diencephalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil, *Annales Médico Psychologiques*, 112, 737-743.

¹⁰⁸ STECK, H. (1956), Le syndrome extrapyramidal dans les cures de chlorpromazine et Serpasil sa symptomatologie clinique et son role thérapeutique, *L'Encephale*, Numéro Spécial, 783-789.

¹⁰⁹ BROUSSOLLE, P., DUBOR, P. (1956), Premier bilan des effects cliniques d'un nouveau neuroleptique, *Comptes Rendus du 54 Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Francaise, Bordeaux*, Paris, Masson, pp. 482-490.

¹¹⁰ Estos efectos son descritos detenidamente, desde la perspectiva histórica, por DENIKER (1989) y LEMPÉRIÈRE (1999).

bajo el nombre de «síndrome excito-motor», como secuelas de las encefalitis letárgicas aparecidas entre 1920 y 1935. Estos síntomas se iniciaban con una acusada somnolencia que daba paso a distintos tipos de discinesias e hipercinesias, acabando, finalmente, en un cuadro de parkinsonismo. Sin embargo, al contrario que con las encefalitis, el síndrome descrito se observaba mientras la droga era administrada y desaparecía cuando el tratamiento era discontinuado¹¹¹. En su ponencia de la Reunión Internacional de Milán de 1957, recogida en la obra *Psychotropic Drugs*, Delay y Deniker afirman que «estamos inclinados a concluir que los neurolépticos tienen el mismo tropismo que el virus de la encefalitis de Von Economo, por lo que producen una impregnación selectiva de los centros meso-diencefálicos de la base del cerebro»¹¹².

En noviembre de 1960 tuvo lugar en Montreal una reunión científica monográfica sobre neurolépticos y sistema extrapiramidal, y en 1961, Ayd publica los primeros datos epidemiológicos sobre los efectos adversos extrapiramidales ocasionados por los neurolépticos¹¹³. Simultáneamente a estos hechos, según recoge Deniker¹¹⁴, el grupo de Sigwald, en Francia, y Uhrbrand y Faurbye, en Dinamarca, comunicaron las primeras descripciones de efectos extrapiramidales a largo plazo, incluso tras la suspensión de la terapia neuroléptica, básicamente cuadros de discinesia tardía.

Como se ha comentado, estos efectos adversos extrapiramidales de la clorpromazina y de sus derivados fenotiazínicos fueron conocidos desde el primer momento en que se utilizaron estos fármacos y fue tal su imbricación que se impuso la convicción de que el efecto terapéutico del neuroléptico dependía del efecto motor extrapiramidal¹¹⁵, llegando algunos autores, como el suizo Steck y el alemán Haase, a considerar esta «impregnación neuroléptica» como una «*conditio sine qua non*» para lograr la eficacia antipsicótica¹¹⁶. De hecho, se destacó como otras sustancias de la misma familia química de las fenotiazinas, como la prometazina, que carecía de efecto antipsicótico tampoco ocasionaba efectos adversos de carácter neurológico¹¹⁷.

En este sentido, las pruebas experimentales sobre potencia clínica de posibles agentes neurolépticos eran mensuradas en función de la dosis precisa para la induc-

¹¹¹ DENIKER (1989), p. 255.

¹¹² DELAY, J., DENIKER, P. (1957), Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroléptiques. En DELAY, J., DENIKER, P. (eds.), *Psychotropic drugs*, Amsterdam, Elsevier, pp. 485-501.

¹¹³ AYD, F. J. (1961), A survey of drug-induced extrapyramidal reactions, *Journal of the American Medical Association*, 175, 1054-1060.

¹¹⁴ DENIKER (1989), pp. 257-258.

¹¹⁵ A título de ejemplo véase: BROOKS, G. W. (1956), Experience with use of chlorpromazine and reserpine in psychiatry, *New England Journal of Medicine*, 254, 1119-1123; KRUSE, W. (1957), Parkinsonism, schizophrenia, and ataractic drugs, *Diseases of Nervous System*, 18, 474-477.

¹¹⁶ HAASE, H. J. (1961), Extrapyramidal modifications of fine movements. A «*conditio sine qua non*» of fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs, *Revue Canadienne de Biologie*, 20, 425-449.

¹¹⁷ Véase DENIKER (1989), p. 255.

ción de extrapiramidalismos. Sin embargo, desde los primeros años de la década de los 60, los ensayos controlados invalidaron estas hipótesis. En 1961, Freyham¹¹⁸ revisó las historias de 1000 pacientes institucionalizados esquizofrénicos o maníacos, tratados con los diferentes neurolépticos disponibles hasta 1960, básicamente fenotiazinas, y no encontró relación entre la aparición de extrapiramidalismos y respuesta antipsicótica positiva. Finalmente, Bishop y colaboradores, en 1965, llevaron a cabo un ensayo controlado, de diseño doble-ciego, en el que se incluyeron 223 pacientes esquizofrénicos, y concluyeron definitivamente que no existía asociación entre la mejoría clínica observada con la administración de neurolépticos y la génesis de efectos extrapiramidales¹¹⁹.

Entre los efectos adversos de los agentes neurolépticos cabe destacar un trastorno poco frecuente, aunque tremendamente grave y potencialmente mortal, que incluye, entre su denominación, el calificativo de estos fármacos. Se trata del Síndrome Neuroléptico Maligno, descrito por primera vez en la literatura científica francesa a principios de la década de los 60 por el grupo del profesor Delay¹²⁰. No obstante, a pesar de su estrecha relación con los agentes antipsicóticos clásicos y sus típicas características clínicas (aumento de la temperatura corporal, alteración vegetativa, rigidez muscular y afectación neurológica de tipo extrapiramidal), no fue definitivamente reconocido en el ámbito anglosajón hasta la publicación de la clásica revisión de Caroff, en 1980¹²¹.

5. A MODO DE CONCLUSIONES

En este año de 2002 tiene lugar un aniversario que no debería pasar desapercibido en el amplio ámbito de la Salud Mental y de las disciplinas biomédicas; 50 años de la introducción clínica de la clorpromazina. El descubrimiento de las propiedades neurolépticas de la clorpromazina, en la década de los 50 del siglo XX, fue un acontecimiento fundamental para la práctica de la psiquiatría y para el nacimiento de la denominada «revolución psicofarmacológica». Partiendo de un marco terapéuticamente desértico, la clorpromazina dejó patente el hecho de que las enfermedades mentales podían ser tratadas de forma eficaz con medios químicos. Ello dio paso al

¹¹⁸ FREYHAM, F. A. (1961), Relationship of drug-induced neurological phenomena on therapeutic outcome, *Revue Canadienne de Biologie*, 20, 579-582.

¹¹⁹ BISHOP, M. P., GALLANT, D. M., SYKES, T. F. (1965), Extrapyrimal side effects and therapeutic response, *Archives of General Psychiatry*, 13, 155-162.

¹²⁰ DELAY, J., PICHOT, P., LEMPÉRIÈRE, T., et al. (1962), L'emploi des butyrophenones en psychiatrie: étude statistique et psychométrique. *Symposium Internazionale Sull'Haloperidol e triperidol*, Milán, pp. 305-319.

¹²¹ CAROFF, S. N. (1980), The neuroleptic malignant syndrome, *Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 79-83.

empleo en clínica de nuevos psicofármacos, como las sales de litio, la imipramina o el clordiazepóxido, que aún, en los albores del siglo XXI, siguen teniendo una gran importancia terapéutica, conceptual y práctica.

Prueba evidente de la trascendencia que supuso la introducción en clínica de la clorpromazina, es la enorme cantidad de pacientes que se beneficiaron de su uso, que ascendió, solo en la década 1955-1965, a más de 50 millones. Otro dato interesante, en este sentido, son las más de 10.000 publicaciones sobre la clorpromazina aparecidas en esta misma década.

La introducción de la clorpromazina, aunque éste no es el objetivo del presente trabajo, posibilitó una serie de grandes avances clínicos, asistenciales, y científicos: permitió la «desintitucionalización» de los pacientes psiquiátricos y permitió que muchos de ellos pudieran ser atendidos en el entorno familiar y por sus médicos de Atención Primaria, integrándose en condición de iguales en el ámbito social y laboral, lo que ha contribuido, sin duda, a disminuir el estigma asociado al padecimiento de la esquizofrenia; incrementó el interés de los investigadores y de la Industria Farmacéutica por el desarrollo de nuevos psicofármacos, en general, y antipsicóticos, en particular; abrió las puertas al concepto neurobiológico de la esquizofrenia y otras psicosis y permitió mejorar la metodología de la investigación clínica en psiquiatría.

TABLA I:
PUBLICACIONES SOBRE LA CLORPROMAZINA EN 1952, AÑO DE SU
INTRODUCCIÓN CLÍNICA, SEGÚN ORDEN CRONOLÓGICO.

FECHA	AUTORES	TÍTULO	REFERENCIA
13 febrero	1 Laborit et al	Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP)	Presse Med 60: 206-8
25 febrero	2 Hamon et al	Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque	Ann Med Psychol 110: 331-5
8 marzo	2 Pocidaló et al	Action sur l'excitabilité sympathique du 4560 RP	CR Soc Biol 146: 368-70
26 mayo	2 Delay et al	Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective	Ann Med Psychol 110: 112-7
21 junio	2 Deschamps	Hibernation artificielle en psychiatrie	Presse Med 60: 944-5
23 junio	2 Abely et al	Suite aux essais de rééquilibration instinctivo-affective: essai de traitement par le B.T.E.A. en comparaison avec le 4560 RP et C 9295	Ann Med Psychol 110: 262-7
23 junio	2 Delay et al	Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie	Ann Med Psychol 110: 267-73
7 julio	2 Delay et al	Traitements des états confusionnels par le chlor ^{ac} de deméthylaminoprppyl-N-chloro-phénothiazine (4560 RP)	Ann Med Psychol 110: 398-03
7 julio	2 Hamon et al	Etats anxieux et barbituriques potentialisés	Ann Med Psychol 110: 403-7
27 julio	2 Delay y Deniker	Le traitements des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue)	CR 50° Congrès Aliénist Neurol Langue Fse 495-502
27 julio	2 Delay y Deniker	38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP	CR 50° Congrès Aliénist Neurol Langue Fse 503-13
27 julio	2 Delay y Deniker	Réactions biologiques observées au cours du traitement par le chlor ^{ac} de deméthylaminoprppyl-N-chlorophénothiazine	CR 50° Congrès Aliénist Neurol Langue Fse 514-8
27 julio	2 Gachkel y Brisset	La cure de sommeil en psychiatrie	CR 50° Congrès Aliénist Neurol Langue Fse 491-6
18 octubre	1 Deschamps	Les ganglioplégiques en thérapeutique psychiatrique	Sem Med 650-3
Diciembre	1 Arnold et al	Ueber die Anwendung eines zentral vegetativen Hemmungsstoffes in der psychiatrischen Therapie	Wiener Med Wochenschr 102: 965-9

1 (fecha de la publicación de la revista); 2 (fecha de la comunicación).
 Modificada de Deniker (1989).

TABLA II:
EFICACIA DE LA CLORPROMAZINA EN PACIENTES
PSIQUIÁTRICOS HIPERACTIVOS Y AGITADOS.

	TRASTORNOS AFECTIVOS		TRASTORNOS ESQUIZOFRÉNICOS		DEMENCIAS SENILES		TOTAL
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Mejoría completa	1	3	2	1	0	0	7
Mejoría parcial	2	4	4	1	0	0	11
Ausencia mejoría	0	1	3	2	0	3	9

Modificada de Elkes y Elkes (1954).

FIGURA 1:
RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL NIMH (1964): EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE NEUROLÉPTICOS EN PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS, VALORADO POR EL INVESTIGADOR MEDIANTE EL *GLOBAL RATING OF IMPROVEMENT*.

