

Las bodas de diamante de la clorpromazina.

Juan Medrano.

Médico psiquiatra.

oban@telefonica.net

En este año 2012 que toca a su fin se ha cumplido el 60 aniversario de la introducción de la clorpromazina, dando el pistoletazo de salida a la farmacoterapia psiquiátrica moderna. A uno, realmente, le sorprende el escasísimo eco que ha tenido la efeméride -que en términos de estricta etiqueta social corresponde a unas Bodas de Diamante- en especial porque hubo algún que otro comentario con motivo del 50 aniversario (1,2) (Bodas de Oro, como todo el mundo sabe) e incluso del 40 aniversario (Bodas de Rubí, para quien no esté al corriente). Ya que seis décadas son muchas décadas, habría que preguntarse por las razones de esa omisión, más que nada para salir de la duda de si esta especie de olvido colectivo no revelará que en realidad no hay tanto que celebrar.

La historia de la clorpromazina

La pequeña o gran historia puramente farmacológica de la clorpromazina y, colateralmente, de sus derivados y sucesores, es sumamente interesante y refleja los vaivenes de las teorías científicas y de los intereses terapéuticos y comerciales de cada momento. Pero también ilustra el porvenir (de escaso recorrido) de una de las ilusiones colectivas más asentadas en el discurso psicofarmacológico: la de que existen fármacos o grupos de fármacos con indicaciones y perfiles

muy precisos. Ese sueño de especificidad de las terapias (en este caso, farmacológicas), que según algunos puede rastrearse en trabajos de hace muchos siglos (4), tiene un indudable punto de arranque en la idea de Ehrlich de las balas mágicas: remedios que buscan y golpean al agente patógeno consiguiendo la curación. La propuesta de quien fuera galardonado con el Nobel de Medicina en 1908 tenía mucho que ver con la idea, en plena vigencia tras los hallazgos de figuras como Koch y Pasteur, de que las enfermedades estaban causadas por gérmenes, pero también con la constatación de que existían tintes específicos para colorear e identificar a los potenciales microbios implicados. Se trataba, por lo tanto, de diseñar remedios que fueran tan específicos para los patógenos como los tintes que los coloreaban.

Los colorantes, además, han sido históricamente moléculas muy trasteables, a las que los químicos, ya hace décadas, quitaban unos átomos o cadenas de aquí y ponían otros allá para conseguir nuevos productos con virtudes y características novedosas, y con usos terapéuticos que sostenían la idea de Ehrlich. Alguno tan prodigioso como el azul de metileno, un colorante de toda la vida, con aplicaciones un tanto rebuscadas en la terapéutica (por ejemplo, la metahemoglobinemia), que ha resultado recientemente ser al mismo tiempo una variante de IMAO -motivo por el cual no debe usarse en pacientes que tomen antidepresivos serotoninérgicos, y

viceversa (5)- y un posible tratamiento para rematar la cura en el trastorno bipolar (6).

También la clorpromazina es resultado del trasteo de moléculas previas de colorantes, a su vez afortunado hallazgo de un químico -WH Perkin- que deseaba sintetizar quinina. Al modificar, cortar y pegar sobre la estructura básica de algunos colorantes, se obtuvieron los primeros antihistamínicos, y a lomos de las teorías sobre el papel de la histamina en el shock quirúrgico, un cirujano naval francés -Henri Laborit- intentó utilizar un nuevo antihistamínico de Rhône Poulenc como gangliopléjico. La molécula en cuestión era lo que en términos de nomenclatura química actual habría que denominar 3-(2-cloro-10*H*-fenotiazin-10-il)-*N*, *N*-dimetil-propan-1-amina, pero el laboratorio tuvo el detalle de darle para uso interno el pegadizo nombre de 4560RP, que siempre es más fácil de recordar. También lo es su denominación oficial: clorpromazina.

Cuando hizo sus primeros ensayos (por supuesto, sin comparador, ni nada por el estilo) Laborit apreció que el fármaco producía una tranquilización y convenció a algunos psiquiatras para que la probasen. El debut de la todavía denominada 4560RP tuvo lugar en el servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Militar Val de Grâce de París, el 19 de enero de 1952, sábado, a la sazón. El paciente que lo recibió era un hombre de 24 años, con un episodio maniaco con síntomas psicóticos en el que el nuevo producto demostró una eficacia impresionante, como darían a conocer un par de meses después los psiquiatras militares Hamon, Paraire y Velluz, responsables del bautizo de fuego de la molécula (7). Más adelante el prestigioso psiquiatra Jean Delay, catedrático y jefe de Saint Anne, y su subordinado Pierre Deniker se interesaron por el producto tras escuchar los comentarios de un cirujano, cuñado a la sazón de Deniker (así se hace la historia).

Los esfuerzos por poner nombre a un grupo de fármacos

Una curiosa consecuencia del éxito de la clorpromazina y de sus seguidores fue que de la noche a la mañana se configuró un grupo de fármacos con acción terapéutica al que convenía poner nombre para saber de qué se estaba hablando. Para ello, a lo largo del tiempo, los científicos y los fabricantes fueron poniendo el acento en diferentes rasgos (clínicos, bioquímicos) de estos productos (8-10).

Si algo sorprendió del RP4560 -clorpromazina, para los amigos y 3-(2-cloro-10*H*-fenotiazin-10-il)-*N*, *N*-dimetil-propan-1-amina, para los puntillosos- a las primeras personas que la utilizaron fue su curiosa propiedad de tranquilizar sin sedar o, lo que es lo mismo, sin alterar el nivel de conciencia del individuo. Laborit, agudamente, se percató de que inducía también una cierta indiferencia en el paciente, una “quietud eufórica”, que definió como *ataraxia*, término que deriva del griego “*ataraktos*” (imperturbable, sin excitación, sin confusión, calmado, sereno) y “*ataraktein*” (estar calmado). Esta observación, de la que arranca su propuesta de utilizarla en el tratamiento de la agitación de pacientes psiquiátricos, está detrás de uno de los primeros términos utilizados para referirse al grupo terapéutico de la clorpromazina, el de “*atarácticos*”. En su momento la *ataraxia* fue definida también como “*lobotomía química*”, una idea que en los años 50 podía constituir una adecuada tarjeta de visita, dada la amplia difusión de la que gozaba la Psicocirugía, cuyo creador, Egas Moniz, había recibido además el Premio Nobel en 1949, sólo tres años antes de la introducción de la clorpromazina. No muchos años después, en el auge de la Antipsiquiatría y con los universitarios de mayo del 68 ocupando el despacho de Delay, establecer una relación

BOTICARIUM

entre la Psicocirugía y la clorpromazina sería probablemente lo peor que se podía decir del fármaco y en general de la Psicofarmacología. Todo fluye, que decían los clásicos y parafraseaban los testigos de la barbarie. Y a veces, fluye muy de prisa.

Esa capacidad de tranquilizar sin sedar dio lugar a que se concibiese a la clorpromazina como un fármaco “*tranquilizante*”, término paraguas para englobar a sus sucesores. Más adelante, la irrupción del meprobamato y las benzodiazepinas hizo necesario distinguir entre unos “*tranquilizantes mayores*” (clorpromazina y similares) y otros “*menores*” (lo que hoy llamaríamos *ansiolíticos*).

Otra característica importante de la clorpromazina era la acción parkinsonizante y otros efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, que animaron a Delay y Deniker a introducir en 1955 el término “*neuroléptico*”, que alude a las variadas acciones (tanto terapéuticas como desfavorables) de estos medicamentos sobre el sistema nervioso. La palabra (y el concepto) de neuroléptico se impuso, al menos en primera instancia, a otro término, “*antipsicótico*”, propuesto por Lehmann también a mediados de los años 50. Al margen de su ecuánime intención de englobar aspectos beneficiosos y contraproducentes, es chocante el éxito de “neuroléptico”, a pesar de lo mal que fue mal recibido por muchos autores, horrorizados por una palabra que en su opinión se refería más a las complicaciones del fármaco que a su efecto beneficioso. Se han propuesto varias explicaciones para tan sorprendente triunfo. La primera y más inocente es que tenía a favor el prestigio de sus creadores, e incluso los méritos literarios y lingüísticos de Delay, autor también de una tesis sobre Filosofía, que a finales de los 50 se convertiría en miembro de la Academia de la Lengua Francesa y que tras el desencanto que le supuso la revuelta estudiantil del 68 optó por dedicarse en cuerpo y alma a la literatura, disciplina en la que su

hija Florence brilló hasta llegar, como el propio Delay, a la Academia (11). Una segunda explicación, clínica, sugiere que a pesar de que la Historia de la Psiquiatría nos habla sin cansarse de la revolución y de la mejora en las condiciones de los enfermos que supusieron la clorpromazina y sus sucesores, los psiquiatras de la época tal vez no tenían tan claras esas ventajas y esas virtudes, por lo que se decantaron por una palabra que encerraba una idea ambivalente de los fármacos en cuestión. Hay que recordar que por aquella época Szasz llegaría a plantear que estos productos tratan la conducta de los pacientes, y no la enfermedad, por lo que los asimiló a “*camisas de fuerza químicas*”. La tercera y última de las explicaciones tiene que ver con la idea, predominante hasta hace algunos años en los ámbitos científicos, de que la capacidad terapéutica de estos productos era proporcional a su efecto parkinsonizante. Esta teoría, se dice, retrasó la introducción de la clozapina, ya que aunque el fármaco parecía prometedor, no inducía los *necesarios* síntomas extrapiramidales. Por cierto, que en los años 70 se apreció que los neurolépticos eran fármacos que ejercían una acción antagonista sobre receptores dopaminérgicos (12), proporcional a su potencia en clínica psiquiátrica y que explicaba sus efectos secundarios extrapiramidales (13-14). Por eso, desde un estricto punto de vista bioquímico y farmacodinámico, se pudo entonces llamar a estos productos **antagonistas de los receptores dopaminérgicos**.

Si retrocedemos una década, a mediados de los años 60, cuando el grupo de la clorpromazina estaba ya integrado por buen número de moléculas, se propuso el término “*antiesquizofrénico*” para referirse a todas ellas. La propuesta surgió a propósito de un amplio estudio realizado en EEUU, cuyos resultados sugerían que la clorpromazina, la flufenazina y la tioridazina actuaban sobre múltiples síntomas de la esquizofrenia, pero

no cuajó, y de hecho *neuroléptico* mantuvo su primacía hasta la aparición de los productos más recientes. Productos que llegaron al mercado precedidos de toda una campaña de marketing que destacaba no solo su supuesta acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (que recibieron, como concepto, todo un espaldarazo al convertirse en un argumento promocional), sino también su menor tendencia a inducir efectos extrapiramidales, muy en particular, disquinesias tardías. Todo ello hizo que los compartimentos académico, clínico y, especialmente, comercial, se retrajeran de usar un término –neuroléptico– que aludía a ambivalentes acciones neuropsiquiátricas y favoreciesen el nombre, más terapéutico, de *antipsicótico*, resucitando casi 40 años después la propuesta de Lehman. Al mismo tiempo, para denominar a esos nuevos fármacos, se introdujo el concepto de “*antipsicótico atípico*”, que se refería a una serie de requisitos clínicos y bioquímicos que no cumplían los “*antipsicóticos típicos*”, que eran los existentes hasta entonces. Solo la clozapina era atípica dentro de la generación de los típicos, lo que la convertía en el supuesto modelo para todos los nuevos productos. Entre esos rasgos novedosos, su acción, supuestamente terapéutica, sobre receptores serotoninérgicos, que se relacionó con una mejor tolerancia o con una acción sobre los síntomas negativos. No es extraño, por lo tanto, que durante un tiempo algunos textos se refirieran a los llamados *atípicos* como **antagonistas de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos**, un término engorroso y nada *sport* que afortunadamente no se impuso.

Con el paso del tiempo se ha comprobado que algunos de esos nuevos fármacos no cumplen los requisitos inicialmente propuestos; al mismo tiempo, su arrollador éxito comercial, que no se corresponde a las expectativas generadas sobre el radical cambio en el curso de la esquizofrenia que acarrearía

su empleo, los ha convertido en *típicos* en el sentido estadístico, hasta el punto de que en los últimos años se han hecho con el grueso del mercado. Han quedado así arrinconados los productos previamente existentes, de los que incluso han dejado de comercializarse en España la loxapina, la trifluoroperazina, la tioproperazina o la la tioridazina (esta última, por secundarismos cardíacos), y en el momento de redactar este comentario hay problemas de suministro de la solución de levomepromazina que hace temer por la continuidad en nuestro mercado de este medicamento. La loxapina, por cierto, se está desarrollando en otros lugares como un posible tratamiento de la agitación en pacientes esquizofrénicos, y lo chocantes es que se administra por inhalación (15)...

El éxito de la noción de *atípico* tiene otra interesante derivada. Los antipsicóticos antiguos, los llamados neurolépticos, sin pudor y sin que prescriptores ni fabricantes se pusieran rojos, se clasificaban clínicamente en *incisivos* y *sedantes*, y se les distinguían diversas acciones, tanto terapéuticas como colaterales y no deseadas, como corresponde a la noción ambivalente y ecuaníme de *neuroléptico*. El esquema de la estrella de Lieja, de Bobon y colaboradores (16), recogía cuatro efectos terapéuticos (antimaniaco, ataráctico, antidelirante y antiautístico) y dos no deseados (extrapiramidales y efecto adrenolítico) que se distribuían en una estrella de seis brazos cada uno de los cuales tenía una longitud proporcional a la intensidad del efecto, terapéutico o colateral, inducido por cada fármaco, con lo que se obtenía una imagen visual del perfil de cada molécula.

Otra forma de clasificar a los *neurolépticos*, habitual en todos los textos, era según sus diferentes familias químicas. Por un lado estaban las fenotiazinas, subdivididas en alifáticas (con la primigenia clorpromazina o la levomepromazina), piperazínicas (flufenazina, perfenazina) y piperidínicas (tioridazina).

BOTICARIUM

Otros grupos eran los de los tioxantenos (con el tiotixeno o el zuclopentixol), los derivados de las dibenzodiazepinas (clozapina, que todavía no sabía que era “atípica”, clotiapina y loxapina), las butirofenonas (haloperidol), los derivados de la difenil-butil-piperidina (pimozida) y las benzamidas sustituidas (sulpirida). Grupos y familias complejas, que reflejaban una heterogeneidad química que, desde luego, no se ocultaba.

En los llamados *atípicos* encontramos una heterogeneidad aun más marcada. Por orden de aparición en el mercado español, la risperidona es un derivado del benzisoxazol; la olanzapina, una tienobenzodiazepina; el sertindol, una imidazolidina; la quetiapina, una dibenzotiazepina, la ziprasidona, nada menos que una benzotiazolilpiperazina, la amisulprida una benzamida (como la sulpirida, que se considera *típica*); el aripiprazol, una quinolona y la paliperidona, de nuevo, un derivado del benzisoxazol. Es decir, que si bien existen *típicos* que pueden en algunos casos agruparse en una misma familia desde el punto de vista estructural, los *atípicos* son cada uno hijo de su padre y de su madre químicos, a excepción de la risperidona y la paliperidona, algo, por otra parte, lógico al ser esta última un metabolito de la anterior. Tal heterogeneidad revela, por una parte, la avidez con la que los nuevos productos se han subido al carro del exitoso concepto de *antipsicótico atípico* y, por otra, lo laxo del concepto.

Y es que lo de *atípico* tiene su truco y su cartón. Siendo, como es, un concepto mixto, entre clínico y bioquímico, puede estirarse todo lo que uno quiera, hasta acoger productos sin acción sobre sistemas serotoninérgicos, aun contradiciendo la supuesta esencia farmacodinámica del grupo de los *atípicos*. Es el caso de la amisulprida, que se ha propugnado como atípico con el simpático y paradójico razonamiento de que el hecho de que el producto sea clínicamente

atípico sin serlo farmacodinámicamente, ya que no enreda en circuitos serotoninérgicos, implica que la *atipicidad* antipsicótica poco o nada tiene que ver con la serotonina (17).

Por si fuera poco, además, resulta que algunos productos añejos cumplen los criterios de atipicidad; es el caso de la tioridazina o de la loxapina (18). Y no solo eso: otros fármacos, relacionados estructural o clínicamente con algunos antipsicóticos *típicos* o *neurolépticos*, han demostrado cumplir con nota criterios de *atipicidad* antipsicótica. Sucede así con la amoxapina (19), que se comercializó como antidepresivo y que está relacionada estructuralmente con la loxapina, pero lo mismo pasa con dos moléculas emparentadas con las fenotiazinas: la cinarizina (20) (utilizada en nuestro entorno como vasodilatador cerebral, antivertiginoso y profiláctico de los mareos cinéticos) y la flunarizina (21, 22) (que en estos pagos se emplea en la prevención de la migraña). Para rizar el rizo, la amoxapina, la flunarizina y la cinarizina, tienen el inconveniente de que sin ser supuestamente *neurolépticos* ni antipsicóticos producen síntomas extrapiramidales lo que, por otra parte, contradice la noción clínica de *atipicidad*. En definitiva, que como al igual que el Burgués Gentilhombre de Molière llavaba toda la vida hablando en prosa sin saberlo, los clínicos que han tratado mareos con cinarizina, migrañas con flunarizina o depresiones con amoxapina estaban empleando antipsicóticos *atípicos* sin ser conscientes de ello.

No es extraño, pues, que se haya reclamado algo así como un mayor fundamento en la conceptualización y categorización de los antipsicóticos (23) o que en estos momentos, se prefieran los términos “**antipsicóticos de segunda generación**” o “**nuevos antipsicóticos**” para designar a la última hornada de sucesores de la clorpromazina. Eso, sin contar con propuestas más creativas, como la de Balon (24), que partiendo de que en su mo-

mento otro elemento *atípico* de los nuevos medicamentos fue su coste, muy superior al de los productos antiguos, sugiere, siguiendo al mismísimo Janssen, llamarlos simplemente “**antipsicóticos caros**”, una iniciativa que no por cínica deja de ser realista.

Las divagaciones sobre el nombre que habría que dar a la clorpromazina y sus seguidores pueden parecer fuera de lugar, pero tienen su sentido. Es más: siempre lo han tenido, como lo refleja el hecho de que ya en 1957 se celebrase en un congreso un simposio sobre la nomenclatura a utilizar con estos fármacos (8). Detrás de cada uno de los términos empleados en este poco más de medio siglo se oculta una idea, un concepto, sobre lo que es el fármaco y sobre cuál es su acción terapéutica. No es lo mismo, desde luego, hablar de atarácnicos (y de lobotomía química), que de neurolépticos (o camisa de fuerza química) o que de antipsicóticos o antiesquizofrénicos. Igualmente, tampoco es lo mismo considerar o no necesaria la presencia de un efecto secundario (parkinsonismo) para que un medicamento sea efectivo. Y ciertamente no debe perderse de vista que en la práctica en estos años ha variado el concepto de psicosis y se han delimitado en la esquizofrenia diferentes síndromes sobre los cuales los nuevos medicamentos, hemos querido todos suponer, tienen un efecto más beneficioso que los precedentes.

Si comparamos la nomenclatura de los descendientes de la clorpromazina con la de otros grupos terapéuticos nos encontramos con hallazgos curiosos. La clasificación interna de los antidepresivos, como veremos, pone el acento esencialmente en sus supuestos mecanismos de acción. Clásicamente se distinguía entre los antidepresivos tricíclicos (concepto estructural, químico) y los IMAO (concepto farmacodinámico). Tardíamente se colaron los llamados tetracíclicos (concepto de nuevo estructural), de los que el exponen-

te fundamental era la mianserina (la maprotilina venía a ser un tricíclico camuflado). En cambio, la clasificación de los antidepresivos más recientes se centra esencialmente por su farmacodinamia, su supuesto mecanismo de acción terapéutica. Tras la introducción del concepto de **RIMA** (*Inhibidores Reversibles de la Monoaminoxidasa A*, de la que es único exponente en nuestro mercado la moclobemida), apareció la idea de **ISRS** o *Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina*, introducida por Beecham para su paroxetina (25), que cronológicamente era en realidad el cuarto producto comercializado con ese supuesto mecanismo de acción tras la zimelidina (retirada por su relación con el síndrome de Guillain – Barré, la fluvoxamina y la fluoxetina). Sin embargo, el éxito del concepto hizo que incluso las moléculas preexistentes se subieran al carro del grupo y del concepto. También forzó a que con la aparición de la venlafaxina se hablase de *Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Serotonina* (**IRSN**), concepto que se depuró con la promoción de la duloxetina para hablar de antidepresivos “*duales*”. La reboxetina también se planteó en términos científico – farmacodinámicos como *Inhibidor de la Recaptación de Noradrenalina* (**IRN**) y la introducción tardía en nuestro mercado del bupropion como antidepresivo obligó a crear para alojarlo el grupo de *Inhibidor de la Recaptación de Noradrenalina y Dopamina* (**IRND**), concepto que no era necesario ni pensable cuando el fármaco se comercializó por vez primera al otro lado del Atlántico. Más complejo es el grupo de los llamados (o en realidad, ya que solo engloba a la mirtazapina, la llamada **NaSSa**, que viene de *Antagonistas Selectivos de la Serotonina y Noradrenalina*. La agomelatina es un “*Agonista Melatoninérgico*” (además de antagonista de Receptores 5-HT₂, pero por lo que se ve nadie ha dado con un acrónimo

BOTICARIUM

adecuado para resumir esa dualidad). Y tiene su gracia que la trazodona, un medicamento relativamente antiguo, sea ahora un *Antagonista de Serotonina e Inhibidor de la Recaptación de Serotonina*, que se transcribe como **ASIR**. O que la quetiapina, fármaco versátil donde los haya, resulte ser un antidepresivo “*trial*” (26) porque incide en los sistemas noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico... como los clásicos tricíclicos, dicho sea de paso, a los que seguramente deberíamos considerar *triales*, término de indudables resonancias a motos y a barro. Toda esta variedad de grupos y este amplio abanico de supuestos mecanismos de acción se corresponden perfectamente, por cierto, con el hecho de que después de muchos años estirando el concepto de depresión es imposible definirlo como un trastorno con una patogenia y fisiopatología unitarias. Y, para complicar más la cuestión, los antidepresivos, si uno se atiene a sus indicaciones autorizadas, son esencialmente ansiolíticos, en la medida en que sus fichas técnicas señalan su utilidad en el TAG, el TOC, el Trastorno por Angustia, el TEPT, o la Fobia Social...

Antipsicóticos insospechados

Volviendo a los antipsicóticos, la situación se hace más compleja todavía si reparamos en que las teorías inflamatorias, las ideas sobre neuroprotección en el tratamiento de enfermedades mentales o los modelos glutamatérgicos abren la posibilidad de que existan moléculas con una potencial naturaleza de psicofármaco que resulta a priori insospechada. Mencionábamos anteriormente la condición de IMAO del azul de metileno (para ser más precisos, a esta hora de la película diremos que se trata de un RIMA), pero hay otros casos que llaman la atención poderosamente. El reconocimiento de la partici-

pación de procesos inflamatorios en la esquizofrenia ha dado lugar a ensayos en las que se ha añadido sustancias como aspirina (27) o celecoxib (28) a pautas con “*atípicos*” en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos. Los resultados han sido favorables, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. La posible implicación de esteroides neuroactivos en la psicosis ha animado a probar en modelos animales, con resultados prometedores (29), un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, la finasterida (que comercializada, entre otras marcas, como *Propecia* está indicada en el tratamiento de las primeras fases de la alopecia androgenética en varones).

No menos sorprendente es la posible utilidad como antipsicótico del alopurinol, medicamento eje de la terapéutica antigotosa, que parece ser de utilidad en pacientes psicóticos refractarios a la terapéutica convencional, ya que añadido a dosis de 600 mg en dos tomas a la pauta habitual obtiene una mejoría en los síntomas positivos resistentes al tratamiento. El fundamento de su uso es que inhibe la transmisión adenosinérgica, que a su vez potencia la afinidad de los agonistas dopaminérgicos por los receptores de dopamina (30).

Otro “antipsicótico” insospechado es la minociclina, un antibiótico tetraciclínico pluriempleado que no solo tiene una acción bacteriostática y un efecto terapéutico sobre el acné y la rosácea, sino que además resulta ser neuroprotector, al actuar sobre el sistema glutamatérgico y bloquear la neurotoxicidad mediada por ácido nítrico, entre otras acciones que se van identificando, como la inhibición de la activación de la microglía (31). Por si fuera poco, es capaz de fomentar una toma de decisiones más racional al incrementar la regulación emocional (32). A los iniciales éxitos del producto en enfermedades tan variadas como los ictus, la esclerosis múltiple y el Parkinson, hay que añadir un estudio en el que mejoró los síntomas negativos y cogniti-

vos de pacientes ya tratados con antipsicóticos propiamente dichos (33). Ya que mencionamos a un antibiótico, dedicaremos nuestra atención a una molécula químicamente perteneciente al grupo de los macrólidos, pero que tiene unas propiedades peculiares. Se trata de la rapamicina, cuyo nombre se debe a que procede de una bacteria obtenida en el suelo de la isla de Pascua (Rapa Nui). Más conocida como Sirolimus, tiene como indicación autorizada la prevención del rechazo tras trasplante de riñón, pero hay quien propugna que se emplee como regulador del humor, apoyándose en sus acciones sobre ciertas proteínas y enzimas mitocondriales (34).

La memantina es otro medicamento al que se le ven maneras de pluriempleado. A su indicación autorizada en la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave se van añadiendo propuestas a partir de sus acciones farmacodinámicas identificadas sobre sistemas como el glutamatérgico, el serotoninérgico o el colinérgico. Así, se sugiere su empleo en el trastorno bipolar (35), la esquizofrenia (36) o el alcoholismo con clínica depresiva (37) y se comunican éxitos ocasionales en pacientes con TOC (38) o catatonía (39).

Pero para versátil, la N-acetilcisteína, un medicamento cuya indicación clásica es la de mucolítico y antídoto de la intoxicación por paracetamol. Para fundamentar su empleo en Psiquiatría se asegura que este fármaco, precursor del glutatión, podría modular las vías glutamatérgicas, neurotrópicas e inflamatorias (40). Pasando por tantos caminos y encrucijadas neuroquímicas, no tiene nada de extraño que se haya propuesto su uso en situaciones tan surtidas y variadas como los trastornos adictivos –alcohol (41), cannabis (42), cocaína (43), heroína (44), tabaco (45), juego patológico (46), onicofagia (47), tricotilomanía (48), dermatilomanía (49) o reventarse granos y en general hacerse destrozos cutáneos...-, así como en el TOC

(50), la esquizofrenia (51, 52) o el trastorno bipolar (53). Es una pena que recientísimamente haya quedado excluida de la prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud (54), porque si se utilizase, además de no generar un gran coste por ser un fármaco barato, no solo es posible que los pacientes mejorasen en todas las indicaciones enumeradas, sino que además y con seguridad tendrían menos mocos y flemas.

Psicofármacos con virtudes insospechadas

Demos ahora la vuelta al razonamiento para buscar usos peculiares de los antipsicóticos. Nada más sencillo. Los productos de primera generación se han empleado para tratar el vómito (clorpromazina, haloperidol), los vértigos (sulpirida), los trastornos motores de la corea (haloperidol) o para inducir la lactancia (sulpirida). La indicación del tricíclico imipramina en la enuresis es también clásica. Pero hay otros usos agazapados que llaman la atención. Por ejemplo, un neuroléptico fenotiazínico (flufenazina: el *Modecate*) y un antidepresivo tricíclico (trimipramina: el *Surmontil*) han demostrado en modelos animales ser capaces de detener la progresión de enfermedades priónicas (55). También es capaz de hacerlo la clorpromazina, que tiene además propiedades antivíricas (56), una prodigiosa capacidad que queda un tanto difuminada por las prometedoras experiencias que sugieren el empleo de la retirada tioridazina en la tuberculosis multirresistente (57), ya que potencia la eliminación de los *M. Tuberculosis* intracelulares e inhibe las bombas que la micobacteria emplea para expulsar al exterior los tuberculostáticos antes de que alcancen sus dianas celulares (58). ¿Querrá esto decir que la tuberculosis desapareció de los manicomios, clásicos reservorios de la

enfermedad, más por el empleo de los neurolepticos que por la mera administración de isoniazida, estreptomycin y demás tuberculostáticos? Más sorprendente es todavía que la misma tioridazina sea capaz de discriminar entre las células madres pluripotentes y cancerígenas, y elimine a estas últimas, con lo que vendría a ser una especie de quimioterápico inteligente y selectivo que preservaría a las células sanas, algo que por no estar al alcance de los antineoplásicos habituales está en la raíz de muchos de los secundarismos de estos (59).

No esperaba casi nadie que el antidepressivo sertralina resultase tener potentes propiedades antifúngicas, siendo letal para el *Criptococo*, con la peculiaridad de que su acción sinérgica con el fluoconazol (uno de los pocos antimicóticos que pasa la barrera hematoencefálica) hace que pueda ser de gran ayuda para tratar las meningitis producidas por este perverso hongo (60). También es de destacar que otro antidepressivo, la venlafaxina, previene y alivia la neurotoxicidad aguda derivada del uso de ciertos quimioterápicos antineoplásicos (61). Y uno siente una especial debilidad por el hallazgo de que otro antidepressivo, la mianserina (*Lantanon*) prolonga la vida del simpático nematodo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans* en su versión corta) (62), ese gusano de apenas un milímetro de longitud, tan estudiado por la Biología y del que se sabe que tiene exactamente 383 neuronas (en su versión macho) y 302 (en la hermafrodita). Todo un hallazgo, que se supuso relacionado con la acción de la mianserina sobre la serotonina y la octopamina, aunque hay que decir que fue desmentido por un trabajo posterior, que encontró que los gusanos expuestos a la mianserina acumulaban grasa y morían antes (63).

Balas mágicas o perdigones

¿A qué nos conducen todas estas adquisiciones sobre nombres de fármacos, utilidades supuestas o reales y usos insospechados? ¿Y qué tienen que ver con el 60 aniversario de la introducción de la clorpromazina? Al margen de los beneficios que producen los psicofármacos a las personas que padecen enfermedades mentales, una de sus aportaciones fue la constatación de sus efectos clínicos y la identificación de algunas de sus acciones farmacodinámicas, que han permitido proponer teorías bioquímicas y generar los cimientos de la llamada Psiquiatría Biológica. Las explicaciones que esta viene dando desde hace casi 60 años han sido probablemente simplistas y un tanto de neurociencia ficción, y además, hay que revisarlas cada cierto tiempo. Si en los 70 era necesaria una acción antidopaminérgica para ser un *neuroleptico*, la loxapina cumplía el requisito. En los 90, en que la acción antiserotoninérgica era un plus, la loxapina tenía el mérito de ser un antipsicótico *atípico*. La esquizofrenia en los 70 tenía que ver con la dopamina; en nuestros tiempos, con el glutamato, la serotonina, la dopamina, los mecanismos inflamatorios o en cierto modo el fracaso de la neuroprotección, que uno lleve la cuenta. Pero, flexibles, dúctiles y maleables, los descendientes de la clorpromazina se adecúan a estas hipótesis según convenga para seguir siendo prescritos, y con tan noble fin cambian como grupo de nombre para incorporar la idea del mecanismo de acción o la esencia clínica que se lleve a cada momento.

Y descubrimos también que hay fármacos antigotosos, antibióticos o mucolíticos con acción antipsicótica, de la misma manera que existen psicofármacos con acción anti-priónica, tuberculostática o antifúngica. La ilusión de Ehrlich de encontrar balas mágicas específicas para las enfermedades está

muy lejos de la realidad. Los fármacos son más bien perdigones, que golpean en muchas dianas, dando lugar a efectos terapéuticos, en ocasiones insospechados, y provocando en otros casos daños por “fuego amigo” en forma de sus abundantes efectos secundarios y colaterales.

Hay algo que agradecer especialmente a la clorpromazina, y es que por ser el primer fármaco de su categoría su introducción no se vio precedida de la diseminación de ideas clínicas o bioquímicas como argumento promocional. Los psiquiatras y la industria de aquellos tiempos eran lo suficientemente *naïfs* como para poder reconocer que el fármaco era versátil; servía para muchas cosas y es muy complicado esgrimir un solo mecanismo de acción para tanta potencialidad o sugerir la pertenencia a un solo grupo terapéutico. Además de en las psicosis la clorpromazina se usó como ansiolítico, en los trastornos de conducta de la demencia, en el alcoholismo, como analgésico, como antiemético, y en un sinnúmero de indicaciones más o menos sustentadas por sus resultados. Y haciendo gala de ello, la clorpromazina tiene desde hace 60 años un nombre comercial que hace alusión en su original francés a la amplia variedad de sus acciones y efectos (*large action*), más explícita todavía para un hispanohablante con el nombre comercial del producto en el mercado latinoamericano: *Ampliactil*. A partir de ahí tal vez podamos dar, por fin, con un nombre que sirva para englobar a la clorpromazina y sus descendientes, y también a todos esos medicamentos que provienen de otros campos y que tienen una insospechada acción antipsicótica. Un nombre que reconozca que se usan en indicaciones variopintas con mayor o menor fundamento, que proclame su realidad de perdigones más que su ilusoria categoría de balas mágicas ¿Qué tal “*largactílicos*” o algo por el estilo?

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 August; 3(4): 495–500 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2655089/pdf/NDT-3-495.pdf>].

(2) Mazana JS, Pereira J, Cabrera R. Cincuenta años de clorpromazina. *Rev Esp Sanid Penit* 2002; 4: 101-113 [Accesible en: <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/234/517>].

(3) Mitchell P. Chlorpromazine turns forty. *Aust N Z J Psychiatry* 1993; 27: 370-3 [Accesible en: <http://anp.sagepub.com/content/27/3/370.full.pdf>].

(4) De Bedia A. De la efectividad et la especificidad de las oraciones a los santos Cosme et Damián cuando de sanar los males de los hommes enfermos tratan nuestras labors. *Txor Herr Med J* 1992; 2(1) [Accesible en: <http://www.txoriherrri.org/especificidad.htm>].

(5) Food and Drug Administration. Methylene Blue: Drug Safety Communication - Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications, 10/21/2011 [Acc en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm265476.htm>].

(6) Bender KJ. Methylene blue studied for bipolar as FDA issues warning. *Psychiatric Times* 10/5/2011 [Accesible en: <http://www.psychiatrictimes.com/bipolar-disorder/content/article/10168/1963962>].

(7) Hamon J, Paraire J, Velluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. *Ann Méd Psychol (Paris)* 1952; 110:331–5.

(8) King C, Voruganti LNP. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J Psychiatry Neurosci*

BOTICARIUM

2002; 27: 168-75 [Accesible en: <http://www.cma.ca/multimedia/staticContent/HTML/N0/12/jpn/vol-27/issue-3/pdf/pg168.pdf>].

(9) Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 2002

(10) Lehmann HE. Before they called it Psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 291-303

(11) Etain B, Roubaud L. Jean Delay, M.D., 1907–1987. *Am J Psychiatry* 2002;159:1489 [Accesible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=175748>].

(12) Creese I, Burt R, Snyder SH. Dopamine receptor binding; differentiation of agonist and antagonist states with 3H-dopamine and 3H-haloperidol. *Life Science* 1975; 17: 993–1001.

(13) Burt DR, Enna SJ, Creese I, Snyder SH. Dopamine receptor binding in the corpus striatum of mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72: 4655-9 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC388782/pdf/pnas00062-0469.pdf>].

(14) Creese I, Burt R, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-3 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3854>].

(15) Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberg RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 51-8 [Accesible en: <http://bjp.rcpsych.org/content/198/1/51.long>].

(16) Bobon J, Bobon DP, Pinchard A, Collard J, Ban TA, De Buck R, Hippus H, et al. A new comparative physiognomy of neu-

roleptics: a collaborative clinical report. *Acta Psychiatr Belg* 1972; 72: 542-54.

(17) Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual “atypical” antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 180-90 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823257>].

(18) Glazer WM. Does loxapine have “atypical” properties? Clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 10: 42-6 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340686>].

(19) Apiquian R, Fresan A, Ulloa RE, de la Fuente-Sandoval C, Herrera-Estrella M, Vazquez A, et al. Amoxapine as an atypical antipsychotic: a comparative study vs risperidone. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2236-44 [Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v30/n12/full/1300796a.html>].

(20) Dall’Igna OP, Tort AB, Souza DO, Lara DR. Cinnarizine has an atypical antipsychotic profile in animal models of psychosis *J Psychopharmacol* 2005; 19: 342-6 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15982988>].

(21) Tort AB, Dall’Igna OP, de Oliveira RV, Mantese CE, Fett P, Gomes MW, et al. Atypical antipsychotic profile of flunarizine in animal models. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 177: 344-8 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290004>].

(22) Bisol LW, Brunstein MG, Ottoni GL, Ramos FL, Borba DL, Daltio CS, et al. Is flunarizine a long-acting oral atypical antipsychotic? A randomized clinical trial versus haloperidol for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1572-9 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19192440>].

(23) Jindal RD, Keshavan MS. Classifying antipsychotic agents : need for new

terminology. *CNS Drugs* 2008; 22: 1047-59 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18998742>].

(24) Balon C. Name for New Class of Antipsychotic Medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161:930-931 [Accessible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=176824>].

(25) Healy D. *The antidepressant era*. Harvard: Harvard University Press, 1997

(26) Arbesú Prieto JA, Gonçalves Estella F, Madueño Caro AJ, Pérez Solà V, Villalta Macia L. Guía de buena práctica clínica en algoritmos de decisión en depresión. Madrid: IMC, 2011

(27) Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 520-7 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20492850>].

(28) Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010; 121: 118-24 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570110>].

(29) Bortolato M, Frau R, Orrù M, Bourov Y, Marrosu F, Mereu G, et al. Anti-psychotic-like properties of 5-alpha-reductase inhibitors. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3146-56 [Accessible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v33/n13/full/npp200839a.html>].

(30) Buie LW, Oertel MD, Cala SO. Allopurinol as adjuvant therapy in poorly responsive or treatment refractory schizophrenia. *Ann Pharmacother*. 2006; 40:2200-4 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119103>].

(31) Plane JM, Shen Y, Pleasure DE, Deng W. Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch Neurol* 2010; 67: 1442-8 [Accessible en: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=801762>].

(32) Kato TA, Watabe M, Tsuboi S, Ishikawa K, Hashiya K, Monji A, et al. Minocycline modulates human social decision-making: possible impact of microglia on personality-oriented social behaviors. *PLoS One* 2012; 7(7):e40461 [Accessible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0040461>].

(33) Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 138-49 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19895780>].

(34) Bou Khalil R. Is there any place for macrolides in mood disorders? *Med Hypotheses* 2012; 78: 86-7 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030071>].

(35) Lu RB, Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, et al. Neuroprotective and neurogenesis agent for treating bipolar II disorder: add-on memantine to mood stabilizer works. *Med Hypotheses* 2012; 79: 280-3 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22677298>].

(36) Lee JG, Lee SW, Lee BJ, Park SW, Kim GM, Kim YH. Adjunctive memantine therapy for cognitive impairment in chronic schizophrenia: a placebo-controlled pilot study. *Psychiatry Investig* 2012; 9: 166-73 [Accessible en: <http://psychiatryinvestigation.org/html/abstract.asp?year=2012&vol=9&page=166>].

(37) Muhonen LH, Lahti J, Sinclair D, Lönnqvist J, Alho H. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid

BOTICARIUM

major depressive disorder--predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2008; 3: 20 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2569922/>].

(38) Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, Stack DE, Dodman NH, Shuster L, et al. A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive-disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 34-9 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075645>].

(39) Obregon DF, Velasco RM, Wuerz TP, Catalano MC, Catalano G, Kahn D. Memantine and catatonia: a case report and literature review. *J Psychiatr Pract* 2011; 17: 292-9 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775832>].

(40) Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36:78-86 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044191/>].

(41) Ferreira Seiva FR, Amauchi JF, Ribeiro Rocha KK, et al. Effects of N-acetylcysteine on alcohol abstinence and alcohol-induced adverse effects in rats. *Alcohol*. 2009;43:127-135 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251114>].

(42) Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, Desantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 805-12 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19251114>].

(43) LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*. 2006;15:105-110. [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1513138/>].

(44) Zhou W, Kalivas PW. N-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 338-340 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709691/>].

(45) Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcolm R, Upadhyaya H, Hedden S, et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry* 2009;65:841-845. [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756612/>].

(46) Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:652-657 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445781>].

(47) Berk M, Jeavons S, Dean OM, Dodd S, Moss K, Gama CS, et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail biting. *CNS Spectrums*. 2009;14:357-360 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445781>].

(48) Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66:756-763 [Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=483113>].

(49) Odlaug BL, Grant JE. N-Acetyl Cysteine in the treatment of grooming disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:227-229 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414258>].

(50) Lafleur DL, Pittenger C, Kelmendi B, Gardner T, Wasyluk S, Malison RT, et al. N-acetylcysteine augmentation in serotonin reuptake inhibitor refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184: 254-6 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374600>].

(51) Lavoie S, Murray MM, Deppen P, Knyazeva MG, Berk M, Boulat O, et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 2187–2199 [Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v33/n9/full/1301624a.html>].

(52) Asevedo E, Cunha GR, Zugman A, Mansur RB, Brietzke E. N-acetylcysteine as a potentially useful medication to prevent conversion to schizophrenia in at-risk individuals. *Rev Neurosci* 2012; 23: 353-62 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22944654>].

(53) Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B, et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: A double-blind randomised placebo controlled trial. *BMC Med* 2012; 10(1):91 [Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/91/abstract>].

(54) Boletín Oficial del Estado, 17 de agosto de 2012. Resolución de 2 de agosto de 2012, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se procede a la actualización de la lista de medicamentos que quedan excluidos de la prestación farmacéutica en el Sistema Nacional de Salud [Accesible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/08/17/pdfs/BOE-A-2012-10952.pdf>].

(55) Chung E, Prelli F, Dealler S, Lee WS, Chang YT, Wisniewski T. Styryl-based and tricyclic compounds as potential anti-prion agents. *PLoS One* 2011;6(9):e24844 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3172287/>].

(56) Sasvari Z, Bach S, Blondel M, Nagy PD. Inhibition of RNA recruitment and replication of an RNA virus by acridine derivatives with known anti-prion activities. *PLoS One* 2009; 4(10):e7376

[Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007376>].

(57) van Soolingen D, Hernandez-Pando R, Orozco H, Aguilar D, Magis-Escurra C, Amaral L, et al The antipsychotic thioridazine shows promising therapeutic activity in a mouse model of multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One* 2010; 5(9). pii: e12640 [Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012640>].

(58) Amaral L, Viveiros M. Why thioridazine in combination with antibiotics cures extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Int J Antimicrob Agents* . 2012; 39: 376-80 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445204>].

(59) Zhai B, Wu C, Wang L, Sachs MS, Lin X. The antidepressant sertraline provides a promising therapeutic option for neurotropic cryptococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3758-66 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508310>].

(60) Sachlos E, Risueño RM, Laronde S, Shapovalova Z, Lee JH, Russell J, et al. Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. *Cell* 2012; 149: 1284-97 [Abstract]

(61) Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23: 200-5 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427067>].

(62) Petrascheck M, Ye X, Buck LB. An antidepressant that extends lifespan in adult *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2007;


BOTICARIUM

450: 553-6 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18033297>].

(63) Zarse K, Ristow M. Anti-depressants of the serotonin-antagonist type increase body fat and decrea-

se lifespan of adult *Caenorhabditis elegans*. PLoS One 2008; 3(12):e4062 [Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004062>].

ustunm



L'ANNÉE
1 9 5 3

qui vient de s'achever,
marque une étape importante dans l'évolution de la
Chimiothérapie, par la confirmation, sur le plan
clinique, des activités expérimentales multiples du

4560 R. P.

LARGACTIL

CHLORPROMAZINE

CHLORHYDRATE de CHLORO-3-DIMETHYLAMINO-2-PROPYL-10-PHENOTHIAZINE

découverte originale
des Laboratoires de Recherches

RHÔNE-POULENC



Het Oude Gesticht. Museo virtual de psiquiatría.



Museo de la Ciencia. Londres.