

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

La serendipia en el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos

Tesis Doctoral

FERNANDO RIUS ALARCÓ

DIRECTORES

**FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ
CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ**

Alcalá de Henares, 2016



Departamento de Ciencia Biomédicas
Facultad de Medicina
Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33.60
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)

HOJA DE FIRMA ORIGINAL 1



Departamento de Ciencia Biomédicas
Facultad de Medicina
Campus Universitario
Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33.60
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)

HOJA DE FIRMA 2

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

La serendipia en el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos

Tesis Doctoral

FERNANDO RIUS ALARCÓ

DIRECTORES

**FRANCISCO LÓPEZ MUÑOZ
CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ**

Alcalá de Henares, 2016

*A mis padres, que me enseñaron
a saber aprender,
a saber hacer,
y sobre todo,
a saber ser.*

*A mis hijos Paz, María y Fernando,
a quienes espero haber transmitido la educación que recibí de mis padres.*

Agradecimientos

A los Directores, Profesores Francisco López Muñoz y Cecilio Álamo González, que en el *atardecer* de mi vida académica, me permitieron incorporarme en uno de sus grupos de trabajo. Desde el primer momento su amable trato, permanente interés, dedicación y facilidades ofrecidas me ha simplificado el desarrollo de la presente Memoria. Agradecimiento que hago extensivo a la Unidad Docente de Farmacología del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá por la amable acogida

A los Profesores, compañeros tantos años en la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia, Doctores Jorge Gálvez y Santos Fustero por sus aportaciones en el campo de la topología molecular y de la Química Farmacéutica en el diseño de fármacos, respectivamente, que me han resultado de especial interés.

Mi recuerdo a los Profesores que despertaron en mí el interés por la investigación del medicamento, en el *amanecer* de mi vida Universitaria hace ahora cuarenta años. Ellos me dirigieron mi primera Tesis Doctoral, entonces en Farmacia, los Profesores José Luis Moreno Frigols y Rafael Cadórniga Carro. El primero, del que afortunadamente hoy continúo disfrutando de su compañía fue profesor en mi segundo curso de Farmacia, despertó en mí el interés por los estudios cinéticos dentro de la fisico-química, disciplina por el impartida. El Profesor Cadórniga (q.e.p.d.) durante sus clases de la entonces denominada Farmacia Galénica Especial, en quinto curso en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid me descubrió el aspecto dinámico del medicamento, lo que sería la base de la referida Tesis Doctoral, presentada hace ahora treinta y siete años.

Al Profesor José Antonio Guerra Guirao, del Departamento de Farmacología en la Universidad Complutense de Madrid, cuya implicación me ha permitido llevar a cabo la presente Memoria.

Consciente de que finalizo esta segunda Tesis Doctoral, que no será la última. Se del permanente doctorado de la vida, la cual pienso que comprende los diferentes apartados que caracterizan a este tipo de estudio. Doy gracias a Dios por lo mucho que me ha permitido aprender, hacer y recibir; ante EL presentaré la definitiva, ya en el *anochece* de mi aún vida Universitaria; EL me juzgará. En su benevolencia confío.

En Madrid, junio del año 2016.

Tabla de contenidos

Tabla de contenidos	I
Índice de Figuras	VI
Índice de Tablas.....	IX
Abreviaturas	XI
I. INTRODUCCIÓN	1
1. Desarrollo de un fármaco: diseño “típico” – Etapas y procesos implicados.	3
1.1. Descubrimiento de fármacos.....	6
1.1.1. Estrategias en el descubrimiento de nuevos fármacos: Búsqueda de la molécula candidata.....	11
1.1.2. Genómica y proteómica.....	12
1.1.3. Metabolómica y citómica.....	14
1.1.4. Farmacomodulación.	16
1.1.4.1. Finalidad de la farmacomodulación.	16
1.1.4.2. Técnicas de farmacomodulación.....	16
1.1.4.2.1. Aproximaciones disyuntivas.	17
1.1.4.2.2. Aproximaciones modulativas.....	17
1.1.4.2.3. Aproximaciones conjuntivas.....	18
1.2. Desarrollo preclínico y clínico del fármaco.....	18
1.2.1 Desarrollo preclínico.....	19
1.2.2. Desarrollo clínico.....	20
1.2.2.1. Investigación en humanos.....	20
1.2.2.2. Ensayos clínicos Fase I.....	21
1.2.2.3. Estudios clínicos Fase II.....	21
1.2.2.4. Estudios clínicos Fase III.....	22
1.2.2.5. Estudios clínicos Fase IV.....	22
2. Fármacos antipsicóticos.....	23
2.1. Introducción.....	23
2.2. Antecedentes: Reserpina.....	27
2.3. Teoría dopaminérgica: Fármacos moduladores de la dopamina.....	28
2.3.1. Antagonistas dopaminérgicos.....	30

2.4. Fármacos moduladores de la serotonina.	37
2.4.1. Acción directa sobre los receptores serotoninérgicos.	38
2.5. Clasificación de los fármacos antipsicóticos.	39
2.5.1. Características comunes: Mecanismo de acción.....	40
2.5.2. Antipsicóticos típicos (AT).	41
2.5.3. Antipsicóticos atípicos (AA).	43
2.6 Antipsicóticos de depósito.....	45
2.6.1. Formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM).	46
2.6.2. Disoluciones oleosas de tioxantenos.	48
2.6.3. Tioxantenos y neurolépticos de depósito.	48
2.6.4. Paliperidona.	49
2.6.4.1. Paliperidona oral.	49
2.6.4.2. Paliperidona parenteral.....	50
2.6.5. Risperidona.	51
2.7. Selección del tratamiento antipsicótico.	53
3. Serendipia.	56
3.1. Etimología e historia.	56
3.1.1. Aproximación histórica al término de serendipia.	57
3.1.2. El significado de la serendipia.	59
3.2. Serendipia en ciencia y tecnología	60
3.3. Serendipia en la literatura.	62
3.4. El proceso serendípico.....	63
3.5. El papel de la serendipia en el descubrimiento de nuevos fármacos.....	64
3.5.1. Ansiolíticos.	65
3.5.2. Antidepresivos.	70
3.5.3. Neurolépticos o antipsicóticos.....	76
3.5.4. Otros fármacos.....	82
3.5.4.1. La quina.	84
3.5.4.2. Las vacunas.....	86
3.5.4.3. Yodo.	87
3.5.4.4. Gases anestésicos.....	87
3.5.4.5. La insulina y la píldora anticonceptiva.....	90

3.5.4.6. Estreptomina.	92
3.5.1.7. Penicilina.	93
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	99
1. Hipótesis y Justificación.....	99
2. Objetivos.	101
III. MATERIAL Y MÉTODOS	105
1. Patrones de descubrimiento.	106
1.1. Patrón I: el ejemplo del ácido valproico y el valproato.	106
1.2. Patrón II: el ejemplo de la imipramina.	107
1.3. Patrón III: el ejemplo de los barbitúricos.....	109
1.4. Patrón IV: el ejemplo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.	110
2. Metodología.	113
IV. RESULTADOS.	119
1. Fenotiazinas.....	119
1.1. Clorpromazina.	119
1.2. Levomepromazina.	122
1.3. Flufenazina.....	124
1.4. Perfenazina.....	126
1.5. Periciazina.....	128
1.6. Pipotiazina.	130
2. Tioxantenos.....	132
2.1. Zuclopentixol.	132
3. Butirofenonas.....	134
3.1. Haloperidol.	134
3.2. Droperidol.....	138
3.3. Pimozida	140
4. Ortopramidas (benzamidas).....	142
4.1. Sulpirida	142
4.2. Tiaprida.....	144
5.3. Amisulprida.....	146
5. Antipsicóticos atípicos.....	148

5.1. Clozapina.	148
5.2. Clotiapina.....	151
5.3. Sertindol.	153
5.4. Risperidona.....	155
5.5. Olanzapina.	157
5.5.1 Desarrollo a partir de clorpromazina.	157
5.5.2. Desarrollo a partir de la domperidona.....	158
5.6. Quetiapina.....	161
5.7. Ziprasidona.....	163
5.8. Aripipirazol.	165
5.9. Paliperidona.	167
5.10. Asenapina.....	168
5.11. Loxapina.	170
IV. DISCUSIÓN.	175
1. La clorpromazina como prototipo de los agentes fenotiazínicos.....	178
1.1. Desarrollo de los antipsicóticos a partir de los antihistamínicos.....	180
1.2. La necesidad de un fármaco neuropléjico.	182
1.3. La búsqueda de antihistamínicos.	183
1.4. Las tribulaciones de la clorpromazina.	186
1.5. El advenimiento de los « <i>neurolépticos</i> ».	191
1.6. El nacimiento de los antipsicóticos.....	194
1.7. La clorpromazina en Estados Unidos.....	196
1.8 Una época de premios.....	197
2. El zuclopentixol como prototipo de los tioxantenos.	198
2.1. Tioxantenos e hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.	200
2.2. Utilización clínica de los tioxantenos.....	201
3. El haloperidol como prototipo de las butirofenonas.	202
3.1. Desarrollo de las butirofenonas.....	202
3.2. Difenilbutilpiperidinas.	204
3.3. Síntesis del haloperidol.....	205
3.4. El proceso de investigación con haloperidol.	210
3.4.1. Estudios con haloperidol en animales de laboratorio.....	210

3.4.2. Estudios clínicos con haloperidol.	211
3.5. La introducción del haloperidol en los Estados Unidos.	212
3.6. Consideraciones farmacológicas sobre el haloperidol y las butirofenonas.	214
4. La sulpirida como prototipo de las ortopramidas – benzamidas.	218
5. La clozapina como prototipo de los antipsicóticos atípicos.	223
5.1. Descubrimiento y síntesis de la clozapina.	224
5.2 La atipicidad de los antipsicóticos.	228
5.3. Antipsicóticos atípicos: ¿Debería prevalecer el concepto de atipicidad sobre la utilidad clínica?.....	231
6. Conectividad molecular.....	232
V. CONCLUSIONES.....	237
VI. BIBLIOGRAFIA.....	243

Índice de Figuras

Figura 1. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco “típico” (Rang et al., 2012).	5
Figura 2. La genómica y otras disciplinas asociadas en el desarrollo de fármacos (Lorenzo et al., 2008).....	6
Figura 3. Sustancias con actividad biológica	6
Figura 4. Esquema en embudo del proceso de desarrollo y puesta en el mercado de un nuevo fármaco (Rydzewski, 2010).	7
Figura 5. Etapas de la fase del descubrimiento de fármacos (Kaul, 1998)	9
Figura 6. Ejemplo de proceso “ <i>from hit to lead</i> ” en el descubrimiento y desarrollo de moléculas anticancerígenas (Conway et al., 2014).	10
Figura 7. <i>Rawwolfia serpentina</i> (L.) Benth. ex Kurz (Monachino, 1954).	28
Figura 8. Síntesis y metabolismo de la dopamina.	29
Figura 9. La sinapsis dopaminérgica: 1) biosíntesis; 2) almacenamiento; 3) liberación; 4) unión a receptores; 5) recaptación; 6) metabolismo (Delgado et al., 2003).....	29
Figura 10. Desarrollo de la clorpromazina a partir de la fenotiazina	30
Figura 11. Neurolépticos derivados de la fenotiazina.	31
Figura 12. Neurolépticos derivados del tioxanteno.	32
Figura 13. Desarrollo de butirofenonas neurolépticas a partir de la petidina	33
Figura 14. Estructura general de las butirofenonas.	33
Figura 15. Haloperidol y fármacos relacionados.	34
Figura 16. Difenilbutilpiperidinas.	34
Figura 17. Ortopramidas.	35
Figura 18. Ortopramidas periféricas y centrales.	36
Figura 19. Enlace de hidrógeno intramolecular.	36
Figura 20. Dibenzoheteroazepinas.....	37
Figura 21. Algunos de los procesos por los que se modulan los niveles de serotonina en el SNC.	38
Figura 22. Típica curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de una única dosis de fármaco en forma de comprimido.....	46
Figura 23. Relación entre la curva relación de concentración plasmática-tiempo obtenida tras una dosis.	47
Figura 24. Curva típica de concentración plasmática-tiempo de las FFML orales.....	48
Figura 25. Sistema osmótico de última generación (Cortesía: Janssen-Cilag).....	50
Figura 26. Hidrólisis del profármaco de Paliperidona, descomponiéndose en paliperidona y ácido palmítico. (Cortesía: Janssen-Cilag).	50
Figura 27. Mecanismo de absorción de Paliperidona (Xeplion®) tras su inyección en forma de suspensión acuosa de nanocristales. (Cortesía: Janssen-Cilag. Risperidona.	51
Figura 28. Tecnología Medisorb® para la obtención de Risperdal Consta® (Cortesía: Janssen-Cilag).	51
Figura 29. Microesferas de Risperdal Consta® (Cortesía: Janssen-Cilag).	52
Figura 30. Mecanismo de liberación de Risperdal Consta®.....	52
Figura 31. Mecanismo de liberación: Aspecto microscópico de las microesferas.	53
Figura 32. Curvas plasmáticas obtenidas tras administración oral de risperidona (Risperdal®) vs Risperdal consta parenteral® (Cortesía: Janssen-Cilag).	53
Figura 33. Esquema del “Misterio T2” postulado por Luria (1955) (Luria, 1955).	58

Figura 34. Adolf von Baeyer (1835-1917) (Henn et al., 2007).....	67
Figura 35. Anuncios promocionales de Miltown® (Wallace laboratories)de los años 50 (Shorter, 2008).....	69
Figura 36. Nathan S. Kline (1916-1983).....	71
Figura 37. Tryptanol (amitriptilina) – MSD (1975).....	74
Figura 38. Anuncios de Thorazine para el tratamiento de la esquizofrenia (1955).	76
Figura 39. Antônio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz, padre de la psicocirugía (Fusar-Poli et al., 2008).....	77
Figura 40. Largactil® (1955).....	78
Figura 41. Anuncio de Haldol® (Haloperidol – Janssen Pharmaceuticals) de los años 60.	80
Figura 42. Pierre Joseph Pelletier y Joseph Bienaimé Caventou trabajando en el descubrimiento de los alcaloides de la quina. Óleo de Ernest Borrad (1910-1920). Wellcome Library.	85
Figura 43. La mano de Sarah Nelms (National Library of Medicine) (Riedel, 2005).....	86
Figura 44. James Young Simpson (1811–1870) (Dunn, 2002).....	88
Figura 45. Ilustración de Hummhyr Savy en la Royal Institution (Good times in 1802 - James Gillray/Chemical Heritage Foundation).....	89
Figura 46. Oscar Minkowski (1858-1931) (de Leiva-Pérez et al., 2010).....	90
Figura 47. Esquema de la “Degradación de Marker” (ACS, 2016b).....	91
Figura 48. Alexander Fleming en su laboratorio (ACS, 2016a).....	94
Figura 49. Esquema de los cuatro patrones de imputación serendípica en el descubrimiento de los agentes psicofarmacológicos, utilizando cuatro ejemplos ilustrativos (López-Muñoz et al., 2012).....	105
Figura 50. Proceso de descubrimiento de la clorpromazina.....	120
Figura 51. Proceso de desarrollo de la levopromazina.....	122
Figura 52. Desarrollo de la flufenazina.....	125
Figura 53. Proceso de desarrollo de la perfenazina.....	127
Figura 54. Desarrollo de la periciazina.....	129
Figura 55. Desarrollo de la pipotiazina.....	130
Figura 56. Desarrollo de zuclopentixol.....	133
Figura 57. Desarrollo del haloperidol.....	136
Figura 58. Desarrollo de droperidol.....	139
Figura 59. Desarrollo de pimozida.....	141
Figura 60. Evolución de las benzamidas neurolepticas a partir de los antiarrítmicos..	143
Figura 61. Tiaprida.....	144
Figura 62. Estructuras de la sulpirida y tiaprida.....	145
Figura 63. Desarrollo da la amisulprida a partir de la sulpirida.....	147
Figura 64. Desarrollo de la clozapina.....	150
Figura 65. Desarrollo de la clotiapina.....	152
Figura 66. Sertindol.....	153
Figura 67. Descubrimiento de la risperidona.....	156
Figura 68. Desarrollo de la olanzapina.....	158
Figura 69. Desarrollo de la olanzapina a partir de la domperidona.....	159
Figura 70. Desarrollo de la quetiapina.....	162
Figura 71. Desarrollo de la ziprasidona.....	164
Figura 72. Aripripazol.....	165

Figura 73. Paliperidona	167
Figura 74. Asenapina.	168
Figura 75. Desarrollo de la loxapina.	170
Figura 76. Esquema de los cuatro patrones de imputación serendípica.....	177
Figura 77. Desarrollo de la clorpromazina a partir de la fenotiazina.	178
Figura 78. Neurolépticos derivados de la fenotiazina.	179
Figura 79. Relación entre el azul de metileno y la prometazina.	181
Figura 80. Evolución desde los antihistamínicos a los neurolépticos.....	181
Figura 81. Estructura química de la clorpromazina.	186
Figura 82. Anuncio de Phenergan (1957) (Whyet).	188
Figura 83. Jean Delay (izquierda) con su colaborador P. Deniker.	193
Figura 84. Largactil (1959).	195
Figura 85. Anuncio de Thorazine (1957)	196
Figura 86. 1957 Albert Lasker Clinical Medical Research Award.....	198
Figura 87. Analogía estructural entre neurolépticos fenotiazínicos y tioxantenos.	199
Figura 88. Isómero cis-Z y trans-E para los neurolépticos tioxantenos.	200
Figura 89. Estructura química de los principales tioxantenos.	201
Figura 90. Desarrollo de butirofenonas neurolépticas a partir de la petidina.	203
Figura 91. Estructura general de las butirofenonas.	203
Figura 92. Butirofenonas	204
Figura 94. Difenilbutilpiperidinas.	204
Figura 95. Desarrollo del compuesto R-1187 a partir de petidina.	206
Figura 96. Haloperidol.....	207
Figura 96. Relación estructura-actividad en las butirofenonas.....	208
Figura 97. Droperidol; Benperidol; Haloperidol.	209
Figura 98. Fluspirlineo y pimozida.....	210
Figura 99. Dr. Paul Janssen.....	215
Figura 100. Estructura química de los principales neurolépticos del grupo de las butirofenonas.....	216
Figura 101. Farmacóforo neuroléptico propuesto por Paul Janssen (Janssen, 1966) ..	217
Figura 103. Estructura química de varios neurolépticos.	217
Figura 104. Sulpirida.....	219
Figura 105. Evolución de las benzamidas neurolépticas a partir de los antiarrítmicos.	220
Figura 105. Nemonaprida y YM-43611	221
Figura 106. Ortopramidas.	221
Figura 107. Ortopramidas periféricas y centrales.	222
Figura 108. Enlace de hidrógeno intramolecular	223
Figura 110. Clozapina	224

Índice de Tablas

Tabla 1 - Algunos testimonios históricos que documentan el uso de plantas como medicamentos (Ravina et al., 2011 ; Rubira, 2008)	1
Tabla 2 – Aspecto a tener en cuenta a la hora de desarrollar un fármaco por farmacomodulación adaptado de (Delgado et al., 2003).....	16
Tabla 3 –Manipulaciones químicas que permiten aproximaciones modulativas a partir de un fármaco cabeza de serie adaptado de (Delgado et al., 2003).	18
Tabla 4 – Receptores serotoninérgicos (Baumgarten et al., 2012 ; De Ponti, 2004).....	39
Tabla 5 - Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos (clasificados por estructura química) (Ceruelo et al., 2007)	42
Tabla 6 - Perfiles de bloqueo de neurotransmisores por parte de los antipsicóticos atípicos (Mauri et al., 2014)	44
Tabla 7 – Perfil de efectos adversos de los antipsicóticos atípicos (De Berardis et al., 2013)	45
Tabla 8 – Medicamentos DEPOT de administración parenteral comercializados en España (grupo ATC N05A) (AEMPS, 2016).....	47
Tabla 9 - Principales reacciones extrapiramidales por antipsicóticos (López-Muñoz et al., 1998).....	55
Tabla 10 –Clorpromazina.	121
Tabla 11 – Patrón de imputación serendípica para la clorpromazina	121
Tabla 12 – Levomepromazina.	122
Tabla 13 – Patrón de imputación serendípica para la levomepromazina.	123
Tabla 14 – Propiedades de la flufenazina.....	124
Tabla 15 – Patrón de imputación serendípica para la Flufenazina.....	125
Tabla 16 – Propiedades farmacológicas de la perfenazina.	126
Tabla 17 – Patrón de imputación serendípica para la Perfenazina.	127
Tabla 18 – Periciazina.....	128
Tabla 19 – Patrón de imputación serendípica para la periziacina.....	129
Tabla 20 – Propiedades la pipotiazina.....	130
Tabla 21 – Patrón de imputación serendípica para la pipotiazina.	131
Tabla 22 – Propiedades farmacológicas del zuclopentixol.....	132
Tabla 23 – Patrón de imputación serendípica para el zuclopentixol.....	133
Tabla 24 – Propiedades farmacológicas del haloperidol.....	135
Tabla 25 – Patrón de imputación serendípica para el haloperidol.....	136
Tabla 26 – Patrón alternativo de imputación serendípica para el haloperidol.	137
Tabla 27 – Características farmacológicas del haloperidol.	138
Tabla 28 – Patrón de imputación serendípica para el droperidol.	139
Tabla 29 – Propiedades farmacológicas de la pimozida.....	140
Tabla 30 – Patrón de imputación serendípica para la pimozida.	141
Tabla 31 – Propiedades farmacológicas de la sulpirida.....	142
Tabla 32 – Patrón de imputación serendípica de la sulpirida.	143
Tabla 33 – Características farmacológicas de la tiaprida.....	144
Tabla 34 – Patrón de imputación serendípica para la tiaprida.....	145
Tabla 35 – Características farmacológicas de la amisulprida.	146
Tabla 36 – Patrón de imputación serendípica para la amisulprida.	147
Tabla 37 – Características de la clozapina.	149

Tabla 38 – Patrón de imputación serendípica para la clozapina.....	150
Tabla 39 – Características de la clotiapina.	151
Tabla 40 – Patrón de imputación serendípica para la clotiapina.	152
Tabla 41 – Propiedades farmacológicas del sertindol.....	153
Tabla 42 – Patrón de imputación serendípica para el sertindol.....	154
Tabla 43 – Propiedades farmacológicas de la risperidona.	155
Tabla 44 – Patrón de imputación serendípica para la risperidona.....	156
Tabla 45 – Características de la olanzapina.....	157
Tabla 46 – Patrón de imputación serendípica para la olanzapina.....	158
Tabla 47 – Patrón de imputación serendípica para la olanzapina.....	160
Tabla 48 – Características farmacológicas de la quetiapina.....	161
Tabla 49 – Patrón de imputación serendípica para la quetiapina.....	162
Tabla 50 - Ziprasidona	163
Tabla 51 – Patrón de imputación serendípica para la ziprasidona.....	164
Tabla 52 – Características farmacológicas del aripripazol.....	165
Tabla 53 – Patrón de imputación serendípica para la aripripazol.....	166
Tabla 54 – Características farmacológicas de la paliperidona.....	167
Tabla 55 – Patrón de imputación serendípica para la paliperidona.....	167
Tabla 56 – Propiedades farmacológicas de la asenapina.	168
Tabla 57 – Patrón de imputación serendípica para la asenapina.....	169
Tabla 58 – Propiedades farmacológicas de la loxapina.....	170
Tabla 59 – Patrón de imputación serendípica para la loxapina.	171
Tabla 60 - Perfiles comparativos <i>in vivo</i> de la clozapina y el haloperidol.....	229
Tabla 62 - Índice de carga topológica de los antipsicóticos.....	234

Abreviaturas

5-CT	5-carboxamidotriptamina
5-HIAA	Ácido 5-hidroindolacético
5-HT	5-Hidroxitriptamina o serotonina.
8-OH-DPTAT	8-hidroxi-2-dipropilaminotetralina
a.C.	Antes de Cristo
AAC	Aliviado por anticolinérgico
ADME	absorción – distribución – metabolismo – excreción
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AT	Antipsicóticos típicos
ATI	Aparición tras inicio
BD	Biodisponibilidad
BHE	Barrera hematoencefálica
BASF	Badische Anilin und Soda Fabrik
C	Características
CAADD	Computed Assisted Drug Design
C _{max}	Concentración máxima
d.C.	Después de Cristo
DDNF	Descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos
DNA	Deoxyribonucleic acid
DSF	Desaparición al suspender fármaco
ED ₅₀	Effective dose 50
EE.UU.	Estados Unidos de America
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FFLM	Formas farmacéuticas de liberación modificada
GWAS	Genome wide association studies
HPLC	High performance liquid chromatography
HTS	High throughput screening
I	Incidencia
I.M.	Intramuscular
I.V.	Intravenoso(a)
IND	Fármaco nuevo en investigación
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LC	Liquid Chromatography
LC-MS	Liquid Chromatography- Mass spectroscopy
LCR	Líquido cefalorraquídeo.
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
m-CPP	N-(m-clorofenil)piperazina
MAO	Monoaminoxidasa
Mto.-	Mantenimiento
MS	Mass spectroscopy
NMDA	N-metil-D-aspartato
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NIMH	Instituto Nacional de la Salud Mental
PCR	Polymerase chain reaction.

Abreviaturas

PET	Tomografía por emisión de positrones
PN	Productos naturales
RMN	Resonancia magnética nuclear
RNA	Ribonucleic acid
SEP	Síntomas extrapiramidales
SGDD	Structure-guided drug design
SK&F	Smith-Kline & French
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Single nucleotide polymorphism
TEC	Terapia electroconvulsiva
T_{\max}	Tiempo en alcanzar la concentración máxima
$t_{1/2}$	tiempo de semivida de eliminación
UAP	Unión a paroteínas plasmáticas
UHTS	Ultra-high throughput screening methods

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

La historia de la terapéutica medicamentosa tiene antecedentes milenarios en todas las culturas. Desde la antigüedad, se han utilizado minerales, partes de animales y principalmente plantas como remedios para aliviar las enfermedades (Tabla 1) ([Ravina et al., 2011](#); [Rubira, 2008](#)). Estos remedios eran llamados comúnmente medicamentos y su empleo era el resultado de observaciones y experiencias empíricas acompañadas por un pensamiento mágico-religioso. En la actualidad, el concepto de medicamento dista mucho de los remedios de plantas y extractos empleados en la antigüedad. De la misma manera, algunos conceptos importantes de la farmacología, como fármaco, droga y receptor han cambiado a lo largo de la historia, por lo que conviene precisar cada uno de ellos.

Tabla 1 - Algunos testimonios históricos que documentan el uso de plantas como medicamentos ([Ravina et al., 2011](#); [Rubira, 2008](#))

Cultura	Autor y época	Obra
Egipto	Papiro de Ebers (1550 a. C.)	Enlista más de 700 remedios y describe con detalle los procedimientos para su preparación y administración en distintas enfermedades.
Grecia	Teofrasto de Efeso (372-287 a. C.)	“Historia de las plantas”, donde recopiló los conocimientos de la época sobre propiedades medicinales de plantas.
	Pedacio Discórides (57-90 d. C.)	“De Materia Médica”, donde describió aproximadamente 600 plantas y más de 1000 medicamentos
Roma	Claudio Galeno (también conocido como Galeno de Pérgamo (131-201 d. C.))	Escribió más de 500 libros sobre medicina y farmacia, de los cuales aún existen 118.
México	Juan de la Cruz (1552)	“Libellus de medicinalibus indorum herbis” (Libro de la hierbas medicinales de los indios).
	Francisco Hernández (1515-1578)	Como protomédico del rey Felipe de España, escribió dos volúmenes sobre plantas medicinales de la Nueva España.

La palabra fármaco proviene de la palabra griega *pharmakon*, que en la antigua Grecia tenía varios significados, como veneno, calmante o remedio, entre otros. En la *Iliada* de Homero, la palabra *pharmakon* es utilizada para designar remedios médicos, es decir medicamentos. Las propiedades medicinales de estos remedios eran atribuidas a fuerzas vitales de plantas y frecuentemente su uso estaba vinculado con la magia. Hipócrates (460-377 a. C), padre de la medicina, proponía que la enfermedad era

resultado del desbalance entre los cuatro humores (tierra, aire, agua y fuego) ([Rubira, 2008](#)).

De acuerdo con estas ideas, había que recuperar el equilibrio con aire fresco, buena alimentación, hidroterapias, masajes y un uso relativamente pequeño de fármacos. En esa época, el interés por las plantas y sus propiedades medicinales fueron recopiladas por Teofrasto de Efeso (372-287 a. C.) y por Pedacio Dioscórides (57-90 d. C.) ([Sneader, 2005](#)). Posteriormente, en la Roma antigua, un médico griego llamado Claudio Galeno (131-201 d. C.) retomó estos conocimientos y comenzó a realizar extractos de plantas con los que preparaba mezclas complicadas. Algunas de las preparaciones galénicas aún se utilizan hoy en día y fueron las primeras formas farmacéuticas de medicamentos.

Uno de sus más famosas mezclas era la triaca o teriaca (*Theriake*), que incluía aproximadamente 60 ingredientes. Este complicado uso de combinaciones de extractos fue traducido a varios idiomas y perduró por 14 siglos hasta el Renacimiento. A lo largo de este tiempo, médicos y farmacéuticos continuaron describiendo y agrupando tanto plantas medicinales como sus preparados, que fueron descritos en numerosas farmacopeas.

Un médico suizo llamado Phillipus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim, quien se autodenominaba Paracelsus (1493-1541 d. C.), se opuso a la teoría de los humores y a la polifarmacia de Galeno ([Sneader, 2005](#)). Paracelsus propuso una revolucionaria teoría que consideraba a la enfermedad como una perturbación de componentes químicos en el organismo. Exaltó las propiedades curativas de agentes inorgánicos simples como el mercurio en el tratamiento de la sífilis. Además, reconoció la relación entre la cantidad administrada y los efectos beneficiosos o adversos producidos, por lo que se le considera uno de los precursores de la Toxicología. Pese a que revolucionó la medicina, nunca separó completamente la magia de la ciencia.

Los conocimientos que hasta entonces se tenían de las plantas medicinales y su uso provenían de la observación, de una experiencia empírica y de un diagnóstico médico. Sin embargo, la descripción sistemática de estos remedios no tenía fundamento científico consistente, semejante al actual, que explicara los efectos terapéuticos. Por otra parte, las teorías de la época atribuían las acciones medicinales a fuerzas mágicas o humores de las plantas ([Sneader, 1985](#)).

La morfina fue el primer principio activo aislado de una fuente vegetal ([Klockgether-Radke, 2002](#)). Con esto, se demostró que no eran las fuerzas mágicas o vitales de las plantas, sino sustancias químicas las que producían efectos en los organismos vivos. Durante el siglo XIX, continuaron aislándose otros principios activos de plantas, a los que también se les denominó fármacos o drogas .

Además de su uso terapéutico, estas sustancias comenzaron a ser utilizadas como herramientas de experimentación por algunos fisiólogos. Sus trabajos llevaron a la conclusión de que los fármacos interactuaban en forma selectiva con estructuras específicas de los organismos.

Con los avances de la química, no sólo se continuaron aislando numerosos principios activos de plantas, sino también se originó la síntesis de numerosos análogos estructurales con efectos terapéuticos más eficaces; por ejemplo, la lidocaína es un análogo estructural de la cocaína que se emplea como un anestésico local. Durante el siglo XX, se sintetizaron otros fármacos que no guardaban una relación estructural con principios activos conocidos hasta entonces; tal es el caso de las sulfonamidas, las sulfonilureas, los barbitúricos y las benzodiazepinas. Este nuevo arsenal de compuestos no sólo revolucionó la industria farmacéutica, sino que permitió el desarrollo de la farmacología.

1. Desarrollo de un fármaco: diseño “típico” – Etapas y procesos implicados.

“Creemos que el momento de aconsejar un tratamiento es, por lo menos, tan importante como aquel en el que se busca un diagnóstico y, si en este se plantean todas las posibilidades de confusión y se recurre a todos los medios para llegar al conocimiento exacto de la enfermedad, de igual forma debe discutirse y resolverse cuantos problemas plantee el empleo de los remedios”¹.

Más de ochenta años han transcurrido desde que se editase la 1ª edición del hoy clásico texto Velázquez, *Farmacología Básica y Clínica* (18ª edición). El contenido extraído de su prólogo sigue vigente en la actualidad. Hoy, la correlación entre el descubrimiento y aplicación generalizada de medicamentos eficaces y la mejora en la calidad de vida y su prolongación en plenitud de facultades (morir joven lo más tarde posible) es muy estrecha. Se calcula que 15 años de nuestra vida (aproximadamente el 20%) se lo debemos a los medicamentos ([Lorenzo et al., 2008](#)). No obstante, la industria farmacéutica ha atraído en estos últimos años una publicidad adversa notable, alguna merecida, en relación con el precio de los fármacos y sus beneficios y también por la falta de publicación de datos negativos de los ensayos clínicos, por su negativa a implicarse en problemas graves de salud a nivel global, como la tuberculosis o el paludismo, por las prácticas comerciales agresivas y por otros muchos motivos ([Angell, 2005](#)). Sin embargo, se debe recordar que, a pesar de sus errores, la industria ha sido responsable de gran parte de los avances terapéuticos de las últimas cinco décadas, sin los cuales la asistencia médica no habría progresado.

¹ Prólogo a la 1ª. Edición (1930) del tratado TERAPÉUTICA con sus FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL por el Dr. B. Lorenzo Velázquez.

Los primeros pasos más frecuentes en el desarrollo de un nuevo fármaco son el descubrimiento o la síntesis de un nuevo compuesto farmacológico potencial o la identificación de un nuevo blanco farmacológico. Cuando se sintetiza o se descubre una molécula de un nuevo compuesto, los pasos subsiguientes intentan comprender las interacciones del fármaco con sus dianas biológicas.

La aplicación repetida de este enfoque tiene como resultado la obtención de compuestos con eficacia, potencia y selectividad crecientes (Figura 1). En Europa y Estados Unidos deben determinarse la seguridad y la eficacia de los fármacos antes de su comercialización legal. Además de los estudios *in vitro*, es necesario caracterizar los efectos biológicos importantes, el metabolismo del fármaco, la farmacocinética y, sobre todo, realizar una valoración de su seguridad relativa *in vivo* en animales antes de iniciar estudios del fármaco en seres humanos. Sólo después de la aprobación de las autoridades sanitarias es posible realizar pruebas en seres humanos (por lo general en tres fases), para luego recibir la autorización del fármaco para uso general. Una cuarta fase, cada vez más importante en la actualidad, es la recopilación de datos y la vigilancia de la toxicidad y se inicia después de aprobar su comercialización. Una vez que se autoriza, la mayor parte de los fármacos está ya disponible para todo clínico cualificado.

Cabe recordar, en este sentido, la complejidad que supone el desarrollo de un fármaco “típico” (Figura 1). Aproximadamente solo uno de cada cinco proyectos tiene éxito en cuanto a la obtención de un fármaco *candidato*, pudiendo extenderse el proceso más de cinco años. El problema más habitual es que “*la optimización del compuesto*” resulta imposible: a pesar de arduos e ingeniosos procesos químicos, el compuesto principal aunque produce el efecto deseado sobre la molécula diana y no presenta otros defectos significativos, es incapaz de conseguir los efectos esperados en los modelos animales de enfermedad, lo que implica que probablemente la diana no es la idónea. La minoría de compuestos que reúnen las características adecuadas continúa hasta la fase siguiente, el desarrollo preclínico ([Rang et al., 2012](#)).

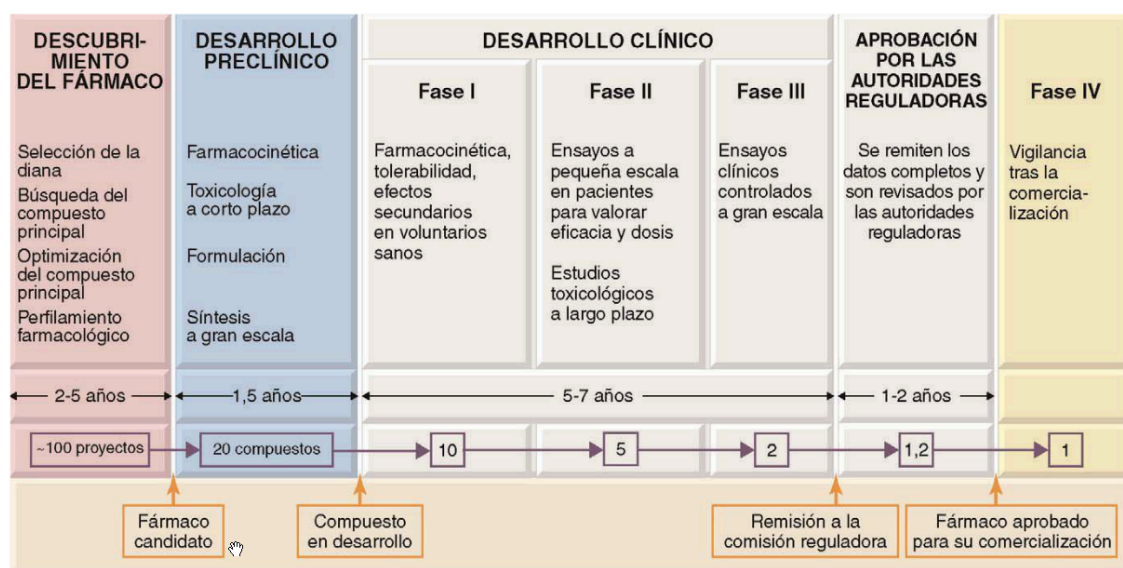


Figura 1. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco “típico”, es decir, un compuesto sintético desarrollado para uso sistémico. Solo se muestran las principales actividades emprendidas en cada fase, aunque varían mucho los detalles en función del tipo de fármaco que se está desarrollando (Rang et al., 2012).

Los *estudios farmacocinéticos* incluidos en el desarrollo preclínico de un nuevo medicamento (Figura 2), suponen la principal referencia, hasta el momento, para evaluar la eficacia y seguridad en la práctica clínica. Sin embargo, conviene recordar que las curvas de nivel plasmático obtenidas tras la administración de un medicamento no refieren exactamente la concentración que éste alcance a nivel del tejido o diana terapéutica en donde específicamente debe actuar. En consecuencia, ante la dificultad de cuantificar dicha concentración, los niveles plasmáticos siguen siendo el mejor referente en este sentido. Sigue pendiente alcanzar el viejo sueño de Ehrlich (1854-1915), esto es, encontrar lo que él denominó las “*balas mágicas*”, productos químicos de síntesis que se fijasen en ciertas estructuras biológicas, aquellas que se quieren destruir, dejando indemnes todas las demás. De este modo se lograría preparar el *fármaco completamente específico*. La terapia génica es una nueva forma de medicina molecular, surgida como consecuencia del avance en el conocimiento de la farmacogenética y de la genómica. Consiste en la introducción de un gen en determinadas células o tejidos con el fin de que su expresión corrija la enfermedad causada por la alteración de dicho gen. Paracelso (1493-1541), en su teoría del *yatroquimismo* sostenía que “las enfermedades son alteraciones químicas y sólo la química puede curarlas”. Parodiando a Paracelso, quizás puede afirmarse que “las enfermedades son alteraciones genéticas y sólo la genética puede curarlas”. El diseño de un nuevo fármaco cambiará así su orientación (Lorenzo et al., 2008) (Figura 2)

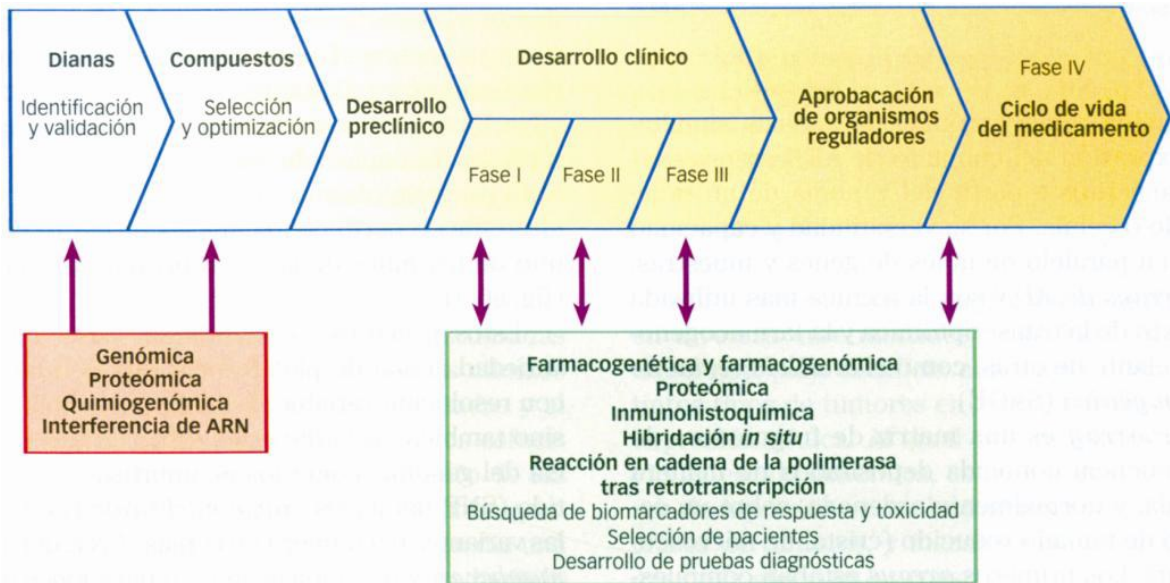


Figura 2. La genómica y otras disciplinas asociadas en el desarrollo de fármacos (Lorenzo et al., 2008).

1.1. Descubrimiento de fármacos.

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y costoso cuyo objeto es investigar en distintas fases, preclínicas y clínicas, que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia terapéutica y seguridad, exigidos para su comercialización y administración al ser humano (Figura 3). El progreso de la farmacología y, en lógica consecuencia, de la terapéutica, se han relacionado estrechamente con el progreso de disciplinas tales como la química, la bioquímica, la clínica y muy particularmente con la biología molecular, la biotecnología y la bioinformática. En el desarrollo de un nuevo medicamento hay que considerar que la investigación ha de ir unida a una simultánea toma de decisiones.



Figura 3. Sustancias con actividad biológica

El primer paso siempre es definir el objetivo; así, basándose en intereses científicos y estratégicos se decide en qué patología trabajar. Una vez definido esto, se buscarán

moléculas que presenten actividad biológica relacionada con esta patología. Aunque habitualmente, y para simplificar, nos referiremos a estas sustancias como fármacos, conviene, al menos inicialmente, definir unas diferencias que ilustren además la sucesión de etapas que implica el desarrollo de fármacos.

El descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas es un proceso complejo, costoso y prolongado, aspecto ya adelantado anteriormente, que involucra varias etapas (Figura 4). El proceso de descubrimiento y desarrollo sigue en esquema en embudo que refleja la alta tasa de fracaso entre las distintas fases y menos de 1 de cada 50 proyectos consiguen finalizar con la comercialización de un fármaco ([Brown et al., 2003](#)). Así, el número de nuevos medicamentos lanzados al mercado no ha crecido prácticamente desde los años 70, y desde el 2000 está estabilizado en alrededor de 20 productos al año ([Darrow et al., 2014](#); [Kinch, 2015](#); [Mullard, 2016](#)). Llevar un fármaco al mercado resulta cada día más costoso, habiendo crecido los costes en progresión geométrica a un ritmo superior al 12% anual desde 1970, siendo hoy superiores a los 1500 millones de dólares, en un proceso que requiere unos 15 años de media ([Paul et al., 2010](#))

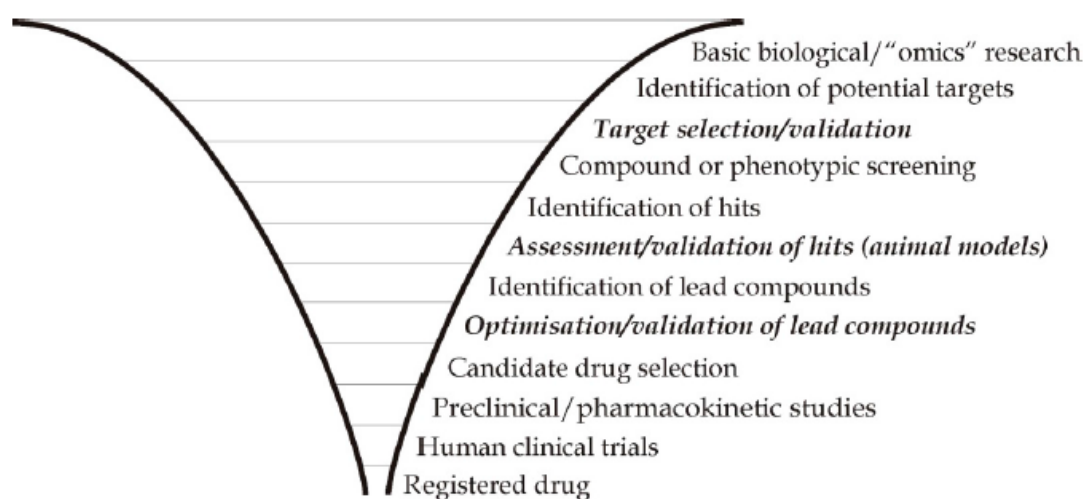


Figura 4. Esquema en embudo del proceso de desarrollo y puesta en el mercado de un nuevo fármaco ([Rydzewski, 2010](#)).

La mayor parte de los nuevos fármacos o productos farmacológicos se descubre o se produce a través de los siguientes enfoques ([Vlaar et al., 2009](#)):

- 1) Identificación o descubrimiento de un nuevo blanco farmacológico.
- 2) Diseño adecuado de una nueva molécula basado en la comprensión de los mecanismos biológicos y la estructura del receptor del fármaco.
- 3) Valoración de la actividad biológica de un gran número de productos naturales, bancos de entidades químicas previamente descubiertas o extensas bibliotecas de péptidos, ácidos nucleicos y otras moléculas orgánicas.

- 4) Modificación química de una molécula activa conocida, que tiene como resultado una variante molecular análoga.

Los pasos 1 y 2 se llevan a cabo a menudo en laboratorios de investigación académica, pero los costos de los pasos 3 y 4 los lleva a cabo casi siempre la industria farmacéutica. Una vez que se ha identificado un nuevo blanco farmacológico o una candidata, comienza el proceso de desplazamiento desde el laboratorio de ciencias básicas hasta la clínica. La investigación supone los pasos preclínicos y clínicos que se describen a continuación.

El proyecto se inicia con la selección de una diana terapéutica, sea una proteína o una actividad biológica determinada de una célula, proceso complejo en el que la investigación y la toma de decisiones simultáneas se encaminan a su identificación y validación ([Lindsay, 2003](#); [Rydzewski, 2010](#)). En los años anteriores a la década de los 90, el desarrollo de nuevos fármacos se basaba en gran medida en la utilización de modelos animales, existiendo menos herramientas de análisis *in vitro* que hoy en día. La información existente sobre las dianas utilizables para el abordaje farmacológico era obviamente mucho más limitada. Por otra parte, en aquellos momentos los productos naturales representaban una importante fuente de estructuras para el desarrollo de nuevos fármacos, en comparación con las relativamente modestas colecciones de productos químicos de síntesis. Durante la década de los 90 y el comienzo del nuevo siglo las estrategias de investigación han sufrido una serie de cambios profundos, facilitados por los avances en diversas áreas científicas y tecnológicas. Estos cambios forman ya parte esencial del moderno paradigma del proceso de desarrollo de nuevos fármacos ([Dias et al., 2015](#); [Kaul, 1998](#); [Ma et al., 2009](#); [Shamas-Din et al., 2015](#)).

En los albores del siglo XXI, a diferencia de en el pasado, la búsqueda de fármacos se apoya en la biología molecular, el genoma y proteoma, la biotecnología, la química combinatoria, la bioinformática y la robótica, al margen de la farmacología y la clínica. La información que ofrece la metabolómica, es de gran valor y utilidad en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, mediante el análisis de las diferencias bioquímicas entre los perfiles metabolómicos de tejidos normales y enfermos ([Kramer et al., 2004](#)); la diana potencial será aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad

Una vez establecido el objetivo terapéutico, los equipos de investigación de la empresa han de revisar la etiología y patogénesis del proceso relacionado. En lenguaje vulgar, hay que preguntarse: ¿Qué causa la enfermedad?. Sobre esa base, hay que diseñar modelos de laboratorio, tanto *in vitro* como *in vivo*, del proceso patológico que sirvan para valorar, siguiendo las técnicas de alta productividad, los productos que hayan de pasar el cribado de actividad.

La utilización de técnicas de alta productividad –con altos grados de miniaturización y automatización– es necesaria para poder pasar por los test correspondientes, grandes colecciones de productos o muestrotecas que es la vía más frecuente para encontrar nuevos prototipos –*hits*– que se perfilen como posibles futuros fármacos.

Mientras tanto, y en paralelo con los trabajos más puramente biológicos, se va poniendo a punto la tecnología que permite acometer lo que se denomina diseño de fármacos (Figura 5). Este diseño de fármacos puede abordarse desde técnicas que utilizan modelos empíricos –como los de Hansch– o mediante técnicas de *docking* –que permiten, mediante cálculos de química computacional, representar la estructura tridimensional del receptor, y calcular la energía liberada por la formación del complejo fármaco-receptor. El perfeccionamiento de estas técnicas permite el denominado cribado *in silico*, es decir el paso por el modelo de receptor de una muestroteca de productos virtuales. Del mismo modo, el perfeccionamiento de estas técnicas va a permitir la optimización de la actividad, en fases posteriores del proyecto.

Esto, y las técnicas de diseño de fármacos citadas, van mostrando productos más activos. En conjunto, este proceso cíclico va permitiendo la optimización de la actividad de los productos ensayados en el cribado biológico.

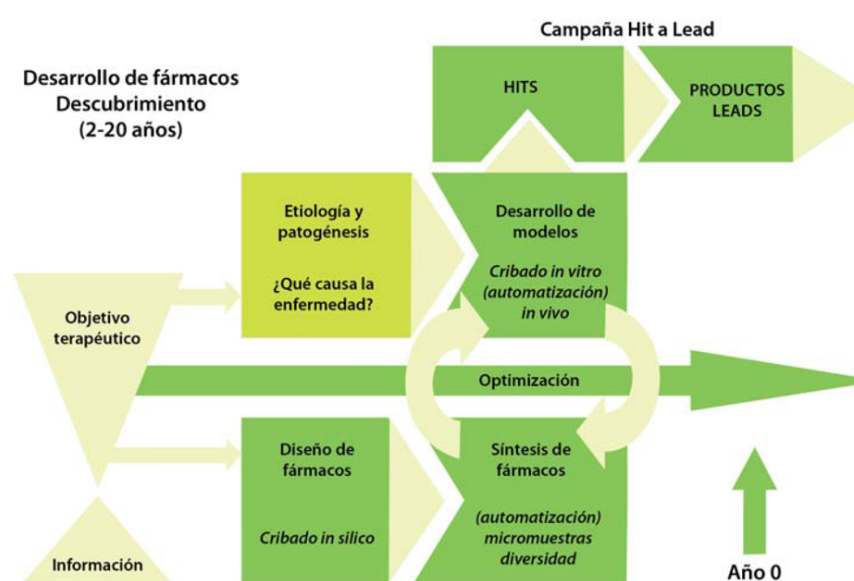


Figura 5. Etapas de la fase del descubrimiento de fármacos (Kaul, 1998)

De manera global, los productos que dan positivos los ensayos biológicos correspondientes, sean cuales sean los valores cuantitativos de actividad, se denominan prototipos (*hits*). Estos productos tienen interés porque informan sobre los requerimientos estructurales necesarios para interactuar con el receptor. Sin embargo, su actividad puede ser débil, pueden ser químicamente inestables, tóxicos o poco selectivos. Cuando después de un proceso de optimización aparece un producto

con un perfil general que permite pasar a fases posteriores de desarrollo, se dice entonces que se ha llegado a un producto líder (*lead*). La mayoría de las empresas farmacéuticas innovadoras emplean una gran cantidad de recursos en sus campañas "hit-to-lead", para hacer la estrategia de optimización más eficaz (Figura 5).

Tal y como se ilustra en la Figura 6, el proceso comúnmente conocido como "from hit to lead" no es lineal (Goodnow et al., 2007; Keseru et al., 2006). En cada ensayo realizado, así como en la documentación consultada, se va obteniendo nueva información que ayuda a definir las relaciones estructura-actividad que permite identificar los grupos funcionales, los fragmentos, o las propiedades moleculares que favorecen el que algunos compuestos resulten más o menos activos en los test. La continua incorporación de este conocimiento hace que este proceso de optimización sea cíclico.

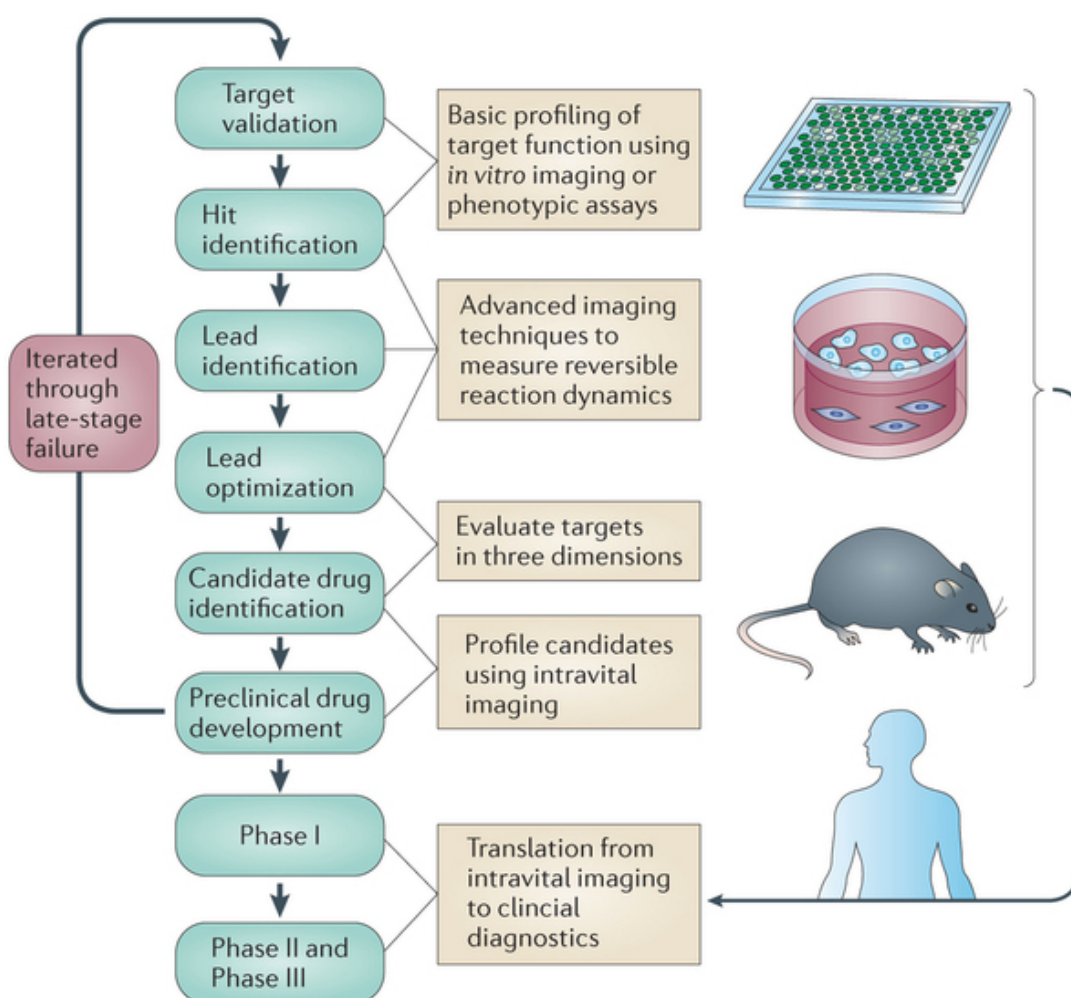


Figura 6. Ejemplo de proceso "from hit to lead" en el descubrimiento y desarrollo de moléculas anticancerígenas (Conway et al., 2014).

1.1.1. Estrategias en el descubrimiento de nuevos fármacos: Búsqueda de la molécula candidata.

En resumen, los compuestos son examinados durante la fase *de descubrimiento* bajo dos criterios básicos:

- a) que ejerzan una actividad farmacológica definida y
- b) que posean una tolerancia lo suficiente elevada, de manera que exista una ventana terapéutica suficientemente amplia.

La búsqueda de moléculas *prototipo* es la fase más arriesgada del proceso de desarrollo de un fármaco.

¿Qué es un prototipo?. Es un producto, de cualquier origen, con actividad en relación con una determinada diana terapéutica. La búsqueda de prototipos se puede realizar utilizando diferentes aproximaciones:

- a) la mejora de fármacos ya existentes
- b) el aprovechamiento de la información biológica ya existente (etnofarmacología, efectos secundarios, productos industriales, observaciones en animales)
- c) las aproximaciones racionales
- d) el cribado sistemático (extensivo, indiscriminado o de alto rendimiento).

¿Qué hacer cuando se dispone de un prototipo?. Como muestra la Figura 6, existen varias estrategias para estudiar y/o modificar la molécula y convertirla en un compuesto *cabeza de serie*, candidato para ser desarrollado. En la actualidad, las técnicas de la química combinatoria predominan sobre cualquier otro tipo de aproximación, sin perder de vista la creciente influencia que la biología molecular tiene también en este campo. Nos encontramos en una nueva era para el descubrimiento de fármacos (*drug discovery*), en la cual es posible desarrollar nuevos agentes cuya diana terapéutica sea una proteína o una actividad biológica determinada de la célula. La clave de todo ello ha sido el extraordinario progreso en el conocimiento de la biología celular y molecular y los recientes avances científicos y técnicos que han permitido la secuenciación del genoma humano, sin olvidar el incremento de nuevos métodos de cribado (*throughput*) para descubrimiento y desarrollo de fármacos ([Garrett et al., 2003](#); [Keseru et al., 2006](#))

La química combinatoria constituye una estrategia nueva en respuesta a la necesidad de la industria farmacéutica de generar de forma rápida y eficiente nuevas estructuras químicas y de optimizar y agilizar la selección de nuevas moléculas *cabeza de serie* con potencial actividad biológica. Todo ello ha contribuido de forma decisiva en los últimos años a aumentar el éxito en el descubrimiento de nuevos fármacos ([Dahlin et al., 2014](#);

[Goodnow et al., 2003](#); [Muegge, 2003](#)). Esto es así hasta el punto de ser posible identificar entre múltiples moléculas aquellas que puedan tener una potencialidad farmacológica y en última instancia terapéutica. La química combinatoria en fase sólida o líquida representa el avance de mayor relieve en nuestros días en el área de la química de síntesis. La tecnología actualmente disponible permite identificar, obtener y separar compuestos con posible interés farmacológico con una rapidez que era impensable hace pocos años. Los métodos matemáticos QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) se basan en el hecho de que la actividad biológica de un fármaco es función de su estructura. Por tanto, mediante la definición de una serie de descriptores moleculares es posible predecir, a partir de una serie de exploraciones moderadamente pequeña, un comportamiento general para una familia de estructuras, y sobre esta base diseñar nuevos fármacos. Por otra parte, la utilización de descriptores moleculares topológicos para el diseño de fármacos hace posible la obtención de nuevos compuestos *cabeza de serie* sin necesidad de conocer su mecanismo de acción, concepto este considerado más adelante en la presente Memoria ([Duart et al., 2001](#)). Asimismo, la adición o cambio de ciertos sustituyentes en las moléculas, permite modificar un gran número de propiedades, tales como la solubilidad, la densidad electrónica, la conformación, la biodisponibilidad o las posibles interacciones. El desarrollo de los llamados UHTS (*ultra-high throughput screening methods*) o métodos de cribado ultrarrápido de alto rendimiento, está permitiendo, mediante el uso de sistemas celulares, caracterizar y cuantificar con rapidez, precisión seguridad y sensibilidad las moléculas obtenidas; hasta 50-60.000 por semana ([Croston, 2002](#)). Claro está que cuando se trata de estudios sobre metabolismo y farmacocinética (*DNPK; Drug Metabolism and Pharmacokinetic*), los métodos de cribado rápido no superan las 100 moléculas por semana ([Higgins et al., 2012](#); [Zhang et al., 2012](#)). En cuanto a los métodos de cribado *in vivo*, un rendimiento de 10 moléculas por semana puede considerarse elevado si se piensa que la metodología convencional difícilmente puede evaluar un solo compuesto. La química combinatoria ha permitido disponer de grandes y valiosas bibliotecas de moléculas con muchos cabezas de serie con potencial interés farmacológico. Hace tan solo pocos años cerca del 40% de los medicamentos autorizados fueron obtenidos mediante química combinatoria. Este progreso no habría sido posible sin la colaboración de una disciplina puntera, la bioinformática, que permite el tratamiento de datos a una escala impensable hace pocos años.

1.1.2. Genómica y proteómica.

La biología molecular ha impulsado el proyecto Genoma Humano que se inició en 1990 y los avances tecnológicos han hecho posible que su secuencia haya sido terminada en el año 2000. El *genoma* humano parece estar compuesto de alrededor de 40.000 genes que se transcriben en aproximadamente 250.000 moléculas de RNA

(*transcriptoma*) que tras ser procesadas se traducen en proteínas, cuya modificación post-traducciona resulta en más de un millón de proteínas que constituyen el *proteoma*.

Se define como *genómica* a la disciplina que se ocupa de descifrar el *genoma* de los seres vivos, es decir el conjunto de los genes de una especie dada, así como sus funciones, su regulación y su transmisión. Por extensión, la genómica es también la ciencia que permite influir sobre los genes con un objetivo particular. El desarrollo reciente de la tecnología de *microarrays* de DNA, también llamados *chips* o *microchips* de DNA permite fijar covalentemente a un soporte sólido (vidrio, nitrocelulosa, nylon etc.), desde centenares hasta decenas de miles de sondas moleculares (fragmentos de DNA de secuencia conocida, proteínas, etc.), o bien genotecas completas, en un espacio muy reducido. Esto supone un gran avance tanto en escalado como en sensibilidad de detección, ya que los volúmenes de trabajo son muy pequeños, lo que supone a su vez mayores concentraciones de reactivos y cinéticas de hibridación más rápidas. Los *microarrays* de DNA son las herramientas que permiten investigar de forma amplia la respuesta celular a través de los cambios en la transcripción del genoma a nivel del mRNA ([Li et al., 2016](#)). Como consecuencia de lo anterior, la cantidad de información que se está generando es enorme y por tanto ha sido necesario el desarrollo en paralelo de potentes herramientas bioinformáticas que permitan almacenar y analizar los datos obtenidos. La identificación de genes proporciona una nueva y paradigmática forma de entender la enfermedad humana, al nivel más fundamental. Por otra parte, el conocimiento del control genético de las funciones celulares constituirá la piedra angular de futuras estrategias para la prevención y tratamiento de la enfermedad. Desde el punto de vista farmacológico, el conocimiento del genoma y con ello la identificación y validación de nuevas dianas a nivel molecular, representa una herramienta de incalculable valor para el desarrollo de nuevos fármacos con potencialidad terapéutica en el futuro ([Lord, 2004](#); [Ricke et al., 2006](#)). De hecho, casi cada semana se publica un nuevo abordaje terapéutico para ciertas enfermedades como consecuencia del desarrollo exponencial de las nuevas dianas a nivel molecular.

La farmacogenética en nuestros días se ha convertido en una herramienta para optimizar la eficacia terapéutica ([Gupta, 2015](#); [Jain, 2015](#); [Penrod et al., 2014](#)). Esta disciplina estudia la relación entre el genotipo individual y la capacidad para metabolizar sustancias exógenas; fármacos en este caso particular. Se puede entender perfectamente qué diferencias en el metabolismo de fármacos pueden ocasionar signos de toxicidad severa o fallos terapéuticos no menos graves ([Baldrick, 2003](#)). Por ejemplo, la isoenzima del citocromo P-450, CYP2D6, metaboliza más de 40 fármacos corrientemente prescritos y el polimorfismo de este gen afecta la respuesta terapéutica de no menos del 20% en ciertos grupos étnicos. *¿Quién duda ahora del*

interés de los técnicos de genotipado en la clínica? Además, en el campo del diagnóstico molecular, la existencia de polimorfismos genéticos de un solo nucleótido abre la posibilidad de asociar alteraciones genéticas puntuales con alteraciones patológicas mayores.

La *proteómica* consiste en el estudio del *proteoma*. El término proteoma fue acuñado para definir el conjunto de proteínas codificadas por el genoma de un organismo dado ([Lan et al., 2003](#); [Zhang et al., 2014](#)). La proteómica se ocupa de investigar la función y regulación de las proteínas codificadas por el genoma, por ejemplo las modificaciones post-traduccionales (fosforilación, glicosilación, acetilación y sulfatación), el plegamiento tridimensional y la degradación e interacción entre proteínas, así como su localización específica subcelular, su abundancia relativa y los cambios en respuesta a estímulos, con objeto de identificar su función en el contexto del organismo ([Englbrecht et al., 2005](#); [Fung et al., 2005](#)). La proteómica ofrece un abordaje alternativo, y complementario de la tecnología genómica, para la identificación y validación de dianas proteicas para los fármacos y para la descripción de los cambios en la expresión proteica bajo la influencia de la enfermedad o el tratamiento con fármacos ([Zhang et al., 2014](#)). Las proteínas son las principales dianas para el descubrimiento fármacos. De hecho, la industria farmacéutica tiene un gran interés en la proteómica con vistas al valor de este tipo de tecnología aplicada al estudio de la toxicidad, descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos ([Walgren et al., 2004](#)).

1.1.3. Metabolómica y citómica.

Las más recientes *ómicas* (citómica y metabolómica) se encargan de relacionar el *proteoma* con la estructura y función celulares. La multitud de proteínas que constituyen el *proteoma* participan en complejas vías de transducción de señales que controlan el metabolismo del organismo y los tejidos, y consecuentemente influyendo en la síntesis y degradación de pequeñas moléculas. En este contexto, la *metabolómica* es una *ómica* emergente que se ocupa de estudiar el *status* fisiológico de un organismo, órgano, tejido o célula determinados mediante el análisis de la concentración del número más amplio posible de pequeñas moléculas no proteicas o metabolitos sintetizados endógenamente. Este conjunto de moléculas de un organismo o tejido determinado constituye su perfil bioquímico o *metaboloma*, y los estudios comparativos del metaboloma permiten detectar y analizar de forma muy sensible la naturaleza de cualquier cambio de la fisiología celular o tisular ([German et al., 2004](#); [Robosky et al., 2002](#)). Los recientes avances en los métodos bioanalíticos (LC, MS, LC-MS, NMR, etc.), han hecho posible la medida rutinaria de cientos de parámetros metabolómicos con gran sensibilidad y precisión. A diferencia de otras ómicas, las determinaciones metabolómicas pueden ser cuantitativas, abriendo la posibilidad de realizar estudios estadísticos y recoger la información en bancos de

datos. Determinar la relevancia bioquímica de las moléculas analizadas constituye la base del análisis metabolómico.

La *metabolómica* posee un gran potencial para los programas de desarrollo de fármacos. Los programas deben empezar definiendo el perfil metabolómico del estado fisiológico normal o sano, de tal modo que cualquier desviación con respecto al perfil normal, por definición, se considera anormal o indicativo de cualquier enfermedad ([Lindon et al., 2004](#)). La información que ofrece esta nueva *ómica* es de extraordinario valor y utilidad en el desarrollo de nuevos fármacos. Por una parte, el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas puede realizarse analizando las diferencias entre los perfiles metabolómicos de tejidos normales y enfermos. Se considera una diana potencial aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad. Esta metodología puede aplicarse también para la optimización de los compuestos candidatos a cabeza de serie. Para ello, la estrategia consiste en determinar cuál de ellos muestra el perfil bioquímico más próximo al de la línea celular en la cual el gen diana ha sido inactivado, o cuál de ellos produce menos reacciones secundarias en un determinado modelo biológico. Esta información permite a su vez controlar el proceso de desarrollo de los candidatos seleccionados. Finalmente, puede llevarse a cabo la recuperación de candidatos que en el uso clínico no han mostrado eficacia terapéutica en algunos pacientes, realizando un estudio comparativo de los metabolomas de pacientes en los que el fármaco ha sido eficaz y en los que no lo ha sido.

La *citómica* se define como la ciencia de análisis celular que integra los conocimientos de la genómica y la proteómica con la función dinámica de los sistemas celulares complejos, es decir de los *citomas*, mediante el análisis de células individuales. La proteómica está muy relacionada con la genómica funcional, y próxima a la citómica como el área de investigación de la función dinámica de las células vivas ([D'Alessandro et al., 2013](#); [Russell et al., 2013](#)). La morfología y estructura celulares influyen a menudo en el metabolismo y en la función celular. La función o la pérdida de la función induce al organismo a comportarse con normalidad o de forma anormal. La *citómica* tiene como objetivo definir exhaustivamente el fenotipo molecular aparente de una célula, que resulta de la interacción entre el genotipo del individuo y la exposición a factores externos e internos. El futuro de muchas áreas de la biotecnología, tal es el caso del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, requiere un conocimiento profundo del *citoma*. La citómica constituye el nexo de unión entre la biología molecular y celular y su desarrollo ha sido posible gracias a las nuevas y potentes tecnologías citofotométricas, especialmente la citometría de flujo y la microscopía confocal, basadas en el análisis multiparamétrico de células individuales. La integración de estas técnicas, unida a los análisis bioinformáticos, constituye una poderosa herramienta para el estudio de la funcionalidad celular, de especial relevancia para el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas, así como para

investigar y predecir efectos a nivel celular de los fármacos en tejidos normales y enfermos ([Figeys, 2004](#)).

1.1.4. Farmacomodulación.

A partir del compuesto cabeza de serie, uno de los aspectos en los que la química farmacéutica adquiere mayor relevancia es el relativo al diseño de análogos que permitan la exploración sistemática de dicho cabeza de serie ([Ng, 2015](#)). Este conjunto de pautas constituyen la base de la llamada modificación molecular o farmacomodulación que, aun siendo un método en gran parte empírico, presenta una serie de ventajas que lo han hecho popular ([Bernard et al., 1999](#)). La primera de ellas, inherente a la propia farmacomodulación, es la mayor probabilidad de mejorar las propiedades farmacológicas en los derivados del cabeza de serie, habida cuenta de la estrecha relación estructural entre los compuestos resultantes. Por otra parte, es posible obtener compuestos más simples que mantengan o mejoren la actividad del cabeza de serie y para los que puedan emplearse rutas sintéticas comunes, o aproximaciones combinatorias de las mismas, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero ([Stroud et al., 2008](#)). Por otra parte, el empleo de un mismo método de valoración farmacológica o bioquímica para toda la serie de compuestos presenta también un evidente interés, tanto económico como científico, ya que permiten una mejor comparación de las actividades y posibilita el establecimiento de relaciones estructura-actividad más fiables.

1.1.4.1. Finalidad de la farmacomodulación.

La farmacomodulación suele emplearse para explorar las propiedades de un cabeza de serie en base a una serie de aspectos que se resumen en la Tabla 2. Son en consecuencia numerosas las repercusiones prácticas que en el diseño de fármacos ofrece la referida *modificación molecular o farmacomodulación* ([Rubira, 2008](#)):

Tabla 2 – Aspecto a tener en cuenta a la hora de desarrollar un fármaco por farmacomodulación adaptado de ([Delgado et al., 2003](#))

Estudio preliminar de las relaciones estructura-actividad
Modificación del espectro de acción
Modificación de la farmacocinética
Modificación de la distribución
Aumento de la estabilidad química. Desarrollo de sustitutos y copias terapéuticas

1.1.4.2. Técnicas de farmacomodulación.

Antes de considerar las diferentes posibilidades de farmacomodulación, la primera decisión al respecto se basa en la elección de los criterios a seguir. Así, en función de la complejidad estructural del cabeza de serie y de su tamaño, puede resultar más

convinciente su simplificación (aproximación disyuntiva), la conservación de un grado de complejidad semejante (aproximación modulativa) o bien la introducción de elementos estructurales adicionales (aproximación conjuntiva) ([Delgado et al., 2003](#))

1.1.4.2.1. Aproximaciones disyuntivas.

Las aproximaciones disyuntivas se basan en la reducción de la estructura del modelo hasta no conservar de ellas más que el fragmento esencial para la acción o *farmacóforo* ([Delgado et al., 2003](#)). En general, la farmacomodulación disyuntiva se aplica a aquellos modelos de estructura más complejas, en especial productos naturales de núcleo policíclico, en los que se procede a la apertura de uno o más ciclos, generalmente con supresión de partes de la molécula que se consideran innecesarias o no esenciales para la actividad. Casi todos los alcaloides con significación terapéutica se han sometido a este proceso de disección molecular. Son ejemplos clásicos, entre otros, el descubrimiento de la reserpina, alcaloide de la raíz de rauwolfia, al que más adelante se le dedica mención especial, así como la simplificación de la cocaína en la procaína, la de la tubocurarina en el decametonio o la de la morfina en morfinafos, benzomorfanos, y fenilpiperidinas.

1.1.4.2.2. Aproximaciones modulativas.

Las aproximaciones modulativas tienden a conservar los aspectos estructurales esenciales del modelo realizando una transformación limitada del mismo ([Delgado et al., 2003](#)). Esta técnica caracteriza el diseño de nuevos antipsicóticos, aspecto que se trata a continuación, a partir de la clorpromazina, haloperidol y sulpirida, fármacos cabeza de serie, en el correspondiente proceso de desarrollo. Sin embargo, es necesario insistir en este punto que las modificaciones estructurales, por simples que parezcan, pueden incidir en las propiedades fisicoquímicas globales de la molécula. Así, por ejemplo, un cambio de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo, no tiene únicamente un significado local en la zona de la molécula que se ha modificado, sino que afecta a la prioridad total de la misma; el alcohol resultante es mucho más hidrófilo que el haluro que le sirvió como modelo, lo que afectará en gran medida a su solubilidad y a su eliminación por vía renal. Por otra parte, aparece la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con grupos afines del lugar de acción, lo que puede influir drásticamente en sus mecanismos de unión con el receptor o con las proteínas plasmáticas. Además, el grupo hidroxilo que se ha introducido posee una reactividad química distinta y hará susceptible al fármaco de reacciones de biotransformación metabólica, como son la oxidación o la conjugación. Los procedimientos químicos que posibilitan dichas aproximaciones modulativas se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3 –Manipulaciones químicas que permiten aproximaciones modulativas a partir de un fármaco cabeza de serie adaptado de ([Delgado et al., 2003](#)).

Apertura de anillos

Formulación de anillos

Variación del tamaño de anillo

Reorganización de anillos

Homología

Vinilología

Isomerización

Ramificación, alquilación y desalquilación

Saturación de dobles enlaces

Bioisostería

1.1.4.2.3. Aproximaciones conjuntivas.

Este tipo de farmacomodulación consiste en la reunión de elementos estructurales de varios modelos con la idea de obtener un nuevo compuesto que presente propiedades farmacológicas comunes con las de los prototipos ([Delgado et al., 2003](#)). Esta modificación molecular es característica en los antipsicóticos atípicos, moléculas más o menos complejas que mantienen como elemento común con los antipsicóticos típicos la presencia de un nitrógeno terciario. Dichos elementos estructurales, unidos entre sí mediante enlaces covalentes, pueden proceder de la combinación de *dos moléculas idénticas*, lo que recibe el nombre de *duplicación molecular*, o de *varias moléculas diferentes*, lo que constituye un *híbrido* o *combinación molecular*.

1.2. Desarrollo preclínico y clínico del fármaco.

Cuando los primeros productos líderes comienzan a pasar a la fase preclínica, empieza a contar el año cero del periodo de desarrollo predecible, concluyendo la fase de descubrimiento.

Una vez que se ha identificado un nuevo blanco farmacológico o una molécula promisoría, comienza el proceso de desplazamiento desde el laboratorio de ciencias básicas hasta la clínica. La investigación aplicada implica los pasos preclínicos y clínicos que se describen a continuación. Así, en todo proceso de desarrollo farmacéutico se pueden distinguir dos fases bien diferenciadas: preclínica y clínica.

La fase preclínica está destinada a identificar aquél compuesto que por sus prometedoras características puede ser administrado a seres humanos, bajo formas y modos controlados, con el fin de determinar su eficacia terapéutica en la fase siguiente o fase clínica.

Los estudios clínicos se desarrollan en varias etapas bien diferenciadas: desde los estudios en grupos de voluntarios seleccionados hasta los estudios multicéntricos para conseguir el registro sanitario del nuevo fármaco y finalmente su comercialización. La experiencia demuestra que la probabilidad de que un compuesto termine convirtiéndose en un nuevo medicamento, es reducida. En líneas generales, la causa principal de la interrupción del desarrollo de un nuevo fármaco en su fase clínica, suele ser la existencia de efectos adversos inesperados, mientras que la falta de eficacia terapéutica contribuye de forma muy reducida.

En el proceso de evaluación de medicamentos confluyen numerosas actividades, todas ellas dirigidas a demostrar su eficacia, una relación beneficio-riesgo favorable y un coste-eficacia óptimo ([DiMasi et al., 2015](#); [DiMasi et al., 2003](#)). El desarrollo y la introducción de un fármaco en el arsenal terapéutico ha exigido y exigirá un impresionante trabajo multidisciplinar en el que se incluye la colaboración de químicos, biólogos moleculares, toxicólogos, farmacólogos básicos y clínicos, economistas y estadísticos.

1.2.1 Desarrollo preclínico.

Los estudios preclínicos son pruebas que se llevan a cabo en un contexto científicamente controlado con utilización de cultivos celulares y animales como modelos ([Gad, 2008](#); [Wang et al., 2006](#)). La finalidad de los estudios preclínicos es predecir cómo actúa el organismo sobre el candidato a fármaco (farmacocinética), cómo actúa el candidato a fármaco sobre el organismo (farmacodinamia) y si el candidato a fármaco puede entrañar posibles riesgos para la salud o efectos secundarios tóxicos.

Los análisis farmacocinéticos aportan datos para responder preguntas tales como: *¿Cómo se absorbe y transporta el fármaco? ¿Qué células y órganos resultan afectados? ¿Qué enzimas del organismo degradan el medicamento y con qué rapidez? ¿Cómo se elimina el medicamento o sus metabolitos (productos de degradación) del organismo?.* En los estudios farmacodinámicos se analizan los efectos dosis-respuesta y, a menudo, se controlan los cambios bioquímicos y fisiológicos (como actividades enzimáticas, frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura corporal) en los sujetos evaluados. Los análisis farmacodinámicos, que revelan lo que hace el organismo en respuesta al fármaco, se utilizan para responder a la pregunta: *¿Resulta el fármaco perjudicial o tóxico para las células o sistemas orgánicos?.* En los estudios toxicológicos se aborda el potencial de que el fármaco o sus metabolitos destruyan o lesionen células y órganos, causen cáncer u ocasionen problemas relacionados con la reproducción, como defectos congénitos o esterilidad. Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos se utilizan en conjunto para alcanzar el objetivo de los estudios preclínicos, lo que permite responder a la pregunta: *¿Resulta seguro el fármaco?.* En Europa, los estudios

preclínicos deben llevarse a cabo siguiendo las directrices de Buenas Prácticas de Laboratorio. En otras partes del mundo también se siguen unas normas internacionales armonizadas ([Gad, 2008](#); [Mao, 2006](#)).

La información derivada de estos estudios es vital. Permite que los investigadores calculen una posología segura para los seres humanos en ensayos clínicos en fase I. Aunque se exige que las empresas farmacéuticas presenten datos de modelos animales a las autoridades sanitarias como parte del proceso de aprobación de medicamentos, las empresas están adoptando medidas para reducir el número de animales utilizados en los estudios debido a problemas éticos y al coste que conllevan las instalaciones.

Los modelos animales incrementan en gran medida la capacidad de los científicos de estudiar la eficacia y la seguridad de los candidatos a medicamentos nuevos ([Gad, 2008](#); [Mao, 2006](#)). En la validación de objetivos, los investigadores pueden utilizar ratones con genes desactivados (*knock-out*) o activados (*knock-in*). A los ratones con genes desactivados se les altera genéticamente para eliminar las versiones murinas de genes responsables de enfermedades humanas. Estos genes también pueden activarse para crear modelos murinos de enfermedades humanas como cáncer, diabetes, Alzheimer y Parkinson. Los candidatos a medicamentos se analizan en estos ratones, lo que permite que los investigadores comprueben la aparición de efectos adversos secundarios antes de administrarlos a seres humanos.

Inicialmente, muchos estudios de seguridad y toxicidad de fármacos se realizan en cultivos celulares. Las líneas celulares se obtienen mediante ingeniería genética para expresar genes que, a menudo, son responsables de reacciones adversas. La creación de modelos de líneas celulares ha disminuido el número de animales necesarios para los estudios (con la consiguiente reducción del coste y el tiempo) y contribuye a acelerar el proceso de desarrollo de medicamentos ([Gad, 2008](#); [Mao, 2006](#))

Cuando los ensayos preclínicos aportan pruebas suficientes de que un candidato a fármaco es seguro, las empresas presentan una solicitud de fármaco nuevo en investigación (IND) a la EMA (*European Medicines Agency*). Una vez que la EMA aprueba el IND, las empresas pueden comenzar a realizar ensayos clínicos escalonados en seres humanos ([Herrero et al., 2010](#)).

1.2.2. Desarrollo clínico.

1.2.2.1. Investigación en humanos.

No obstante, para que el «nuevo fármaco» cumpla eficientemente con las normas regulatorias de investigación preclínica y obtenga la aplicación IND, la presentación de

reacciones adversas en la primera fase de investigación clínica desafortunadamente no se pueden prevenir, porque manifestaciones clínicas como somnolencia, tinnitus o confusión mental, entre muchas otras, no son fácilmente reconocidas en los estudios preclínicos con animales ([Wang et al., 2006](#)). De hecho, se estima que alrededor de la mitad de los efectos indeseables producidos por la administración de fármacos, se identifican sólo durante los ensayos clínicos en humanos. Además, diferencias entre las especies *per se* repercuten cualitativa y cuantitativamente en la farmacodinamia y/o farmacocinética de los fármacos, por lo que los estudios en animales deben por ley realizarse, pero no son extrapolables a los seres humanos. Nadie puede certificar que un «nuevo fármaco» estará exento de producir reacciones adversas; sin embargo, la exigencia de estudios preclínicos y la evaluación cuidadosa del expediente del nuevo fármaco, permitirá identificar potenciales riesgos de toxicidad para prevenirlos. Sin embargo, la investigación en humanos es insustituible cuando se pretende obtener evidencias sobre la seguridad y eficacia clínica de los nuevos fármacos para tratar una patología definida.

Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación señaladas en la Figura 2 y descritas a continuación.

1.2.2.2. Ensayos clínicos Fase I.

Constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en los seres humanos ([Herrero et al., 2010](#); [Wang et al., 2006](#)). Corresponden fundamentalmente a estudios de farmacocinética y farmacodinamia. Abarcan los primeros test en humanos, normalmente en voluntarios sanos, para evaluación preliminar de tolerancia, evidencia de acciones farmacológicas, rangos y regímenes seguros de dosificación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. En esta fase no se estudia la eficacia del fármaco o intervención médica, ya que no emplea pacientes sino voluntarios sanos (alrededor de 100 sujetos/ensayo). Proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (caso de los citostáticos), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores. Las vías de administración que vayan a utilizarse serán las mismas que vayan a emplearse más tarde en el uso clínico, y nunca podrá experimentarse otra vía que no haya sido previamente ensayada en animales.

1.2.2.3. Estudios clínicos Fase II.

Esta fase comprende la investigación clínica inicial del efecto del tratamiento. Se realiza con un número limitado de pacientes o sujetos que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés (alrededor de los 200) para estudiar una actividad biológica

específica, el control o la profilaxis de una enfermedad ([Brown et al., 2014](#); [Wang et al., 2006](#)). La fase II “temprana” refleja los estudios iniciales (estudios piloto) para recabar la primera evidencia de la eficacia. En la fase II “tardía” se diseñan los estudios para dar respuestas definitivas a preguntas cruciales sobre la seguridad del fármaco y su utilidad terapéutica, exigiendo una monitorización rigurosa de cada paciente. Los estudios fase II pueden servir como un proceso de selección para elegir aquellos fármacos con verdadero potencial para ser desarrollados en fase III, proporcionando información preliminar sobre la eficacia del fármaco y suplementar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Estos estudios sirven también para determinar el rango de dosificación apropiado. Por lo general, son ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

1.2.2.4. Estudios clínicos Fase III.

Incluyen un amplio rango de ensayos en los que participan numerosos investigadores para valorar la eficacia y seguridad de un fármaco nuevo bajo condiciones similares a aquellas que se puedan esperar de dicho fármaco cuando éste se encuentre en el mercado y considerando las alternativas terapéuticas disponibles a la medicación estudiada ([Kerr et al., 2008](#); [Patlak et al., 2009](#)). Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que iría destinado el medicamento. La seguridad sigue siendo uno de los objetivos principales. Los efectos tóxicos predecibles del fármaco en estudio tendrán que haber sido descubiertos en las fases I o II. La fase III debe de establecer la incidencia de los efectos secundarios comunes e, idealmente, indicar qué tipo de pacientes tienen un riesgo especial para desarrollar efectos secundarios menos frecuentes. En los estudios fase III el fármaco en investigación se comparará con los tratamientos estándares preestablecidos, si los hubiera, bien sea placebo o terapias reconocidas, a fin de confirmar evidencia de eficacia relativa. Estos estudios constituyen el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada. Por ello deben de ser controlados (a ser posible doble ciegos) y aleatorizados, incluyendo un número suficientemente elevado de pacientes que permita demostrar la eficacia y seguridad comparativa entre los tratamientos en estudio ([Kerr et al., 2008](#); [Patlak et al., 2009](#)).

1.2.2.5. Estudios clínicos Fase IV.

Corresponden a los estudios post-autorización, es decir, aquellos que se realizan con fármacos comercializados. Se llevan a cabo para efectuar la farmacovigilancia del producto, incluyendo la detección de efectos secundarios a largo plazo, así como posibles efectos del fármaco sobre la patología en sí misma o estudios de morbilidad y mortalidad. También se utiliza la fase IV para estudiar nuevas indicaciones del

producto, nuevas formulaciones y formas de dosificación o la comparación con otros fármacos ya conocidos ([Herrero et al., 2010](#); [Kerr et al., 2008](#); [Wang et al., 2006](#)).

Estos ensayos podrían ser similares a los descritos en las fases I, II y III si estudian algún tipo de efecto no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas (ej.: nueva indicación), o bien los específicamente fase IV, incluidos en un programa de farmacovigilancia postcomercialización, que deberán también ser controlados, aleatorizados y prolongados en el tiempo para evaluar eficacia y/o seguridad a largo plazo.

2. Fármacos antipsicóticos.

2.1. Introducción.

Cuando, en 1920, D.I. Match describía a la psicofarmacología como una "*tierra virgen, llena de promesas*", se refería a un campo de conocimiento que englobaba a todos aquellos estudios farmacológicos y psicológicos dedicados a analizar los efectos psíquicos de los fármacos ([Caldwell, 1978](#)). Utilizaba para ello un término novedoso que, no obstante, tenía un origen remoto, habiéndose empleado por primera y probablemente única vez en 1548, cuando Reinhard Lorichius publica su obra titulada "*Psychophacon, hoc est Medicina animae*".

El concepto actual de psicofarmacología no ha variado mucho. En términos generales, la psicofarmacología puede definirse como una disciplina científica centrada en el estudio de los fármacos que modifican el comportamiento y la función mental a través de su acción sobre el sistema neuroendocrino. Numerosos autores definen a la psicofarmacología desde esta perspectiva global que destaca el interés de nuestra disciplina por el estudio de las interacciones entre los fármacos psicotrópicos, el sistema nervioso, y el comportamiento normal y patológico. Sin embargo, es posible encontrar ciertas diferencias de matiz en las conceptualizaciones actuales de la psicofarmacología que reflejan el énfasis que pone cada una de ellas en uno u otro aspecto de la disciplina, y destacan su carácter básico o aplicado.

En primer lugar, algunas definiciones del término se centran en la posibilidad que nos brindan los psicofármacos de comprender mejor las funciones del sistema nervioso ([Arangüena, 2001](#)). En esta línea, por ejemplo, Berger ([Berger, 1978](#)) conceptualiza la psicofarmacología como la disciplina científica que utiliza los fármacos para aumentar nuestro conocimiento y nuestra comprensión acerca de cómo funciona la mente. Para Snyder ([Snyder, 1996](#)), por su parte, los fármacos psicoactivos se emplean en neurociencia para descifrar los fenómenos de procesamiento de información que tienen lugar en el cerebro. Igualmente, Bloom ([Bloom, 2005](#)) destaca como uno de los principales objetivos de la psicofarmacología el empleo de fármacos para dilucidar los

mecanismos que operan en el Sistema Nervioso Central (SNC) y las bases biológicas de procesos mentales complejos. Esta afirmación coincide plenamente con la de Willner, quien considera que la psicofarmacología no sólo persigue determinar el efecto de los fármacos sobre las enfermedades centrales, sino también identificar los fenómenos subyacentes a los procesos mentales ([Willner, 1991](#)).

Por consiguiente, la psicofarmacología se centra en analizar científicamente los efectos conductuales de los fármacos psicotrópicos, y utiliza estos conocimientos para explorar las bases neurobiológicas de la emoción, la cognición y los trastornos psiquiátricos mayores ([Schatzberg et al., 2009](#)).

Otras definiciones de psicofarmacología parecen enfatizar más la dimensión farmacológica que la conductual o la neurológica, lo que hace que el psicofármaco ocupe un lugar preponderante en el objeto de estudio de nuestra disciplina ([López-Muñoz et al., 2002](#)). Desde esta perspectiva, por ejemplo, Baldessarini ([Baldessarini, 2005](#)) considera que la psicofarmacología se dedica al estudio de la química, la disposición, las acciones y la farmacología clínica de los agentes psicotrópicos. Igualmente, López-Muñoz y Álamo opinan que esta especialidad se ocupa del estudio de las acciones farmacológicas, tanto terapéuticas como adversas, del mecanismo de acción, de las características farmacocinéticas, y de las vías y pautas de administración de las sustancias que tienen efectos psicótrópos ([López-Muñoz et al., 2014](#)).

En otros casos, por el contrario, estas dimensiones aparecen más equilibradas. Tal es el caso de la definición propuesta por Stahl ([Stahl, 2012](#)), quien afirma que la psicofarmacología se orienta al descubrimiento de fármacos y a la comprensión de sus acciones en el SNC. En una línea similar, Rosenzweig et al ([Rosenzweig et al., 1998](#)), o Carlson ([Carlson, 2014](#)) consideran que se dedica al estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso y la conducta. Para Pinel ([Pinel et al., 2006](#)), finalmente, esta disciplina focaliza su interés en la manipulación de la actividad neural y la conducta con fármacos. Desde este enfoque, en definitiva, la psicofarmacología pone al descubierto las complejas relaciones entre los psicofármacos, el cerebro y el comportamiento.

En segundo lugar, y al margen de estas consideraciones generales, es posible encontrar en la bibliografía especializada diversas definiciones de psicofarmacología que destacan el marcado carácter clínico que para muchos tiene esta disciplina ([Torres-Bares et al., 2004](#)). Entre estas definiciones puede citarse la de Costentin ([Costentin, 1996](#)), para quien la neuropsicofarmacología tiene por objeto seleccionar y estudiar los medicamentos destinados a los trastornos o dolencias neurológicas o psiquiátricas. Del mismo modo, De Pablo ([de Pablo Rabassó, 1996](#)) considera que esta disciplina se dedica al estudio de las sustancias que presentan una acción en el sistema nervioso, y que son susceptibles de usarse en el tratamiento de las enfermedades

mentales. Álamo et al ([López-Muñoz et al., 2014](#)), por su parte, utilizan el término *psicofarmacología* para referirse a la terapéutica farmacológica de los trastornos mentales. Tal dimensión aplicada de la psicofarmacología también la resaltan autores de relevancia, como Floyd Bloom ([Bloom et al., 1995](#)), para quien la psicofarmacología une las fronteras de la neurociencia básica con el tratamiento de los trastornos psiquiátricos y neurológicos.

En definitiva, la variedad de definiciones que pueden encontrarse en torno al término psicofarmacología no hace más que poner de manifiesto la naturaleza multidisciplinaria de este ámbito del saber, y la riqueza de contenidos que aporta nuestra disciplina al campo más amplio de la neurociencia. De hecho, el desarrollo de la psicofarmacología de las últimas décadas ha contribuido de forma notable a aumentar nuestro conocimiento sobre el sistema nervioso y sus funciones, y a que dicho conocimiento haya beneficiado al individuo y a la sociedad. Así, por un lado, el advenimiento de los fármacos psicotrópicos representó en su momento un duro golpe para el pensamiento dualista cartesiano que predominaba en el contexto de la psiquiatría teórica, y que sin duda estaba dificultando el avance en la comprensión de la etiología de las enfermedades mentales. De esta manera, la posibilidad de atenuar la sintomatología psiquiátrica a través de la modificación de la bioquímica cerebral demostró definitivamente que la mente era la manifestación conductual de la anatomía, la fisiología y la bioquímica del cerebro vivo, y que por tanto su estudio podía abordarse científicamente ([Lipton et al., 1984](#)). No debe olvidarse que el propio Sigmund Freud predijo que el psicoanálisis era sólo un evento transitorio en el tratamiento de las enfermedades mentales, que sería algún día sustituido por los avances en la bioquímica y la endocrinología. En este sentido, es indudable que la psiquiatría biológica actual tiene en nuestra disciplina uno de sus pilares fundamentales, dado que la exploración de los trastornos cerebrales que acompañan a las diversas psicopatologías se basa en gran medida en el conocimiento de cómo actúan los fármacos psicoactivos en el sistema nervioso.

Por otro lado, ahora en un contexto aplicado, es muy probable que las mejoras acontecidas en las últimas décadas en las condiciones de asistencia psiquiátrica y psicológica no hubieran sido posibles sin el descubrimiento casual de neurolépticos, antidepresivos y antimaníacos. Braña y Tabasco resaltan este aspecto con las siguientes palabras: "*Si tuviéramos que señalar un ejemplo de la capacidad creativa del hombre respecto a la terapia, éste sería sin duda el caso de los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades que afectan, en cualquiera de sus manifestaciones, al SNC*" ([López-Muñoz et al., 2007](#)). Lejos de la euforia y el excesivo optimismo que caracterizaron a la psicofarmacología en sus inicios, en la actualidad es evidente que el empleo racional y controlado de los psicofármacos beneficia al paciente y a sus

familiares más próximos, ya que permite, en muchos casos, el tratamiento ambulatorio, mejorar el pronóstico y potenciar los efectos de la terapia psicológica.

Por último, las aportaciones de la psicofarmacología al ámbito de la investigación psicobiológica merecen destacarse brevemente. Como ya se ha comentado con anterioridad, la introducción de la terapia psicofarmacológica en la práctica clínica dio un gran empuje a la exploración de las bases neurobiológicas del comportamiento, un empuje que se vio facilitado y potenciado por los estudios que sobre la misma época surgían en torno a la investigación animal ([Bayés, 1977](#)). Los fármacos psicotrópicos se han convertido, así, en herramientas de valor incalculable para posibilitar la comprensión de los sustratos neuroquímicos de la conducta ([Russell, 1987](#)). En este contexto, el carácter psicobiológico de la psicofarmacología adquiere todo su sentido. No en vano muchos de los primeros psicofarmacólogos fueron psicobiólogos que redirigieron su interés hacia la investigación con fármacos. Desde este planteamiento, la psicofarmacología puede definirse como una disciplina que estudia las bases biológicas del comportamiento a través del análisis científico del efecto de los fármacos sobre la conducta y el sistema neuroendocrino, y arroja luz sobre los principios básicos que gobiernan las interacciones entre el cerebro y la conducta.

En la primera mitad del siglo XX los psiquiatras alcanzaron un consenso de que existían dos grandes grupos de problemas mentales. Uno eran las psicosis, a menudo incluidas bajo el término «*esquizofrenia*», donde las alteraciones del pensamiento eran tan graves que la persona se desconectaba de la realidad ([Schatzberg et al., 2009](#)). El otro era la depresión, un trastorno del ánimo donde la tristeza y la desesperanza eran tan abrumadoras que el paciente no quería seguir viviendo. En algunos casos, la depresión se alternaba con la manía, una excitación eufórica donde todo parecía factible, y se denominó trastorno bipolar.

Hasta 1950, las herramientas para tratar los problemas psiquiátricos eran enormemente limitadas. Por un lado, las psicoterapias incluido el psicoanálisis; por otro, una serie de tratamientos que podríamos calificar de extremos: psicocirugía (lobotomías, resección de focos epilépticos), electrochoque, choque insulínico, infección malárica inducida, etc. ([López-Muñoz et al., 2007](#)). En la década de 1950 esto cambió gracias al desarrollo farmacológico: se descubrieron una serie de medicamentos que eran eficaces en los trastornos mentales y que también nos ayudaron a conocer mucho más sobre el funcionamiento del cerebro.

Así, la psicofarmacología estudiaría distintos tipos de fármacos y sus interacciones químicas con los componentes del sistema nervioso. Tras interactuar con receptores o dianas específicas, estos compuestos inducen potentes cambios en la fisiología cerebral, en la psicología de la persona afectada y en su comportamiento ([Alamo et al.,](#)

[2010](#)). Las fuentes de los psicofármacos pueden ser plantas o animales pero la mayoría se han obtenido por síntesis química en el laboratorio.

2.2. Antecedentes: Reserpina.

La reserpina es un alcaloide natural procedente de la *Rauwolfia serpentina* Benth, planta de la que existen referencias en textos clásicos de la medicina ayurvédica sobre su utilidad en el tratamiento de la «*Ounmaad*», una especie de psicosis descrita por el médico ayurvédico Charka (año 1000 a.C., aproximadamente). El primer informe sobre los efectos que la *Rauwolfia* ocasionaba en el humano se debe a los médicos calcutíes Gananath Sen y Kartick Ch. Bose, quienes describieron sus propiedades sedantes y su capacidad para reducir la presión arterial a las pocas semanas de su administración ([Sen et al., 1931](#)).

Sin embargo, esta actividad terapéutica no trascendió a la medicina occidental hasta 1949, fecha en la que Rustom Jal Vakil (1911-1974) publicó, en el *British Heart Journal*, los resultados de un ensayo clínico controlado, de cinco años de duración y cincuenta pacientes, realizado en el King Edward Memorial de Bombay ([Vakil, 1949](#)). Los buenos resultados del estudio, motivaron a Robert W. Wilkins (1906–2003), Director de la Clínica de Hipertensión del Massachusetts General Hospital, a ensayar la planta en sus pacientes ([Bhatara et al., 2004](#); [Lopez-Muñoz et al., 2000c](#)).

Las conclusiones del estudio de Wilkins fueron comunicadas en la reunión de la New England Cardiovascular Society, en 1952. Los autores volvieron a confirmar, además de la moderada acción hipotensiva de la *Rauwolfia*, un interesante efecto sedativo, que causaba, más que somnolencia, una sensación de relajación ([Wilkins et al., 1954](#)). Simultáneamente, un grupo de investigadores de la División de Investigación de Ciba (Basilea) integrado por Emil Schlittler, Johannes Müller y Hugo J. Bein lograron aislar, no sin numerosas dificultades metodológicas, el alcaloide responsable del efecto de esta planta, al que denominaron reserpina ([Müller et al., 1952](#)) y que era el responsable de la mayor parte de la actividad hipotensiva y sedativa de la raíz de *Rauwolfia*. Sus propiedades farmacológicas fueron descritas en 1953 por Bein: una acción inicial reversible de tipo hipnótico, similar a la reportada con la clorpromazina, una ausencia de acción anticonvulsivante y la preservación del reflejo pupilar y de distintos reflejos dolorosos, lo que indicaba una ausencia de acción analgésica ([Bein, 1953](#)). El pionero del empleo de la reserpina en el tratamiento de las psicosis fue Nathan S. Kline, del Rockland State Hospital de New York. Según relata Caldwell, en la primavera de 1953, Kline leía en el *New York Times* una interesante noticia procedente de Bombay: en el curso de la VI Gujarat and Saurashtra Provincial Medical Conference (14-16 de marzo) se concedió un premio especial al doctor R.A. Hakim (Ahmadabad, India), por un trabajo titulado *Indigenous drugs in the treatment of mental diseases* ([Caldwell, 1978](#)). Estas drogas procedían de la planta *Rauwolfia serpentina*, e hicieron

pensar a Kline que estas sustancias podrían ocasionar un fenómeno parecido al que se comunicaba desde Francia con la utilización de la clorpromazina. Kline realizó varios ensayos clínicos que acabaron por confirmar la eficacia antipsicótica de la recientemente aislada reserpina, con porcentajes de mejoría superiores al 80% de los pacientes esquizofrénicos tratados ([Kline, 1954](#)).

En los años sucesivos, la reserpina fue ampliamente utilizada en base a sus dos importantes actividades farmacológicas (antipsicótica e hipotensora). No obstante, la introducción de nuevos agentes hipotensores, más eficaces por vía oral, el elevado número de casos de mortalidad por trombosis y la inducción de cuadros depresivos ([Baumeister et al., 2003](#)), con el consiguiente riesgo de suicidio, limitaron considerablemente su uso.



Figura 7. *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz ([Monachino, 1954](#)).

Por fin, la introducción clínica de las fenotiazinas acabó por eclipsar, a partir de 1957, la utilización terapéutica de la reserpina.

2.3. Teoría dopaminérgica: Fármacos moduladores de la dopamina.

La dopamina (2-(3,4-dihroxifenil)etilamina) (Figura 8) no se reconoció como un neurotransmisor a nivel del SNC hasta finales de los años cincuenta, ya que hasta entonces se consideraba tan sólo como un precursor biosintético de la noradrenalina. Algo más tarde, se asoció la acción neuroléptica o tranquilizante con el bloqueo de receptores propios de la dopamina y, hoy en día, se considera que es el neurotransmisor más abundante en ciertas zonas del cerebro, donde ejerce una acción

excitadora que se traduce en ciertos comportamientos estereotipados en los animales de laboratorio. Así, en la rata, la estimulación dopaminérgica provoca un aumento de la actividad locomotora espontánea, acompañada de compulsión a roer y a oler. La dopamina se biosintetiza a partir de la L-tirosina y se metaboliza por acción de la MAO y la COMT para dar lugar al ácido homovanílico (Figura 8).

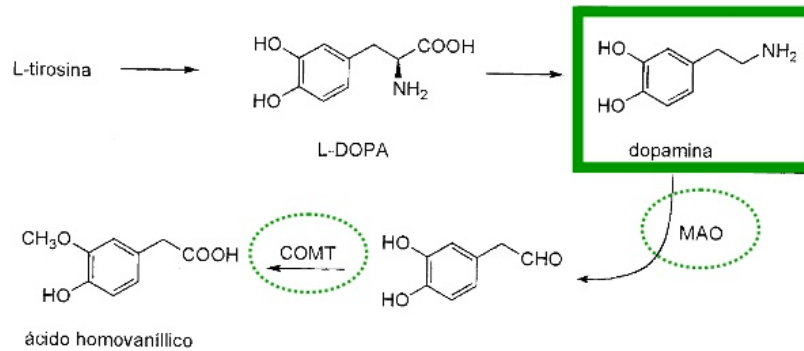


Figura 8. Síntesis y metabolismo de la dopamina.

Hasta la fecha, los avances en biología molecular y técnicas de clonación han permitido la identificación de cinco tipos de receptores dopaminérgicos centrales (D). Desde un punto de vista anatómico, bioquímico y farmacológico, se agrupan en dos familias, la D₁, formada por receptores D₁ y D₅, y la D₂, constituida por los receptores D₂, D₃ y D₄. En la Figura 9 se muestra esquemáticamente la organización general de una neurona dopaminérgica (Delgado et al., 2003).

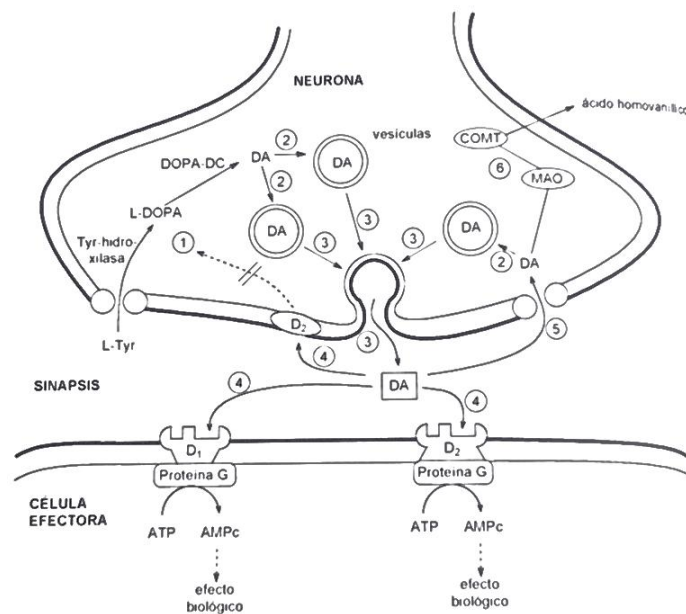


Figura 9. La sinapsis dopaminérgica: 1) biosíntesis; 2) almacenamiento; 3) liberación; 4) unión a receptores; 5) recaptación; 6) metabolismo (Delgado et al., 2003).

Distinguiremos fundamentalmente los receptores D_1 postsinápticos y los D_2 post y presinápticos, desempeñando estos últimos un papel regulador de la biosíntesis del neurotransmisor (autorreceptores). Los receptores D_1 y D_2 postsinápticos, localizados en los cuerpos celulares de las fibras colinérgicas y/o GABAérgicas, pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G.

La dopamina es un neurotransmisor excitador a nivel del SNC. Desde el punto de vista terapéutico, su modulación mediante antagonistas selectivos ha permitido el desarrollo de los antipsicóticos típicos (AT, fármacos tranquilizantes mayores ([Alamo et al., 2002a](#); [Alamo et al., 2002b](#))).

2.3.1. Antagonistas dopaminérgicos.

Aunque desde el punto de vista farmacológico los mecanismos implicados en la acción neuroléptica son complejos y sólo se conocen parcialmente, su relación con el antagonismo dopaminérgico a nivel central parece fuera de toda duda. ([Neve, 2009](#)) Los fármacos antipsicóticos típicos (AT, neurolépticos) son antagonistas selectivos de los receptores D_2 . Los neurolépticos clásicos pertenecen a alguna de las siguientes familias:

- a) *Fenotiazinas*: Aunque la propia fenotiazina se ha utilizado como antihelmíntico, los primeros fármacos conocidos derivados de este sistema heterocíclico encontraron utilidad como antihistamínicos. Un ejemplo de ello es la *prometazina* (Figura 10), antihistamínico diseñado por farmacomodulación de las etilendiaminas, compuestos que constituyeron uno de los primeros grupos de antihistamínicos con utilidad como antialérgicos ([Jaszczyszyn et al., 2012](#); [Speicher et al., 1981](#)).

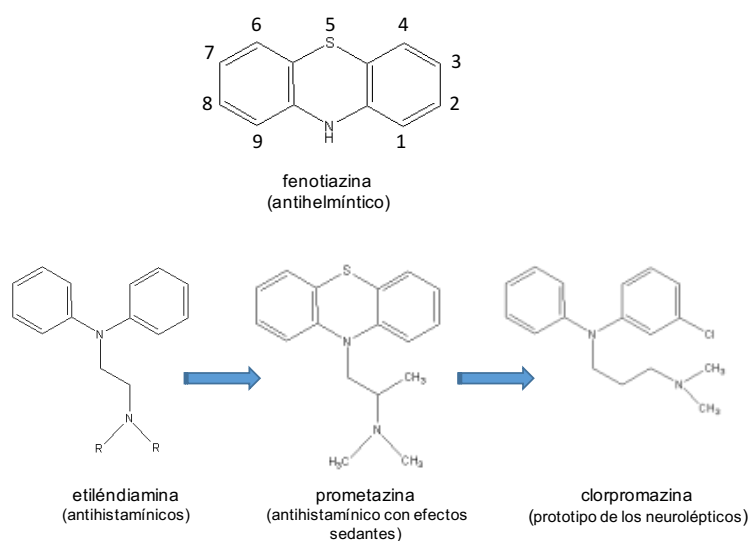


Figura 10. Desarrollo de la clorpromazina a partir de la fenotiazina

La prometazina es un antihistamínico que presenta efectos secundarios de tipo sedante. Este efecto pasó a ser determinante en la clorpromazina, prototipo de los neurolépticos de estructura fenotiazínica resultante de la farmacomodulación de la prometazina ([Speicher et al., 1981](#)).

Este ejemplo es ilustrativo de cómo los procesos de farmacomodulación pueden conducir a nuevas familias estructuralmente relacionadas entre sí, aspecto este más adelante detalladamente considerado, aunque en este caso con utilidad terapéutica diferenciada.

Entre las relaciones estructura-actividad más notables en el grupo de las fenotiazinas neurolépticas, caben señalar las siguientes (Figura 11) ([Jaszczyszyn et al., 2012](#)):

- I. Un grupo funcional o heteroátomo atrayente de electrones en la posición 2 del núcleo de fenotiazina.
- II. Una cadena lateral de tres átomos de carbono, o una distancia equivalente, entre los átomos de nitrógeno. Según la naturaleza de esta cadena se distinguen distintas familias de fenotiazinas, tales como las derivadas de *alquilamina*, las de *alquilpiperidina* y las de *alquilpiperazina*. El acortamiento de la cadena a una distancia equivalente a dos átomos de carbono entre los átomos de nitrógeno conduce a compuestos con marcado carácter antihistamínico.

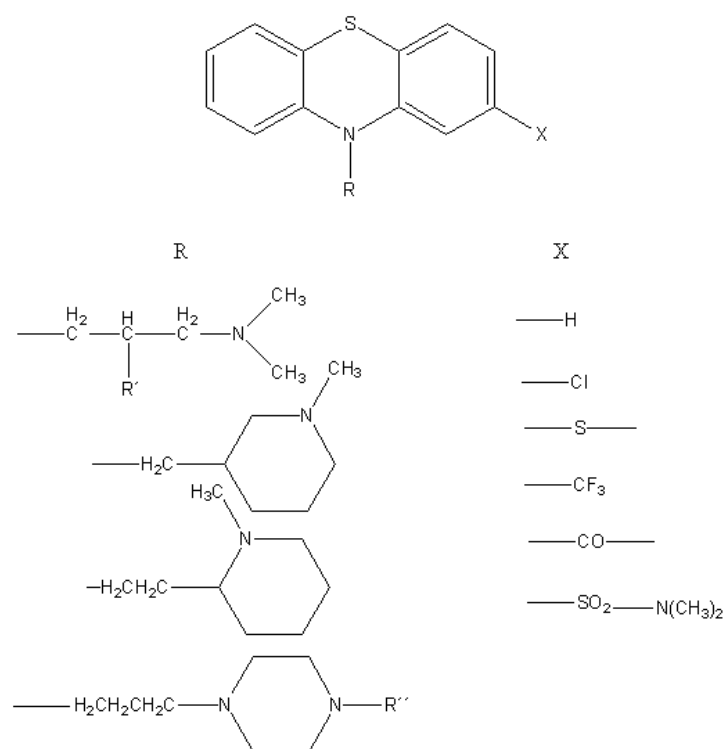


Figura 11. Neurolépticos derivados de la fenotiazina.

- b) *Tioxantenos*: Proceden de la farmacomodulación de las fenotiazinas, en las que el átomo de nitrógeno del anillo se cambia por un grupo metilideno. Al igual que en las fenotiazinas, es esencial la presencia del sustituyente atrayente de electrones en la posición 2 del sistema heterocíclico (Figura 12) (Goodwin, 2004; Müller-Oerlinghausen et al., 2013).

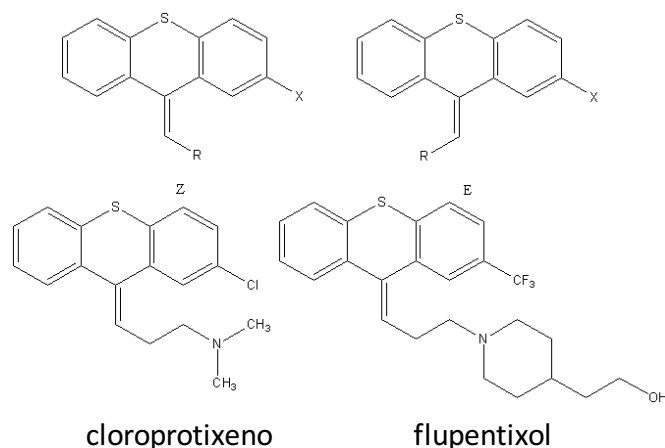


Figura 12. Neurolépticos derivados del tioxanteno.

La presencia del doble enlace da lugar a isómeros geométricos Z y E, siendo los Z los más activos como neurolépticos. Al igual que en las fenotiazinas, la cadena lateral puede ser de tipo alquilamina lineal, de tipo alquimpiperidínico o de tipo alquimpiperazínico, conservándose la distancia óptima de tres átomos de carbono entre el sistema cíclico y el átomo de nitrógeno de la cadena lateral (Goodwin, 2004).

Tanto en las fenotiazinas como en los tioxantenos que presentan un grupo hidroxilo libre en la cadena lateral, puede prolongarse la acción neuroléptica mediante la formación de profármacos derivados de ésteres de ácidos grasos (palmitato, decanoato, undecanoato, etc.). Estas formas de acción sostenida, a las que más adelante nos referiremos, deben experimentar un proceso de hidrólisis antes de dar lugar al fármaco activo.

- c) *Butirofenonas*: El desarrollo de las butirofenonas está relacionado con las modificaciones moleculares orientadas hacia la potenciación de los efectos analgésicos de la petidina, un analgésico relacionado con los opiodes. En un estudio sobre análogos de la norpetidina con diferentes sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno, se observó que el derivado de la butirofenona presentaba un perfil farmacológico semejante al de la clorpromazina, aunque aún conservaba ciertas propiedades de tipo morfínico (Figuras 13 y 14) (Janssen, 1965). Mediante posteriores modificaciones moleculares se obtuvo el

haloperidol (Figura 15), compuesto desprovisto de efectos analgésicos y que constituyó el cabeza de serie de los neurolépticos derivados de la butirofenona.

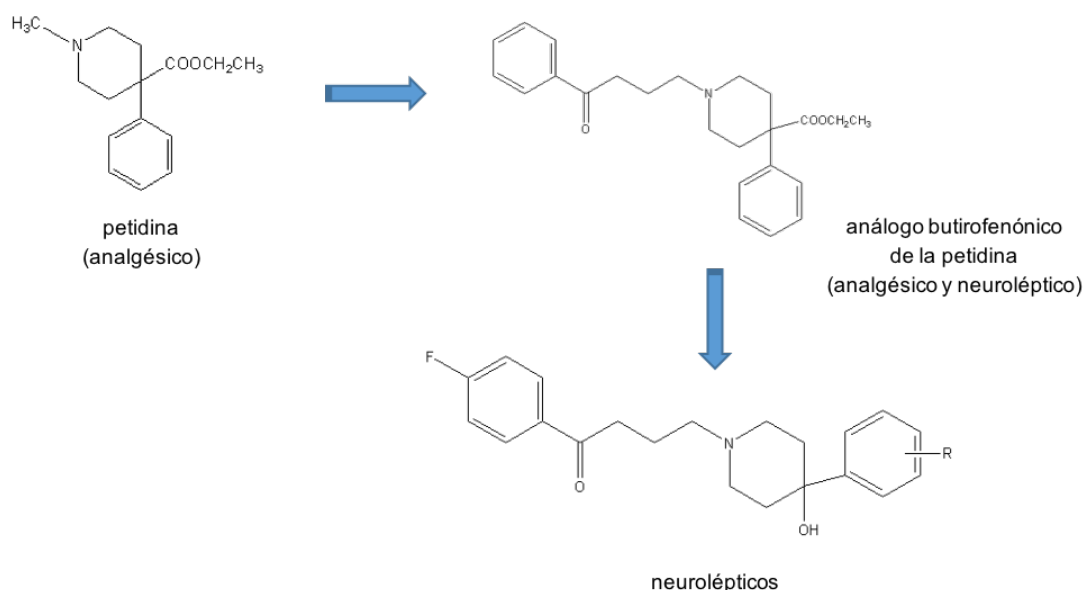


Figura 13. Desarrollo de butirofenonas neurolépticas a partir de la petidina

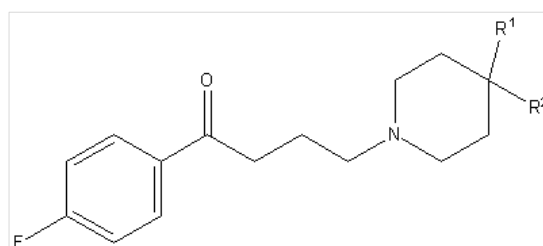


Figura 14. Estructura general de las butirofenonas.

Las relaciones estructura/actividad más significativas en la familia de las butirofenonas se resumen a continuación ([Delgado et al., 2003](#); [Goodwin, 2004](#)):

- I) La agrupación de butirofenona es imprescindible para la acción neuroléptica. El acortamiento (propiofenonas) o el alargamiento (valerofenonas) de la cadena conduce a una pérdida notable de la actividad neuroléptica. Sin embargo, cambios más profundos, como la farmacomodulación, a la que más adelante nos referimos, tales como los derivados a las difenilbutilpiperidinas conducen a neurolépticos de utilidad terapéutica.
- II) La presencia de un grupo amino terciario en el extremo de la agrupación de butirofenona es esencial para la acción neuroléptica. Este átomo de nitrógeno puede formar parte de un sistema de

piperidina, tetrahidropiridina o piperazina, sustituido a su vez en posición 4.

Las butirofenonas de posible interés terapéutico son: haloperidol, droperidol, espiperona, trifluoperidol y moperona.

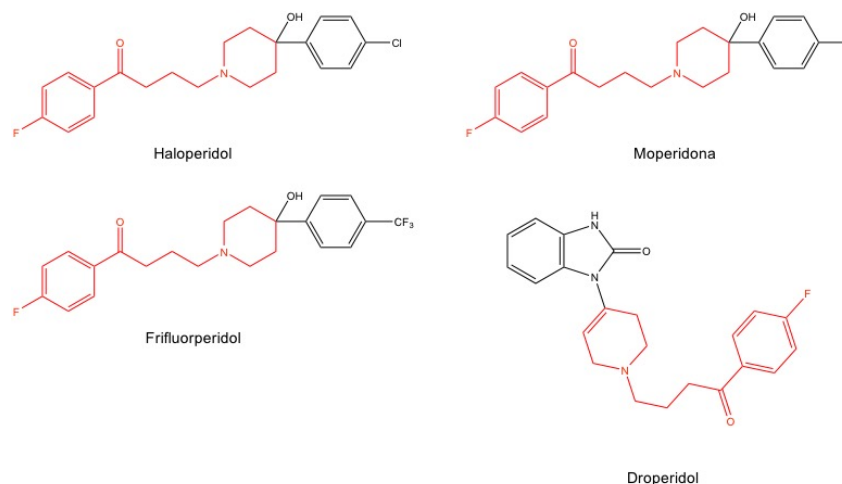


Figura 15. Haloperidol y fármacos relacionados.

d) *Difenilbutilpiperidinas*: Como se ha comentado, proceden de la farmacomodulación de las butirofenonas y son especialmente útiles en el tratamiento de la esquizofrenia. Estructuralmente, las difenilbutilpiperidinas se caracterizan por presentar un grupo bis-(*p*-fluorofenil)metilo en vez de la agrupación fenona característica de las butirofenonas (Acton, 2013; Delgado et al., 2003). Por lo demás, el resto de la molécula es idéntico o muy similar al de estas. Entre las más utilizadas, en principio, se encuentran el flusperileno, la pimozida y el penfluridol (Figura 16)

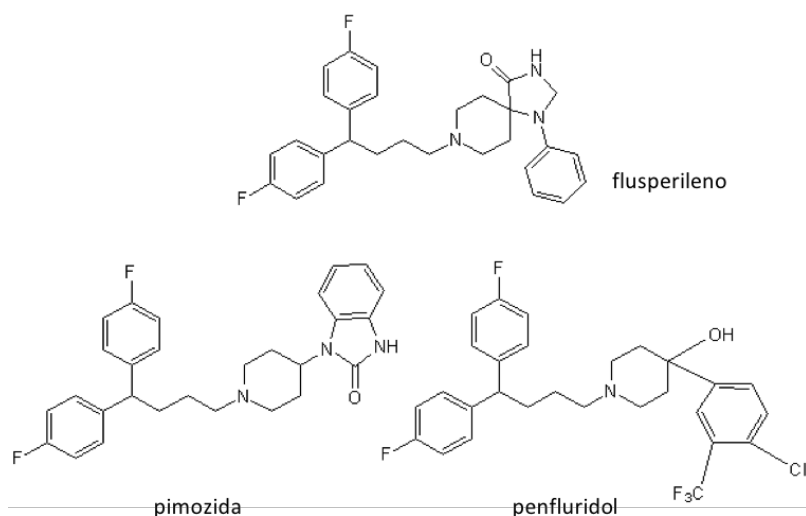


Figura 16. Difenilbutilpiperidinas.

- e) *orto-Metoxibenzamidas (Ortopramidas)*: Las ortopramidas proceden de la farmacomodulación de los anestésicos locales ([Guillot, 1986](#)). En concreto, la *ortometoxiprocaïnamida* (Figura 17) mostró, además de la acción anestésica local esperada para este compuesto, una notable acción antiemética. Por posteriores modificaciones de esta estructura se obtuvo la *metoclopramida*, potente antiemético con moderada actividad anestésica local.

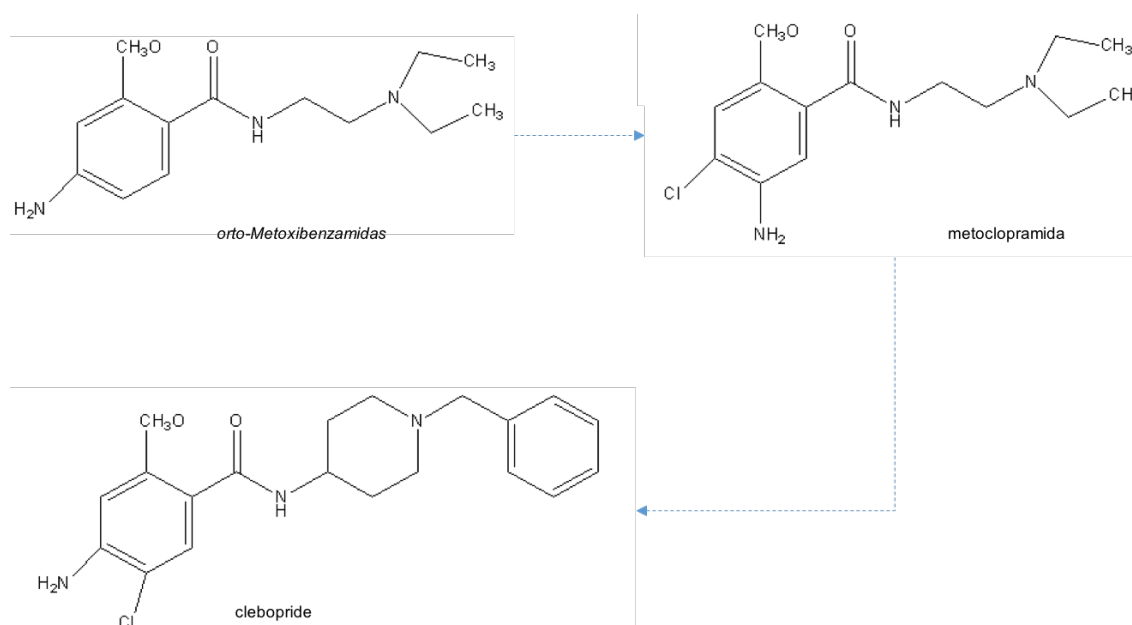


Figura 17. Ortopramidas.

La acción antiemética de la metoclopramida es consecuencia de su carácter de antagonista dopaminérgico (sobre los receptores D₂ del «*gatillo quimiorreceptor*» inductor del vómito) y serotoninérgico central ([Dowling, 1995](#)). Aunque se emplea como antiemético, junto con otros fármacos más recientes que actúan selectivamente sobre los receptores serotoninérgicos, una aplicación más frecuente de la metoclopramida es la que deriva de sus acciones periféricas como promotor de la motilidad intestinal (*efecto procinético*) debido a un mecanismo complejo de tipo colinérgico indirecto.

En función de su capacidad de penetración a través de la barrera hematoencefálica, las ortopramidas pueden presentar acciones periféricas (*procinéticas*) o centrales ([Guillot, 1986](#)). Estas últimas pueden ser tanto de tipo *antiemético* como *neuroléptico* en función de la selectividad de cada fármaco sobre los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos centrales. Entre las ortopramidas que se emplean fundamentalmente como procinéticas se

encuentran la *cisaprida* y la *cinitrapida*, mientras que la *sulpirida* y la *tiaprida* son ejemplos de ortopramidas útiles como neurolépticos (Figura 18).

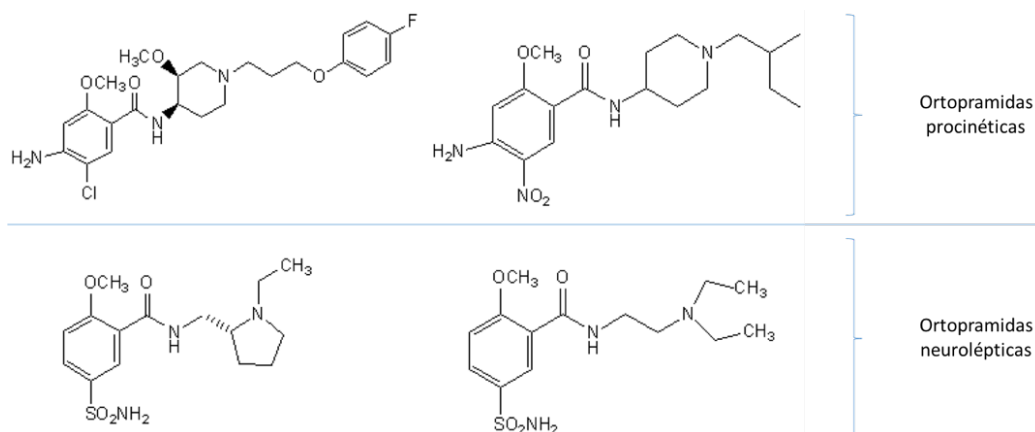


Figura 18. Ortopramidas periféricas y centrales.

Las ortopramidas representan un buen ejemplo de la importancia del enlace de hidrógeno intramolecular en la acción farmacológica. Así, mediante la espectroscopía infrarroja y cálculos de mecánica cuántica, se ha podido correlacionar la actividad procinética con el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la benzamida y el átomo de oxígeno del grupo del anillo aromático por formación de un sistema de seis eslabones ([Delgado et al., 2003](#)). Esta conformación parece esencial para la actividad de esta familia de compuestos. Así los isómeros con el grupo amida invertido, en los que el enlace de hidrógeno intramolecular es más débil por conducir a un sistema de cinco eslabones, son inactivos (Figura 19).

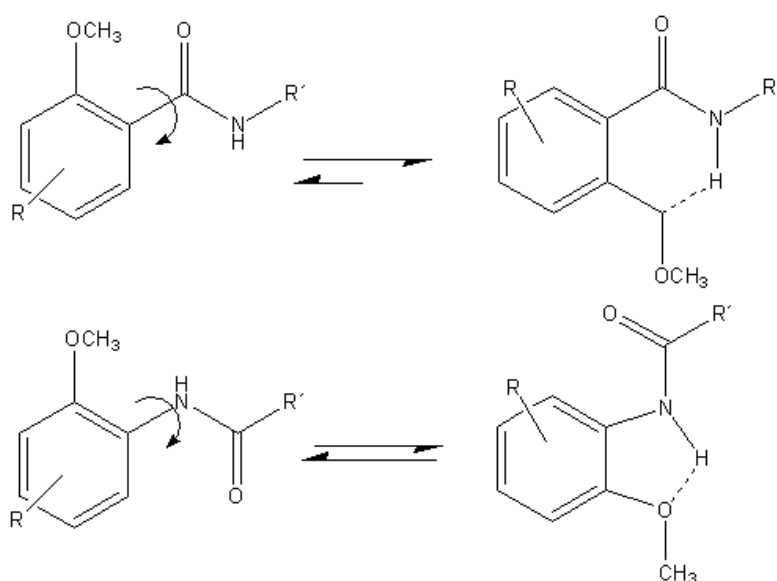


Figura 19. Enlace de hidrógeno intramolecular.

En realidad, los estudios espectroscópicos de RMN han demostrado que este enlace de hidrógeno intramolecular es importante en disolventes poco polares, como cloroformo, pero desaparece en disolución acuosa, en la que predominan los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el fármaco y el agua. Ello no es obstáculo para que, en el acercamiento del fármaco al entorno hidrófobo del receptor de membrana, el enlace de hidrógeno indicado pueda ser un factor esencial en la formación del complejo fármaco-receptor.

- f) *Dibenzoheteroazepinas*: Presentan un perfil farmacológico muy complejo ya que, además de sus acciones sobre el sistema dopaminérgico son también anticolinérgicos, antiserotoninérgicos, antihistamínicos y bloqueadores ganglionares (Spiegel, 2003). Atendiendo a la naturaleza del heteroátomo X, podemos encontrar dibenzodiazepinas, dibenzoxazepinas y dibenzotiazepinas, entre ellas: olanzapina, loxapina (X=O), clotiapina (X=S) y clozapina (X=NH) (Figura 20).

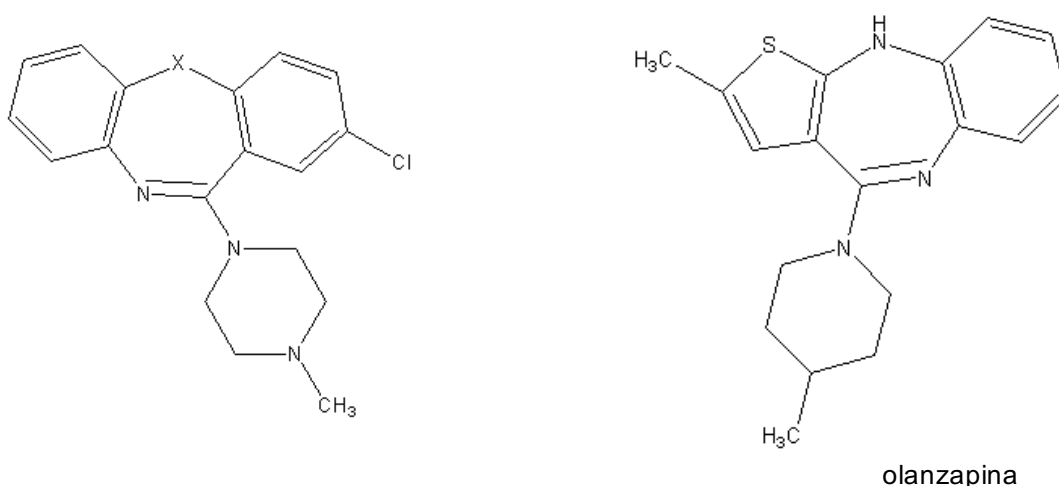


Figura 20. Dibenzoheteroazepinas.

2.4. Fármacos moduladores de la serotonina.

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es un neurotransmisor de amplia distribución en el organismo. Biosintéticamente proviene del triptófano de la dieta por hidroxilación y posterior descarboxilación. Tras su liberación y acción sobre receptores específicos, se metaboliza por la monoaminoxidasa A (MAO-A) a un aldehído intermedio precursor del ácido 5-hidroxiindolacético (Vanhoutte et al., 2012). Por otra parte, la serotonina se convierte en melatonina por *N*-acetilación en la glándula pineal.

Como es usual en los neurotransmisores, la serotonina se almacena en vesículas presinápticas de neuronas especializadas (serotoninérgicas), extensamente distribuidas en el SNC. También se almacena en plaquetas y en el aparato digestivo a nivel periférico. Asimismo, la serotonina también puede ser recaptada desde la sinapsis hacia las vesículas de almacenamiento, lo que constituye uno de los principales procesos de regeneración del tono serotoninérgico basal ([Vanhoutte et al., 2012](#)).

Desde un punto de vista fisiológico, la serotonina presenta una gran diversidad de efectos, tanto a nivel periférico como central ([Baumgarten et al., 2012](#); [De Ponti, 2004](#)). Así, interviene en el control de la función de la hipófisis (producción hormonal), en la regulación de la temperatura y en la percepción del dolor. Está relacionada con la migraña y con diversos estados psicóticos. A nivel periférico tiene efectos sobre la musculatura lisa, tanto del sistema respiratorio como del gastrointestinal y del cardiovascular (vasodilatación e hipotensión). Sin embargo, solamente se han desarrollado fármacos específicos para modular la acción de este neurotransmisor sobre el SNC, en concreto el vaciamiento de depósitos del neurotransmisor, la recaptación del mismo y la acción directa sobre sus receptores (Figura 21) ([Cuenca et al., 2007](#)).

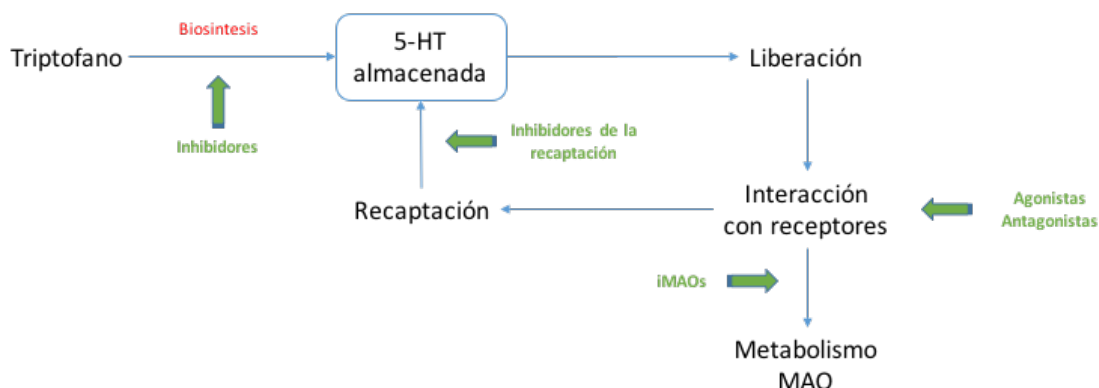


Figura 21. Algunos de los procesos por los que se modulan los niveles de serotonina en el SNC.

Los fármacos que modulan los niveles de serotonina encuentran aplicación en diversos campos terapéuticos. Así se dispone no solo de neurolépticos, también de antidepresivos, antihipertensivos, antimigrañosos, ansiolíticos y oxióticos relacionados con este neurotransmisor ([Alamo et al., 2007](#); [Baumgarten et al., 2012](#); [De Ponti, 2004](#)).

2.4.1. Acción directa sobre los receptores serotoninérgicos.

La interacción de la serotonina sobre sus receptores postsinápticos es responsable de numerosas acciones, tanto a nivel periférico como central. Mediante procedimientos

de electrofisiología y de afinidad específica de radioligandos, se han localizado hasta siete subtipos de receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄). Los 5-HT_{1A} se relacionan con la termorregulación, los 5-HT₃ intervienen en la percepción del dolor y otros son todavía de función desconocida (Tabla 4).

Tabla 4 – Receptores serotoninérgicos (Baumgarten et al., 2012; De Ponti, 2004).

Receptor	Estructura	Función	Ligandos	Mecanismo de transducción
5-HT _{1A}	Conocida	<ul style="list-style-type: none"> Control cardiovascular Ansiedad Funciones endocrinas 	8-OH DPAT 5-CT	<ul style="list-style-type: none"> Activación o desactivación de adenilciclase Desactivación fosfodiesterasa de fosfatidilinositol
5-HT _{1B}	Desconocida	?	5-CT	Activación de adenilciclase
5-HT _{1C}	Conocida	?	<i>m</i> -CPP	Estímulo de hidrólisis de fosfatidilinositol
5-HT _{1D}	Desconocida	?	5-CT	Desactivación de adenilciclase
5-HT ₂	Conocida	Despolarización membranas neuronales	Ketanserina	
5-HT ₃	Desconocida	Despolarización células ganglionares	MDL 72222	Hidrólisis de fosfatidilinositol

8-OH DPAT: 8-hidroxi-2-dipropilaminotetralina; 5-CT: 5-carboxamidotriptamina; *m*-CPP: N-(*m*-clorofenil)piperazina.

Un grupo de antagonistas de la serotonina lo constituyen, entre otros, una serie de *butirofenonas* neurolépticas en las que se combina el antagonismo dopaminérgico con el antagonismo serotoninérgico sobre los receptores 5-HT₂.

2.5. Clasificación de los fármacos antipsicóticos.

Hasta mediados de la década de los cincuenta no se disponía de fármacos activos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas graves. En 1952, la aparición de las fenotiazinas en el tratamiento de las psicosis graves, como la esquizofrenia o el síndrome maníaco-depresivo, revolucionó el campo de la terapéutica e inauguró la era de la psicofarmacología.

Posteriormente, se fueron sintetizando nuevos derivados, como la prometazina, la piritiazina, la dietazina, la etopropazina y, finalmente, la clorpromazina. Éste fue el nacimiento de lo que hoy conocemos como antipsicóticos o neurolépticos.

En la actualidad, son un grupo de fármacos de uso frecuente en el tratamiento de procesos psiquiátricos (esquizofrenia, demencia o trastorno bipolar), así como en otros

procesos de distinta etiología (vértigo, cuadros eméticos, privación alcohólica, dolor crónico neuropático, etc.).

Dentro de la familia de los antipsicóticos, hay numerosas moléculas, con estructura química muy heterogénea pero con una característica común: su actividad antidopaminérgica. Sin embargo, éste no es el único mecanismo de acción

Hay diferentes clasificaciones de los antipsicóticos, pero la más ampliamente aceptada es la que distingue entre antipsicóticos clásicos o típicos (AT) y antipsicóticos atípicos (AA).

Los AT son los más antiguos, con acción fundamentalmente antidopaminérgica y caracterizados por su eficacia en el control de síntomas psicóticos positivos (delirios, alucinaciones) y poco eficaces sobre los negativos (depresión, aislamiento social). Su uso se asocia frecuentemente con síntomas extrapiramidales (SEP) e hiperprolactinemia.

Los AA se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y ser eficaces tanto en los síntomas positivos como en los negativos. Globalmente, se asocian con menos SEP que los AT; sin embargo, no están exentos de problemas.

Los AA han reemplazado en la práctica clínica actual a los convencionales, promocionándose como superiores clínicamente. Sin embargo, la evidencia científica no siempre demuestra la superioridad de éstos.

2.5.1. Características comunes: Mecanismo de acción.

Se ha pensado durante muchos años que el bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂ era el mecanismo común y único que explicaba la acción antipsicótica y los efectos secundarios extrapiramidales. Los cuadros extrapiramidales se consideran consecuencia de la acción farmacológica, y por tanto inevitables.

Sin embargo, hay una serie de hechos que no encajan en la hipótesis exclusivamente dopaminérgica de la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia. Los principales son:

- Un porcentaje relativamente alto de los pacientes (un 20 %) son refractarios al tratamiento con antagonistas dopaminérgicos.
- Los llamados síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, desorden del pensamiento) responden al tratamiento antipsicótico mucho mejor que los síntomas negativos (aislamiento social, inhibición afectiva, descuido personal).

- No hay correlación entre potencia antipsicótica y capacidad de producir efectos extrapiramidales.

Ha sido esta última circunstancia, y concretamente la experiencia con la clozapina, la que ha llevado a considerar que la teoría dopaminérgica refleja un mecanismo común, pero no único, de los desórdenes esquizofrénicos, y que hay al menos un segundo componente, sobre el que puede influirse por bloqueo de receptores de serotonina.

A su vez, esto ha conducido a la clasificación de los antipsicóticos en típicos y atípicos. La denominación no es afortunada, y a la imprecisión conceptual se añade además la imprecisión de los criterios de clasificación.

En su forma más simple, es atípico el medicamento que tiene acción antipsicótica sin producir reacciones extrapiramidales. Pero aceptar esta definición tan simple, puede llevarnos a clasificar como atípicos a la tioridazina, las ortopramidas o la pimozida, y lo único que se conseguiría es dividir el muy heterogéneo grupo actual en dos subgrupos no menos heterogéneos.

Nosotros hemos preferido clasificar como atípicos los antipsicóticos que se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos D₂ y los receptores serotoninérgicos 5HT₂, y de los que cabe esperar:

- Efectos extrapiramidales mínimos o nulos.
- Acción sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (además de sobre los positivos).
- Un grado significativo de eficacia en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos.

2.5.2. Antipsicóticos típicos (AT).

La eficacia terapéutica de los distintos AT es similar, pero la respuesta en cada paciente puede ser diferente según el fármaco utilizado. Esta variabilidad individual no se plasma en diferencias relevantes en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco; sin embargo, sí se observan diferencias en el perfil de reacciones adversas. Las más importantes clínicamente son los síntomas extrapiramidales (SEP), la sedación y, en menor medida, los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática (éstas adquieren mayor relevancia en pacientes geriátricos) ([Jibson, 2011](#)).

En la Tabla 7 se presentan los AT clasificados según su estructura química y sus reacciones adversas más frecuentes ([Ceruelo et al., 2007](#)). Otra clasificación distingue los antipsicóticos de baja potencia (dosis del orden de 50 mg: clorpromazina, tioridazina, etc.) y los de alta potencia (dosis del orden de 1-2 mg: haloperidol,

flufenazina, trifluoperazina, etc.). La potencia no es significativa, porque las dosis se ajustan para conseguir el efecto deseado, pero la clasificación tiene cierto valor porque los de baja potencia suelen tener una acción sedante elevada y un bajo potencial de SEP, mientras que los de alta potencia son poco sedantes pero con alta incidencia de SEP ([Meltzer, 2013](#)).

Todos los AT poseen características similares en el mecanismo de acción (antidopaminérgico, estimulación de la producción de prolactina, antiemético, anticolinérgico, sedante y bloqueador alfaadrenérgico) y el perfil de seguridad. Además de las descritas en la Tabla 5, es importante recordar las reacciones adversas asociadas con la administración de antipsicóticos:

- a) síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca.
- b) prolongación del intervalo QT que puede conducir a la aparición de Torsade de Pointes (causa por la que se retiró del mercado la tioridazina en 2005) ([Hennessy et al., 2004](#); [Salvo et al., 2016](#); [Zareba et al., 2003](#)).

Tabla 5 - Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos (clasificados por estructura química) ([Ceruelo et al., 2007](#))

Principio activo	Sedación	SEP	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática
Fenotiazinas				
Clorpromazina	+++	+	+++	+++
Flufenazina	+	+++	+	+
Levomepromazina	+++	+	+++	+++
Perfenezina	++	++	++	+
Pipotiazina	+	+	++	+++
Tiopropazina	+	+++	+	+
Tioridazina	++	+	+++	+++
Trifluoperazina	+	+++	+	+
Butirofenonas				
Haloperidol	+	+++	+	+
Tioxantenos				
Zuclopentixol	+++	+++	+	+
Ortopramidas (Benzamidas)				
Sulpirida	+	++	+	+
Tiaprida	+	+	+	+
Otros				
Pimozida	+	+	+	+

Los antipsicóticos con alto poder sedante son útiles sobre todo en enfermos agitados o violentos, y deben ser evitados en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal. En cualquier caso, es la acción específicamente antipsicótica, y no una reacción sedante, la que garantiza el control a largo plazo de los enfermos. Por tanto, la sedación sólo tiene un verdadero interés en la fase inicial del tratamiento de cuadros agudos (que son, por otra parte, los que responden mejor a la terapia antipsicótica: los enfermos crónicos retraídos son más difíciles de tratar).

El uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia se ha asociado con un incremento de la mortalidad. No se dispone de datos suficientes para establecer diferencias de riesgo entre antipsicóticos clásicos y atípicos o entre antipsicóticos individuales. Los datos disponibles en relación a los trastornos del ritmo o los trastornos isquémicos cerebrales no muestran diferencias entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos.

2.5.3. Antipsicóticos atípicos (AA).

La clozapina es el fármaco que dio origen a este grupo de nuevos antipsicóticos, que poseen unas propiedades diferenciales comunes frente a los AT ([Alamo et al., 2001](#); [Lopez-Muñoz et al., 2001](#); [Mauri et al., 2014](#)):

- a) menos propensión a producir SEP, incluida la discinesia tardía (estos efectos aparecen con dosis mayores a las terapéuticas).
- b) no producen, en general, un aumento en la secreción de prolactina.
- c) parecen más eficaces para controlar los síntomas negativos de la esquizofrenia, y pueden ser eficaces en pacientes resistentes a los AT.
- d) Estas propiedades diferenciales parecen deberse a un menor efecto dopaminérgico y una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos.

Todos ellos cumplen la definición de antipsicóticos atípicos: bloquean los receptores D₂ y 5-HT_{2A} (en el caso de aripiprazol, se trata de un agonismo parcial sobre ambos tipos de receptores, mecanismo diferente al resto), tienen eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia y en cuadros resistentes al tratamiento convencional; los efectos extrapiramidales aparecen a dosis más altas que las terapéuticas (con más de 6 mg/día de risperidona o más de 19-15 mg/día de olanzapina) ([Mauri et al., 2014](#)). Pero dentro de esta semejanza básica hay bastantes diferencias entre los miembros del grupo. Una importante es que, a diferencia de la clozapina, los nuevos antipsicóticos atípicos no parecen tener efectos adversos hematológicos. La farmacología básica es también diferente; la Tabla 6 muestra las particularidades en el bloqueo de receptores de neurotransmisores. Esta Tabla es meramente indicativa porque omite un dato importante: la afinidad por el receptor, que define la potencia de bloqueo y que es muy variable entre los fármacos para cada receptor. De todas formas, actualmente, a

partir del perfil farmacológico no pueden deducirse diferencias terapéuticas ([Alamo et al., 1997](#); [Álamo et al., 1996](#)).

Tabla 6 - Perfiles de bloqueo de neurotransmisores por parte de los antipsicóticos atípicos ([Mauri et al., 2014](#))

Principio activo	Tipo de receptor						
	Dopamina		5-HT	Adrenalina		Histamina	Ach
Tipo de receptor	D ₁	D ₂	5-HT _{2A}	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁₋₅
Amisulprida	-	+	-	-	-	-	-
Aripripazol	±	+	+	+	±	±	-
Asenapina	+	+	+	+	+	+	-
Clozapina	+	+	+	+	±	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	±	+	-	+	-
Risperidona/ Paliperidona	-	+	+	+	+	±	-
Sertindol	±	+	+	+	+	-	-
Ziprasidona	-	+	+	+	±	±	-

(+) Bloquean el receptor (-) No hay bloqueo (±) Bloqueo moderado. 5-HT: Serotonina, Ach: Acetilcolina.

En el caso de la olanzapina y risperidona se ha restringido su utilización en pacientes con demencia debido a que provocan un aumento en el riesgo de episodios isquémicos cerebrales ([Davidson, 2001](#); [Kantrowitz et al., 2008](#)). Así, la olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia, mientras que la indicación de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se hayan descartado otras etiologías. En caso de que se utilice finalmente risperidona en estos pacientes, se deberá reducir la duración del tratamiento lo máximo posible y realizar un estrecho control clínico, más aún cuando los pacientes tengan antecedentes de episodios cerebrales.

La asenapina presenta un perfil farmacológico muy complejo (forma parte de lo que se conoce como “medicamentos bioquímicamente sucios”), en línea con el resto de los medicamentos del grupo. Ello redundo en perfiles toxicológicos amplios y riesgos elevados de interacción farmacológica ([Citrome, 2014a](#), [2014b](#)). Pese a su encuadramiento en el grupo de antipsicóticos, no ha recibido autorización para el tratamiento de la esquizofrenia debido a la insuficiencia de los datos clínicos registrados en los correspondientes estudios clínicos, algo que le separa del resto de fármacos del grupo. Está indicada en el tratamiento de episodios maníacos en pacientes con trastornos bipolar de tipo I.

Por su parte, la amisulprida podría ocupar un lugar intermedio entre los antipsicóticos típicos y los atípicos ([Curran et al., 2001](#)). Presenta una alta afinidad selectiva por los receptores dopaminérgicos D₃/D₂ pero con la particularidad de mostrar un perfil

farmacológico diferente según la dosis utilizada. En dosis baja (50-300 mg/día) incrementa la transmisión dopaminérgica, mediante un bloqueo de los receptores presinápticos (autorreceptores), mientras que en dosis altas (600-1200 mg/día) disminuye la transmisión dopaminérgica a través del bloqueo del receptor postsináptico, preferentemente en las estructuras límbicas, en oposición al cuerpo estriado. La amisulprida no tiene afinidad por otros sistemas de receptores transportadores. Estas propiedades inusuales podrían diferenciar a la amisulprida de los fármacos antipsicóticos típicos por su capacidad de tratar los síntomas “positivos” y “negativos”, y por su perfil de efectos secundarios. Pero si es utilizado en dosis altas, se comportaría como un antipsicótico similar a los neurolépticos convencionales.

El sertindol, retirado en 1998 por las dudas sobre su seguridad cardíaca, se ha registrado de nuevo en el año 2006 tras demostrar que sus efectos sobre el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT) no están relacionados con arritmias cardíacas fatales ([Curran et al., 2001](#)).

Un criterio práctico de selección más fácil de deducir de la farmacología básica (pero tampoco totalmente) es el perfil de efectos adversos, tal como figura en la Tabla 7.

Tabla 7 – Perfil de efectos adversos de los antipsicóticos atípicos ([De Berardis et al., 2013](#))

Principio activo	P-QTc	Sedación	Aumento de peso	Aumen-to de GLUC	SME	EAC	Aumento de prolactina
Amisulprida	+	-	+	+	+	-	+++
Aripripazol	-	-	+	-	++	-	-
Asenapina	+	+	+	+	+	-	+
Clozapina	+	+++	+++	+++	-	+++	-
Olanzapina	+	+++	+++	+++	±	+	+
Quetiapina	++	++	++	++	-	+	-
Risperidona/ Paliperidona	+	++	++	++	++	±	+++
Sulpirida	+	+	+	+	+	-	+++
Ziprasidona	++	±	±		+	-	±

SME: Síntomas extrapiramidales; pQTc: Prolongación del intervalo QTc; EAC: Efectos anticolinérgicos; GLUC: Glucemia

2.6 Antipsicóticos de depósito.

Debido a notoria dificultad de conseguir que los enfermos tomen regularmente la medicación, tienen interés los medicamentos de larga duración de acción, o de acción sostenida. Se han desarrollado, en este sentido, formas farmacéuticas sólidas y formas parenterales que dada su formulación liberan lentamente el fármaco tras su administración, oral o intramuscular respectivamente, son las denominadas formas

farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), consiguiendo de esta forma un efecto sostenido en ocasiones de varias semanas de eficacia, lo que supone un importante avance en el tratamiento de los trastornos psicóticos. La forma actualmente más práctica que permite asegurar esta propiedad se basa en determinar los niveles plasmáticos del fármaco tras su administración; dicho de otra forma, llevar a cabo estudios de biodisponibilidad que permitan asegurar la eficacia del fármaco formulado de acción retardada.

2.6.1. Formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM).

Las Figuras 22 y 23 muestran que, transcurrido un cierto tiempo generalmente corto, la eliminación del fármaco es tal que el nivel plasmático del mismo es insuficiente para alcanzar el efecto terapéutico deseado. Ello obliga a la administración de una nueva dosis a fin de prolongar la eficacia del mismo, esto es, a establecer un determinado régimen o pauta posológica que asegure la permanencia de unos niveles plasmáticos eficaces mientras dure el tratamiento terapéutico. En consecuencia, es interesante disponer del medicamento en una forma tal que tras la administración de una dosis, se consiguiese prolongar el tiempo de eficacia del mismo, sin alcanzar picos o niveles tóxicos. Este objetivo ha dado lugar al desarrollo de las mencionadas formas farmacéuticas de liberación modificada ([Rius, 2012](#))(Figura 25).

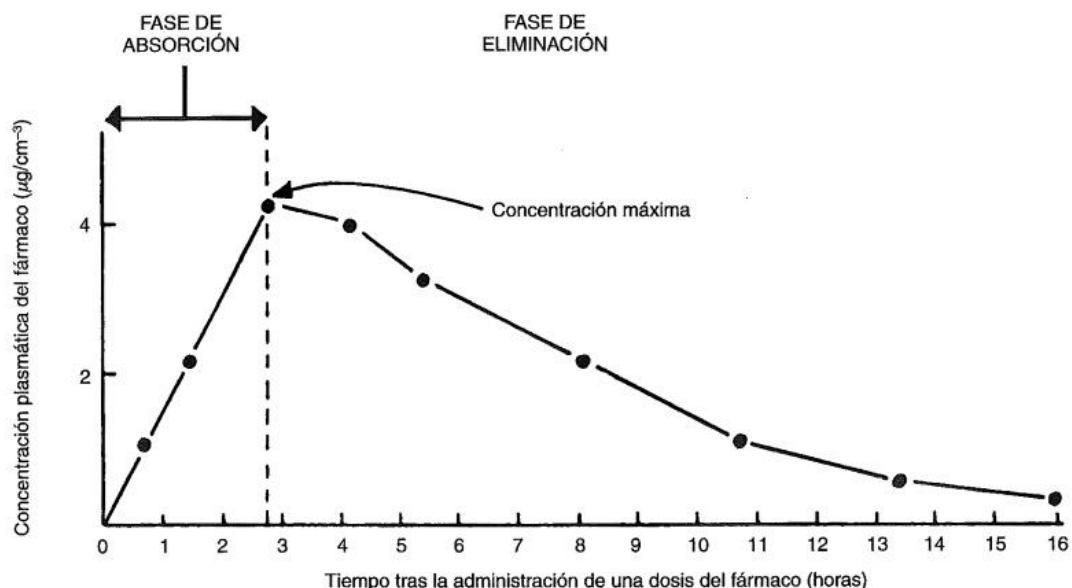


Figura 22. Típica curva de concentración plasmática-tiempo obtenida tras la administración oral de una única dosis de fármaco en forma de comprimido.

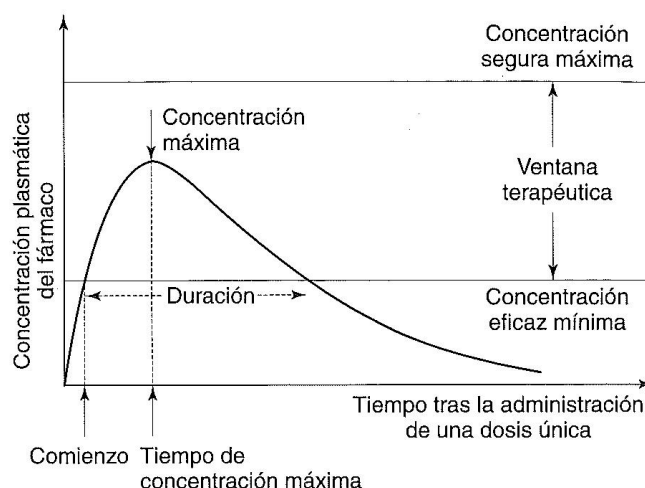


Figura 23. Relación entre la curva relación de concentración plasmática-tiempo obtenida tras una dosis.

De acuerdo con la Real Farmacopea Española 3ªEd. (2005), las FFLM son aquellas en las que la velocidad y el lugar de la liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional, administrada por la misma vía. En función del grado de control sobre la liberación (y, por tanto, sobre la absorción del fármaco) deseado, el diseño de las FFLM orales persigue uno de los siguientes objetivos ([Rius, 2012](#)):

1. Conseguir con rapidez una concentración plasmática de fármaco que se mantenga más o menos constante y dentro de la ventana terapéutica del mismo durante un periodo de tiempo suficiente. (Curva A).
2. O conseguir con rapidez una concentración plasmática del fármaco que, aunque no permanezca constante, disminuya lo suficientemente despacio como para mantenerse dentro de la ventana terapéutica del mismo durante un periodo de tiempo suficiente (Curva B) (Figura 24).

En España actualmente los antipsicóticos *depot* disponibles son:

Tabla 8 – Medicamentos DEPOT de administración parenteral comercializados en España (grupo ATC N05A) ([AEMPS, 2016](#)).

Preparado	Nombre Comercial	Intervalo de administración (semanas)
Decanoato de flufenazina	Modecate	2-4
Decanoato de zuclopentixol	Cisordinol	2-4
Palmitato de pipotiazina	Lonseren	4
Palmitato de paliperidona	Xeplion	4
Microesferas de risperidona	Risperdal Consta	2

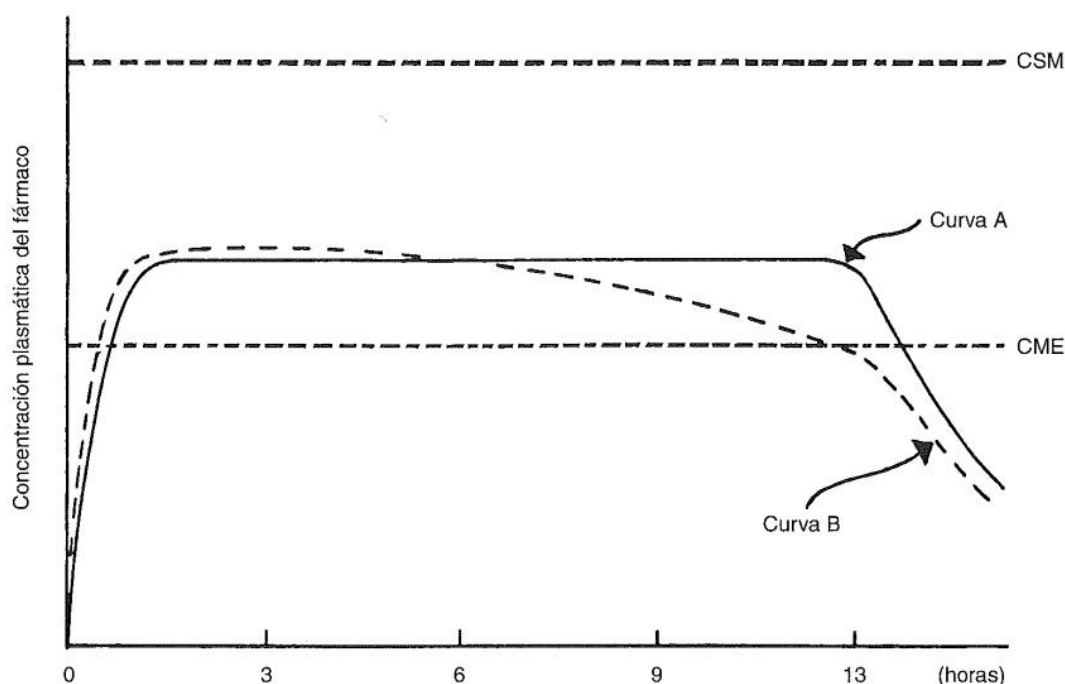


Figura 24. Curva típica de concentración plasmática-tiempo de las FFML orales que, tras alcanzar rápidamente una concentración plasmática terapéutica del fármaco, proporcionan una acción terapéutica prolongada, bien a) manteniendo una concentración plasmática terapéutica constante (curva A) o b) asegurando que la concentración plasmática del fármaco permanezca dentro de la ventana terapéutica durante un periodo prolongado de tiempo (curva B).

2.6.2. Disoluciones oleosas de tioxantenos.

Se hace referencia a continuación a los tioxantenos por ser los primeros psicofármacos que posibilitaron una formulación de acción retardada y por otra parte a las recientes formulaciones de paliperidona (administración oral y parenteral) así como a la risperidona (administración parenteral) por las innovaciones galénicas que han supuesto

2.6.3. Tioxantenos y neurolépticos de depósito.

Los progresos logrados con los tioxantenos de depósito constituyen auténticos hitos en la historia general de los neurolépticos, y los aspectos bioquímicos y biofarmacéuticos son los factores que contribuyeron a mejorar sus funciones terapéuticas. En 1969, 1971 y 1977 se demostró, gracias a la investigación del equipo de A. Jorgensen ([Dahl, 1990](#)), que el factor limitante para prolongar la actividad de los ésteres de neurolépticos disueltos en excipiente oleoso eran las propiedades lipofílicas del éster y no la hidrólisis del éster, que tiene lugar rápidamente tras su administración. En consecuencia, la liberación del fármaco de la solución oleosa de depósito depende del coeficiente de reparto aceite/agua del profármaco y no de la hidrólisis del éster. Las

propiedades lipofílicas del éster de neurolépticos dependen de la cantidad de carbono en la cadena alifática del ácido graso.

También se demostró que la mejor forma de caracterizar la liberación y la acción prolongada del neuroléptico era utilizar las siguientes pruebas en animales: inhibición de la actividad emética de la apomorfina en perros (protección contra múltiples dosis eméticas umbral) e inhibición del comportamiento de evitación condicional en ratas.

El ácido acético es el ácido alifático de cadena más corta (exceptuando el ácido fórmico). La lipofilia del éster formado por este ácido y la función alcohol del neuroléptico sería baja y se situaría entre la lipofilia del profármaco y su éster decanoico. Un grupo de psiquiatras escandinavos y nórdicos pensó que este éster de zuclopentixol (conFiguración cis-Z de clopentixol), podría ser una alternativa a las *neuroleptizaciones* rápidas en el tratamiento de las psicosis agudas, pues permitiría una velocidad de liberación adecuada y limitaría el número de inyecciones ([Amdisen et al., 1987](#)).

En 1974 se publicó un ensayo retrospectivo sobre eficacia del decanoato de flupentixol, que se consideró uno de los primeros estudios que demostraron el beneficio de los neurolépticos de depósito en la prevención de la recaídas de las psicosis crónicas. Los resultados constataron una reducción evidente del número de recaídas que requieren hospitalización, así como de su duración ([Gottfries et al., 1974](#)). El decanoato de cis-Z clopentixol se empezó a utilizar en 1980, y el acetato de cis-Z clopentixol en 1986.

2.6.4. Paliperidona.

2.6.4.1. Paliperidona oral.

La paliperidona oral (Invega®) (*sistema de última generación con dos compartimentos*) es un antipsicótico con propiedades farmacológicas diferentes de los neurolépticos tradicionales ([Janssen-Cilag, 2012](#)). En este caso el medicamento ocupa dos compartimentos separados por una membrana semipermeable que controla la liberación del mismo (Figura 25).

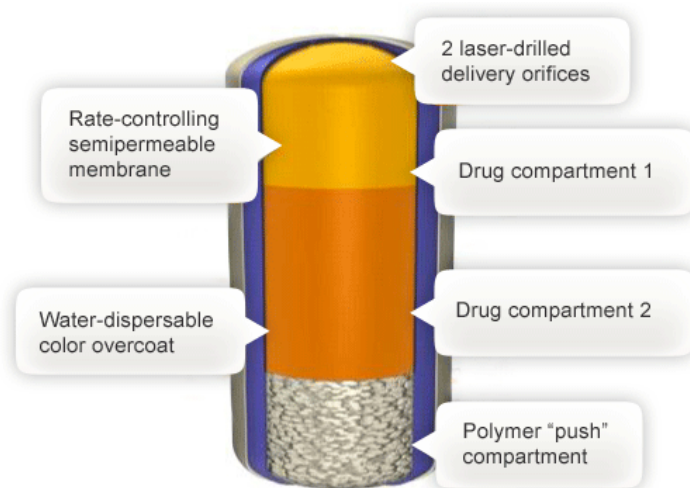


Figura 25. Sistema osmótico de última generación (Cortesía: Janssen-Cilag)

Con una única dosis de medicamento se minimiza las fluctuaciones plasmáticas (pico- valle) lo que repercute favorablemente en una mejor tolerabilidad y aparición del efecto antipsicótico ([Kane et al., 2007](#); [Kapur et al., 2000](#); [Pani et al., 2007](#)) (Figura 26).

2.6.4.2. Paliperidona parenteral.

La paliperidona parenteral (Xeplion®) (suspensión acuosa) en forma de palmitato es un profármaco de paliperidona, fármaco antipsicótico ([Janssen-Cilag, 2011](#)), que se administra por vía parenteral con una inyección intramuscular. Tras su administración, el palmitato de paliperidona se disuelve lentamente en el lugar de la inyección, y se hidroliza enzimáticamente a paliperidona (Figura 26).

La formulación como suspensión de nanopartículas permite que el palmitato de paliperidona (un ester prácticamente insoluble), pueda ser administrado como suspensión acuosa con un intervalo de administración mensual.

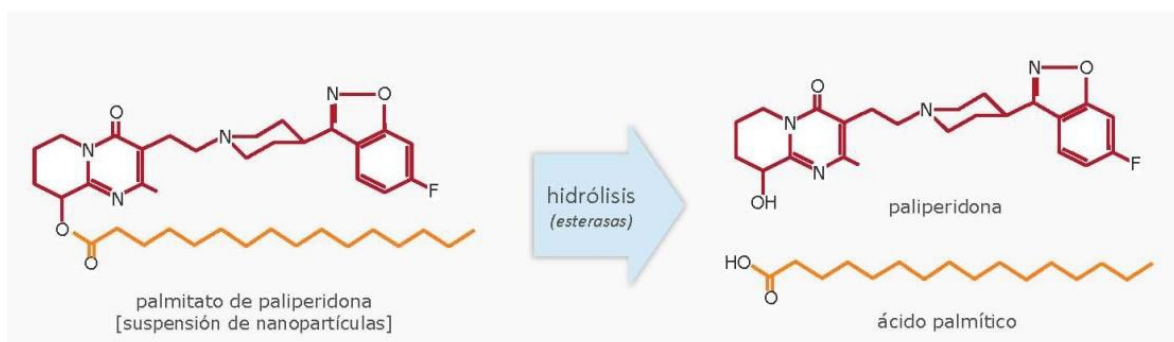


Figura 26. Hidrólisis del profármaco de Paliperidona, descomponiéndose en paliperidona y ácido palmítico. (Cortesía: Janssen-Cilag).

La forma galénica correspondiente se basa en la reducción del tamaño de partícula, alcanzando dimensiones de nanómetros. La mayor área superficial permite mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad (Figura 27).

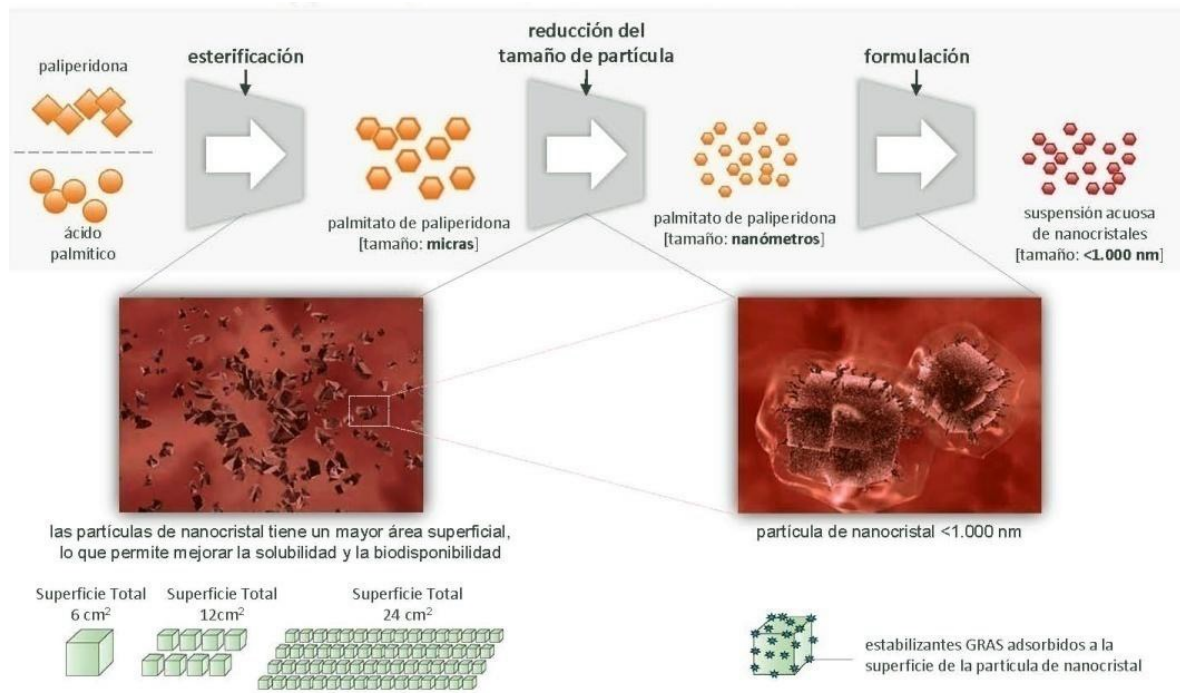


Figura 27. Mecanismo de absorción de Paliperidona (Xeplion®) tras su inyección en forma de suspensión acuosa de nanocristales. (Cortesía: Janssen-Cilag. Risperidona).

2.6.5. Risperidona.

Risperidona parenteral (Risperdal Consta®) se formula en forma de microesferas con polímeros biodegradables. El desarrollo de la forma de presentación se lleva a cabo utilizando la tecnología Medisorb R de Alkermes Corporation (USA). En este caso, las moléculas de risperidona se encuentran encapsuladas en polímeros biocompatibles PLG, poli-(d,l-láctido-co-glicólico). Este polímero se utiliza, por otra parte, en suturas reabsorbibles, placas óseas y en este caso, para obtener formas de liberación prolongada. La risperidona (Risperdal Consta®), fármaco antipsicótico (Janssen-Cilag, 2015), se incorpora al polímero: poli-(d,l-láctido-co-glicólido), para posteriormente formar las microesferas que contienen el fármaco (Figuras 29 y 30).

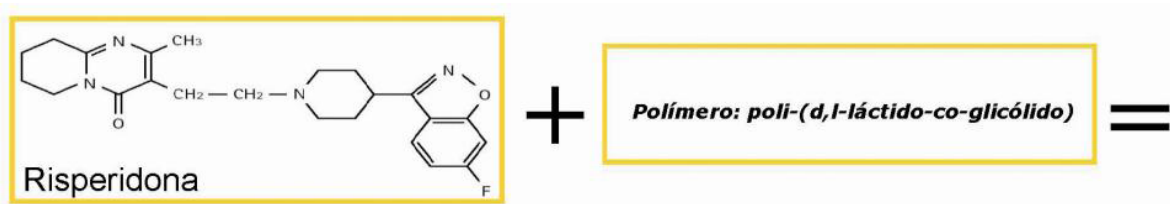


Figura 28. Tecnología Medisorb® para la obtención de Risperdal Consta® (Cortesía: Janssen-Cilag).

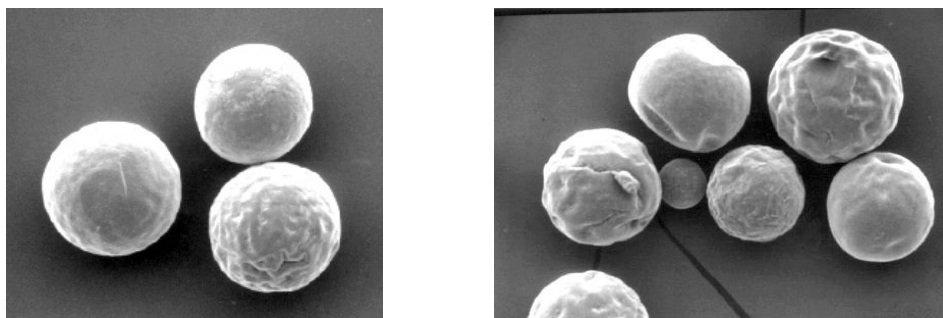


Figura 29. Microesferas de Risperdal Consta® (Cortesía: Janssen-Cilag).

El mecanismo de liberación de Risperdal Consta® consta de 3 fases ([Rius, 2012](#)):

- Fase 1. Hidratación: Durante el periodo de hidratación del polímero, que dura 3 semanas desde la primera inyección, prácticamente no se libera fármaco. Solo se libera una pequeña cantidad de risperidona próxima a la superficie de las microesferas. Dado que las concentraciones de fármaco activo (risperidona + 9-hidroxi-risperidona) son bajas durante este periodo, deben administrarse dosis terapéuticas por vía oral en las 3 primeras semanas que siguen a la primera inyección de Risperdal Consta®.
- Fase 2. Difusión del fármaco: La liberación de risperidona a partir de las microesferas está controlada por la erosión de la matriz del polímero. La liberación principal comienza aproximadamente 3 semanas después de la inyección y tiene una duración de 2 semanas.
- Fase 3. Erosión completa del polímero: A partir de la 6ª semana tras la inyección inicial, el polímero se erosiona por completo, transformándose en ácido láctico y glicólico. Estos se metabolizan en dióxido de carbono y agua, que se eliminan del organismo sin dejar ningún residuo (Figuras 31 y 32). Las correspondientes curvas de nivel plasmático se muestra en la Figura 33.



Figura 30. Mecanismo de liberación de Risperdal Consta®.

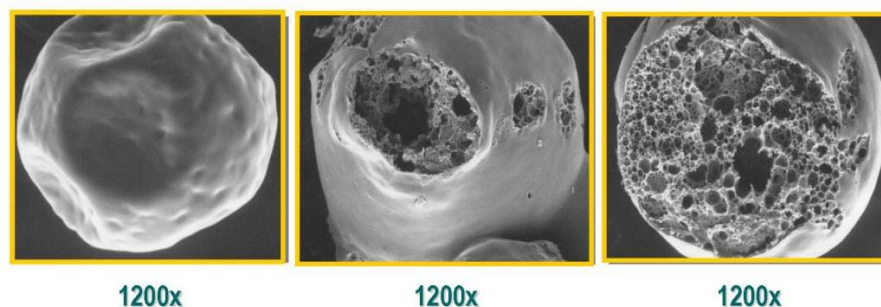


Figura 31. Mecanismo de liberación: Aspecto microscópico de las microesferas.

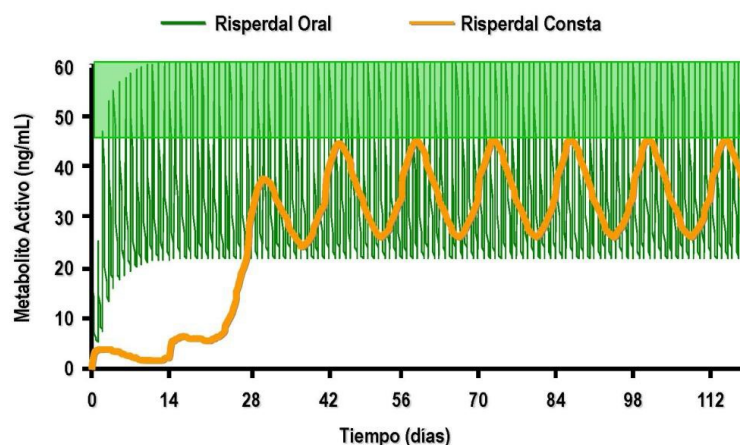


Figura 32. Curvas plasmáticas obtenidas tras administración oral de risperidona (Risperdal®) vs Risperdal consta parenteral® (Cortesía: Janssen-Cilag).

2.7. Selección del tratamiento antipsicótico.

Los objetivos generales del tratamiento con antipsicóticos son la reducción de la frecuencia, gravedad y consecuencias psicosociales de los episodios y la optimización de la función psicosocial entre los episodios. Los objetivos específicos dependerán de la fase de la enfermedad y de otras características del paciente ([Elkis et al., 2016](#); [Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)).

Por otro lado, es necesario un conocimiento global del paciente, de sus necesidades y objetivos, conflictos intrapsíquicos y defensas, estilos de afrontamiento, capacidades personales factores biológicos, interpersonales, sociales y culturales que afecten a la adaptación del paciente.

En la fases aguda y de estabilización tenemos que considerar distintos factores a la hora de elegir el tratamiento antipsicótico ([Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)):

- **Cuadro clínico:** Identificar los síntomas presentes y su intensidad, determinando si el paciente cursa con su primer episodio o si es una

recurrencia. En este caso, indagar acerca de los tratamientos previos, la respuesta clínica y la aparición de efectos indeseables.

- **Propiedades del antipsicótico:** Existen diferencias en el perfil de afinidad a receptores y esto les confiere ciertas particularidades.
- **Mecanismo de acción:** Básicamente es similar y los resultados de efectividad no muestran diferencias significativas. La diferencia fundamental corresponde al perfil de tolerabilidad y seguridad (efectos adversos). Esta condición, más el estado clínico general del paciente, debe permitir seleccionar más apropiadamente un fármaco específico para un paciente específico (tabla 8).
- **Otros factores:** Preferencias del paciente y la familia hacia determinado antipsicótico, adherencia al tratamiento.

Con respecto a la duración del tratamiento antipsicótico, las recomendaciones de distintas guías clínicas se resumen a continuación ([Elkis et al., 2016](#); [Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)):

- Pacientes que cursan con primer episodio, o bien con recurrencia pero que alcanzan la remisión completa de su sintomatología, el tiempo de toma de medicamentos debe ser de 12 a 24 meses.
- En quienes han presentado varios episodios o no alcanzan la remisión, el uso del medicamento es por un mayor “periodo de tiempo” y eventualmente es de por vida (juicio clínico).

Las guías de práctica clínica, acerca de la dosificación recomiendan, en general, mantener la dosis con la cual se alcanza la remisión, cuando menos por un lapso de 3-6 meses, si bien algunos autores recomiendan no hacer ajustes hasta un año después ([Elkis et al., 2016](#); [Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)). La disminución de la dosis de mantenimiento no debe exceder del 20% con la que se logró el control de los síntomas y los ajustes deben hacerse en periodos no menores a tres meses hasta identificar la dosis mínima adecuada para mantener la remisión.

Los ajustes hacia el incremento o disminución deben efectuarse de acuerdo a la evolución clínica ([Elkis et al., 2016](#); [Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)) y cuando se toma esta decisión, se recomienda hacerlo con intervalos de dos semanas.

Cuando el caso lo requiera, utilizar antipsicóticos de depósito, indicados en aquellos pacientes con poca adherencia al tratamiento oral; los que no tienen advertencia de enfermedad; aquellos en los que la familia no puede supervisar la toma de medicamentos; o bien, en los que elijan esta vía de administración ([Elkis et al., 2016](#); [Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)).

La elección del antipsicótico debe responder al beneficio que se obtendrá con su administración y que los efectos adversos no sobrepasen ese beneficio ([Elkis et al., 2016](#); [Lehman et al., 2009](#); [NICE, 2014](#)).

Tabla 9 - Principales reacciones extrapiramidales por antipsicóticos ([López-Muñoz et al., 1998](#)).

Cuadro iatrogénico	C	I	ATI	DFS	AAC	Otros tmt.
Parkinsonismo*	Rigidez, bradiquinesias, temblor, andar característico	Alta	Gradual 5 a 30 días	Sí Lenta-mente	Sí	
Distonía aguda	Espasmos musculares en lengua, cara, cuello y espalda	Baja Se da específicamente en niños y adolescentes	Rápida 1 a 5 días	Sí Rápidamente	Sí	Diazepam I.V.
Acatisia	Agitación motora, sin sintomatología psíquica	Alta	Gradual 5 días a 3 meses	Sí En varios días	Sí	BENZO-DIAZEPINAS, Propranolol
Discinesia tardía	Movimientos faciales de mascado y chupado, movimientos coreiformes en extremidad distal, distonía del tronco	Alta Se da específicamente en ancianos	Lenta Varios meses o años	Generalmente no. Puede incluso agravarse	No	Sin tratamiento conocido. Mejoría sintomática con vitamina E. Muy importante la prevención
Temblor perioral "síndrome del conejo"	Movimiento rápido de los labios hacia delante y atrás	Baja	Lenta Varios meses o años	Sí	Sí	
C: Características; I: Incidencia; ATI: Aparición tras inicio; DFS: Desaparición al suspender fármaco; AAC: Aliviado por anticolinérgico						

3. Serendipia.

Un descubrimiento serendípico es un hallazgo afortunado e inesperado que se produce cuando se está buscando otra cosa distinta. También puede referirse a la habilidad de un sujeto para reconocer que ha hecho un descubrimiento importante aunque no tenga relación con lo que busca. En términos más generales, este concepto se ha asociado, injustificadamente, a los de casualidad, coincidencia o accidente.

En la historia de la ciencia son frecuentes los descubrimientos serendípicos. Por ejemplo, Albert Einstein (1879 – 1945) reconoce esta cualidad en algunos de sus hallazgos ([Silver, 2015](#)). También existen casos de serendipia en obras literarias, cuando un autor escribe sobre algo que ha imaginado y que no se conoce en su época, y se demuestra posteriormente que eso existe tal como lo definió el escritor, con los mismos detalles. Pero no se debe confundir con la anticipación o la ciencia-ficción, donde se adelantan inventos mucho más genéricos que casi todo el mundo cree que probablemente existirán algún día.

3.1. Etimología e historia.

El término “serendipia” deriva del inglés *serendipity*, neologismo acuñado por Horace Walpole (1717 – 1797) en 1754 a partir de un cuento tradicional persa llamado «*Los tres príncipes de Serendip*», en el que los protagonistas, unos príncipes de la isla Serendip —antiguo nombre persa de la isla de Ceilán, la actual Sri Lanka— solucionaban sus problemas a través de increíbles casualidades. Las versiones inglesas del relato provienen del libro *Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo* publicado en Venecia en 1557 por Michele Tramezzino, según traducción de Christoforo Armeno ([Silver, 2015](#)). El cuento se recoge en el libro de poemas del año 1302 *Hasht Bihist (Ocho paraísos)* de Amir Kushrau.

La palabra serendipia se usó mucho en sus orígenes, pero fue cayendo en desuso. Ha sido rescatada recientemente gracias al renovado interés en este tipo de asuntos y a otros motivos culturales.

El término “chiripa”, mucho más utilizado en lenguaje coloquial, se ha considerado también, injustificadamente, como un sinónimo de serendipia, si bien se tiene como un modismo de uso no general en el mundo hispanoparlante. Se usa con una connotación más bien festiva y se refiere comúnmente a casualidades o eventos fortuitos en la vida cotidiana, incluso a hechos intrascendentes.

También se habla a veces de «*pseudoserendipia*», en la cual el investigador, tras haber investigado mucho sobre algo sin obtener resultados, consigue finalmente su objetivo, pero a causa de un accidente fortuito o una revelación.

3.1.1. Aproximación histórica al término de serendipia.

Como se ha comentado anteriormente, el término serendipia tiene su origen en la pluma del escritor e historiador inglés Horace Walpole, cuarto Conde de Oxford y en la correspondencia con su amigo Sir Horace Mann, un diplomático británico destinado en Italia que había enviado a Walpole un retrato de una aristócrata italiana del siglo XVI, Bianca Capello (posteriormente convertida en Gran Duquesa de Toscana, tras contraer matrimonio con Francesco de Médici). En una carta fechada el 28 de enero de 1724, Walpole refiere a Mann que dado que el lienzo carecía de marco, quiso construirle uno con el escudo de armas de los Capello. En dicha epístola, Walpole relata como buscando el escudo de los Médici en un libro veneciano de heráldica, encontró casualmente el de los Capello: “...este descubrimiento es del tipo que yo llamo *serendipia*, una palabra muy expresiva que voy a intentar explicarle..., la comprenderá mejor con su origen que con definiciones. Leí en una ocasión un cuentecillo titulado ‘*Los tres príncipes de Serendip*’: en él sus altezas realizaban continuos descubrimientos en sus viajes, descubrimientos por accidente y sagacidad de cosas que en principio no buscaban: por ejemplo, uno de ellos descubría que una mula que recorría últimamente el mismo camino era ciega del ojo derecho porque la hierba estaba más raída por el lado izquierdo -¿comprende ahora la serendipia?” ([Lewis, 1960](#)).

Así pues, Walpole extrajo la inspiración para su neologismo de un clásico cuento, posiblemente de origen persa, publicado inicialmente en Occidente por el autor italiano Cristoforo Armeno bajo el título *Peregrinaggio di tre giovani figliuoli del re di Serendippo* (1557). En ediciones y versiones posteriores en varios idiomas, se transformó en *Los tres príncipes de Serendip*, perdiéndose o suplantándose algunas veces la autoría, o formando parte de las colecciones literarias. En esta narración, tres príncipes procedentes del mítico país de Serendip (denominación histórica de Ceilán, hoy Sri Lanka), realizarían varias deducciones a partir de la información que consiguen, sin haberla buscado de manera deliberada, durante las peregrinaciones que llevan a cabo por orden de su padre y con objeto de conocer mundo, gracias a su capacidad de observación y a su sagacidad ([López-Muñoz et al., 2012](#)).

El término serendipia apareció impreso por primera vez en una publicación en 1875, cuando el químico Edward Solly replicaba a una investigación anónima publicada unas semanas antes en la revista *Notes and Queries* acerca de la historia de Walpole y los “Príncipes de Serendip” ([Merton et al., 2011](#)). En esta réplica, Solly escribió lo siguiente “Horace Walpole utiliza la palabra *serendipity* para expresar un tipo particular de inteligencia natural” (p. 51). Finalmente, este término fue incorporado en la edición de 1909 del diccionario *The Century Dictionary and Cyclopaedia*, bajo la acepción de “sagacidad accidental” para encontrar cosas interesantes y mezclando los conceptos de “feliz facultad personal” y “fortuna”. A partir de ese momento, el uso del

término serendipia fue extendiéndose gradualmente, aunque muy circunscrito, en momentos iniciales, al campo de los eruditos literarios.

La Figura clave de la incorporación del término “serendipia” al pensamiento científico la constituye Walter B. Cannon, profesor de fisiología de la Harvard Medical School. Este hecho se inició en la década de 1930 ([Finger, 2000](#); [Merton et al., 2011](#)), merced, en gran medida, a los trabajos del fisiólogo norteamericano ([Cannon, 1940](#)), alcanzando su reconocimiento definitivo durante la década de 1950, con los trabajos del microbiólogo de origen italiano Salvador E. Luria, posteriormente galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina (1969), recuperó este término para la ciencia al describir las circunstancias casuales que concurrieron en su exploración del denominado “Misterio T2” durante sus investigaciones en la Universidad de Indiana. Este “misterio” hace referencia a un virus bacteriófago (denominado T2) capaz de infectar una bacteria, replicarse en su interior y finalmente destruirla (Figura 33). En este artículo el autor indica que *“Nuestra historia presenta como episodio crítico una de esas coincidencias que muestran como un descubrimiento depende a menudo de la oportunidad azarosa, o más bien de lo que ha sido llamado ‘serendipity’, y la posibilidad de que la observación caiga en un ojo receptivo”* ([Luria, 1955](#)).

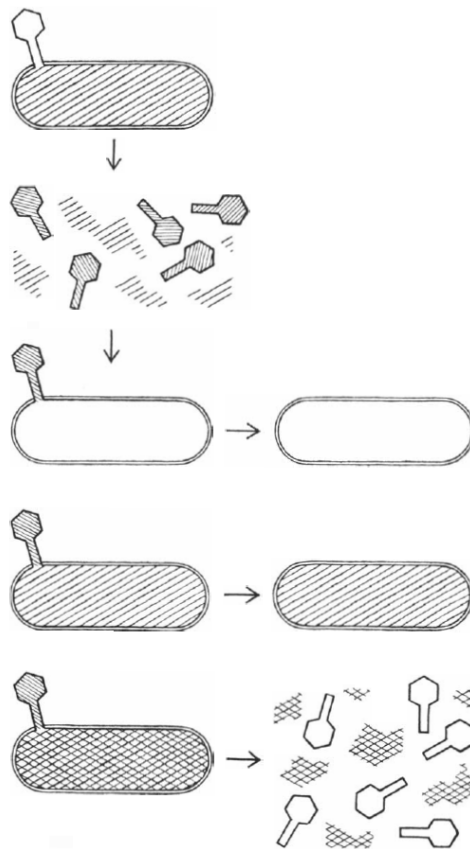


Figura 33. Esquema del “Misterio T2” postulado por Luria (1955) ([Luria, 1955](#)).

3.1.2. El significado de la serendipia.

Con el paso del tiempo, la palabra “*serendipity*” adquirió múltiples significados en inglés, ninguno de los cuales coincide con exactitud con la definición original de Walpole. A título de ejemplo, el *Oxford English Dictionary Online* la define como “la facultad de realizar descubrimientos felices e inesperados por accidente”. Asimismo, designa al “hecho o la circunstancia en el que acontece este descubrimiento”. Por su parte, el *Webster’s Third New International Dictionary of the English Language* la define como “un don para el hallazgo de cosas valiosas o agradables que no se estaban buscando” ([Gove et al., 1981](#)). Finalmente, el *Random House Webster’s Dictionary* dice que es “una aptitud para realizar descubrimientos por accidente” ([Dalgish, 2001](#)).

En España, el término “serendipia” ha sido recogido por el Diccionario de la lengua Española de la Real Academia de la Lengua como ([RAE, 2014](#)):

Serendipia: *Adapt. del ingl. serendipity, y este de Serendip, hoy Sri Lanka, por alus. a la fábula oriental The Three Princes of Serendip 'Los tres príncipes de Serendip'.*

1. *f. Hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual. El descubrimiento de la penicilina fue una serendipia.*

Por otro lado en el el *Diccionario de Farmacología y Temas afines*, de D.R. Laurence y J.R. Carpenter se considera *serendipity* como ([Laurence et al., 2000](#)):

“la facultad de hacer descubrimientos afortunados por casualidad o por perspicacia general”.

Todas las definiciones comentadas comparten una característica en común: el ingrediente de la casualidad o el accidente. Sin embargo, resulta irónico, si se toma de forma literal el uso que hizo Walpole de este neologismo, que ninguna de estas definiciones incluya de manera explícita el ingrediente necesario de la sagacidad, entendida como aquella capacidad cognitiva o de discernimiento mental necesaria para reconocer que una determinada observación posee un significado y una trascendencia importante. En este sentido, la historia de la ciencia está repleta de relatos acerca de personas que realizaron observaciones de gran trascendencia sin que constituyan descubrimientos importantes, porque no lograron reconocer la importancia de lo que observaron. A título de ejemplo, podemos recabar las palabras de Alexander Fleming en su discurso Nobel, cuando destacó el papel de la “*suerte o fortuna, hado o destino*” en su trascendental descubrimiento: “...yo prefiero destacar la verdad, que [el descubrimiento de la penicilina] comenzó como una observación casual.

Mi único mérito es que no descuidé la observación y abordé el problema con la visión de un bacteriólogo” ([Fleming, 1964](#)).

Así pues, la sagacidad marca la diferencia entre el descubrimiento serendípico y la ausencia de descubrimiento en presencia de una información accidental relevante. Pero, por otro lado, aunque la sagacidad constituye un elemento imprescindible de la serendipia, su utilidad a la hora de discernir entre descubrimientos serendípicos y no serendípicos es muy limitada, en tanto que la sagacidad debe ser un componente básico e indispensable de la propia mentalidad científica. Sin embargo, existe una diferencia de base importante; en un descubrimiento no serendípico, la sagacidad precede y conduce a la observación, mientras que en un descubrimiento serendípico la manifestación de la sagacidad tiene lugar después de la inesperada observación. En cualquier caso, esta apreciación tampoco está exenta de problemas, pues los científicos tienden a explicar, *a posteriori*, sus descubrimientos como consecuencia de unas hipótesis de trabajo perfectamente planificadas, incluso cuando éstos acontecen de forma absolutamente imprevista.

Teniendo en consideración lo apuntado anteriormente, parece evidente que el primer componente de la serendipia, el “accidente”, marque la diferencia entre un descubrimiento serendípico y no serendípico. El término “accidente”, en este contexto, puede tener dos acepciones distintas; descubrimiento debido al azar o descubrimiento no previsto. Sin embargo, el azar es un concepto deletéreo, que conlleva la idea de que los fenómenos naturales están sometidos a una cierta aleatorización. Desde nuestro punto de vista, el concepto de accidente como la aparición de algo imprevisto se adecúa más al fenómeno de la serendipia. En este sentido, podríamos catalogar al descubrimiento serendípico como aquel descubrimiento de algo no buscado, independientemente del proceso sistemático que condujo a la observación accidental.

3.2. Serendipia en ciencia y tecnología

- Louis Pasteur destacó la importancia de la observación acompañada de ingenio en la ciencia: «*Dans le champ de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés*» («*En el campo de la investigación el azar no favorece más que a los espíritus preparados*»).
- La aplicación del sildenafil (Viagra®) como fármaco contra la disfunción eréctil se descubrió al comprobar que los sujetos varones hipertensos que probaban el fármaco no devolvían los blísters.
- Según Umberto Eco, la llegada de Colón a América sería una serendipia.
- A mediados del siglo XIX, se intentó buscar un material para sustituir el marfil de las bolas de billar, así, en 1870, John Wesley Hyatt, un inventor de Nueva Jersey, estaba prensando una mezcla de serrín y papel con cola, porque creía

que así conseguiría el nuevo material. Pero se cortó un dedo, y fue a su botiquín. Sin querer, volcó un frasco de colodión (nitrato de celulosa disuelto en éter y alcohol). Esto provocó que quedara en su estantería una capa de nitrocelulosa. Al verla, Hyatt se dio cuenta de que este compuesto uniría mejor su mezcla de serrín y papel, en lugar de la cola. De este modo se inventó el celuloide.

- En 1922, Alexander Fleming estaba analizando un cultivo de bacterias, cuando se le contaminó una placa de bacterias con un hongo. Más tarde descubriría que alrededor de ese hongo no crecían las bacterias e imaginó que ahí había algo que las erradicaba. Aunque él no fue capaz de aislarla, ese episodio dio inicio al descubrimiento de la penicilina.
- El químico Friedrich Kekulé llevaba mucho tiempo intentando encontrar la hidruro estructura de la molécula de benceno. Simplemente, no se conocía una estructura de seis carbonos que tuviera las propiedades químicas que exhibía. Según cuenta él mismo en sus memorias, una tarde, mientras volvía a casa en autobús, se quedó dormido. Comenzó a soñar con átomos que danzaban y chocaban entre ellos. Varios átomos se unieron, formando una serpiente que hacía eses. De repente, la serpiente se mordió la cola y Kekulé despertó. A nadie se le había ocurrido hasta ese momento que pudiera tratarse de un compuesto cíclico.
- Las famosas notas *post-it* surgieron tras un olvido de un operario, que no añadió un componente de un pegamento en la fábrica de 3M. Toda la partida de pegamento se apartó y guardó, pues era demasiado valioso como para tirarlo aunque apenas tenía poder adhesivo. Uno de los ingenieros de la empresa, hombre devoto, estaba harto de meter papelitos en su libro de salmos para marcar las canciones cuando iba a la iglesia. Los papelitos no hacían más que caerse. Pensó que sería ideal tener hojas con un poco de pegamento que no fuera demasiado fuerte y que resistiera ser pegado y despegado muchas veces. La vieja partida de pegamento malogrado acudió a su mente. Habían nacido las notas *post-it*.
- Niels Bohr llevaba mucho tiempo trabajando en la configuración del átomo. Tuvo un sueño en el cual vio un posible modelo de dicha configuración, y al despertar, lo dibujó en un papel, sin darle mucha importancia. Poco tiempo después, volvió a ese papel y se dio cuenta de que realmente había hallado la estructura del átomo.
- El principio de Arquímedes fue descubierto al introducirse en una bañera y observar cómo su cuerpo desplazaba una masa de agua equivalente al volumen sumergido. Salió desnudo a la calle gritando la famosa palabra: ¡eureka!
- El doctor Albert Hofmann descubrió accidentalmente una de las drogas alucinógenas más poderosas, el LSD (ácido lisérgico dietilamida). Según relata en su libro *LSD - Mein Sorgenkind* (1921), en el curso de su investigación sobre

los derivados del ácido lisérgico obtuvo el LSD-25, el cual se demostró como poco interesante desde el punto de vista farmacológico, por lo que se dejó de investigar sobre él. Sólo cinco años más tarde, y debido a que, sin motivo aparente, no podía olvidarse de aquella sustancia, volvió a sintetizarla para una ulterior investigación, lo que era muy excepcional al haber sido ya inicialmente descartada. Cuando procedía a su cristalización se sintió afectado por una mezcla de excitación y mareo, viéndose forzado a abandonar el trabajo en el laboratorio. Presumiblemente, a pesar de sus precauciones, una mínima cantidad de LSD tocó la punta de sus dedos y fue absorbida por su piel. Ya en su casa, despierto, pero en un estado de ensoñación, percibió una serie interminable de fantásticas imágenes con intensos y caleidoscópicos juegos de formas y colores, que no se desvaneció hasta pasadas unas dos horas.

- El politetrafluoretileno (más conocido por su nombre comercial Teflón®) fue descubierto en 1938, mientras el doctor Roy J. Plunkett trabajaba en el desarrollo de sustancias refrigerantes y debido a un mal funcionamiento durante sus experimentos realizó el hallazgo.

3.3. Serendipia en la literatura.

- Jonathan Swift describió dos supuestos satélites naturales de Marte en su libro *Los viajes de Gulliver*, de 1726. Voltaire también mencionó en su relato fantástico *Micromegas*, de 1752, que Marte poseía dos lunas. El descubrimiento de los dos satélites marcianos, Fobos y Deimos, no ocurrió de forma oficial hasta 1877. La óptica disponible durante la vida de Swift y Voltaire no permitía ver esos cuerpos celestes tan pequeños y que se separan tan poco de la esfera de Marte.
- En el libro *Futility, or the Wreck of the Titan* (1898), cuyo autor es Morgan Robertson se narra el naufragio de un barco llamado *Titan*. Dicho libro fue escrito en 1898, 14 años antes del naufragio del *Titanic*, y las coincidencias son asombrosas. De entrada, el nombre de ambos barcos, Titán y Titanic, el hecho de hundirse ambos en su viaje inaugural, de haber chocado con un iceberg, de mencionar un mar muy tranquilo como un espejo, cercano a la isla de Terranova. Sus dimensiones similares (75000 toneladas y 66000, 243 metros de eslora y 268) o el apellido del capitán en ambos casos (Smith), el tener pocos botes salvavidas y la cantidad de personas fallecidas, muchas de ellas multimillonarios.
- El libro *Más allá del espectro*, cuyo autor es Morgan Robertson, publicado en 1914, narra la guerra hipotética entre Estados Unidos y el Imperio del Japón, en donde menciona el ataque con máquinas voladoras en Pearl Harbor, la principal base naval del Pacífico de los Estados Unidos, con bombas luminosas, cuando en ese tiempo la aviación estaba en sus inicios, que fue en diciembre y

en la mañana de un domingo, sin haber declaración de guerra y que originó miles de muertos entre los marinos y población civil de esa base naval. Esto sucedería 27 años después, en 1941, y existen muchas coincidencias.

- En 1838, Edgar Allan Poe escribió la que sería su única novela completa, *La narración de Arthur Gordon Pym*. En ella, cuatro personas acaban en una barca sin alimentos ni bebida después de naufragar. El más joven, un grumete llamado Richard Parker, propone que uno de ellos sea asesinado y sirva de alimento a los demás, lo que le toca a él después de echarlo a suertes por la ley del mar, cuarenta y seis años después, en 1884, el navío inglés *Mignonette*, construido en 1867, naufraga con sus cuatro tripulantes a bordo. Durante cerca de veinte días quedan a la deriva en un bote salvavidas sin agua ni provisiones hasta que uno de ellos entra en coma, aparentemente por haber bebido agua salada. Entonces deciden darle muerte para comérselo y tener así la posibilidad de sobrevivir. El cuerpo del infausto, un grumete de 17 años llamado Richard Parker, alimentó a los tres restantes hasta que fueron rescatados unos días más tarde. El caso fue muy seguido por la prensa de la época y sentó un precedente criminal del derecho anglosajón en las cortes de justicia, ya que no había mediado sorteo previo.

3.4. El proceso serendípico.

La historia está llena de descubrimientos “serendípicos”, es decir, que la “serendipia” nos conduce a resultados importantes.

Las fases del proceso podrían ser las siguientes:

- existe un problema
- existe un sujeto con el problema
- el sujeto está buscando una solución
- el sujeto encuentra la solución por accidente

Pero esto nos conduce a una segunda cuestión: ¿cómo sabe el sujeto que “eso” que ha descubierto es la solución?. Aquí intervienen muchos factores, pero, por encima de todo, existe sagacidad e intuición. El sujeto busca algo específico que encaje en el problema como una llave en una cerradura. Esto supone que debe estar atento y alerta, y que además sabe perfectamente qué falta, y lo espera. Por eso, la “serendipia” no es simplemente un accidente, no es una casualidad, ni tampoco buena suerte, pero lo parece. Para quien está fuera del problema, llegar a la solución es fruto del azar, un regalo de los dioses. Quien está en el problema, en cambio, está atento, tenso, para cazar la respuesta al vuelo cuando se le presente, y en este caso, llegar a la solución no es una casualidad. La “serendipia” no es magia, pero en el proceso

“serendípico” interviene la magia porque la solución surge de modo inesperado y del rincón más oculto de nuestro ser.

3.5. El papel de la serendipia en el descubrimiento de nuevos fármacos.

Los descubrimientos vinculados al azar o a la casualidad han constituido una constante permanente a lo largo de la historia de la ciencia, ámbito en el que se ha popularizado el uso del concepto «*serendipia*». Con este término se refieren tradicionalmente los analistas a aquellos descubrimientos o hallazgos de carácter afortunado e inesperado, eventos fortuitos o coincidencias accidentales. En este sentido, el descubrimiento de la mayor parte de los agentes psicofarmacológicos que, durante la década de 1950, revolucionaron la asistencia psiquiátrica ([López-Muñoz et al., 2000](#)) tampoco ha escapado a esta conceptualización. Baste recordar el descubrimiento de la acción antimaniaca del litio en 1949, la introducción clínica de la clorpromazina en 1952 y el meprobamato en 1954, el descubrimiento de la imipramina en 1955 y el uso psiquiátrico de la iproniazida en 1957 o la introducción, por último, en 1960, del clordiazepóxido ([Lopez-Muñoz et al., 2015](#); [López-Muñoz et al., 2007](#)).

La mayor parte de estos descubrimientos han sido considerados, incluso por los propios investigadores involucrados en ellos, como consecuencia de la intervención del azar o de la serendipia. Sin embargo, el uso del concepto serendipia para caracterizar estos descubrimientos es, cuando menos, confuso y contradictorio. Así, Blackwell apunta que “...muchos descubrimientos importantes y la mayoría, si no todos, los relacionados con la psiquiatría biológica, surgieron de esta manera [gracias a la serendipia]” ([Blackwell, 1970](#)) y más recientemente Klein insiste en que “todas estas grandes familias de agentes psicofarmacológicos se descubrieron de forma serendípica” ([Klein, 2008](#)). Por el contrario, para Jeste y colaboradores, “en ningún caso puede afirmarse que el descubrimiento de los tratamientos biológicos más relevantes de la psiquiatría haya sido consecuencia de la serendipia” ([Jeste et al., 1979](#)). Numerosos ejemplos específicos también pueden ilustrar esta contradictoria atribución de la serendipia. En relación a la clorpromazina, Pierre Deniker, uno de los responsables de su introducción clínica, destacaba que “este avance podría atribuirse con mayor precisión a la síntesis de nuevos compuestos que soportan la hipótesis de que es posible el tratamiento de los trastornos mentales desde una perspectiva estrictamente médica” ([Ayd et al., 1971](#); [Moncrieff, 2013](#)). Por el contrario, otro miembro del mismo equipo de investigación, Jean Thuillier, comentaba que el descubrimiento de la clorpromazina fue “por casualidad” ([Healy, 2009](#)). Otro ejemplo podemos obtenerlo con las benzodiazepinas; mientras Cohen defiende que el descubrimiento de este grupo de agentes ansiolíticos “no fue resultado de la serendipia” ([Cohen, 1970](#)), Valenstein afirma que “la serendipia también jugó un

destacado papel en el descubrimiento de los agentes benzodiazepínicos” ([Valenstein, 2002](#)).

Al igual que en otros campos de la ciencia, el azar jugó un papel decisivo en la creación de los modernos psicofarmacos. Podría parecer que su desarrollo fue el fruto de la investigación planificada y del amplio conocimiento de los mecanismos neurobiológicos que explican los trastornos mentales. Nada mas lejos de la realidad, ya que todavía hoy en día son discutidas tanto las bases biológicas como las posibles causas de los trastornos mentales, como se tratará a continuación.. Ni siquiera los mecanismos de acción de gran parte de los psicofármacos parecen estar establecidos científicamente, a pesar de su amplio uso y reconocida eficacia para tratar muchos de los síntomas de los trastornos mentales.

Así, no sólo el mero azar condujo al descubrimiento de los psicofármacos, sino que también intervendrían en ello la sagacidad y perspicacia de las personas que observaron sus efectos. Este es precisamente el significado original de la palabra serendipia, que fue acuñada por el historiador ingles Horace Walpole en 1754 para hacer referencia a un descubrimiento que se realiza por *“accidente y sagacidad”* de algo que no se busca inicialmente. En este sentido, la descripción original de los efectos de las sustancias químicas que después se considerarían psicofármacos es la que permitió su aplicación posterior mediante la observación de sus efectos sobre el comportamiento al margen de las hipótesis sobre la causa y fisiopatología de los trastornos mentales. Por tanto, la interpretación dentro del contexto social histórico de los efectos de los psicofármacos hecha por psiquiatras, farmacólogos y químicos relacionados con su descubrimiento ha sido crucial a la hora de considerar el efecto terapéutico de los psicofármacos ([Howland, 2010](#); [Lopez-Muñoz et al., 2012](#)).

3.5.1. Ansiolíticos.

Desde la Prehistoria, el hombre siempre ha buscado remedio para sus temores y ansiedades cotidianas empleando alguna sustancia que le proporcionase calma, sosiego o que simplemente le hiciese olvidar sus preocupaciones. Evidentemente, una de las drogas calmantes más antiguas conocidas por la humanidad es el alcohol, que ya se emplea al menos desde el Paleolítico, aproximadamente 8.000 años a.C., como producto de la fermentación natural por levaduras del azúcar contenido en la miel ([Preedy et al., 2004](#)). El alcohol se considera técnicamente como una droga depresora del SNC; es decir, que disminuye la actividad cerebral en mayor o menor medida. Todas las drogas depresoras tienen en común la característica de que a dosis bajas producen una ansiolisis o disminución de la ansiedad, pasando por la desinhibición de conductas normalmente reprimidas, lo que paradójicamente se puede interpretar como efectos activadores o psicoestimulantes ([Deitrich et al., 1995](#)). A dosis mayores producen sedación o disminución del estado de vigilia, descoordinación motora, sueño

y si la dosis es elevada causarían un estado de inconsciencia o coma y finalmente la muerte por depresión secundaria de la respiración o del ritmo cardiaco ([Preedy et al., 2004](#)).

Algunos de los modernos fármacos “ansiolíticos” constituyen una serie de agentes sintéticos depresores del SNC con propiedades, en algunos casos, similares a las del alcohol, pero con mucha mayor potencia farmacológica. Algunos de estos fármacos poseen un alto potencial para causar dependencia física por parte de quien los consume.

Los tranquilizantes o ansiolíticos fueron descubiertos por casualidad, como el resto de psicofármacos ([Caldwell, 1978](#); [López-Muñoz et al., 2014](#)). Por ejemplo, ya a mediados del siglo XIX, se empleaban una gran variedad de sustancias sedantes con propiedades ansiolíticas, destacando las sales de bromo o bromuros, extractos de plantas como la adormidera (el opio) y la belladona (que contiene como principios activos los alcaloides escopolamina y atropina) ([Caldwell, 1978](#)).

Todas estas sustancias eran muy tóxicas y a menudo letales, hasta que en 1912 se introdujeron en la práctica clínica las primeras drogas sedantes sintéticas. Se trataba de los barbitúricos, un conjunto de compuestos sintetizados por primera vez a partir del ácido barbitúrico por el alemán Adolf von Baeyer (1864) (Figura 33) a partir de la urea y del ácido malónico derivado de las manzanas, precisamente el día de Santa Bárbara, de ahí su nombre ([Lopez-Muñoz et al., 2004a](#); [Lopez-Muñoz et al., 2004c](#)). Los barbitúricos tuvieron un gran éxito, y se sintetizaron más de cincuenta compuestos empleados para tratar desde síntomas de nerviosismo o ansiedad, inducción de anestesia hasta gran parte de los trastornos mentales, incluyendo la esquizofrenia, con la tristemente famosa «*cura de sueño barbitúrica*» o hipnoterapia ([Henn et al., 2007](#)). Estos fármacos, realmente somníferos, se emplearon hasta la década de 1950 como ansiolíticos e hipnóticos, pero luego fueron desplazados por el descubrimiento casual de los actuales ansiolíticos de tipo benzodiazepínico, mucho más seguros ([Henn et al., 2007](#); [López-Muñoz et al., 2005](#)).

Los barbitúricos son ansiolíticos bastante peligrosos, debido a su escaso índice terapéutico (pequeña diferencia entre la dosis activa o efectiva y la dosis letal), su elevadísimo potencial para causar dependencia y sobre todo la multiplicación de sus efectos al combinarlos con alcohol, que en muchas ocasiones producía la muerte accidental o intencional del consumidor. Actualmente, se suelen utilizar como agentes inductores de la anestesia en los quirófanos, y raramente como hipnóticos o anticonvulsivantes en pacientes epilépticos.



Figura 34. Adolf von Baeyer (1835-1917) ([Henn et al., 2007](#)).

A comienzos de los años treinta del pasado siglo XX, algunos investigadores comienzan a interesarse por los efectos terapéuticos de una planta medicinal utilizada desde tiempos remotos en la India por sus efectos antihipertensivos, sedantes y tranquilizantes: la *Rauwolfia serpentina* ([Lopez-Muñoz et al., 2004b](#)), pero no fue hasta años cincuenta cuando Muller, Schliller y Ben aislaron la reserpina (Serpasil®), que, aunque sería empleada como antipsicótico, en principio se usó para tratar la hipertensión y como tranquilizante. De hecho, el término «*tranquilizante*» parece que se acuñó en 1953 para describir la acción de la reserpina, que, a diferencia de los barbitúricos, no parecía provocar tanto sueño ni disminución del estado de consciencia, pero calmaba a los pacientes agitados ([Bein, 1970](#)). Así, más tarde, los neurolepticos (antipsicóticos) se conocerían generalmente como «*tranquilizantes mayores*», para diferenciarlos de las benzodiazepinas («*tranquilizantes menores*»), por el menor efecto sedante e inmovilizador y también su menor eficacia para calmar pacientes psicóticos. No obstante, por entonces la mayoría de los psiquiatras no eran partidarios del tratamiento farmacológico de las neurosis, hoy sustituidas por los trastornos de ansiedad, sino que en su mayoría proponían reposo o diversas psicoterapias de tipo psicoanalítico para tratarla. Así, los tranquilizantes o ansiolíticos ya conocidos serían considerados como meros fármacos sedantes en general, al igual que el alcohol, útiles fundamentalmente para inducir somnolencia.

Después de la Segunda Guerra Mundial, Frank Berger, un médico checo que trabajaba para la compañía farmacéutica inglesa Wallace Laboratories, probó una serie de sustancias químicas con propiedades antibióticas contra cierto tipo de bacterias resistentes a la penicilina. Junto con el químico inglés William Bradley, modificó una serie de compuestos hasta sintetizar la mefenesina, una sustancia ya conocida desde 1908, que, aunque no resultaba ser demasiado eficaz como antibiótico, curiosamente causaba, en ratas y ratones, una especie de parálisis con relajación muscular junto con somnolencia, que eran reversibles ([Shorter, 2008](#)). Esta propiedad relajante llamó la atención a Bradley, y en 1946 se probó en seres humanos, a los que a bajas dosis parecía causar un efecto descrito por Berger y Bradley como «*tranquilizante*», ya que los pacientes estaban menos tensos, sin mostrar inconsciencia ([Berger, 1954](#)). Por supuesto, el mecanismo de acción era totalmente desconocido y además tenía el inconveniente de la corta duración de sus efectos. Por esta razón, los laboratorios Wallace intentaron modificar la estructura química de la mefenesina hasta llegar al meprobamato. Esta droga conservaba las propiedades relajantes musculares de la mefenesina, aunque con una mayor duración de sus efectos. En los años cincuenta se comercializó con gran éxito bajo el nombre de Miltown®, en honor a una pequeña ciudad próxima a los laboratorios.

El fármaco se anunciaba en esa época como tranquilizante o ansiolítico, pero desprovisto de efectos sedantes y sin afectar a las capacidades intelectuales, la coordinación y la percepción sensorial. A pesar de que llegó a sustituir a los barbitúricos entre los años cincuenta y sesenta como ansiolítico, pronto se comenzaría a observar que sus efectos y mecanismo de acción eran similares a los de los barbitúricos, y además se daban numerosos casos de sobredosis letales, bien consumiéndolo sólo o en combinación con el alcohol, a lo que se añadía un riesgo muy elevado de producir dependencia ([Jurquet-Maillet et al., 1957](#); [Phillips et al., 1957](#)).

Durante ese periodo, el Miltown® se recetó sobre todo a mujeres estadounidenses, y, por ello, se suele considerar que este fenómeno representa en Psiquiatría el paso del concepto psicoanalítico de ansiedad, como una manifestación de los conflictos materno-filiales reprimidos tempranamente, a un desequilibrio químico cerebral ([Ayd, 1991](#)). Otros opinan que el éxito de este tranquilizante en las mujeres se debió a ciertas concepciones culturales fundamentadas en teorías psicoanalíticas sobre el papel de las mujeres en la sociedad. El cambio en los roles de género después de la Segunda Guerra Mundial en EE.UU., cuando muchas mujeres dejaron de trabajar fuera del hogar en industrias relacionadas con la guerra, para volver a ser exclusivamente amas de casa, parece ser que causó una «*neurosis nacional*» de acuerdo con la visión psicoanalítica dominante, en la que las ambiciones laborales de la mujer se veían como síntomas de trastorno mental y también como amenaza al dominio social masculino ([Metzl, 2003](#)). Esta visión cultural favoreció la prescripción y el marketing de los nuevos

tranquilizantes o ansiolíticos dirigidos particularmente a la población femenina, paradójicamente fomentados por la perspectiva psicoanalítica de los psiquiatras de la época. Así, la propia terapia psicoanalítica en los divanes de las consultas de psiquiatría sería sustituida gradualmente por el *Miltown*[®], y más tarde por el *Valium*[®], soluciones más rápidas y económicas a la «*neurosis nacional*».



Figura 35. Anuncios promocionales de *Miltown*[®] (Wallace laboratories) de los años 50 (Shorter, 2008).

En vista del gran éxito del *Miltown*[®], laboratorios farmacéuticos de la competencia sintetizaron y probaron por el simple método de *ensayo y error* otros compuestos químicos con acción similar. En realidad, esta práctica de modificar la estructura de compuestos químicos al azar para obtener propiedades farmacológicas similares a otros es todavía un método muy extendido en las compañías farmacéuticas. Con esta filosofía de trabajo, en la conocida compañía de origen suizo Hoffman-La Roche, el químico Leo Sternbach formaba parte de un equipo en Estados Unidos cuya tarea era sintetizar drogas con acción similar al *Miltown*[®]. Sternbach estaba interesado personalmente en unos compuestos químicos que había sintetizado en la década de 1930 durante su etapa posdoctoral en la Universidad de Cracovia (Polonia), que podrían ser útiles como colorantes o tintes textiles. Sin embargo, en su etapa como empleado de la compañía suiza en 1956, decidió probar sus propiedades biológicas con animales (López-Muñoz et al., 2007). Tras intentarlo con unos cuarenta derivados, ninguno parecía similar al meprobamato y la compañía decidió abandonar el proyecto. Sin embargo, durante la limpieza del laboratorio en mayo de 1957, uno de los químicos de su equipo encontró un recipiente con un compuesto de la serie (Ro 5-0690) cuyo

aspecto en forma de pequeños cristales llamó su atención, y decidió dárselo a otro equipo de la compañía para que lo probase ([Baenninger, 2004](#)). Este compuesto, que luego se vería que ni siquiera pertenecía a la misma familia química que el resto de la serie, resultó tener interesantes propiedades ansiolíticas, sedantes y relajantes musculares. Era el clordiazepóxido, perteneciente al grupo químico de las benzodiazepinas, y que se comercializaría con el nombre de Librium® con gran éxito como ansiolítico en los años sesenta.

Al año siguiente, se desarrolló por esta misma compañía una benzodiazepina aún más potente, el diazepam (Valium®), quizá el psicofármaco más prescrito hasta nuestros días. La ventaja de las benzodiazepinas sobre el meprobamato es su amplio margen de seguridad, ya que, salvo que se mezclen con alcohol u otras drogas depresoras del SNC, la dosis letal es tan elevada que es difícil la muerte por sobredosis ([Dundee et al., 1969](#); [Juul, 1966](#); [Murray, 1990](#)).

3.5.2. Antidepresivos.

Lo que Hipócrates en la época de la Grecia clásica conocía como melancolía, refiriéndose no a una enfermedad mental sino más bien un estado de ánimo², se ha convertido tras varios periplos históricos en un heterogéneo conglomerado de decenas de trastornos afectivos clasificados según sus síntomas desde el modelo médico de enfermedad mental, de entre los que destacan los trastornos depresivos por su aparente frecuencia en la sociedad actual ([Telles-Correia et al., 2015](#)). Popularmente se utiliza el término depresión para describir una amplia variedad de estados personales, como la experiencia subjetiva de «*estar bajo de ánimo*», «*no ver salida*», «*carecer de interés*» o simplemente aburrirse. Sin embargo, esta confusión terminológica también parece extenderse al terreno profesional, donde se incluyen como trastornos depresivos síndromes de origen oscuro como depresión atípica, distimia, depresión doble, depresión reactiva frente a endógena o biológica, etc. ([Lopez-Ibor et al., 2008](#)). De hecho, los síntomas principales corporales o vegetativos que caracterizan a todos los tipos de trastornos depresivos parecen ser contradictorios, pudiendo presentarse los siguientes: disminución o aumento del apetito, fatiga o agitación motora, insomnio o exceso de sueño y pérdida o ganancia de peso.

La confusión en la delimitación de los síndromes o conjuntos de síntomas depresivos alcanza curiosamente a los llamados fármacos antidepresivos, supuestamente indicados en un principio para tratar los síntomas depresivos; sin embargo, actualmente se recetan también para tratar trastornos de la alimentación como la

² Hipócrates entendía la melancolía como un desequilibrio en la mezcla de humores, concretamente sangre con bilis y flema, pero entendido como un estado pasajero o padecimiento (*nosema*) y no una enfermedad (*nasos*).

bulimia, trastornos de ansiedad que incluyen el trastorno de pánico o angustia (*panic disorder*), trastorno bipolar, ansiedad generalizada, fobia social y hasta enuresis y terrores nocturnos en niños ([Hillhouse et al., 2015](#); [ImmadiSETTY et al., 2013](#)).

Como es fácilmente deducible, parece que, ni para los profesionales clínicos (médicos, psiquiatras, psicólogos) ni para el resto de la población, la depresión es aún hoy en día un trastorno mental claramente definido.

Hasta finales de la década de 1950, la depresión era escasamente diagnosticada, en comparación con las neurosis de ansiedad o las psicosis, y su tratamiento preferente era la terapia electroconvulsiva. Por ello, en vista del mercado potencial tras el descubrimiento de la clorpromazina, las compañías farmacéuticas estaban entonces más interesadas en el desarrollo de antipsicóticos ([Healy, 2009](#)).



Figura 36. Nathan S. Kline (1916-1983).

El origen de los fármacos antidepresivos también se remonta a la «*edad de oro*» de la psicofarmacología. Así, en 1951, durante el transcurso de una gran epidemia de tuberculosis a nivel mundial, investigadores norteamericanos de la compañía Hoffman-LaRoche intentaban obtener nuevos fármacos con actividad antibacteriana frente al bacilo de la tuberculosis. Un derivado sintético del petróleo, la hidracina, que se

empleó como combustible de los misiles V-2 lanzados por los nazis contra los ingleses en los últimos años de la Segunda Guerra Mundial, abundaba como excedente de guerra confiscado a los alemanes, y fue adquirido por esta compañía farmacéutica a bajo coste para obtener derivados químicos con aplicaciones comerciales. En 1951, Fox sintetizó una serie de derivados de la hidracina, la isoniacida y la iproniacida, que mostraban potentes efectos antituberculosos que parecían acompañarse de algunos efectos secundarios considerados indeseables ([Bloch et al., 1954](#)). Estos efectos secundarios incluían un estado de hiperactividad y euforia parecido a lo que los psiquiatras describirían más tarde como hipomanía ([Judd, 1998](#)). Este fármaco fue retirado del mercado casi inmediatamente tras ser comercializado, porque aparte de ser poco eficaz contra la tuberculosis (actualmente sabemos que se administraba a dosis demasiado bajas para ser efectivo), otro de sus efectos secundarios más graves era su capacidad para inducir daños en el hígado, llegando a causar cirrosis. Sin embargo, por casualidad, varios psiquiatras de prestigio internacional, como el francés Jean Delay (quien descubrió por la misma época los beneficios de la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia), se interesaron por los efectos euforizantes (o psicoenergizantes en la terminología de la época) de este compuesto y otro de sus derivados menos tóxico, la isoniazida ([Kline, 1964](#)).

Sin embargo, el tratamiento de pacientes depresivos con este fármaco fracasó, probablemente debido a que la acción euforizante de esta sustancia se retrasaba varias semanas, un problema que aún hoy no está en absoluto resuelto. La mayoría de los psiquiatras que la probaron por aquella época no la consideraron útil para tratar la depresión, porque en algunos casos parecía inducir estados paranoides o maníacos y en ensayos clínicos no parecía ser más efectivo en la depresión que un placebo ([Valenstein, 2002](#)). Se debe tener en cuenta que la mayoría de los psiquiatras europeos y norteamericanos en la década de 1950 tenían una orientación psicoterapéutica, y eran reacios al uso de psicofármacos. No obstante, el influyente psiquiatra neoyorkino Nathan Kline (Figura 36) decidió emplear la iproniazida en diversos pacientes afectados no sólo de depresión, sino también de esquizofrenia, maníacos, etc. Al cabo de unas cinco semanas de tratamiento, observó que sólo los pacientes deprimidos experimentaban una notable mejoría ([Kline, 1958](#)). Paralelamente, estudios con animales mostraron que la iproniazida era un potente inhibidor de un enzima de la mayoría de las células del organismo (la monoamino-oxidasa o MAO) ([Davison, 1957](#)), responsable de la transformación de sustancias derivadas de los aminoácidos, entre las cuales se encuentran algunos de los compuestos químicos producidos por las neuronas, en particular los neurotransmisores monoamínicos (dopamina, adrenalina, noradrenalina y serotonina). También se averiguó entonces que otra sustancia de origen vegetal, la reserpina, disminuía la concentración de estas monoaminas en el cerebro de ratas, al contrario que la iproniazida ([Sulser et al., 1971](#)). Esta sustancia era empleada como hipotensor y sedante principalmente en esquizofrénicos agitados,

pero también se pensaba que podía inducir síntomas depresivos y ansiedad en algunas personas. A partir de este descubrimiento, surgieron los fundamentos de la «*hipótesis monoaminérgica de la depresión*».

En 1955, la búsqueda de sustancias con acción similar a la clorpromazina (antipsicótico o neuroléptico, que alivia los síntomas de trastornos mentales como la esquizofrenia) por múltiples compañías farmacéuticas condujo casualmente al descubrimiento de otros nuevos fármacos antidepresivos antes de que se dedujese la acción psicoenergizante de los inhibidores de la MAO. La compañía de origen suizo Geigy entregó muestras del fármaco G-22355 (más tarde conocida como imipramina) al psiquiatra Roland Kuhn, que la probó con pacientes esquizofrénicos sin grandes resultados. Sin embargo, tras administrar este fármaco a muchos más pacientes, percibió una mejoría en el estado de ánimo de algunos de ellos, que él mismo denominó efecto antidepresivo ([Kuhn, 1958](#)) y cuatro años después la compañía Geigy la comercializó como «*antidepresivo*».

Este descubrimiento parecía apoyar indirectamente la hipótesis monoamineérgica de la depresión, tras los experimentos en esa misma época del Premio Nobel Julius Axelrod, que demostró que este tipo de fármacos (conocidos hoy como antidepresivos tricíclicos por su estructura molecular), no incrementan la cantidad de monoaminas en el cerebro, como la noradrenalina, mediante la inhibición del enzima MAO,(no Figura en Tabla de abreviaturas) sino que bloquean la recaptación o reabsorción por las neuronas de este neurotransmisor([Lindsten et al., 1999](#)). Así, en 1965 Joseph Schildkraut y Seymour Kety, investigadores de los Institutos Nacionales de la Salud Mental norteamericanos (NIMH) cosecharon un gran éxito por la hipótesis reduccionista, aunque muy sencilla de explicar al gran público, que más tarde se conocería como la «*hipótesis monoaminérgica de los trastornos afectivos*» ([Hirschfeld, 2000](#)). Esta hipótesis postula que la deficiencia cerebral de ciertos neurotransmisores (fundamentalmente monoaminas como la noradrenalina y sobre todo la serotonina) es responsable de la depresión, mientras que su exceso es responsable de los estados maníacos ([Cuenca et al., 2007](#)).

En 1961, la compañía química norteamericana Merck desarrolló la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico de la misma familia química que la imipramina (Figura 37) y también derivado de la clorpromazina. Pero al contrario que las compañías Geigy y Roche, la estrategia comercial de Merck se basó por primera vez en intentar enfocar la depresión como enfermedad mental habitual, y no en “vender” el propio antidepresivo. Con tal finalidad, los investigadores que descubrieron los efectos antidepresivos de la amitriptilina publicaron un libro dirigido a los médicos en general y no a los psiquiatras, en los países en los que se utilizaba la amitriptilina ([Ayd, 1961](#)). Esta estrategia de marketing farmacológico tuvo gran éxito, ya que en muy poco tiempo situó la amitriptilina como antidepresivo ampliamente utilizado.



Figura 37. Tryptanol (amitriptilina) – MSD (1975).

Incluso el propio Roland Kuhn, descubridor de los efectos antidepresivos de la imipramina, reconocería después que intentó «*persuadir*» a los asistentes de los congresos internacionales de Psiquiatría, sin aportar ninguna hipótesis biológica clara, de que la depresión era una enfermedad que podría tratarse con fármacos (Kuhn, 1970). Por el contrario, en aquella época predominaba en la Psiquiatría la idea hipocrática de la depresión entendida como melancolía, es decir, un estado de tristeza pasajero cuyo tratamiento era considerar sus causas sociales o ambientales o simplemente dejar pasar el tiempo.

Por otro lado, los inhibidores de la MAO cayeron en desgracia por sus múltiples interacciones con distintos alimentos (quesos, conservas, vino, etc.) que ocasionaron varias muertes por marcadas elevaciones de la tensión arterial (Livingston et al., 1996). A mediados de la década de 1960, Paul Kielholz, profesor de Psiquiatría de la Universidad de Basilea (Suiza), encontró claras diferencias en los efectos clínicos de varios antidepresivos tricíclicos disponibles en esa época. Algunos tenían una acción sedante y más específica sobre el estado de ánimo, pero otros eran más activadores o «*psicoenergizantes*», al modo de los inhibidores de la MAO. Según la hipótesis monoaminérgica propuesta en aquella época por Schildkraut, todos los antidepresivos tricíclicos tenían la propiedad común de inhibir la recaptación de noradrenalina en el cerebro (Schildkraut, 1965). Sin embargo, para Kielholz los distintos antidepresivos tricíclicos deberían tener alguna otra acción farmacológica que explicase sus diferencias en cuanto a los efectos sedantes o estimulantes (Kielholz, 1979).

El neurocientífico sueco Arvid Carlsson, reconocido por sus estudios sobre la dopamina y la esquizofrenia, encontró una explicación a la hipótesis de Kielhoz argumentando que los efectos «*psicoenergizantes*» o estimulantes de ciertos antidepresivos tricíclicos se debían a su mayor acción sobre la noradrenalina, mientras que el resto de efectos, en particular sobre el estado de ánimo, serían provocados por la acción predominante sobre la serotonina de otros antidepresivos tricíclicos ([Carlsson, 1967, 1976](#)). Al mismo tiempo, otros investigadores propusieron una hipótesis contraria a la de Schildkraut, implicando a la serotonina como responsable de la depresión ([Schildkraut, 1969a, 1969b](#); [Schildkraut et al., 1969](#)).

Carlsson propuso que sería interesante desarrollar antidepresivos con un efecto más selectivo sobre la serotonina, y mientras trabajaba en la empresa Astra en Suecia, modificó la molécula del antihistamínico clorfeniramina hasta lograr el compuesto H120-09, patentado en 1972 como zimelidina, que sería el primer antidepresivo de la nueva generación conocida como «*inhibidores selectivos de la receptación de serotonina*» (ISRS) ([Stanford, 1999](#)). Este hecho marcaría el inicio de la conocida como etapa del diseño racional de los psicofármacos, en la que su desarrollo se basa ya en conocimientos sobre el mecanismo de acción, mediante la modificación de moléculas preexistentes y no la mera serendipia. Así, investigando mecanismos de acción más selectivos sobre la serotonina o la noradrenalina, se desarrollaron nuevos antidepresivos como la maprotilina, la trazodona y nefadozona o el bupropión ([Stanford, 1999](#)).

La zimelidina fue retirada años después por sus efectos neurotóxicos ([Burrows et al., 1983](#)), pero varias compañías desarrollaron en los años ochenta distintos antidepresivos de tipo ISRS: citalopram (Lundbeck), fluvoxamina (Solvay), fluoxetina (Lilly), paroxetina (Smith-Kline-Beecham) y sertralina (Pfizer) ([Ramachandrai et al., 2011](#)). De todos ellos, el más conocido popularmente es la fluoxetina (Prozac®, comercializado en 1988 en EE.UU.). No obstante, el Prozac® tuvo grandes dificultades para ser comercializado con sólo tres ensayos clínicos multicéntricos: en uno de ellos fracasó como antidepresivo; en otro se mostró inferior en eficacia respecto de la imipramina, ya citado antidepresivo tricíclico, y ligeramente superior al grupo placebo, y finalmente resultó ser mejor que los otros dos psicofármacos en una muestra de sólo once sujetos que llegaron a finalizar los ensayos clínicos tras únicamente cuatro semanas ([Breggin et al., 2014](#); [Herzberg, 2010](#)).

Curiosamente, parece ser bastante más eficaz para tratar diversos trastornos de ansiedad, disminuir la agresividad y favorecer la conducta desinhibida o la extraversión. Debido a la mediocre acción antidepresiva del Prozac® y el resto de antidepresivos ISRS, actualmente se han desarrollado varios antidepresivos con acción más específica sobre la noradrenalina y serotonina como la venlafaxina o la mirtazapina, en un intento por mantener el modo de acción y la eficacia de los

antidepresivos tricíclicos sobre la depresión ([Ramachandrai et al., 2011](#)). Salvo por un comienzo de la acción supuestamente más rápido en algunos casos, su eficacia no supera a la de los tricíclicos.

3.5.3. Neurolépticos o antipsicóticos.

El descubrimiento de los fármacos neurolépticos o antipsicóticos se considera tradicionalmente que inaugura el comienzo de la «*edad de oro*» de la psicofarmacología, con la introducción en el año 1952 de la clorpromazina (comercializado bajo el nombre de Largactil® en Europa o Thorazine® en los EE.UU.) para el tratamiento de la esquizofrenia (Figura 38) ([Ban, 2007](#)).

THORAZINE*
IN
SCHIZOPHRENIA

"Our most encouraging results have occurred in chronic schizophrenics who were resistant to all psychiatric therapies, including psychotherapy, intensive shock therapy, or did not maintain improvement after prefrontal lobotomy. After they were placed on the 'Thorazine' program, 17 of the 27, or 63% of the shock treatment failures improved sufficiently to be discharged home."

Ford, H., and Jamison, G.K.: Paper presented at A.M.A. Clinical Meeting, Miami, Florida, Dec., 1954.

'Thorazine' Hydrochloride is available in 10 mg., 25 mg., 50 mg. and 100 mg. tablets; 25 mg. (1 cc.) and 50 mg. (2 cc.) ampuls; and syrup (10 mg./5 cc.).

Additional information on 'Thorazine' is available on request.

Smith, Kline & French Laboratories
1530 Spring Garden Street, Philadelphia 1

CN1C=NC2=C1C=CC=C2 *T.M. Reg. U.S. Pat. Off. for S.K.F.'s brand of chlorpromazine.

THORAZINE*

reduces need for
electroshock therapy

For example, at Rochester State Hospital, New York, "most of the electric shock in the hospital was suddenly abolished and 'Thorazine' was substituted. . . . The number of patients receiving electric shock has fallen from a former level of 300 to only 9."

Pollack, B.: M. Times 83:439 (May) 1955.

'Thorazine' Hydrochloride is available in 10 mg., 25 mg., 50 mg. and 100 mg. tablets; 25 mg. (1 cc.) and 50 mg. (2 cc.) ampuls; and syrup (10 mg./5 cc.).

Additional information on 'Thorazine' is available on request.

Smith, Kline & French Laboratories, Philadelphia 1

Now available to mental hospitals: 'Thorazine' 200 mg. tablets - for economy and convenience in treating patients on the higher dosage regimens.

CN1C=NC2=C1C=CC=C2 *T.M. Reg. U.S. Pat. Off. for S.K.F.'s brand of chlorpromazine.

Figura 38. Anuncios de Thorazine para el tratamiento de la esquizofrenia (1955).

Se ha de tener en cuenta, que antes de la introducción de este fármaco, los tratamientos más populares entre los psiquiatras para las personas con diagnóstico de esquizofrenia, que solían permanecer recluidos en «*hospitales psiquiátricos*» prácticamente toda su vida, eran procedimientos tan peligrosos como el coma repetido por sobredosis de insulina (terapia desarrollada por el psiquiatra vienes Manfred Sakel en 1935), la inducción de convulsiones por inyección de cardiazol (introducida por el médico húngaro Ladislav von Meduna en 1934) o la inducción del sueño o hipnoterapia con barbitúricos durante más de una semana si presentaban agitación (desarrollada por el psiquiatra suizo Jakob Klaesi en 1920) ([Bryan, 2011](#)). Evidentemente la eficacia de estos métodos, considerados en esa época como

«modernos grandes métodos activos», era mínima desde el punto de vista terapéutico, y se reservaban para aquellos pacientes agitados, agresivos o peligrosos, en los que la psicoterapia había fallado, sin importar muchas veces su diagnóstico psiquiátrico (Molina et al., 2012). En la década de 1930 también se desarrollaron técnicas especiales de neurocirugía como la lobotomía o la leucotomía frontal, en las que se realizaba un corte o lesión en la región anterior del lóbulo frontal de la corteza cerebral (Freeman et al., 1945). La técnica fue tan popular para el tratamiento de la esquizofrenia que el doctor Egas Moniz recibió el Premio Nobel en Medicina en el año 1949 por su desarrollo (más tarde se consideraría como psicocirugía)(Figura 43) (Fusar-Poli et al., 2008). Este procedimiento de lesión irreversible del cerebro se realizó a miles de personas en todo el mundo, y su práctica se extendió también a pacientes que presentaban ansiedad, depresión, dolor intratable o agresividad.

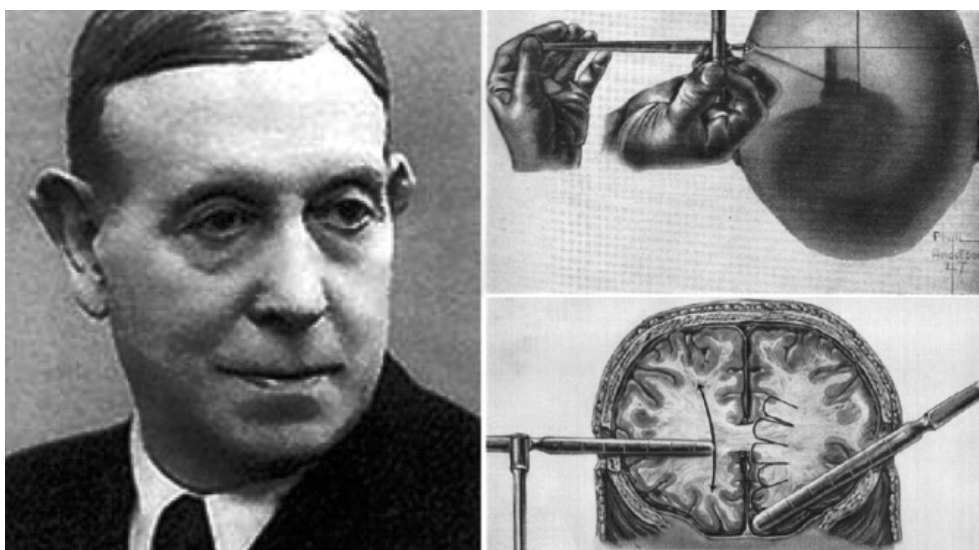


Figura 39. Antóni Caetano de Abreu Freire Egas Moniz, padre de la psicocirugía (Fusar-Poli et al., 2008).

Los efectos de la lobotomía eran interpretados como un alivio de la ansiedad, la agresividad, las obsesiones o las ideas irracionales, sin que pareciese afectar a la memoria o a la inteligencia general. Desgraciadamente, esta operación solía provocar cambios sensibles, como la ausencia de respuesta emocional, apatía, conducta «socialmente inapropiada» y sobre todo un estado de indolencia o indiferencia ante su propio estado y el entorno, unido a una incapacidad de planificación de la conducta futura y de concentración, y a un estado de distracción permanente. Casualmente, después de finalizar la Segunda Guerra Mundial, periodo durante el cual se realizan el mayor número de lobotomías a los pacientes psiquiátricos, comenzó la síntesis química y la aplicación terapéutica de los primeros compuestos químicos precursores de los modernos antipsicóticos, cuyo efecto se comprobará que es en cierta medida similar al de la lobotomía frontal.

En aquel momento, la empresa química francesa Rhone-Poulenc estaba interesada en la síntesis de compuestos con actividad antihistamínica, considerando la influencia de la histamina en procesos inflamatorios; por otra parte, tratando las alergias con sustancias derivadas del petróleo, como algunos colorantes textiles que parecían tener propiedades antihistamínicas como las fenotiazinas ([Hyman, 2013](#)). Una de las fenotiazinas con efectos más duraderos y potentes era la prometazina, sintetizada por el grupo de Paul Charpentier en esa misma empresa. Esta sustancia parecía producir en el paciente algunos efectos secundarios como somnolencia, por lo que esta misma empresa se interesó por la modificación de la prometazina con el fin de buscar nuevas aplicaciones terapéuticas. Aunque en esa época se desconocía, ahora se sabe que la histamina es producida también por las neuronas en ciertas zonas del cerebro, y se relaciona con diversos aspectos de la función cerebral, como la regulación del estado de vigilia, el apetito, la atención, etc.

A mediados de mayo de 1951, el grupo dirigido por S. Courvoisier mostró que el derivado 4560-RP o clorpromazina tenía una gran cantidad de acciones farmacológicas (de ahí su primer nombre comercial, Largactil®, Figura 40) ([Ban, 2007](#)). No sólo era sedante, sino que también tenía propiedades cardiovasculares, inhibía el reflejo de vómito, potenciaba las acciones de los barbitúricos, pero tenía poca actividad antihistamínica.



Figura 40. Largactil® (1955).

Ese mismo año, el cirujano militar Henri Laborit pidió a la compañía Rhone-Poulenc que le suministrase un compuesto mejor que la prometazina para incluirlo en su llamado «*cóctel lítico*», una mezcla de barbitúricos, analgésicos y antihistamínicos como medicación pre-anestésica, para inducir lo que el mismo llamaba «*hibernación*»

artificial» para la anestesia quirúrgica ([Laborit, 1952b](#)). Con esta mezcla conseguía al mismo tiempo sedar al paciente y evitar posibles «shocks quirúrgicos» que, según su opinión, serían meras reacciones alérgicas exageradas durante la operación por la liberación masiva de adrenalina, acetilcolina e histamina. Laborit observó que los pacientes presentaban un deseado estado de indiferencia o despreocupación (que el denominó ataraxia) y disminución de la ansiedad asociadas con la introducción de la clorpromazina. En 1952, Laborit et al publicaban un estudio en el que demostraron que la clorpromazina, empleada como único fármaco, podría aplicarse en psiquiatría para potenciar la hipnoterapia con barbitúricos anteriormente mencionada ([Laborit et al., 1952b](#)).

Ese mismo año, los psiquiatras franceses Jean Delay y Pierre Deniker decidieron usar la clorpromazina en pacientes psiquiátricos, encontrando que en particular los que presentaban agitación, como los maníacos o esquizofrénicos, eran los que mejor respondían a la medicación ([Delay et al., 1952b](#)). Parecía que la ventaja principal de este fármaco era que incluso en dosis elevadas no inducía al sueño como los barbitúricos, ya que aunque los pacientes que la recibían parecían sedados, se podían despertar con facilidad y además eran mas manejables.

Así, la clorpromazina recibió en 1957 la consideración de neuroléptico por estos psiquiatras (y no «*antipsicótico*», como hoy se denominan a este tipo de fármacos), que viene a significar «*que se fija o se ata a los nervios*», por su tendencia a producir en dosis elevadas inmovilidad o dificultad para iniciar los movimientos, muy similar a la observada en casos avanzados de la enfermedad de Parkinson. De hecho, la práctica recomendada entonces por psiquiatras para tratar casos de esquizofrenia era ir aumentando poco a poco la dosis de clorpromazina hasta conseguir esta inmovilidad, que se consideraba como indicio de que el tratamiento resultaba eficaz. Delay y Deniker, al igual que otros muchos psiquiatras (como Heinz Lehmann), consideraban que el modo de acción de la clorpromazina era como si provocase un estado neurotóxico similar a la encefalitis letárgica y también a la «*lobotomía química*», ya que es común que tras recibir el fármaco, los pacientes permanezcan durante horas callados, inmóviles, aturridos, incontinentes y sin mostrar preocupación o ser conscientes de su situación. En sus propias palabras, esta sustancia induce «*la creación de un estado especial de indiferencia psíquica, caracterizado por una somnolencia reversible por estímulos ordinarios, una reducción de la actividad motora espontánea e inducida, junto con una inhibición de los reflejos condicionados y del aprendizaje*» ([Delay et al., 1952b](#)).

En 1954, poco después de la introducción de la clorpromazina, se comenzó a utilizar también para tratar las psicosis la ya mencionada reserpina, un alcaloide de la planta serpentaria (*Rauwolfia serpentina*). La raíz de esta planta se empleó durante varios siglos como sedante, y también para bajar la tensión arterial en la India y otras partes

de Asia. El famoso psiquiatra norteamericano Nathan Kline se interesó por esta planta tras leer en la prensa que la empleaban otros colegas indios en pacientes psiquiátricos, popularizando su uso para el tratamiento de la esquizofrenia. Una vez extraído y aislado su principio activo sedante, la reserpina se usó ampliamente para tratar a personas agitadas o con esquizofrenia de forma similar a la clorpromazina. También se utilizó conjuntamente con la clorpromazina para el tratamiento de la esquizofrenia al menos hasta la década de 1960 ([Lehmann et al., 1997](#)).

Con el desconocimiento del modo de acción de estos neurolépticos (que más tarde pasarían a considerarse tranquilizantes mayores, por comparación con las benzodiazepinas), en 1958 fue sintetizado casualmente por químicos belgas el haloperidol, uno de los neurolépticos más populares hasta la actualidad. El haloperidol resultó ser mucho más potente como neuroléptico que la clorpromazina. También en este caso su descubrimiento fue totalmente casual, en la búsqueda de nuevas patentes, concretamente analgésicos, para el beneficio económico de una pequeña compañía química familiar (Janssen Pharmaceuticals, hoy Janssen-Cilag).

Assaultive and belligerent?

Cooperation often begins with HALDOL® (haloperidol) a first choice for starting therapy

Acts promptly to control aggressive, assaultive behavior

Several studies have reported the special effectiveness of HALDOL (haloperidol) in controlling impulsive and dangerously assaultive behavior.^{1,2} Even the number of violent assaults committed by a group of criminal psychotics "resistant to maximal doses of phenothiazines" was reduced substantially during treatment with HALDOL.³ Symptom control can be achieved rapidly, frequently within a few days when the intramuscular form used for initial control of acutely agitated psychotic states.⁴

Usually leaves patients relatively alert and responsive

Although some instances of drowsiness have been observed, marked sedation with HALDOL (haloperidol) is rare. In a report on a study with criminal psychotics the investigator states, "The patients remained alert and more amenable to psychotherapeutic intervention."⁵ Another investigator reports that HALDOL "normalizes" behavior and produces a sensitivity to the environment that allows more effective use of the social milieu and the therapeutic community.⁶

Reduces risk of serious adverse reactions

HALDOL (haloperidol), a butyrophenone, avoids or minimizes many of the problems associated with the phenothiazines. Hypotension is rare and severe orthostatic hypotension has not been reported. There is also less likelihood of adverse reactions such as liver damage, ocular changes, serious hematologic reactions and skin rashes.

The most frequent side effects of HALDOL (haloperidol)—extrapyramidal symptoms—are usually dose-related and readily controlled.

References: 1. Darling, R.F. *Dis. Nerv. Syst.* 32:31 (Jan. 1971); 2. Mac, P.L., and Chen, C.H. *Psychosomatics* 14:59 (Jan. Feb. 1973); 3. Gilman, M.L., and Kline, N.S. *Psychopharmacol. Res. Commun.* 1:101 (1973); 4. Ficker, R.W. *Dis. Nerv. Syst.* 33:112 (Mar. 1974); 5. Howard, L.B.C. *Clin. Clin. Trials*, 2:151 (May 1965); 6. Information relating to Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Reactions, please turn page.

© Janssen Pharmaceutica, Inc., 1974

Figura 41. Anuncio de Haldol® (Haloperidol – Janssen Pharmaceuticals) de los años 60.

A partir de la comercialización del haloperidol, muchas otras compañías farmacéuticas se dedicaron a modificar químicamente dicho compuesto y la propia clorpromazina hasta obtener decenas de derivados y nuevos compuestos con propiedades y efectos secundarios similares. En 1963 se propuso la hipótesis de que la esquizofrenia se debía

a un exceso de dopamina ([Carlsson et al., 1963a](#)), y que la acción antipsicótica de estos fármacos se debería al bloqueo de los receptores para este neurotransmisor, implicado en múltiples funciones como el movimiento, la motivación y planificación de la conducta futura, la atención, el sistema endocrino, etc. Esta hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia fue propuesta formalmente por el farmacólogo holandés Jacks van Rossum en 1966 ([Baumeister et al., 2002](#)). Sin embargo, hasta 1975 no se logra demostrar que los neurolepticos bloquean los receptores de dopamina, entre otros muchos. Parece ser que todos los neurolepticos o antipsicóticos conocidos actualmente tienen en común el bloqueo, al menos, del receptor de tipo D₂ de la dopamina. Esto explica tanto sus efectos terapéuticos como sus peligrosos y numerosos efectos adversos como los síntomas extrapiramidales. Entre ellos, el más problemático, por ser irreversible y su aparición imprevisible, es conocido como discinesia tardía, que consiste en movimientos involuntarios de los labios (como de chupeteo), la mandíbula y la lengua, que progresivamente se extienden al tronco y las extremidades, pudiendo llegar a ser muy incapacitantes ([Bandelow et al., 1991](#); [Niemegeers et al., 1976](#)).

Habrá que esperar hasta mediados de la década de 1980, cuando un grupo de psiquiatras suizos y alemanes se opusieron (incluso por vía judicial) a la retirada por la compañía Sandoz de la clozapina, un neuroleptico de nueva estructura química que se conocía desde 1962, pero que había caído en desgracia por sus peligrosos efectos secundarios ([Raja et al., 2014](#)). Estos psiquiatras habían percibido que la clozapina era un neuroleptico con características singulares, ya que no solía producir demasiados síntomas extrapiramidales y además parecía ser útil en algún grupo de pacientes esquizofrénicos que no respondían a los neurolepticos convencionales (denominados «*resistentes al tratamiento*»). Paradójicamente, estos psiquiatras luchaban en contra de la ortodoxia psiquiátrica de la época, que proponía que los neurolepticos causantes de síntomas extrapiramidales a bajas dosis («*neurolepticos incisivos*») eran clínicamente más efectivos ([Lehmann et al., 1997](#)).

Ciertamente, la clozapina es un fármaco muy tóxico, ya que causa hipotensión severa en muchos pacientes, ataques epilépticos y agranulocitosis (una incapacidad para generar ciertos glóbulos blancos irreversible que puede ser mortal) ([Raja et al., 2014](#)). En Estados Unidos, la compañía Sandoz realizó una gran campaña publicitaria, para lograr popularizar el uso de la clozapina (Leponex®) en casos particulares de esquizofrenia que no respondían a los neurolepticos convencionales; aunque en Europa era utilizado habitualmente, allí la mayoría de los psiquiatras eran reacios a su uso por el riesgo de que provocase agranulocitosis. En vista de este potencialmente letal efecto adverso, la compañía se comprometía a realizar análisis de sangre semanales para disminuir su incidencia durante el periodo de tratamiento. Esto lo encarecía enormemente, pero a la vez se había conseguido demostrar mediante

ensayos clínicos que la clozapina se podía considerar como «*antipsicótico atípico*» por una serie de razones: una menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (33% comparada con el 61% de los convencionales), particularmente la discinesia tardía; su eficacia en un subtipo de esquizofrenicos «*resistentes al tratamiento neuroleptico*» que presentaban síntomas de aislamiento, apatía y mutismo (conocidos como «*síntomas negativos*» en contraposición con la agitación, ideas extrañas y alucinaciones auditivas), y sobre todo al demostrarse en los años noventa que este fármaco se unía en mayor medida a otros tipos de receptores de la dopamina (D₁ y D₄), en combinación con el bloqueo de ciertos receptores de serotonina. Sin embargo, hoy se ha mostrado que este último mecanismo de acción no parece relacionarse con sus singulares propiedades terapéuticas ([Cohen et al., 2012](#); [Fakra et al., 2012](#)).

El hecho de que la clozapina pudiese tener propiedades antipsicóticas en algunos pacientes, pero con un mínimo riesgo de trastornos del movimiento (típica de los neurolépticos conocidos hasta el momento), fomentó la síntesis de otras nuevas moléculas en los años noventa con propiedades similares, como la risperidona, olanzapina, sertindol, entre otras, desarrolladas por diversas empresas farmacéuticas.

3.5.4. Otros fármacos.

Es opinión generalizada, aspecto considerado anteriormente, que la farmacia introduce los medicamentos a partir de una investigación programada hasta en los más mínimos detalles, en la que nada queda al azar. Sin embargo, muchos medicamentos se deben a una serie de casualidades y coincidencias, sin que hubiera un plan diseñado para obtenerlos ni un experimento realizado para comprobar su eficacia.

Desde hace unos años, se ha puesto de moda el término “serendipia” para referirse a los descubrimientos accidentales bien sea en la ciencia, la tecnología, la cultura o en cualquier otro campo. La historia de la farmacia es pródiga en descubrimientos serendípicos, es decir, en los que ha intervenido el azar.

Muchos son los ejemplos de descubrimientos serendípicos, algunos ya mencionados con anterioridad, relacionados con medicamentos que aún hoy son empleados.

Citaremos , a modo de resumen , algunos de estos casos:

1. La penicilina fue descubierta cuando se estudiaba una placa de cultivo bacteriano que había sido contaminada accidentalmente por hongos.
2. El minoxidil, conocido antihipertensivo, hizo crecer el pelo a un paciente hipertenso que tenía calvicie; hoy se utiliza para fomentar el crecimiento del cabello nuevo.

3. El interferón, empleado contra el cáncer, se emplea también actualmente como antiartrítico al descubrirse casualmente que los pacientes de cáncer tratados con él, mejoraban su artrosis.
4. La quina se utiliza como antimalárico después que un indio gravemente afectado prefirió aplacar su sed con aguas “intoxicadas” amargas por la presencia del árbol a morir por la falta del líquido.
5. La inmunización contra la viruela se logró a partir de la inoculación de viruela vacuna procedente de una ordeñadora, a un niño sano expuesto al contagio de la viruela humana.
6. La insulina fue descubierta tras observarse un enjambre de moscas atraídas por la orina de un perro al que se le había extraído el páncreas.
7. La norentidrona, primera píldora anticonceptiva oral, se sintetizó a partir del descubrimiento accidental de la 19-norprogesterona cuando se intentaba sintetizar cortisol.
8. El efecto alucinógeno del LSD (ácido lisérgico dietilamida) fue manifestado en un investigador que a pesar de las precauciones tomadas, lo tocó con sus dedos y una pequeña cantidad fue absorbida por su piel.
9. La cefalosporina, que se había aislado tras observar que las aguas residuales se clarificaban de forma espontánea en algunas zonas, se administró a pacientes aquejados de fiebre tifoidea y estos mejoraron su estado.
10. El iodo fue descubierto al estudiar los cristales de apariencia metálica formados por los residuos de ceniza de algas cuando eran limpiados con ácido. El bocio era tratado con cenizas de esponjas sin saber que quien realmente curaba era el iodo que ellas contenían; a partir de entonces los trastornos tiroideos se trataron directamente con iodo.
11. La estructura cíclica del benceno fue propuesta después de que su investigador soñara que una serpiente de átomos se mordía la cola.

En 1754, sir Horace Mann recibió una carta de su amigo el escritor Horace Walpole en la que éste utilizaba por vez primera el nombre *serendipity*, que en castellano se ha traducido como serendipia. Walpole usó el término para describir sus propios descubrimientos accidentales. Un descubrimiento serendípico es aquél en el que se encuentra algo valioso que no ha sido buscado, un descubrimiento afortunado e inesperado por accidente ([Silver, 2015](#)). Hasta hace unas décadas la serendipia no había sido objeto de especial atención. El optimismo científico se avergonzaba del azar y la ciencia no veía con agrado su dependencia de la casualidad. En la actualidad, la fatiga del modelo científico y la amplia difusión del pensamiento blando hacen que el azar y la casualidad estén de moda y que se vea con satisfacción su papel en la historia de la ciencia.

Se deben al azar la ley de la gravedad, el descubrimiento de América, el velcro, la penicilina, el teflón, la dinamita, la vacuna antivariólica y la estructura del benceno, entre otras muchas casualidades que permiten trazar una historia serendípica de la técnica, muy al gusto de los tiempos actuales. El azar es frecuente en farmacia: la penicilina se descubrió a partir de la contaminación accidental de una placa de cultivo, y el minoxidilo, utilizado contra la hipertensión, hizo crecer el cabello de un paciente calvo, por lo que en la actualidad se utiliza para fomentar el crecimiento de cabello nuevo. También el interferón, empleado contra el cáncer, se emplea hoy como antiartrítico al descubrirse casualmente que los enfermos de cáncer tratados con interferón mejoraban de su artrosis. Por último, la novocaína, un anestésico local, se utiliza como antiarrítmico tras observarse casualmente que los perros anestesiados con esta sustancia y que tenían arritmias, mejoraban espectacularmente de esta dolencia.

3.5.4.1. La quina.

La introducción de la quina está plagada de anécdotas, ninguna de ellas suficientemente contrastada. Una versión muy divulgada es que la esposa del virrey de Perú, la condesa de Chinchón, estaba enferma de malaria y que se curó empleando la corteza de un árbol peruano, el de la quina, y que fue ella la que introdujo las cortezas de quina en España contra el paludismo. La historia de la condesa debía de tener mucho predicamento, pues Linneo llamó *Cinchona* al género de los árboles de los que se obtenía la corteza medicinal. Sin embargo, parece ser que la condesa nunca tuvo malaria y que no llegó a España, pues murió precisamente en el trayecto de regreso a la península, en Cartagena de Indias. Sí está documentado que los jesuitas emplearon corteza de quina para curar la malaria en Lima, en 1630, por lo que también se la conoce como «corteza de los jesuitas». Se ignora si los indios utilizaban la quina y los jesuitas copiaron su empleo o si la introdujeron por vez primera, pero una leyenda atribuye a un indio el origen del empleo de la corteza de quina, de forma totalmente fortuita, en lo que sería una de las primeras relaciones importantes entre la farmacia y la serendipia.

Quiere la leyenda que un indio gravemente enfermo de malaria se perdió en la jungla, encontró una charca de agua y se lanzó al suelo de la orilla para beber. El agua sabía amarga porque habían caído en ella varios árboles de la quina. El indio prefirió aplacar su sed a los riesgos de beber un agua acaso intoxicada y bebió, restableciéndose. Contó la historia a sus parientes, que usaron también ellos la corteza de la quina para curar la malaria. A partir de ese descubrimiento casual, los indios utilizaron mucho la corteza de quina y los jesuitas lo advirtieron y también la emplearon, iniciándose un desarrollo comercial de grandes dimensiones.

La Corona española financió varias expediciones a América para localizar la quina, clasificar las diferentes especies del árbol, seleccionar la mejor y transplantarla a España. En Nueva Granada (actual Colombia), la Corona financió la expedición dirigida por el botánico José Celestino Mutis (1732-1808), autor de *El arcano de la quina* (1828). El ambicioso proyecto fracasó y la quina siguió cultivándose en un territorio de difícil acceso, que encarecía su transporte. De ello se beneficiaron los comerciantes holandeses, que transplantaron el árbol a Java y desde allí dominaron el mercado mundial de la quina, en perjuicio de los españoles y a pesar de crecer el árbol en los territorios españoles de Ultramar.

En 1820, los químicos Caventou y Pelletier aislaron la quinina de la corteza del árbol (Figura 46). La fórmula química no se descubrió hasta 1908, y hubo que esperar a 1944 para lograr su síntesis en el laboratorio ([Eiden, 1998](#)).



Figura 42. Pierre Joseph Pelletier y Joseph Bienaimé Caventou trabajando en el descubrimiento de los alcaloides de la quina. Óleo de Ernest Borrad (1910-1920). Wellcome Library.

3.5.4.2. Las vacunas.

La viruela fue una enfermedad muy prevalente, contra la que no había tratamiento. En China e India se procedía de forma empírica, sin teoría alguna que lo justificase, a la inoculación preventiva contra la viruela. Se buscaba voluntariamente un contagio leve o se inoculaba pus obtenido de un enfermo que padeciera una manifestación benigna de la enfermedad. Estas medidas suscitaban muchas polémicas, y aunque había casos en los que se conseguía la inmunización, en otros el contagio resultaba mortal, por lo que la inoculación tenía partidarios pero también muchos detractores.

La inoculación fue defendida por La Condamine, autor de una disertación sobre el tema, que se intentó publicar en España. El permiso fue solicitado por Rafael Osorio y el dictamen lo realizó en 1757 Andrés Piquer, en nombre del Protomedicato, al Supremo Consejo de Castilla.

Edward Jenner (1794-1823), discípulo de John Hunter, el mejor cirujano inglés de su época, observó por azar que las ordeñadoras afectadas por la viruela de las vacas no enfermaban de la viruela humana, de modo que decidió inocular viruela vacuna a las personas, tras comprobar que ésta adopta en el hombre formas benignas ([Riedel, 2005](#)). Era el inicio de la profilaxis antiinfecciosa moderna. En 1796, Jenner inoculó a un niño sano, James Phipp, viruela vacuna procedente de una ordeñadora, Sarah Nelmes (Figura 43). El niño, a pesar de que estaba expuesto al contagio de la viruela humana, quedó protegido y no la desarrolló: había sido inmunizado. En realidad, Jenner no utilizó el término vacuna, sino el de inoculación. Fue Louis Pasteur quien sugirió, en homenaje a Jenner, el término de vacunación, en honor de la casual relación entre las vacas y la viruela humana.

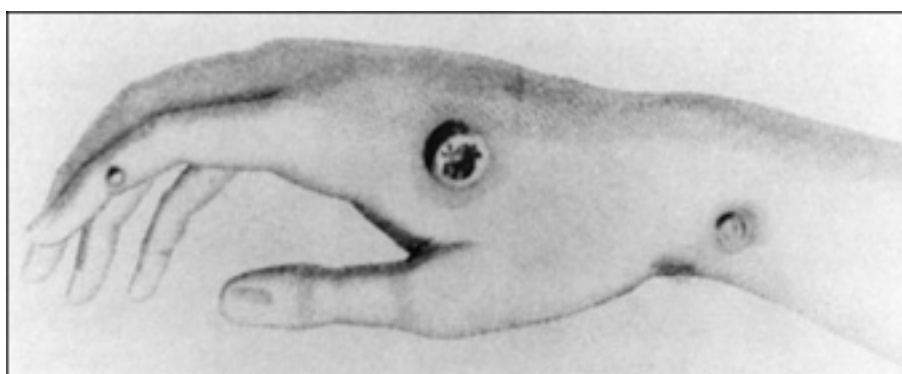


Figura 43. La mano de Sarah Nelms (National Library of Medicine) ([Riedel, 2005](#)).

Tras un movimiento inicial de rechazo, Jenner recibió el apoyo gubernamental y el Parlamento británico aprobó dos donativos de carácter nacional a favor de Jenner, en 1802 y 1807, como reconocimiento a su obra.

Francisco Piguillem fue el primer defensor de la vacunación en España, con su obra *La vacuna en España o cartas familiares sobre esta nueva inoculación* (1801) ([de Armas, 2004](#)). España contribuyó a combatir la viruela con la organización de una expedición que partió hacia Canarias, Puerto Rico, Venezuela, Centroamérica, los virreinos meridionales, Filipinas, Macao y Cantón. Su director era el médico alicantino Francisco Javier de Balmis (1753-1819) y la expedición zarpó en 1803 con destino a los territorios de Ultramar, donde realizó numerosas vacunaciones, con éxito.

3.5.4.3. Yodo.

Bernard Courtois descubrió accidentalmente el yodo buscando una fuente de potasio más barata que la que utilizaba habitualmente, la ceniza de la madera ([Kaiho, 2014](#)). Courtois fabricaba salitre (nitrato potásico) para elaborar la munición que requería Napoleón. Las algas fueron la solución, de forma totalmente fortuita. Los depósitos usados de la extracción de potasio de la ceniza de alga generaban un sedimento fangoso que debía limpiarse con ácido. Un día aparecieron unos vapores de color violeta y se depositaron unos cristales de apariencia metálica. Courtois los recogió para examinarlos, pero no llegó a ninguna conclusión importante y se los envió a dos amigos del Instituto Politécnico de París. Desormes y Clement, que así se llamaban los dos amigos de Courtois, describieron el material en 1813. Gay-Lussac se enteró del descubrimiento y obtuvo una muestra de los cristales. Propuso el nombre de *iode* («*violeta*» en griego). Davy confirmó que se trataba de un nuevo elemento y propuso el nombre de *iodine*.

En 1820, Jean François Coindet, un médico de Ginebra que trataba el bocio con cenizas de esponjas, llegó a la conclusión de que éstas contenían yodo y que la curación se debía a su administración ([Medvei, 1993](#)). El análisis de las cenizas de esponjas confirmó que contenían yodo y Coindet se decidió a utilizar directamente el yodo de las algas marinas contra el hipertiroidismo.

3.5.4.4. Gases anestésicos.

La cirugía necesita antisépticos, asepsia y analgésicos. En condiciones de dolor insoportable es imposible operar y las intervenciones quirúrgicas complejas sólo pueden realizarse en total ausencia de dolor y conciencia. Hasta bien avanzado el siglo XIX sólo se disponía de un número reducido de anestésicos: el opio, la mandrágora y el cáñamo indiano, además del empleo de la acupuntura, el hielo y el alcohol a dosis altas. En la década de los años cuarenta del siglo XIX se introdujeron el éter, el óxido nitroso o gas hilarante y el cloroformo, el más eficaz de los tres y el anestésico de elección durante décadas.

James Young Simpson (1811-1870) (Figura 44), profesor de Obstetricia en la Universidad de Edimburgo, utilizó con éxito el cloroformo en 1847 ([Dunn, 2002](#); [Simpson, 1990](#)). Hizo público su descubrimiento en *Informe sobre un nuevo anestésico (1847)*. Los sectores más conservadores de la sociedad británica consideraron inadecuado el uso del cloroformo porque se oponía a la condena bíblica: Jehová, después del pecado original de Adán y Eva, condenó al primero al trabajo y a la segunda parir sus hijos con dolor.



Figura 44. James Young Simpson (1811–1870) ([Dunn, 2002](#)).

El cloroformo permitía el parto sin dolor y los sectores integristas desaprobaron su uso. Para vencer a sus detractores, Simpson argumentó que el texto bíblico no decía que Eva debía parir con dolor, sino que el sentido original, más tarde erróneamente traducido, era que Eva debería dar a luz con esfuerzo, literalmente con esfuerzo muscular. Simpson explicó, sin convencer a sus adversarios, que el cloroformo impedía el dolor, pero que no eliminaba los esfuerzos musculares y las contracciones, y que, por tanto, su empleo no iba contra la voluntad divina. Las reticencias contra el uso del cloroformo como anestésico no desaparecieron hasta que la reina Victoria, en 1853 y 1857, recurrió al uso del cloroformo en sus partos.

Con anterioridad se emplearon el éter y el óxido nitroso o gas hilarante. En 1799, Humphry Davy descubrió que una inhalación prolongada de óxido nitroso producía una

inconsciencia temporal. Inhaló 18 l del gas durante 7 min y se sintió totalmente ausente e intoxicado. Davy sugirió que el óxido nitroso podía emplearse en operaciones quirúrgicas, pero no le hicieron caso, de modo que sólo se usaba como entretenimiento en demostraciones públicas: resultaba divertido ver los efectos en las personas de la inhalación de un gas que los dejaba inconscientes y que al mismo tiempo contraía sus músculos risorios (Figura 45).



Figura 45. Ilustración de Hummry Savy en la Royal Institution (Good times in 1802 - James Gillray/Chemical Heritage Foundation)

En 1844, Gardner Quincy Colton (1814-1898), pidió voluntarios para inhalar el gas. Entre los que lo hicieron estaba Samuel Cooley, que había ido acompañado de un amigo que era dentista, Horacio Wells. Este se dio cuenta de que su amigo permanecía insensible a pesar de haber sufrido una herida que le causó abundante pérdida de sangre. Wells llegó a la conclusión de que si el gas dejaba insensible a su amigo, podría utilizarlo como calmante para extraer de forma indolora las piezas dentarias de sus clientes. Decidió probar el agente anestésico en sí mismo y como tenía una muela careada le dijo a un colega que se la extrajera después de que él hubiera inhalado óxido nitroso. La operación tuvo éxito y Wells decidió ganarse a la opinión pública mediante una demostración en el anfiteatro del Hospital General de Boston (Massachusetts). Un paciente aceptó inhalar el gas y que Wells le extrajera un diente careado. Wells se precipitó y se lo extrajo cuando la anestesia aún no había surtido efecto y el paciente huyó lanzando gritos de dolor. Wells cayó en desgracia, víctima de los caprichos del gas hilarante, que actualmente es consumido por los jóvenes en las discotecas y salas de recreo.

Humphry Davy descubrió, en 1799, que una inhalación prolongada de óxido nitroso (conocido como «*el gas de la risa*») causaba una inconsciencia temporal, por lo que se podía aplicar como anestésico dental.

3.5.4.5. La insulina y la píldora anticonceptiva.

En 1899, Joseph von Mering y Oscar Minkowski (Figura 46) extirparon el páncreas a un perro y quedaron sorprendidos al ver que un enjambre de moscas revoloteaba alrededor de la orina del animal ([de Leiva-Pérez et al., 2010](#)). La analizaron y vieron que contenía abundante glucosa, que atraía a las moscas. Los investigadores relacionaron el páncreas con la diabetes y demostraron que el páncreas produce una secreción que controla las constantes del azúcar y que, en ausencia de esa sustancia, se desarrolla la diabetes.

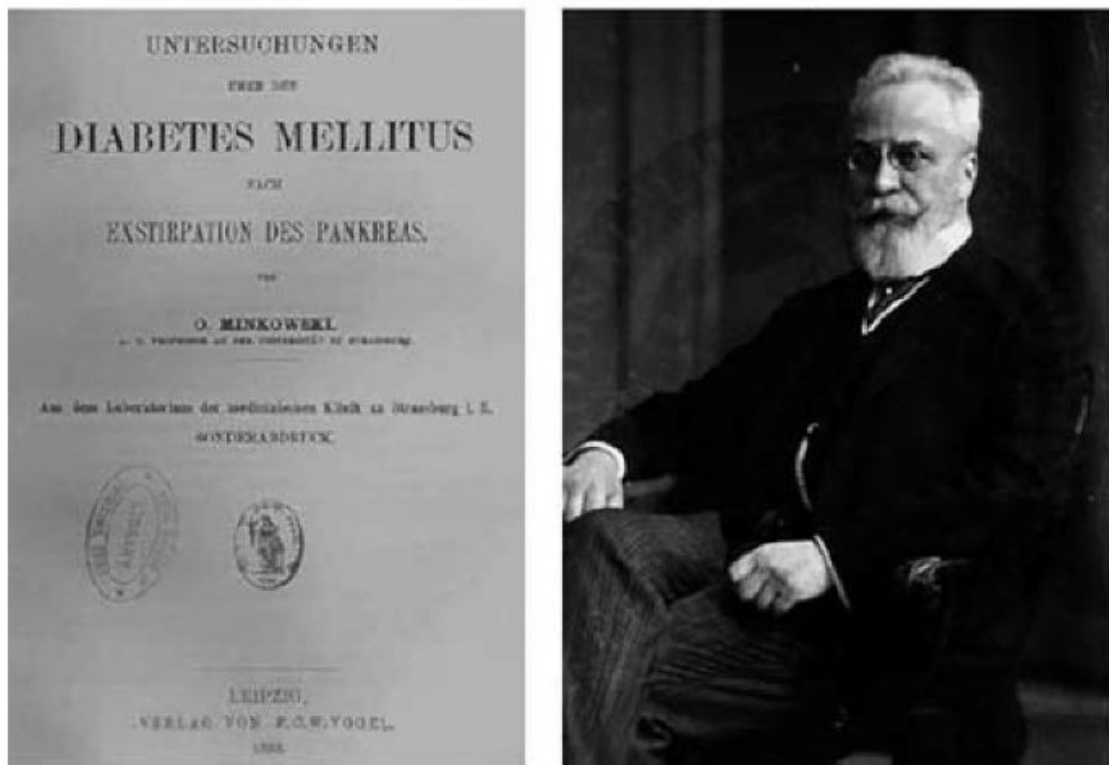


Figura 46. Oscar Minkowski (1858-1931) ([de Leiva-Pérez et al., 2010](#)).

En 1921, dos investigadores extrajeron la secreción a partir de los páncreas de perros y, al inyectar el extracto a los perros diabéticos, éstos recuperaron sus niveles normales de glucosa. MacLeod sugirió el término «*insulina*» para la secreción, al descubrir que se producía en las células de los islotes de Langerhans del páncreas. A continuación se ensayaron en humanos los extractos purificados de páncreas de vaca, con excelentes resultados. En 1922, la insulina se empleó por vez primera en clínica ([de Leiva-Pérez et al., 2010](#)). Banting y MacLeod aislaron y utilizaron la insulina en humanos en 1922 y obtuvieron al año siguiente el Premio Nobel de Fisiología y

Medicina por su trascendental descubrimiento, que tuvo su origen en un enjambre de moscas atraídas por la glucosa de la orina de un perro diabético como resultado de la extracción de su páncreas.

La píldora anticonceptiva, uno de los medicamentos más importantes del siglo XX, fue resultado de los trabajos del empresario Russell E. Marker, miembro de la Facultad de Química de la Universidad de Pensilvania. Marker descubrió que la progesterona podía obtenerse a partir de unos esteroides, las sapogeninas, mediante el proceso conocido como degradación de Marker (Figura 46) ([ACS, 2016b](#)).

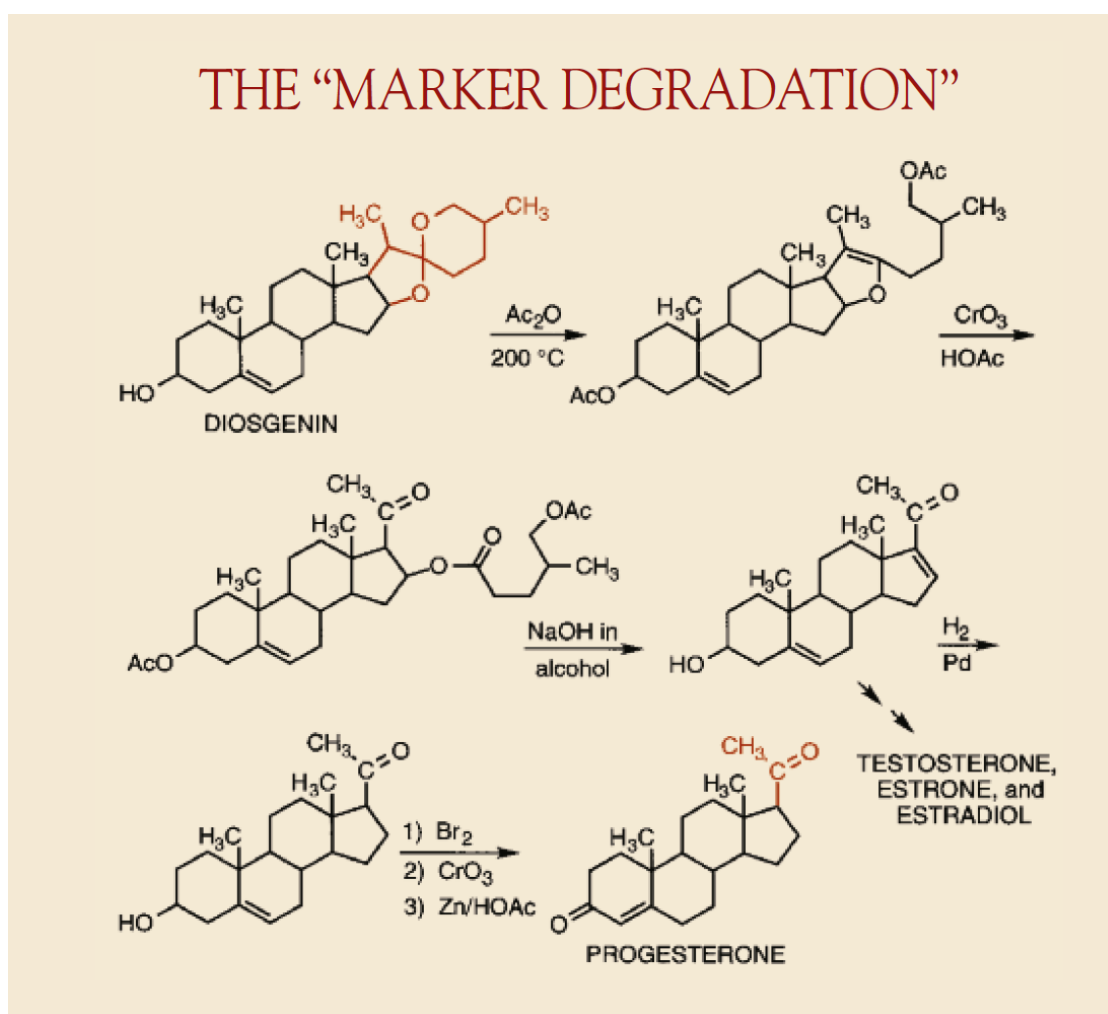


Figura 47. Esquema de la “Degradación de Marker” ([ACS, 2016b](#)).

La progesterona era útil en los desarreglos menstruales y para prevenir abortos indeseados. Sólo la fabricaban las compañías farmacéuticas europeas y el procedimiento era muy laborioso y costoso. Marker fue informado de que las sapogeninas abundan en algunas especies de batatas que crecen en México. No obtuvo financiación para desarrollar su proyecto de adquirir batatas y obtener progesterona, de modo que renunció a su trabajo de profesor universitario y viajó a lomo de mula por México. Recogió 10 toneladas de batatas y aisló la sapogenina

buscada, la diosgenina. De nuevo en Estados Unidos, sintetizó mediante su procedimiento 2 Kg de progesterona, que valía en el mercado farmacéutico 160.000 dólares. Se instaló de nuevo en México y encontró socios para fabricar más progesterona. Llamaron Sintex a su compañía. Maker abandonó la compañía a los 2 años por discrepancias con sus socios mexicanos, que contrataron entonces a un químico cubano, George Rosenkranz, que no sólo obtuvo progesterona de las batatas mexicanas, sino también la hormona masculina, testosterona. Sintex se impuso en el mercado, desplazó a las industrias europeas y el precio de las hormonas bajó espectacularmente de 80 dólares el gramo a 1 dólar.

Sintex también comercializó otra hormona, la cortisona. En 1949 encargaron a Carl Djerassi que produjese cortisona, descubierta unos años antes por E.C. Kendall. Djerassi tenía como objetivo fabricar cortisona, pero además produjo accidentalmente la 19-norprogesterona, que contiene un átomo de carbono menos en su molécula que la progesterona y que es más potente que la hormona natural, si bien sólo podía administrarse por vía intravenosa ([Rosenkranz et al., 1951](#)).

Los químicos de Sintex modificaron la 19-norprogesterona para que fuese posible su administración por vía oral. Descubrieron la noretindrona, tan activa como la progesterona, pero con la peculiaridad de ser estable en el estómago, por lo que podía administrarse oralmente. Había nacido la píldora, el primer anticonceptivo oral, un medicamento que ha revolucionado las costumbres sexuales y que ha emancipado a las mujeres, al permitir la planificación de la maternidad y disminuir los porcentajes de embarazos indeseados y de los consiguientes abortos.

3.5.4.6. Estreptomycin.

La ineficacia de la penicilina G en el tratamiento de los microorganismos gramnegativos impulsó la búsqueda de antibióticos efectivos contra ese tipo de gérmenes. El resultado fue la introducción de la estreptomycin, que se usó contra la tuberculosis y fue obtenida por Waksman, quien en 1942 definió al antibiótico como *«la sustancia producida por un microbio que es capaz de inhibir de forma selectiva el crecimiento de otros microbios»* ([Kresge et al., 2004](#)).

Waksman estaba interesado en el antagonismo entre gérmenes saprofitos y patógenos del suelo. Examinó gran número de actinomicetes, entre ellos *Streptomyces griseus*, que describió en 1915. Dubos, discípulo de Waksman, aisló en 1939 la gramicidina del *Bacillus brevis* a partir de una muestra de suelo de un pantano de Nueva Jersey, y aunque resultó ser tóxico para el hombre, abrió una línea de investigación a partir de los microorganismos del suelo ([Moberg, 2015](#)).

Entre 1939 y 1942, Waksman y sus colaboradores examinaron muchos actinomicetes, algunos de los cuales contenían antibióticos muy potentes pero tóxicos. Waksman estudió de nuevo el *Streptomyces griseus* y en 1943 aisló una cepa que producía un antibiótico que denominó estreptomicina ([Waksman et al., 1948](#)). La publicación apareció en 1943 y la estreptomicina demostró ser activa frente a microbios grampositivos y gramnegativos, de modo que se aplicó como antituberculoso con excelentes resultados. Más tarde su empleo se redujo al observar su toxicidad y la aparición de resistencias.

La antibioterapia había iniciado su camino con la penicilina y la estreptomicina. Era preciso encontrar antibióticos que combatiesen agentes patógenos que eran inmunes a estos antibióticos, como las rickettsias y *Salmonella typhi*. P. Burkholder y J. Ehrlich hallaron en 1947 un actinomiceto de una muestra de tierra de los alrededores de Caracas, *Streptomyces venezuelae*, que producía una sustancia que inhibía el crecimiento de microbios grampositivos y gramnegativos y era eficaz contra las rickettsias y algunas enfermedades virales ([Aminov, 2010](#); [Zaffiri et al., 2012](#)). Bartz separó una sustancia cristalina de gran actividad antibiótica, la cloromicetina. Se consiguió su síntesis y en 1947 el cloranfenicol inició su andadura junto a la penicilina y la estreptomicina. Se utilizó con éxito en Bolivia para combatir una epidemia de fiebre tifoidea. Los lodos americanos resultaron fructíferos. También lo fueron las aguas residuales de Cerdeña, de las que Giuseppe Brotzu (1895-1976), un bacteriólogo de Cagliari, aisló una sustancia producida por un hongo que autopurificaba las aguas contaminadas vertidas al mar. Brotzu había observado que las aguas residuales se clarificaban de forma espontánea en algunas zonas y cultivó esa agua autopurificada para ver qué contenía. La sustancia era producida por el hongo *Cephaloporium acremonium* ([Podolsky, 1998](#)). Brotzu hizo experimentos por su cuenta y administró a humanos con fiebre tifoidea la sustancia; los enfermos mejoraron. Publicó sus resultados en 1948 y para ello editó una revista, *Trabajos del Instituto de la Higiene de Cagliari*, de la que salió un solo número, pero que él presentó, para darle mayor realce, como si fuera una publicación consolidada. Los resultados fueron publicados en un artículo escrito en italiano, por lo que lógicamente nadie se enteró de la publicación, pero al mismo tiempo lo comunicó a un ex funcionario de la salud pública británica en Cerdeña, que a su vez lo hizo saber a sir Edward Abraham, de la Escuela de Patología de Oxford. Los científicos de Oxford aislaron varios tipos de cefalosporina y abrieron una nueva línea en el desarrollo de la antibioterapia.

3.5.1.7. Penicilina.

Como en el caso de la penicilina, la observación sobre el poder microbicida de la lisozima se debió a una contaminación de la placa de cultivo. Fleming (Figura 48) llamó al microorganismo *Coccus A.F.* Más tarde se denominó *Mycrococcus lysodeikticus* y finalmente lisozima, es decir, «enzima que rompe». Las investigaciones de Fleming

sobre la lisozima no tuvieron repercusión. Años después, Fleming trabajó en el mismo sentido pero con la penicilina, y sus trabajos supusieron el inicio de la antibioterapia.

Los antiguos habían empleado sustancias naturales por sus efectos antibióticos, de forma empírica. Los papiros egipcios recomiendan como remedio contra las infecciones dérmicas pomadas con levadura de cerveza y la ingestión de arcillas, de las que más tarde se aisló, en el siglo XX, la estreptomycin. En España se administraba, en los medios rurales, pan enmohecido (conocido popularmente como «*pan de preñadas*») a las mujeres aquejadas de fiebres puerperales. En 1928, a Fleming se le había contaminado accidentalmente uno de sus cultivos de estafilococos. El hongo contaminante activaba un proceso de lisis de las colonias vecinas de estafilococos y formaba a su alrededor un halo de inhibición. Fleming aplicó a su estudio las técnicas anteriormente empleadas para estudiar el efecto de la lisozima y observó que el moho era capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos grampositivos, especialmente estafilococos, estreptococos y bacilos diftéricos ([ACS, 2016a](#)). Denominó penicilina a la sustancia responsable de la inhibición bacteriana y el micólogo del hospital identificó el moho como *Penicillium rubrum*. La penicilina era activa en diluciones extremadamente altas y casi carecía de toxicidad. El paso siguiente fue tratar de aislar y purificar la penicilina, pero Fleming no lo consiguió y la publicación de sus trabajos en 1929 pasó relativamente desapercibida, como un estudio más sobre el fenómeno de la antibiosis sin aplicaciones terapéuticas ([ACS, 2016a](#)).

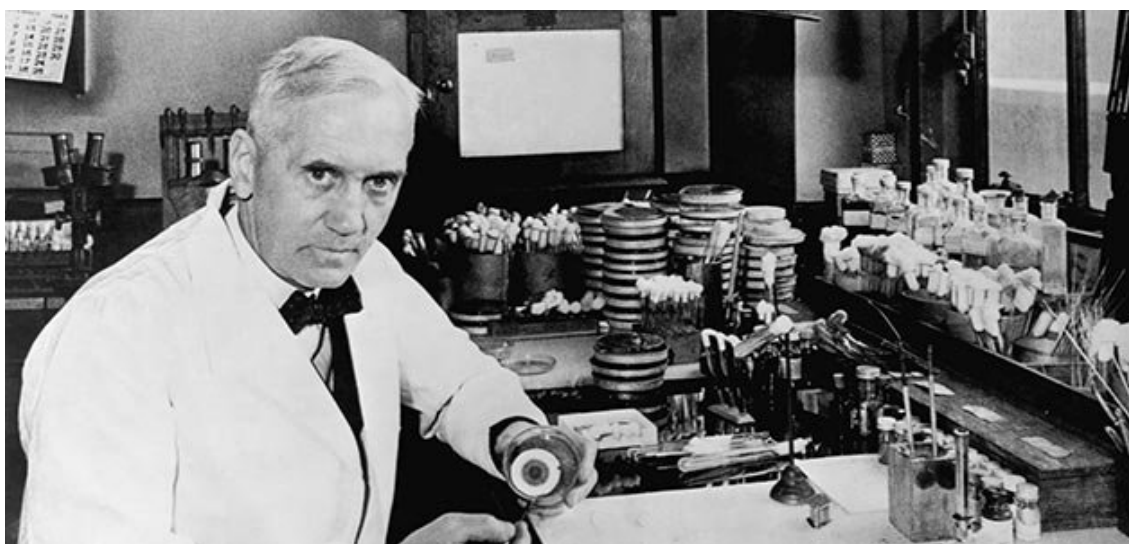


Figura 48. Alexander Fleming en su laboratorio ([ACS, 2016a](#)).

El bioquímico Raistrick y sus colaboradores intentaron aislar la penicilina y entre 1930 y 1932 mejoraron el caldo de cultivo del *Penicillium*, que había sido identificado como *Penicillium notatum*, pero no consiguió extraer el principio activo ([Bud, 2007](#)). Al finalizar la década de los años treinta, varios equipos de investigadores intentaron encontrar sustancias naturales con actividad antimicrobiana. Dos científicos de Oxford,

Florey y Chain, buscaban compuestos antimicrobianos de origen natural. Les llamó la atención los trabajos de Fleming sobre la lisozima y la penicilina, y con la ayuda de la Fundación Rockefeller obtuvieron penicilina y comprobaron su inestabilidad, que impedía su utilización. Chain obtuvo la sal sódica de la penicilina y la concentración del producto se consiguió por liofilización. El resultado fue esperanzador: un polvo rico en penicilina estable y de bastante pureza.

H. W. Florey, profesor de patología, realizó los ensayos en animales y confirmó las observaciones de Fleming sobre la baja toxicidad de la penicilina y su amplio espectro de actividad antimicrobiana ([Harris, 1999](#)). Heatley se incorporó al equipo de Chain y Florey y, junto con éste, perfeccionó el método de purificación y consiguieron un producto mil veces más activo que el inicial y que era diez veces más activo que las sulfonamidas ([Bickel, 2015](#)). En 1940, el equipo de Oxford publicó sus resultados; en febrero de 1941 disponían de penicilina suficiente para ensayarla en un hombre, y el 12 de febrero se trató al primer paciente, un policía afectado por una septicemia que no había respondido al tratamiento con sulfamidas. El paciente agonizaba cuando se le administró la primera inyección intravenosa de penicilina; al cuarto día la fiebre había descendido, pero el paciente falleció porque no se disponía de penicilina para proseguir el tratamiento. Para aprovechar al máximo la penicilina disponible, se recuperó la que se excretaba por la orina del enfermo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. Hipótesis y Justificación.

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y riguroso, y gran parte de lo que se investiga nunca llega a los pacientes. En nuestra búsqueda de nuevos medicamentos, lo que más nos preocupa es la seguridad del paciente. Pueden pasar incluso 15 años desde que surge una idea prometedora en el laboratorio hasta que se recibe la aprobación por parte de los organismos reguladores. Podemos llegar a analizar más de 5.000 sustancias químicas distintas para identificar tan solo una que pueda ser probada en seres humanos.

Iniciamos la búsqueda de un nuevo medicamento examinando qué procesos del organismo desembocan en una determinada enfermedad o producen sus síntomas. Este punto de partida se basa tanto en nuestra propia investigación como en el extenso acervo de conocimientos de la comunidad científica.

Uno de los objetivos fundamentales de la Química Terapéutica es la búsqueda de nuevos fármacos que resulten más potentes, más selectivos y así menos tóxicos en su efecto terapéutico. Sin embargo, el proceso de la búsqueda de nuevos fármacos no sólo está condicionado por estas premisas, sino que también deben tenerse en cuenta otras consideraciones. Entre ellas cabe destacar, además de aspectos económicos, el interés científico y terapéutico que justifiquen el desarrollo de un nuevo fármaco frente a otros fármacos ya existentes con las mismas o parecidas aplicaciones terapéuticas, así como la prioridad del proyecto dentro de las líneas de investigación que puede desarrollar simultáneamente una compañía farmacéutica, es decir, evaluar objetivamente si el proyecto representa una opción de futuro o bien debe desarrollarse de forma inmediata.

Al no existir pautas concretas en las estrategias que se han empleado para el descubrimiento de nuevos compuestos farmacológicamente activos (cabezas de serie), se requiere creatividad, intuición y acierto en todo proceso de desarrollo de un nuevo fármaco.

Actualmente es una evidencia que los avances de la Bioquímica, la Biología Molecular y la Genética, han permitido desarrollar métodos más racionales, basados en el conocimiento y la regulación de nuevas enzimas, receptores y ligandos endógenos, así como en el conocimiento de las disfunciones bioquímicas implicadas en ciertos procesos patológicos. Más recientemente, el conocimiento del código genético y la posibilidad de clonar y expresar miles de nuevas proteínas, está permitiendo el descubrimiento de dianas moleculares, algunas de las cuales han dado lugar a nuevas

dianas terapéuticas. En definitiva, la contribución de la biotecnología y de la genómica al diseño de fármacos actualmente es bien constatada.

Por otra parte, las aproximaciones menos sistemáticas basadas en el cribado (o “screening”) de un gran número de moléculas en diversos ensayos *in vitro* se han visto relanzadas en los últimos años tanto por la eclosión de la química combinatoria como por la automatización de los ensayos bioquímicos (cribado de alta eficiencia o “high throughput screening”, HTS) capaces de orientar de un modo eficaz la búsqueda de aquellos compuestos con un perfil de actividad más prometedor.

El cribado sistemático de familias de compuestos, generalmente elegidas al azar, en determinados ensayos biológicos o bioquímicos constituye hoy una posibilidad en el diseño de nuevos fármacos. La industria farmacéutica puede plantear en este sentido tres estrategias diferentes: el denominado cribado exhaustivo, aleatorio o combinado, según el número de moléculas ensayadas, el origen de la misma o la búsqueda hacia una determinada actividad biológica, que caracterizan entre otros factores al tipo de cribado.

La mejora de los fármacos ya existentes, bien a nivel del perfil terapéutico o toxicológico o las propiedades fisicoquímicas del fármaco, de modo que resulten más adecuadas para las formulaciones galénicas del medicamento o que representen una mejora de sus características organolépticas es evidentemente otra interesante opción. Por otra parte, el estudio de los metabolitos del fármaco también es importante, dado los numerosos casos en los que la utilidad terapéutica del fármaco se debe total o parcialmente a alguno de sus metabolitos; ejemplo clásico lo constituye el paracetamol, así como el antipsicótico paliperidona considerado en la presente Memoria.

Por otra parte, el diseño racional, basado en la analogía estructural con un ligando endógeno o en la generación de colecciones de compuestos a partir de una diana terapéutica determinada es una interesante posibilidad para el desarrollo de nuevos medicamentos.

En este sentido, mencionar el diseño asistido por ordenador, también conocido como CADD (del inglés *Computer Assisted Drug Design*), que constituye una de las estrategias de más reciente desarrollo para la obtención de nuevos fármacos. En la práctica puede llevarse a cabo según dos aproximaciones, denominadas directa o indirecta.

Pese a estas evidencias, basadas en definitiva en premisas bien definidas y posteriores desarrollos perfectamente diseñados, no puede obviarse el estudio u observación fortuita de los efectos biológicos de productos de origen natural o sintético.

Así, la observación, ya sea intencionada o fortuita sobre humanos, animales y microorganismos de los efectos de determinados compuestos de origen natural o sintético ha representado una estrategia a tener presente en el diseño de nuevos fármacos. El descubrimiento accidental o casual ha sido frecuente en los últimos años, pudiendo encontrar ejemplos de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de accidentes, derivados del empleo de otros compuestos estructuralmente relacionados.

En la presente Memoria se estudia la influencia de la serendipia en el desarrollo de los 24 fármacos antipsicóticos actualmente comercializados en España, según el Catálogo de Medicamentos 2014, editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. En este sentido, citar que uno de ellos, periciazina, en el momento de la redacción, se encuentra en situación de desabastecimiento, siendo su disponibilidad mediante la importación como medicamento extranjero.

Como hemos resaltado, la participación de la serendipia en el proceso de descubrimiento de los fármacos, ampliamente mencionada en el caso específico de la moderna psicofarmacología, es un hecho sumamente controvertido, en función de los autores que han abordado este tema. Posiblemente, estas diferencias de opinión se deban a la ambigüedad semántica del término “serendipia”, que ha venido siendo utilizado en base a una gran variedad de significados.

La implicación de la serendipia en el desarrollo de los mismos permite asignar a cada fármaco uno de los cuatro patrones de imputación serendípica propuestos por López-Muñoz et al. al respecto. En definitiva, se evalúa si el descubrimiento serendípico, en su caso, transcurre en una fase inicial o bien durante el propio uso del fármaco, así como la trascendencia de dicho descubrimiento, en su caso serendípico, para el posterior desarrollo de nuevos fármacos, o bien si la serendipia no influyó en el diseño del mismo.

2. Objetivos.

Nosotros hemos aplicado una definición operativa de serendipia basada en el hallazgo de algo no esperado o no buscado intencionalmente, independientemente del proceso sistemático que condujo a la observación accidental.

Así, el objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido identificar si la serendipia ha influido en el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos disponibles en el actual arsenal terapéutico para el tratamiento de la esquizofrenia y comercializados en España.

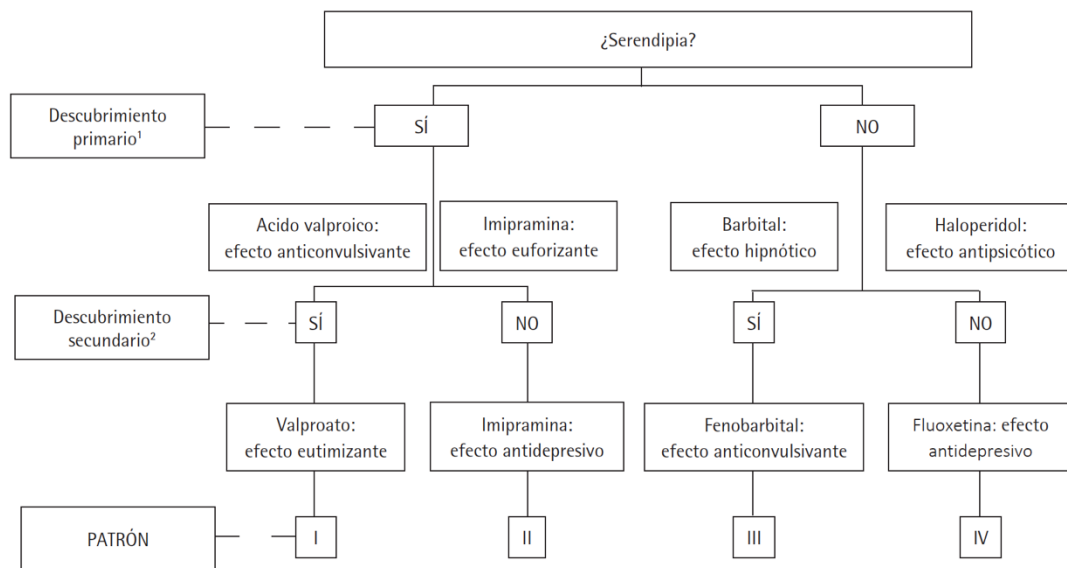
Como objetivos secundarios se han pretendido identificar otros patrones de descubrimiento que hayan podido influir en el desarrollo de estos principios activos antipsicóticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Las aparentes diferencias de opinión vertidas en la literatura científica sobre el papel del descubrimiento serendípico en el desarrollo de la psicofarmacología moderna, comentadas con anterioridad, pueden atribuirse al grado de importancia adjudicado por cada autor a la sagacidad y al accidente no previsto. De hecho, las afirmaciones acerca de que los descubrimientos más importantes de la psicofarmacología fueron fortuitos, suelen implicar que la casualidad fue condición necesaria y suficiente en esos acontecimientos. Sin embargo, rara vez la casualidad, si fuera esto posible, sería una condición suficiente.

Para intentar aclarar estas controversias, recientemente se ha propuesto una estandarización de la acepción de serendipia en relación con los descubrimientos científicos (Baumeister et al., 2010). Siguiendo esta definición operativa, centrada en el descubrimiento de algo no buscado intencionalmente y no esperado por el investigador, en la presente Tesis Doctoral se han estudiado los fármacos antipsicóticos comercializados actualmente en España en el marco de los 4 patrones de imputación serendípica propuestos por López-Muñoz et al. en 2012 (Figura 49).



¹Habitualmente, aunque no siempre, corresponden a descubrimientos en el animal de laboratorio.

²Descubrimientos relativos a eficacia clínica.

Figura 49. Esquema de los cuatro patrones de imputación serendípica en el descubrimiento de los agentes psicofarmacológicos, utilizando cuatro ejemplos ilustrativos (López-Muñoz et al., 2012).

Estos cuatro patrones de imputación serendípica corresponden a:

- Patrón I: Este primer patrón correspondería a los descubrimientos puramente serendípicos.

- Patrón II: El segundo patrón, variante del anterior, correspondería a aquellos descubrimientos serendípicos iniciales (en algunos casos realizados en animales de laboratorio) que conducen secundariamente a descubrimientos no serendípicos.
- Patrón III: El tercer patrón que corresponde a los descubrimientos no serendípicos asociados secundariamente a descubrimientos de carácter serendípico.
- Patrón IV: El cuarto patrón corresponde a descubrimientos no serendípicos, acorde con la definición operativa de hallazgo de algo no buscado de López-Muñoz et al.

A continuación se explicarán estos 4 patrones de imputación serendípica, utilizando algunos ejemplos de agentes psicofarmacológicos, ajenos a la terapéutica antipsicótica.

1. Patrones de descubrimiento.

1.1. Patrón I: el ejemplo del ácido valproico y el valproato.

Un claro ejemplo de serendipia pura lo constituye el descubrimiento de los efectos anticonvulsivantes del ácido valproico, sustancia sintetizada en 1881 por el químico norteamericano Beverly S. Burton como disolvente orgánico análogo del ácido valérico ([Burton, 1882](#)). A mediados del pasado siglo, el ácido valproico era un disolvente orgánico muy popular en la industria de los países occidentales y comenzó a utilizarse con frecuencia como disolvente en la industria farmacéutica ([Harris et al., 2003](#)). En 1963, Georg Carraz, investigador de Laboratoire Berthier (Grenoble), intentó evaluar la actividad anticonvulsivante experimental de una serie de compuestos khellina ([Penry et al., 1989](#)) y, conforme a la práctica habitual de esa época, utilizó el ácido valproico como agente disolvente. Utilizando el modelo del pentilentetrazol ([Henry, 2003](#)), Carraz descubrió, casualmente, que todas las soluciones que contenían ácido valproico, cualquiera fuera la khellina evaluada, poseían actividad anticonvulsivante, y que la mencionada sustancia era responsable del efecto ([Carraz et al., 1964b](#)).

Tras este descubrimiento, Carraz sintetizó la valpromida, un derivado del ácido valproico, que, en teoría, presentaría una mayor liposolubilidad y atravesaría la barrera hematoencefálica con mayor facilidad ([Carraz et al., 1964a](#)). Para su estudio en humanos, Carraz contactó con Sergio Borselli, psiquiatra formado con Pierre A. Lambert en el Hôpital Psychiatrique de Bassens (Rhônes-Alpes), lo que permitió poner en marcha una serie de ensayos clínicos en pacientes con epilepsia ([Carraz et al., 1965](#)). En un primer momento, Borselli y Lambert observaron que la valpromida poseía un efecto sedante, sobre todo cuando se administraba con otros agentes

antiepilépticos disponibles en aquel momento, como la fenobarbitona. Pero tras la administración de valpromida y valproato por separado, estos investigadores también observaron, serendípicamente, que los pacientes experimentaban, además de una mejoría de su cuadro neurológico, una estabilización del estado de ánimo ([Lambert et al., 1966](#)). Este último hallazgo fue descrito por Lambert del siguiente modo: “... los pacientes se sentían más ellos mismos; el embotamiento mental y la viscosidad que a veces era la normal habitual con los agentes más antiguos, era menor. Nosotros vimos la desaparición de la tendencia a la depresión, a veces, incluso una leve euforia” ([Psychiatrie., 2003](#)). El valproato fue autorizado como antiepiléptico en 1967 (Francia) y como agente antimaniaco en 1993 (Estados Unidos).

Ambos ejemplos son ilustrativos de observaciones científicas no buscadas y de claras manifestaciones de serendipia pura.

1.2. Patrón II: el ejemplo de la imipramina.

La historia de la introducción clínica del primer fármaco antidepresivo (de la familia de los agentes tricíclicos), la imipramina, se enmarca en un proceso de búsqueda de fármacos antipsicóticos ([López-Muñoz et al., 2008](#); [Ramchandani et al., 2006](#)), tras el éxito terapéutico comunicado con la introducción clínica, en 1952, de la clorpromazina ([Delay et al., 1952d](#)) y la reserpina, un alcaloide de la *Rauwolfia serpentina* ([Kline, 1954](#)). Estos avances hicieron intensificar la búsqueda de sustancias con propiedades similares por parte de las compañías farmacéuticas. De esta forma, la firma farmacéutica J.R. Geigy (Basilea) desempolvó algunas sustancias fenotiazínicas que habían intentado desarrollar, sin éxito, como antihistamínicos e hipnóticos, con la esperanza de que pudieran tener alguna utilidad psiquiátrica ([Kuhn, 1988](#)). En este contexto, el psiquiatra Roland Kuhn, director médico adjunto en la Cantonal Psychiatric Clinic de Münsterlingen (en las inmediaciones del Lago Constanza), quien ya había estudiado las propiedades hipnóticas y neurolépticas de ciertos agentes fenotiazínicos de Geigy ([Kuhn, 1988](#); [Schindler et al., 1954](#)), solicitó a la compañía suiza que le remitiera otra fenotiazina, con la esperanza de encontrar un potente agente antipsicótico para sus pacientes. A comienzos de 1956, Kuhn recibió un preparado denominado G-22355, una sustancia con la misma cadena lateral que la clorpromazina, que había sido sintetizada por Franz Häfliger y Walter Schidler, en 1948, a partir de la prometazina, reemplazando el puente sulfato de la fenotiazina por un puente etileno.

La amplia investigación clínica desarrollada durante 1956 por Kuhn puso pronto en evidencia que el agente G-22355 carecía de actividad neuroléptica apreciable. Incluso algunos pacientes, que previamente habían sido tratados con clorpromazina, empeoraron su cuadro esquizofrénico, pasando a un estado de agitación clínicamente preocupante ([López-Muñoz et al., 2007](#)). Sin embargo, Kuhn observó que tres pacientes diagnosticados de psicosis depresiva mostraron una profunda mejoría de su

estado general en tan solo algunas semanas. El efecto antidepresivo de esta sustancia, fue, pues, completamente inesperado y su descubrimiento totalmente accidental. En este sentido, la posibilidad de que esta sustancia pudiera tener efecto terapéutico antidepresivo fue planteada por Kuhn, por primera vez, en una comunicación escrita a Geigy, fechada el 4 de febrero de 1956 ([López-Muñoz et al., 2007](#)). Posteriormente, otros 37 pacientes depresivos recibieron este fármaco, demostrándose así su especial eficacia en el tratamiento de los trastornos depresivos: “Los pacientes parecen, en general, más animados, sus voces, antes débiles y deprimidas, suenan ahora más alto; se muestran más comunicativos, las lamentaciones y sollozos han desaparecido. La depresión, que se había manifestado a través de la tristeza, la irritación y la sensación de insatisfacción, daba paso ahora a un sentimiento amistoso, alegre y accesible” ([Kuhn, 1957](#)). Con los datos obtenidos del seguimiento clínico de estos 40 pacientes deprimidos, Kuhn presentó sus resultados en el II Congreso Internacional de Psiquiatría, celebrado en Zurich, en septiembre de 1957, ante una audiencia de apenas por 12 personas. Las actas de la conferencia fueron publicadas en la edición de agosto del *Swiss Medical Journal* ([Kuhn, 1957](#)). Sin embargo, al año siguiente, Kuhn volvió a publicar sus datos (con una mayor muestra de pacientes) en el *American Journal of Psychiatry* ([Kuhn, 1958](#)) consiguiendo, de esta forma, dar difusión internacional a su descubrimiento.

Kuhn tuvo la sagacidad de reconocer un fármaco antidepresivo cuando se buscaba un antipsicótico. El propio Kuhn comentó al respecto: “La casualidad se supone que tuvo algo que ver con el descubrimiento de la imipramina. La casualidad, sin embargo, no fue decisiva... A esto debe agregarse una parte de hazaña intelectual en relación con la capacidad de ‘inventar’ algo completamente nuevo, algo desconocido hasta ese momento, a saber, una enfermedad nueva... Goethe, en pocas palabras, describió este asunto: «*El descubrimiento necesita suerte, inventiva e intelecto: ninguno puede prescindir del otro*»” ([Kuhn, 1970](#)).

El descubrimiento de las propiedades antidepresivas de la imipramina constituye una muestra representativa de como un hallazgo serendípico, la observación de que en los pacientes esquizofrénicos tratados con este fármaco buscando un efecto antipsicótico, conduce a un descubrimiento planificado y no serendípico, como fue el efecto antidepresivo. Posiblemente, este patrón, en el que se mezclan hallazgos serendípicos con otros no serendípicos, fue el más habitual durante las primeras etapas de la moderna psicofarmacología. Pero precisamente, esta doble cualidad ha supuesto un importante motivo de controversia a la hora de atribuir el carácter serendípico a los descubrimientos psicofarmacológicos.

1.3. Patrón III: el ejemplo de los barbitúricos.

La síntesis de los barbitúricos, compuestos uréicos de cadena cerrada cuyo núcleo central es la malonilurea, tuvo lugar en 1864 por parte del químico alemán Adolf von Baeyer (Premio Nobel de Química en 1905) ([Carter, 1951](#)), siendo el ácido dietilbarbitúrico (conocido como barbital, malonal y gardenal) el primer agente comercializado de esta familia ([López-Muñoz et al., 2005](#)). Sintetizado en 1881 por M. Conrad y M. Guthzeit, al tratar la sal argéntica del ácido barbitúrico con el yoduro de etilo, fue introducido en clínica como hipnótico en 1904, gracias a los trabajos de Josef F. von Mering y Emil Fischer (Premio Nobel de Química en 1902). Von Merinng, profesor de Farmacología de la Universidad de Halle, había observado que algunos de los compuestos de síntesis obtenidos durante las dos últimas décadas del siglo XIX y comercializados como hipnóticos, como el sulfonal, contenían en su estructura molecular un átomo de carbono con dos grupos etilo. Así, se propuso analizar las propiedades del ácido 5,5-dietil-barbitúrico, para lo que recurrió a Fisches, catedrático de Química de la Universidad de Berlín y buen conocedor de la química de la malonilurea, pues había sido, durante 8 años, asistente de von Baeyer en Munich. Estos investigadores ensayaron el nuevo producto resintetizado, constatando, en el perro, que su potencia hipnótica era mucho mayor que la dietil-acetilurea de von Mering ([Sneider, 1985](#)). Este nuevo fármaco hipnótico fue patentado por Fischer en enero de 1903, y dos meses después se publicaron, en forma de comunicación breve, los primeros datos científicos del barbitúrico ([Fischer et al., 1903](#)).

Los primeros análogos del barbital, unos 18, fueron sintetizados y ensayados por el grupo formado por von Mering y Fische. Uno de ellos, y tal vez de los más utilizados posteriormente, fue el fenobarbital, sintetizado por el químico de la compañía F. Bayer and Co., Heinrich Hörlein en 1911, al sustituir uno de los grupos etilo por un radical fenilo. El fenobarbital fue empleado en terapéutica como hipnótico por primera vez en 1912 por Loewe, Juliusburger e Impens, y ese mismo año fue comercializado por Bayer, con el nombre de Luminal®. El fenobarbital, un fármaco con una acción farmacológica más prolongada que su predecesor, se convirtió muy pronto en “el rey de los barbitúricos”, tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como a nivel ambulatorio ([Shorter, 1997](#)), y abrió las puertas a otra importante indicación terapéutica de los barbitúricos, como fue la epilepsia.

Este descubrimiento tuvo lugar en 1912, el mismo año de su comercialización, gracias a la perspicacia de Alfred Hauptmann, un residente de psiquiatría en Freiburg, responsable de la asistencia médica de una serie de pacientes epilépticos internados. Ante la imposibilidad de poder dormir adecuadamente por las continuas crisis convulsivas de sus pacientes, Hauptmann decidió administrarles algunos de los nuevos hipnóticos introducidos en el mercado, entre ellos el fenobarbital.

Sorprendentemente, Hauptmann observó que la incidencia de las crisis, en pacientes tratados con dosis bajas de fenobarbital, se redujo ostensiblemente, no solo durante la noche, sino también durante el día ([Hauptmann, 1912](#)). Entre las conclusiones aportadas por Hauptmann cabe destacar que el fenobarbital no ocasionaba sólo una mera reducción del número de crisis, sino que la intensidad de las mismas también era menor, lo que permitió a muchos pacientes ser desinstitucionalizados, e incluso, volver a sus actividades laborales. Sin embargo, la difusión internacional del fenobarbital como agente antiepiléptico se demoró ostensiblemente, debido, en primer lugar, a la escasa repercusión, fuera de sus fronteras, de la revista alemana en la que Hauptmann publicó su experiencia (*Münchener Medizinische Wochenschrift*), y en segundo lugar, al advenimiento de la I Guerra Mundial.

El descubrimiento de las propiedades anticonvulsivantes de los barbitúricos representa un claro ejemplo de serendipia secundaria a un descubrimiento no serendípico, pues los barbitúricos fueron desarrollados específicamente como agentes hipnóticos, pero el hallazgo de su eficacia anticonvulsivante fue absolutamente casual en el marco de su uso como agente hipnótico en pacientes epilépticos.

1.4. Patrón IV: el ejemplo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Los ISRS constituyeron, por primera vez en la historia de la psicofarmacología, una familia de fármacos que fue desarrollada siguiendo un procedimiento de diseño racional y dirigido, es decir, siguiendo una estrategia planificada con antelación, en la que se buscó un fármaco capaz de actuar sobre un locus de acción concreto (la bomba de recaptación de serotonina, en este caso), evitando, además, otros locus no esenciales, que podrían conllevar un aumento de efectos indeseables (distintos neurorreceptores, por ejemplo) ([Lopez-Muñoz et al., 2009b](#); [López-Muñoz et al., 2007](#)). La fluoxetina fue el primer ISRS que se sintetizó y desarrolló, por parte de la compañía norteamericana Eli Lilly Company (Indianapolis), y es considerada como la molécula prototipo de esta familia de agentes antidepresivos. En el número del 15 de agosto de 1974 de la prestigiosa revista *Life Sciences* apareció la primera publicación sobre la fluoxetina, en la que se describían sus acciones sobre los sistemas de recaptación de aminas y se postulaba su posible utilidad para el estudio del funcionalismo serotoninérgico y de ciertos trastornos mentales ([Wong et al., 1974](#)). Doce años después se introdujo en el mercado farmacéutico belga y en 1987 (12 de diciembre) fue aprobada para su comercialización como antidepresivo por la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana.

La historia de la síntesis y el desarrollo de la fluoxetina se asienta en los estudios realizados durante la década de 1960 sobre los mecanismos de acción de los

antidepresivos tricíclicos ([Engleman et al., 2014](#); [Lopez-Muñoz et al., 2009b](#)). A finales de esta década, cobra fuerza entre los investigadores la hipótesis serotoninérgica de las depresiones, al demostrarse la potente inhibición de la captación cerebral de serotonina ejercida por la imipramina y otros derivados terciarios. Evidencias clínicas también apoyaron esta hipótesis serotoninérgica, tales como una disminución de los niveles de serotonina y de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el rombencéfalo de pacientes depresivos muertos por suicidio y una disminución de la concentración de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de pacientes depresivos ([Van Praag, 2014](#)). En este marco científico, Solomon H. Snyder (1938-), de la John Hopkins University, uno de los padres de la psiquiatría biológica moderna, fue premiado en 1971 por Lilly Research Laboratories e invitado a impartir una conferencia. El tema escogido para la misma era la neurotransmisión y en ella destacó la gran utilidad para la investigación biológica de los denominados “sinaptosomas” cerebrales, procedimiento desarrollado por él mismo, y que posteriormente se aplicaría en el desarrollo de la fluoxetina. Precisamente ese año se incorporó a Lilly Ray W. Fuller (1935-1996), un prestigioso farmacólogo experimentado en la investigación de la serotonina, quien junto al bioquímico David T. Wong (1936-), constituyó un “equipo de estudio serotonina-depresión”, embrión del desarrollo del nuevo antidepresivo. En este equipo se integraron además el químico orgánico Bryan Molloy (1939-2004) y Robert Rathbun (n.d.) ([Wong et al., 1974](#)).

Este grupo de trabajo, dirigido por Wong, dedicó su esfuerzo investigador, durante los primeros años de la década de 1970, a la obtención de moléculas capaces de inhibir selectivamente la captación de serotonina, como potenciales agentes antidepresivos, y que careciesen de la cardiotoxicidad y de las propiedades anticolinérgicas de los antidepresivos tricíclicos ([Engleman et al., 2014](#)). Los trabajos de Molloy y Rathbun fueron pioneros en este sentido. Habiendo observado que la difenhidramina y otros agentes antihistamínicos eran capaces de inhibir la captación de monoaminas y de bloquear, en la misma medida que la imipramina y la amitriptilina, la ptosis inducida por tetrabenazina en el ratón, una prueba estándar de actividad antidepresiva, Molloy sintetizó una serie de fenoxifenilpropilaminas como análogos de la difenhidramina. Una de estas sustancias, la LY-14939 (posteriormente conocida como nisoxetina), fue estudiada por Rathbun y Richard Kattau (n.d.), quienes observaron que era tan potente como los antidepresivos tricíclicos en revertir la hipotermia inducida por apomorfina en el ratón. Además, tanto la nisoxetina como la desipramina, eran potentes inhibidores de la captación de noradrenalina en sinaptosomas cerebrales, aunque la nisoxetina apenas boqueaba la captación de serotonina. Wong consideró que pequeñas modificaciones químicas de los compuestos fenoxifenilpropilamínicos podrían proporcionar inhibidores selectivos de la captación de serotonina, por lo que seleccionó 55 derivados de esta serie para contrastar la potencia de la inhibición de la captación de las tres monoaminas in vitro. El 24 de julio de 1972 se confirmó que el

clorhidrato de fluoxetina (LY-110140) era el más potente y selectivo inhibidor de la captación de serotonina de toda la serie ([Wong et al., 1974](#)). Además, la afinidad de la fluoxetina por distintos neurorreceptores se mostró muy baja, lo que justificaba su escasa incidencia de efectos adversos, sobre todo cuando se comparaba con la pléya de secundarismos típicos de los antidepresivos tricíclicos (estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, hipotensión ortostática, sedación, trastornos de la memoria, mareos, etc.). Aunque en ese momento no se disponían de técnicas capaces de determinar la concentración de serotonina en la hendidura sináptica, mediante varias pruebas indirectas (técnicas citofluorimétricas –“fading”-, de voltimetría in vivo, de canulación de infusión-extracción –“pushpul”-) se pudo constatar un aumento de las concentraciones extraneuronales de este neurotransmisor ([Engleman et al., 2014](#)). Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados obtenidos a nivel bioquímico, la fluoxetina no fue eficaz en algunos modelos de pruebas realizadas en el animal de experimentación y que eran empleadas en los screening preclínicos de posibles fármacos antidepresivos, como la evitación de la hipotermia inducida por reserpina o apomorfina, cuyo resultado fue negativo con fluoxetina, o la incapacidad para reducir la movilidad, en la prueba de la natación forzada en la rata ([Lopez-Muñoz et al., 2009b](#)).

En 1980, la compañía Lilly inició el definitivo desarrollo clínico de la nueva molécula, encargando la investigación a John Feighner (1937-2006), quien realizó los primeros estudios en su clínica psiquiátrica privada de La Mesa (California). En 1983 comenzaron a obtenerse los primeros resultados positivos; la fluoxetina era un antidepresivo tan eficaz como los clásicos antidepresivos tricíclicos y, además, exhibía muchos menos efectos adversos. Feighner, en 1983, empezó a hablar de una “Nueva Generación de Antidepresivos” ([Feighner, 1983](#)). Entre 1984 y 1987, los ensayos clínicos con la fluoxetina se multiplicaron y, por fin, en diciembre de 1987, la FDA aprobó definitivamente su utilización clínica, con el nombre comercial de Prozac®. Numerosos ensayos clínicos constataron posteriormente la eficacia de la fluoxetina en pacientes con distintos grados de depresión y distimia. Las perspectivas de utilización de la fluoxetina se conformaban como muy prometedoras. De hecho, el crecimiento del consumo de fluoxetina ha sido el más rápido de la historia de los psicofármacos: en 1990, tres años después de su introducción en Estados Unidos, ya era el fármaco más prescrito por los psiquiatras norteamericanos, y en 1994, se convirtió en el segundo fármaco más vendido del mundo. Además, el Prozac® entró de lleno en el acerbo cultural de los 90, ocupando las portadas de las revistas populares más leídas y convirtiéndose en el protagonista principal de todo un “bestseller” (*Listening to Prozac*, 1993), escrito por el profesor de psiquiatría de la Brown University, Peter D. Kramer ([Kramer, 1994](#)).

Tras la publicación de los primeros trabajos del grupo de Wong, en 1974, un gran número de ISRS, de procedencia química muy diversa, comenzaron a aparecer en la literatura científica. Seis de ellos, incluyendo la fluoxetina (duloxetina, tomoxetina, nisoxetina, dapoxetina, fluoxetina y norfluoxetina), se debieron al esfuerzo investigador del grupo de David T. Wong. Posteriormente, y durante un intervalo de tiempo relativamente corto, fueron puestos a disposición de los facultativos otros cuatro agentes terapéuticos de esta familia, cada uno desarrollado por compañías farmacéuticas distintas; citalopram (Lundbeck), fluvoxamina (Solvay), paroxetina (AS Ferrosan, Novo Nordisk) y sertralina (Pfizer).

Todos los datos comentados ponen de manifiesto que la fluoxetina no sólo ha supuesto una importantísima herramienta terapéutica para el abordaje de diferentes trastornos mentales, sino que, como muy bien apuntaban Fuller y Wong, representó un valioso instrumento farmacológico para el estudio de los mecanismos de transmisión serotoninérgica y las funciones fisiológicas de las neuronas serotoninérgicas cerebrales ([Fuller et al., 1987](#)).

En el descubrimiento de los ISRS y la constatación de sus efectos antidepresivos no intervino la serendipia, en tanto que su desarrollo fue consecuencia de hipótesis racionales de trabajo para conseguir precisamente fármacos eficaces en el tratamiento de la depresión. Así pues, el descubrimiento de la fluoxetina es un claro ejemplo de racionalidad en los descubrimientos farmacológicos, donde el papel de la serendipia es prácticamente nulo.

2. Metodología.

En la presente Tesis Doctoral, se ha realizado un análisis de los descubrimientos de los fármacos antipsicóticos autorizados hasta la fecha, siguiendo la metodología de imputación serendípica descrita en el apartado 1.

Es evidente la complejidad que supone y la limitación que conlleva abordar el estudio de determinado grupo terapéutico dadas las continuas innovaciones que se dan en el ámbito de la farmacología y en el diseño de fármacos en particular. Los agentes psicofarmacológicos no son una excepción; es interesante, en este sentido, considerar la recopilación que de los mismos lleva a cabo el Profesor Leopoldo Hugo Frota, de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Río de Janeiro. En la misma, clasifica a los agentes de utilidad en el tratamiento de las psicosis en XVIII apartados:

- I. Fenotiazinas.
- II. Tioxantenos.
- III. Butirofenonas.
- IV. Difenilbutilpiperidinas/piperazinas.

- V. Indoles.
- VI. Benzamidas.
- VII. Dibenzoxacepinas.
- VIII. Dibenzoxepinas.
- IX. Dibenzazepinas.
- X. Dibenzodiazepinas.
- XI. Tienobenzodiazepinas.
- XII. Dibenzotiazepinas.
- XIII. Dibenzotiepinas.
- XIV. Otras benzoheteroepinas.
- XV. Benzisoxazóis.
- XVI. Benzisotiazóis.
- XVII. Quinolinonas.
- XVIII. Otros antipsicóticos.

Y una alusión final a “otros compuestos con potencial utilidad en la esquizofrenia”, en todos los casos con abundante información bibliográfica al respecto.

En estos apartados se describen cerca de 450 fármacos psicotrópicos. Evidentemente no todos ellos, ni mucho menos, tienen interés terapéutico, ni en consecuencia se encuentran registrados para su uso en medicina.

Esta recopilación, sin duda de las más completas propuestas referente a este grupo de fármacos, muestra que, tal como se refería en el texto en relación con el diseño de medicamentos, son numerosas las moléculas candidatas, pero pocas las que finalmente tienen constatada aplicación terapéutica.

El objetivo de la presente Memoria no es hacer una recopilación de los fármacos antipsicóticos propuestos hasta la fecha, sino, basándose en un grupo más o menos reducido, pero en todo caso significativo de los mismos, observar la posible influencia de la serendipia en su descubrimiento y desarrollo. Por ello hemos considerado como referente centrarnos en los antipsicóticos actualmente registrados en España por la Agencia Española del Medicamento, y concretamente los publicados en el Catálogo 2014 de Medicamentos editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, publicación anual que mantiene a fecha de hoy la misma información al respecto.

El Catálogo de Medicamentos de Uso Humano es una obra que fue ideada en el año 1977 como instrumento de trabajo para el farmacéutico, con el objetivo primordial de recopilar y catalogar el entonces disperso mercado farmacéutico español. En sucesivas ediciones se fue ampliando los objetivos para que la información recopilada no solo estuviera ordenada sino que además cumpliera las premisas de objetividad,

homogeneidad y, siempre, ajustada a criterios científicos. Fruto de este empeño, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos viene dando cumplida respuesta a uno de sus retos más ambiciosos: formar e informar objetivamente a los profesionales sanitarios, así como involucrarse en la publicación de Guías farmacológicas y Bases de datos para uso de los profesionales sanitarios y de la industria farmacéutica.

El referido Catálogo de Medicamentos siempre contó con abundante número de introducciones, que sinópticamente inciden en aspectos clave de la farmacología, consideradas de inestimable ayuda en la comprensión del cada vez más intrincado arsenal terapéutico. Además, se introdujeron las estructuras químicas, para que el farmacólogo, en virtud de sus conocimientos, pudiera tener elementos más objetivos que le ayudaran en la mejor comprensión del medicamento ([CGOCF, 2016](#)).

Del mismo modo, nos hemos dirigido a las diferentes empresas farmacéuticas que comercializan los fármacos antipsicóticos en la actualidad en España:

- Sanofi Aventis S.A.
- Bristol Myers Squibb.
- Merck S.L.
- Prostrakan Farmacéutica.
- Esteve.
- Lundbeck España.
- Pfizer.
- Janssen-Cilag.
- Jusiva Pharmaceuticals.
- Novartis Farmacéutica.
- Adamed.
- Adasuve (Ferrer Internacioinal).
- Lilly.
- Astrazeneca Farmaceutica Spain.
- Otsuka Pharmaceutical.

Estas compañías farmacéuticas, tras ser informadas del objetivo del trabajo y justificar así la solicitud de información correspondiente, remitieron diferente documentación, en ocasiones abundante, al respecto, relacionada con consideraciones farmacológicas generales, así como separatas y bibliografía que muestran el interés y uso de dichos fármacos. Del mismo modo, facilitaron interesante información respecto al origen o desarrollo de los fármacos.

También se ha acudido a tratados específicos de farmacología, que recogen de forma general la obtención de los diferentes agentes psicotrópicos a partir de estructuras químicas bien identificadas.

Por otro lado se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos como MEDLINE® y EMBASE® para identificar información acerca del proceso de descubrimiento de los distintos principios activos analizados en la presente Tesis Doctoral.

Finalmente, se ha empleado el fondo documental sobre historia de los psicofármacos del grupo de trabajo que dirige esta Tesis Doctoral (profesores Francisco López-Muñoz y Cecilio Álamo), que vienen desarrollando esta línea de investigación durante los últimos 25 años.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS.

A continuación se analizarán los 24 agentes antipsicóticos comercializados en la actualidad en España y se aplicarán, a la luz de la historia de su descubrimiento, los criterios de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012) ([López-Muñoz et al., 2012](#)).

1. Fenotiazinas.

1.1. Clorpromazina.

El descubrimiento de la clorpromazina 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 fenotiazinas. 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 eran significativas.

La 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, 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.

Los colorantes, además, han sido históricamente moléculas muy manipuladas por los químicos desde hacía décadas para conseguir nuevos productos con virtudes y características novedosas, y con usos terapéuticos que sostenían la idea de Ehrlich. También la clorpromazina es resultado de la manipulación de moléculas previas de colorantes, a su vez afortunado hallazgo de un químico –W.H. Perkin- que deseaba sintetizar quinina. Al modificar la estructura básica de algunos colorantes, se obtuvieron los primeros antihistamínicos, y paralelamente a las teorías sobre el papel de la histamina en el shock quirúrgico, un cirujano naval francés -Henri Laborit- intentó utilizar un nuevo antihistamínico de Rhone Poulenc como gangliopléjico. La molécula en cuestión era lo que en términos de nomenclatura química actual habría que

denominar 3-(2-cloro-10*i*-fenotiazin-10-il)-N, N-dimetil-propan-1-amina, pero el laboratorio tuvo el detalle de darle para uso interno el nombre de 4560RP, que siempre es más fácil de recordar. También lo es su denominación oficial: clorpromazina .

Cuando hizo sus primeros ensayos (con una metodología poco rigurosa) Laborit apreció que el fármaco producía una cierta tranquilidad 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 Grace 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 maníaco 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. 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

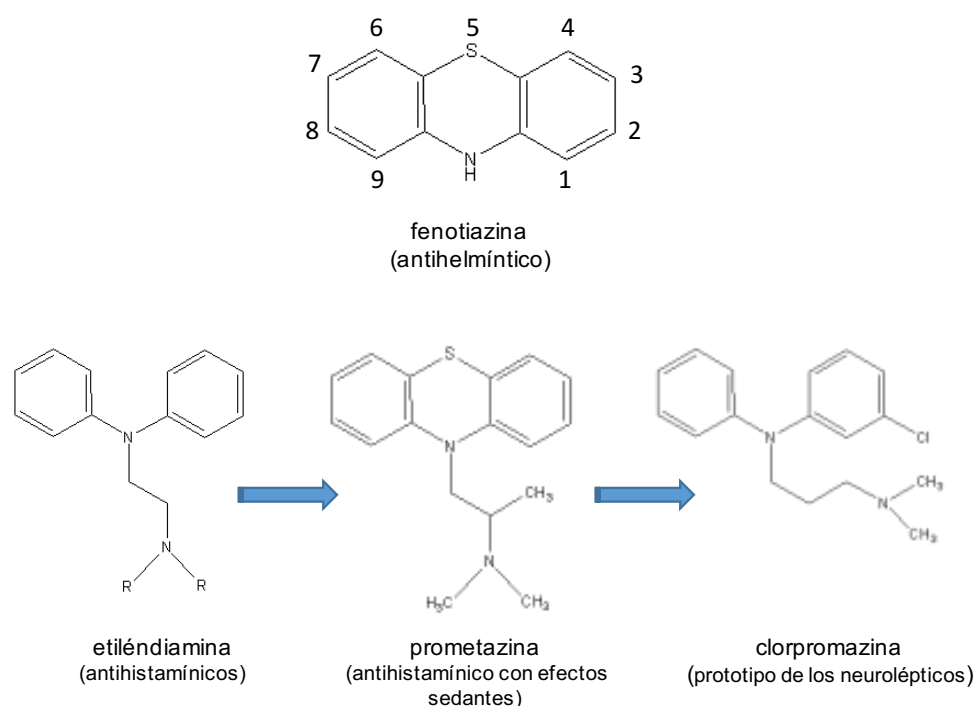
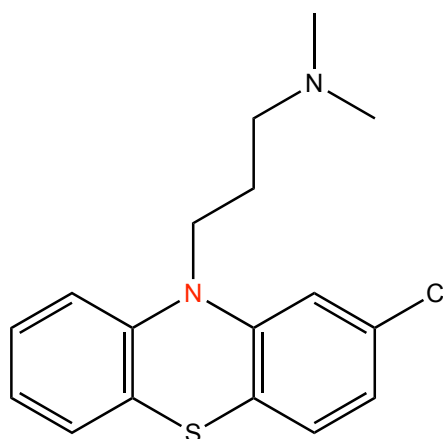


Figura 50. Proceso de descubrimiento de la clorpromazina.

En la tabla 10 se resumen las propiedades farmacológicas de la clorpromazina.

Tabla 10 –Clorpromazina.

Clorpromazina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico y neuroléptico fenotiazínico	Oral: Inicial: 25-50 mg/24 h	Oral Parenteral Rectal	<ul style="list-style-type: none"> • BD oral variable, condicionada por variaciones interindividuales en su metabolismo de primer paso.
Antidopaminérgico, especialmente sobre los receptores D ₂ , bloqueador alfa- adrenérgico.	Dosis de mto.: 75-150 mg/24 h		<ul style="list-style-type: none"> • BD por vía IM: aproximadamente del 50% • tiempo preciso para que aparezca la acción es de 30-60 min (oral) y la duración de la misma es de 4-6 h (oral).
Débil actividad bloqueante ganglionar, antihistamínica y antiserotoninérgica.	Dosis máxima: 300 mg/24 h		<ul style="list-style-type: none"> • UAP: 95-98 %. volumen de distribución: 20 l/kg • atraviesa la BHE, la placenta y aparecer en la leche materna.
Efecto antiemético.	Dosis máxima: 150 mg/24 h		<ul style="list-style-type: none"> • metabolizado ampliamente en hígado y riñón. Se elimina mayoritariamente con la orina y parte con las heces en forma metabolizada • t_{1/2}: 30 h para la clorpromazina y de hasta 4 semanas para sus metabolitos.

En la Figura 49 se resume el proceso de desarrollo del fármaco. De la fenotiazina utilizado como antihelmíntico derivan compuestos intermedios con propiedades antihistamínicas hasta alcanzar el primer neuroléptico, clorpromazina

Tabla 11 – Patrón de imputación serendípica para la clorpromazina

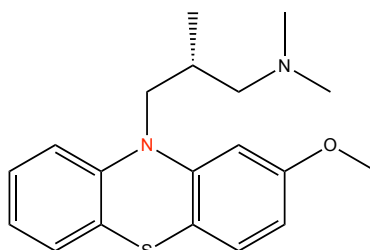
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Clorpromazina	Descubrimiento primario serendípico	SI
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Patrón de imputación serendípica	Tipo II
	Farmacóforo	Estructura fenotiazínica

1.2. Levomepromazina.

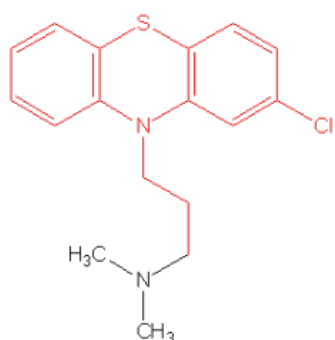
En la Tabla 12 se resumen las propiedades farmacológicas de la levomepromazina y en la Figura 55 su proceso de desarrollo.

Tabla 12 – Levomepromazina.

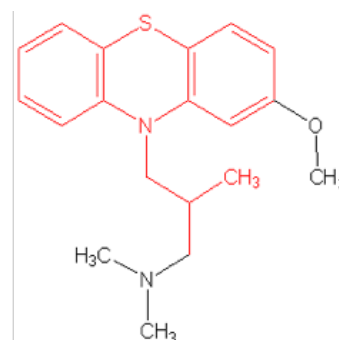
Levomepromazina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico fenotiazínico. Antidopaminérgico, anticolinérgico y bloqueador alfa-adrenérgico. Efecto antiemético.	Oral: pacientes psicóticos: 100-200 mg/día en 2-3 tomas. pacientes no psicóticos: 25-75 mg/día en 2-3 tomas. IM: 75-100 mg/día en 3-4 inyecciones, como tratamiento de ataque y bajo vigilancia médica.	Oral Parenteral	<ul style="list-style-type: none"> • BD oral: 50% • absorción: T_{máx}=1-3 h, oral; T_{máx}=0-90 min, parenteral • Duración de la acción: 4 h, (IM) • Metabolismo hepático, • Se elimina con las heces y la orina, el 1% en forma inalterada • t_{1/2}: 15-78 h



Clorpromazina



Levomepromazina

Figura 51. Proceso de desarrollo de la levopromazina.

Tabla 13 – Patrón de imputación serendípica para la levomepromazina.

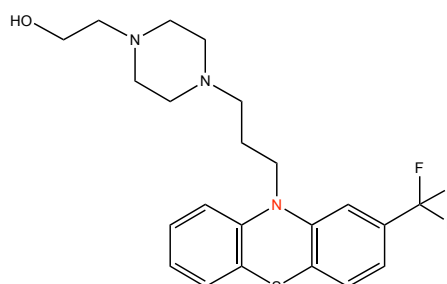
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Levopromazina	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas		
	Patrón de imputación serendípica		IV
	Farmacóforo	Estructura fenotiazinica	

1.3. Flufenazina.

En la tabla 14 se resumen las propiedades farmacológicas de la flufenazina.

Tabla 14 – Propiedades de la flufenazina.

Flufenazina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. El mecanismo de acción terapéutico es desconocido, aunque bloquea los receptores dopaminérgicos del SNC fundamentalmente -te los receptores D ₂ ; baja afinidad por los receptores muscarínicos, por los receptores alfa-adrenérgicos y por los receptores de histamina-1; presenta leves efectos adversos anticolinérgicos.	Dosis inicial: 12,5 a 25 mg (0,5 a 1 ml) Dosis de mto.: una única administración puede ser eficaz para controlar los síntomas de esquizofrenia durante 4 semanas o más. Dosis máxima: 100 mg	Oral Parenteral	<ul style="list-style-type: none"> • La vía i.m. es la que presenta una absorción y una BD más consistentes. • C_{max}: dentro de las primeras 24 horas después de la inyección • Comienzo de la acción: entre las 24 y 48 horas después de la inyección • efecto máximo efecto sobre los síntomas psicóticos: e/ 48 a 96 h • UAP: más del 90% • Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta. • Metabolismo de primer paso por el hígado; se excreta tanto en la orina como en las heces • t_{1/2}: aproximadamente 7-10 días.

En la Figura 52 se resume el proceso de desarrollo de la flufenazina a partir de la clorpromazina.

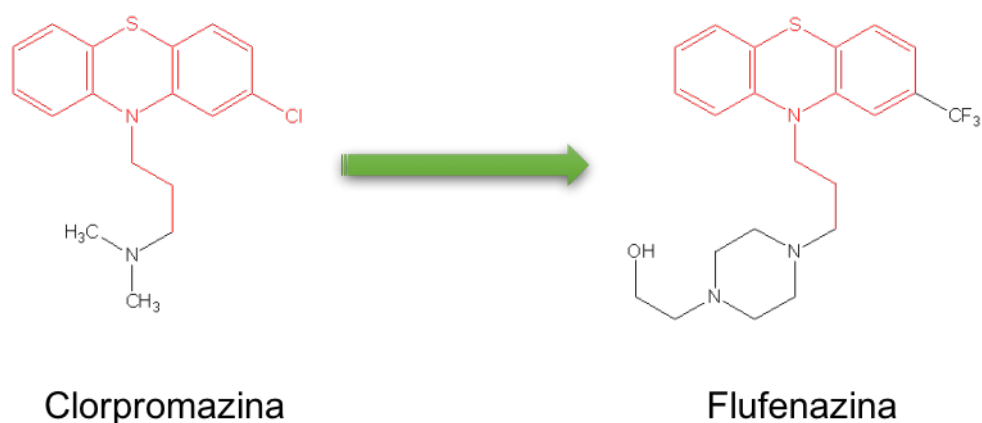


Figura 52. Desarrollo de la flufenazina.

Tabla 15 – Patrón de imputación serendípica para la Flufenazina.

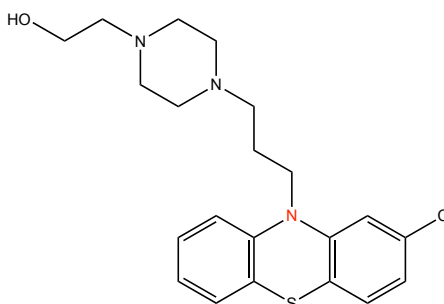
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Flufenazina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura fenotiazínica

1.4. Perfenazina.

En la tabla 16 se resumen las propiedades farmacológicas de la perfenazina.

Tabla 16 – Propiedades farmacológicas de la perfenazina.

Perfenazina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. El mecanismo de acción terapéutica es desconocido, aunque se piensa que bloquea los receptores dopaminérgicos del SNC fundamentalmente los receptores D ₂ ; moderada afinidad por receptores de histamina-1; baja afinidad por los receptores muscarínicos, y alfa-adrenérgicos. Efecto antiemético y cardiotoxico.	Oral Dosis inicial: Neurosis leves: 1 gragea de 2/10, 3-4 veces al día Ansiedad asociada a depresión leve: 1 gragea de 4/10, 3-4 veces al día En casos más graves pueden administrarse las formas 2/25 ó 4/25 En esquizofrenia grave, 2 grageas de 4/25, 3 veces al día.	Oral Parenteral Rectal	<ul style="list-style-type: none"> • C_{max}: 2-4 h • Vd: 10-34 l/kg • UAP: del 91 al 99 % • metabolismo de primer paso por el hígado; se excreta en la orina • t_{1/2}: aproximadamente 9 a 21 h

En la Figura 53 se resume el proceso de desarrollo de la perfenazina a partir de clorpromazina.

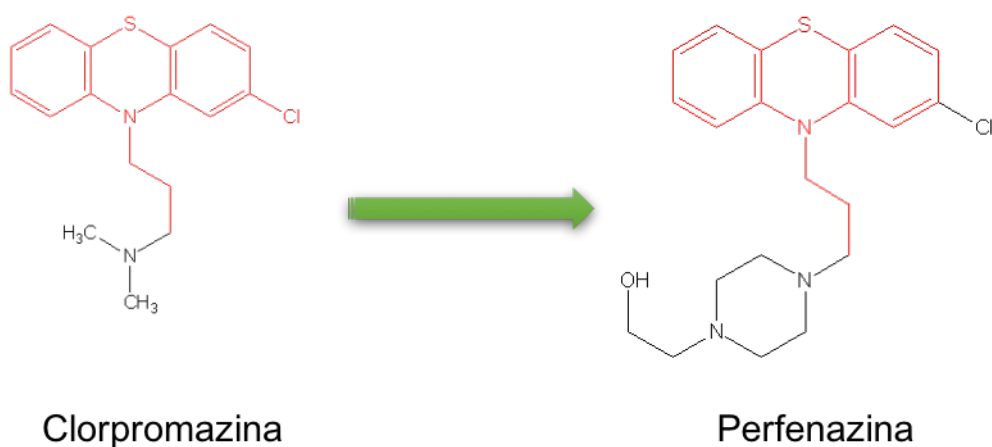


Figura 53. Proceso de desarrollo de la perfenazina.

Tabla 17 – Patrón de imputación serendípica para la Perfenazina.

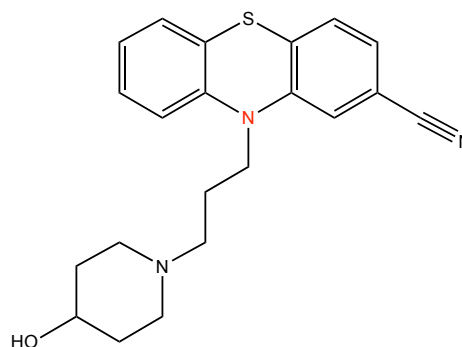
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Perfenazina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura fenotiazínica

1.5. Periciazina.

En la tabla 18 se resumen las propiedades farmacológicas de la periciazina.

Tabla 18 – Periciazina.

Periciazina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antidopaminérgico, anticolinérgico y bloqueante alfa-adrenérgico. Efecto antiemético.	IM: Trastornos del carácter y del comportamiento: 10-60 mg/día, en 2-3 tomas. - Neurosis, adultos: 50-250 mg/día en 2-3 tomas. - Psicosis, adultos: 50-200 mg/día en 2-3 tomas.	Oral Parenteral	<ul style="list-style-type: none"> • Se absorbe rápido del tracto gastrointestinal • Se excreta en la orina, parcialmente metabolizado. • La velocidad de excreción de la piperazina varía mucho entre individuos. • Cuando se administra por vía oral, entre 15 y 75% se recupera en la orina. • La excreción urinaria es máxima entre 2 y 6 horas y prácticamente es total en 24 horas.

En la Figura 54 se resumen el proceso de desarrollo de la periciazina a partir de la clorpromazina.

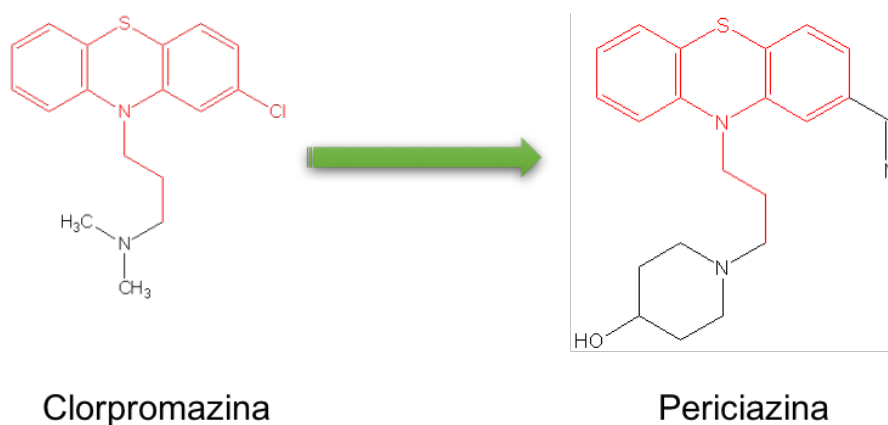


Figura 54. Desarrollo de la periciazina.

Tabla 19 – Patrón de imputación serendípica para la periciacina.

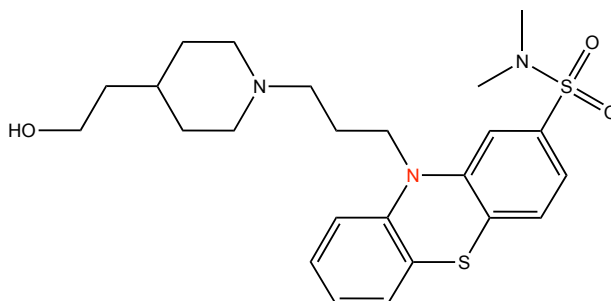
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Periciazina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura fenotiazínica

1.6. Pipotiazina.

En la tabla 20 se resumen las características de la pipotiazina.

Tabla 20 – Propiedades la pipotiazina.

Pipotiazina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. Antidopaminérgico, anticolinérgica y bloqueante alfa- adrenérgico. Efecto antiemético.	IM: 100 mg/4 semanas Dosis máxima: 200 mg/4 semanas	Oral Parenteral	

En la Figura 55 se resume el proceso de desarrollo de la pipotiazina a partir de la clorpromazina.

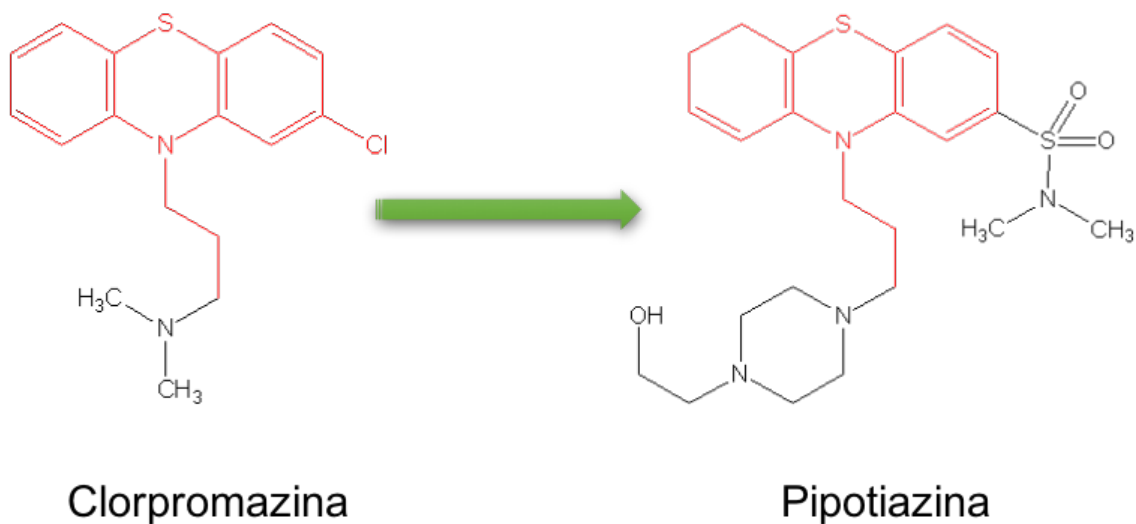


Figura 55. Desarrollo de la pipotiazina.

Tabla 21 – Patrón de imputación serendípica para la pipotiazina.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Pipotiazina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura fenotiazínica

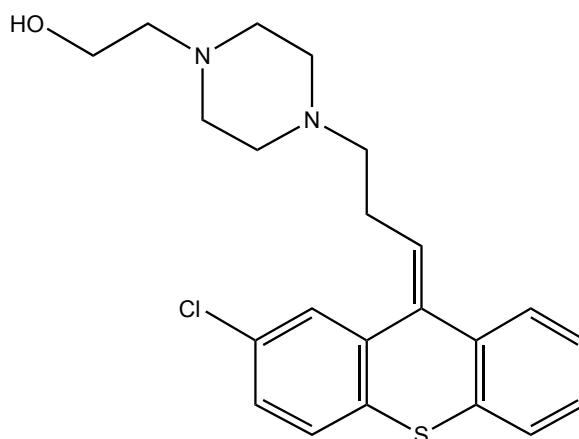
2. Tioxantenos.

2.1. Zuclopentixol.

En la tabla 22 se resumen las características del zuclopentixol.

Tabla 22 – Propiedades farmacológicas del zuclopentixol.

Zuclopentixol



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antagonista de receptores D ₁ y D ₂ (fundamentalmente D ₂) También actúa sobre receptores alfa1-adrenérgicos y los 5-HT ₂ de la serotonina Efecto es muy débil sobre receptores a H1 de la histamina. No tiene afinidad por los receptores colinérgicos.	Oral: Dosis inicial: 20-30 mg/día, Dosis de mantenimiento: 20 a 50 mg/día. IM: Dosis habitual: 50-150 mg No superar las 2 semanas de tratamiento, la dosis acumulada de 400 mg, ni las 4 inyecciones.	Oral Parenteral	Vía oral (clorhidrato), im (acetato, decanoato): <ul style="list-style-type: none"> • BD oral: 40 % • C_{max}: Oral: 4 h; IM: 24-48 h (acetato), 3-7 días (decanoato) • volumen aparente de distribución: 20 l/kg • UAP: 99 % • metabolizado en más del 95 % en el hígado • eliminado mayoritariamente con las heces, el 10% se excreta con la orina • t_{1/2}: 20 h

En la Figura 56 se esquematiza el proceso de descubrimiento del zuclopentixol y su vinculación con la clorpromazina.

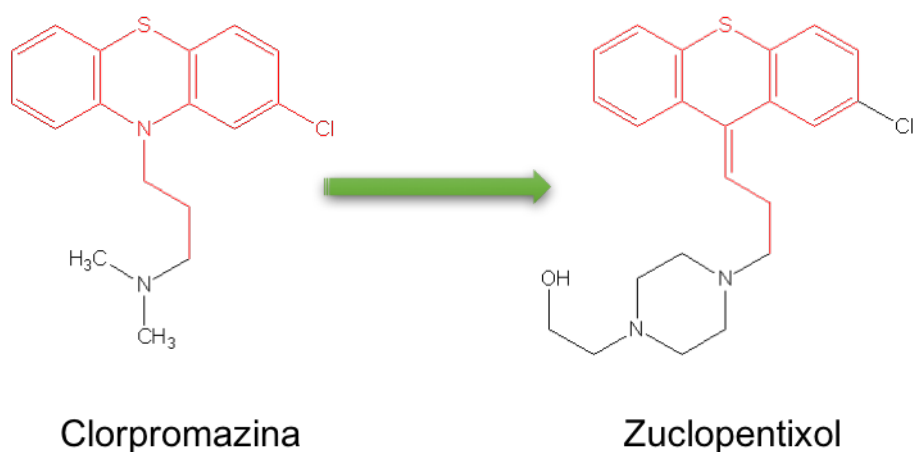


Figura 56. Desarrollo de zuclopentixol.

Tabla 23 – Patrón de imputación serendípica para el zuclopentixol.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Zuclopentixol	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura fenotiazínica

3. Butirofenonas.

3.1. Haloperidol.

Otra de las grandes familias contempladas dentro del grupo de los neurolepticos clásicos, las butirofenonas, proceden del desarrollo y la investigación de moléculas analgésicas centrales, derivadas de la petidina y la metadona. En 1957, la compañía belga Janssen Pharmaceutica, con sede en Beerse, sintetizó, a partir de la petidina, el compuesto R-951, que exhibía interesantes propiedades analgésicas. Éstas se intentaron mejorar, cambiando el grupo propiofenona por un grupo butirofenona. El compuesto resultante, denominado R-1187, también mostraba una potente actividad analgésica, pero en las pruebas de experimentación animal se pudo observar que, además, ocasionaba otros efectos farmacológicos, como insensibilidad a estímulos lesivos, midriasis y un efecto sedante y tranquilizante después de un periodo de excitación inicial propio de la petidina. Estos últimos efectos recordaron a Paul A. Janssen las acciones de la clorpromazina, por lo que sintetizó numerosos derivados del R-1187, con objeto de encontrar un agente de mayor potencia y especificidad neuroleptica y que careciese de actividad morfínica. Entre los cientos de derivados sintetizados, en 1958 apareció el más potente de los tranquilizantes descubiertos hasta la actualidad, el haloperidol (R-1625), un derivado de la 4-fluorobutirofenona, sintetizada por Bert Hermmans. Esta sustancia, químicamente pura, soluble y estable en solución acuosa, exhibía una actividad antipsicótica más de 50 veces superior a la de la clorpromazina. Además, su inicio de acción era más rápido, su duración de acción más prolongada y seguía exhibiendo muy pocos efectos adversos en el animal de experimentación.

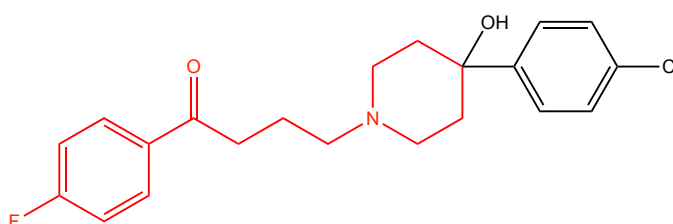
Con todos los datos del proceso de experimentación animal, y algún que otro ensayo en humanos, como el realizado por C. Bloch (Bruselas) en pacientes con delirium tremens, a los que administró 2 mg intravenosos de haloperidol, Janssen decidió iniciar los ensayos clínicos en pacientes psicóticos con dosificaciones entre 50 y 100 veces inferiores a las que se venían utilizando con clorpromazina. El primer estudio fue realizado en la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Lieja, por el grupo del doctor J. Bobon, presentándose los resultados preliminares en una reunión de la Sociedad Belga de Enfermedades Mentales (Bruselas, octubre de 1958). Los resultados definitivos fueron publicados en la revista *Acta Neurológica et Psychiatrica Belgica* ([Divry et al., 1958](#)). A pesar de ser un estudio no controlado y con una población muy pequeña (18 pacientes), sus resultados y conclusiones siguen siendo totalmente válidos en la actualidad. Los individuos incluidos en el ensayo, pacientes afectados de agitación psicomotora grave, de origen psicótico, neurótico y psicopático, recibieron dosis de 2 a 5 mg de haloperidol. Los efectos sedantes psicomotores comenzaron entre 5 y 15 minutos y se prolongaron hasta 3 a 5 horas.

Las apreciaciones iniciales descritas en este estudio fueron confirmadas y ampliadas en el I Simposio Internacional sobre Haloperidol, celebrado en Beerse (Bélgica), el 5 de septiembre de 1959, en el que distintos especialistas de 11 países presentaron 17 trabajos monográficos sobre este fármaco, que cubrían aspectos farmacológicos y clínicos, tanto en el campo de la psiquiatría y neurología como de la anestesia.

En la tabla 24 se resumen las propiedades farmacológicas del haloperidol.

Tabla 24 – Propiedades farmacológicas del haloperidol.

Haloperidol



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antidopaminérgico, parcialmente selectivo para los D ₂ ; Potente antagonismo a receptores opioides y leve antagonismo colinérgico muscarínico, histamínicos H ₁ , alfa-adrenérgico y serotoninérgicos (5-HT ₁ y 5-HT ₂). Efecto antiemético.	Oral: Dosis inicial: 0,5-2 mg/8-12 h Dosis de mto.: 1-15 mg diarios mg IM o IV: Dosis usual: 5-10 mg/12-24 h	Oral Parenteral	Vía oral, im: <ul style="list-style-type: none"> • BD: 60 % (oral) • metabolismo de primer paso • absorción rápida (T_{máx}=2-6 h, oral; 10-20 min, im) • concentración terapéutica: 5 a 20 µg/l • UAP: 92 % • Vd: 20 l/kg • eliminación: por las heces y la orina, en un 1% en forma inalterada • t_{1/2}: 13-40 h.

En la Figura 57 se resume el proceso de desarrollo del haloperidol., vinculado a un compuesto intermedio con propiedades analgésicas-anestésicas.

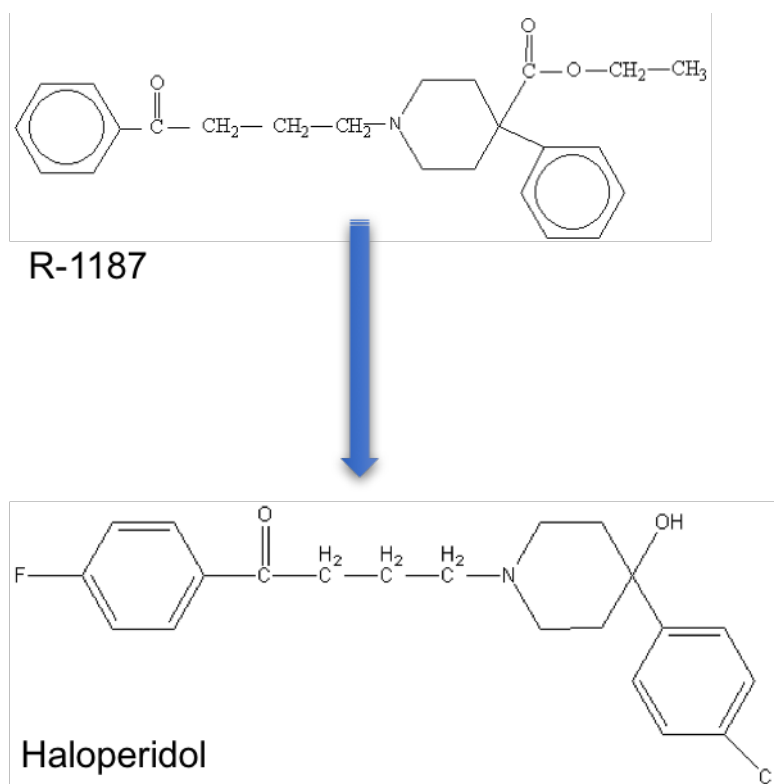


Figura 57. Desarrollo del haloperidol.

Tabla 25 – Patrón de imputación serendípica para el haloperidol.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Haloperidol	Descubrimiento primario serendípico	SI
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Patrón de imputación serendípica	II
	Farmacóforo	Butirofenona

Sin embargo, si consideramos el descubrimiento del haloperidol como la consecuencia final de la búsqueda de un fármaco con propiedades antianfetamínicas, gracias a su acción antagonista sobre el receptor D_2 , su patrón de imputación serendípica sería diferente.

Tabla 26 – Patrón alternativo de imputación serendípica para el haloperidol.

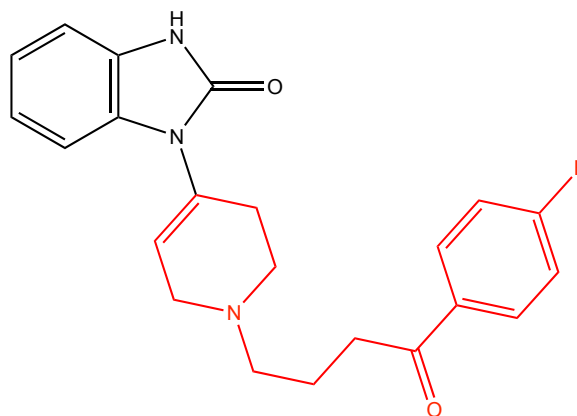
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Haloperidol	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Patrón de imputación serendípica		IV
	Farmacóforo		Butirofenona

3.2. Droperidol.

Las características del droperidol se resumen en la tabla 27

Tabla 27 – Características farmacológicas del haloperidol.

Droperidol



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antidopaminérgico, parcialmente selectivo para los D ₂ . Débil antagonismo colinérgico muscarínico y α1- adrenérgicos. Efecto antiemético.	Dosis usual: IM: 2- 5- 10 mg 30 a 60 minutos antes de la anestesia general IV: 5 mg	Parenteral (IM) (IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Comienzo de la acción: 2-3 min • tiempo de duración acción: 2-4 h • Vd: 1.5 l/kg adulto • atraviesa barrera hematoencefálica y la placentaria • metabolizada en hígado • excreción: orina: 75 % • aclaramiento plasmático: 0.8 l/min • semivida de eliminación: 2-3 h

El proceso de desarrollo del droperidol, vinculado a un compuesto intermedio con propiedades anestésicas, se resume en la Figura 58.

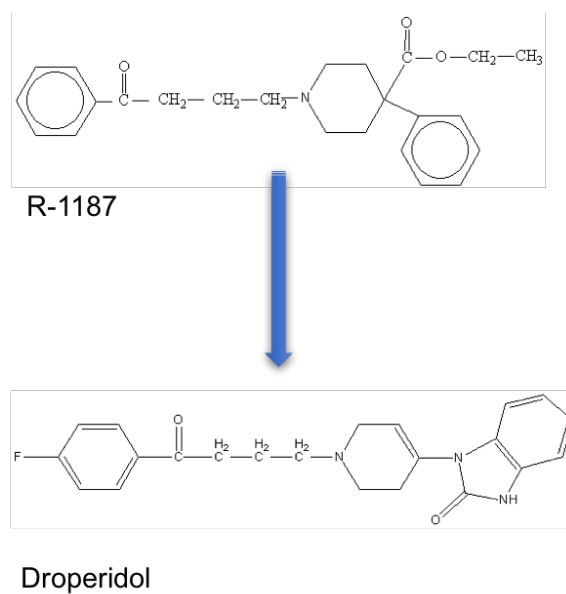


Figura 58. Desarrollo de droperidol.

Tabla 28 – Patrón de imputación serendípica para el droperidol.

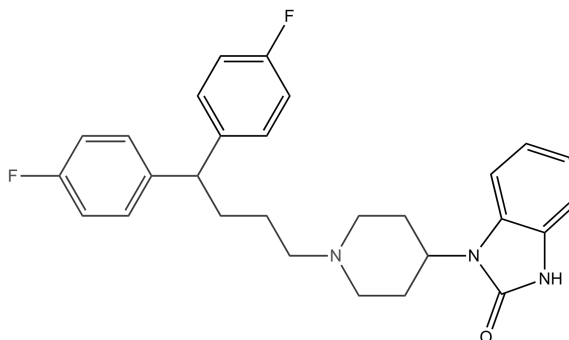
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Droperidol	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Butirofenona

3.3. Pimozida

En la tabla 29 se resumen las propiedades farmacológicas de la pimozida.

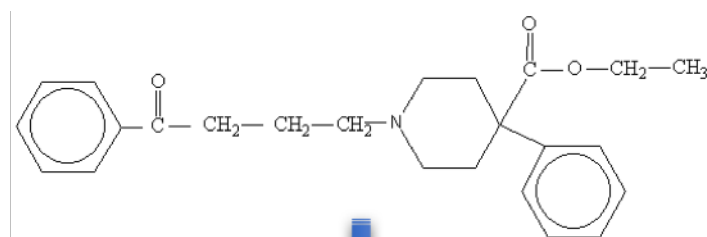
Tabla 29 – Propiedades farmacológicas de la pimozida.

Pimozida

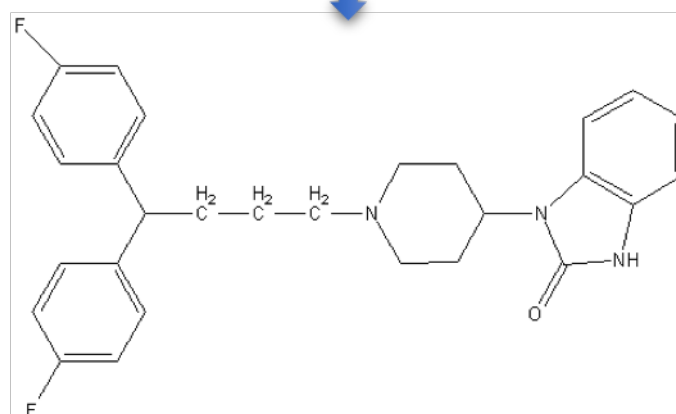


Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antidopaminérgico, fundamentalmente D ₂ . Efecto antiemético.	Síndrome de Tourette: 1-2 mg/24 h Dosis máx.: 0,2 mg/kg/día (10 mg/día); Psicosis paranoide: 4 mg/24 h Dosis máx. 16 mg/24 h; Resto de indicaciones neuropsiquiátricas: 4-12 mg/24 h Dosis máx.: 20 mg/24 h.	Oral	BD: 40-50 % metabolismo de primer paso T _{máx} = 4-12 h semivida de eliminación: 55 h eliminado mayoritariamente con la orina

En la Figura 59 se resume el desarrollo de la pimozida, a partir de un compuesto intermedio con propiedades anestésicas.



R-1187



Pimozida

Figura 59. Desarrollo de pimozida.

Tabla 30 – Patrón de imputación serendípica para la pimozida.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Pimozida	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura butirofenona

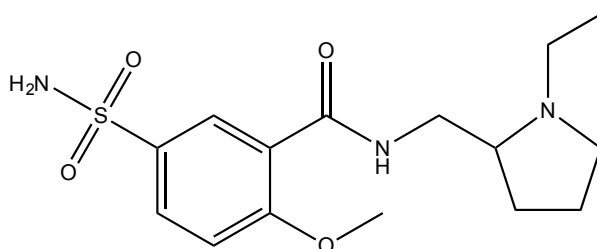
4. Ortopramidas (benzamidias).

4.1. Sulpirida.

En el año 1957, L.J. Besançon et al., de los laboratorios Delagrange, en Francia, descubrieron que la 2-cloroprocainamida, desarrollada a partir de los anestésicos locales buscando incrementar la actividad antiarrítmica, presentaba una acción antiemética cuando se administraba por vía oral. Esta característica inesperada del modelo motivó la síntesis de nuevas benzamidias, llegando el éxito 7 años más tarde, con el lanzamiento de la metoclopramida como un antiemético de utilidad clínica, aunque había que controlar los efectos secundarios, ya que podían aparecer, con cierta frecuencia, episodios de tetania.

Tabla 31 – Propiedades farmacológicas de la sulpirida.

Sulpirida



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antagonista específico de receptores dopaminérgicos D ₂ y D ₃ .	- Oral. 200-1.600 mg/día. - IM. Psicosis agudas y crónicas: 100-400 mg/día, durante las primeras 2 sem. - I.R.: reducir dosis: Clcr 30-60 ml/min: 50-70%; Clcr 10-30 ml/min: 35-50%; Clcr < 10 ml/min: máx. 35%.	Oral IM	<ul style="list-style-type: none"> • Absorción rápida • La BD de las formas orales oscila entre el 25% y el 35% • Sulpirida no se metaboliza activamente en humanos. • Sulpirida se excreta principalmente por el riñón, por filtrado glomerular.

Los logros conseguidos por Delagrange no pasaron desapercibidos en Janssen, que rápidamente incorporó esta línea de investigación en sus laboratorios. La actividad gastrocinética se mejoró con la cisaprida, que presenta un perfil especial, al ser altamente selectiva en el tracto gastrointestinal, por lo que ha encontrado aplicación en el tratamiento del reflujo esofágico, la estasis gástrica y en la dispepsia no

relacionada con la úlcera gastroduodenal. La cisaprida no bloquea el receptor dopaminérgico. Pero Delagrangé no se quedó atrás, obteniendo un compuesto con dos metileno entre los nitrógenos, formando el nitrógeno básico de éstos un ciclo de pirrolidina; la sulpirida.

En la Figura 60 se esquematiza el proceso de síntesis de sulpirida a partir de anestésicos locales, posteriormente antiarrítmicos, así como otros fármacos con propiedades a nivel del aparato digestivo.

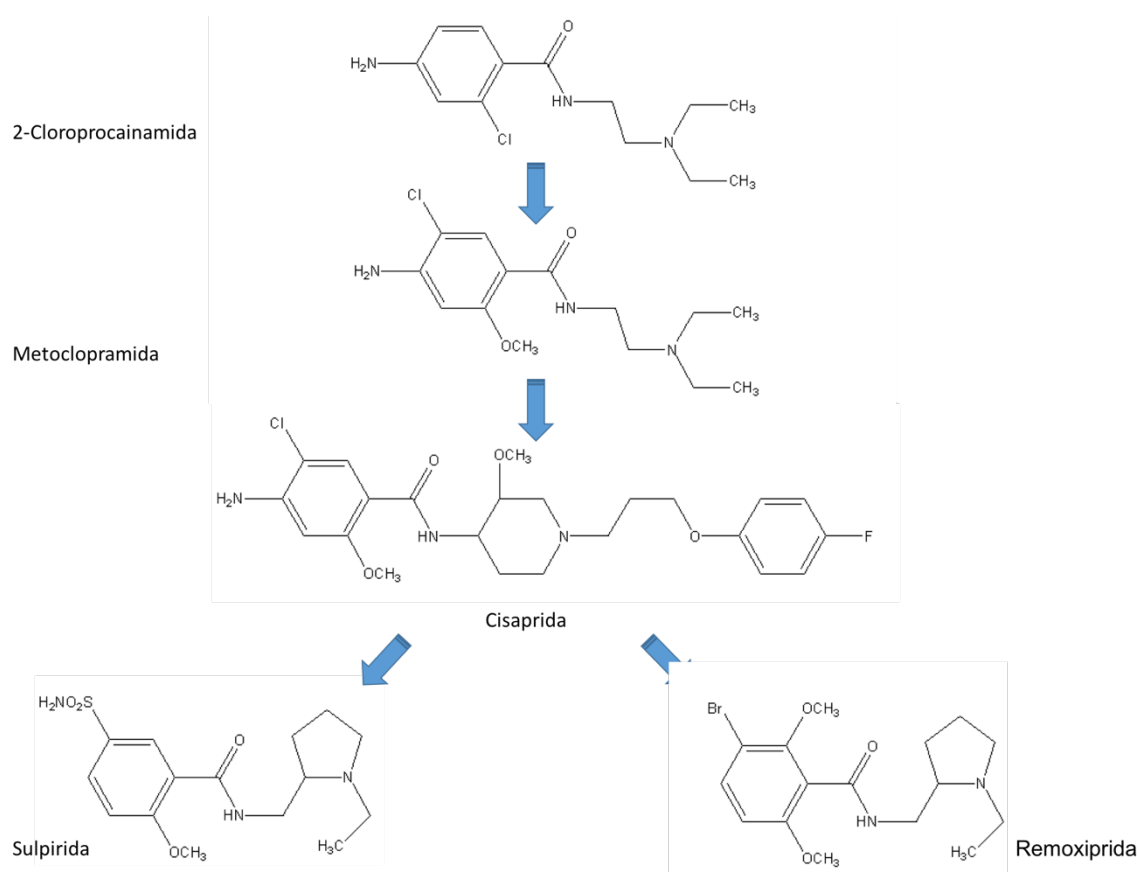


Figura 60. Evolución de las benzamidas neurolépticas a partir de los antiarrítmicos.

Tabla 32 – Patrón de imputación serendípica de la sulpirida.

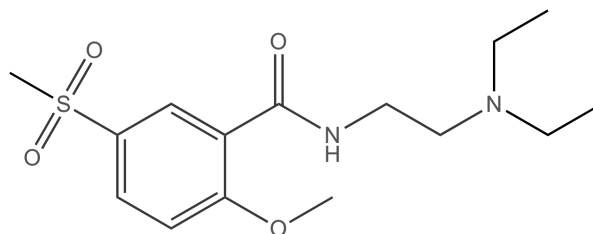
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Sulpirida	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Patrón de imputación serendípica	IV	
	Farmacóforo	Estructura procainamida	

4.2. Tiaprida.

En la tabla 33 se resumen las propiedades farmacológicas de la tiaprida.

Tabla 33 – Características farmacológicas de la tiaprida.

Tiaprida



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antidopaminérgico, fundamentalmente D ₂ y D ₃ . Presenta ligera actividad bloqueante alfa-adrenérgica. Su actividad anticolinérgica es casi nula. Efecto antiemético.	50-100 mg/8 h, Dosis máxima: 200 mg/6 h (800 mg/día). Vía im o iv: 100-200 mg/24 h.	Oral Parenteral	Vía oral, IM: <ul style="list-style-type: none"> • BD oral: 75 %, siendo absorbida rápidamente • T_{máx} = 30 min, im y 1-2 h, oral • C_{máx}: 560 ng/ml • no se une a proteínas plasmáticas • V_d: 1.43 l/kg • sufre metabolismo hepático débil, siendo eliminado mayoritariamente con la orina, el 70 % en forma inalterada • t_{1/2}: 2.9 h (mujeres) y 3.6 h (hombres).

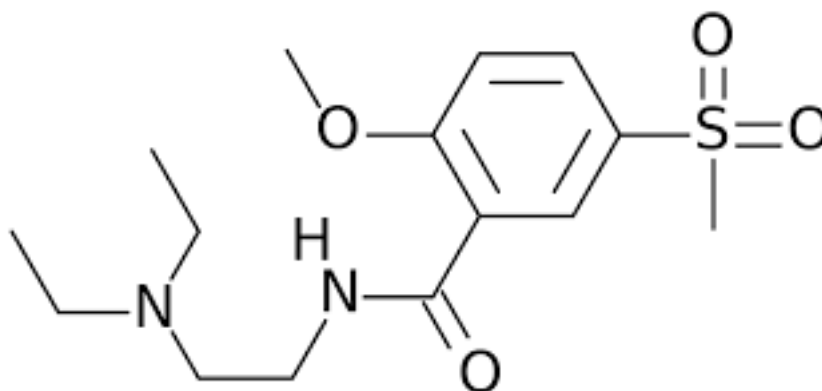
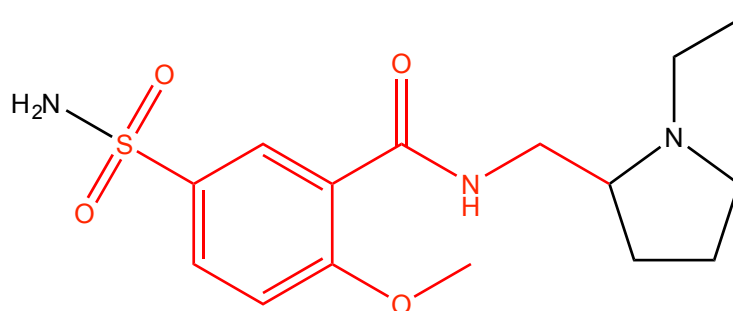
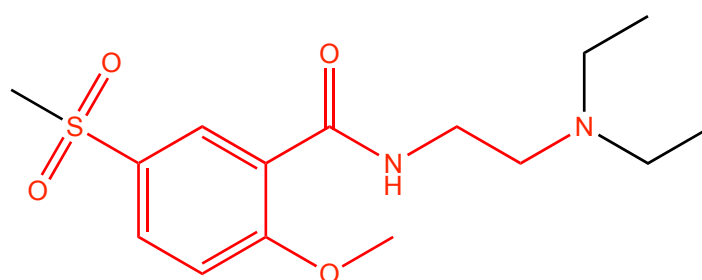


Figura 61. Tiaprida.

En la Figura 62 se muestra la vinculación de la tiaprida con la sulpirida.



Sulpirida



Tiaprida

Figura 62. Estructuras de la sulpirida y tiaprida.

Tabla 34 – Patrón de imputación serendípica para la tiaprida.

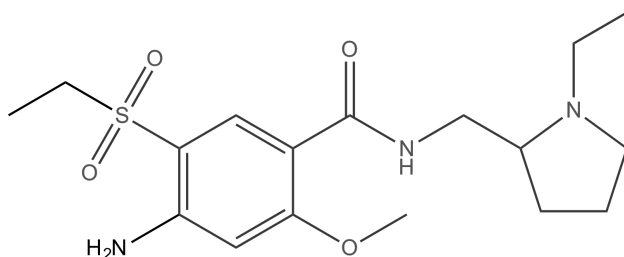
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Tiaprida	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas		
	Patrón de imputación serendípica		IV

5.3. Amisulprida.

En la tabla 35 se resumen las propiedades farmacológicas de la amisulprida.

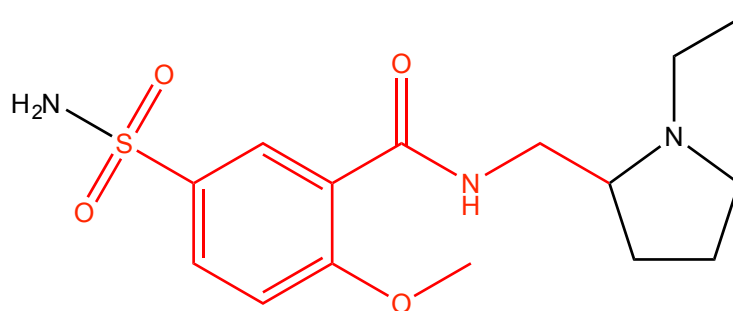
Tabla 35 – Características farmacológicas de la amisulprida.

Amisulprida

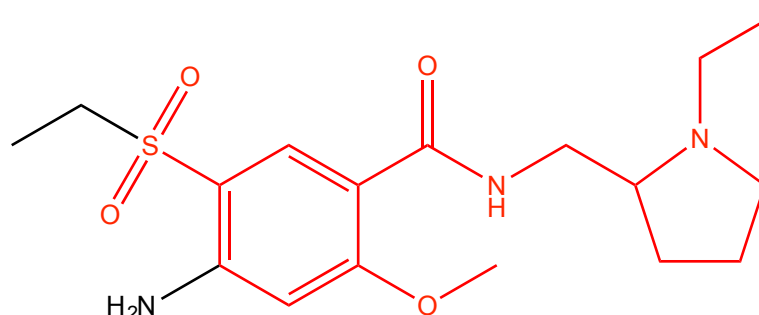


Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
<p>Antipsicótico</p> <p>Afinidad a los subtipos D₂/D₃ del receptor dopaminérgico humano mientras que carece de afinidad por los subtipos D₁, D₄ y D₅ del receptor.</p> <p>No tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos.</p>	<p>Dosis recomendadas: 400-800 mg/12-24 h.</p> <p>Dosis máxima: 1.200 mg/día.</p>	<p>Oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BD absoluta: 48 • Vd: 5,8 l/kg • UAP es baja (16%) • se metaboliza escasamente • se elimina mayoritariamente inalterado por la orina, eliminándose el 90% durante las primeras 24 horas • aclaramiento renal: 20 l/h o 330 ml/min • t_{1/2}: 12 h

En la Figura 63 se muestra la vinculación de la amisulprida con la sulpirida



Sulpirida



Amisulprida

Figura 63. Desarrollo da la amisulprida a partir de la sulpirida.

Tabla 36 – Patrón de imputación serendípica para la amisulprida.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Amisulprida	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones modulativas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Farmacóforo	Estructura procainamida

5. Antipsicóticos atípicos.

5.1. Clozapina.

La clozapina fue el primer agente de un nuevo grupo de fármacos antipsicóticos, las dibenzoxazepinas, sintetizado a finales de la década de 1950. Este nuevo fármaco neuroléptico pasaría a la historia, además de por su contrastada eficacia antipsicótica, por abrir la puerta de los denominados antipsicóticos atípicos.

La historia de la clozapina es una historia, cuando menos, peculiar. Como describe Hippus (1989), en el desarrollo histórico de este fármaco, se dan cuatro grandes paradojas: "es al mismo tiempo un fármaco clásico y también uno de los más novedosos y modernos"; es una droga pionera, que acabó con la hipótesis de la estrecha conexión entre la eficacia antipsicótica y los efectos extrapiramidales; desde el punto de vista químico, debería ser un agente antidepresivo, en vez de antipsicótico; durante un gran periodo de tiempo, sus fabricantes y comercializadores han estado más interesados en frenar su utilización que en potenciar su uso. Según destaca Hippus (1999), en la historia de la clozapina existen dos periodos bien diferenciados; uno primero que va desde su síntesis química en 1959 hasta 1988, fecha de publicación del U.S. Clozaril Multicenter Trial, y un segundo periodo que arranca desde ese año, hasta la actualidad. A continuación se relata esta controvertida historia.

La síntesis de la clozapina (N-metil-piperacínil-dibenzodiazepina, HF-1854), que tuvo lugar en 1958, se enmarcó dentro de la campaña de investigación desarrollada por la firma Wander Laboratories (Berna, Suiza), al hilo de las nuevas moléculas dotadas de actividad psicofarmacológica. De esta forma, la clozapina fue una de las, aproximadamente, 1.900 moléculas de la familia de las dibenzoxacepinas sintetizadas por el grupo del doctor F. Hünziker, gracias a su semejanza con la recientemente introducida imipramina. En las pruebas de experimentación animal, la clozapina exhibía una intensa acción anticolinérgica y antiadrenérgica y mostraba un potente efecto inhibitor de la actividad motora, además de un cierto potencial analgésico. Estos hechos hicieron pensar a los investigadores que su perfil farmacológico podría estar más próximo al de la clorpromazina que al de la imipramina, por lo que se decidió ensayar en pacientes psicóticos.

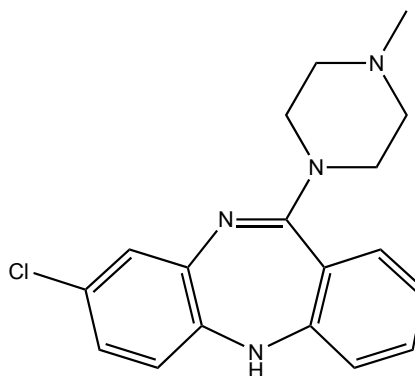
Tras ser patentada en 1960, el primer ensayo clínico con clozapina se inició en 1961 en la University Psychiatric Clinic de Berna (Suiza). En él se enrolaron 19 pacientes, 12 de ellos diagnosticados de esquizofrenia y todos tratados con neurolépticos clásicos, tratamiento que fue paulatinamente sustituido por dosis bajas de clozapina (inferiores a 240 mg /día). Tal vez estas dosis tan bajas fueron las responsables del fracaso del estudio, ya que 9 pacientes empeoraron ostensiblemente de su cuadro patológico. A

pesar de estos resultados, el año siguiente se inició un nuevo estudio en Austria (Gross y Langner, 1966), empleando dosis mucho mayores (superiores a 700 mg / día). En este nuevo intento de evaluar la eficacia de la clozapina se incluyeron 34 pacientes, la mayor parte de ellos esquizofrénicos, que fueron tratados durante, al menos, seis meses. Los resultados de este segundo ensayo fueron definitivos, ya que 24 pacientes obtuvieron una respuesta buena o muy buena e incluso 7 de ellos pudieron reintegrarse a sus actividades laborales.

En la tabla 37 se resumen las propiedades farmacológicas de la clozapina.

Tabla 37 – Características de la clozapina.

Clozapina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. Antidopaminérgico débil (bloquea los receptores D ₁ y D ₂ , anticolinérgico, y bloqueador alfa-adrenérgico. Débil actividad bloqueante ganglionar, antihistamínica y antiserotoninérgica.	Oral: Dosis inicial: 12,5 mg/12-24 h el primer día, 25 mg/12-24 h el segundo. Aumentar si no respuesta, en 25-50 mg, (máximo de 300 mg/día en 2-3 semanas; puede incrementarse la dosis a incrementos de 50-100 mg cada media semana o semanalmente hasta una dosis máxima de 900 mg/día Dosis de mantenimiento: Se recomienda un ajuste descendente Si la dosis no excede 200 mg, administrar en una toma por la noche.	Oral Parenteral	Oral: <ul style="list-style-type: none"> • gran variabilidad interindividual • BD: 50-55% • metabolismo de primer paso por el hígado; se excreta en heces (40%) y orina (50%) en forma metabolizada • absorbido ampliamente 90-95 % (T máx. =1-6 h). • UAP: 95%. • t_{1/2}: 12 h

En la Figura 64 se resume el proceso de desarrollo de la clozapina.

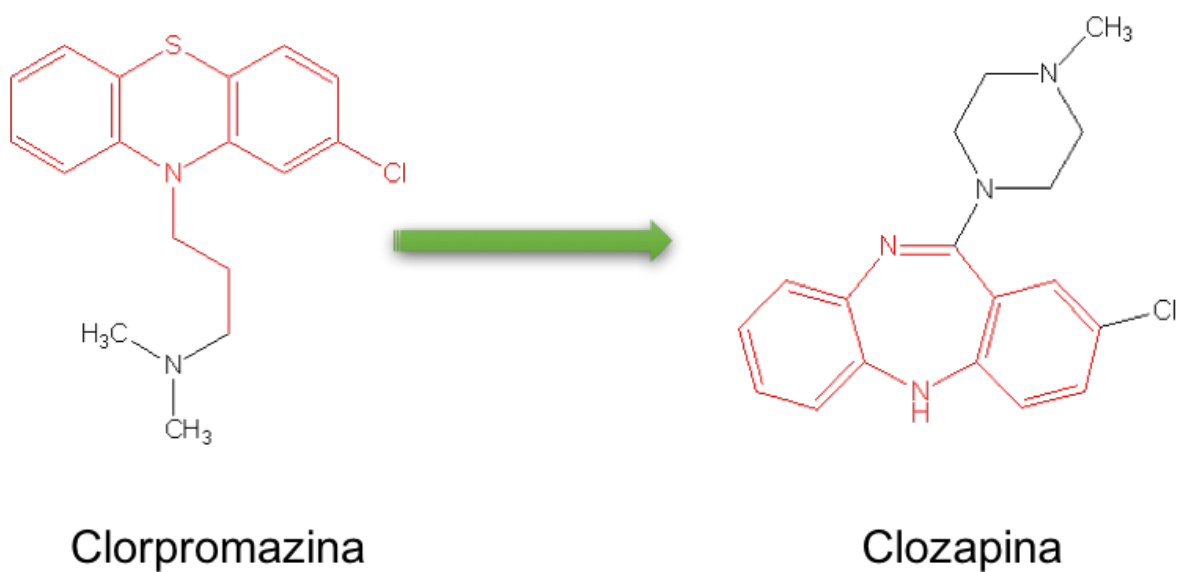


Figura 64. Desarrollo de la clozapina.

Tabla 38 – Patrón de imputación serendípica para la clozapina.

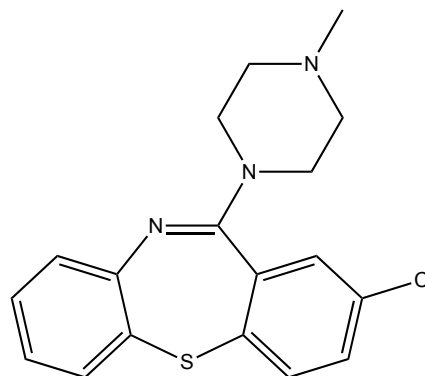
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Clozapina	Descubrimiento primario serendípico	SI
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Patrón de imputación serendípica	II
	Origen del desarrollo de nuevos antipsicóticos en función de su atipicidad	

5.2. Clotiapina.

En la tabla 39 se resumen las propiedades farmacológicas de la clotiapina

Tabla 39 – Características de la clotiapina.

Clotiapina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. Antidopaminérgico; bloqueador débil de receptores D ₁ , D ₂ , D ₃ , D ₅ y potentes sobre D ₄ y 5HT ₂ , anticolinérgico, antihistamínico y bloqueante alfa- adrenérgico. Débil actividad bloqueante ganglionar. Efecto antiemético.	Oral - Psicosis: 120- 160 mg en varias tomas, máximo: 360 mg/día. Dosis de mantenimiento- to: 60-80 mg en varias tomas. - Insomnio: 20- 60 mg al acostarse. Dosis máxima: 360 mg/día. Dosis mínima: 20 mg/día en insomnio, como neuroléptico 40 mg/día.	Oral Parenteral	

En la Figura 65 se resume el proceso de desarrollo de la clotiapina.

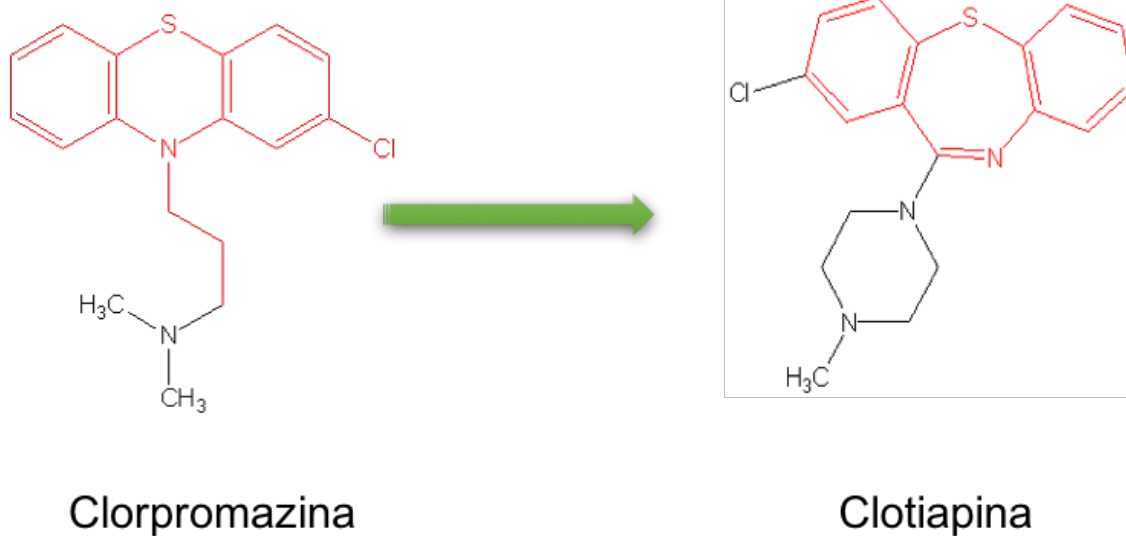


Figura 65. Desarrollo de la clotiapina.

Tabla 40 – Patrón de imputación serendípica para la clotiapina.

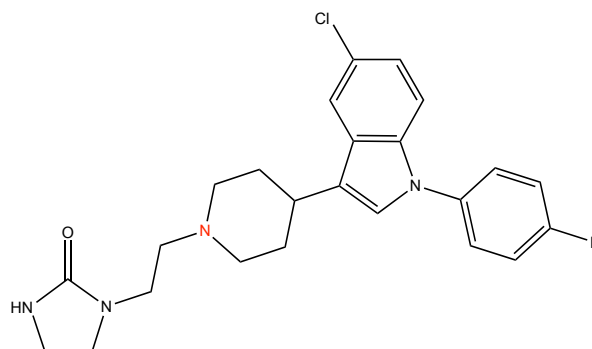
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Clotiapina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

5.3. Sertindol.

En la tabla 41 se resumen las propiedades farmacológicas del sertindol.

Tabla 41 – Propiedades farmacológicas del sertindol.

Sertindol



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico, inhibidor selectivo de receptores dopaminérgicos D ₂ , serotoninérgicos 5-HT ₂ , así como de receptores alfa-1-adrenérgicos. Efecto cardiotoxico.	Inicial: 4 mg/24 h Mantenimiento: 12–20 mg/24 h	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Absorción lenta tras la administración oral; T_{máx} de 10 h • BD oral: 75 % • volumen aparente de distribución: 20 l/kg. • UAP: 99.5% • Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria • Metabolismo hepático • Eliminación muy lenta (60% de la dosis en 14 días), tiempo de semivida de eliminación: 3 días

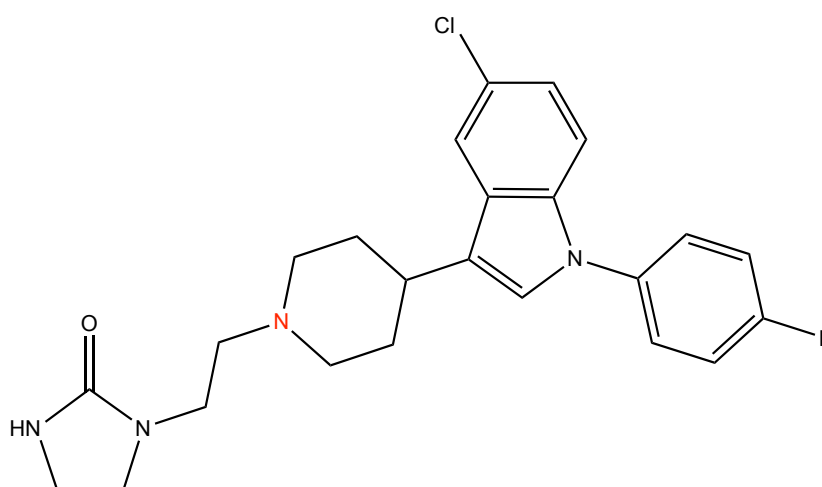


Figura 66. Sertindol.

Tabla 42 – Patrón de imputación serendípica para el sertindol.

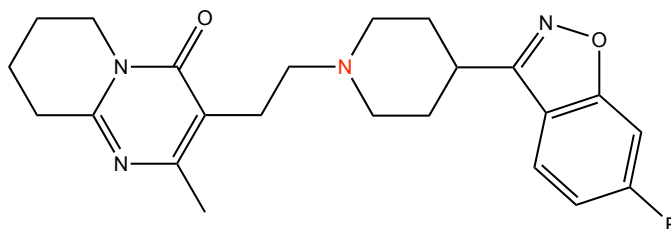
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Sertindol	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntivas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

5.4. Risperidona.

En la tabla 43 se resumen las propiedades farmacológicas de la risperidona.

Tabla 43 – Propiedades farmacológicas de la risperidona.

Risperidona



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. Antagonista altamente selectivo de los receptores 5-HT ₂ y D ₂ . Se une también a los receptores α ₁ -adrenérgicos y con baja actividad a los receptores H ₁ -histaminérgicos y α ₂ -adrenérgicos. No tiene afinidad por los receptores colinérgicos.	25-50 mg	Oral Parenteral Intramuscular	Oral: se absorbe completamente tras su administración por vía oral, T _{max} =1-2 h. Se metaboliza a 9-OH-risperidona (activa). Distribución: Vd=1-2 L/kg). T _{1/2} =3h. Eliminación renal (70%) y heces (14%). IM: Liberación inicial <1% dosis,. El resto a partir de la 3ª semana. Tras varias inyecciones IM; de 25 ó 50 mg cada 2 semanas, la media de las Cp mínima y máxima de la fracción antipsicótica activa osciló entre 9,9-19,2 ng/ml y 17,9-45,5 ng/ml.

En la Figura 67 se resume el desarrollo de la risperidona, manteniendo el nitrógeno terciario común a este tipo de fármacos.

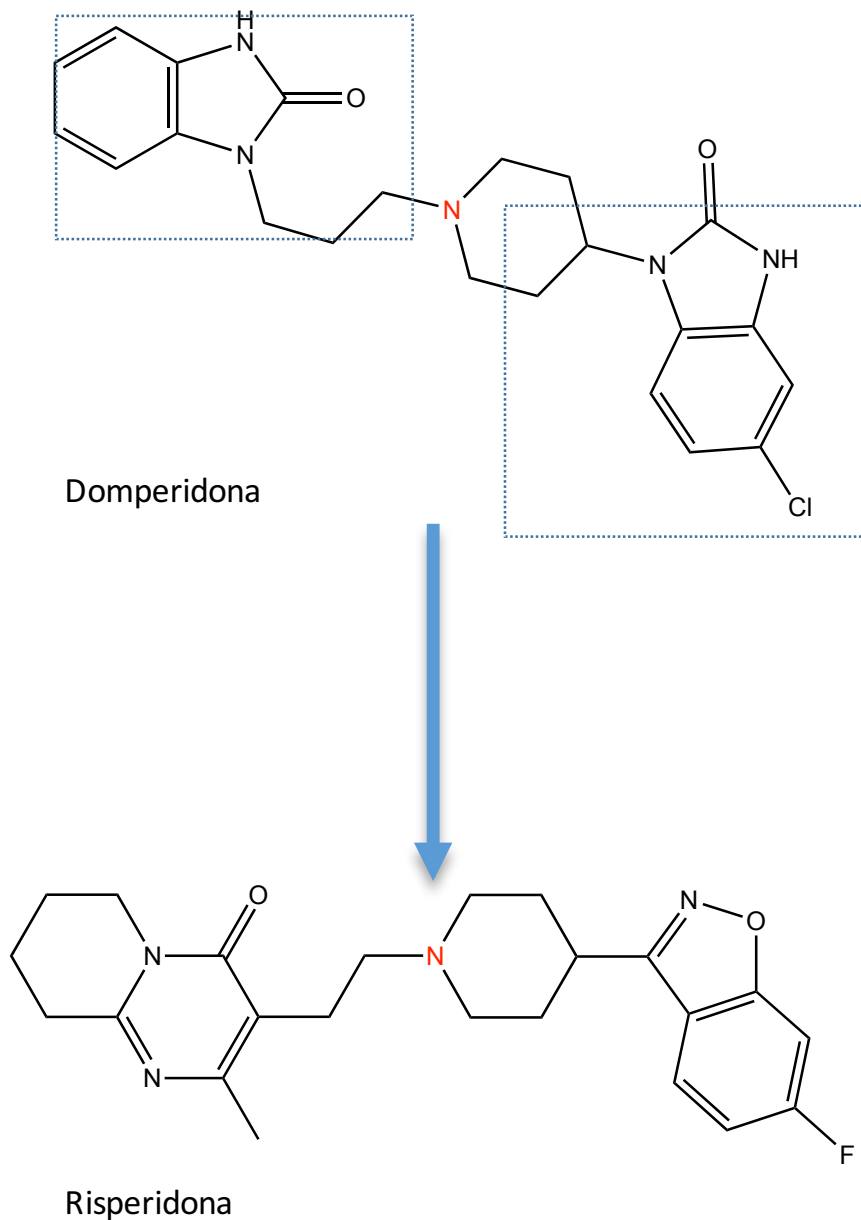


Figura 67. Descubrimiento de la risperidona.

Tabla 44 – Patrón de imputación serendípica para la risperidona.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Risperidona	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

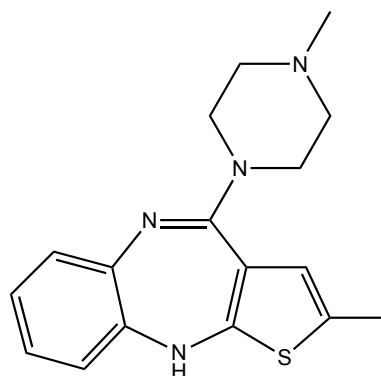
5.5. Olanzapina.

5.5.1 Desarrollo a partir de clorpromazina.

En la tabla 45 se resumen las propiedades farmacológicas de la olanzapina.

Tabla 45 – Características de la olanzapina.

Olanzapina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico. Antagonista 5-HT ₂ , D ₁ /D ₂ Así mismo ha demostrado afinidad frente a receptores colinérgicos muscarínicos, receptores alfa1- adrenérgicos y receptores de histamina H1.	Oral: Adultos: dosis de inicio: 10 mg/día en dosis única Ajustar: 5-20 mg/día, Ancianos: > 65 años: dosis iniciales: 5 mg/día. IM: - Ancianos: dosis inicial: 2.5-5 mg en mayores de 60 años Episodio maniaco: dosis inicio: 15 mg/24 h (como monoterapia)o 10 mg/24 h (tratamiento combinado).	Oral Parenteral	Oral: <ul style="list-style-type: none"> • C_{max} : 5-8 h • UAP: 93%. • Metabolismo hepático • aclaramiento plasmático y la semivida de eliminación: varían en función de la edad, sexo y consumo de tabaco IM: <ul style="list-style-type: none"> • C_{máx} producida por una dosis de 5 mg fue aproximadamente 5 veces mayor que la observada con la misma dosis administrada por vía oral

En la Figura 68 se resume el desarrollo de la olanzapina, a partir de la clorpromazina, manteniendo como elemento común el nitrógeno terciario característico de estos fármacos.

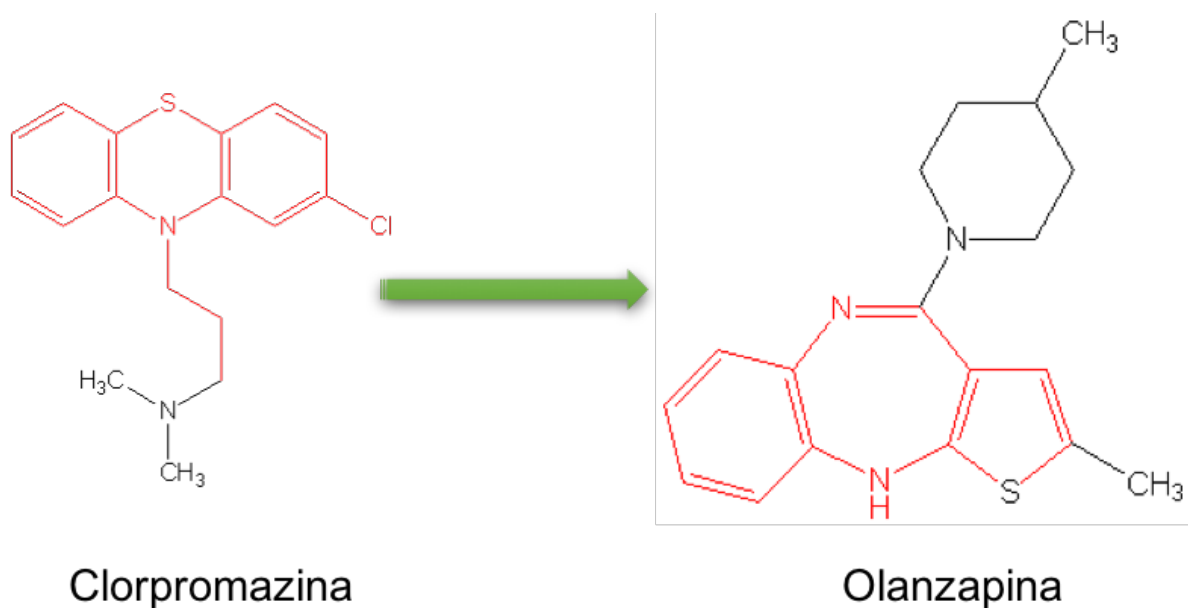


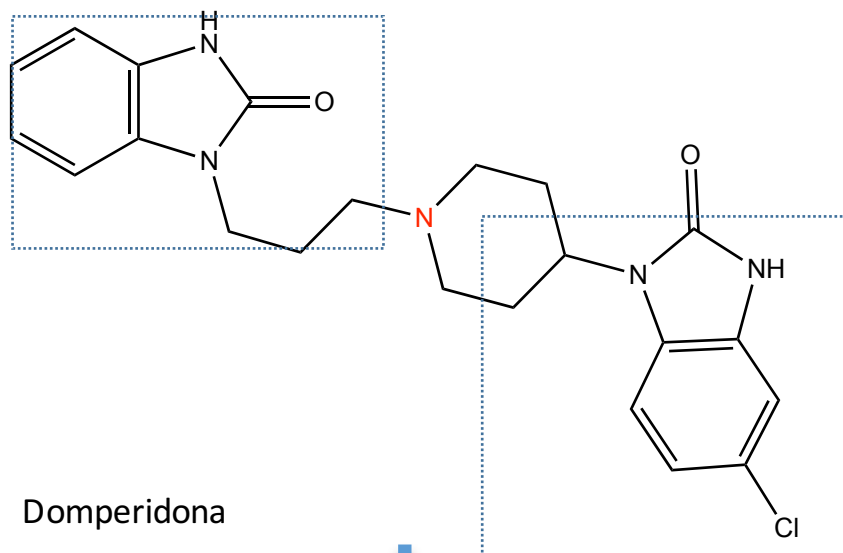
Figura 68. Desarrollo de la olanzapina.

Tabla 46 – Patrón de imputación serendípica para la olanzapina.

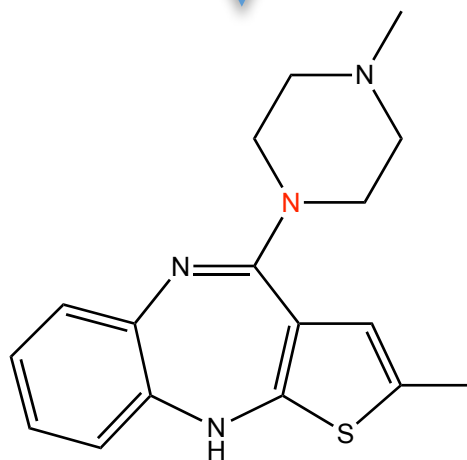
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Olanzapina	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas		
	Patrón de imputación serendípica IV		
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina		

5.5.2. Desarrollo a partir de la domperidona.

En la Figura 69 se resume el desarrollo de la olanzapina a partir de la domperidona, manteniéndose el nitrógeno terciario característico se introducen diferentes moléculas orgánicas.



Domperidona



Olanzapina

Figura 69. Desarrollo de la olanzapina a partir de la domperidona.

Tabla 47 – Patrón de imputación serendípica para la olanzapina.

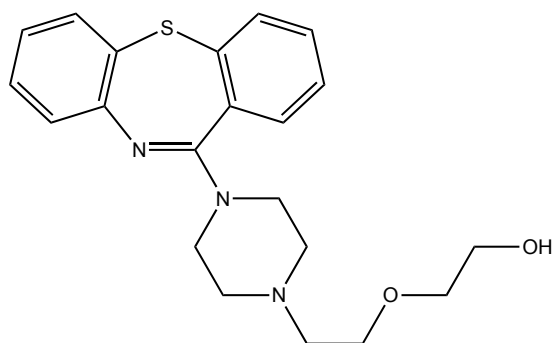
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Olanzapina	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntivas		
	Patrón de imputación serendípica		IV

5.6. Quetiapina.

En la tabla 48 se resumen las propiedades farmacológicas de la quetiapina.

Tabla 48 – Características farmacológicas de la quetiapina.

Quetiapina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de administración	Propiedades farmacocinéticas
<p>Antipsicótico</p> <p>Bloquea receptores cerebrales (5HT₂) y moderada afinidad por los receptores D₁ y D₂</p> <p>Alta afinidad por los receptores alfa₁ e histaminérgicos y baja por los alfa₂</p> <p>Afinidad mínima por los colinérgicos o benzodiazepínicos.</p>	<p>Esquizofrenia: dosis diaria total durante los cuatro primeros días de terapia: 25 mg/12 h; (día 1), 50 mg/12 h (día 2), 100 mg/12 h (día 3), 150 mg/12 h (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. La dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.</p> <p>Manía: 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). La dosis efectiva usual: rango de 400 a 800 mg/día.</p>	<p>Oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • BD: 9% • C_{max}: 1.5 h • concentraciones estacionarias: 2 días • comienzo de la acción terapéutica: 7-14 días • UAP: 83% • volumen de distribución (V_d): 10 L/kg • se metaboliza extensamente en el hígado fundamentalmente a través del CYP3A4 • aproximadamente el 73% se excreta en orina y el 21% en heces, menos del 5% se excreta sin metabolizar • t_{1/2}: 7h

En la Figura 70 se indica el proceso de desarrollo de la quetiapina, a partir de la domperidona. La farmacomodulación llevada a cabo conserva, como en los casos anteriores, el nitrógeno terciario como elemento central.

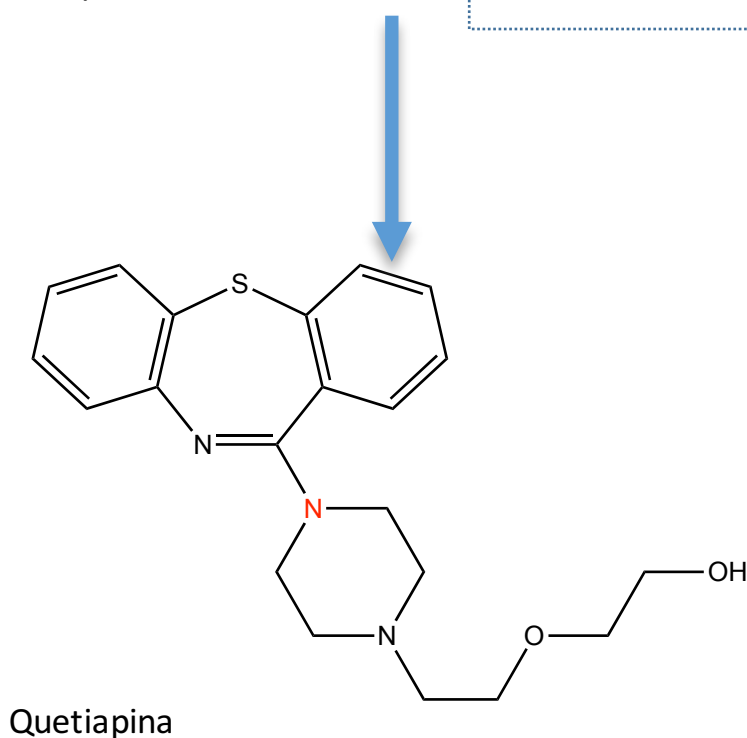
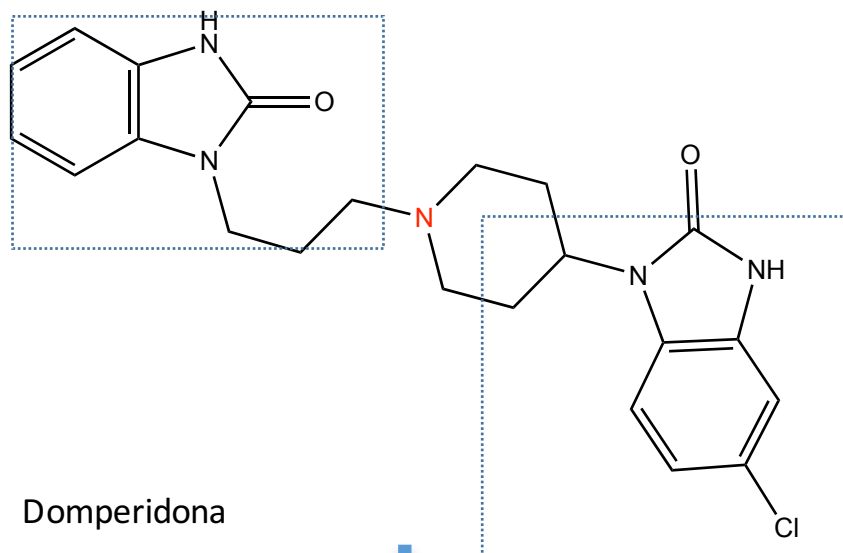


Figura 70. Desarrollo de la quetiapina.

Tabla 49 – Patrón de imputación serendípica para la quetiapina.

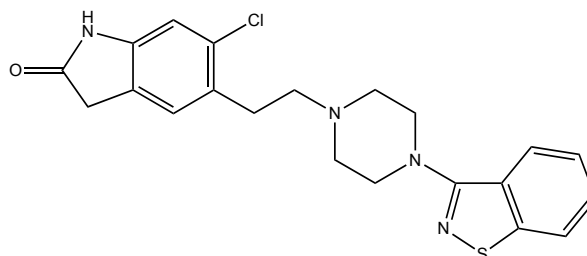
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Quetiapina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

5.7. Ziprasidona.

En la tabla 50 se resumen las propiedades farmacológicas de la ziprasidona.

Tabla 50 - Ziprasidona

Ziprasidona



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico, bloqueador de receptores D ₂ , y con mayor afinidad relativa a los 5-HT _{2A} (ocho veces mayor que hacia D ₂). Además, bloquea receptores 5-HT _{1D} y 5-HT _{2C} , α1 adrenérgicos y H1 histaminérgicos. Actúa también como inhibidor moderado de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, y como agonista de los receptores 5-HT _{1A} .	Oral: 40 mg/12 h. Dosis máxima: 160 mg/día Dosis de mantenimiento: 20 mg/12 h IM: 10 mg Dosis máxima: 40 mg/día	Oral IM	<ul style="list-style-type: none"> • C_{max}: e/ 6 y 8 horas • BD oral: 60 %; hasta en un 100% con alimentos • se metaboliza ampliamente. aproximadamente el 20% de la dosis se excreta en orina y aproximadamente un 66% se elimina en heces • la BD se incrementa hasta en un 100% en presencia de alimentos • La semivida media tras administración oral: 6,6 h • aclaramiento medio por vía intravenosa: 5 ml/min/kg • V_d: aproximadamente, 1,1 L/kg • UAP: 99%

En la Figura 71 se resume el desarrollo de la ziprasidona, su vinculación con la domperidona, manteniendo un nitrógeno terciario como elemento común, al que se unen diversas estructuras orgánicas.

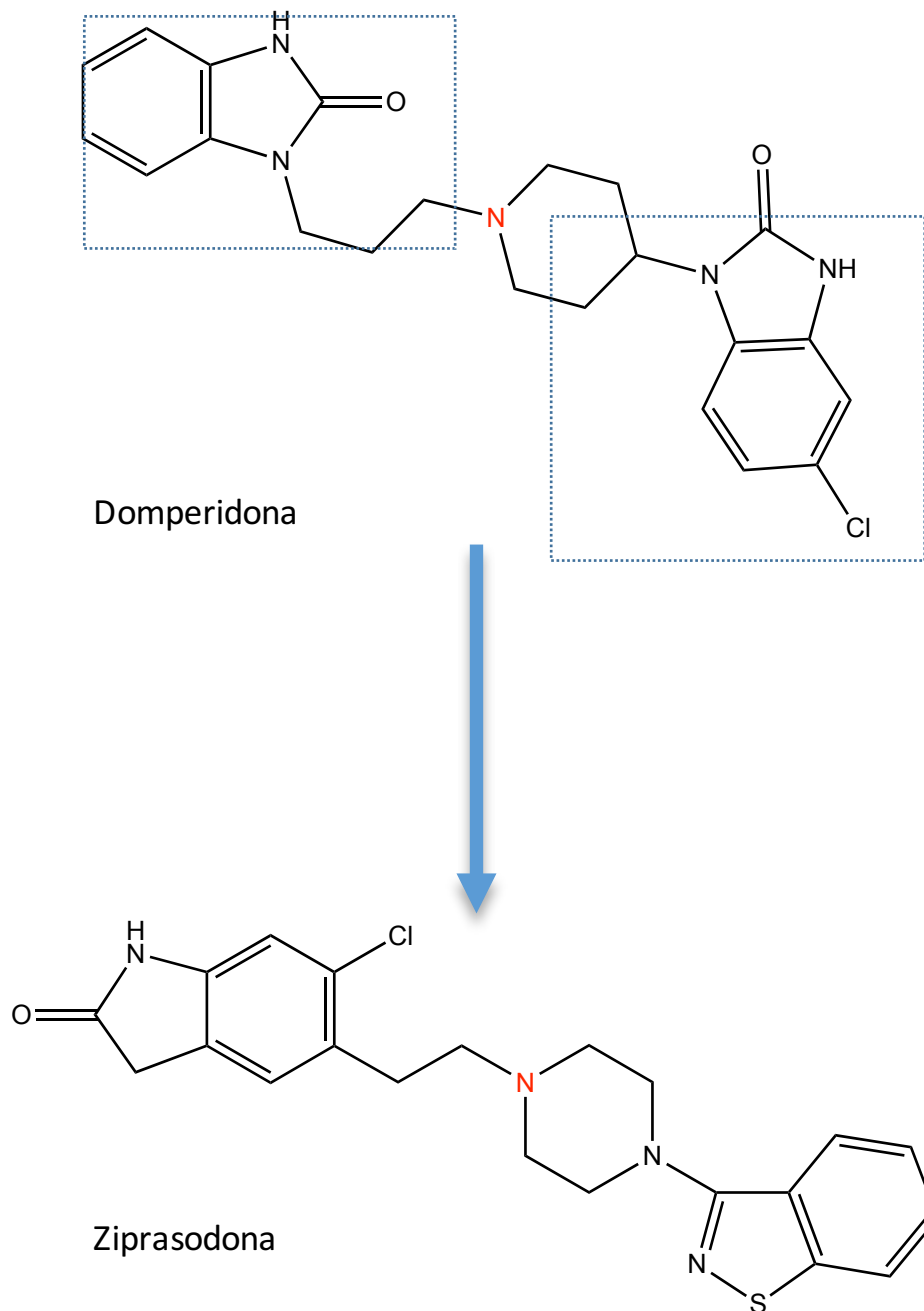


Figura 71. Desarrollo de la ziprasidona.

Tabla 51 – Patrón de imputación serendípica para la ziprasidona.

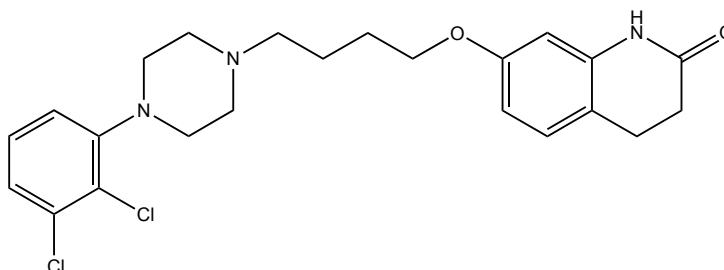
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Ziprasidona	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

5.8. Aripiprazol.

En la tabla 52 se resumen las propiedades farmacológicas del aripiprazol.

Tabla 52 – Características farmacológicas del aripiprazol.

Aripiprazol



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de administración	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico atípico	Oral:	Parenteral	<ul style="list-style-type: none"> Pico plasmático se alcanza tras 3-5 h (oral)
Agonista parcial de los receptores D ₂ y de los 5-HT _{1A}	Dosis inicial: 10 - 15 mg/24 h		<ul style="list-style-type: none"> BD oral: 87 % Vd: 4,9 l/kg UAP: > 99% Metabolizado muy extensamente por el hígado
Antagonista de los receptores 5-HT _{2A} .	Dosis de mantenimiento : 15 mg/24 h.		<ul style="list-style-type: none"> t_{1/2}: 75 h (para metabolizadores rápidos del CYP2D6) y 146 h (para metabolizadores lentos del CYP2D6).
	IM:		<ul style="list-style-type: none"> Aclaramiento corporal total: 0,7 ml/min/kg se excretó menos del 1% inalterado en orina y un 18% inalterado en las heces
	Dosis inicial: 9.75 mg (1,3 ml)		
	Dosis máxima diaria: 30 mg (para todas las vías).		

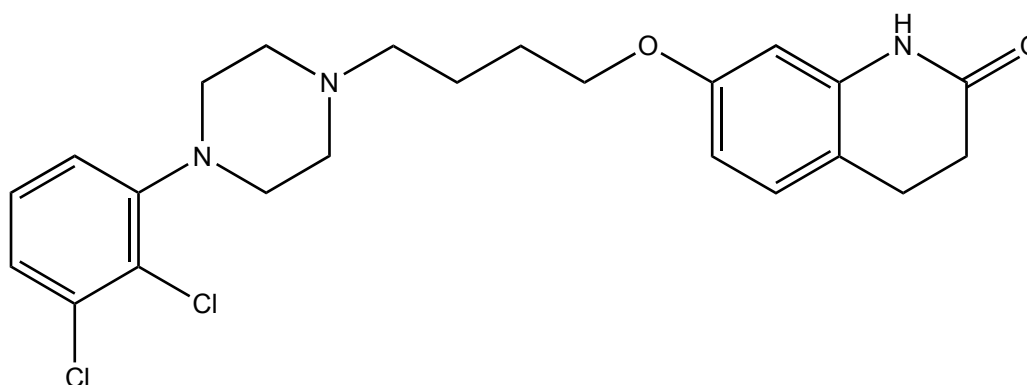


Figura 72. Aripiprazol.

Tabla 53 – Patrón de imputación serendípica para la aripripazol.

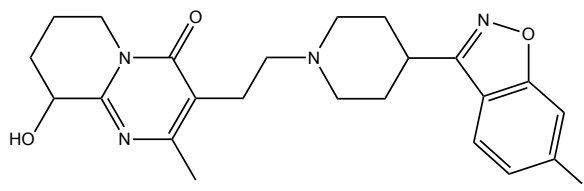
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Aripripazol	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntivas		
	Patrón de imputación serendípica IV		
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina		

5.9. Paliperidona.

En la tabla 54 se resumen las propiedades farmacológicas de la paliperidona.

Tabla 54 – Características farmacológicas de la paliperidona.

Paliperidona



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antagonista dopaminérgico (D), serotoninérgico (5-HT ₂), adrenérgicos α-1 y en menor medida a los histaminérgicos H1 y adrenérgicos α-2.		Oral Parenteral	Oral: <ul style="list-style-type: none"> • C_{máx}: 24 h tras dosis única • BD: 28 % IM: <ul style="list-style-type: none"> • C_{máx} a T_{máx}: 13 días tras dosis única • UAP: 74 % • excreción renal: 59 % de la dosis inalterada • t_½: 23 h

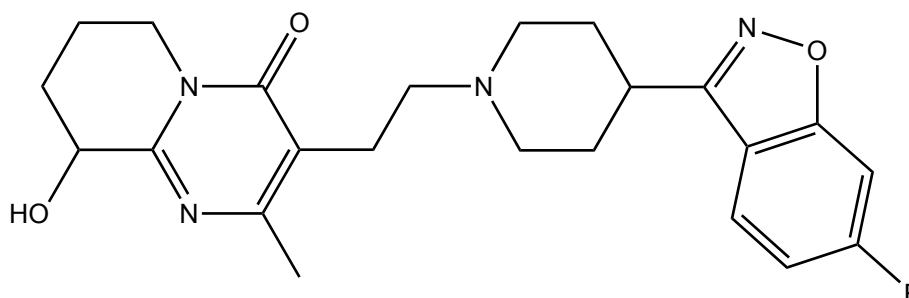


Figura 73. Paliperidona

Tabla 55 – Patrón de imputación serendípica para la paliperidona.

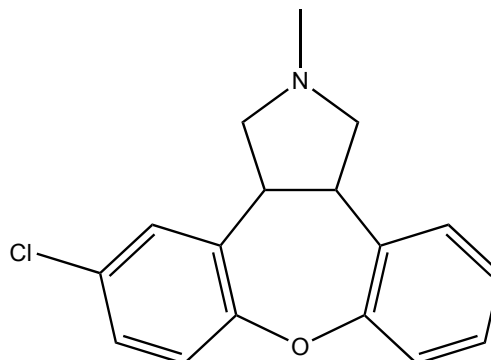
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Paliperidona	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

5.10. Asenapina.

En la tabla 56 se resumen las propiedades farmacológicas de la asenapina.

Tabla 56 – Propiedades farmacológicas de la asenapina.

Asenapina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Se desconoce su mecanismo pero podría estar mediado por antagonismo 5-HT _{2A} y D ₂ fundamentalmente. Antagonista α -1, α -2 y H1.	Dosis inicial: 10 mg/12 h	Oral	Oral sublingual: <ul style="list-style-type: none"> • absorción rápida • dosis de 5 mg: C_{máx}: 4 ng/ml • T_{máx}: 0.5-1.5 h • BD: 35 % • UAP: 95 % • metabolizada en hígado • excreción: orina: 50 % y heces: 40 % • t_{1/2}: 24 h

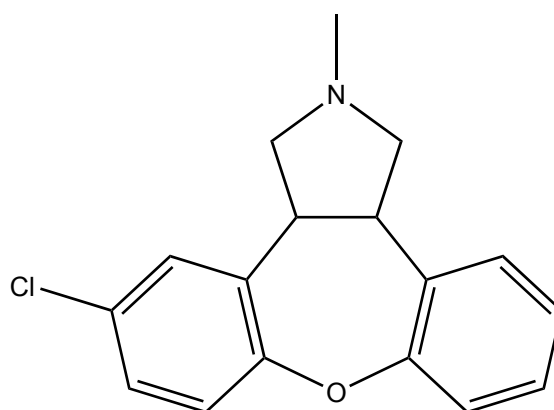


Figura 74. Asenapina.

Tabla 57 – Patrón de imputación serendípica para la asenapina.

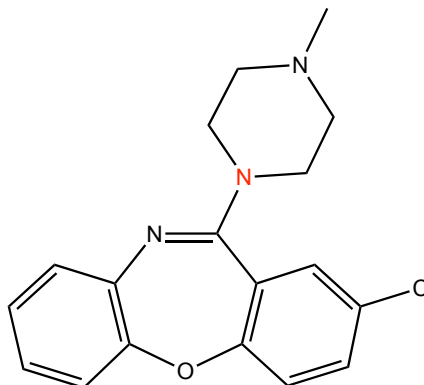
Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco		
Asenapina	Descubrimiento serendípico	primario	NO
	Descubrimiento serendípico	secundario	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntivas		
	Patrón de imputación serendípica IV		
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina		

5.11. Loxapina.

En la tabla 58 se resumen las propiedades farmacológicas de la loxapina.

Tabla 58 – Propiedades farmacológicas de la loxapina.

Loxapina



Mecanismo de acción	Dosis	Vía de Admón.	Propiedades farmacocinéticas
Antipsicótico Antidopaminérgico, moderada actividad anticolinérgica y bloqueante α - adrenérgica.	Oral inhalatoria: Dosis inicial: 9.1 mg Dosis máxima: 2 inhalaciones	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • absorción rápida • metabolismo de primer paso • tiempo en aparecer la acción: 20-30 min • duración de la acción: 12 h • T_{máx}: 1-2 h • excreción: orina: 70 % • semivida de eliminación: 4 h

En la Figura 75 se resume el desarrollo de la loxapina.

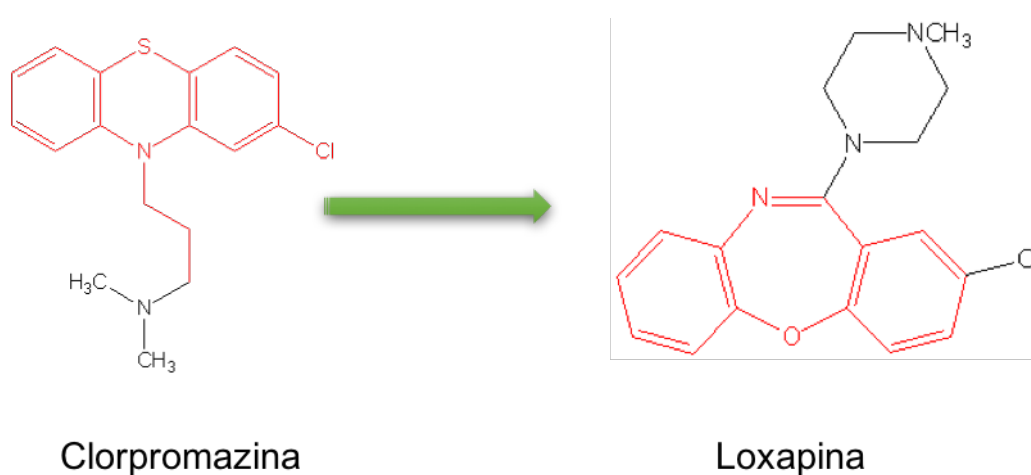


Figura 75. Desarrollo de la loxapina.

Tabla 59 – Patrón de imputación serendípica para la loxapina.

Psicofármaco	Proceso de desarrollo del fármaco	
Loxapina	Descubrimiento primario serendípico	NO
	Descubrimiento secundario serendípico	NO
	Desarrollo por farmacomodulación por aproximaciones conjuntas	
	Patrón de imputación serendípica	IV
	Desarrollo por modulación vinculada a la atipicidad de la clozapina	

DISCUSIÓN

IV. DISCUSIÓN.

A veces, un incidente insignificante es capaz de cambiar el curso de la historia. Un ejemplo lo constituye la conocida anécdota de Newton. A finales del verano de 1666, el por entonces joven estudiante salió al jardín y se recostó en el tronco de un manzano y una fruta del árbol cayó a sus pies. El científico, había observado aquel suceso cientos de veces, pero solo en ese momento se preguntó: ¿por qué los objetos siempre descienden perpendicularmente a la Tierra?. La manzana, como si de un interruptor se tratara, despertó su mente y la puso a trabajar. “Como si fuera una visión –explica Louis T. More, biógrafo del científico–, aquella observación condujo a Newton no solo a suponer la ley de la atracción entre cuerpos celestes, sino también a calcular cuál sería la ley de la fuerza que podría sostener a la Luna en su órbita” (Roberts, 1989). Se desconoce si la escena de la manzana es cierta o si tan solo se trata de una de las numerosas leyendas que giran en torno a determinados hallazgos científicos. Hay quien la da por válida citando fuentes de la época, pero no existe constancia documental que la corrobore. Sea como fuere, se suele recurrir a esta historia para ejemplificar los casos de serendipia aplicados a la ciencia, descubrimientos en los que el azar ha funcionado como detonante. Newton pudo haber vislumbrado la gravitación de los planetas a raíz de un hecho fortuito, de la misma manera que James Watt pudo haber inventado la máquina de vapor tras observar, en 1761, cómo salía el vapor de agua por la válvula de una tetera.

En 1754, sir Horace Mann recibió una carta de su amigo el escritor Horace Walpole en la que éste utilizaba por vez primera el término *serendipity*, que en castellano se ha traducido como *serendipia*. Walpole usó el término para describir sus propios descubrimientos accidentales. Un descubrimiento serendípico es aquél en el que se encuentra algo valioso que no ha sido buscado, un descubrimiento afortunado e inesperado por accidente. Hasta hace unas décadas la serendipia no había sido objeto de especial atención. El optimismo científico se avergonzaba del azar y la ciencia no veía con agrado su dependencia de la casualidad. En la actualidad, la fatiga del modelo científico y la amplia difusión del pensamiento blando hacen que el azar y la casualidad estén de moda y que se vea con satisfacción su papel en la historia de la ciencia. Se deben al azar la ley de la gravedad, el descubrimiento de América, el velcro, la penicilina, el teflón, la dinamita, la vacuna antivariólica y la estructura del benceno, entre otras muchas casualidades que permiten trazar una historia serendípica de la técnica, muy al gusto de los tiempos actuales. El azar es frecuente en el campo de la medicina y la farmacia: la penicilina se descubrió a partir de la contaminación accidental de una placa de cultivo, y el minoxidilo, utilizado contra la hipertensión, hizo crecer el cabello de un paciente calvo, por lo que en la actualidad se utiliza para fomentar el crecimiento de cabello nuevo. También el interferón, empleado contra el

cáncer, se emplea hoy como antiartrítico al descubrirse casualmente que los enfermos de cáncer tratados con interferón mejoraban de su artrosis. Por último, la novocaína, un anestésico local, se utiliza como antiaritmico tras observarse casualmente que los perros anestesiados con esta sustancia y que tenían arritmias, mejoraban espectacularmente de esta dolencia.

Como se ha resaltado, la participación de la serendipia en el proceso de descubrimiento de los fármacos, ampliamente mencionada en el caso específico de la moderna psicofarmacología, es un hecho sumamente controvertido, en función de los autores que han abordado este tema. Posiblemente, estas diferencias de opinión se deban a la ambigüedad semántica del término “serendipia”, que ha venido siendo utilizado en base a una gran variedad de significados ([Merton et al., 2011](#)).

Por este motivo, en esta Tesis Doctoral, en línea con la propuesta original de la acepción, se defiende que este término hace referencia al descubrimiento de algo no esperado o no buscado intencionalmente ([Baumeister et al., 2010](#)), es decir a aquel hallazgo que concurre sin que el observador tuviese la esperanza de encontrarlo. De hecho, durante los últimos años, el significado del término serendipia ha girado hacia la interpretación original de Walpole, englobando los casos de descubrimientos científicos que suceden “*por casualidad*” y que se encuentran sin buscarlos, pero incorporando también el hecho de que no habrían tenido lugar de no ser por una visión sagaz del investigador, atenta a lo inesperado y nada indulgente con lo aparentemente inexplicable. Como muy acertadamente expuso Louis Pasteur hace más de un siglo, “en el reino de la observación científica, la suerte está reservada sólo para aquellos que están preparados para aprovecharla” ([Hofmann, 2005](#)). Prueba de esta nueva orientación es la edición en castellano del libro de Royston M. Roberts, *Serendipity. Accidental discoveries in Science* (1989), en la que se traduce el término “*serendipity*” como aquella condición del descubrimiento que se realiza gracias a una combinación de accidente y sagacidad ([Roberts, 1989](#)). Por tanto, no pueden considerarse sinónimos las acepciones “descubrimiento fortuito” y “serendipia”, pues este último término, además de a la casualidad, hace referencia adicional a la sagacidad del investigador. En el ámbito de la psicofarmacología, parece evidente que la serendipia, en mayor o menor medida, jugó un papel fundamental en el descubrimiento de los agentes psicotrópicos durante la década de 1950, aunque no hay que olvidar, por supuesto, la dinámica de búsqueda sistemática y racional de resultados, fenómeno inherente a la propia investigación científica y que se fue consolidado en décadas sucesivas. En este sentido, algunos autores han reivindicado el papel de la serendipia en el proceso de investigación científica en la actualidad ([Klein, 2008](#)).

Sin embargo, en los primeros momentos de la moderna era psicofarmacológica, los descubrimientos serendípicos puros, en contra de lo que se ha venido postulando, son

más bien escasos. La mayoría de ellos presentan un carácter mixto, en el que se mezclan hallazgos serendípicos y no serendípicos, y generalmente siguen un patrón consistente que parte de una observación inicial serendípica. Estos hechos pueden favorecer la existencia de las anteriormente mencionadas contradicciones entre autores, algunos de los cuales los interpretan únicamente desde la perspectiva del azar, pues estiman que los resultados de los ensayos clínicos son un mero *continuum* de los hallazgos serendípicos iniciales y todo debería ser considerado como un descubrimiento único o no como eventos separados. En cualquier caso, y excluyendo los ejemplos integrados en el patrón de tipo IV, siempre nos encontraríamos frente a un cóctel de azar e ingenio, de accidente y de perspicacia científica.

En la Figura 76 se resumen los resultados de patrón de imputación serendípica de los fármacos antipsicóticos evaluados en la presente memoria siguiendo la metodología de López-Muñoz et al. (2012).

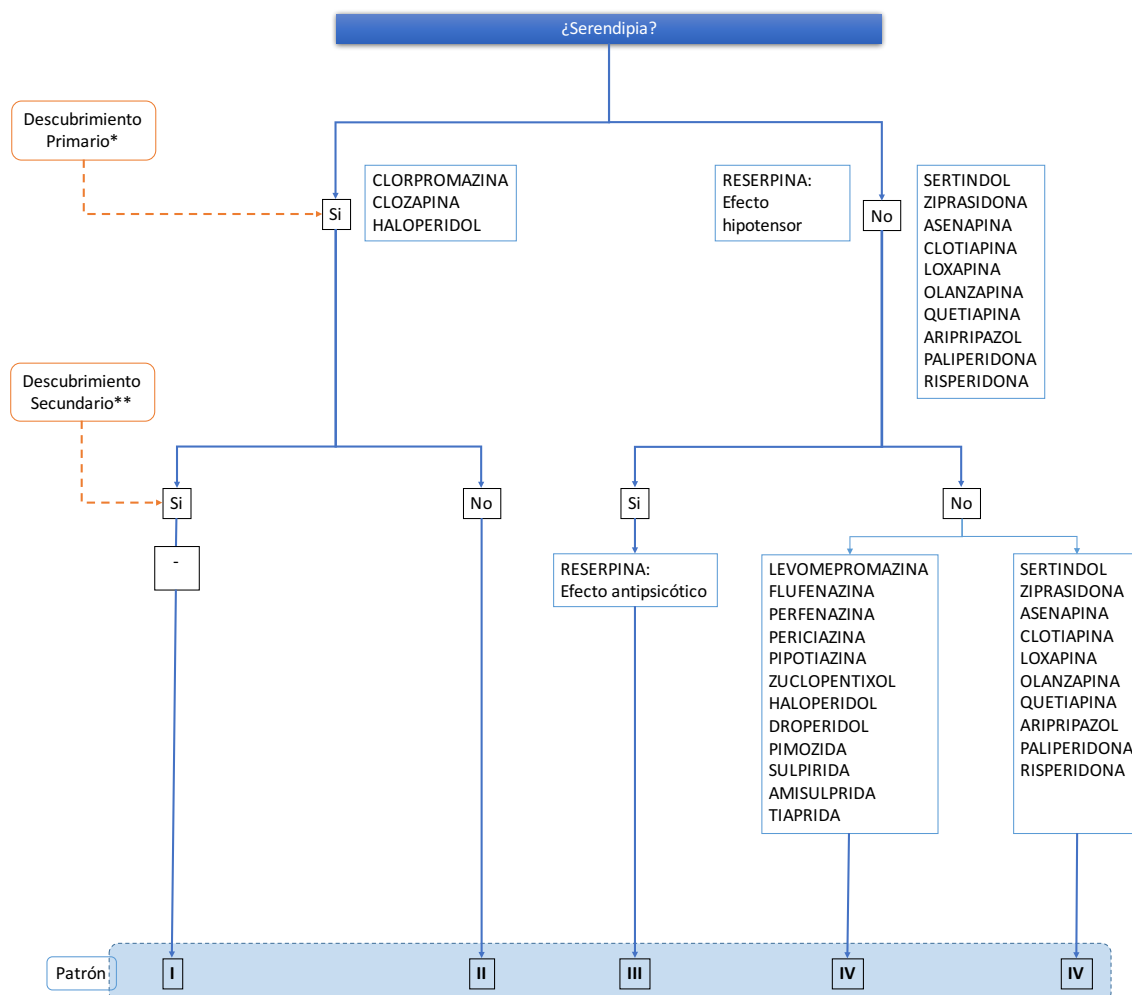


Figura 76. Esquema de los cuatro patrones de imputación serendípica. *Habitualmente, aunque no siempre, corresponden a descubrimientos en el animal de laboratorio ; **Descubrimientos relativos a eficacia clínica tras manipulación de la molécula original.

1. La clorpromazina como prototipo de los agentes fenotiazínicos.

Las fenotiazinas fueron empleadas como antihelmínticos inicialmente por Paul Ehrlich y, más tarde, como antihistamínicos por Daniel Bovet. Henry Laborit y Pierre Huguenard utilizan las fenotiazinas en anestesia para contrarrestar los efectos del «*shock quirúrgico*», lo que les conduce al hallazgo de la prometazina y de la clorpromazina, siendo ésta la primera sustancia, reconocida por Jean Delay y Pierre Deniker, que exhibe propiedades antipsicóticas eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia. Este espectacular hallazgo convierte en obsoletas la hibernación artificial, la cura gangliopléjica y las técnicas mediante la cura de sueño barbitúricas, el electroshock, la terapia cardiazólica o insulínica, o la lobotomía quirúrgica, y marca oficialmente el nacimiento de una nueva disciplina: la psicofarmacología. En sus orígenes fundacionales, se considera a la clorpromazina como el agente de la "lobotomía química" y la "insulina del SNC".

Aunque la propia fenotiazina se ha utilizado como antihelmíntico, los primeros fármacos conocidos derivados de este sistema heterocíclico encontraron utilidad como antihistamínicos. Un ejemplo de ello es la prometazina (Figura 77), antihistamínico diseñado por farmacomodulación de las etilendiaminas, compuestos que constituyeron uno de los primeros grupos de antihistamínicos con utilidad como antialérgicos.

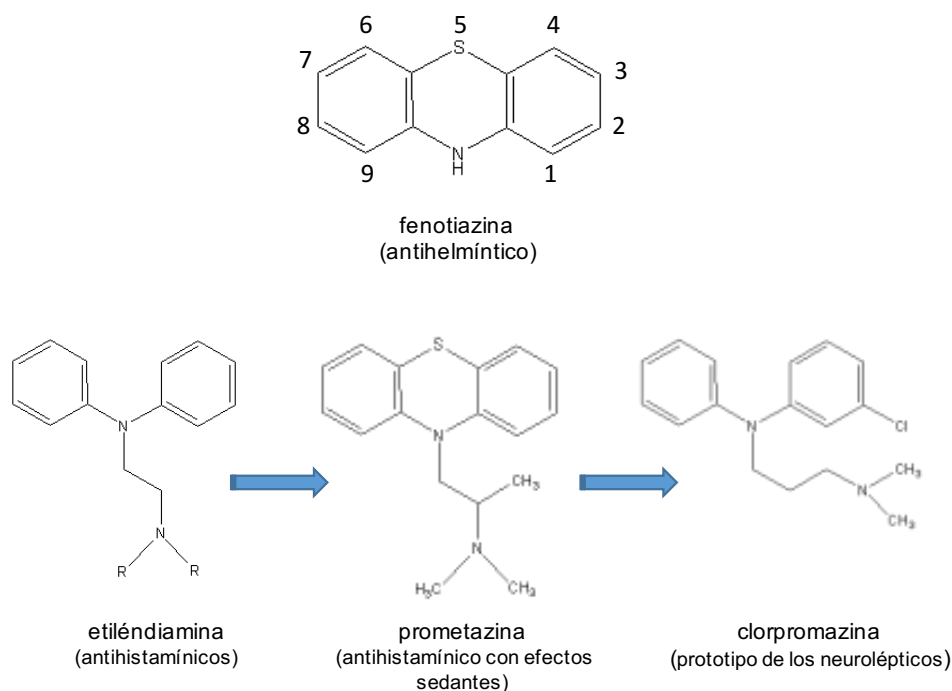


Figura 77. Desarrollo de la clorpromazina a partir de la fenotiazina.

La prometazina es un antihistamínico que presenta efectos secundarios de tipo sedante. Este efecto pasó a ser denominante en la clorpromazina, dando lugar de esta manera al nacimiento de los neurolépticos. Así, puede considerarse su desarrollo vinculado a la serendipia, como un descubrimiento serendípico primario, y por tanto adscrito al patrón de imputación tipo II de López-Muñoz et al (2012) ([López-Muñoz et al., 2012](#)).

A partir de las fenotiazinas, mediante modificaciones posteriores, respetando la estructura central o farmacóforo, es decir, mediante farmacomodulación por aproximaciones modulativas se han obtenido diversos antipsicóticos, tal como se muestra en la Figura 78. Su desarrollo es consecuencia de la modificación del farmacóforo inicial (fenotiazina), correspondiéndoles un patrón de imputación serendípica tipo IV de López-Muñoz et al (2012), esto es, obtención por farmacomodulación a partir de la clorpromazina, fármaco cabeza de grupo, sin intervención alguna de la serendipia.

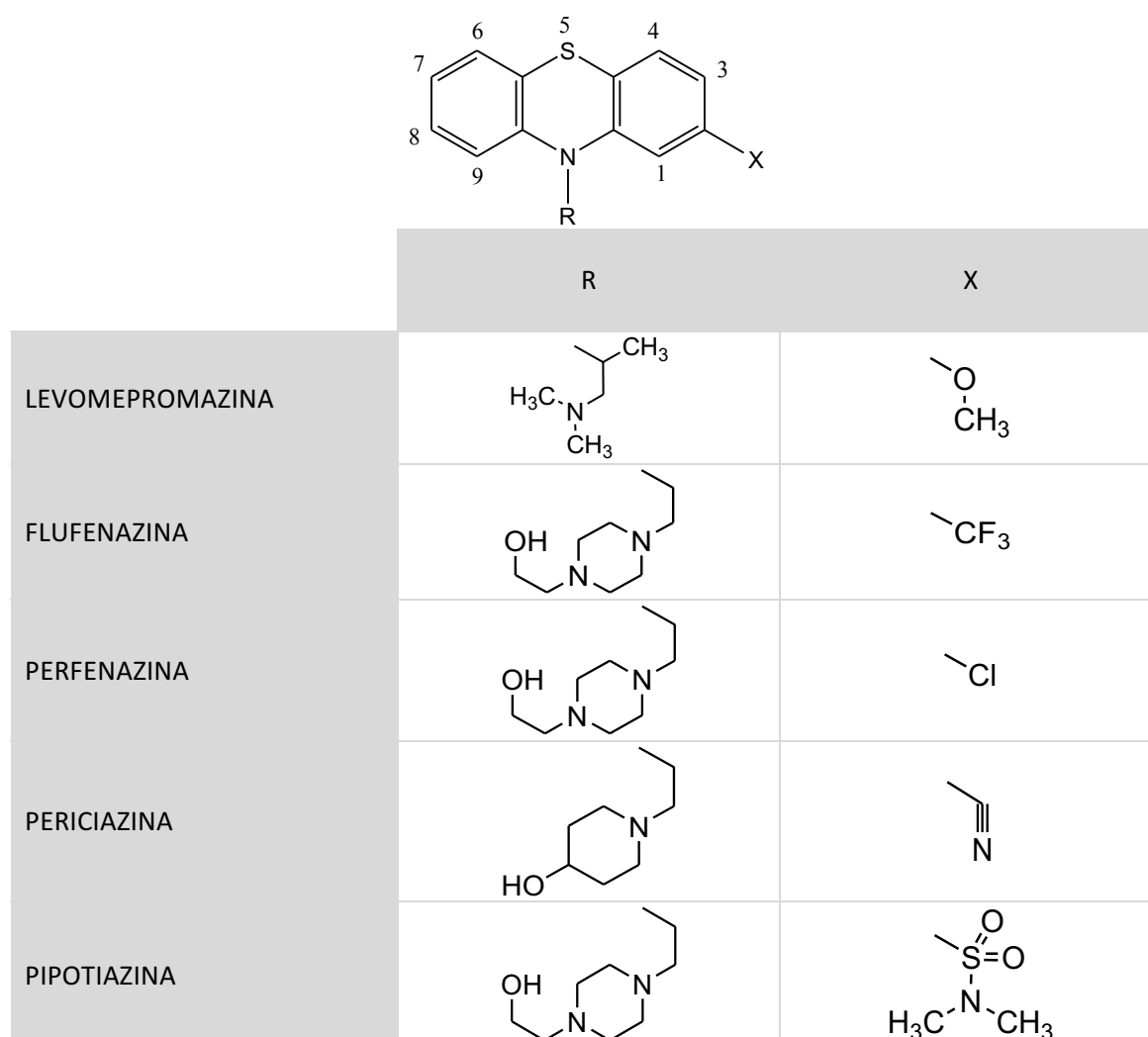


Figura 78. Neurolépticos derivados de la fenotiazina.

1.1. Desarrollo de los antipsicóticos a partir de los antihistamínicos.

El descubrimiento de clorpromazina, el primero de los neurolépticos, fue sin duda, un acontecimiento fundamental en el desarrollo de la psicofarmacología moderna y de la psiquiatría biológica. En la mayoría de los relatos sobre el descubrimiento de la clorpromazina se le otorga un papel fundamental a la serendipia. La intervención de la casualidad en este descubrimiento puede ejemplificarse en los sucesos que rodearon la síntesis original de la clorpromazina, en diciembre de 1950.

La historia del descubrimiento de la clorpromazina es totalmente diferente a la de otros psicofármacos utilizados en aquella época. De entrada no se parece a ningún producto natural, debiendo remontarnos por un lado a la química de los colorantes en Alemania y por el otro a los trabajos de D. Bovet y E. Fourneau sobre el diseño y síntesis de los antihistamínicos. Así, cuando H. Caro trata de obtener colorantes relacionados con la mauveína, descubierta por W. H. Perkin a mediados del siglo XIX, obtuvo el azul de metileno, cuya estructura mostró más tarde ser un derivado de fenotiazina ([Lopez-Munoz et al., 2005](#)).

Por otra parte, en el año 1937, Bovet, trabajando en el Instituto Pasteur de París, descubrió por primera vez la actividad antihistamínica de algunos compuestos que habían sido sintetizados algunos años antes de Forneau, durante un programa dirigido al descubrimiento de antipalúdicos. Los dos compuestos eran F-929, un éter arílico derivado del timol, y el F-1571, un compuesto originado a partir de la antilina, más potente que el primero, pero cuyo índice terapéutico era demasiado estrecho, por lo que no permitió su ensayo clínico. Sin embargo, se había abierto la puerta que permitía pensar en la posibilidad de tratar las alergias. Un grupo de científicos de Rhône-Poulenc decidieron continuar con esa línea de investigación, llegando a la fenbenzamina, cuyo perfil terapéutico se había mejorado considerablemente respecto a los líderes, lo que permitió no sólo el estudio en humanos, sino también su comercialización ([Lopez-Muñoz et al., 2000a](#)).

La fenbenzamina, en cuya estructura se habían cambiado los grupos etilo del amino terciario alifático por metilos y se había creado un cromóforo de mayor volumen, introduciendo un anillo aromático adicional, sirvió de modelo para un homólogo más activo aún, la clorfeniramina, desarrollada por Schering, que se continúa utilizando actualmente. Una aproximación posterior, realizada también por el grupo de Rhône-Poulenc, consistió en la generación de un tercer ciclo, mediante la unión de los anillos aromáticos, introduciendo un puente de azufre y cambiando el CH por un nitrógeno ([López-Muñoz et al., 2007](#)).

Así se llegó a una fenotiazina, la prometazina, con una actividad antihistamínica excelente (Figura 79).

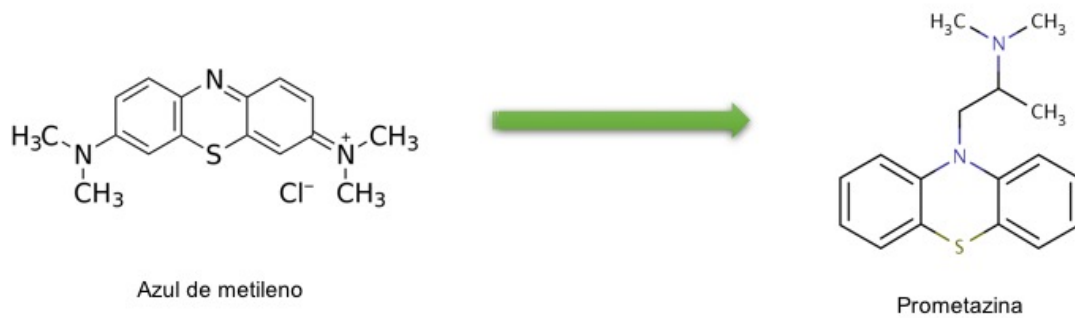


Figura 79. Relación entre el azul de metileno y la prometazina.

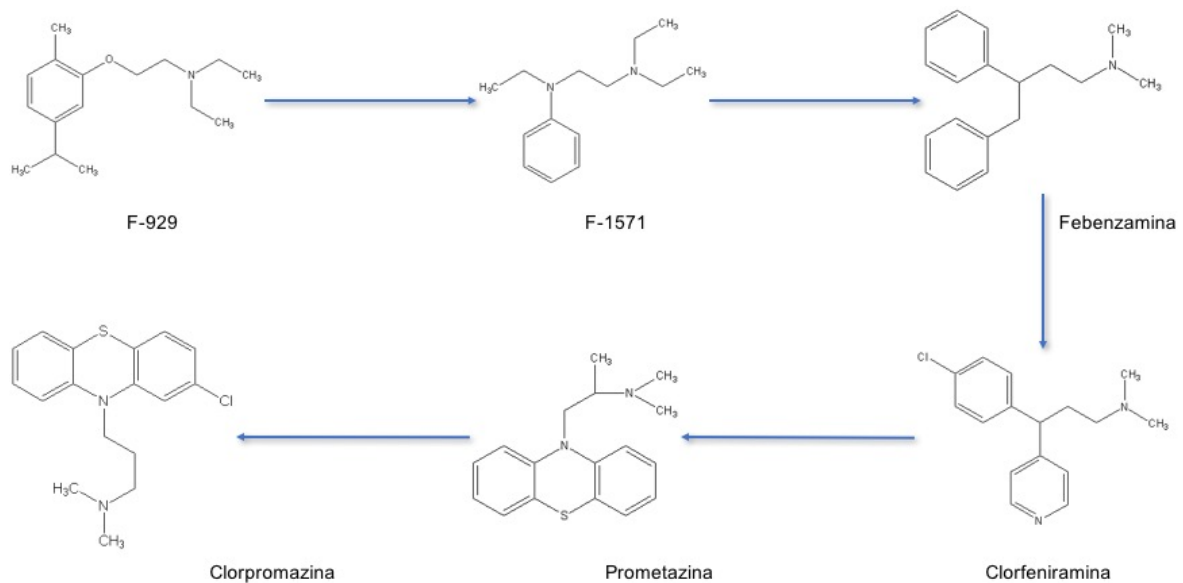


Figura 80. Evolución desde los antihistamínicos a los neurolépticos. Los compuestos F-929, F-1571, Febenzamina, Clorfeniramina y Prometazina presentan propiedades antihistamínicas; de ellos deriva la Clorpromazina, prototipo de los neurolépticos.

Si bien todos los antihistamínicos presentan una acción sedante más o menos pronunciada, en la prometazina está mucho más marcada, potenciando la acción de los hipnóticos, por lo que H. Laborit, un cirujano militar francés, la introdujo en clínica quirúrgica.

Con la prometazina se vislumbra una posible aplicación en el campo de la psiquiatría, por lo que Rhône-Poulenc decidió profundizar en la síntesis y en la determinación de la potenciación de los anestésicos y la disminución de la actividad espontánea. Uno de los compuestos obtenidos por P. Charpentier y probado por S. Courvoisier fue la clorpromazina, que mostró una actividad superior como tranquilizante y una menor toxicidad. En la primavera de 1951, la nueva fenotiazina fue entregada a Laborit, quien al incorporarla en su cóctel lítico, conjuntamente con la prometazina y la petidina, confirmó en la clínica el mejor perfil observado en el laboratorio. Aún más, los enfermos tratados manifestaron un estado de relajación y de indiferencia hacia los

estímulos externos no apreciado con el tratamiento anterior, por lo que Laborit intuyó una aplicación nueva en neuro-psiquiatría, convenciendo a sus colegas del Hospital Militar Val de Grâce de Paris para probar la mezcla en pacientes psicóticos ([Lopez-Muñoz et al., 2000a](#)).

1.2. La necesidad de un fármaco neuropléjico.

«*Intenté proteger a los pacientes contra mi propia agresión quirúrgica*». De este modo explicaba Henri Laborit el motivo que le llevó a su investigación con la clorpromazina, y fue casi por azar que terminó recomendado este fármaco a los psiquiatras que le pidieron consejo ([Laborit, 1989](#)).

Hijo de un coronel del ejército colonial francés, Henri Laborit siguió los pasos de su padre e ingresó en la *Santé Navale* (Servicio de la Armada). Se especializó en cirugía y rápidamente se interesó en la fisiología del choque quirúrgico y en desarrollar protocolos eficaces para la anestesia en el tratamiento de los heridos de guerra, así como de los efectos lesivos de las intervenciones quirúrgicas.

La propuesta de Laborit se basaba en una concepción fisiopatológica del estrés desarrollada por el endocrinólogo canadiense Hans Selye, que había descrito un síndrome de adaptación general, según el cual el estrés era la respuesta del organismo frente a las agresiones, mediante una reacción en dos pasos: una fase de adaptación y otra de descompensación, donde el organismo, independientemente del agresor, daría lugar por sí mismo a las reacciones que desencadenarían el fracaso del sistema cardiovascular y, secundariamente, la muerte. Por lo tanto, la defensa del organismo contra las agresiones podría ser una causa, directa o indirecta, de muerte. Frente a las prácticas médicas de la época, que favorecían el refuerzo de las defensas del organismo, la nueva actitud que se planteaba consistía en luchar contra estas “defensas”, agregando un elemento lesivo nuevo al traumatismo original, esta vez controlado, que pudiera inhibir la adaptación fisiológica a la agresión original. La brillante y paradójica idea de Laborit consistía en luchar contra las reacciones naturales del organismo en situaciones de agresión y, por lo tanto, era necesario encontrar un procedimiento neuropléjico que paralizase el sistema neurovegetativo ([Laborit, 1952a](#)).

James Reilly había demostrado previamente el papel de la histamina. Este científico demostró la incidencia que tenía este neurotransmisor en los distintos procesos tisulares de choque. Así, había observado ciertas analogías entre los choques quirúrgico y anafiláctico, de forma que los anesthesiólogos habían comenzado a investigar cómo se podían bloquear estas reacciones en cadena. La búsqueda de una nueva panacea estaba en curso. Debían hallar una sustancia farmacológica que

podiera inhibir los mediadores químicos de este síndrome irritativo: una molécula antihistamínica. Precisamente ésta es la génesis de los antipsicóticos ([Shen, 1999](#)).

1.3. La búsqueda de antihistamínicos.

Pero, ¿dónde se podría encontrar una molécula antihistamínica? El final del siglo XIX había visto el avance de la industria química y se habían sintetizado muchos productos que posteriormente no se desarrollaron. En 1910, Ernest Fourneau elaboró una serie de colorantes, derivados de la anilina, que designó con un número seguido por la inicial de su apellido. Uno de estos productos se denominó 929 F.

En 1937, el médico suizo Daniel Bovet, trabajando en el departamento de Química Médica del Instituto Pasteur, revisó estos productos y señaló la clara actividad antihistamínica del 929 F ([Bovet, 1950](#)). Lamentablemente, se constató que este producto era tóxico y que no era apropiado para el uso clínico, al igual que sus derivados. Daniel Bovet, que trabajó después en la compañía farmacéutica Rhône-Poulenc, continuó investigando con estas sustancias. Una molécula denominada 2325 RP tenía un perfil muy parecido a las moléculas descubiertas por Fourneau; tenía la misma actividad antihistamínica y la misma toxicidad. El objetivo del equipo de químicos de Rhône-Poulenc pareció ser alcanzado con la investigación de la molécula 2339 RP: el producto antihistamínico, denominado febenzamina, era bien tolerado y fue comercializado con el nombre de Antergan®. Rápidamente se comercializó un derivado de este compuesto con el nombre de Neo-Antergan®. Estos productos tenían importantes efectos adversos sedantes y surgió la idea de que podían utilizarse como hipnóticos ([Bovet, 1950](#); [López-Muñoz et al., 2010](#)).

En el año 1942, Georges Daumézon, estudiando el nexo existente entre el asma y la psicosis maníaco-depresiva, evaluó la acción del Antergan® sobre el último trastorno. Postuló que una molécula «desensibilizante» podía alterar el curso de los episodios maníacos-depresivos ([López-Muñoz et al., 2007](#)). En ese momento, la terapia electroconvulsiva (TEC) era el tratamiento de primera línea para estos trastornos, aunque también se estimaba que los choques eléctricos inducían recaídas, y constituía un círculo vicioso, pues se requerían más sesiones de TEC. Daumézon intentó interrumpir este círculo empleando el fármaco antihistamínico con el objetivo de reducir las recaídas ([Daumézon et al., 1943](#)):

«Nuestros resultados han sido satisfactorios cada vez que hemos manejado cuadros con alto potencial de recaídas, tratados en fases precoces de su evolución y en todos los casos en que el paciente, custodiado en una atmósfera de eficiente vigilancia, era remitido regularmente a la terapia.»

«Sólo obtuvimos resultados insignificantes en cuadros de presentación menos remitente (en particular con 2 pacientes con esquizofrenia) o en pacientes maníaco-depresivos cuando el episodio había comenzado varios días antes.»

«[...] Decidimos, con la consiguiente precaución, recurrir al empleo de la electroterapia. Desde que comenzamos a utilizarla, la duración de los episodios maníacos se acortó de forma considerable, pero las recaídas se multiplicaron. En nuestro deseo de no incrementar el número de choques intentamos encontrar en el Antergan® un medio para reducir el número de estas recaídas».

Tras observar la gran diferencia obtenida entre los resultados favorables observados durante las primeras fases de la enfermedad y la ausencia de resultados una vez que el síndrome se perpetuaba, Daumézon permaneció dubitativo, concluyendo que el primer intento por introducir un antihistamínico en psiquiatría con fines terapéuticos había fracasado.

Otro derivado de los colorantes también pareció tener futuro prometedor. En 1868, Carl Graebe y Carl Liebermann habían sintetizado, a partir del alquitrán de hulla, un colorante llamado alizarina, que fue comercializado por la Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF). BASF creó una línea de productos a partir de la alizarina que incluía el azul de metileno. Precisamente a partir del azul de metileno, August Bernthsen obtuvo, en 1883, la primera de las fenotiazinas ([Lopez-Muñoz et al., 2009b](#)). En 1934, la fenotiazina se empleó como insecticida y, posteriormente, como vermífugo en medicina veterinaria. Esta molécula también fue utilizada por el ejército norteamericano, en 1940, como antipalúdico para los soldados que estaban combatiendo en el sudeste asiático, aunque luego se abandonó por falta de eficacia .

Los químicos de Spécia Laboratories, de Rhône-Poulenc (Vitry-sur-Seine, Francia), creyeron inicialmente que podían trabajar con esta molécula para aumentar su efecto antipalúdico. Derivada de la fenotiazina, la dietazina mostró una interesante acción vegetativa, aunque posteriormente se desarrolló en el ámbito de la neurología y se comercializó con el nombre Diparcol®, el primer agente antiparkinsoniano de la historia ([Duff, 1949](#)). Un químico de Rhône-Poulenc, Paul Charpentier, trabajando con las fenotiazinas, sintetizó, en 1947, el 3277 RP o prometazina, que más tarde se comercializó con el nombre Fenegan®. Este fármaco también tenía importantes efectos hipnóticos adversos. De hecho, el Fenegan® se vio envuelto en numerosos incidentes por sus efectos narcolépticos: varios automovilistas que recibían el fármaco para tratar afecciones alérgicas, como la fiebre del heno, fueron arrestados por no respetar las señales de tráfico o por haber causado accidentes debido a su estado de somnolencia y falta de atención.

En 1949, Paul Guiraud, en el hospital de Villejuif, cerca de París, estudió el nuevo producto en 24 de sus pacientes, resumiéndose los resultados en los siguientes puntos ([López-Muñoz et al., 2007](#); [Maxwell et al., 1990](#)):

- La prometazina era tan eficaz o incluso superior a otros tranquilizantes disponibles para el manejo de la agitación común, acompañada de gritos e insomnio. Este resultado era especialmente notable en los estados de parálisis general (neurosífilis), donde observó una remisión prolongada después de 6 días de tratamiento.
- En la psicosis maníaco-depresiva, cuando el episodio presentaba varios meses de antigüedad, se requería un tratamiento más prolongado. Si bien la duración del episodio no se reducía, la agitación mejoraba mucho. Además, la prometazina era poco eficaz en cuadros de hipomanía.
- La prometazina no presentaba ningún efecto adverso importante, excepto algunas horas de somnolencia en 2 pacientes agitados, que Guiraud clasificó como histeria con «*teatralismo*» y «*gran vehemencia erótica*».
- La prometazina redujo notablemente la duración de los episodios maníaco-depresivos: en los pacientes cuyos episodios duraban habitualmente varios meses, a veces hasta un año, su duración se reducía a 3 meses después de 12 días de tratamiento con la prometazina.
- La acción más notable de la prometazina era su eficacia sobre los episodios tratados en fases precoces (desde el mismo comienzo). En estos casos, los pacientes se tranquilizan tras sólo 2 ó 3 días de tratamiento.
- La prometazina también era muy eficaz en los estados de ansiedad intensa, y en ocasiones fue suficiente la administración de una sola inyección.

Además de la aportación de estos resultados, Guiraud describió un nuevo fenómeno: una sensación interna de los pacientes constituida por «*un malestar cenestopático y la sensación de un obstáculo interno que los movimientos parecen reducir*» ([Guiraud et al., 1949](#)). Guiraud postuló que este trastorno se debía a la propia enfermedad maníaca, y que sólo se ponía de manifiesto por el tratamiento. Es probable que ésta sea la primera descripción de un caso de acatisia inducida por un neuroléptico.

Paul Guiraud continuó su investigación con la prometazina por vía parenteral, obteniendo resultados contradictorios, teniendo en cuenta las importantes discrepancias en los efectos del fármaco, a veces demasiado rápidos como para ser aceptados sin discusión, y a veces completamente inexistentes, lo cual, en su opinión, no avalaba una probable acción central del producto ([Healy, 2009](#)).

1.4. Las tribulaciones de la clorpromazina.

Después del Diparcol®, Charpentier prosiguió sus investigaciones sobre derivados fenotiazínicos. La prometazina, que carecía de efectos antihistamínicos, pero estaba dotada de una fuerte acción sedante, sirvió de base a Charpentier para sintetizar, mediante la adición a la molécula de un radical cloruro, el clorhidrato de dimetil-amino-propil-N-clorofenotiazina, código 4560 RP, que más tarde sería bautizado como clorpromazina (Figura 81). En los estudios de investigación animal se demostró que el fármaco tenía una actividad potenciadora de los anestésicos. Sin embargo, Jean Schneider, psiquiatra del hospital Broussais, evaluó el nuevo producto y concluyó que era de poco interés, y lo calificó de «*un segundo Fenegan®*» ([Jean-Baptiste, 1977](#)). Éste fue el tercer intento de utilización de un producto antihistamínico en psiquiatría y también acabó en fracaso.

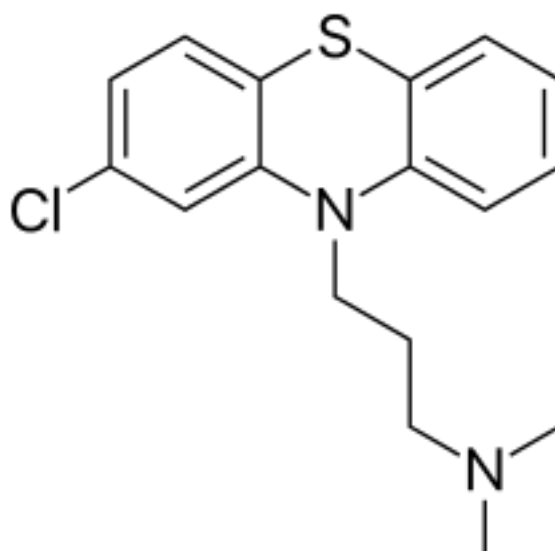


Figura 81. Estructura química de la clorpromazina.

Sin embargo, la clorpromazina llegó casualmente a manos de Henri Laborit. Este científico, que en ese momento era investigador del Departamento Técnico del Servicio de Salud de la Armada, había estado buscando un producto que pudiera utilizar en anestesiología para tratar el choque quirúrgico. Su idea inicial era contrarrestar las lesiones relacionadas con el síndrome de irritación nerviosa descrito por Reilly, mediante la inhibición de los mediadores químicos liberados por el impulso nervioso. Laborit desarrolló varios «*cócteles líticos*» que permitían este tipo de bloqueo, asociaciones que potenciaban la acción de los anestésicos generales, con la esperanza de mejorar los resultados de las intervenciones quirúrgicas mayores, especialmente la cirugía cardíaca. Entre sus propuestas destacó la idea de agregar a estos procedimientos farmacológicos el enfriamiento global del paciente para disminuir la actividad tisular, lo que permitiría realizar intervenciones quirúrgicas más

prolongadas. De esta forma, inventó un nuevo tipo de anestesia: la hibernación artificial. El frío, por sí solo, suponía una agresión contra el organismo, que reaccionaría acelerando su metabolismo. Sin embargo, si el «cóctel lítico» era capaz de bloquear estas defensas neurovegetativas, la reducción de la temperatura permitiría la disminución del metabolismo oxidativo tisular, y el organismo podría soportar agresiones que de otro modo serían fatales ([Laborit, 1955](#)).

A comienzos de la década de 1950, con ayuda de su colega Pierre Huguenard y bajo la dirección del coronel C. Jaulmes, el médico que dirigía el Laboratorio de Fisiología del Servicio de Salud de la Armada, Laborit recopiló varias observaciones de distintos estudios realizados en las salas de cirugía de París: la unidad del profesor Jean Sénèque en el hospital Val-de-Grâce, la unidad del profesor Jean Gosset en el hospital Antoine-Chantin y la unidad del profesor Henri Mondor con el profesor Lucien Léger.

«Nosotros creemos que aquello que solíamos llamar nuestros ‘mecanismos de defensa’, y que nuestra terapia intentaba favorecer o reemplazar, sólo defiende la estabilidad de nuestro medio interno, lo que constituye, según indicó Claude Bernard, la condición esencial de nuestra libertad hacia el medio externo. Esta homeostasis, según la expresión de Cannon, es tanto un resultado de nuestra evolución como testigo de ella. Sin embargo, si la invariabilidad de nuestro medio es una garantía de nuestra libertad, no siempre es una garantía de vida, lo que nos lleva a decir que la adaptación, como la concibió Seyle, es de hecho una falta de adaptación. Es una reacción ante los requerimientos del medio. Lo que reconocemos en la hibernación artificiales, por el contrario, una verdadera adaptación dirigida.»

«El papel del terapeuta ya no es sólo un intento por conservar la homeostasis. Por el contrario, debe permitir, de forma transitoria, una involución artificial, enlentecer los factores vitales que aseguran nuestra evolución, es decir, nuestro sistema nervioso vegetativo y la velocidad de nuestra combustión celular, cada vez que una agresión del entorno conlleve el riesgo de superar la capacidad reactiva del organismo» ([Laborit et al., 1951](#)).

Laborit y Huguenard tomaron la iniciativa, en este sentido, y utilizaron la clorpromazina como agente para potenciar la acción analgésica y anestésica del Fenegan® y el Diparcol®. También era un fármaco potenciador de los efectos del curare, de barbitúricos, y de la petidina (Dolosal®). Laborit señalaba que estos cócteles producían un estado muy especial de somnolencia: «*un ‘desinterés’ del paciente por lo que sucede a su alrededor*» («*désintéressement*») ([Laborit et al., 1952b](#)). De esta manera, Laborit insistió en que, frente a la tendencia a inducir sueño de los otros agentes antihistamínicos, como el Antergan® y el Fenegan®, la clorpromazina ejercía una acción específica que consistía en mostrar indiferencia por el entorno. Precisamente, debido a este matiz, se consolidó el descubrimiento del primer

tranquilizante. «Estos hechos indican ciertas posibilidades de uso del producto en psiquiatría; su acción potenciadora, posiblemente en conexión con las curas de sueño, reduciendo de forma importante de las dosis de barbitúricos» ([Hyttel, 1974](#)).

111

anesthetic
sedation

Flight Plan for Anesthetic Objective

"... like a conscientious airman [the anesthesiologist] previously has filed a flight plan that, when carefully followed, leads to the objective..."


**To relieve apprehension
To produce light sleep
To reduce the incidence of nausea and vomiting**

The suggested dosage regimen consists in the administration of PHENERGAN Hydrochloride, 25 mg., orally the evening before surgery, followed by 1 to 2 cc. (25 to 50 mg.) of Injection PHENERGAN Hydrochloride on call to the operating room the day of surgery.


TABLETS INJECTION

PHENERGAN[®]

HYDROCHLORIDE *Promethazine Hydrochloride, Wyeth*



I. Lundy, J.S.: Chairman's address, Section on Anesthesiology, Annual Meeting, A.M.A., June 13, 1956; J.A.M.A. 162:97 (Sept. 8) 1956.



Philadelphia 1, Pa.

Figura 82. Anuncio de Phenergan (1957) (Whyet).

Laborit presentó los resultados de su investigación en la Sociedad de Medicina militar y propuso el cóctel lítico para el tratamiento de los heridos de la guerra de Indochina ([Laborit, 1952b](#), [1953](#)). Con este modo, Laborit estimaba que se podía inducir «una estabilización vegetativa y una neuroplejía completa», lo que equivaldría a colocar a todos los pacientes en hibernación artificial mientras esperaban ayuda, con la esperanza de evitar la muerte por choque hemorrágico. Dado que los ensayos en animales de laboratorio fueron prometedores, Laborit sugirió que era hora de experimentar directamente en el campo. Según su propuesta, cada combatiente recibió un equipo médico que incluía un autoinyector denominado «*syrette*» y que contenía el cóctel compuesto por Diparco®, Dolosal® y clorpromazina. Lamentablemente, los resultados no fueron en absoluto los esperados. Los soldados que se autoinyectaban el producto, caían en un estado de somnolencia y no reaccionaban cuando se aproximaba la ayuda. Se mantenían indiferentes a la llamada de sus compañeros, que los buscaban entre los pastizales, y muchos fallecieron en el campo, incapaces de manifestar su presencia. La muy prometedora experiencia resultó ser un desastre, y Laborit fue duramente criticado por sus colegas cirujanos militares. El proyecto se abandonó y se retiró el autoinyector ([Nielsen et al., 1973](#)).

Sin embargo, Laborit no abandonó su interés por la clorpromazina y pensaba que podía tener una amplia gama de aplicaciones en medicina, por lo que continuó su investigación en el hospital militar Val-de-Grâce de París. Laborit relató que le llevó un año convencer a sus colegas de la Unidad de Psiquiatría, que estaba situada junto a la sala de cirugía, que probaran el nuevo fármaco. Un día, un hombre joven, ingresado en la sala de psiquiatría, sufrió un episodio de agitación maníaca que ninguno de los métodos tradicionales podía controlar. El psiquiatra responsable, Jean Paraire, consultó a Laborit y le preguntó si conocía algún producto usado en anestesia que pudiera tranquilizar al paciente. Laborit le facilitó dos viales de clorpromazina, con la indicación de que, asociada al Dolosal®, el tratamiento podía inducir el estado de somnolencia y desinterés que los psiquiatras buscaban ([Hamon et al., 1952](#)). A continuación se recoge el informe diario de este caso, en el estilo telegráfico de los autores:

«Lh... Jacques, 21 años, fue visto por primera vez en esta unidad en 1949, por un episodio maníaco, tratado desde el 9 de septiembre hasta el 10 de octubre con 15 sesiones de terapia electroconvulsiva, 4 bajo narcosis con Pentotal®.

Sobre la base de hipomanía, nuevo episodio en 1951: tratado con 9 sesiones de terapia electroconvulsiva desde el 6 de febrero al 1 de marzo y con 15 sesiones de coma insulínico hasta el 6 de abril.

Nuevo episodio maníaco en enero de 1952. Agitación extrema. Hospitalización el 17 de enero. Comenzó el tratamiento con 4560 RP el día 19.

19 de enero a las 10:00 h, inyección intramuscular de un vial de Dolosal® de 0,10, seguido por una inyección i.v. de 50 mg de 4560 RP.

Por error, el producto fue inyectado puro, lo que indujo esclerosis venosa. Es necesario diluirlo en una solución glucosada.

El paciente se tranquiliza inmediatamente después de la inyección. Permanece en calma, sin movimientos, con los ojos cerrados. Responde cuando se le habla y mantiene una actitud maníaca: parpadea y saca la lengua. Luego duerme. A las 17:00 h, libre de sus ataduras (este paciente se quitaba las sábanas y mantas, excavaba su colchón, etc.), se mueve un poco para luchar contra la rigidez. Luego se recuesta, cierra sus ojos y permanece en calma. Quietud completa hasta las 4:00 h. las inyecciones indujeron un período de tranquilidad de 18 horas. 20 de enero, 10:00 h, 1 Dolosal® + 10 mg de potenciador; dosis muy bajas, casi sin resultados. Agitación extrema. Durante la noche, el médico a cargo inyecta un hipnótico, luego Gardenal® sódico, sin ningún efecto. 21 de enero, 16:30 h, 1 Dolosal® + 50 mg de potenciador; tranquilo poco después de la inyección. Comiendo 2 horas más tarde. Somnolencia nuevamente hasta las 2:00 h o 7 horas de tranquilidad completa.

22 de enero, 17:00 h, 1 Dolosal® + 50 mg de potenciador: 3 horas de tranquilidad. Retorno de la agitación alrededor de las 20:00 h.

23 de enero, 17:00 h, Pentotal® 0,50 g + 50 mg del potenciador. Sueño hasta las 22:00 h. sueño con Pentotal® (tranquilo durante 5 horas).

24 de enero, 17:00 h, dosis más altas: 2 Dolosal® + 75 mg de 4560 RP. Tranquilo hasta la 1:00 h (8 horas).

25 de enero, 17:00 h, la misma dosis que el día anterior: tranquilo hasta las 22:00 h (5 horas de sedación).

26 de enero, 17:00 h, 2 Dolosal® + 100 mg de potenciador. Tranquilo hasta las 22:00 h (5 horas de sedación).

27 de enero, TEC bajo pentotal a las 22:00 h. retorno de gran agitación a las 00:00 h (tranquilo durante 2 horas).

28 de enero, 17:00 h, 2 Dolosal® + 75 mg de 4560 RP. Tranquilo hasta las 5:00 h (12 horas de sedación).

29 de enero, la agitación todavía es muy alta. Induración de la vena: edema perivenoso. Ninguna inyección. A las 16:00 h, electronarcosis durante 5 minutos. Retorno de la agitación 25 minutos más tarde.

30 de enero, 16:00 h, 2 Dolosal® + 80 mg de potenciador. Tranquilo hasta las 5:00 h (13 horas de sedación).

31 de enero, 17:00 h, 2 Dolosal® + 80 mg de potenciador. Retorno de la agitación a las 22:00 h (5 horas de sedación).

1º de febrero, 17:00 h, TEC. Tranquilo hasta las 22:00 h (3 horas de sedación).

2 de febrero, 10:00 h, 2 Dolosal® + 80 mg de potenciador (4 horas de sedación); a las 17:00 h, TEC (4 horas de sedación).

3 de febrero, 17:00 h, TEC (4 horas de sedación).

4 de febrero, 17:00 h, 2 Dolosal® + 80 mg de potenciador. Tranquilo toda la noche.

5 de febrero, agitación menos intensa, menos ruidoso; 17:00 h, 2 Dolosal® + 50 mg de potenciador. Tranquilo. Toma la cena 2 horas más tarde. Noche completamente tranquila.

6 de febrero, hipomanía. Se comunica con otros pacientes, juega al bridge, comienza una disputa: a las 17:00 h, 1 Dolosal® + 50 mg de potenciador. Noche tranquila.

7 de febrero, aún hipomaniaco, pero adaptado a la vida normal. Finaliza el tratamiento. Este estado maniaco duró 20 días».

En el hospital Val-de-Grâce los psiquiatras quedaron entusiasmados: «*Es probable que exista un grupo de productos farmacéuticos que puedan enriquecer la terapia psiquiátrica*» ([Crow, 1982](#)). Por cuarta vez, se propuso a los psiquiatras un producto derivado de los antihistamínicos. Finalmente, éste es el momento correcto, y a partir de aquí las publicaciones se continuarían una tras otra.

1.5. El advenimiento de los «neurolépticos».

El 13 de febrero de 1952, Laborit publicó un artículo en la prensa médica en el que describía el interés de la clorpromazina en el ámbito de la psiquiatría. Además, Jean Paraire, Joseph Hammon y Jean Velluz publicaron los resultados de su experiencia con la asociación clorpromazina-barbitúricos. Por su parte, Paraire, que se reunía

regularmente con Henri Ey, un amigo de la infancia, le describió los resultados obtenidos con el nuevo producto, y el 4560 RP sería probado en Bonneval como agregado de las curas de sueño ([Ey et al., 1982](#)).

Próximo al Val-de-Grâce, los psiquiatras del hospital Sainte-Anne también obtuvieron información sobre estos resultados. Jean-Delay y Pierre Deniker obtuvieron muestras del fármaco directamente de Rhône-Poulenc y comenzaron a evaluar en su unidad la eficacia de la administración aislada de clorpromazina en pacientes psiquiátricos. Jean Thuillier, que en ese momento era médico de familia de Deniker y trabajaba estrechamente con él, informó del uso de las dosis máximas experimentadas hasta ese momento (600 mg), con espectaculares resultados en el alivio de los síntomas ([Thullier, 1999](#)).

El 26 de mayo de 1952, la celebración del centenario de la Société Médico-Psychologique les dio la ocasión a los psiquiatras del Sainte-Anne de presentar los primeros resultados obtenidos en su hospital. Programada con mucha anticipación, esta reunión se iba a dedicar al uso de la terapia de choque en psiquiatría, y Jean Delay presentó un importante informe introductorio sobre la cuestión, que ocupaba la mayor parte de la reunión y las discusiones que siguieron. Al margen de esta reunión, Delay y Deniker presentaron una comunicación sobre la predominante actividad central del 4560 RP ([Delay et al., 1952d](#)). Esta aproximación era diferente de la iniciada por Laborit y de la aplicada por los psiquiatras en el Val-de-Grâce con el paciente maníaco de Paraire. Delay y Deniker evaluaron por primera vez la eficacia del producto aislado, no como potenciador de agentes anestésicos e hipnóticos, en ausencia de terapia de choque.

Así, se estableció un protocolo estandarizado, con dosis de entre 75 y 100 mg, administrada de forma regular por vía oral o mediante inyección intramuscular. Se realizó una primera evaluación en un grupo de 8 pacientes; seis con episodios maníacos y dos casos de agitación atípica en síndromes relacionados con la esquizofrenia. Los resultados fueron bastante convincentes. En los seis casos de agitación maníaca se observó una resolución mucho más rápida de lo que debiera esperarse con la terapia de choque, cuando ésta era eficaz, lo que no siempre era la regla como mencionaban los autores. De los 2 casos de esquizofrenia, uno mejoró en los primeros 10 días y luego experimentó una recaída, mientras que el otro sólo mejoró de forma parcial y transitoria. Posteriormente, se incluyó a otros pacientes en este estudio. Primero, dos casos de confusión mental, con resultados rápidamente favorables, y posteriormente, pacientes afectados de melancolía, con resultados que estaban bajo evaluación en el momento de la presentación. Más allá del efecto sedante e hipnótico común a los antihistamínicos, los autores observaron un estado de gran indiferencia y rechazaron el término de «*lobotomía química*» con el cual algunos psiquiatras habían bautizado al nuevo tratamiento ([Laborit et al., 1952a](#)).

Sven Follin, comentando de forma aislada la comunicación de Jean Delay, Pierre Deniker y Jean Marie Harl, formuló la sorprendente hipótesis de una acción cortical específica, comparando el efecto de la clorpromazina con un «*condicionamiento*» semejante al de los experimentos de Ivan Pavlov. En su turno de réplica, Delay destacó el mecanismo de acción de la clorpromazina, fundamentalmente en el diencéfalo, y la calificó como «*gangliopléjico central*» o «*simpaticolítico central*». Para definir mejor esta nueva alternativa farmacéutica, Delay propuso, algunos meses más tarde, el término de «*neurólisis*».

El siguiente paso se dio en la Conferencia de Alienistas y Neurólogos de Lengua Francesa, celebrada en Luxemburgo en julio de 1952. Delay calificó a la clorpromazina como agente «*neuropléjico*», para diferenciarla de los agentes hipnóticos. Junto a Deniker presentó los resultados obtenidos en 32 pacientes tratados en fase aguda ([Delay et al., 1952b](#)). En la mayoría de los casos el efecto fue rápido y espectacular, y en los casos restantes, se obtuvieron remisiones satisfactorias, al menos similares a las esperadas con la terapia de choque. La investigación fue exhaustiva y les permitió describir en detalles el uso de la clorpromazina en psiquiatría: posología y vías de administración, duración del tratamiento, efectos adversos, precauciones y contraindicaciones. El protocolo terapéutico fue definido con precisión: las dosis deberían variar de 75 a 150 mg; se prefería la administración parenteral, intramuscular si era posible; el tratamiento debía durar un mínimo de 15 a 25 días, con necesidad de extenderlo más allá de la recuperación sintomática; la hipotensión que obligaba al reposo en cama se consideraba un efecto adverso.



Figura 83. Jean Delay (izquierda) con su colaborador P. Deniker.

En una segunda comunicación, en la misma conferencia, Delay y Deniker especificaron las indicaciones terapéuticas: los mejores resultados se observaron en los estados de confusión y de agitación maníaca; en los cuadros de ansiedad y depresión los resultados no eran tan satisfactorios; en casos de esquizofrenia sólo se obtuvieron remisiones parciales. Del mismo modo, analizaron minuciosamente los parámetros biológicos y bioquímicos: temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial, hipotensión ortostática, y frecuencia respiratoria. En el área neurovegetativa, señalaron la modificación irregular de los reflejos oculares y pupilares, la reducción de la secreción salival y la disminución del peristaltismo intestinal. Entre las alteraciones de los instintos describieron aumento del sueño y reducción de la expresión de necesidades la mayor parte del tiempo, excepto algunos casos de bulimia. Del mismo modo, constataron una ligera disminución del metabolismo basal, así como normalidad en las tasas de glucemia y uremia. Finalmente, el hemograma era también normal, excepto por una disminución en el recuento de eosinófilos en 2 casos de cada 3 ([Delay et al., 1952a](#); [Delay et al., 1952c](#)).

En resumen, la historia de la clorpromazina y de su introducción en la práctica psiquiátrica es un ejemplo de coincidencias múltiples y de descubrimientos fortuitos: una compañía farmacéutica en busca de agentes antiinfecciosos descubre por casualidad un fármaco que presenta propiedades antihistamínicas inesperadas pero potentes. Su utilización en ensayos clínicos como antihistamínico en pacientes alérgicos confirmó que causaba «*somnolencia*» profunda, y estos informes alentaron a un cirujano a probar el fármaco como complemento de la anestesia convencional. El fármaco comenzó a interesar a los psiquiatras locales que buscaban agentes calmantes, sólo a partir del momento en que tomaron conciencia del trabajo del cirujano. De este modo, aunque de forma un poco tardía en la historia del desarrollo farmacológico, comenzó la introducción de la clorpromazina en la práctica psiquiátrica.

1.6. El nacimiento de los antipsicóticos.

Laborit había clasificado a la clorpromazina como agente «*gangliopléjico*», debido a su actividad sobre los núcleos diencefálicos. Por su parte, Delay propuso el término «*neuropléjico*», luego «*neurolítico*», y finalmente, recordando la acepción «*psicolepsia*» creada por su maestro Pierre Janet para indicar una disminución de la tensión psicológica, propuso, por analogía, el término «*neurolepsia*», que viene a significar «lo que atrapa el nervio». Con este término, pretendía designar la reducción de la tensión nerviosa y neurovegetativa debida a la acción del fármaco. La clorpromazina se convierte en el principal compuesto de una nueva clase de fármacos: los neurolépticos. Este agente se comercializó con el nombre Largactil® (Figura 84) para evocar su amplio espectro de acciones. La introducción del Largactil® en psiquiatría supuso una verdadera revolución para esta disciplina.



Figura 84. Largactil (1959).

De hecho, la trascendencia de este descubrimiento justificó la organización en París de una conferencia internacional sobre psicofarmacología en 1955, por iniciativa de Jean Delay. En 2 días y medio, 147 comunicaciones mostraron el gran interés en este nuevo tratamiento, lo que anunciaba una revolución de las prácticas clínicas y abría una gran esperanza en el tratamiento de las enfermedades mentales, hasta ese momento de pronóstico sombrío. Algunas voces intentaron acallar el entusiasmo general de la colectividad médica denunciando las «*aspirinas psiquiátricas*». Sin embargo, el sentimiento general era de optimismo.

La cantidad de publicaciones sobre clorpromazina es asombrosa, en una revisión bibliográfica realizada ya en 2004 y usando los términos «chlorpromazine» o «chloropromazine», se identificaron 15 artículos en el año 1953, 254 en 1954, y una cantidad constantemente creciente hasta alcanzar un pico de 783 artículos en el año 1956. Hasta la década de 1970, el número rara vez es inferior a 500 publicaciones al año. En 1964, Smith, Kline & French estimó que el uso de la clorpromazina se había tratado en más de 10.000 trabajos publicados en la literatura médica ([Smith-Kline-Laboratories, 1964](#)).

Este primer agente psicotrópico permitió a los clínicos modificar de forma predecible la actividad mental y el comportamiento. Desde ese momento, Delay intuyó el inicio de la era de la psicofarmacología. A partir de entonces, la psiquiatría retornaría al campo de la neuroanatomía, esta vez desde el punto de vista microscópico, y la función sináptica se convertiría en la unidad de conocimiento de la enfermedad mental. Se reformularon las clasificaciones nosológicas, lo que modificó toda la disciplina, tanto en lo que se refiere a la concepción de la enfermedad mental como a los protocolos terapéuticos. Sin embargo, no se aceptó el elixir de la tranquilidad como

panacea del sufrimiento psicológico, y la revolución farmacológica recibió la respuesta de los múltiples movimientos psicoanalíticos y antipsiquiátricos.

1.7. La clorpromazina en Estados Unidos.

La compañía norteamericana Smith, Kline & French adquirió de Rhône-Poulenc los derechos de la clorpromazina en 1952 y la comercializó, con el nombre de Thorazine® (compuesto SKF 2601-A). Además, esta compañía invitó a Pierre Deniker a Estados Unidos para que ayudara a convencer a los psiquiatras del empleo en sus pacientes del nuevo tratamiento ([Ban, 2007](#)).

Heinz E. Lehmann, psiquiatra de origen europeo que trabajaba en Canadá, obtuvo Largactil® de Poulenc Ltd., que dependía del laboratorio canadiense Rhône-Poulenc, después de leer uno de los artículos de Delay y Deniker: «*En la primavera de 1953, mientras trabajaba como psiquiatra en el Dounglas Hospital (entonces Verdun Protestant Hospital), en Montreal, encontré un artículo en una revista médica francesa que comunicaba interesantes hallazgos con un nuevo agente. En ese momento no había fármacos eficaces para el tratamiento de las enfermedades mentales mayores, como la psicosis esquizofrénica, ni para el trastorno maníaco-depresivo*» ([Ban, 2007](#)). Lehmann y su colega Gorman E. Hanrahan probaron dosis comprendidas entre 50 y 800 mg en 71 pacientes, con resultados realmente espectaculares, que se publicaron en 1954: «*El fármaco ha demostrado tener un valor singular en el control sintomático de la mayor parte de los tipos de excitación psicomotriz grave. Se obtuvieron resultados terapéuticos impresionantes en pacientes maníaco-depresivos agudos y crónicos en fase maníaca. Los ataques se acortaron significativamente. Las recaídas son menos frecuentes que con la TEC*» ([Lehmann et al., 1954](#)).

The advertisement for Thorazine (1957) is a black and white print. On the left, a doctor in a white coat and tie stands holding a cane, looking towards a smaller figure of a man. In the center, a woman is seated at a desk, talking on a telephone. The text is arranged in columns. The top left text reads: "Doctor, what can you do for Pop?" Below this is a small inset image of the woman at the desk. To the right of the inset, there are three paragraphs of text. The first paragraph states: "Deeply involved in the problem of the hostile, agitated senile are all members of the family . . . and you, their physician." The second paragraph quotes Pollack: "Older persons with such disorders can be treated at home by the general practitioner with much benefit and with great relief to the family." The third paragraph describes the effects: "With 'Thorazine', senile patients become calm, agreeable and sociable. They begin to eat and sleep better, often gain weight and improve physically." Below this text is a blue horizontal band with the text: "for prompt control of the agitated, belligerent senile . . ." and "THORAZINE*" in large, bold letters. Underneath the band, it says: "Ampule for immediate effect—carry them in your bag". At the bottom, it lists: "Also available: Tablets, Syrup and Suppositories", "Smith, Kline & French Laboratories, Philadelphia", "L. Pollack, B. Gerlachoff / 200 (June) 1956", and "*T.M. Reg. U.S. Pat. Off. for chlorpromazine, S.K.F."

Figura 85. Anuncio de Thorazine (1957)

Este trabajo es la primera publicación importante de un ensayo sistemático con el nuevo agente en Norteamérica. Lehmann comentaría más tarde que *«aún antes de que fuera publicado, los hallazgos comunicados en el manuscrito habían impresionado tanto al Dr. Henry Brill, funcionario del Departamento de Higiene Mental del Estado de Nueva York en ese momento, que introdujo el tratamiento con clorpromazina en los hospitales mentales de Nueva York»* ([Healy, 2009](#)). Con este artículo, y la aprobación ese mismo año del Thorazine® por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la psicosis, la clorpromazina ingresó en el campo de la psiquiatría en Norteamérica, y su uso se extendería rápidamente a todos los hospitales de Canadá y los Estados Unidos. David Healy estima que, en 1955, casi todos los pacientes de las instituciones mentales de Estados Unidos recibían Thorazine® y Smith, Kline & French ganó 75 millones de dólares sólo ese año ([Healy, 2009](#)). Se comunicó que para 1964, más de 18 millones de pacientes en Estados Unidos y más de 50 millones de personas en todo el mundo habían recibido el fármaco, y los ingresos de Smith, Kline & French se duplicaron tres veces en 15 años ([WGBH, 1998a](#)).

1.8 Una época de premios.

La innovación terapéutica que produjo el descubrimiento de la primera molécula psicotrópica parecía justificar una candidatura al Premio Nobel. En 1927 se había concedido el premio a Wagner von Jauregg por su descubrimiento de las técnicas de choque mediante paludización, y en 1949, a Egas Moniz, por su contribución a la psicocirugía. Un Premio Nobel para el descubrimiento de clorpromazina y su introducción en la psiquiatría pareció bien justificado. Pero, ¿a quién se debía atribuir el descubrimiento?. Laborit no recibió apoyo; propuso el fármaco, pero no llevó a cabo la experimentación propiamente dicha. Además, todavía estaba a la sombra del fracaso del experimento de Indochina. No obstante, se le cita a menudo como el inventor de los antipsicóticos, como ha sucedido en un interesante libro de cómics que describe el descubrimiento ([WGBH, 1998b](#)). Paraire, Hamon y Velluz, aunque fueron los primeros en utilizar el fármaco y publicar sus resultados, no prosiguieron la investigación sobre este nuevo tratamiento utilizado de forma aislada. Delay y Deniker no descubrieron la actividad psicotrópica, aunque son los que realmente desarrollaron su empleo psiquiátrico. Finalmente, el Premio Nobel fue otorgado ese año a un bioquímico sueco. Casualmente, Daniel Bovet, que había pasado muchos años desarrollando agentes antihistamínicos, obtuvo finalmente el Premio Nobel ese mismo año por sus trabajos sobre curare.

Menos prestigioso, el Premio Albert Lasker para la Investigación Clínica de la American Public Health Association fue otorgado en forma conjunta, en 1957, a Laborit, Deniker y Lehmann aunque, curiosamente, no a Delay. A continuación se relata los detalles del Premio ([WGBH, 1998a](#)):

«Premio conjunto. [...] Al Dr. Laborit por sus extensos estudios sobre el choque quirúrgico y la enfermedad post-operatoria, que condujeron a la primera aplicación de la clorpromazina como agente terapéutico. Al Dr. Deniker por la introducción de la clorpromazina en psiquiatría y por la demostración de que un fármaco puede modificar el curso clínico de las psicosis mayores. Al Dr. Lehmann por sus demostraciones de los usos clínicos de la clorpromazina en el tratamiento de los trastornos mentales».



Henry Laborit

Heinz E. Lehmann

P. Deniker

Figura 86. 1957 Albert Lasker Clinical Medical Research Award.

2. El zuclopentixol como prototipo de los tioxantenos.

El zuclopentixol pertenece al grupo de los tioxantenos, los cuales merecen comentario especial por diversas consideraciones:

- a) por mostrar datos originales respecto a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia,
- b) su aportación al concepto de “configurómetro” y
- c) por ser los primeros psicofármacos que posibilitaron una formulación de acción retardada.

Para comprender el descubrimiento, por parte de Povl Viggo Petersen, Niels Lassen e Ivar Moller-Nielsen (H. Lundbeck & Co., Copenhagen-Valby, Dinamarca), de los agentes neurolépticos derivados de la tioxantina («*la familia de los tioxantenos*»), debemos tener en mente la fórmula estructural de la clorpromazina, análogo aminopropílico del antihistamínico prometazina, un derivado difeniletildiamina «cerrado» ([Petersen et al., 1977](#)) (Figura 87).

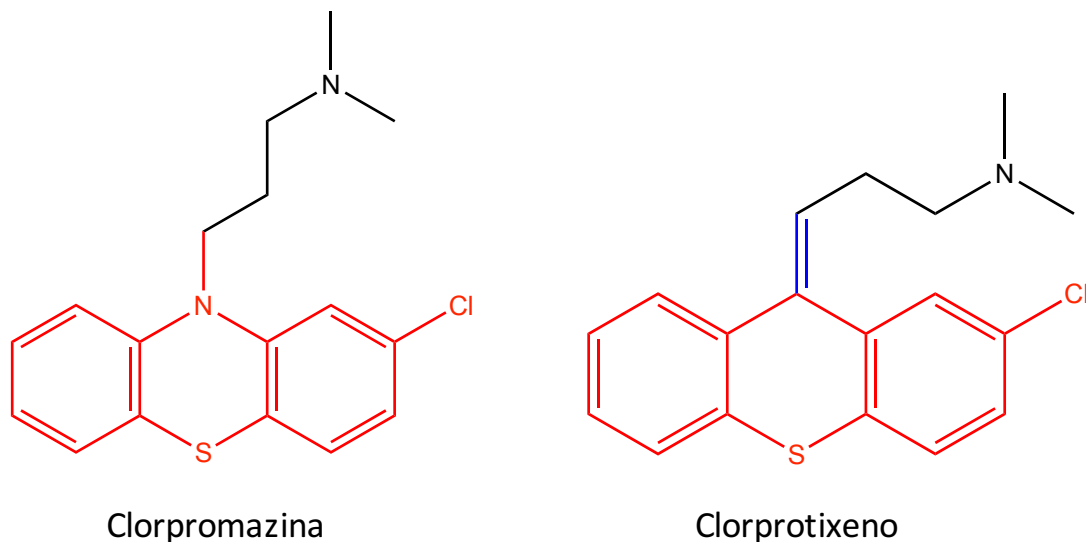


Figura 87. Analogía estructural entre neurolépticos fenotiazínicos y tioxantenos.

Estos tres investigadores sintetizaron uno de los primeros tranquilizantes menores derivados de los agentes antihistamínicos, la captodiamina, y plantearon la siguiente hipótesis: los efectos indeseados de la clorpromazina, como la fotosensibilidad, pigmentación cutánea, alteraciones del cristalino y de la córnea, podrían estar relacionados con el nitrógeno, heteroátomo del anillo tiazínico. En consecuencia, según Petersen, el material de inicio para la síntesis debe tener una estructura análoga a la fenotiazina, la tioxantona (sin el heteroátomo de nitrógeno). Esta tioxantona es un buen reactivo para la reacción de Grignard, que afecta al compuesto organomagnesio. De esta forma, se prepararon varias docenas de compuestos. La mayoría de ellos poseían un doble enlace etilénico que une la cadena lateral con el anillo ([Paiva et al., 2013](#)).

Con estos compuestos se realizaron varios ensayos biológicos en animales de laboratorio. Las pruebas que mostraron un valor predictivo de actividad neuroléptica fueron ([Nielsen et al., 1973](#)):

- La inhibición de la actividad emética de la apomorfina, considerada por Miller-Nielsen, veterinario y farmacólogo, como un método muy sensible.
- El antagonismo del comportamiento estereotipado causado por la amfetamina y una modificación de la prueba, el antagonismo de las torsiones y del comportamiento estereotipado provocado exclusivamente por el metilfenidato.

Esta prueba fue completada con reactivos farmacodinámicos, como la reserpina y un inhibidor de la tiramina- β -hidroxilasa y se pudo demostrar la actividad antidopaminérgica de los compuestos neurolépticos mediante su actividad sobre diferentes *pools* de almacenamiento de dopamina ([Pedersen et al., 1972](#)).

Se utilizó la prueba de la inhibición de la respuesta de evitación condicionada, sin inhibición de la respuesta no condicionada, para determinar los neurolépticos de acción prolongada. Ésta fue una contribución histórica de los tioxantenos al cribado de los neurolépticos.

2.1. Tioxantenos e hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.

El doble enlace en la estructura de los derivados asimétricos de la tioxantona, debido a la sustitución de uno de los dos anillos fenilo, conduce a un isomerismo geométrico que comprende dos configuraciones de la molécula, cis-Z y trans-E (Figura 88).

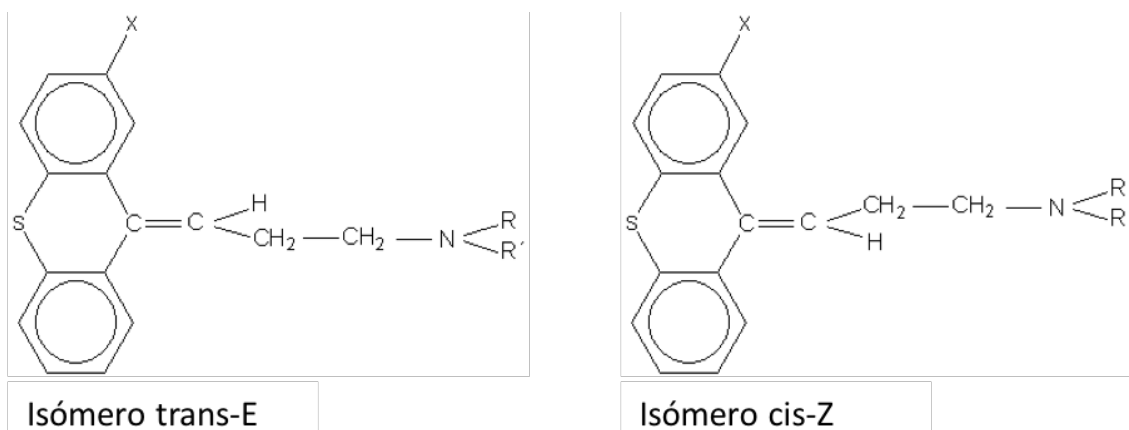


Figura 88. Isómero cis-Z y trans-E para los neurolépticos tioxantenos.

Según los resultados de las pruebas farmacológicas realizadas en animales, los isómeros trans-E carecen de actividad neuroléptica, no bloquean los receptores dopaminérgicos y no aumentan el recambio de dopamina en el encéfalo del ratón (Hyttel, 1974). Esto proporcionó evidencia de la especificidad de los neurolépticos sobre los receptores dopaminérgicos, siendo la configuración del fármaco, el denominado precisamente «configurómetro», una condición para unirse a una estructura específica, el receptor (Figura 89).

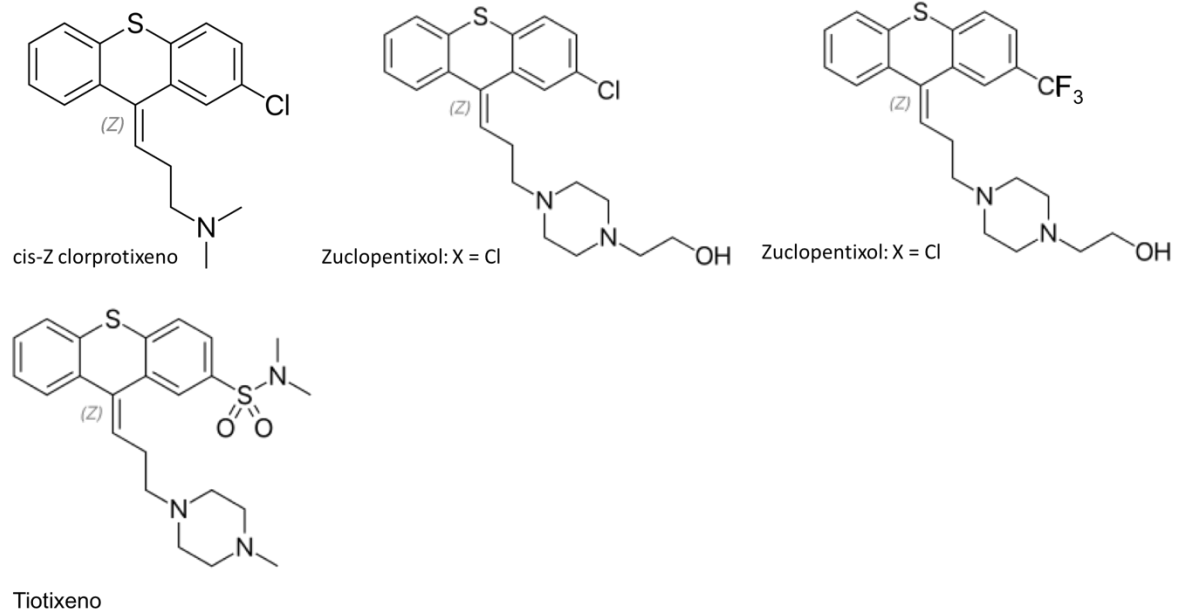


Figura 89. Estructura química de los principales tioxantenos.

El interés teórico de estos planteamientos fue crucial y es una piedra fundamental que avala la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. Timothy J. Crow basó un ensayo clínico, en el que se incluyó a 45 pacientes, sobre estas propiedades estructurales y sus consecuencias farmacológicas (Crow, 1982). Crow demostró, cuando trataba a pacientes con esquizofrenia aguda con cis-Z flupentixol (o α), trans-E flupentixol (o β) o placebo, y evaluar el estado clínico con la escala de Krawiecka, que sólo el cis-Z flupentixol era diferente del placebo. De las dos configuraciones de la misma molécula, la antidopaminérgica fue la única configuración que permitió a Crow reforzar la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, al menos la de tipo I.

2.2. Utilización clínica de los tioxantenos.

El clorprotixeno, análogo estructural de la clorpromazina (Figura 84) se empezó a utilizar en 1958, en uno de los primeros ensayos clínicos abiertos de tipo naturalístico. En 1961 se comparó el clorprotixeno con la clorpromazina en ensayo a doble ciego. El clorprotixeno se caracterizó por una baja incidencia de efectos adversos de tipo motor, y algunos autores negaron las propiedades antidelirantes del clorprotixeno. Petersen y su equipo pensaban que esta baja incidencia de efectos adversos era consecuencia de la potencia anticolinérgica del fármaco. El isómero cis-Z era el único que mostraba propiedades neurolépticas y anticolinérgicas, mientras que el isómero trans-E sólo parecía tener propiedades anticolinérgicas, sin actividad neuroléptica. En 1985, los «gráficos de sectores» sobre las propiedades bioquímicas de los neurolépticos, publicados por John Hyttel, destacaron las similares propiedades bioquímicas existentes entre el clorprotixeno y la clozapina (Hyttel et al., 1985).

Si bien el clorprotixeno fue un fármaco de referencia en el norte de Europa, Bélgica y la Europa germanoparlante, en Francia, según Deniker y Lambert, se consideró un agente antipsicótico «*menor*». El fármaco fue clasificado como compuesto sedante por el grupo de investigación de Lyon, que consideró a la distimia como su mejor indicación ([Becache, 1965](#)).

El clopentixol (cis-Z + trans-E) fue introducido en 1961 y los primeros trabajos sobre este fármaco se publicaron en danés. Según un resumen realizado por Petersen, los investigadores que probaron el fármaco observaron una actividad antimaníaca, propiedades antiagresivas y un efecto limitante de los comportamientos explosivos ([López-Muñoz et al., 2007](#)).

Por su parte, el tiotixeno, análogo a la tioproperazina, fue introducido en 1965. De este agente se comentó que «*cuanto más floridos son los síntomas del paciente, mejor es la respuesta al fármaco*» ([Delay et al., 1966](#)). El flupentixol se introdujo en 1966, y sus efectos ansiolíticos y antihebefrénicos fueron tempranamente reconocidos. Los autores franceses también destacaron, en 1972, sus propiedades tímicas (elevación del estado de ánimo) y eutímicas (estabilizador del estado de ánimo) ([Achaintre et al., 1972](#)). Finalmente, el cis-Z clopentixol o zucloptentixol se empezó a utilizar entre 1982 y 1984; sus propiedades antimaníacas y antidelirantes fueron descritas por Daniel Bobon en 1986, mediante la aplicación de la escala AMDP4 ([Bobon et al., 1986](#)).

3. El haloperidol como prototipo de las butirofenonas.

El descubrimiento del haloperidol tuvo lugar bajo la estela del éxito terapéutico de la clorpromazina. El haloperidol, un neuroléptico perteneciente al grupo de las butirofenonas, es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos centrales y, por lo tanto, clasificado como un neuroléptico potente..

3.1. Desarrollo de las butirofenonas.

El desarrollo de las butirofenonas está relacionado con las modificaciones moleculares orientadas hacia la potenciación de los efectos analgésicos de la petidina, un analgésico relacionado con los opiodes. En un estudio sobre análogos de la norpetidina diversamente sustituidos sobre el átomo de nitrógeno, se observó que el derivado de la butirofenona presentaba un perfil farmacológico semejante al de la clorpromazina, aunque aún conservaba ciertas propiedades de tipo morfínico (Figura 90). Mediante posteriores modificaciones moleculares se obtuvo el haloperidol (Figura 91), compuesto desprovisto de efectos analgésicos y que constituyó el cabeza de serie de los neurolépticos derivados de la butirofenona ([Ban, 1973](#); [Janssen, 1965](#)).

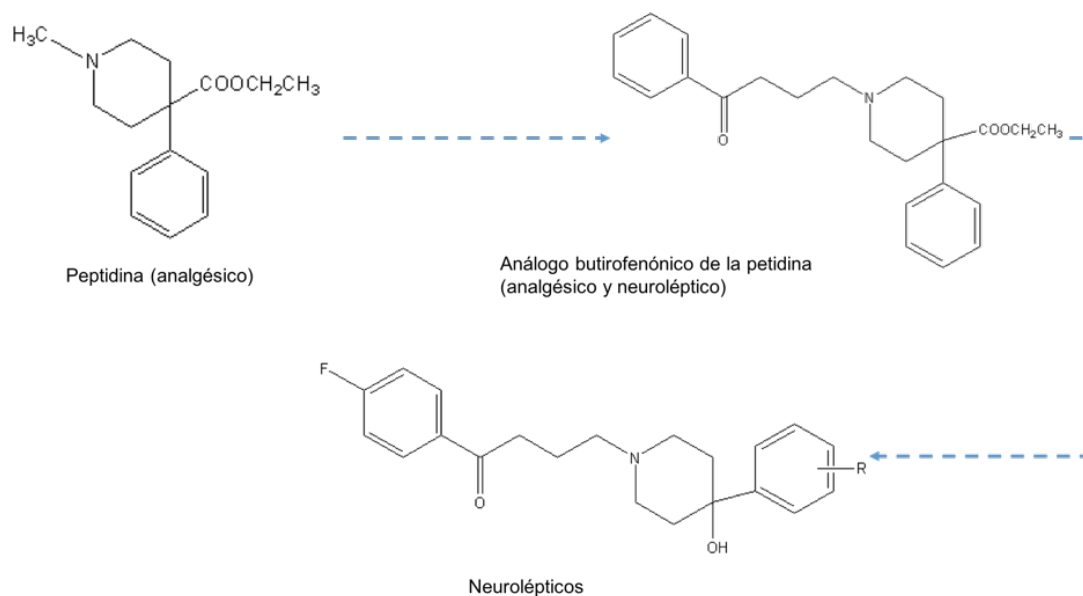


Figura 90. Desarrollo de butirofenonas neurolépticas a partir de la petidina.

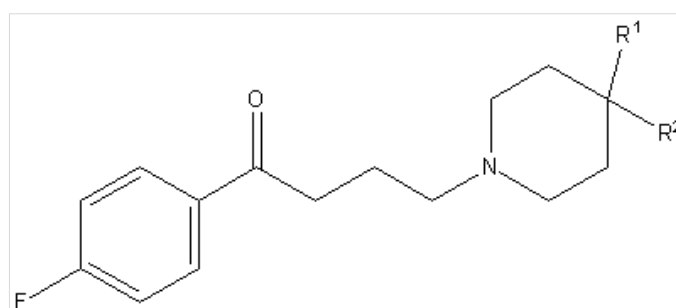


Figura 91. Estructura general de las butirofenonas.

Las relaciones estructura - actividad más significativas en la familia de las butirofenonas se resumen a continuación:

1. Salvo en contadas excepciones, todos los fármacos de esta familia presentan un átomo de fluor en posición *para* del anillo bencénico.
2. La agrupación de butirofenona es imprescindible para la acción neuroléptica. El acortamiento (propiofenonas) o el alargamiento (valerofenonas) de la cadena conduce a una pérdida notable de la actividad neuroléptica. Sin embargo, cambios más profundos, tales como los conducentes a las difenilbutilpiperidinas conducen a neurolépticos de utilidad terapéutica.
3. La presencia de un grupo amino terciario en el extremo de la agrupación de butirofenona es esencial para la acción neuroléptica. Este átomo de nitrógeno puede formar parte de un sistema de piperidina, tetrahidropiridina o piperazina, sustituido a su vez en posición 4.

Algunas de las butirofenonas más utilizadas son: haloperidol, droperidol, espiperona, trifluoperidol y moperona (Figura 92).

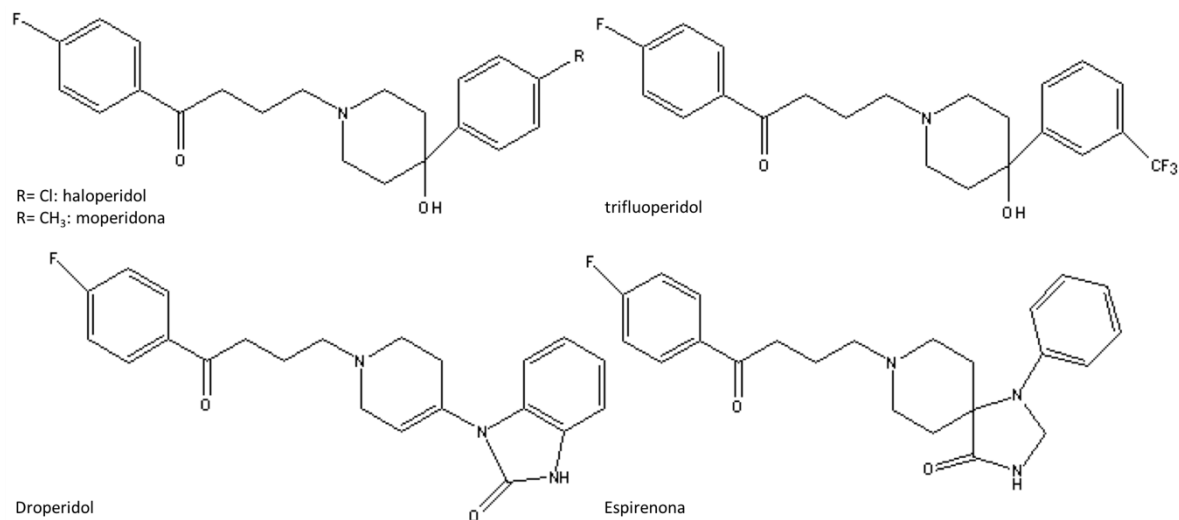


Figura 92. Butirofenonas

3.2. Difenilbutilpiperidinas.

Proceden de la farmacomodulación de las butirofenonas y son especialmente útiles en el tratamiento de la esquizofrenia. Estructuralmente, las difenilbutilpiperidinas se caracterizan por presentar un grupo bis-(p-fluorofenil)metilo en vez de la agrupación fenona característica de las butirofenonas. Por lo demás, el resto de la molécula es idéntico o muy similar al de estas. Entre las más utilizadas se encuentran el fluspirileno, la pimozida y el penfluridol.

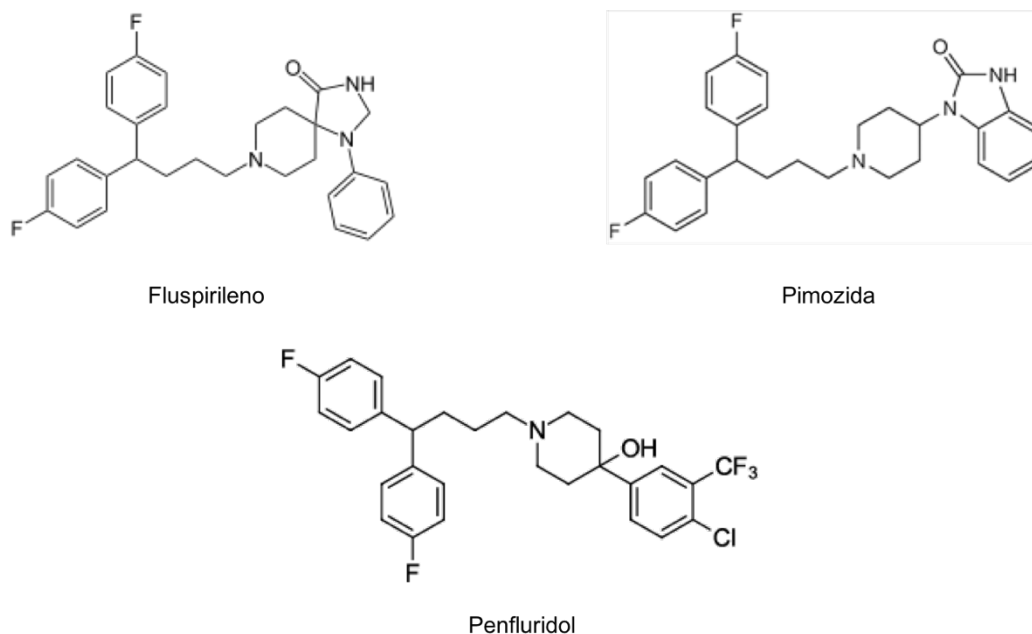


Figura 93. Difenilbutilpiperidinas.

3.3. Síntesis del haloperidol.

El haloperidol ha sido probablemente el neuroléptico más popular después de la clorpromazina, y el más utilizado antes de la introducción de los «*nuevos antipsicóticos*». Su descubrimiento, en 1958, en los laboratorios Janssen (Bélgica) obedeció a un motivo diferente del que había conducido a la síntesis de la clorpromazina en los laboratorios Rhône-Poulenc en 1950. El haloperidol inicia una nueva familia química, las butirofenonas, aunque desde el punto de vista clínico pertenece a la clase de los neurolépticos, definidos en 1955 por Jean Delay y Pierre Deniker ([Lopez-Muñoz et al., 2009a](#)). El clorprotixeno, un análogo estructural de la clorpromazina y líder de otra familia de neurolépticos, los tioxantenos, se introdujo en 1958 y se sintetizó en los laboratorios Lundbeck (Dinamarca).

Así, el segundo grupo de importancia de los neurolépticos es el de las butirofenonas. Se ha descrito anteriormente cómo la evolución de los antihistamínicos dio lugar a las fenotiazinas tranquilizantes; las butifironas, a su vez, provienen de los analgésicos centrales de síntesis, comenzando la estirpe con petidina como modelo. A mediados de la década de 1950, Janssen decidió llevar a cabo un estudio encaminado a conocer la influencia de la modificación del metilo del líder, que ya habían descubierto que era fácilmente eliminable, por otros sustituyentes.

Del millar de productos sintetizados, la propiofenona R-951 mostró una actividad analgésica unas 200 veces superior a la petidina, por lo que se preparó el homólogo superior, la butirofenona R-1187, que si bien conservaba la acción morfínica, una excitación inicial con midriasis e insensibilidad al dolor típica de la petidina tras la inyección, producía en los ratones un efecto tranquilizante y sedación. Este perfil depresor recordaba al manifestado por la clorpromazina. De esta forma, Janssen se embarcó en la manipulación estructural del R-1187, buscando el incremento de la acción tranquilizante, y a la vez se eliminaba la actividad analgésica ([Bandelow et al., 1991](#); [Granger, 1999](#); [Janssen, 1965](#)).

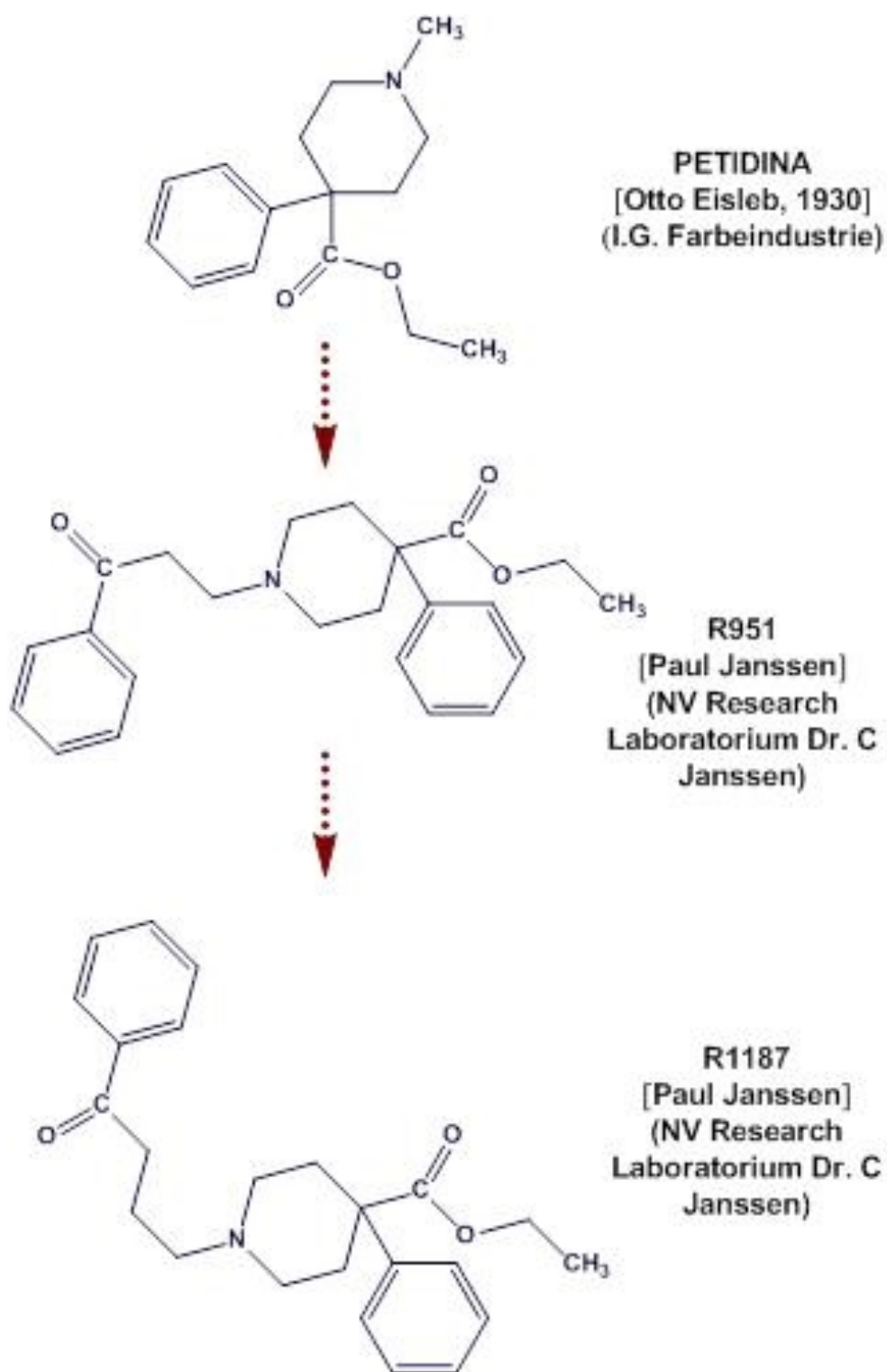


Figura 94. Desarrollo del compuesto R-1187 a partir de petidina.

El éxito provino de la sustitución del carboxilato de etilo por un hidroxilo y de la introducción de halógenos en las posiciones «*para*» de los fenilos, un cloro en el de la piperidina y un flúor en el de la arilcetona; en 1958 se obtuvo el haloperidol, casi 100 veces más activo que la clorpromazina y con menos efectos colaterales ([Lopez-Muñoz et al., 2009a](#)).

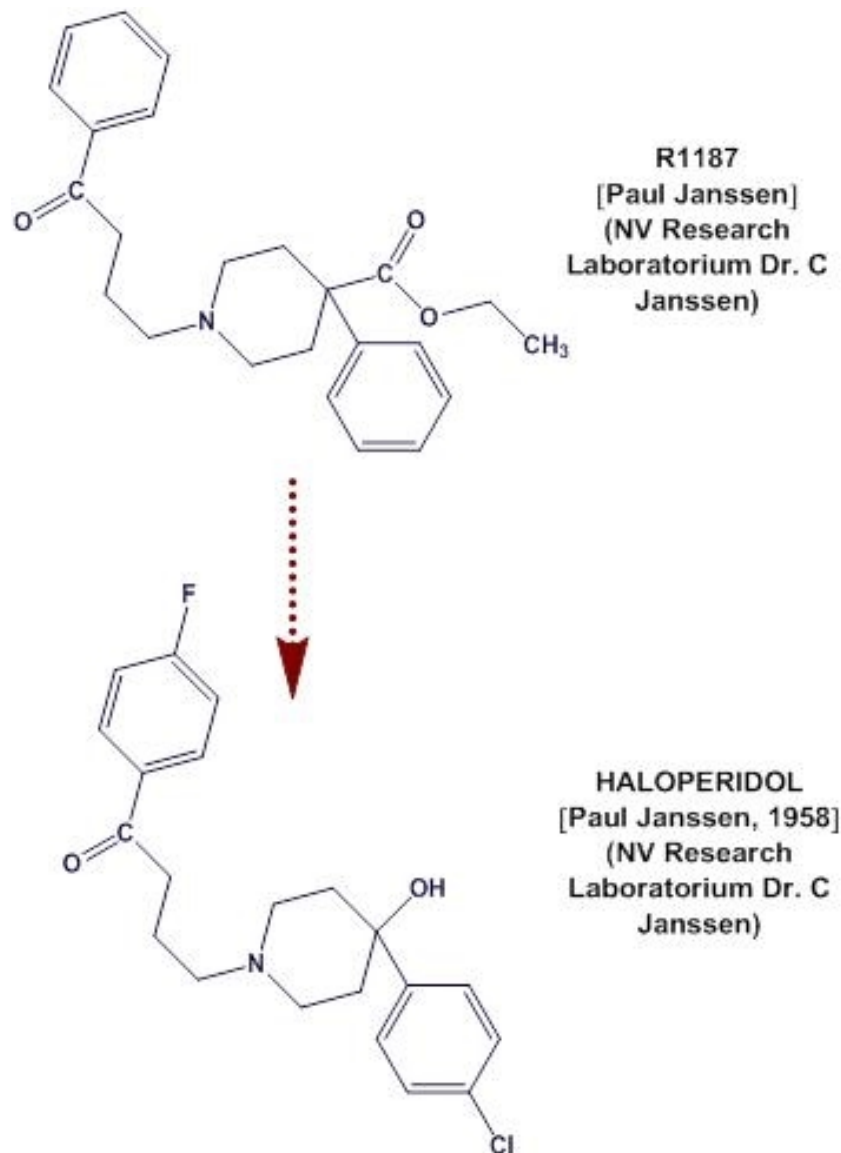


Figura 95. Haloperidol.

El descubrimiento de las impresionantes aplicaciones del haloperidol motivó la síntesis de más de 5.000 homólogos, con el deseo lógico de una mejora del perfil terapéutico, disminuyendo los efectos secundarios, concretamente los síndromes extrapiramidales, producidos por el bloqueo dopaminérgico. Por ello se consideró la posibilidad de su uso como fármaco antianfetamina y usarlo en consecuencia en “aquellos ciclista que se dopaban ([Lopez-Muñoz et al., 2009a](#)). Para llevar a cabo los estudios de relación estructura-actividad, que se presentan en forma resumida en la Figura 97, se puede también aquí dividir la estructura general en cuatro zonas: el anillo bencénico (A), el grupo carbonilo (B), la cadena trimetilénica (C) y el sistema heterocíclico (D).

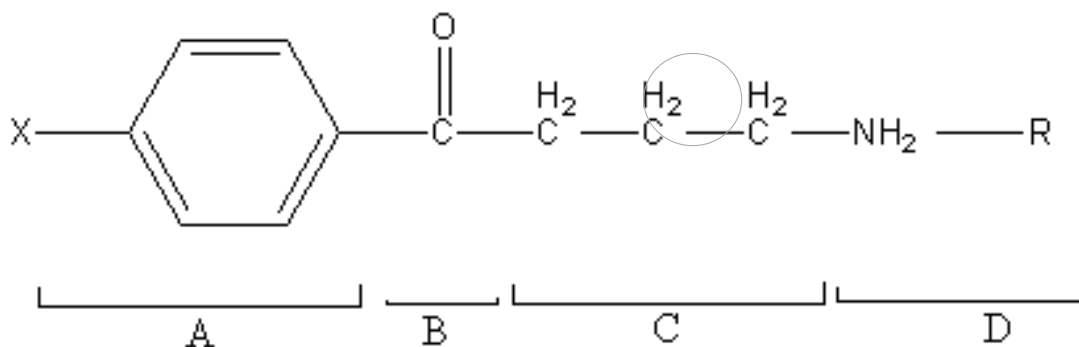


Figura 96. Relación estructura-actividad en las butirofenonas. A) El flúor en posición 4 proporciona actividad óptima. En general, sin sustituyente o con otro sustituyente distinto disminuye la actividad, a excepción de O-CH₃ en la anisoperidona; B) cualquier modificación (C=S, C=C, reducción, etc.) da lugar a una disminución notable o incluso pérdida de la actividad, con excepción de un grupo bencidrilo en lugar del grupo benzoilo; C) la actividad se ve disminuida por un alargamiento, acortamiento o ramificación; D) heterociclo de seis miembros (piperidina, tetrahidropiridina, piperazina). El sustituyente en 4 aporta actividad óptima. En caso de sustituyente aromático, es óptimo el fenilo con sustituyentes en 3 o en 4 (X, CF₃, CH₃, etc.) El segundo sustituyente en 4 de la piperidina puede ser OH, CON(CH₃)₂, NRR', CO-C₆H₅. Si el heterociclo es piperizado, el sustituyente en 2 del fenilo es el óptimo.

Los neurolépticos más potentes son los que poseen un resto fenilamina en 4.

- Anillo bencénico (zona A). El sustituyente debe estar en posición «*para*» y los resultados óptimos se obtienen con un átomo de flúor o, excepcionalmente, con un grupo metoxilo, como en la anisoperidona. Cualquier otro sustituyente o la modificación de la posición conduce a un descenso importante de la actividad.
- Grupo carbonilo (zona B). Cualquier modificación del grupo carbonilo, como la reducción a alcohol o a metileno, la transformación en alqueno e incluso el cambio del O por un S (que podría ser un profármaco) da lugar a una caída notable de la actividad.

No obstante lo anterior, todo el grupo arilcetona puede cambiarse por un bencidrilo, como se indicará más adelante.

- Cadena trimetilénica (zona C). El alargamiento, el acortamiento o la ramificación de la cadena trimetilénica perjudica la actividad.
- Sistema heterocíclico (zona D). El heterociclo es el que admite más modificaciones. Adelantemos que ha de ser de seis eslabones, siendo la piperidina, tetrahidropiridina o piperazina los de elección. Los sustituyentes han de estar situados en la posición 4 del anillo. La actividad óptima se considera cuando uno de los sustituyentes es el benceno sustituido en «*meta*» o en «*para*» por un halógeno, un metilo o un trifluorometilo.

La piperidina admite un segundo sustituyente que puede ser un hidroxilo, N,N-dimetilcarbamoilo, un amino terciario o un benzoilo. La piperazina, obviamente, sólo

admite el fenilo en 4, obteniéndose la actividad óptima con los sustituyentes en posición «orto». Los neurolépticos más potentes poseen un anilino (fenilamino) en 4, formando parte de un nuevo heterociclo, como el droperidol, el benperidol, un dihidroderivado del anterior, y la espiperona de naturaleza espiránica.

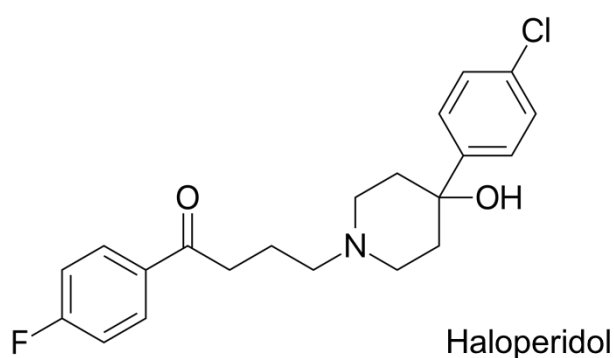
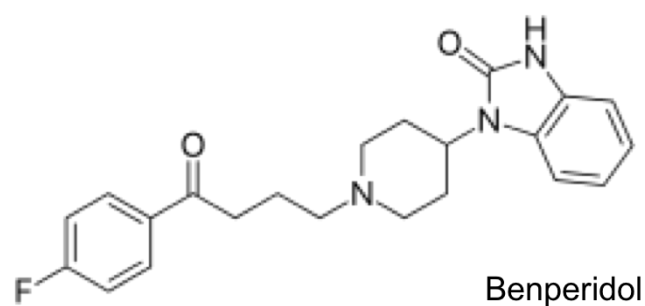
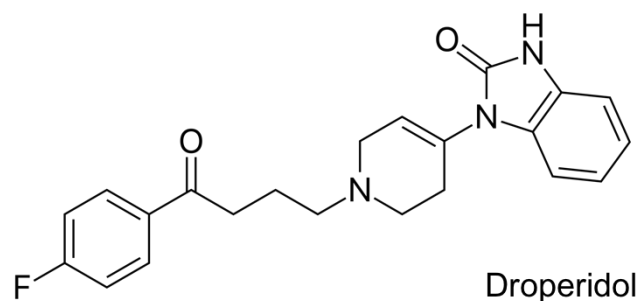


Figura 97. Droperidol; Benperidol; Haloperidol.

Como se ha mencionado anteriormente, la sustitución del benzoilo en las butirofenonas por un grupo bencilo no altera la actividad neuroléptica. El origen de esta serie también se debe a Janssen, que es probable que en el diseño esperase una acción anticolinérgica central y así evitar las discinesias de los neurolépticos. Si bien el resultado no fue satisfactorio respecto a lo esperado, se llegó a fármacos con una actividad neuroléptica prolongada, lo que los hace de elección en las psicosis crónicas. Como ejemplos representativos cabe mencionar el flusperileno, relacionado estructuralmente con la espiperona, y la pimozida, relacionada con el benperidol.

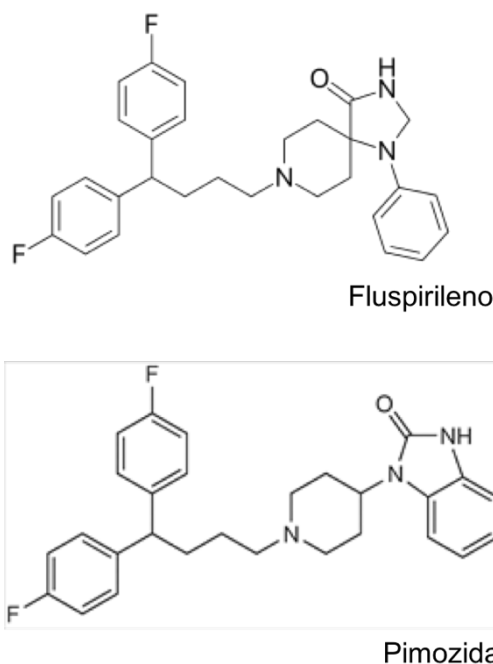


Figura 98. Fluspirileno y pimozida.

3.4. El proceso de investigación con haloperidol.

3.4.1. Estudios con haloperidol en animales de laboratorio.

Los estudios preclínicos realizados con haloperidol se publicaron entre 1959 y 1969 ([Janssen et al., 1960a](#); [Janssen et al., 1965b](#); [Janssen et al., 1960b](#); [Janssen et al., 1959](#)).

Dos días después de la síntesis de R 1625, R. Fredericks fue el primero en inyectar la sustancia a un ratón, a la dosis de 10 mg/kg. Después de la inyección, el reflejo de retirada en el método de la placa caliente fue inhibido totalmente y el tiempo de reacción fue superior a los 30 segundos durante 3 horas, aunque el diámetro de las pupilas no se modificó ([Janssen, 1965](#)).

Como parte de su actividad investigadora, Janssen y sus colaboradores diseñaron una serie de pruebas animales sencillas, inocuas y económicas. Entre ellas, una determinaba el diámetro de la pupila con un microscopio y otra registraba la duración del reflejo de lamida después de que el ratón se hubiese expuesto a una placa calentada con una mezcla de acetona al 50 % y etilformato al 50 %, combinación que hierve a 55 °C. Utilando estas dos simples pruebas, Janssen pudo diferenciar tres clases de agentes farmacológicos: anticolinérgicos, analgésicos narcóticos y neurolépticos ([Janssen, 1965](#)).

3.4.2. Estudios clínicos con haloperidol.

Cinco semanas después de su síntesis, se facilitó el R 1625 a C. Bloch, un psiquiatra de Bruselas, para que iniciara su estudio clínico. Bloch administró 2 mg de R 1625 por vía intravenosa a algunos pacientes con *delirium tremens*. En una carta a Jackie Collard, el asistente de Paul Divry en Lieja, André Mullie, responsable de los ensayos clínicos de los laboratorios Janssen, escribía el 4 de abril de 1958 que «*el estudio del Dr. Bloch muestra que no existe ningún efecto sedante después de la inyección intravenosa de 2 mg de R 1625, ni reacciones adversas, exceptuando una disminución leve y transitoria de la presión arterial*» ([Janssen et al., 1960a](#); [Lopez-Muñoz et al., 2000b](#)). A partir de aquí, Bloch se encargó de estudiar la tolerancia al producto, pero no de evaluar sus efectos clínicos. De hecho, su nombre no aparece en ninguna publicación sobre el haloperidol.

En menos de 15 días, el 16 de abril de 1958, Collard envió una carta a Mullie: «*Ayer realicé la primera prueba clínica con R 1625 bajo supervisión de P. Divry. El paciente era una mujer joven de 25 años, con buen estado físico, que presentaba una crisis emocional (hipermotilidad). Una inyección lenta de 1 ml fue seguida de inmediato por una sedación leve y 3 minutos más tarde por un estado de somnolencia. Tres horas más tarde, la sedación persistía, pero en menor grado. Su presión arterial disminuyó de 120/70 a 95/70 mmHg, mientras su frecuencia cardíaca pasaba de 100 latidos por minuto (excitación) a 76 (sedación)*» ([Lopez-Muñoz et al., 2000b](#)). Por lo tanto, esta carta es el primer relato de los efectos del uso psiquiátrico de R 1625. Según otras fuentes, y como lo confirmó Paul Janssen, la iniciativa de esta primera aplicación de haloperidol la tomó André Pinchard, residente en el Departamento de Divry ([Janssen et al., 1960a](#); [Janssen et al., 1965b](#)).

Como los resultados fueron positivos, los psiquiatras belgas decidieron continuar estudiando el fármaco. La primera publicación sobre el R 1625 apareció en la revista *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica*, bajo el título “*Le R 1625: Nouvelle thérapeutique symptomatique de l’agitation psychomotrice*” y la firma de P. Divry, J. Bobon y J. Collard ([Divry et al., 1958](#)). En la conclusión de este estudio, realizado sobre una muestra de 18 pacientes con agitación, los autores confirman que el haloperidol es un «potente sedante en casos de agitación». Además, agregan que el tener un efecto sedante superior a los hipnóticos, este producto supone una gran ventaja, dado que «*la sedación sin sueño no afecta a la alimentación y permite el contacto psicoterapéutico posterior a la inyección*». Al final del trabajo apuntan: «*la excelencia de la acción sedante de R 1625 sobre la agitación psicomotora es tal que este fármaco se ha vuelto de uso frecuente en el departamento de nuestro hospital. Desde esta perspectiva aislada, el R 1625 es de interés. Estamos esperando una extensión de su campo de aplicación*». En ningún momento hicieron referencia a efectos adversos neurológicos.

En su segunda publicación, los psiquiatras de Lieja completaron sus observaciones iniciales y proporcionaron un análisis diferente del producto ([Divry et al., 1959](#)). Este artículo llevó por título “*Étude et expérimentations cliniques du R 1625 ou halopéridol, nouveau neuroleptique et `neurodysleptique`*”. En su introducción, los autores escriben sin vacilar: «los brillantes efectos obtenidos por vía intravenosa en el tratamiento sintomático de la agitación nos ha conducido a seguir experimentando con la administración oral como tratamiento prolongado o sintomático de las enfermedades neuropsiquiátricas. Los primeros resultados publicados aquí son suficientes para mostrar, como habíamos conjeturado durante la aplicación episódica de inyecciones, que el R 1625 no es un sedante básico sino un verdadero neuroléptico. Estos efectos neurolépticos incluso exceden el marco común. Son los más potentes que conocemos. El R 1625 produce fácilmente parkinsonismo. Este parkinsonismo es conocido con la clorpromazina y la reserpina. Pero aquí, el parkinsonismo es la norma, no el incidente.»

El año 1959 se caracteriza, en el marco que nos incumbe, por la celebración de la Conferencia de Beerse (I Simposio Internacional sobre el Haloperidol), que tuvo lugar el día 5 de septiembre. Los laboratorios Janssen reunieron en esta localidad una buena cantidad de autores que habían ensayado el haloperidol. Esta reunión internacional se realizó sólo un año y medio después de la síntesis del fármaco y se publicaron 15 comunicaciones en un número de *Acta Neurológica and Psychiatrica Belgica* de 1960 ([Janssen, 1965](#)).

Después de este evento científico de Beerse, la reputación del fármaco aumentó considerablemente. En su comunicación original, Divry, Bobon y Collard declararon: «*Consideramos que su acción alucinolítica es mayor que la de cualquier otro neuroléptico*» ([Divry et al., 1960](#)).

Parte de la historia del haloperidol es también la historia de la metodología desarrollada en 1961 por Hans J. Haase para determinar la dosis umbral de los neurolépticos. Así, como un efecto colateral, nació la micrografía. Esta técnica consistía en solicitar a un paciente que sería tratado con haloperidol que escribiera a mano un texto que conociera de memoria. Posteriormente se efectuaba la administración diaria de una dosis y se medía el área del texto escrito a mano. Cuando el área se reducía en un 20 % se alcanzaba el umbral (efecto neuroléptico óptimo con efectos adversos mínimos) ([Haase et al., 1985](#)). En 1986, J. MacEvoy, mediante un amplio examen neurológico, revisó el interés de este método ([McEvoy, 1986](#)).

3.5. La introducción del haloperidol en los Estados Unidos.

Una nota clínica titulada “*Problems un evaluation of R 1625*” fue publicada en el *American Journal of Psychiatry* en 1959, por H.C. Denber, P. Rajotte y D. Kauffman

([Denber et al., 1959](#)). Los autores afirmaban que los trastornos del comportamiento a veces empeoran con el uso del haloperidol, e incluso se preguntan si el producto que se les facilitó era el mismo que utilizaron los autores belgas que comunicaron resultados positivos. Según Paul Janssen, la mayoría de los pacientes del departamento de Herman C.B. Denber padecían hebefrenia. Su colaboradora, la Sra. Zimmermann, les inyectaba dosis cada vez más concentradas de haloperidol, lo que explicaría los peores resultados que a veces se observaban. Además, según Paul Janssen, los psiquiatras estadounidenses eran muy reacios a usar psicofármacos, pues estaban muy influidos por las teorías freudianas, en boga en aquel país durante esa época. Para ellos era difícil aceptar que una simple molécula pudiera modificar la psiquis humana.

Además, Janssen tuvo serias dificultades para obtener la patente en Estados Unidos. Arnold Beckett, quien, como se ha comentado, había impulsado a Janssen a estudiar los derivados de la petidina, lo que condujo a la síntesis del haloperidol, recibió información confidencial de Paul Janssen. Como asesor de Smith-Kline & French (SK&F), Beckett proporcionó información sobre la investigación de Janssen a esta compañía, que intentaba sintetizar, por su parte, moléculas similares al haloperidol ([Janssen, 1965](#)).

Cuando la firma McNeil Pharmaceutical Company, grupo subsidiario de Johnson & Johnson, intentó registrar la patente para el haloperidol y productos asimilados, tuvo que enfrentarse con las restrictivas normas legales de la administración estadounidense, heredadas del drama de la talidomida. A partir de 1962 empezaron a exigirse pruebas de seguridad y estudios clínicos adicionales, por las enmiendas Kefauver a la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos. Además, la oficina de patentes impuso un «*interdicto*» a la firma McNeil, ya que en los compuestos que remitió, uno era similar a un producto presentado por SK&F. No obstante, una vez que Janssen demandó a SK&F y ganó la demanda, la patente se obtuvo en 1969, con una duración de 17 años, hasta 1986. Desde 1969, el haloperidol se utilizó ampliamente en Estados Unidos como tranquilizante mayor ([Bandelow et al., 1991](#); [Crane, 1967](#); [Gerle, 1964](#)) .

El droperidol se introdujo en la clínica en 1961. El efecto antagonista de los vómitos inducidos por apomorfina fue la herramienta farmacológica empleada para cuantificar la duración del efecto neuroléptico, así como para cuantificar su intensidad. Este método permitió demostrar que la duración de la actividad del droperidol era corta y su efecto potente ([Janssen et al., 1963](#)). La pipamperona también empezó a utilizarse en el mismo año. Esta molécula fue calificada como «psicorrelajante» por Jean Bobon, que destacó sus propiedades hipnóticas y antiagresivas. El grupo de investigación sobre tratamientos psiquiátricos de Lyon identificó que este fármaco era activo en la «atimormia» y, sobre todo, en los trastornos conductuales y los trastornos explosivos y antisociales de la personalidad ([Awouters et al., 2007](#)). Por su parte, la fluanisona fue introducida en 1960. En 1966, Jean Delay y Pierre Deniker comunicaron las

observaciones de Georges Daumézon sobre este compuesto: actividad sedante rápida en casos de inquietud y excitación psicótica ([Delay et al., 1961](#)). En 1974 se describieron las propiedades farmacológicas del bromperidol en la revista *Arzneimittel-Forschung*; la sustitución del grupo fenilo se hizo con bromo en lugar de cloro, como se había hecho con el haloperidol, y la actividad frente a los vómitos inducidos por apomorfina en perros fue de inicio «suave», aunque la duración del efecto era mayor en comparación con el haloperidol ([Niemegeers et al., 1974](#)).

3.6. Consideraciones farmacológicas sobre el haloperidol y las butirofenonas.

El descubrimiento de esta nueva familia química de agentes neurolépticos o tranquilizantes mayores está relacionado con el diseño de nuevos métodos y pruebas de actividad farmacológica en animales de laboratorio, con valor predictivo de interés terapéutico en seres humanos.

Paul Janssen (Figura 91) y su equipo de investigadores publicaron una serie de 4 artículos en la prestigiosa revista *Arzneimittel-Forschung* (Drug Research), donde se describían los ensayos biológicos efectuados con ratas y perros ([Janssen et al., 1965a, 1966](#); [Janssen et al., 1967](#)). Entre las pruebas con valor predictivo de actividad neuroléptica en seres humanos diseñados por el grupo de Janssen cabe destacar las siguientes:

- Catalepsia y ptosis en rata.
- Antagonismo de torsiones y estereotipias causados por anfetamina y apomorfina.
- Reducción de la motilidad espontánea («campo abierto»).
- Inhibición del comportamiento aprendido de evitación del choque eléctrico sin inhibición del comportamiento no condicionado («prueba de la caja de salto»).

A partir de los resultados publicados en esta serie de cuatro artículos, pueden distinguirse dos tipos de compuestos:

- Compuestos con una baja ED₅₀ para la prueba de la caja de salto y una alta ED₅₀ para la prueba de catalepsia (neurolépticos de alta potencia).
- Compuestos con dos ED₅₀ diferentes, pero próximas, para estas pruebas (neurolépticos de baja potencia).

Si consideramos que las butirofenonas forman parte de una familia química de agentes neurolépticos (Figura 100), se pueden distinguir compuestos con distinta potencia, al menos «desde el punto de vista de la dosis por peso», según P. Rossignol ([Cohen, 1994](#)).



Figura 99. Dr. Paul Janssen.

En un artículo publicado en la revista *Comprehensive Psychiatry*, Jean Bobon y su equipo del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Lieja (Bélgica) propusieron una clasificación clínica de los neurolépticos (Bobon et al., 1972). Esta clasificación complementó la de Pierre Lambert, que era un modelo lineal. Como dijo Bobon, «el modelo bipolar de Lambert no tenía en cuenta la actividad antihebefrénica». En este artículo se destacan algunas propiedades de las butirofenonas:

- El haloperidol se describe como un «agente alucinógeno notable» y como un «potente antiexcitatorio, sobre todo en relación con la sedación del estado de ánimo maníaco».
- El droperidol (o dehidrobenzperidol) se describe como «dotado de una influencia relativamente leve sobre la exaltación tímica del paciente maníaco», y como inductor de «una sedación psicomotora sin precedentes».

Más tarde, Daniel P. Bobon y Carl-Gerhard Gottfries explicaron que la naturaleza de las características clínicas de los neurolépticos se basaba en la experiencia clínica del equipo de Bobon con los neurolépticos, sobre todo con el haloperidol ([Bobon et al., 1974](#)).

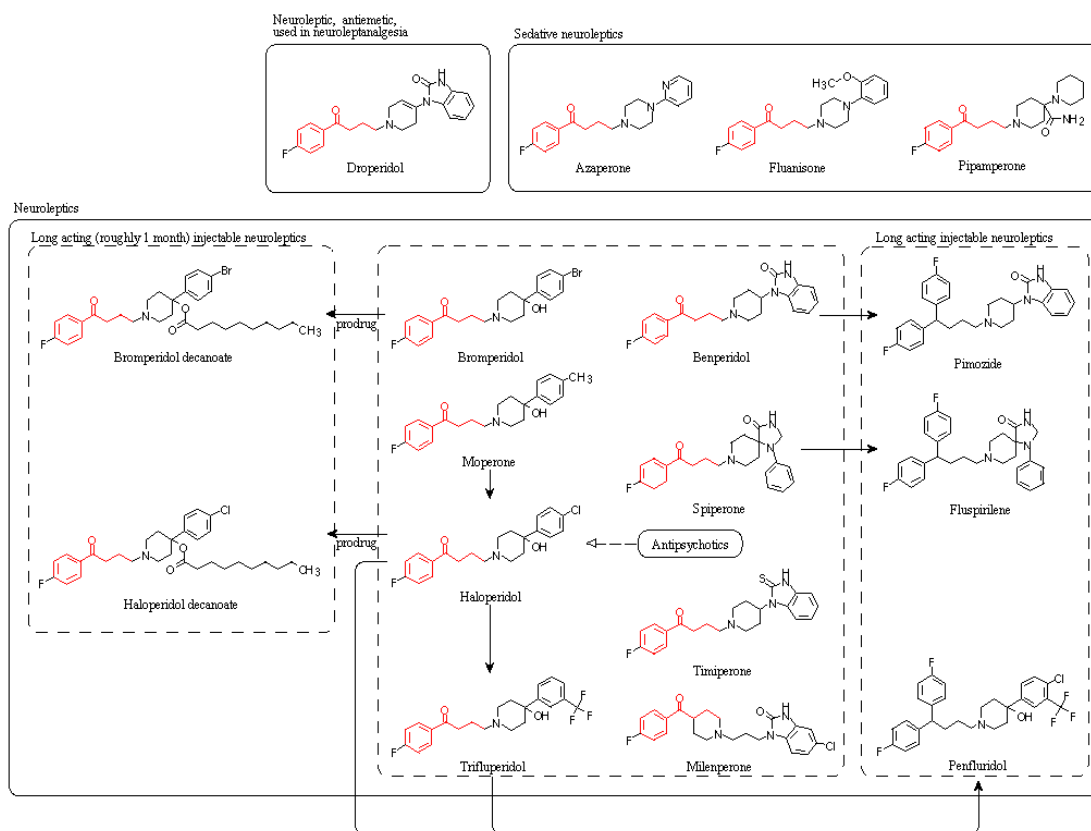


Figura 100. Estructura química de los principales neurolépticos del grupo de las butirofenonas.

En un artículo titulado *“The chemical anatomy of neuroleptic drug”*, Paul Janssen propuso tres modelos dimensionales de compuestos conocidos como bloqueadores de la zona gatillo quimiorreceptora. Propuso también que las propiedades estructurales constituían una estructura hipotética para los compuestos neurolépticos, sobre la base de relaciones estructura-actividad cuantitativas ([Janssen, 1966](#)). Ésta fue la primera propuesta de farmacóforo de actividad neuroléptica, lo que condujo a «un mecanismo de acción básico común que casi nos fuerza a introducir el concepto de «receptor» (Figura 101) ([López-Muñoz et al., 2007](#)).

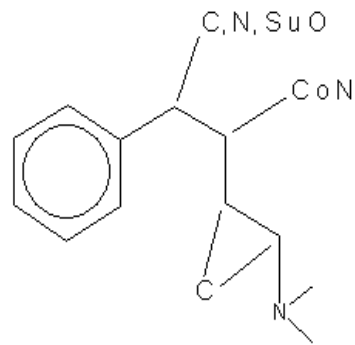
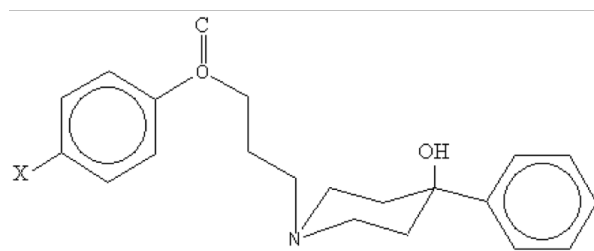
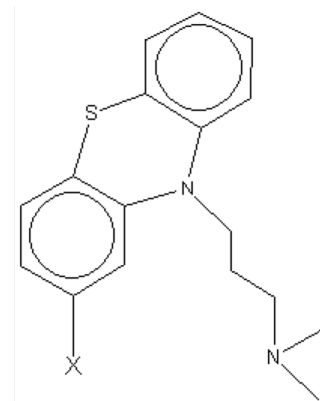


Figura 101. Farmacóforo neuroléptico propuesto por Paul Janssen (Janssen, 1966)

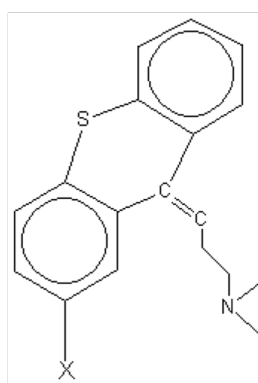
A partir de este farmacóforo, las sustituciones conducen a compuestos con potencias y espectros de actividad diferentes. Debemos destacar que este «farmacóforo histórico» es compartido por diversos neurolépticos, incluso por los atípicos y por los antipsicóticos con actividad dopaminérgica agonista parcial (Figura 102).



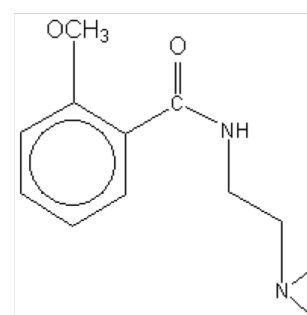
Butirofenona



Fenotiazina



Tioxanteno



Ortoanisamida

Figura 102. Estructura química de varios neurolépticos.

En resumen, en el descubrimiento del haloperidol y la constatación de su efecto antipsicótico interviene la serendipia si se considera su desarrollo vinculado a la búsqueda de analgésicos a partir de la petidina (patrón de imputación serendípica tipo II de López-Muñoz et al (2012)). Sin embargo, no influiría la serendipia si su desarrollo

responde a la búsqueda de un determinado fármaco con propiedades antianfetamínicas, en cuyo caso su descubrimiento fue consecuencia de una hipótesis de trabajo para conseguir precisamente un fármaco eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia (patrón de imputación serendípica tipo IV de López-Muñoz et al (2012)). Además, estos ensayos permitieron, en primer lugar, el diseño de nuevos modelos experimentales de predicción del efecto antipsicótico (antagonismo de las estereotipias inducidas por sustancias anfetamínicas), lo que hizo avanzar considerablemente la metodología de la investigación básica de agentes psicotrópicos, y, en segundo lugar, posibilitaron la puesta en marcha de un programa de investigación básica sistemática que fue abriendo sucesivas puertas en el ámbito de la psiquiatría biológica y de la neurología ([Penry et al., 1989](#)).

4. La sulpirida como prototipo de las ortopramidas – benzamidas.

En el año 1957, L.J. Besançon et al, de los laboratorios Delagrangé, en Francia, descubrieron que la 2-cloroprocainamida, desarrollada a partir de los anestésicos locales, buscando incrementar la actividad antiarrítmica, presentaba una acción antiemética cuando se administraba por vía oral. Esta característica inesperada del modelo motivó la síntesis de nuevas benzamidas, llegando el éxito 7 años más tarde, con el lanzamiento de la metoclopramida como un antiemético de utilidad clínica, aunque había que controlar los efectos secundarios, ya que podían aparecer, con cierta frecuencia, episodios de tetania ([López-Muñoz et al., 2007](#)).

Los logros conseguidos por Delagrangé no pasaron desapercibidos en Janssen, que rápidamente incorporó esta línea de investigación en sus laboratorios. La actividad gastrocinética se mejoró con la cisaprida, que presenta un perfil especial, al ser altamente selectiva en el tracto gastrointestinal, por lo que ha encontrado aplicación en el tratamiento del reflujo esofágico, la estasis gástrica y en la dispepsia no relacionada con la úlcera gastroduodenal. La cisaprida no bloquea el receptor dopaminérgico. Pero Delagrangé no se quedó atrás, obteniendo un compuesto con dos metileno entre los nitrógenos, formando el nitrógeno básico de éstos un ciclo de pirrolidina, la sulpirida ([Delagrangé, 1970](#)).

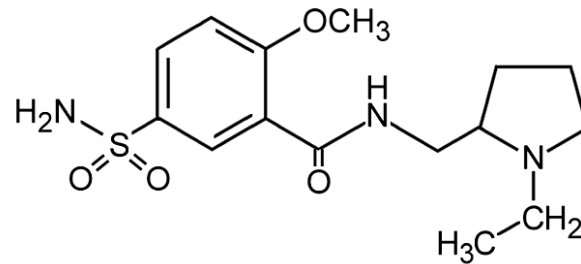


Figura 103. Sulpirida

La sulpirida, cuyo levoenantiómero es muy superior al dextro, carece de las propiedades sedantes de las fenotiazinas y las butirofenonas, por lo que es interesante en la esquizofrenia. La sustitución del grupo sulfonamida de la sulpirida, muy polar, por un átomo de bromo y la introducción de un metoxilo adicional en la otra posición «orto», mientras que se mantiene la cadena básica sin modificar, da lugar a la remoxiprida, más lipófila, por lo que pasa mejor al SNC y es más selectiva sobre los receptores D₂ del área mesolímbica y de la sustancia negra que los del cuerpo estriado, por lo que el síndrome extrapiramidal está muy reducido (Figura 104). Su obtención, por farmacomodulación de los anestésicos locales, hace que el descubrimiento de esta molécula pueda incluirse en el patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012) ([Lopez-Muñoz et al., 2012](#)).

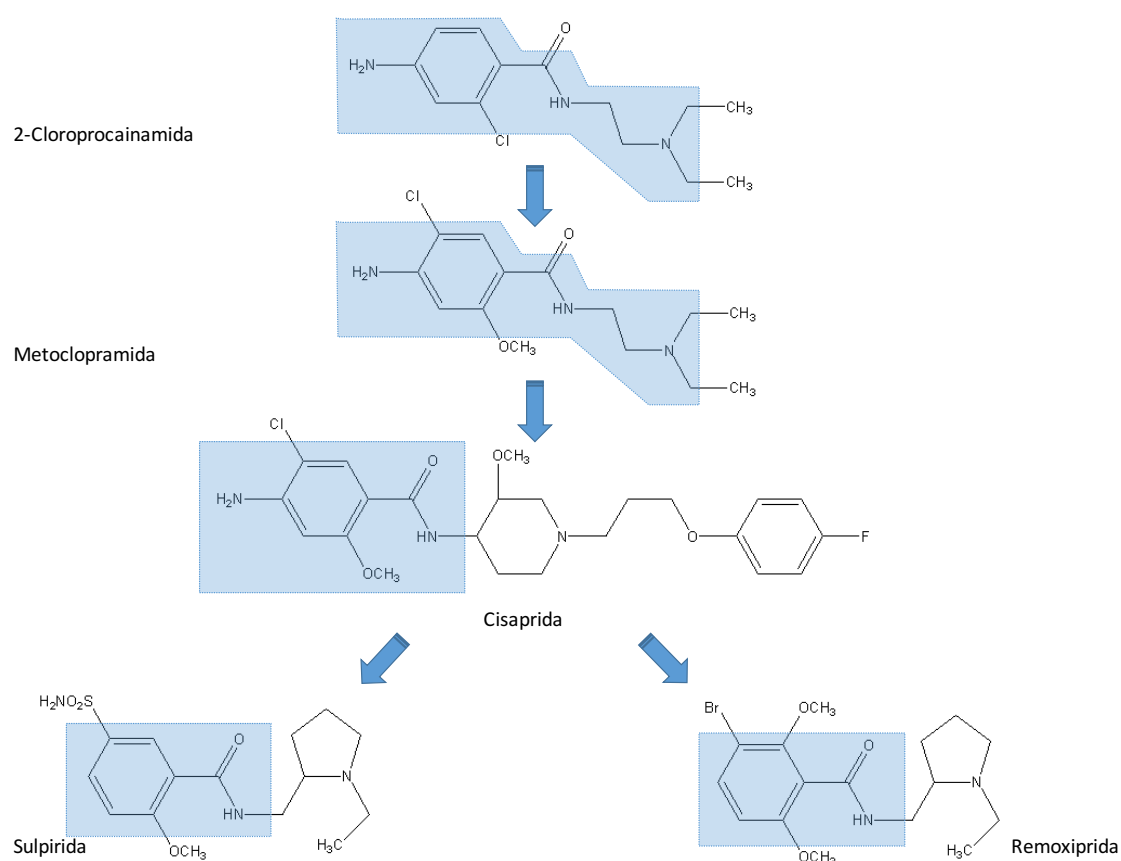
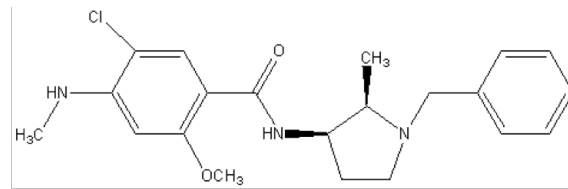
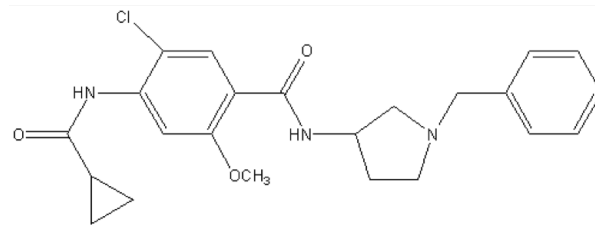


Figura 104. Evolución de las benzamidas neurolépticas a partir de los antiarrítmicos.

El hecho de que sustancias con una estructura y una síntesis química sencillas, como las benzamidas, tengan un elevado interés terapéutico motivó que algunas compañías continuaran trabajando en esta fructífera serie. Como ejemplo podemos citar dos productos de Yamanouchi, la nemonaprida, comercializada en 1991, y que es un antagonista de los receptores D_2 , mientras que a otra que aún está en fase experimental, conocida como YM-43611, se la reivindica como el primer antagonista selectivo de los receptores D_3 y D_4 .



Nemonaprida



YM-43611

Figura 105. Nemonaprida y YM-43611

Las ortopramidas (orto-metoxibenzamidas) proceden de la farmacomodulación de los anestésicos locales. En concreto, la ortometoxiprocainamida (Figura 106) mostró, además de la acción anestésica local esperada para este compuesto, una notable acción antiemética. Por posteriores modificaciones de esta estructura se obtuvo la metoclopramida, potente antiemético con moderada actividad anestésica local.

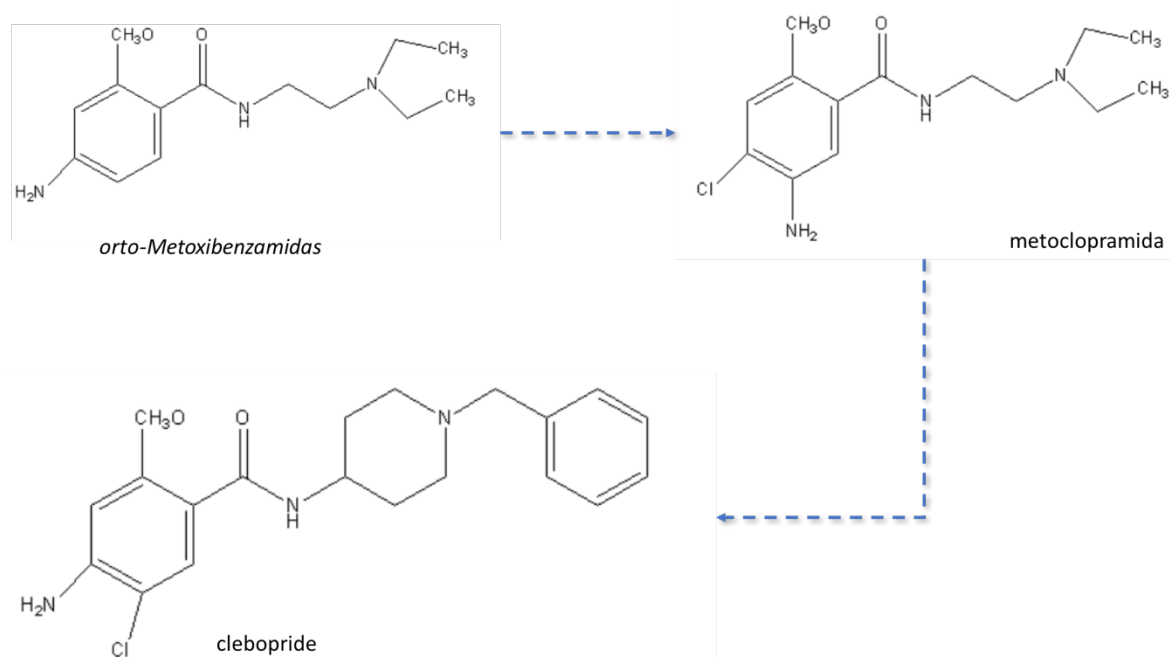


Figura 106. Ortopramidas.

La acción antiemética de la metoclopramida es consecuencia de su carácter de antagonista dopaminérgico (sobre los receptores D_2 del «gatillo quimiorreceptor» inductor del vómito) y serotoninérgico central. Aunque se emplea como antiemético, junto con otros fármacos más recientes que actúan selectivamente sobre los receptores serotoninérgicos, una aplicación más frecuente de la metoclopramida es la que deriva de sus acciones periféricas como promotor de la motilidad intestinal (efecto procinético) debido a un mecanismo complejo de tipo colinérgico indirecto ([Desmond et al., 1986](#); [DiPalma, 1990](#)).

En función de su capacidad de penetración a través de la barrera hematoencefálica, las ortopramidas pueden presentar acciones periféricas (procinéticas) o centrales. Estas últimas pueden ser tanto de tipo antiemético como neuroléptico en función de la selectividad de cada fármaco sobre los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos centrales. Entre las ortopramidas que se emplean fundamentalmente como procinéticas se encuentran la cisaprida y la cinitrapida, mientras que la sulpirida y la tiaprida son ejemplos de ortopramidas útiles como neurolépticos (Figura 107).

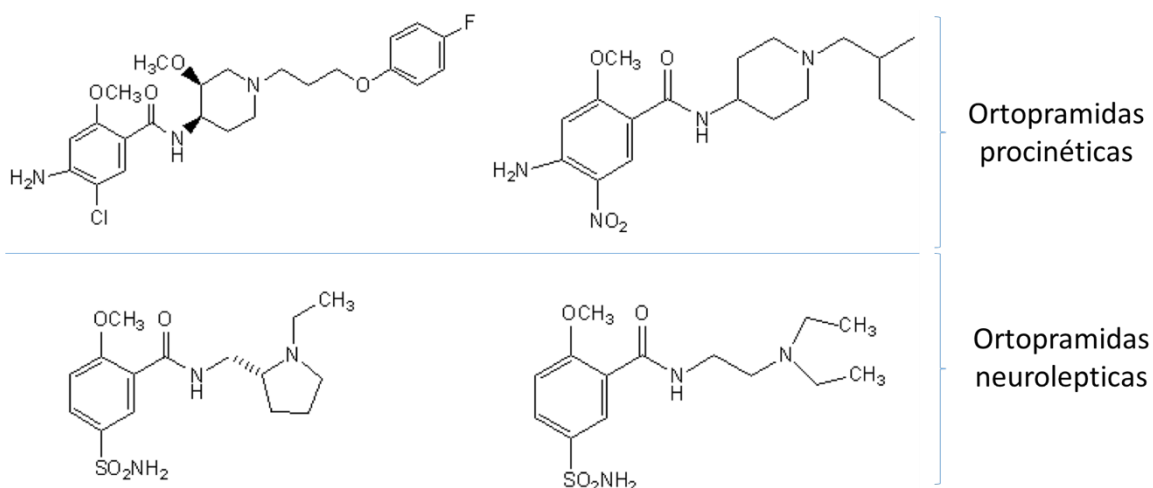


Figura 107. Ortopramidas periféricas y centrales.

Las ortopramidas representan un buen ejemplo de la importancia del enlace de hidrógeno intramolecular en la acción farmacológica. Así, mediante la espectroscopía infrarroja y cálculos de mecánica cuántica, se ha podido correlacionar la actividad procinética con el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la benzamida y el átomo de oxígeno del grupo del anillo aromático por formación de un sistema de seis eslabones. Esta conformación parece esencial para la actividad de esta familia de compuestos. Así los isómeros con el grupo amida invertido, en los que el enlace de hidrógeno intramolecular es más débil por conducir a un sistema de cinco eslabones, son inactivos. (Figura 108).

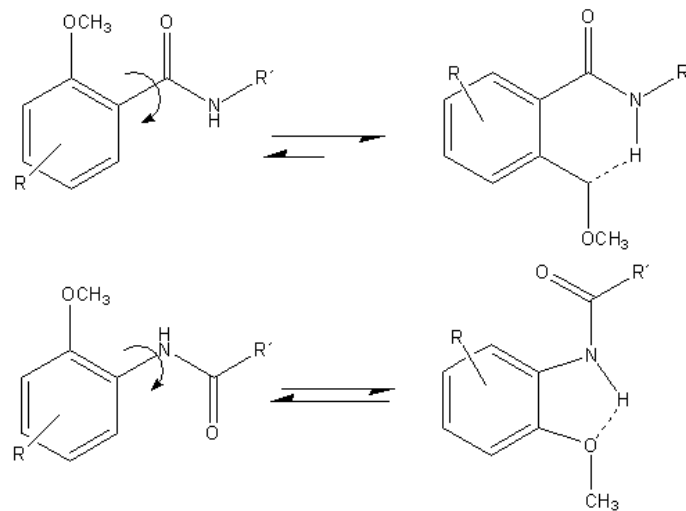


Figura 108. Enlace de hidrógeno intramolecular

En realidad, los estudios espectroscópicos de RMN han demostrado que este enlace de hidrógeno intramolecular es importante en disolventes poco polares, como cloroformo, pero desaparece en disolución acuosa, en la que predominan los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre el fármaco y el agua. Ello no es obstáculo para que, en el acercamiento del fármaco al entorno hidrófobo del receptor de membrana, el enlace de hidrógeno indicado pueda ser un factor esencial en la formación del complejo fármaco-receptor.

5. La clozapina como prototipo de los antipsicóticos atípicos.

La clozapina (Figura 110) presenta un peculiar perfil receptorial, por lo que algunos autores han explicado así su menor incidencia de efectos extrapiramidales. Su farmacología es muy compleja, ya que en la actualidad se considera que actúa en una serie de receptores adicionales a los primeramente sospechados, como los D₁ a D₄, M₁, H₁, α₁ y α₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, y 5-HT₇. Lamentablemente también se ha descrito para este fármaco de tanto interés una peligrosa agranulocitosis (entre un 0,5 y un 2% de casos), lo que obliga a un control hematológico constante del paciente.

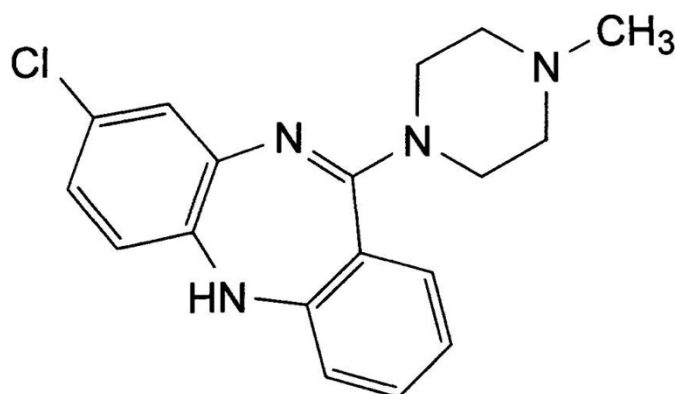


Figura 109. Clozapina

La clozapina supuso también el origen de una clase especial de antipsicóticos nuevos a los que, para distinguirlos de los antiguos (los típicos) se denomina antipsicóticos atípicos. Estos se caracterizan por ser eficaces en los síntomas negativos de la enfermedad, por no producir el síndrome extrapiramidal y por un mecanismo de bloqueo de los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$, siendo los más característicos la paliperidona, la olanzapina, la aripripazol y la ziprasidona.

Muchos descubrimientos en el campo de la psicofarmacología son el resultado de la interacción fortuita entre nuevos fármacos y poblaciones de pacientes. La larga saga de la síntesis inicial de la clozapina como un hipotético antidepresivo, y el posterior descubrimiento de que tenía propiedades antipsicóticas y no ocasionaba síntomas extrapiramidales relevantes, condujo a una reconceptualización importante del tratamiento biológico de la esquizofrenia que persiste hasta la actualidad. El concepto de atipicidad fue acuñado específicamente para describir la disociación entre el efecto clínico de los antipsicóticos y la inducción de síndromes extrapiramidales. Aunque la afinidad relativa de la clozapina por los receptores serotoninérgicos $5-HT_2$ y dopaminérgicos D_2 se ha utilizado en una nueva serie de antipsicóticos con bajo potencial para ocasionar síntomas extrapiramidales a dosis terapéuticas, el rasgo de atipicidad es aún una cuestión controvertida. Además, el hecho de que ningún otro fármaco haya demostrado la singular eficacia de la clozapina en la esquizofrenia refractaria avala la hipótesis de que otra propiedad farmacológica «atípica», hasta ahora no identificada, pueda aprovecharse en una nueva generación de antipsicóticos.

La aportación de la clozapina a la reciente psicofarmacología merece especial atención, tal como se comenta a continuación.

5.1. Descubrimiento y síntesis de la clozapina.

En 1983 se publicó un libro que contenía un capítulo dedicado al descubrimiento de los neurolépticos. En él, Pierre Deniker, su autor, recuerda la presentación realizada por Jean Delay en el Primer Simposio sobre Fármacos Psicotrópicos, celebrado en Milán en

mayo de 1957, que señaló las características psicofisiológicas de los neurolepticos, en ese momento una clase heterogénea que incluía tanto derivados de la fenotiazina como de la reserpina ([López-Muñoz et al., 2014](#)). Entre los cinco criterios necesarios propuestos, la inducción de indiferencia psicomotora y de síndromes extrapiramidales eran fácilmente reproducibles en modelos animales; esto permitió establecer el fundamento para un conocimiento conceptual de los neurolepticos, que fue resumido en Montreal 1960: «*Los efectos terapéuticos de los neurolepticos son inseparables de las modificaciones psicomotoras, neurológicas y vegetativas que producen*». No obstante, Deniker fue muy cuidadoso a la hora de establecer su convicción de que, aunque «*[...] los efectos psiquiátricos y neurológicos de los neurolepticos no pueden ser disociados, nunca hemos creído que los efectos neurológicos fueran causa directa de los psiquiátricos*» ([López-Muñoz et al., 2007](#)).

En ese momento, el trabajo pionero de Arvid Carlsson sobre dopamina transformó las distintas hipótesis acerca de los mecanismos de acción antipsicóticos en una discusión centrada en la actividad dopaminérgica. Después de aislar la dopamina en el SNC ([Carlsson, 1959](#); [Carlsson et al., 1958](#)), en 1963 publicó un artículo que se consideró un hito en psicofarmacología, donde demostró de qué modo el haloperidol y la clorpromazina, con perfiles clínicos diferentes, compartían la característica del antagonismo dopaminérgico en modelos animales, mientras que la reserpina producía síntomas extrapiramidales a través de una depleción presináptica ([Carlsson et al., 1963b](#)). A partir de ese descubrimiento y hasta la dilucidación del papel de la dopamina en la función extrapiramidal ([Anden et al., 1964](#); [Carlsson, 1964](#)), comenzó a postularse la hipótesis dopaminérgica de la psicosis en general y de la esquizofrenia en particular. Aunque en ese momento no se pudo demostrar un incremento de la neurotransmisión dopaminérgica en el SNC *in vivo* en los pacientes con esquizofrenia, la correlación lineal casi perfecta entre la tendencia de un fármaco a antagonizar los receptores dopaminérgicos postsinápticos y la eficacia clínica, combinados con ensayos conductuales, como la capacidad de bloquear las estereotipias inducidas por apomorfina y anfetamina, proporcionó un modelo sólido para definir las características bioquímicas esenciales de un antipsicótico eficaz. Se comprobó que no todos los pacientes experimentaban síntomas extrapiramidales con dosificaciones terapéuticas, aunque las propiedades anticolinérgicas intrínsecas de los compuestos de baja potencia aliviaron cualquier duda persistente acerca de la veracidad de la hipótesis dopaminérgica de los antipsicóticos, y por extensión, de la fisiopatología subyacente de la esquizofrenia.

Las bases neuroquímicas de la eficacia de la mediación psicotrópica no estaban claramente dilucidadas a mediados de la década de 1950, pero el conocimiento experimental de la relación entre estructura y actividad se aplicó satisfactoriamente en modelos animales para desarrollar algunos fármacos con eficacia comprobada en la depresión y psicosis. Sobre esta base, el grupo encabezado por J. Schmutz y E.

Eichenberger, de Wander Pharmaceutical (Berna, Suiza), sintetizó una serie de compuestos tricíclicos dibenzodiazepínicos en 1958, de los que se esperaba que tuvieran efectos antidepresivos ([Hippius, 1999](#)). Algunos de los primeros compuestos de la serie resultaron ser antidepresivos, pero los compuestos posteriores, con sustituciones amidina en el anillo central, tenían actividad antipsicótica. A partir de este grupo de compuestos surgieron los antipsicóticos típicos, perlapina y loxapina, y la amoxapina, compuesto padre de la loxapina, con acción antidepresiva. En enero de 1961, en la primera comunicación farmacológica completa sobre el compuesto HF-1854 (que después se denominó clozapina), se describió un fármaco afín a la clorpromazina, con importantes actividades sedantes y antiadrenérgica, pero que difería en su incapacidad para inducir catalepsia ([Bindra et al., 1993](#)). Otras pruebas realizadas en animales, comunicadas en diciembre de 1961, establecieron una gama de efectos comparables a los de la clorpromazina, pero muy distintos de los del haloperidol, sobre todo la ausencia de inducción de catalepsia. La ausencia de catalepsia se consideraba poco destacable en ese momento, ya que otros antipsicóticos típicos de baja potencia eran débilmente catalépticos en el mejor de los casos y, no obstante, eran muy eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia ([Lopez-Munoz et al., 2015](#)).

Los resultados del primer ensayo clínico abierto, realizado en 1962 en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Berna, con 19 pacientes y a dosis de 160 mg tres veces al día, no parecieron prometedores, pero los investigadores comentaron los importantes efectos adversos «*neurovegetativos*» y la ausencia de síntomas extrapiramidales. Más tarde, en ese mismo año, H. Gross y E. Langner, en Viena, obtuvieron buenos resultados en 21 de 28 pacientes con una dosificación similar, y tampoco observaron síntomas extrapiramidales ([Naber et al., 2013](#)). Nuevos ensayos, realizados por Hanns Hippius en Berlín y M.P. Engelmeier en Viena, comunicaron a Wander Pharmaceuticals que éste era un antipsicótico eficaz y sedante, al parecer libre de síntomas extrapiramidales, y que era conveniente proseguir la investigación con él. Wander Pharmaceuticals completó nuevos estudios toxicológicos en 1967 y se embarcó en múltiples ensayos clínicos que condujeron a registrar el producto en 1971 y a comercializarlo al año siguiente con el nombre Leponex® ([Hippius, 1999](#); [Naber et al., 2013](#)).

El hecho de que la actividad antipsicótica pudiera desarrollarse sin efectos adversos extrapiramidales, con dosis clínicamente relevantes, era contrario al dogma central de la psicofarmacología de la esquizofrenia, un dogma que surgía de la síntesis de la clorpromazina y fármacos relacionados, la identificación de la dopamina en el SNC y el desarrollo de modelos animales para la selección de fármacos con antagonismo significativo de los receptores dopaminérgicos D₂ postsinápticos. La inhibición de las estereotipias inducidas por anfetamina o apomorfina, la inducción de catalepsia y la demostración de hipersensibilidad dopaminérgica estriatal tras la administración

crónica, son ejemplos de modelos biológicos para los antipsicóticos que sólo podrían cumplir los antagonistas dopaminérgicos potentes.

No obstante, la asombrosa evidencia obtenida con la clozapina se oponía al modelo prevalente en la época. Los primeros casos clínicos se publicaron en Alemania, como el primer ensayo clínico a doble ciego realizado con la clozapina (frente a la levomepromazina) por parte de Jules Angst et al en 1971 ([Angst et al., 1971](#)). En ese momento, firmemente convencidos de la eficacia de la clozapina, Günther Stille y Hanns Hippus publicaron el primer artículo con comentarios sobre las características atípicas de la clozapina ([Lopez-Muñoz et al., 2001](#)). A medida que los estudios comparativos con otros antipsicóticos iban confirmando que el perfil de eficacia clínica era comparable o incluso superior al de otros fármacos convencionales ([Ekblom et al., 1974](#); [Gerlach et al., 1974](#); [Rodova et al., 1973](#)), pero sin ocasionar síntomas extrapiramidales, el concepto de atipicidad y el cuestionamiento abierto de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia aumentó su frecuencia de aparición en la literatura científica ([Hippius, 1999](#); [Naber et al., 2013](#)). No obstante, Deniker, en 1983, expresaba aún dudas en relación con las propiedades especiales de la clozapina; se refería a ella como una «falsa excepción» a la teoría neuroléptica propuesta 25 años antes y la asignaba categóricamente a la clase de fármacos de baja potencia que producen «un máximo de efectos vegetativos, pero un mínimo de efectos extrapiramidales» ([Angst et al., 1971](#)). Esta posición se tornó cada vez más minoritaria, ya que la clozapina se consideró, tanto desde el punto de vista bioquímico como clínico, como una entidad distinta de cualquiera conocida. El ensayo fundamental de John M. Kane et al, publicado en 1988 en la prestigiosa revista *Archives of General Psychiatry*, estableció firmemente la eficacia de la clozapina en pacientes con esquizofrenia que eran refractarios a lo que, en ese momento, se denominaban antipsicóticos típicos ([Kane et al., 1988](#)). En particular, la mejoría en los síntomas negativos fue cualitativamente diferente de la observada con los antipsicóticos clásicos, que eran neutros o que empeoraban los síntomas negativos, como consecuencia del antagonismo excesivo de los receptores D₂ ([Meltzer et al., 1989](#)).

En resumen, el descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clozapina, buscando un agente antidepresivo, está vinculado a la serendipia, como un descubrimiento serendípico primario, y por tanto adscrito al patrón de imputación tipo II de López-Muñoz et al (2012) ([López-Muñoz et al., 2012](#)). El resto de agentes atípicos fueron obtenidos mediante farmacomodulación por aproximaciones modulativas. Por tanto, les corresponde un patrón de imputación serendípica tipo IV de López-Muñoz et al (2012), donde la intervención de la serendipia fue nula .

5.2 La atipicidad de los antipsicóticos.

El descubrimiento accidental de Albert Hofmann, en abril de 1943, de las potentes propiedades psicomiméticas intrínsecas de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la identificación de la serotonina en 1948 y su localización ulterior en el encéfalo habían establecido un papel inequívoco de la serotonina en la etiopatogenia de la psicosis ([Carlsson, 1983](#)), aunque esta hipótesis fue rápidamente ensombrecida por la introducción de la clorpromazina y el monumental trabajo de Carlsson sobre la dopamina. Aunque en la década de 1960 se caracterizó al LSD como un potente agonista 5-HT_{2A}, se asignó a los sistemas serotoninérgicos un papel principal en los trastornos del estado de ánimo, y se constató que constituían un componente importante de la actividad para los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa, pero no necesariamente para la reserpina, a pesar del impacto de este fármaco en las concentraciones de los metabolitos de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La literatura científica publicada posteriormente sobre la relación entre la serotonina y la esquizofrenia siguió siendo modesta, incluso después de la publicación del artículo de Carlsson en 1963 ([Carlsson, 1983](#)), donde unificó las propiedades antipsicóticas de la reserpina y los antipsicóticos típicos, aunque se puede ver una progresión constante a partir de los primeros trabajos que estudiaron el efecto de la clozapina sobre los metabolitos de la serotonina ([Ackenheil et al., 1975](#); [Fink et al., 1984](#); [Ruch et al., 1976](#); [Seiden et al., 1963](#)). Finalmente se evidenció, desde la perspectiva bioquímica, y de forma inequívoca, que la clozapina era un potente antagonista serotoninérgico *in vivo* ([Friedman et al., 1984](#); [Lee et al., 1984](#)).

En 1989, Herbert Y. Meltzer pudo escribir confidencialmente que el mecanismo de acción de la clozapina «comprende su capacidad para alterar el sistema dopaminérgico, de forma integrada» e inferir así que la etiología de la esquizofrenia puede incluir «una anomalía en la interacción del sistema dopaminérgico y serotoninérgico, más que cualquiera de los sistemas por sí mismos» ([Meltzer, 2002](#)). Aunque la implicación clínica de la potente afinidad serotoninérgica no pudo distinguirse de inmediato, ciertas características clínicas, como la baja tendencia a la inducción de síntomas extrapiramidales con dosificaciones terapéuticas, la mínima elevación de las concentraciones plasmáticas de prolactina o la eficacia sobre los síntomas negativos, potenció la creación de una distinción entre antipsicóticos típicos y atípicos (Tabla 61). En ese momento no había consenso en cuanto a las propiedades bioquímicas necesarias para caracterizar la atipicidad, un problema exacerbado por la afinidad de la clozapina por múltiples subtipos de receptores, sobre todo los receptores dopaminérgicos D₁, D₂ y el recientemente clonado (en 1991) D₄, α_1 -adrenérgicos y serotoninérgicos ([Van Tol et al., 1991](#)), así como sus efectos sobre las neuronas gabaérgicas y mediadas por neurotensina, y la aparente selectividad *in vivo* por las vías dopaminérgicas del área A10 (límbica) sobre las del área A9 (estrial).

Tabla 60 - Perfiles comparativos *in vivo* de la clozapina y el haloperidol

Propiedades <i>in vivo</i>	Clozapina	Haloperidol
Bloqueo de estereotipias inducidas por apomorfina	Sin efecto	Significativo
Inducción de catalepsia	Sin efecto	Significativa
Hipersensibilidad de los receptores D ₂ estriatales tras la administración crónica en ratas	Sin efecto	Significativa
Hiperprolactinemia en humanos	Transitoria	Significativa
Síntomas extrapiramidales en humanos	Raros	Frecuentes
Aumento del recambio de dopamina (determinación de las concentraciones de metabolitos) en las neuronas A10 (límbicas) y A9 (estriatales) con la administración crónica	A10 > A9	A10 = A9
Aumento de la expresión de c-fos en las neuronas A10 (límbicas) y A9 (estriatales) tras la administración crónica	A10 > A9	A10 = A9
Eficacia en la esquizofrenia refractaria	Considerable	Ninguna
Mejoría cognitiva en la esquizofrenia	Significativa	Mínima
Eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia	Significativa	Mínima

Excluyendo el modelo débil afinidad D₂ / alta afinidad 5-HT₂, la hipótesis que planteaba la eficacia de la clozapina como consecuencia del antagonismo de los receptores D₄ perduró más que muchas otras que apuntaban a la afinidad receptorial ([Meltzer et al., 1992](#)). No obstante, en 1992 se disponía de suficientes datos experimentales *in vivo* y datos clínicos como para que Meltzer afirmara que un «análisis funcional detallado y gradual permite determinar que los valores de pK_i para los receptores D₂ constituyen el principal parámetro para diferenciar dos clases de fármacos antipsicóticos (típicos y atípicos) y explican el 64 % de la varianza; la afinidad por los receptores 5-HT₂ explica otro 17 %». La afinidad por los receptores D₁ no alcanzó significación en este modelo (p=0,10). No obstante, los receptores dopaminérgicos D₄ nunca fueron abandonados por completo como hipotético *locus* de actividad antipsicótica de clozapina, en parte debido a datos *in vivo* que mostraron la capacidad de los antagonistas selectivos D₄ para inducir efectos parecidos a los de los antipsicóticos, como la reversión del bloqueo inducido por apomorfina de la inhibición prepulso ([Mansbach et al., 1998](#)). A pesar de esto, el fracaso repetido de los antagonistas D₄ para evidenciar eficacia clínica antipsicótica ([Bellotti et al., 1999](#); [Corrigan et al., 2004](#); [Kramer et al., 1997](#); [Pugsley et al., 2002](#)), el fracaso del antagonista D₄/5-HT₂ fanacerina como antipsicótico ([Moller, 2000](#)) y la falta de datos consistentes que correlacionan los polimorfismos de los receptores D₄ con aspectos de la psicopatología de la esquizofrenia o la respuesta al tratamiento ([Jonsson et al., 2003](#)), suponen graves inconvenientes para poder adherirse a esta teoría.

Aunque las investigaciones sobre actividad en receptores de glicina y NMDA (N-metil-D-aspartato) glutaminérgicos ([Chen et al., 2002](#); [Goff et al., 1996](#); [Meltzer, 1991](#); [Sur et](#)

[al., 2003](#); [Tsai et al., 1999](#)) y en receptores colinérgicos ([Sawa et al., 2003](#); [Sur et al., 2003](#)) siguen generando datos dudosos, los estudios clínicos y de neuroimagen realizados a finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990 proporcionaron nuevas confirmaciones *in vivo* de que un modelo bioquímico de antagonismo serotoninérgico potente, afinidad D₂ débil y selectividad regional para los tractos D₂ límbicos, daba lugar a fármacos clínicamente eficaces con propiedades atípicas, utilizando una definición amplia de atipicidad, como síntomas extrapiramidales leves con dosificaciones terapéuticas medias, y una mayor eficacia frente a síntomas negativos y déficit cognitivos. La ausencia de un potente antagonista D₂ siguiendo las pautas de dosificación habituales en clínica parece ser, pues, una condición sine qua non de atipicidad, ya que los datos de los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) muestran un riesgo apreciable de hiperprolactinemia cuando la ocupación estriatal excede el 72 %, y de síntomas extrapiramidales cuando excede el 78 % ([Kapur et al., 2000](#)). Sin embargo, la ocupación máxima no es el único determinante de atipicidad, ya que el curso temporal de la fijación a los receptores parece tener gran poder de predicción para explicar tanto los efectos adversos como la eficacia ([Weinberger et al., 2011](#)).

Por lo tanto, se establece un importante debate acerca de qué características bioquímicas o clínicas deberían incluirse en la definición de atipicidad. Los antipsicóticos más novedosos, como la risperidona, el sertindol, la olanzapina, la zotepina, la quetiapina y la ziprasidona se consideran frecuentemente atípicos, debido a la elevada afinidad entre los receptores 5-HT₂ y D₂, y una afinidad D₂ relativamente más débil que la de los fármacos típicos, aunque su heterogenicidad bioquímica con respecto a otros receptores y sus variados perfiles clínicos ponen en duda las necesarias características diferenciales de un antipsicótico atípico. Otros compuestos, como el aripiprazol, un débil agonista parcial D₂ con potente afinidad 5-HT₂, y el antagonista selectivo D₂/D₃ amisulprida también ofrecen problemas para adjudicarles la atipicidad en función de sus características bioquímicas. Otros dilemas conceptuales surgen por la existencia de compuestos antipsicóticos típicos (ej. la tioridazina) que presentan una relación aparentemente favorable entre eficacia y síntomas extrapiramidales, y por la ausencia general de datos rigurosos sobre síntomas negativos y fenómenos cognitivos para los antipsicóticos típicos cuando se emplean los intervalos de dosificación más bajos que se recomiendan en la actualidad. Por último, que las bases bioquímicas de la eficacia de la clozapina en la esquizofrenia refractaria se mantengan sin resolver apunta a la presencia de otra propiedad distinta a la relación de afinidad 5-HT₂/D₂, ya que esta característica es compartida con otros antipsicóticos que no han podido demostrar evidencia concluyente de su eficacia en pacientes refractarios.

5.3. Antipsicóticos atípicos: ¿Debería prevalecer el concepto de atipicidad sobre la utilidad clínica?

Los intentos por revelar los misterios de la clozapina han enseñado a los psicofarmacólogos importantes lecciones acerca del tratamiento de la esquizofrenia, en gran parte cuando se plantean expectativas de eficacia clínica y tolerabilidad. Sin embargo, las cuestiones abordadas anteriormente han fomentado que los investigadores experimentados cuestionen el valor heurístico de la designación «atípico» cuando no hay ningún consenso general sobre las implicaciones clínicas o bioquímicas del término. En ensayos serios de varios investigadores ([CADTH, 2011](#); [Fleischhacker, 2002](#); [Kapur et al., 2001](#)) se aborda esta cuestión en profundidad y, aunque no se ha alcanzado ninguna conclusión definitiva, parece que cualquier definición entre los antipsicóticos se base primariamente en la clínica, como fue hace casi 50 años atrás, cuando Deniker asignó cinco propiedades esenciales de un neuroléptico. Esto es particularmente relevante en la actualidad, dado que hemos llegado a confirmar que propiedades bioquímicas dispares pueden arrojar resultados terapéuticos equivalentes. Aunque muchos preferirían, con el fin de simplificar, definir la atipicidad desde una perspectiva categórica, en la práctica clínica, la mayoría de las características atípicas, como la baja tendencia a producir síntomas extrapiramidales, aparecen como variables dependiendo de las dosis continuas para todos los agentes, salvo algunos de ellos, como la clozapina y la quetiapina, que casi no ocasionan síntomas extrapiramidales. A menos que se desee argumentar a favor de los grados de atipicidad, es probable que se haya alcanzado la coyuntura precisa para abandonar el término «atípico», ya que carece de un valor heurístico en la categorización de los antipsicóticos, y reemplazarlo por la simple designación en generaciones de fármacos. Los primeros antipsicóticos, que tenían índices terapéuticos estrechos entre el efecto clínico y los síntomas extrapiramidales, deberían considerarse antipsicóticos de primera generación, mientras que la clozapina y los antipsicóticos que se sintetizaron posteriormente se considerarían de segunda generación. Como comenta W. Wolfgang Fleischhacker, este concepto ayudaría a preservar las diferencias cualitativas y las nuevas expectativas para la farmacoterapia que encarna la clozapina, mientras se preserva la «ventaja de dejar lugar para generaciones nuevas de antipsicóticos, los cuales podrían ser diferenciados entonces de sus antecesores por mecanismos farmacológicos o características clínicas claramente distintas» ([Friedman et al., 1984](#)). Hasta que se descubran otros fármacos eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, la clozapina seguirá siendo el estándar para el tratamiento de estos trastornos, y constituirá el referente para la obtención de una nueva generación de compuestos.

6. Conectividad molecular.

Tal como se indicó anteriormente, dado el diferente mecanismo de acción (bloqueo D_2 en los primeros o típicos, a los que se suma el bloqueo de receptores 5-HT₂ en los atípicos), cabría esperar diferencias estructurales significativas entre unos agentes antipsicóticos y otros.

Efectivamente, entre los antipsicóticos típicos podemos considerar 3 grupos, cada uno de ellos derivados de una molécula inicial o “cabeza de serie”, a partir de la cual, por manipulación molecular se han diseñado las restantes que constituyen el subgrupo correspondiente.

Así, de la clorpromazina derivan diversas fenotiazinas, consecuentemente con una lógica similitud estructural. Del haloperidol (butirofenonas), segundo grupo, derivan otros fármacos igualmente por diseño molecular. Lo mismo puede referirse a las benzamidas u ortopramidas, tercer grupo, en el que se incluyen moléculas activas con evidente afinidad estructural.

Estos aspectos relativos a la semejanza estructural de la molécula activa, que la química orgánica justifica, dada la manipulación molecular a partir de la estructura de origen, son corroborados aplicando un método basado en la topología molecular según el “Estudio del Índice Topológico” ([Carbó-Dorca et al., 2013](#)). Mediante este Índice teórico, las diferentes moléculas son consideradas y evaluadas por su afinidad estructural, tomando como base en el correspondiente estudio, la presentación en las mismas de un N terciario; por otra parte, se toma como molécula de referencia el primero de los antipsicóticos utilizados y que, como se ha comentado anteriormente, ha dado lugar por manipulación molecular a diferentes fármacos antipsicóticos, esto es, la clorpromazina.

El índice de carga G1V, muestra para todas las moléculas, excepto la asenapina, valores comprendidos entre 17,5604 y 29,5669. En este caso, el método topológico, aplicado a las diferentes moléculas evaluadas, asigna un valor a la clorpromazina (fármaco de referencia) de 17,5604. Se obtiene este valor para el resto de moléculas evaluadas, cuyos resultados se muestran en la Columna G1V* de la Tabla 62. Y así, las demás moléculas son referenciadas frente este valor, obteniéndose los valores indicados en las correspondiente columna G1V-17,56 (índice clorpromazina).

Los resultados pueden ser más fáciles de interpretar en la Columna (G1V* - 17,56)/29,567 (valor este más distante correspondiente a la flufenazina)

De este modo se pone de manifiesto que todas las moléculas consideradas (típicas y atípicas) presentan un Índice G1V* superior a 17 e inferior a 30. En ese rango se encuentran este grupo de fármacos, a excepción de la asenapina.

En todos los casos, estos valores responden a índices positivos, característica esta que va vinculada a la actividad antipsicótica, con la excepción de la asenapina..

Por otra parte, y centrándonos en la última de las columnas, dada su mayor sensibilidad al valorar estas diferencias topológicas, muestra que la mayor similitud al fármaco de referencia (clorpromazina), dicho de otra forma, la mayor proximidad al valor 0, debería corresponder a una mayor afinidad estructural. Este mayor acercamiento al referido valor 0 la presentan los otros dos fármacos, cabezas de serie, como son el haloperidol y la sulpirida que, paradójicamente, no son derivados fenotiazínicos, aunque sí moléculas típicas.

Así, la similitud estructural propia de la manipulación molecular a partir del fármaco de origen queda corroborada aplicando el método basado en la topología molecular o Índice topológico G1V.

En definitiva, el método basado en el estudio del Índice Topológico referente a la evaluación de la similitud estructural, ofrece resultados positivos en todos los fármacos evaluados, sean típicos o atípicos, con la excepción de la citada asenapina, así como unos valores próximos al valor 0 asignado al de referencia (tabla 60).

Curiosamente, al observar los datos referentes a la similitud estructural referenciada basándose en el Índice topológico G1V, destaca que la mayor afinidad estructural respecto al fármaco de referencia, clorpromazina, la muestran fármacos no fenotiazínicos, como son sulpiride y haloperidol, fármacos considerados cabeza de serie. Por otra, un fármaco de los considerados, , muestra un índice negativo frente a la referenciada clorpromazina, caso de anesepina, dato éste que corrobora las peculiares características del mismo, que se apartan del resto de los antipsicóticos considerados.

Tabla 61 - Índice de carga topológica de los antipsicóticos

Molécula	G1V *	G1V-17,56	(G1V-17,56) /29,567
Flufenazina	29.5669	12.0065	0.4061
Sertindol	28.8613	11.3009	0.3822
Paliperidona	27.3706	9.8102	0.3318
Aripiprazol	25.9244	8.3640	0.2829
Risperidona	25.6934	8.1330	0.2751
Perfenazina	25.5099	7.9495	0.2689
Quetiapina	25.4402	7.8798	0.2665
Pipotiazina	25.4213	7.8609	0.2659
Ziprazidona	24.6682	7.1078	0.2404
Cmc05083	24.3454	6.7850	0.2295
Pimozida	23.6080	6.0476	0.2045
Olanzapina	23.0068	5.4464	0.1842
Amisulprida	22.7534	5.1930	0.1756
Droperidol	22.5162	4.9558	0.1676
Loxapina	22.2472	4.6868	0.1585
Cmc03026	21.7472	4.1868	0.1416
<i>Clozapina (cabeza de serie)</i>	21.7410	4.1806	0.1414
Tiaprida	21.5793	4.0189	0.1359
Levomepromazin	21.4148	3.8544	0.1304
Clotiapina	21.1586	3.5982	0.1217
Zuclopentixol	20.4876	2.9272	0.0990
Periciazina	19.6617	2.1013	0.0711
<i>Sulpirida (cabeza de serie)</i>	19.6552	2.0948	0.0708
<i>Clorpromazina (cabeza de serie)</i>	17.5604	0.0000	0.0000
<i>Haloperidol (cabeza de serie)</i>	16.1457	-1.4147	-0.0478
Ambucetamide	15.2280	-2.3324	-0.0789
Carbantel lauryl sulfate	14.8863	-2.6741	-0.0904
Flutamide	14.2503	-3.3101	-0.1120
Xantocillin	14.0508	-3.5096	-0.1187
Asenapina	13.8767	-3.6837	-0.1246
Allomethadione	13.7311	-3.8293	-0.1295
Perisoxal	13.0539	-4.5065	-0.1524
Diftalone	13.0508	-4.5096	-0.1525
Pyrophenindane	10.0223	-7.5381	-0.2549
Tolpropamine	10.0223	-7.5381	-0.2549
Fengabine	9.5254	-8.0350	-0.2718
Carbamazepine	9.3736	-8.1868	-0.2769
Sertraline	9.0982	-8.4622	-0.2862
Flumecinol	8.9842	-8.5762	-0.2901
Etocrylene	8.4557	-9.1047	-0.3079
Azacyclonol	7.0254	-10.5350	-0.3563
Dalyde	6.8512	-10.7092	-0.3622
Acetanilide	5.7754	-11.7850	-0.3986
Aminocaproic acid	5.2785	-12.2819	-0.4154
Cyclamate	3.0000	-14.5604	-0.4925

CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES.

Primera.

En el ámbito de la Psicofarmacología, parece evidente que la serendipia, en mayor o menor medida, jugó un papel fundamental en el descubrimiento de los agentes antipsicóticos durante la década de 1950. Posteriormente, tras la caracterización farmacológica del receptor D₂ y el papel de los receptores 5-HT₂ de la serotonina, ha sido a través de técnicas de farmacomodulación de estructuras bien caracterizadas la base en el desarrollo de los actuales fármacos antipsicóticos.

Segunda.

El descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina tuvo lugar tras el empleo del fármaco buscando efectos antihistamínicos. En consecuencia puede considerarse como descubrimiento serendípico primario su introducción en la psicofarmacología. Dicho fármaco quedaría así incluido en el Patrón II de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012).

Tercera.

El desarrollo de fármacos antipsicóticos derivados de las fenotiazinas, esto es, levomepromazina, flufenazina, perfenazina, periciazina, pipotiazina, y zuclopentixol, se llevó a cabo por farmacomodulación mediante técnicas de aproximación modulativa, a partir de la molécula de la clorpromazina. Por este motivo, tales fármacos quedarían incluidos en el Patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012), pues se trata de descubrimientos donde la serendipia no jugó ningún tipo de papel.

Cuarta.

A nivel estructural, la presencia en los antipsicóticos de un nitrógeno terciario parece condicionar la actividad antipsicótica del fármaco, independientemente de la molécula inicial, que tras manipulación molecular, dio lugar al mismo.

Quinta

El desarrollo del haloperidol responde al objetivo de conseguir fármacos antianfetamínicos, diseñado en consecuencia por manipulación molecular, en cuya síntesis no influye de ningún modo la serendipia, por lo que quedaría incluido en el Patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012). Sin embargo, si se considera que sus efectos antipsicóticos se manifiestan en la búsqueda de analgésicos, permitiría vincular su desarrollo a un descubrimiento serendípico primario, por lo que también podría adscribirse, en este caso, al Patrón II de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012).

Sexta

Los fármacos de estructura butirofenona, droperidol y pimozida, se desarrollaron a partir del haloperidol, mediante farmacomodulación por técnicas de aproximación modulativa, por lo que quedarían incluidos en el Patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012).

Séptima

La clozapina aparece a partir de la síntesis de una serie de compuestos tricíclicos dibenzodiazepínicos de los que se esperaba tuvieran efecto antidepresivo. En consecuencia puede considerarse como descubrimiento serendípico primario, incluido en el Patrón II de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012). La ausencia de síntomas extrapiramidales, el concepto de atipicidad y el cuestionamiento abierto acerca de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia transcurren paralelos al desarrollo de dicho fármaco.

Octava.

Los efectos antipsicóticos de la benzamida neuroléptica sulpirida se descubrieron por farmacomodulación de los anestésicos locales, buscando propiedades neurolépticas, conocido ya el bloqueo de los D₂, por los que esta molécula puede incluirse en el patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012). Los otros antipsicóticos de estructura ortropamida, amisulprida y tiaprida, también se desarrollaron por farmacomodulación por aproximación modulativa a partir de la sulpirida, y, en consecuencia, se adscriben al mismo Patrón tipo IV.

Novena.

Los actuales antipsicóticos atípicos se desarrollaron por diseño molecular, tras la caracterización de la atipicidad de la clozapina, algunos de ellos, caso de ziprasidona, risperidona y paliperidona, mediante técnicas de farmacomodulación conjugativa, dada la proximidad estructural a la domperidona. Por tanto, quedarían incluidos en el Patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012).

Decima.

La olanzapina y la quetiapina surgen por farmacomodulación mediante aproximación modulativa de la clozapina, manteniendo el bloqueo de los receptores D₂ y 5-HT₂ de la misma. En consecuencia, se trata de fármacos atípicos en cuyo descubrimiento secundario a partir de la clozapina no ha influido la serendipia, quedando incluidos, por tanto, en el Patrón IV de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012)

Undécima.

El efecto antipsicótico de la reserpina puede considerarse como descubrimiento secundario serendípico a un descubrimiento inicial no serendípico, dada la experiencia previa del uso de dicho fármaco como hipotensor, como muestra la abundante documentación al respecto. En consecuencia, su actividad como antipsicótico permite clasificar dicho fármaco en el Patrón III de imputación serendípica de López-Muñoz et al (2012).

Duodécima.

Las formas depot iniciales, basadas en el uso de ésteres de fármacos disueltos en disolventes oleosos, han dado paso al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas: cápsulas orales basadas en sistemas osmóticos de “última generación” (sistema OROS), así como microesferas o micropartículas de administración parenteral, cuya lenta liberación de fármaco tras su administración permite disponer de formas de acción sostenida, seguras y eficaces, lo que responde, en definitiva, a un diseño tecnológico carente de serendipia.

BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFIA

- Achaintre, A., & Lambert, P. A. (1972). Flupenthixol. In P. A. Lambert (Ed.), *Actualités de thérapeutique psychiatrique* (pp. 179-186). Paris: Masson.
- Ackenheil, M., Blatt, B., & Lampart, C. (1975). Effect of clozapine on 5-HIAA excretion in urine and CSF of psychotic patients and on serotonin metabolism in rat brain. *Acta Vitaminol Enzymol*, 29(1-6), 79-84.
- ACS. (2016a). Discovery and Development of Penicillin. Retrieved from <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flupenicillin.html>
- ACS. (2016b). Russell Marker and the Mexican Steroid Hormone Industry 1938-1945. Retrieved from <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/progesteronesynthesis.html>
- Acton, Q. A. (2013). *Butyrophenones—Advances in Research and Application: 2013 Edition: ScholarlyBrief: ScholarlyEditions*.
- AEMPS. (2016). *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS* Retrieved from <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Alamo, C., Cuenca, E., & Lopez-Muñoz, F. (1997). Farmacología de la conducta: Manual básico para psicoterapeutas y clínicos. In G. Gomez-Jarabo (Ed.), *Farmacología de la conducta: Manual básico para psicoterapeutas y clínicos* (pp. 219-245). Madrid: Editorial Síntesis.
- Álamo, C., Cuenca, E., & López-Muñoz, F. (1996). Antipsicóticos atípicos: perfil receptorial. In C. García-Ribera (Ed.), *Nuevos Antipsicóticos Atípicos* (pp. 1-24). Barcelona: Masson.
- Alamo, C., Lopez-Muñoz, F., & Cuenca, E. (2001). El desarrollo de la clozapina y su papel en la conceptualización de la atipicidad antipsicótica. *Psiquiatria.COM (revista electrónica)*. Retrieved from Psiquiatria.com website:
- Alamo, C., Lopez-Muñoz, F., & Cuenca, E. (2002a). Farmacología de los agentes antipsicóticos. In G. Rubio, J. Hernández, M. Jiménez-Arriero, & P. T (Eds.), *Guía para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia* (pp. 123-146). Madrid: Fundación Cerebro y Mente.
- Alamo, C., Lopez-Muñoz, F., & Cuenca, E. (2002b). Mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos. In G. Rubio, J. Hernández, M. Jiménez-Arriero, & T. Palomo (Eds.), *Guía para el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia* (pp. 147-172). Madrid: Fundación Cerebro y Mente.
- Alamo, C., Lopez-Muñoz, F., & Garcia-Garcia, P. (2007). Neurolépticos y fármacos antipsicóticos. Aspectos farmacológicos de la evolución del tratamiento de la esquizofrenia. In A. Chinchilla (Ed.), *Las esquizofrenias: sus hechos y valores clínicos y terapéuticos* (pp. 347-401). Madrid: Elsevier.
- Alamo, C., Lopez-Muñoz, F., & Guerra, J. (2010). Psicofármacos antipsicóticos. In A. Chinchilla (Ed.), *Tratado de Terapéutica Psiquiátrica* (pp. 87-145). Madrid: Nature Publishing Group Iberoamérica.
- Amdisen, A., Nielsen, M. S., Dencker, S. J., Fensbo, C., Ahlfors, U. G., Gravem, A., . . . et al. (1987). Zuclopenthixol acetate in Viscoleo—a new drug formulation. An open Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in Viscoleo in patients with

- acute psychoses including mania and exacerbation of chronic psychoses. *Acta Psychiatr Scand*, 75(1), 99-107.
- Aminov, R. I. (2010). A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134. doi:10.3389/fmicb.2010.00134
- Anden, N. E., Carlsson, A., Dahlstroem, A., Fuxe, K., Hillarp, N. A., & Larsson, K. (1964). DEMONSTRATION AND MAPPING OUT OF NIGRO-NEOSTRIATAL DOPAMINE NEURONS. *Life Sci*, 3, 523-530.
- Angell, M. (2005). *The Truth About The Drug Companies: How They Deceive Us And What To Do About It*: Random House Trade Paperbacks.
- Angst, J., Jaenicke, U., Padrutt, A., & Scharfetter, C. (1971). Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF 1854 im vergleich zu levomepromazin. *Pharmacopsychiatry*, 4, 192-200.
- Arangüena, L. C. (2001). *Psicofisiología*: Pirámide.
- Awouters, F. H., & Lewi, P. J. (2007). Forty years of antipsychotic Drug research--from haloperidol to paliperidone--with Dr. Paul Janssen. *Arzneimittelforschung*, 57(10), 625-632. doi:10.1055/s-0031-1296660
- Ayd, F. J. (1961). *Recognizing the depressed patient: With essentials of management and treatment*. Oxford, England: Grune & Stratton.
- Ayd, F. J., & Blackwell, B. (1971). Discoveries in Biological Psychiatry. Origins of Psychopharmacology—From CPZ to LSD. *Annals of Internal Medicine*, 74(5), 810-810. doi:10.7326/0003-4819-74-5-810_1
- Ayd, F. J., Jr. (1991). Invited ACNP Lecture. The early history of modern psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 5(2), 71-84.
- Baenninger, A. (2004). *Good Chemistry: The Life and Legacy of Valium Inventor Leo Sternbach*: McGraw-Hill Education.
- Baldessarini, R. (2005). Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In L. Brunton, J. Lazo, & K. Parker (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition* (11th ed.). New York: McGraw-Hill Education.
- Baldrick, P. (2003). Toxicokinetics in preclinical evaluation. *Drug Discov Today*, 8(3), 127-133.
- Ban, T. A. (1973). Haloperidol and the butyrophenones. *Psychosomatics*, 14(5), 286-297. doi:10.1016/s0033-3182(73)71322-0
- Ban, T. A. (2007). Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(4), 495-500.
- Bandelow, B., Muller, P., & Ruther, E. (1991). 30 years experience with haloperidol. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 59(8), 297-321. doi:10.1055/s-2007-1000705
- Baumeister, A. A., & Francis, J. L. (2002). Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*, 11(3), 265-277. doi:10.1076/jhin.11.3.265.10391
- Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Lopez-Munoz, F. (2010). Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J Hist Neurosci*, 19(3), 253-270. doi:10.1080/09647040903188205
- Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Uzelac, S. M. (2003). The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J Hist Neurosci*, 12(2), 207-220. doi:10.1076/jhin.12.2.207.15535

- Baumgarten, H. G., & Göthert, M. (2012). *Serotoninergergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*: Springer Berlin Heidelberg.
- Bayés, R. (1977). *Iniciación a la farmacología del comportamiento*: Fontanella.
- Becache, A. (1965). Le chlorprothixène. In A. Achaintre, P. Balvet, & M. Beaujard (Eds.), *Actualités de thérapeutique psychiatrique* (pp. 194-200). Paris: Masson.
- Bein, B. (1970). Biological research in the pharmaceutical industry with reserpine. In F. J. Ayd & B. B. (Eds.), *Discoveries in biological psychiatry* (pp. 142-154). Philadelphia: Lippincott Co.
- Bein, H. J. (1953). [Pharmacology of reserpin, a new alkaloid from *Rauwolfia serpentina* Benth]. *Experientia*, 9(3), 107-110.
- Belliotti, T. R., Wustrow, D. J., Brink, W. A., Zoski, K. T., Shih, Y. H., Whetzel, S. Z., . . . Wise, L. D. (1999). A series of 6- and 7-piperazinyl- and -piperidinylmethylbenzoxazinones with dopamine D4 antagonist activity: discovery of a potential atypical antipsychotic agent. *J Med Chem*, 42(25), 5181-5187.
- Berger, F. M. (1954). The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (miltown), a new interneuronal blocking agent. *J Pharmacol Exp Ther*, 112(4), 413-423.
- Berger, F. M. (1978). Introduction: the aims and achievements of psychopharmacology. In W. G. Clark & J. Del Giudice (Eds.), *Principles of psychopharmacology* (pp. 1-7). London, England: Academic Press.
- Bernard, P., Berthon, J. Y., & Chretien, J. R. (1999). Computer-aided molecular selection and design of natural bioactive molecules. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2(3), 213-223.
- Bhatara, V., Lopez-Muñoz, F., & Alamo, C. (2004). El papel de la medicina herbal ayurvédica en el descubrimiento de las propiedades neurolépticas de la reserpina: a propósito de la *Rauwolfia serpentina* y los orígenes de la era antipsicótica. *Anales de Psiquiatria*, 20, 274-281.
- Bickel, L. (2015). *Florey: The Man Who Made Penicillin*: Bloomsbury Publishing.
- Bindra, J. S., & Lednicer, D. (1993). *Chronicles of Drug Discovery*: Wiley.
- Blackwell, B. (1970). The process of discovery. In F. J. Ayd & B. Blackwell (Eds.), *Discoveries in biological Psychiatry*. Philadelphia, USA: JB. Lippincott Company.
- Bloch, R. G., Dooneief, A. S., Buchberg, A. S., & Spellman, S. (1954). The clinical effect of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med*, 40(5), 881-900.
- Bloom, F. E. (2005). Neurotransmission and the central nervous system. In L. Brunton, J. Lazo, & K. Parker (Eds.), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition*. New York, USA: McGraw-Hill Education.
- Bloom, F. E., Kupfer, D. J., & American College of, N. (1995). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress : An Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*: Raven Press.
- Bobon, D., Troisfontaines, B., Kempeneers, J. L., Xhenseval, B., Bourdouxhe, S., Mirel, J., . . . Pedersen, V. (1986). Open multicentre trial of zuclopenthixol in mania and schizophrenia based on the AMDP scales. *Acta Psychiatr Belg*, 86(2), 152-176.
- Bobon, D. P., & Gottfries, C. G. (1974). The Liege physiognomy of neuroleptics, with special reference to thioxanthenes. *Acta Psychiatr Belg*, 74(5), 535-544.

- Bobon, J., Pinchard, A., Collard, J., & Bobon, D. (1972). Clinical classification of neuroleptics, with special references to their antimanic, antiaustistic and ataraxic properties. . *Compr Psychiatry*, *13*, 123-131.
- Bovet, D. (1950). Introduction to antihistamine agents and antergan derivatives. *Ann N Y Acad Sci*, *50*(9), 1089-1126. doi:10.1111/j.1749-6632.1950.tb39905.x
- Breggin, P. R., & Breggin, G. R. (2014). *Talking Back to Prozac: What Doctors Won't Tell You About Prozac and the Newer Antidepressants*: Open Road Media.
- Brown, D., & Superti-Furga, G. (2003). Rediscovering the sweet spot in drug discovery. *Drug Discov Today*, *8*(23), 1067-1077.
- Brown, S. R., Gregory, W. M., Twelves, C. J., & Brown, J. M. (2014). *A Practical Guide to Designing Phase II Trials in Oncology*: Wiley.
- Bryan, J. (2011). How chlorpromazine improved the treatment of schizophrenic patients. *The Pharmaceutical Journal*, *286*, 249.
- Bud, R. (2007). *Penicillin: Triumph and Tragedy*: Oxford University Press.
- Burrows, G. D., Norman, T. R., Marriott, P. F., & Davies, B. (1983). Zimeldine in depressive illness--efficacy and safety data. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *308*, 31-40.
- Burton, B. (1882). On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetate. *Am Chem J.*, *3*, 385-395.
- CADTH. (2011). CADTH Optimal Use Reports *Atypical Antipsychotics for Schizophrenia: Combination Therapy and High Doses*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Copyright (c) 2011 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Caldwell, A. (1978). History of psychopharmacology. In W. G. Clark, J. D. Giudice, & G. C. Aden (Eds.), *Principles of psychopharmacology* (pp. 9-30). New York; USA: Academic Press.
- Cannon, W. (1940). The role of chance in discovery. *Scientific Monthly*. *Scientific Monthly*, *50*, 204-209.
- Carbó-Dorca, R., & Mezey, P. G. (2013). *Fundamentals of Molecular Similarity*: Springer US.
- Carlson, N. R. (2014). *Fisiología de la conducta*: Pearson.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev*, *11*(2, Part 2), 490-493.
- Carlsson, A. (1964). EVIDENCE FOR A ROLE OF DOPAMINE IN EXTRAPYRAMIDAL FUNCTIONS. *Acta Neuroveg (Wien)*, *26*, 484-493.
- Carlsson, A. (1967). Basic actions of psychoactive drugs. *Int J Neurol*, *6*(1), 27-45.
- Carlsson, A. (1976). The contribution of drug research to investigating the nature of endogenous depression. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, *9*(1), 2-10.
- Carlsson, A. (1983). Antipsychotic agents: elucidation of their mode of action. In M. J. Parnham (Ed.), *Discoveries in Pharmacology: Psycho- and neuro-pharmacology* (pp. 197-206). Amsterdam: Elsevier.
- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963a). Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-Methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, *20*(2), 140-144. doi:10.1111/j.1600-0773.1963.tb01730.x

- Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963b). EFFECT OF CHLORPROMAZINE OR HALOPERIDOL ON FORMATION OF 3-METHOXYTYRAMINE AND NORMETANEPHRINE IN MOUSE BRAIN. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-144.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., & Waldeck, B. (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127(3296), 471.
- Carraz, G., Darbon, Lebreton, S., & Beriel, H. (1964a). [PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF 2,2-DIPROPYLACETIC ACID AND ITS DERIVATIVES. 4TH REPORT: 2,2-DIPROPYLACETAMIDE]. *Thérapie*, 19, 468-476.
- Carraz, G., Darbon, M., Lebreton, S., & Beriel, H. (1964b). Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. *Thérapie*, 19, 469-475.
- Carraz, G., Lebreton, S., Boitard, M., Borselli, S., & Bonnin, J. (1965). [Apropos of 2 new anti-epileptic drugs of the N-dipropylacetic series]. *Encephale*, 54(5), 458-465.
- Carter, M. K. (1951). The story of barbituric acid. *Journal of Chemical Education*, 28(10), 524. doi:10.1021/ed028p524
- Ceruelo, J., & García-Rodicio, S. (2007). Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC*, 14(10), 637-647.
- CGOCF. (2016). *Catálogo de Medicamentos 2016*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Chen, L., & Yang, C. R. (2002). Interaction of dopamine D1 and NMDA receptors mediates acute clozapine potentiation of glutamate EPSPs in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 87(5), 2324-2336.
- Citrome, L. (2014a). Asenapine review, part I: chemistry, receptor affinity profile, pharmacokinetics and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(6), 893-903. doi:10.1517/17425255.2014.908185
- Citrome, L. (2014b). Asenapine review, part II: clinical efficacy, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf*, 13(6), 803-830. doi:10.1517/14740338.2014.908183
- Cohen, D., Bogers, J. P., van Dijk, D., Bakker, B., & Schulte, P. F. (2012). Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*, 73(10), 1307-1312. doi:10.4088/JCP.11r06977
- Cohen, I. M. (1970). The benzodiazepines. In F. J. Ayd (Ed.), *Discoveries in biological Psychiatry*: J.B. Lippincott.
- Cohen, Y. (1994). Paul Rossignol (1923-1994). *C R Seances Soc Biol Fil*, 188(2), 73-76.
- Conway, J. R., Carragher, N. O., & Timpson, P. (2014). Developments in preclinical cancer imaging: innovating the discovery of therapeutics. *Nat Rev Cancer*, 14(5), 314-328. doi:10.1038/nrc3724
- Corrigan, M. H., Gallen, C. C., Bonura, M. L., & Merchant, K. M. (2004). Effectiveness of the selective D4 antagonist sonopiprazole in schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*, 55(5), 445-451. doi:10.1016/j.biopsych.2003.10.004
- Costentin, J. (1996). *Los Medicamentos Del Cerebro: Una Aproximación a un Mundo Que Todos Frecuentamos*: Debate.
- Crane, G. E. (1967). A review of clinical literature on haloperidol. *Int J Neuropsychiatry*, 3, Suppl 1:110-127.
- Croston, G. E. (2002). Functional cell-based uHTS in chemical genomic drug discovery. *Trends Biotechnol*, 20(3), 110-115.
- Crow, T. J. (1982). The biology of schizophrenia. *Experientia*, 38(11), 1275-1282.

- Cuenca, E., Alamo, C., & Lopez-Muñoz, F. (2007). Psicofarmacología de las psicosis: Fármacos antipsicóticos. . In M. Rocca (Ed.), *Trastornos psicóticos* (pp. 789-803). Barcelona: Ars Medica.
- Curran, M. P., & Perry, C. M. (2001). Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*, *61*(14), 2123-2150.
- D'Alessandro, A., & Zolla, L. (2013). Proteomics and metabolomics in cancer drug development. *Expert Rev Proteomics*, *10*(5), 473-488. doi:10.1586/14789450.2013.840440
- Dahl, S. G. (1990). Pharmacokinetics of antipsychotic drugs in man. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *358*, 37-40.
- Dahlin, J. L., & Walters, M. A. (2014). The essential roles of chemistry in high-throughput screening triage. *Future Med Chem*, *6*(11), 1265-1290. doi:10.4155/fmc.14.60
- Dalgish, G. M. (2001). *Random House Webster's Advanced English Dictionary*: Random House.
- Darrow, J. J., & Kesselheim, A. S. (2014). Drug development and FDA approval, 1938-2013. *N Engl J Med*, *370*(26), e39. doi:10.1056/NEJMp1402114
- Daumézón, G., & Cassan, L. (1943). Essai de thérapeutique abortive d'accès maniacodépressifs par le 2339 RP. *Ann Med Psychol.*, *101*, 432-435.
- Davidson, M. (2001). Long-term safety of risperidone. *J Clin Psychiatry*, *62 Suppl 21*, 26-28.
- Davison, A. N. (1957). The mechanism of the irreversible inhibition of rat-liver monoamine oxidase by iproniazid (marsilid). *Biochem J*, *67*(2), 316-322.
- de Armas, A. R. (2004). *De arte y de historia*: Real Academia de la Historia.
- De Berardis, D., Marini, S., Carano, A., Lang, A. P., Cavuto, M., Piersanti, M., . . . Di Giannantonio, M. (2013). Efficacy and safety of long acting injectable atypical antipsychotics: a review. *Curr Clin Pharmacol*, *8*(3), 256-264.
- de Leiva-Pérez, A., Brugués-Brugués, E., & de Leiva-Hidalgo, A. (2010). From pancreatic extracts to artificial pancreas: history, science and controversies about the discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. V: The controversy. Who discovered insulin? *Av Diabetol*, *26*(5), 373-382.
- de Pablo Rabassó, J. (1996). *Psicofarmacología y terapia de conducta*: Fundación Universidad-Empresa.
- De Ponti, F. (2004). Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. *Gut*, *53*(10), 1520-1535. doi:10.1136/gut.2003.035568
- Deitrich, R. A., & Erwin, V. G. (1995). *Pharmacological Effects of Ethanol on the Nervous System*: Taylor & Francis.
- Delagrangé. (1970). *Dogmatil: sulpiride*: Delagrangé.
- Delay, J., & Deniker, P. (1961). *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie: les nouveaux médicaments psychotropes*: Masson.
- Delay, J., Deniker, P., Ginestet, D., Perier, M., Peron-Magnan, P., & Dalle, B. (1966). Preliminary clinical evaluation of a new neuroleptic formula: thiothixene. *Ann Med Psychol (Paris)*, *124*(2), 196-202.
- Delay, J., Deniker, P., Harl, & Grasset, A. (1952a). N-dimethylamino-propylchlorophenothiazine (4560 RP) therapy of confusional states. *Ann Med Psychol (Paris)*, *110*(2 3), 398-403.

- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952b). [Therapeutic method derived from hiberno-therapy in excitation and agitation states]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 110(2 2), 267-273.
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952c). Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol (Paris)*, 110(2 1), 112-117.
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952d). [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 110(2 1), 112-117.
- Delgado, A., Minguillón, C., & Joglar, J. (2003). *Introducción a la química farmacéutica*. Madrid.
- Denber, H. C., Rajotte, P., & Kauffman, D. (1959). Problems in evaluation of R-1625. *Am J Psychiatry*, 116, 356-357. doi:10.1176/ajp.116.4.356
- Desmond, P. V., & Watson, K. J. (1986). Metoclopramide--a review. *Med J Aust*, 144(7), 366-369.
- Dias, M. H., Kitano, E. S., Zelanis, A., & Iwai, L. K. (2015). Proteomics and drug discovery in cancer. *Drug Discov Today*. doi:10.1016/j.drudis.2015.10.004
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2015). The cost of drug development. *N Engl J Med*, 372(20), 1972. doi:10.1056/NEJMc1504317
- DiMasi, J. A., Hansen, R. W., & Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*, 22(2), 151-185. doi:10.1016/s0167-6296(02)00126-1
- DiPalma, J. R. (1990). Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Fam Physician*, 41(3), 919-924.
- Divry, P., Bobon, J., & Collard, J. (1958). [R-1625: a new drug for the symptomatic treatment of psychomotor excitation]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 58(10), 878-888.
- Divry, P., Bobon, J., & Collard, J. (1960). [Report on the neuropsychopharmacological activity of haloperidol (R 1625)]. *Acta Neurol Belg*, 60, 7-19.
- Divry, P., Bobon, J., Collard, J., Pinchard, A., & Nols, E. (1959). [Study & clinical trial of R 1625 or haloperidol, a new neuroleptic & so-called neurodysleptic agent]. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 59(3), 337-366.
- Dowling, P. M. (1995). Prokinetic drugs: metoclopramide and cisapride. *Can Vet J*, 36(2), 115-116.
- Duart, M. J., Garcia-Domenech, R., Anton-Fos, G. M., & Galvez, J. (2001). Optimization of a mathematical topological pattern for the prediction of antihistaminic activity. *J Comput Aided Mol Des*, 15(6), 561-572.
- Duff, R. S. (1949). Diparcol in Parkinsonism. *British Medical Journal*, 1(4605), 613-615.
- Dundee, J. W., & Keilty, S. R. (1969). Diazepam. *Int Anesthesiol Clin*, 7(1), 91-121.
- Dunn, P. M. (2002). Sir James Young Simpson (1811-1870) and obstetric anaesthesia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 86(3), F207-209.
- Eiden, F. (1998). [A trip to the past: quinine and quinine alkaloids. 1. The isolation of quinine alkaloids and clarification of its chemistry]. *Pharm Unserer Zeit*, 27(6), 257-271.
- Ekblom, B., & Haggstrom, J. E. (1974). Clozapine (Leponex) compared with chlorpromazine: a double-blind evaluation of pharmacological and clinical properties. *Curr Ther Res Clin Exp*, 16(9), 945-957.

- Elkis, H., & Buckley, P. F. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 39(2), 239-265. doi:10.1016/j.psc.2016.01.006
- Englbrecht, C. C., & Facius, A. (2005). Bioinformatics challenges in proteomics. *Comb Chem High Throughput Screen*, 8(8), 705-715.
- Engleman, E. A., Wong, D. T., & Bymaster, F. P. (2014). Antidepressants (III). The triumph of psychotropic drugs rational design policy: Fluoxetine discovery and SSRI clinical introduction. In F. Lopez-Muñoz, C. Alamo, & E. Domino (Eds.), *History of Psychopharmacology, Volume 2, The revolution of Psychopharmacology: The discovery and development of psychoactive drugs*. (pp. 143-168). Arlington: NPP Books.
- Ey, H., & Bérard, E. (1982). Les nouvelles techniques de cures de sommeil dans la pratique psychiatrique. *L'Evolution Psychiatrique*, 4, 661-682.
- Fakra, E., & Azorin, J. M. (2012). Clozapine for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother*, 13(13), 1923-1935. doi:10.1517/14656566.2012.709235
- Feighner, J. P. (1983). The new generation of antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 44(5 Pt 2), 49-55.
- Figeys, D. (2004). Combining different 'omics' technologies to map and validate protein-protein interactions in humans. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2(4), 357-365.
- Finger, S. (2000). *Minds Behind the Brain: A History of the Pioneers and Their Discoveries*: Oxford University Press, USA.
- Fink, H., Morgenstern, R., & Oelssner, W. (1984). Clozapine--a serotonin antagonist? *Pharmacol Biochem Behav*, 20(4), 513-517.
- Fischer, E., & von Mering, J. (1903). Über ein neue Klasse von Schlafmitteln. *Therapie Gegenwart*, 44, 97-101.
- Fleischhacker, W. W. (2002). 'Atypical antipsychotics' and the semantics of psychopharmacology. *Current Opinion in Psychiatry*, 15(1).
- Fleming, A. (1964). Penicillin, Nobel Lecture, 11 Dec 1945 *Nobel Lectures: Physiology or Medicine 1942-1962*. (pp. 83-93). Amsterdam; NL: Elsevier Publishing Company.
- Freeman, W., & Watts, J. W. (1945). PREFRONTAL LOBOTOMY. *American Journal of Psychiatry*, 101(6), 739-748. doi:10.1176/ajp.101.6.739
- Friedman, R. L., Sanders-Bush, E., & Barrett, R. L. (1984). Clozapine blocks disruptive and discriminative stimulus effects of quipazine. *Eur J Pharmacol*, 106(1), 191-193.
- Fuller, R., & Wong, D. (1987). Selective re-uptake blockers in vitro and in vivo. *J Clin Psychopharmacol*, 7, 365-435.
- Fung, E. T., Weinberger, S. R., Gavin, E., & Zhang, F. (2005). Bioinformatics approaches in clinical proteomics. *Expert Rev Proteomics*, 2(6), 847-862. doi:10.1586/14789450.2.6.847
- Fusar-Poli, P., Allen, P., & McGuire, P. (2008). Egas Moniz (1875–1955), the father of psychosurgery – psychiatry in pictures. *The British Journal of Psychiatry*, 193(1), 50-50.
- Gad, S. C. (2008). *Preclinical Development Handbook: Toxicology*: Wiley.
- Garrett, M. D., Walton, M. I., McDonald, E., Judson, I., & Workman, P. (2003). The contemporary drug development process: advances and challenges in preclinical and clinical development. *Prog Cell Cycle Res*, 5, 145-158.

- Gerlach, J., Koppelhus, P., Helweg, E., & Monrad, A. (1974). Clozapine and haloperidol in a single-blind cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *50*(4), 410-424.
- Gerle, B. (1964). Clinical observations of the side-effects of haloperidol. *Acta Psychiatr Scand*, *40*, 65-76.
- German, J. B., Bauman, D. E., Burrin, D. G., Failla, M. L., Freake, H. C., King, J. C., . . . Zeisel, S. H. (2004). Metabolomics in the opening decade of the 21st century: building the roads to individualized health. *J Nutr*, *134*(10), 2729-2732.
- Goff, D. C., Tsai, G., Manoach, D. S., Flood, J., Darby, D. G., & Coyle, J. T. (1996). D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *153*(12), 1628-1630. doi:10.1176/ajp.153.12.1628
- Goodnow, R. A., Jr., & Gillespie, P. (2007). Hit and Lead identification: efficient practices for drug discovery. *Prog Med Chem*, *45*, 1-61. doi:10.1016/s0079-6468(06)45501-6
- Goodnow, R. A., Jr., Guba, W., & Haap, W. (2003). Library design practices for success in lead generation with small molecule libraries. *Comb Chem High Throughput Screen*, *6*(7), 649-660.
- Goodwin, B. L. (2004). *Handbook of Biotransformations of Aromatic Compounds*: CRC Press.
- Gottfries, C. G., & Green, L. (1974). Flupenthixol decanoate--in treatment of out-patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, *255*, 15-24.
- Gove, P. B., G, & Company, C. M. (1981). *Webster's Third New International Dictionary of the English Language, Unabridged*: 범문사.
- Granger, B. (1999). [The discovery of haloperidol]. *Encephale*, *25*(1), 59-66.
- Guillot, f. (1986). *Proprietes pharmacologiques des orthopramides*.
- Guiraud, P., & Wolff, E. (1949). Psychose de conflit ou hébéphrénie? *Ann Med Psychol (Paris)*, *107*(1), 37-41.
- Gupta, P. D. (2015). Pharmacogenetics, pharmacogenomics and ayurgenomics for personalized medicine: a paradigm shift. *Indian J Pharm Sci*, *77*(2), 135-141.
- Haase, H. J., & Janssen, P. A. J. (1985). *The actions of neuroleptic drugs. A psychiatric, neurological and pharmacological investigation*. Amsterdam: elsevier.
- Hamon, J., Paraire, J., & Velluz, J. (1952). Remarques sur l'action du 4560 RP sur agitation maniaque. *Ann Med-Psychol.*, *110*, 331-335.
- Harris, H. (1999). Howard florey and the development of penicillin. *Notes Rec. R. Soc. Lond.*, *53*(2), 243-252.
- Harris, M., Chandran, S., Chakraborty, N., & Healy, D. (2003). Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord*, *5*(6), 446-452.
- Hauptmann, A. (1912). Luminal bei Epilepsie. *Münch Med Wochenschr*, *59*, 1907-1909.
- Healy, D. (2009). *The Creation of Psychopharmacology*: Harvard University Press.
- Henn, D., & DeEugenio, D. (2007). *Barbiturates*: Chelsea House.
- Hennessy, S., Bilker, W. B., Knauss, J. S., Kimmel, S. E., Margolis, D. J., Morrison, M. F., . . . Strom, B. L. (2004). Comparative cardiac safety of low-dose thioridazine and low-dose haloperidol. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *58*(1), 81-87. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02098.x
- Henry, T. R. (2003). The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull*, *37 Suppl 2*, 5-16.

- Herrero, G. H., Gonzalez, A. M., Chavarino, A. P., & Garcia, F. Z. (2010). *Tratado de Medicina Farmaceutica / Treatise on Pharmaceutical Medicine*: Editorial Médica Panamericana.
- Herzberg, D. (2010). *Happy Pills in America: From Miltown to Prozac*: Johns Hopkins University Press.
- Higgins, J., Cartwright, M. E., & Templeton, A. C. (2012). Progressing preclinical drug candidates: strategies on preclinical safety studies and the quest for adequate exposure. *Drug Discov Today*, 17(15–16), 828-836. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2012.03.016>
- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*, 23(1), 1-21. doi:10.1037/a0038550
- Hippius, H. (1999). A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 12, 22-23.
- Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 6, 4-6.
- Hofmann, A. (2005). *LSD, My Problem Child: Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science*: Multidisciplinary Assoc. for Psychedelic Studies.
- Howland, R. H. (2010). Serendipity and psychopharmacology. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 48(10), 9-12. doi:10.3928/02793695-20100903-01
- Hyman, S. E. (2013). Psychiatric Drug Development: Diagnosing a Crisis. *Cerebrum: the Dana Forum on Brain Science*, 2013, 5.
- Hyttel, J. (1974). Effect of neuroleptics on the disappearance rate of (14C) labelled catecholamines formed from (14C)tyrosine in mouse brain. *J Pharm Pharmacol*, 26(8), 588-596.
- Hyttel, J., Larsen, J. J., Christensen, A. V., & Arnt, J. (1985). Receptor-binding profiles of neuroleptics. *Psychopharmacology Suppl*, 2, 9-18.
- ImmadiSETTY, K., Geffert, L. M., Surratt, C. K., & Madura, J. D. (2013). New design strategies for antidepressant drugs. *Expert Opin Drug Discov*, 8(11), 1399-1414. doi:10.1517/17460441.2013.830102
- Jain, K. K. (2015). *Textbook of Personalized Medicine*: Springer New York.
- Janssen-Cilag. (2011). *Xeplion: Ficha técnica*. Retrieved from
- Janssen-Cilag. (2012). *Invega: Ficha técnica*. Retrieved from
- Janssen-Cilag. (2015). *Risperdal Consta: Ficha técnica*. Retrieved from
- Janssen, P. (1965). The evolution of the butyrophenones, haloperidol and trifluoperidol, from meperidine-like 4-phenylpiperidines. *Int Rev Neurobiol*, 8, 221-263.
- Janssen, P. (1966). The chemical anatomy of neuroleptic drugs. *Särtryck Farmaceutisk Revy.*, 65, 1-23.
- Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., & Schellekens, K. H. (1965a). IS IT POSSIBLE TO PREDICT THE CLINICAL EFFECTS OF NEUROLEPTIC DRUGS (MAJOR TRANQUILLIZERS) FROM ANIMAL DATA?. "NEUROLEPTIC ACTIVITY SPECTRA" FOR RATS. *Arzneimittelforschung*, 15, 104-117.
- Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., & Schellekens, K. H. (1966). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data? *Arzneimittelforschung*, 16(3), 339-346.
- Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., Schellekens, K. H., & Lenaerts, F. M. (1967). Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers)

- from animal data? IV. An improved experimental design for measuring the inhibitory effects of neuroleptic drugs on amphetamine-or apomorphine-induced "Cheroing" and "agitation" in rats. *Arzneimittelforschung*, 17(7), 841-854.
- Janssen, P. A., Niemegeers, C. J., Schellekens, K. H., Verbruggen, F. J., & Van Nueten, J. M. (1963). The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to Haloperidol. *Arzneimittelforschung*, 13, 205-211.
- Janssen, P. A. J., Jageneau, A. H. M., & Schellekens, K. H. L. (1960a). Chemistry and pharmacology of compound related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. Part IV. Influence of haloperidol (R 1625) and and chlorpromazine on the behaviour of rats in un unfamiliar «open field» situation. *Psychopharmacologia*, 1(5), 389-392. doi:10.1007/BF00441186
- Janssen, P. A. J., & Niemegeers, C. J. F. (1965b). Chemistry and pharmacology of compound related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. Part II. Inhibition of apomorphine vomiting in dog. *Arzneimittel Forschung*, 9, 765-767.
- Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. F., & Schellekens, K. H. L. (1960b). Chemistry and pharmacology of compounds related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. Part III. Duration of antiemetic action and oral effectiveness of haloperidol (R 1625) and chlorpromazine in dogs. *Arzneimittel Forschung*, 10, 955-958.
- Janssen, P. A. J., Van de Westeringh, C., Jageneau, A. H. M., & Niemegeers, C. J. F. (1959). Chemistry and pharmacology of compounds related to 4-(4-hydroxy-4-phenyl-piperidino)-butyrophenone. Part I. Synthesis and screening data in mice. *J Med Pharm Chem*, 1, 281-297.
- Jaszczyszyn, A., Gasiorowski, K., Swiatek, P., Malinka, W., Cieslik-Boczula, K., Petrus, J., & Czarnik-Matusiewicz, B. (2012). Chemical structure of phenothiazines and their biological activity. *Pharmacol Rep*, 64(1), 16-23.
- Jean-Baptiste, P. (1977). L'étrange découverte du premier «tranquillisant». *Les Cahiers de la Science, Hors*, 37, 34-43.
- Jeste, D. V., Gillin, J. C., & Wyatt, R. J. (1979). Serendipity in biological psychiatry--a myth? *Arch Gen Psychiatry*, 36(11), 1173-1178.
- Jibson, M. D. (2011). *First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects* M. Waltham (Ed.) *UpToDate* Retrieved from <http://www.uptodate.com/>
- Jonsson, E. G., Sedvall, G. C., Nothen, M. M., & Cichon, S. (2003). Dopamine D4 receptor gene (DRD4) variants and schizophrenia: meta-analyses. *Schizophr Res*, 61(1), 111-119.
- Judd, L. L. (1998). A decade of antidepressant development: the SSRIs and beyond. *J Affect Disord*, 51(3), 211-213.
- Jurquet-Maillet, A., Rance, A. M., & Roger, J. (1957). [Reflections on meprobamate therapy]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 115(2), 309-311.
- Juul, P. (1966). [Diazepam (Valium). I. A review of pharmacology, indications for therapy and effects]. *Ugeskr Laeger*, 128(4), 109-112.
- Kaiho, T. (2014). *Iodine Chemistry and Applications*: Wiley.

- Kane, J., Canas, F., Kramer, M., Ford, L., Gassmann-Mayer, C., Lim, P., & Eerdeken, M. (2007). Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res*, *90*(1-3), 147-161. doi:10.1016/j.schres.2006.09.012
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, *45*(9), 789-796.
- Kantrowitz, J. T., & Citrome, L. (2008). Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opin Drug Saf*, *7*(6), 761-769. doi:10.1517/14740330802423234
- Kapur, S., & Remington, G. (2001). Atypical antipsychotics: new directions and new challenges in the treatment of schizophrenia. *Annu Rev Med*, *52*, 503-517. doi:10.1146/annurev.med.52.1.503
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., & Houle, S. (2000). Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *157*(4), 514-520. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.514
- Kaul, P. N. (1998). Drug discovery: past, present and future. *Prog Drug Res*, *50*, 9-105.
- Kerr, D. J., Knox, K., Robertson, D., Stewart, D., & Watson, R. (2008). *Clinical Trials Explained: A Guide to Clinical Trials in the NHS for Healthcare Professionals*: Wiley.
- Keseru, G. M., & Makara, G. M. (2006). Hit discovery and hit-to-lead approaches. *Drug Discov Today*, *11*(15-16), 741-748. doi:10.1016/j.drudis.2006.06.016
- Kielholz, P. (1979). The classification of depressions and the activity profile of the antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol*, *3*(1-3), 59-63.
- Kinch, M. S. (2015). 2014 in review: FDA approval of new drugs. *Drug Discov Today*. doi:10.1016/j.drudis.2015.06.004
- Klein, D. F. (2008). The loss of serendipity in psychopharmacology. *Jama*, *299*(9), 1063-1065. doi:10.1001/jama.299.9.1063
- Kline, N. S. (1954). Use of *Rauwolfia serpentina* Benth. in neuropsychiatric conditions. *Ann N Y Acad Sci*, *59*(1), 107-132.
- Kline, N. S. (1958). Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J Clin Exp Psychopathol*, *19*(2, Suppl. 1), 72-78; discussion 78-79.
- Kline, N. S. (1964). THE PRACTICAL MANAGEMENT OF DEPRESSION. *Jama*, *190*, 732-740.
- Klockgether-Radke, A. P. (2002). [F. W. Serturmer and the discovery of morphine. 200 years of pain therapy with opioids]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *37*(5), 244-249. doi:10.1055/s-2002-30132
- Kramer, M. S., Last, B., Getson, A., & Reines, S. A. (1997). The effects of a selective D4 dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. D4 Dopamine Antagonist Group. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(6), 567-572.
- Kramer, P. D. (1994). *Listening to Prozac*: Fourth Estate.
- Kramer, R., & Cohen, D. (2004). Functional genomics to new drug targets. *Nat Rev Drug Discov*, *3*(11), 965-972. doi:10.1038/nrd1552
- Kresge, N., Simoni, R. D., & Hill, R. L. (2004). Selman Waksman: the Father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(48), e7-e7.

- Kuhn, R. (1957). Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzyl-Derivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr*, 87, 1135-1140.
- Kuhn, R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*, 115(5), 459-464. doi:10.1176/ajp.115.5.459
- Kuhn, R. (1970). The imipramine story. In F. J. Ayd (Ed.), *Discoveries in Biological Psychiatry* (pp. 207-217). Philadelphia, USA: J.B. Lippincott.
- Kuhn, R. (1988). Geschichte der medikamentösen Depressionsbehandlung. In O. K. Linde & G. Defren (Eds.), *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit: Erlebnisse und Ergebnisse ; Wissenschaftsanekdotisches von Forschern und ihren Formeln*. Klingenmünster: Tilia-Verlag Mensch und Medizin.
- Laborit, H. (1952a). [From potentialized anesthesia to artificial hibernation]. *Med Hyg (Geneve)*, 10(218), 189-190.
- Laborit, H. (1952b). From potentiated anesthesia to artificial hibernation. *G Ital Anestesiol*, 18(5), 554-559.
- Laborit, H. (1953). Artificial hibernation in military surgery. *Rev Corps Sante Mil*, 9(1), 17-34.
- Laborit, H. (1955). Neuroplegie et hibernation artificielle. *J Int Coll Surg*, 24(6 Pt 1), 704-728.
- Laborit, H. (1989). Entretien. *Synapse*, 54, 18-31.
- Laborit, H., & Huguenard, P. (1951). [Artificial hibernation by pharmacodynamical and physical means]. *Presse Med*, 59(64), 1329.
- Laborit, H., Huguenard, P., & Alluaume, R. (1952a). A new vegetative stabilizer; 4560 R.P.. *Presse Med*, 60(10), 206-208.
- Laborit, H., Huguenard, P., & Alluaume, R. (1952b). [A new vegetative stabilizer; 4560 R.P.]. *Presse Med*, 60(10), 206-208.
- Lambert, P. A., Carraz, G., Borselli, S., & Carbel, S. (1966). [Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 124(5), 707-710.
- Lan, N., Montelione, G. T., & Gerstein, M. (2003). Ontologies for proteomics: towards a systematic definition of structure and function that scales to the genome level. *Curr Opin Chem Biol*, 7(1), 44-54.
- Laurence, D., & Carpenter, J. (2000). *Diccionario de farmacología y temas afines / [editores] D.R. Laurence, J.R. Carpenter*. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve.
- Lee, T., & Tang, S. W. (1984). Loxapine and clozapine decrease serotonin (5₂) but do not elevate dopamine (D₂) receptor numbers in the rat brain. *Psychiatry Res*, 12(4), 277-285.
- Lehman, A., Lieberman, J., Dixon, L., McGlashan, T., Miller, A., Perkins, D., & Kreyenbuhl, J. (2009). *APA Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. Retrieved from
- Lehmann, H. E., & Ban, T. A. (1997). The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42(2), 152-162.
- Lehmann, H. E., & Hanrahan, G. E. (1954). Chlorpromazine; new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 71(2), 227-237.

- Lewis, W. S. (1960). *The Yale Edition of Horace Walpole's Correspondence: Horace Walpole's correspondence with Horace Mann ; 4, 15 Nov. 1748 NS - 18 Sept. 1756*. New Haven, Connecticut, USA: Yale University Press.
- Li, P. C., Sedighi, A., & Wang, L. (2016). *Microarray Technology*. New York, EE.UU.: Humana Press.
- Lindon, J. C., Holmes, E., Bollard, M. E., Stanley, E. G., & Nicholson, J. K. (2004). Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*, *9*(1), 1-31. doi:10.1080/13547500410001668379
- Lindsay, M. A. (2003). Target discovery. *Nat Rev Drug Discov*, *2*(10), 831-838. doi:10.1038/nrd1202
- Lindsten, J., & World, S. (1999). *Nobel Lectures, Physiology Or Medicine, 1963-1970*: World Scientific.
- Lipton, M. A., Di Mascio, A., & Killan, K. F. (1984). *Psicofarmacología a los treinta años de progreso*: Edición Revolucionaria.
- Livingston, M. G., & Livingston, H. M. (1996). Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*, *14*(4), 219-227.
- Lopez-Ibor, J. J., American Psychiatric, A., & Miyar, M. V. (2008). *DSM-IV-TR: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*: Harcourt Brace De Espana Sa.
- Lopez-Munoz, F., Alamo, C., Cuenca, E., Shen, W. W., Clervoy, P., & Rubio, G. (2005). History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*, *17*(3), 113-135.
- Lopez-Munoz, F., Sanz-Fuentenebro, J., Rubio, G., Garcia-Garcia, P., & Alamo, C. (2015). Quo Vadis Clozapine? A Bibliometric Study of 45 Years of Research in International Context. *Int J Mol Sci*, *16*(9), 23012-23034. doi:10.3390/ijms160923012
- Lopez-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009a). The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Res Bull*, *79*(2), 130-141. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.01.005
- Lopez-Muñoz, F., & Alamo, C. (2009b). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*, *15*(14), 1563-1586.
- Lopez-Muñoz, F., & Alamo, C. (2015). El poder de la serendipia en los albores de la psicofarmacología. *Revista de Historia de la Psicología*, *36*(4), 7-24.
- López-Muñoz, F., & Alamo, C. (2007). *Historia de la psicofarmacología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Lopez-Muñoz, F., Alamo, C., & Cuenca, E. (2000a). La clorpromacina y el origen de los fármacos antipsicóticos: De los antihistamínicos a la droga de Laborit. *JANO (Psiquiatría y Humanidades)*, *II*(1), 15-16.
- Lopez-Muñoz, F., Alamo, C., & Cuenca, E. (2000b). La consolidación de la terapéutica neuroléptica: Janssen y la introducción clínica del haloperidol. *JANO (Psiquiatría y Humanidades)*, *II*(3), 17-18.
- Lopez-Muñoz, F., Alamo, C., & Cuenca, E. (2000c). Los orígenes de la era antipsicótica: el descubrimiento de las propiedades neurolépticas de la reserpina. *JANO (Psiquiatría y Humanidades)*, *II*(2), 15-16.

- Lopez-Muñoz, F., Alamo, C., & Cuenca, E. (2001). La clozapina y la conceptualización de la atipicidad antipsicótica. *JANO (Psiquiatría y Humanidades)*, *II(4)*, 13-14.
- 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*. Paper presented at the 1er. Congreso Virtual de Psiquiatría. Interpsiquis 2000, Madrid. <http://www.psiquiatria.com/bibliopsiquis/handle/10401/5584>
- López-Muñoz, F., Álamo, C., & Cuenca, E. (1998). *Fármacos antipsicóticos*. Madrid, Spain.: Eurobook & Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcal.
- López-Muñoz, F., Álamo, C., & Cuenca, E. (2002). Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. *Frenia*, *2*, 77-107.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., & Domino, E. F. (2014). *History of Psychopharmacology*: NPP Books.
- López-Muñoz, F., Alamo, C., & E, C. (2010). Historia de la Psicofarmacología. In J. Vallejo & C. Leal (Eds.), *Tratado de Psiquiatría* (Vol. Volume II, pp. 2031). Barcelona: Ars Medica.
- Lopez-Muñoz, F., Alamo, C., Ucha-Udabe, R., & Cuenca, E. (2004a). El papel histórico de los barbitúricos en las "curas de sueño" de los trastornos psicóticos y maníacos. *Psiqu Biol*, *11*, 242-251.
- López-Muñoz, F., Assion, H. J., Álamo, C., & García-García, P. (2008). La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepressiva. *An Psiquiatr.*, *24*, 56-70.
- Lopez-Muñoz, F., Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Alamo, C. (2012). The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Esp Psiquiatr*, *40(1)*, 34-42.
- López-Muñoz, F., Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Álamo, C. (2012). El papel de la serendipia en el descubrimiento de los efectos clínicos de los psicofármacos: más allá del mito. *Actas Esp Psiquiatr*, *40(1)*, 34-42.
- Lopez-Muñoz, F., Bhatara, V. S., Alamo, C., & Cuenca, E. (2004b). [Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry]. *Actas Esp Psiquiatr*, *32(6)*, 387-395.
- Lopez-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R., & Alamo, C. (2004c). Un siglo de barbitúricos en neurología. *Rev Neurol*, *39*, 767-775.
- López-Muñoz, F., Ucha-Udabe, R., & Alamo, C. (2005). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *1(4)*, 329-343.
- Lord, P. G. (2004). Progress in applying genomics in drug development. *Toxicol Lett*, *149(1-3)*, 371-375. doi:10.1016/j.toxlet.2003.12.045
- Lorenzo, P., Moreno, A., I., L., Leza, J. C., Moro, M. A., & Portolés, A. (2008). *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica* (18ª ed.): Editorial Médica Panamericana.
- Luria, S. (1955). The T2 mystery. *Sci. Am.*, *192*, 92-99.
- Ma, X., & Wang, Z. (2009). Anticancer drug discovery in the future: an evolutionary perspective. *Drug Discov Today*, *14(23-24)*, 1136-1142. doi:10.1016/j.drudis.2009.09.006

- Mansbach, R. S., Brooks, E. W., Sanner, M. A., & Zorn, S. H. (1998). Selective dopamine D4 receptor antagonists reverse apomorphine-induced blockade of prepulse inhibition. *Psychopharmacology (Berl)*, *135*(2), 194-200.
- Mao, J. (2006). *Translational Pain Research: Comparing preclinical studies and clinical pain management. Lost in translation? : Nova Biomedical Books.*
- Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Di Pace, C., & Altamura, A. C. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *Excli j*, *13*, 1163-1191.
- Maxwell, R. A., & Eckhardt, S. B. (1990). Chlorpromazine. In R. A. Maxwell & S. B. Eckhardt (Eds.), *Drug Discovery: A Casebook and Analysis* (pp. 111-122). Totowa, NJ: Humana Press.
- McEvoy, J. P. (1986). The neuroleptic threshold as a marker of minimum effective neuroleptic dose. *Compr Psychiatry*, *27*(4), 327-335.
- Medvei, V. C. (1993). *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*: Taylor & Francis.
- Meltzer, H. Y. (1991). The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*, *17*(2), 263-287.
- Meltzer, H. Y. (2002). Commentary on "clinical studies on the mechanism of action of clozapine; the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia." *Psychopharmacology* (1989) 99:S18-S27. *Psychopharmacology (Berl)*, *163*(1), 1-3. doi:10.1007/s00213-002-1088-0
- Meltzer, H. Y. (2013). Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*, *64*, 393-406. doi:10.1146/annurev-med-050911-161504
- Meltzer, H. Y., Bastani, B., Kwon, K. Y., Ramirez, L. F., Burnett, S., & Sharpe, J. (1989). A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)*, *99 Suppl*, S68-72.
- Meltzer, H. Y., & Gudelsky, G. A. (1992). Dopaminergic and serotonergic effects of clozapine. Implications for a unique clinical profile. *Arzneimittelforschung*, *42*(2a), 268-272.
- Merton, R. K., Barber, E., & Shulman, J. L. (2011). *The Travels and Adventures of Serendipity: A Study in Sociological Semantics and the Sociology of Science*: Princeton University Press.
- Metzl, J. M. (2003). 'Mother's Little Helper': The Crisis of Psychoanalysis and the Miltown Resolution. *Gender & History*, *15*(2), 228-255. doi:10.1111/1468-0424.00300
- Moberg, C. L. (2015). Drug discovery: Early antibiotic from a cranberry bog. *Nature*, *518*(7539), 303-303. doi:10.1038/518303a
- Molina, J. D., Jiménez-González, A. B., López-Muñoz, F., & Cañas, F. (2012). Evolution of the Concept of Treatment-resistant Schizophrenia: Toward a Reformulation for Lack of an Adequate Response. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, *4*(2), 98-102. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jecm.2012.02.003>
- Moller, H. J. (2000). Definition, psychopharmacological basis and clinical evaluation of novel/atypical neuroleptics: methodological issues and clinical consequences. *World J Biol Psychiatry*, *1*(2), 75-91.
- Monachino, J. (1954). Rauwolfia serpentina—Its history, botany and medical use. *Economic Botany*, *8*(4), 349-365. doi:10.1007/BF02908608

- Moncrieff, J. (2013). Magic Bullets for Mental Disorders: The Emergence of the Concept of an "Antipsychotic" Drug. *Journal of the History of the Neurosciences*, 22(1), 30-46. doi:10.1080/0964704X.2012.664847
- Muegge, I. (2003). Selection criteria for drug-like compounds. *Med Res Rev*, 23(3), 302-321. doi:10.1002/med.10041
- Mullard, A. (2016). 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*, 15(2), 73-76. doi:10.1038/nrd.2016.15
- Müller, J. M., Schlittler, E., & Bein, H. J. (1952). Reserpin, der sedative wirkstoff aus Rauwolfia serpentina benth. *Experientia*, 8, 338-339.
- Müller-Oerlinghausen, B., Möller, H. J., & Rüther, E. (2013). *Thioxanthere: in der neuroleptischen Behandlung*: Springer Berlin Heidelberg.
- Murray, J. B. (1990). Diazepam (Valium): its dependency liability. *J Psychol*, 124(6), 655-674. doi:10.1080/00223980.1990.10543259
- Naber, D., Pajonk, F. G., & Müller-Spahn, F. (2013). *Clozapin: Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums*: Springer Berlin Heidelberg.
- Neve, K. (2009). *The Dopamine Receptors*: Humana Press.
- Ng, R. (2015). *Drugs: From Discovery to Approval*: Wiley.
- NICE. (2014). *NICE guidelines [CG178]: Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management*. Retrieved from London:
- Nielsen, I. M., Pedersen, V., Nymark, M., Franck, K. F., Boeck, V., Fjalland, B., & Christensen, A. V. (1973). The comparative pharmacology of flupenthixol and some reference neuroleptics. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 33(5), 353-362.
- Niemegeers, C. J., & Janssen, P. A. (1974). Bromperidol, a new potent neuroleptic of the butyrophenone series. Comparative pharmacology of bromoperidol and haloperidol. *Arzneimittel Forschung*, 24, 25-42.
- Niemegeers, C. J., & Laduron, P. M. (1976). Pharmacology and biochemistry of haloperidol. *Proc R Soc Med*, 69 suppl 1, 3-8.
- Paiva, A. M., Pinto, M. M., & Sousa, E. (2013). A century of thioxanthenes: through synthesis and biological applications. *Curr Med Chem*, 20(19), 2438-2457.
- Pani, L., Pira, L., & Marchese, G. (2007). Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry*, 22(5), 267-275. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.02.005
- Patlak, M., Nass, S., Micheel, C., Forum, N. C. P., & Medicine, I. (2009). *Multi-Center Phase III Clinical Trials and NCI Cooperative Groups: Workshop Summary*: National Academies Press.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., & Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 9(3), 203-214. doi:10.1038/nrd3078
- Pedersen, V., & Christensen, A. V. (1972). Antagonism of methylphenidate-induced stereotyped gnawing in mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 31(5), 488-496.
- Penrod, N. M., & Moore, J. H. (2014). Data science approaches to pharmacogenetics. *Curr Mol Med*, 14(7), 805-813.
- Penry, J. K., & Dean, J. C. (1989). The scope and use of valproate in epilepsy. *J Clin Psychiatry*, 50 Suppl, 17-22.

- Petersen, P. V., Moller-Nielsen, I., & Petersen, V. (1977). Thioxanthenes. In E. Usdin & I. S. Forrest (Eds.), *Psychotherapeutic Drugs. Part II – Applications*. New York: M. Dekker.
- Phillips, R. M., Judy, F. R., & Judy, H. E. (1957). Meprobamate addiction. *Northwest Med*, 56(4), 453-454.
- Pinel, J. P. J., & Platón, M. J. R. (2006). *Biopsicología*: Pearson Educación.
- Podolsky, D. K. (1998). *Cures out of Chaos*: Taylor & Francis.
- Preedy, V. R., & Watson, R. R. (2004). *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*: Elsevier Science.
- Psychiatrie., C. L. d. R. T. e. (2003). The birth of psychopharmacologist. In D. Healy (Ed.), *The Psychopharmacologists: Interviews by David Healey* (Vol. vol. 3): Taylor & Francis.
- Pugsley, T. A., Shih, Y. H., Whetzel, S. Z., Zoski, K., Van Leeuwen, D., Akunne, H., . . . Wise, L. D. (2002). The discovery of PD 89211 and related compounds: selective dopamine D4 receptor antagonists. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(2), 219-226.
- RAE. (2014). *Diccionario de la Lengua Española 23a. Edición RAE*: Planeta Publishing Corporation.
- Raja, M., & Raja, S. (2014). Clozapine safety, 40 years later. *Curr Drug Saf*, 9(3), 163-195.
- Ramachandrai, C. T., Subramanyam, N., Bar, K. J., Baker, G., & Yeragani, V. K. (2011). Antidepressants: From MAOIs to SSRIs and more. *Indian Journal of Psychiatry*, 53(2), 180-182. doi:10.4103/0019-5545.82567
- Ramchandani, D., Lopez-Munoz, F., & Alamo, C. (2006). Meprobamate-tranquilizer or anxiolytic? A historical perspective. *Psychiatr Q*, 77(1), 43-53. doi:10.1007/s11126-006-7960-z
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2012). *Rang y Dale. Farmacología*: Elsevier Health Sciences Spain.
- Ravina, E., & Kubinyi, H. (2011). *The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs*: John Wiley & Sons.
- Ricke, D. O., Wang, S., Cai, R., & Cohen, D. (2006). Genomic approaches to drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*, 10(4), 303-308. doi:10.1016/j.cbpa.2006.06.024
- Riedel, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 18(1), 21-25.
- Rius, F. (2012). Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos” Discurso de recepción como Académico Correspondien, Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. *ANALES Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana*, 13.
- Roberts, R. M. (1989). *Serendipity: Accidental Discoveries in Science*: Wiley.
- Robosky, L. C., Robertson, D. G., Baker, J. D., Rane, S., & Reily, M. D. (2002). In vivo toxicity screening programs using metabonomics. *Comb Chem High Throughput Screen*, 5(8), 651-662.
- Rodova, A., Svestka, J., Nahunek, K., & Ceskova, E. (1973). A blind comparison of clozapine and perphenazine in schizophrenics. *Act Nerv Super (Praha)*, 15(2), 94-95.

- Rosenkranz, G., Djerassi, C., Yashin, R., & Pataki, J. (1951). Cortical Hormones from allosteroids: Synthesis of Cortisone from Reichstein's Compound D. *Nature*, *168*(4262), 28-28.
- Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L., Breedlove, S. M., Bisiacchi, P. S., & Cassini, A. (1998). *Psicología biológica*: CEA.
- Rubira, E. R. (2008). *MEDICAMENTOS: Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos*: Universidad de Santiago de Compostela.
- Ruch, W., Asper, H., & Burki, H. R. (1976). Effect of clozapine on the metabolism of serotonin in rat brain. *Psychopharmacologia*, *46*(1), 103-109.
- Russell, C., Rahman, A., & Mohammed, A. R. (2013). Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic. *Ther Deliv*, *4*(3), 395-413. doi:10.4155/tde.13.4
- Russell, R. W. (1987). Drugs as tools for research in neuropsychobiology: a historical perspective. *Neuropsychobiology*, *18*(3), 134-143. doi:118407
- Rydzewski, R. M. (2010). *Real World Drug Discovery: A Chemist's Guide to Biotech and Pharmaceutical Research*: Elsevier Science.
- Salvo, F., Pariente, A., Shakir, S., Robinson, P., Arnaud, M., Thomas, S., . . . Hazell On Behalf Of Investigators Of The Aritmo Consortium, L. (2016). Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clin Pharmacol Ther*, *99*(3), 306-314. doi:10.1002/cpt.250
- Sawa, A., & Snyder, S. H. (2003). Schizophrenia: neural mechanisms for novel therapies. *Mol Med*, *9*(1-2), 3-9.
- Schatzberg, A. F., & Nemeroff, C. B. (2009). *Textbook of Psychopharmacology*: American Psychiatric Pub.
- Schildkraut, J. J. (1965). THE CATECHOLAMINE HYPOTHESIS OF AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW OF SUPPORTING EVIDENCE. *American Journal of Psychiatry*, *122*(5), 509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509
- Schildkraut, J. J. (1969a). Neuropsychopharmacology and the affective disorders (second of three parts). *N Engl J Med*, *281*(5), 248-255. doi:10.1056/nejm196907312810506
- Schildkraut, J. J. (1969b). Neuropsychopharmacology and the affective disorders. (First of three parts). *N Engl J Med*, *281*(4), 197-201 contd. doi:10.1056/nejm196907242810405
- Schildkraut, J. J., Schanberg, S. M., Breese, G. R., & Kopin, I. J. (1969). Effects of psychoactive drugs on the metabolism of intracisternally administered serotonin in rat brain. *Biochem Pharmacol*, *18*(8), 1971-1978.
- Schindler, W., & Häfliger, F. (1954). Derivate des Iminodibenzyl. *Helv Chim Acta.*, *37*, 427.
- Seiden, L. S., & Carlsson, A. (1963). Temporary and partial antagonism by l-DOPA of reserpine-induced suppression of a conditioned avoidance response. *Psychopharmacologia*, *4*(6), 418-423. doi:10.1007/BF00403346
- Sen, G., & Bose, K. (1931). Rauwolfia serpentina, a new Indian drug for insanity and high blood pressure. *Ind Med World.*, *2*, 194-201.
- Shamas-Din, A., & Schimmer, A. D. (2015). Drug discovery in academia. *Exp Hematol*, *43*(8), 713-717. doi:10.1016/j.exphem.2015.02.007

- Shen, W. W. (1999). A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*, 40(6), 407-414.
- Shorter, E. (1997). *A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac*: John Wiley & Sons.
- Shorter, E. (2008). *Before Prozac : The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry: The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*: Oxford University Press, USA.
- Silver, S. (2015). The Prehistory of Serendipity, from Bacon to Walpole. *Isis*, 106(2), 235-256.
- Simpson, D. (1990). Simpson and 'the discovery of chloroform'. *Scott Med J*, 35(5), 149-153.
- Smith-Kline-Laboratories. (1964). *Ten Years' Experience with Thorazine, 1954-1964: Reference Manual*: Smith, Kline and French.
- Sneider, W. (1985). *Drug discovery: the evolution of modern medicines*. Chichester: John Wiley et Sons.
- Sneider, W. (2005). *Drug Discovery: A History*: Wiley.
- Snyder, S. H. (1996). *Drogas y cerebro*: Prensa Científica.
- Speicher, C. E., & Walters, M. I. (1981). Phenothiazines. *Clin Lab Med*, 1(3), 547-557.
- Spiegel, R. (2003). *Psychopharmacology: An Introduction*: Wiley.
- Stahl, S. M. (2012). *Psicofarmacología esencial de Stahl (3a edición) : bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*: UNED.
- Stanford, S. C. (1999). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Ssrís Past, Present and Future*. Michigan, USA: R G Landes Company.
- Stroud, R. M., & Finer-Moore, J. (2008). *Computational and Structural Approaches to Drug Discovery: Ligand-protein Interactions*: RSC Publishing.
- Sulser, F., & Sanders-Bush, E. (1971). Effect of drugs on amines in the CNS. *Annu Rev Pharmacol*, 11, 209-230. doi:10.1146/annurev.pa.11.040171.001233
- Sur, C., Mallorga, P. J., Wittmann, M., Jacobson, M. A., Pascarella, D., Williams, J. B., . . . Conn, P. J. (2003). N-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(23), 13674-13679. doi:10.1073/pnas.1835612100
- Telles-Correia, D., & Marques, J. G. (2015). Melancholia before the twentieth century: fear and sorrow or partial insanity? *Frontiers in Psychology*, 6, 81. doi:10.3389/fpsyg.2015.00081
- Thullier, J. (1999). *Ten Years That Changed the Face of Mental Illness*: Taylor & Francis.
- Torres-Bares, C., & Escarbajal, M. D. (2004). Psychopharmacology: a psychobiological focus. *Psiqu Biol*, 11(5), 186-195.
- Tsai, G. E., Yang, P., Chung, L. C., Tsai, I. C., Tsai, C. W., & Coyle, J. T. (1999). D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156(11), 1822-1825. doi:10.1176/ajp.156.11.1822
- Vakil, R. J. (1949). A clinical trial of Rauwolfia serpentina in essential hypertension. *Br Heart J*, 11(4), 350-355.
- Valenstein, E. (2002). *Blaming the Brain: The Truth About Drugs and Mental Health*: Free Press.
- Van Tol, H. H., Bunzow, J. R., Guan, H. C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B., & Civelli, O. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with

- high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, 350(6319), 610-614. doi:10.1038/350610a0
- Van-Praag, H. M. (2014). Monoamines and depression: a retrospective. . In F. Lopez-Muñoz, C. Alamo, & E. Domino (Eds.), *History of Psychopharmacology, Volume 2, The revolution of Psychopharmacology: The discovery and development of psychoactive drugs*. (pp. 143-168). Arlington: NPP Books.
- Vanhoutte, P. M., Paoletti, R., Brunello, N., & Maggi, F. M. (2012). *Serotonin: From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics*: Springer Netherlands.
- Vlaar, C. P., & Hernandez, L. (2009). Symposium review: drug discovery, development and clinical research in academia. *P R Health Sci J*, 28(3), 268-273.
- Waksman, S. A., Reilly, H. C., & Harris, D. A. (1948). *Streptomyces griseus* (Krainsky) Waksman and Henrici. *Journal of Bacteriology*, 56(3), 259-269.
- Walgren, J. L., & Thompson, D. C. (2004). Application of proteomic technologies in the drug development process. *Toxicol Lett*, 149(1-3), 377-385. doi:10.1016/j.toxlet.2003.12.047
- Wang, D., & Bakhai, A. (2006). *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting*: Remedica.
- Weinberger, D. R., & Harrison, P. (2011). *Schizophrenia*: Wiley.
- WGBH. (1998a). *A Science Odyssey. Drug for treating schizophrenia identified*. Retrieved from <http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/dh52dr.html>
- WGBH. (1998b). *A Science Odyssey. On the Edge, 1952. Miracle Pill*. . Retrieved from <http://www.laskerfoundation.org/awards/library/1957clinical.html>
- Wilkins, R. W., Judson, W. E., Stone, R. W., Hollander, W., Huckabee, W. E., & Friedman, I. H. (1954). Reserpine in the treatment of hypertension; a note on the relative dosage and effects. *N Engl J Med*, 250(11), 477-478. doi:10.1056/nejm195403182501107
- Willner, P. (1991). *Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives*: Cambridge University Press.
- Wong, D. T., Horng, J. S., Bymaster, F. P., Hauser, K. L., & Molloy, B. B. (1974). A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci*, 15(3), 471-479.
- Zaffiri, L., Gardner, J., & Toledo-Pereyra, L. H. (2012). History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg*, 25(2), 67-77. doi:10.3109/08941939.2012.664099
- Zareba, W., & Lin, D. A. (2003). Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q*, 74(3), 291-306.
- Zhang, D., Luo, G., Ding, X., & Lu, C. (2012). Preclinical experimental models of drug metabolism and disposition in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(6), 549-561. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2012.10.004>
- Zhang, H. M., Nan, Z. R., Hui, G. Q., Liu, X. H., & Sun, Y. (2014). Application of genomics and proteomics in drug target discovery. *Genet Mol Res*, 13(1), 198-204. doi:10.4238/2014.January.10.11