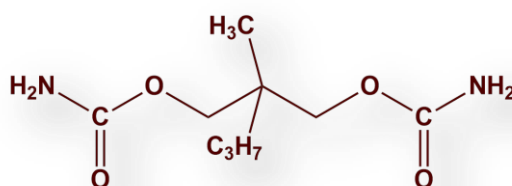
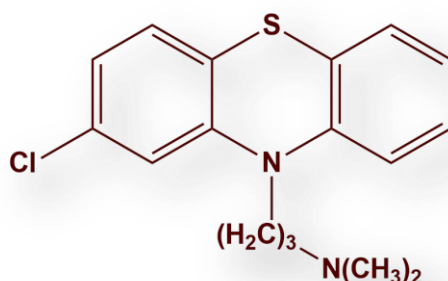


MEPROBAMATO. Y CLORPROMACINA

ASPECTOS DE LA HISTORIA DE DOS MEDICAMENTOS FASCINANTES



MEPROBAMATO (DAPAZ[®], MILTWON[®])
2-Metil-2-propilpropano-1,3-diil dicarbamato



CLORPROMACINA (LARGACTIL[®])
3-(2-Cloro-10H-fenotiacin-10-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina

El 30 de abril de 1955 dos trabajos^{1 2} publicados en el mismo número de la revista JAMA (*Journal of the American Medical Association*) informaban del desarrollo de un nuevo tranquilizante mucho más seguro que los [barbitúricos](#). Si bien los dos trabajos no concitaron excesiva atención, la comercialización del nuevo fármaco, Meprobamato, terminó despertando un inusitado interés. Durante el simposio anual de la *American Psychiatry Association (APA)*, que tuvo lugar al mes siguiente (mayo 1955) la noticia [de comercialización del Meprobamato] fue la más comentada entre los asistentes. Se recuerda que la frase más escuchada durante el

¹ Selling L.S. Clinical Study a new tranquilizing drug: Use of Miltown (2-methyl-2-propyl-1,3-propanediol dicarbamate) JAMA 1955; **157**: 1594-1596.

² Borrus J.C- Study of effects of Miltown (2-methyl-2..propyl-1,3-propanediol-dicarbamate) JAMA 1955; **157**: 1596-1598.

simposio era: *Have you Heard of Miltown? I Heard is terrific. Safer and more effective than Chlorpromazine or Reserpine for neurotics and other non-psychotics. (¿Has oído [hablar] del Miltown? Es estupendo. Más seguro y efectivo que la Clorpromacina o Reserpina para neuróticos y otros [pacientes] no-psicóticos.* [Miltown, nombre comercial del Meprobamato en Estados Unidos,, era la ciudad del estado de New Jersey, en que Wallace Laboratories fabricaba el medicamento],

La popularidad del Meprobamato fue enorme, trascendiendo el ámbito médico, llegando ocupar portadas en revistas de divulgación como *Time* y *Newsweek*.

La imposibilidad de Wallace Laboratories para satisfacer toda la demanda, hizo que Wyeth comercializase su propio Meprobamato registrado como *Equanil*®. Durante más de una década fue el fármaco tranquilizante más prescrito en todo el mundo.

Las prescripciones declinaron cuando se comenzaron a notificar problemas de abuso, síntomas de abstinencia, tolerancia y algunos casos de sobredosis mortales. Ello lo acercaba al perfil de seguridad de los barbitúricos, y lo relegaba a un segundo plano en relación a las recién comercializadas [benzodiacepinas](#).

Entre los meses de febrero y julio del año 1955 Frank J. Ayd Jr publicó varios trabajos sobre la Clorpromacina^{3 4}, incluido uno en el que prescribía dosis elevadas⁵ (700mg a 2,5g diarios) del neuroléptico.

En abril de 1955 se celebró en Barcelona la primera reunión mundial sobre la Clorpromacina; y pocos meses después (junio 1955) *Smith Kline and French* (hoy día: *GlaxoSmithKline Pharma*)

³ Ayd F.J. Jr. A critique of Chlorpromazine and Reserpine therapy. *Tranquilizing Drugs* 1955: 173-181.

⁴ Ayd F.J. Jr. The physiologic and neurologic action of Chlorpromazine. In *Psychiatric Research Reports I*. American Psychiatric Association 1955: 14-24.

⁵ Ayd F.J. Jr. Large doses of Chlorpromazine in the treatment of psychiatric patients. *Dis. Nerv. Syst.* 1955; **16**: 146-149.

organizó un importante simposio en *Philadelphia*, Estados Unidos durante el que se consensuó un texto titulado “Chlorpromazine and Mental Health”, que sirvió borrador para que el Congreso [de Estados Unidos] iniciase la redacción de la [Mental Health Act](#), aprobada en 1983.

Durante el siguiente otoño (1956) tuvieron lugar varias conferencias internacionales sobre Clorpromacina y [Reserpina](#). Una de ellas es la que tuvo lugar en París (*First International Colloquium on Chlorpromazine and Neuroleptics Drugs in Psychiatric Therapies*).

Los estudios que condujeron al descubrimiento del primer medicamento útil para el control farmacológico de la esquizofrenia y otras manifestaciones psicóticas se iniciaron en el hospital *Sidi Abdallah*, próximo a *Bizerte*, ciudad portuaria cercana a Túnez en abril de 1949. Túnez fue protectorado francés desde 1881 hasta su independencia en 1961. Durante esos años, [Henry Laborit](#), ejercía como cirujano militar de la Armada francesa. Había nacido en Hanói, Vietnam (entonces colonia francesa) en 1914. Durante sus ensayos con medicamentos antihistamínicos para reducir el *shock* asociado a las intervenciones quirúrgicas ensayó un fármaco entonces recién sintetizado, la Clorpromacina,

Henry Laborit observó que la administración de antihistamínicos (sobre todo Prometacina) mejoraba el estado anímico de los pacientes, permitiendo el uso de menores dosis de Morfina. El asunto quedó relegado durante algunos años.

Sin embargo, cuando *H. Laborit* comenzó a trabajar en el hospital militar *Val-de-Grâce* (París) retomó sus investigaciones sobre los efectos centrales (sobre el Sistema Nervioso Central) de los antihistamínicos. En colaboración con el anestesista *Pierre Huguenard* observaron que los antihistamínicos menguaban el

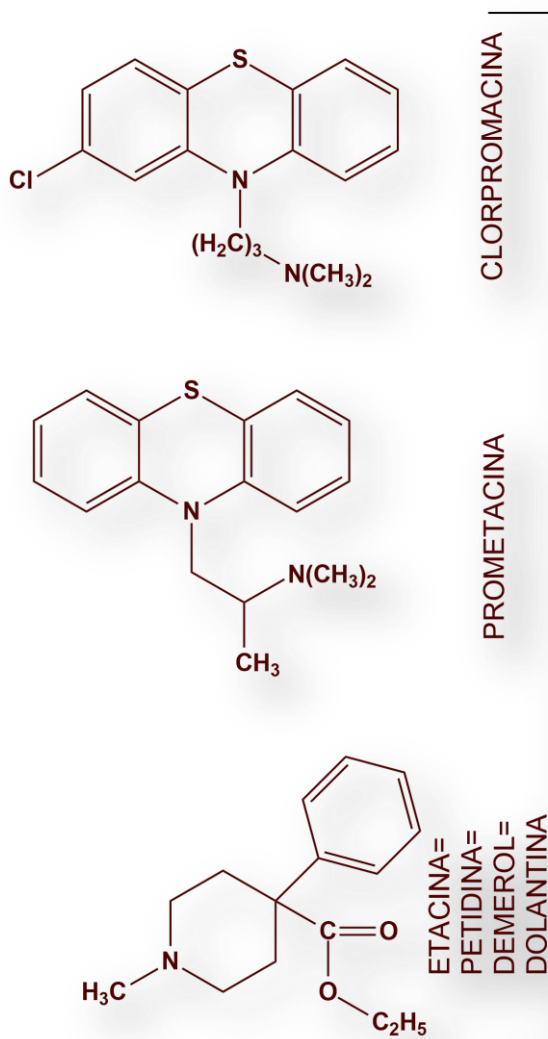
cociente metabólico⁶ disminuyendo la temperatura corporal y, consiguientemente, la cantidad de anestésico necesario y los riesgos asociados a la cirugía.

Siguiendo la línea de investigación, *Simone Courvoisier* estudió diversos derivados de la *fenotiacina*, estructura sintetizada por *Paul Charpentier*. Algunos de los derivados *fenotiácnicos* se desecharon como potenciales medicamentos antihistamínicos debido a su potente acción sedante (un efecto adverso para un

fármaco antialérgico).

Una de las sustancias sintetizadas fue fenetiácina (ahora denominada promacina; y un análogo clorado ésta fue la Clorpromacina, sintetizada en diciembre de 1950. Muy pronto se hizo evidente su poderosa acción sedante y su baja toxicidad.

En la primavera de 1951 *Henri Laborit* recibió las primeras muestras de la nueva molécula. Tras breves ensayos en animales, incorporó esta molécula a su «cóctel pre-anestésico», del que también formaban parte



Prometacina y un análogo de la fenacetina denominado Etacina⁷. Enseguida se hizo evidente que el llamado *cóctel lítico* era muy

⁶ Cociente metabólico: cociente entre el O₂ consumido y el CO₂ generado durante el metabolismo.

beneficioso tanto antes de la cirugía (despreocupación emocional del paciente) como en el postoperatorio (prevención del *shock* quirúrgico).

El *cóctel lítico* (durante algún tiempo referido como «cóctel Laborit») se usó de modo rutinario en el hospital *Val-de-Grâce*.

Cuando se administró a un paciente con *enfermedad maníaco-depresiva* (hoy se diría *enfermedad bipolar*), el enfermo se calmó durante varias horas. Aun cuando la acción era paliativa, no curativa, la mejoría de su estado hizo posible que se le diese de alta al cabo de varias semanas.

La eficacia de la Clorpromacina quedaba enmascarada por los otros dos constituyentes del *cóctel* [*Laborit*], de tal suerte que los estados maníacos de la *enfermedad bipolar* se continuaban controlando mediante el [electrochoque](#).

Pierre Deniker, gracias a muestras entregadas por el laboratorio *Rhône-Poulenc* (hoy: *Sanofi Aventis*), estudió detalladamente la Clorpromacina en régimen de monoterapia.

Pierre Deniker y *Jean Delay* dirigieron un ensayo clínico en el que tomaron parte 38 pacientes, demostrándose la eficacia de la Clorpromacina en pacientes psicóticos, bipolares (en fase maníaca) y pacientes agitados. Era un fármaco sedante sin efecto hipnótico. De hecho durante algunos años se les denominaba [a los neurolepticos] «tranquilizantes mayores».

La Clorpromacina muestra su máxima eficacia en los *síntomas positivos* de la esquizofrenia (alucinaciones, delirio, agresividad)⁸ con mínimos efectos sobre los *síntomas negativos* de la enfermedad (retraimiento social y anhedonia). Una característica notoria de la Clorpromacina es la indiferencia motora (acinesia),

⁷ Sinonimias de la Etacina: Demerol (= Petidina= Dolantina).

⁸ Responsables de la mayoría de los ingresos hospitalarios.

que indujo a *P. Deniker* y *J. Delay* a introducir el término neuroléptico para la *Clorpromacina* y derivados.

El laboratorio *Rhône-Poulenc* (hoy: *Sanofi Aventis*) comercializó la *Clorpromacina* con el nombre de *Largactil®* en el otoño de 1952.

La introducción de la *Clorpromacina* en la praxis médica no fue una tarea sencilla. Aquellos que abogaban a favor del fármaco confrontaban la oposición de los que defendían la preeminencia de las terapias psicodinámicas, la psicoterapia y el psicoanálisis.

New York fue el primer estado estadounidense que comenzó a usar *Clorpromacina*. La primera observación, a la par que un argumento a favor del uso del fármaco, fue la reducción del número de pacientes (sobre todo esquizofrénicos) que requerían atención hospitalaria.

Al principio se dio por sentado que la *Clorpromacina* era más eficaz para el control de las crisis agudas que para el tratamiento del paciente crónico. Se notificaban casos de personas que volvían a hablar tras periodos de mutismo de 5 a 10 años⁹.

La estructura química de la *Clorpromacina* comenzó a ser manipulada en los laboratorios al objeto de sintetizar otras *fenotiacinas* más potentes (peso: peso) y que, además, fueran menos sedantes, menos anticolinérgicas y con una incidencia menor de convulsiones o discrasias sanguíneas. Sin embargo, la mayor potencia de las nuevas moléculas neurolépticas incrementaba de modo parejo el riesgo de reacciones extrapiramidales (*seudoparkinsonismo*).

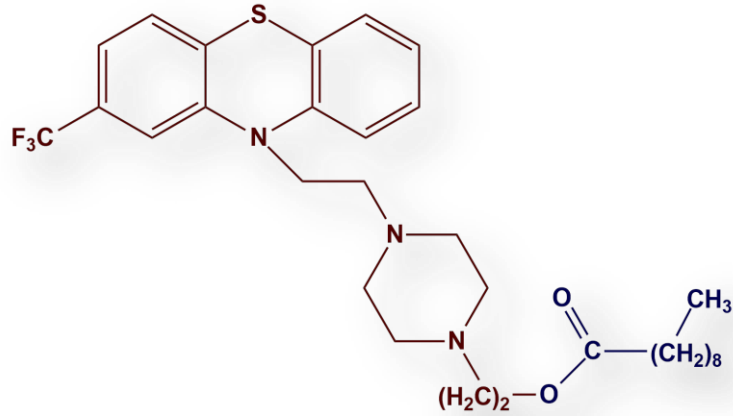
A mediados de la década de 1950 los directivos de *Schering Corporation* conocieron que *Charles Revon* estaba adquiriendo acciones del laboratorio con objeto de tomar el control. *Francis Bacon*, a la sazón presidente de *Schering* decidió cambiar sus

⁹ Godman D. The effect of Chlorpromazine on severe mental and emotional disturbances. In *Chlorpromazine and Mental Health*. Philadelphia, Lea & Febiger 1955: 19-40.

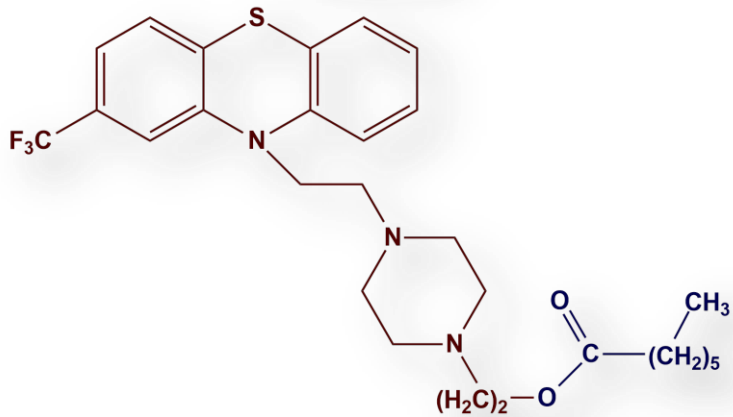
acciones por un modesto laboratorio, *White Laboratories*. En esa época *Schering* estaba preparando la comercialización de Flufenacina, la más potente de todas las fenotiacinas, y que continúa siéndolo 70 años después.

White Laboratories vendía principalmente productos pediátricos y vitaminas, era una subsidiaria de *Squibb*, empresa que tenía patentado un único medicamento psicoactivo, el neuroléptico Triflupromacina, que copaba una mínima fracción del mercado de los neurolépticos. Así, *White* y *Squibb* decidieron compartir Flufenacina, comercializándolo cada laboratorio con su propio nombre de fantasía: *Permitil*® (*White Laboratories*) a dosis de entre 0,25 y 1mg para pacientes ambulatorios; y *Prolixin*® (*Squibb*) a dosis de 1, 2 y 5mg para pacientes hospitalizados.

Squibb no solo tenía los derechos de comercialización de Flufenacina oral, sino de diversas preparaciones inyectables (intramusculares e intravenosas). *Squibb* había desarrollado, y patentado, la técnica de esterificación que le posibilitaba la formulación de preparaciones *depot*. De hecho, *Squibb* fue la primera empresa farmacéutica que desarrolló preparaciones galénicas *depot* de neurolépticos: Flufenacina enantato y Flufenacina decanoato. Otros laboratorios prepararon formulaciones *depot* de neurolépticos.



Flufenacina decanoato
 2-(4-(2-(2-Trifluorometil)-10H-fenotiacin-10-il)etil)piperacin-1-il)etil
 decanoato



Flufenacina enantato
 2-(4-(2-(2-Trifluorometil)-10H-fenotiacin-10-il)etil)piperacin-1-il)etil
 enantato

Zaragoza, a 8 de junio de 2020

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Zaragoza