

Aproximación histórica al descubrimiento de la reserpina y su introducción en la clínica psiquiátrica

F. López-Muñoz^a, V. S. Bhatara^b, C. Álamo^a y E. Cuenca^a

^aDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.

^bDepartamento de Psiquiatría. Universidad de Dakota del Sur. Sioux Falls. Estados Unidos

Historical approach to reserpine discovery and its introduction in psychiatry

Resumen

La reserpina, un alcaloide de la planta *Rauwolfia serpentina* aislado a mitad del siglo XX, supuso un trascendental avance clínico en el tratamiento de la esquizofrenia, cuyo arsenal farmacológico se limitaba únicamente a la clorpromazina, introducida en la práctica clínica sólo 2 años antes. Ambos fármacos pasarían a la historia como los agentes que habilitaron el inicio de la era psicofarmacológica. En el presente trabajo se revisa el complejo proceso que condujo al aislamiento y la síntesis de la reserpina por parte de la compañía farmacéutica suiza Ciba (Schlittler y Müller) y cómo se descubrieron y estudiaron en el animal de experimentación sus propiedades farmacológicas (Bein), sobre todo las «tranquilizantes». A continuación se describe el paso de este antipsicótico a la clínica psiquiátrica, que se inició en 1954 (hace medio siglo), y los resultados aportados en los primeros estudios clínicos, así como el papel desempeñado en este sentido por investigadores como Kline, Delay, Noce, Hollister, Altschule, etc. Finalmente se aborda, desde la perspectiva histórica, el descubrimiento de los efectos adversos de este fármaco, sobre todo los de naturaleza extrapiramidal (discinesias y akatisia), concluyendo con los motivos que ocasionaron su rápido declive clínico, entre los que destacó la génesis de cuadros depresivos, fenómeno, por otro lado, cuestionado en la actualidad. Se concluye discutiendo el hecho de que, aunque la relevancia clínica de la reserpina no fue tan manifiesta y perdurable como la de la clorpromazina, su contribución inicial al tratamiento de los pacientes esquizofrénicos fue de suma importancia.

Palabras clave: Reserpina. Historia de la medicina. Antipsicóticos. Esquizofrenia. Efectos extrapiramidales.

Summary

Reserpine, an alkaloid of the *Rauwolfia serpentina* plant isolated during the middle of the 20th Century, represented a highly important clinical advance in the treatment of schizophrenia whose pharmacological tools were limited to chlorpromazine that was introduced in the clinical area two years before. Both agents would come into the history as the drugs that made possible the beginning of the psychopharmacological era. In the present article, a revision is made of the complicated process leading to the isolation and synthesis of reserpine, by the Swiss pharmaceutical company Ciba (Schlittler and Müller) and how its pharmacological properties (Bein) were discovered and studied, in the animals laboratory, mainly, the «tranquillizers». The introduction of this antipsychotic in psychiatry, which was initiated in 1954 (half a century ago), and the results obtained in the first clinical studies, as well as the role played by researchers such as Kline, Delay, Noce, Hollister, Altschule, etc. are then described. In addition, and from a historical perspective, the discovery of the adverse effects of this drug, especially those of extrapyramidal nature (dyskinesia and akathisia), are studied, concluding with the reasons that produced its rapid clinical decline, among which the genesis of depressive pictures (phenomenon presently questioned) may be emphasized. Finally, the conclusion reached was that, although the clinical relevance of reserpine was not as evident and long lasting as chlorpromazine, its initial contribution to the treatment of schizophrenic patients was of maximum importance.

Key words: Reserpine. History of Medicine. Antipsychotics. Schizophrenia. Extrapyramidal effects.

INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico de los trastornos psicóticos consistía hasta mediados del siglo XX en la aplicación de

controvertidos remedios, cuya eficacia clínica, en la mayor parte de los casos, era más que dudosa¹. En este sentido, los tratamientos farmacológicos utilizados desde la segunda mitad del siglo XIX eran muy poco específicos en el control de los síntomas de la esquizofrenia. Entre los fármacos más manejados en esa época cabe destacar el opio, la morfina, la cocaína, el hachís, la codeína, la tintura de digital, el hidrato de cloral y, fundamentalmente, los bromuros. Mucho más éxito tuvieron las denominadas terapias biológicas, como las técnicas de piroterapia (mediante paludización, aplicación de tuberculina o

Correspondencia:

Francisco López-Muñoz
Departamento de Farmacología
Universidad de Alcalá
Juan Ignacio Luca de Tena, 8
28027 Madrid
Correo electrónico: frlopez@juste.net

desarrollo de abscesos con trementina), la inducción de comas insulínicos o cardiazólicos y, sobre todo, la terapia electroconvulsiva. Estas técnicas se consagraron desde principios del siglo XX como los primeros tratamientos específicos de los trastornos psicóticos.

En este marco, terapéuticamente inhóspito, tiene lugar a principios de la década de 1950 una auténtica revolución en la práctica el abordaje de los trastornos psiquiátricos, sobre todo los de tipo psicótico, gracias a la introducción en la práctica clínica de las primeras herramientas farmacológicas específicamente dirigidas al manejo de los pacientes esquizofrénicos¹⁻⁴. Esta «revolución psicofarmacológica» en el campo de la esquizofrenia se inicia con la introducción clínica en el arsenal terapéutico psiquiátrico, casi de forma simultánea, de dos agentes farmacológicos de procedencia dispar: la clorpromazina^{15,16}, una sustancia fenotiazínica de síntesis química, y la reserpina, un alcaloide de procedencia natural obtenido de la raíz de una planta autóctona del Indostán asiático, *Rauwolfia serpentina*¹⁷. Ambos fármacos, que pasarán a la historia como los agentes que habilitaron el inicio de la era psicofarmacológica, integran el primero de los tres grandes hallazgos que han marcado significativos avances en el tratamiento de la esquizofrenia. La posterior síntesis e introducción clínica del haloperidol y, finalmente, el descubrimiento de las características atípicas de la clozapina, que permitió el desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos, conforman los tres pilares en los que se sustenta el actual arsenal farmacológico antipsicótico¹.

Con el presente trabajo se pretende recordar el 50 aniversario de la introducción terapéutica de la reserpina en la práctica psiquiátrica, que tuvo lugar en 1954, y describir las circunstancias que hicieron posible la síntesis y el descubrimiento de las propiedades neurolépticas de este alcaloide de *Rauwolfia*, así como el sustancial papel que tuvo en el desarrollo de la psiquiatría en aquellos venturosos años de 1950, conocidos como «la década de oro» de la psicofarmacología¹². En este sentido, aunque la relevancia clínica de la reserpina no fue tan manifiesta y perdurable como la de la clorpromazina, su contribución inicial al tratamiento de los pacientes esquizofrénicos fue de suma importancia.

DESCUBRIMIENTO DE LA RESERPINA

Antecedentes históricos sobre el uso de *Rauwolfia serpentina* y el estudio de las propiedades farmacológicas de sus alcaloides

La historia del uso terapéutico de la *Rauwolfia serpentina* se remonta a los orígenes de la propia medicina ayurvédica. Las propiedades terapéuticas de esta planta, denominada *sarpagandha* en el ámbito popular hindú, vienen documentadas en el clásico tratado *Charaka Sambhita* (entre los años 1000 y 2000 a.C.), en el que se recogen sus supuestas propiedades sedantes¹⁸ (fig. 1). Incluso otra acepción local de esta planta, *pagal-ka-dawa*, viene a significar «hierba contra la locura».

La primera comunicación de los efectos tranquilizantes y sedantes de *Rauwolfia serpentina* para los estudios

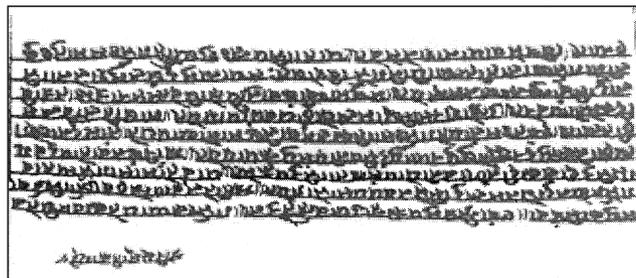


Figura 1. *Charaka sambhita*, uno de los clásicos tratados de la medicina ayurvédica, en el que se recoge el uso terapéutico de *Rauwolfia serpentina*. La imagen muestra el facsimil de una parte del tratado depositado en la Biblioteca Oficial India de Londres.

realizados con metodología moderna tiene lugar en la India a principios de la década de 1930¹⁹, aunque los resultados de este trabajo no llegaron a la medicina occidental hasta 1949, cuando el cardiólogo indio Rustom Jal Vakil publicó en el *British Heart Journal* un trabajo sobre el efecto hipotensor de los extractos de la raíz de la planta²⁰. Simultáneamente tiene lugar el aislamiento del primer alcaloide de esta raíz, la ajmalina²¹. Durante los siguientes 20 años continuaron los estudios farmacológicos, sobre todo en la India, tendentes a aislar los compuestos responsables de las propiedades tranquilizantes e hipotensoras de la serpentaria, como los trabajos del grupo de Chopra, en Calcuta, que ante la imposibilidad de aislar algún alcaloide responsable de los mismos, habida cuenta del escaso desarrollo de los métodos analíticos de la época, hablaban de «principios desconocidos»²².

La entrada definitiva de *Rauwolfia* en la medicina occidental es achacable a Robert W. Wilkins, quien trabajando en el Hospital General de Massachusetts (Boston) ensayó los efectos de un extracto de raíces secas de *Rauwolfia serpentina* llamado «serpina» en sus pacientes hipertensos. Las conclusiones de su estudio fueron publicadas en 1953, constatándose no sólo la moderada acción hipotensora de estos extractos, sino un interesante efecto sedativo asociado a una sensación de relajación por parte de los pacientes²³.

Aislamiento de la reserpina

En las mismas fechas en que Wilkins comunicaba los efectos de *Rauwolfia*, otro grupo de investigadores, de la compañía farmacéutica suiza Ciba, integrado por Emil Schlittler, Johannes Müller y Hugo J. Bein, lograron aislar el alcaloide responsable de la mayor parte de sus efectos farmacológicos.

A mediados de 1940 el químico suizo Emil Schlittler, de la División de Investigación de Ciba Laboratories, en Basilea, recibió de su delegación en la India una cantidad suficiente de extracto crudo de *Rauwolfia* para estudiar sus propiedades farmacológicas, confirmando los resultados de sus colegas indios: una moderada eficacia sedativa e hipotensora. Del concentrado crudo pudo aislar unos gramos de ajmalina cristalina, similar a la obtenida previamente por Siddiqui.

En septiembre de 1947 el profesor Sir Robert Robinson, de la Universidad de Oxford, visitó la sede de Ciba y fue in-

formado de las investigaciones de Schlittler, comprometiéndose a estudiar más detenidamente la estructura química de la ajmalina, por lo que se le envió a Oxford, a principios de 1948, un líquido resinoso de *Rauwolfia*, muy rico en ajmalina, con objeto de realizar las oportunas determinaciones. El líquido madre sobrante, sin ajmalina, continuó siendo estudiado por Schlittler, confirmando en las pruebas farmacológicas su actividad sedativa e hipotensora en el animal de experimentación¹⁸. Coincidiendo con la publicación del trabajo de Vakil, Schlittler requirió la ayuda de Johannes Müller para aislar, del turbio residuo marrón que quedaba, el principio responsable de estas acciones. Esta labor fue muy dificultosa debido a la diferencia en los tipos de compuestos aislados, según el método de extracción usado, a la gran cantidad de compuestos presentes en el líquido resinoso que mostraban actividad farmacológica, incluso de naturaleza antagónica entre algunos de ellos, y a la gran lentitud en el inicio de estas actividades²⁴. Asimismo, los métodos de análisis en aquella época no eran lo suficientemente sensibles y precisos para detectar componentes altamente lipofílicos²⁵.

A pesar de las dificultades tecnológicas y metodológicas, en 1951 el grupo de Schlittler y Müller aisló, mediante técnicas cromatográficas, una fracción de la resina de estudio, cuyo aspecto microscópico era un diminuto grupo de brillantes cristales blancos. Este principio activo, escasamente soluble, fue remitido para su estudio al farmacólogo Hugo J. Bein (fig. 2A), quien rápidamente confirmó, en los pertinentes estudios en conejos y perros, que este alcaloide era el responsable de la mayor parte de la actividad sedativa e hipotensora de la raíz de *Rauwolfia* y que sus efectos eran dependientes de la dosis. El aislamiento de esta fracción, en «forma cristalina pura», fue comunicado en septiembre de 1952 como el alcaloide denominado reserpina²⁶. Un año después (noviembre de 1953) la compañía Ciba Pharmaceutical Products comercializó la reserpina con el nombre de Serpasil[®], sintetizada químicamente en 1956 por el profesor Robert Burns Woodward (fig. 2B), de Harvard²⁷.

La figura 3 muestra la estructura química de la reserpina. En la actualidad se han aislado más de 30 constituyentes fitoquímicos de las diferentes especies de *Rauwolfia*²⁸, aunque ninguno ha adquirido tanta trascendencia clínica o experimental como la reserpina.

Hugo, Bein, en 1953, describió las propiedades farmacológicas de la reserpina²⁹: una potencia mil veces mayor que los extractos de *Rauwolfia*, una acción inicial reversible de tipo hipnótico, similar a la reportada con la clorpromazina, una ausencia de acción anticonvulsiva, y la preservación del reflejo pupilar y de distintos reflejos dolorosos, lo que indicaba una ausencia de acción analgésica. A dosis bajas la reserpina no interfería en la capacidad de responder a estímulos condicionados en el animal de experimentación. A dosis elevadas era capaz de causar un síndrome extrapiramidal o un síndrome pseudoparkinsoniano, ya observados con la propia *Rauwolfia* en 1944 por De². Según apunta Bein²⁴, en 1953, durante una reunión científica en Summit (New Jersey), sede norteamericana de Ciba, Frederick F. Yonkman utilizó por primera vez el término «tranquilizante» para describir el efecto de la reserpina en el sistema nervioso central.

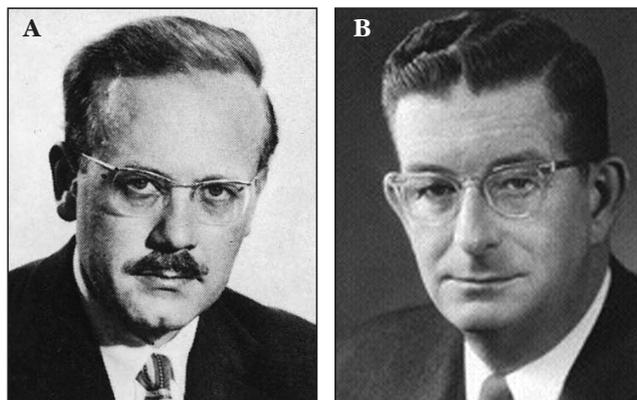


Figura 2. Personajes clave en el descubrimiento y la síntesis de la reserpina. **A:** Hugo J. Bein (Suiza). **B:** Robert Burns Woodward (Reino Unido), Premio Nobel de Química en 1965.

El perfil farmacológico de la reserpina fue detalladamente estudiado en numerosos países, incluyendo España, gracias a la labor del profesor Francisco G. Valdecasas, de la Universidad de Barcelona. En efecto, en 1954 (un año después de su comercialización y el mismo año de su introducción en la terapéutica psiquiátrica), Valdecasas y sus colaboradores describen que dosis bajas de reserpina potenciaban de forma marcada el efecto tensional de la adrenalina, basándose, como citan textualmente, en «el interés que los alcaloides de *Rauwolfia*, y en especial la reserpina, tienen en el tratamiento de los trastornos psíquicos, nos ha llevado a estudiar sistemáticamente este efecto»³⁰. En estos experimentos, la acción potenciadora de la adrenalina inducida por la reserpina se observaba también con la cocaína y el LSD-25. Por el contrario, la acción de la clorpromazina fue claramente adrenolítica³¹.

INTRODUCCIÓN DE LA RESERPINA EN LA CLÍNICA PSIQUIÁTRICA

Primeras publicaciones sobre la eficacia antipsicótica de la reserpina (1954)

El pionero del empleo de la reserpina en el tratamiento de las psicosis fue Nathan S. Kline (fig. 4A), del Rockland

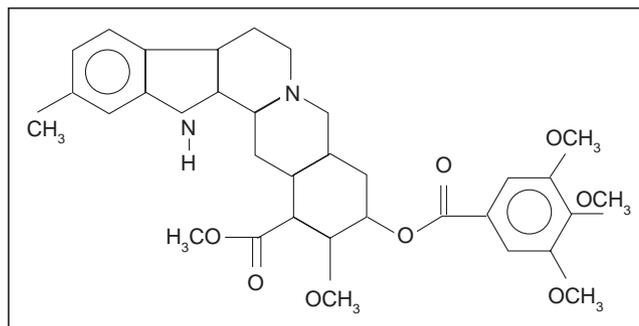


Figura 3. Estructura química de la reserpina.

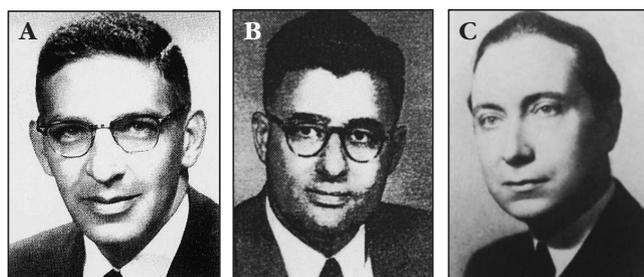


Figura 4. Personajes clave en la introducción clínica de la reserpina en psiquiatría. **A:** Nathan S. Kline (Estados Unidos). **B:** Robert H. Noce (Estados Unidos). **C:** Jean Delay (Francia). Los dos primeros fueron galardonados con el Premio Lasker en 1957 por sus estudios sobre la reserpina en psiquiatría.

State Hospital de Nueva York. Según relata Caldwell², en la primavera de 1953, Kline leía en *The New York Times* una interesante noticia procedente de Bombay: en el curso de la VI Gujarat and Saurashtra Provincial Medical Conference (Baroda, 14-16 de marzo) se concedió un premio especial al doctor R. A. Hakim (Ahmedabad) por un trabajo titulado *Indigenous drugs in the treatment of mental diseases*³². Hakim estudió los efectos del *Siledin*, una mezcla de plantas medicinales, entre las que se incluía *Rauwolfia*, en una muestra de 146 pacientes diagnosticados de trastorno esquizofrénico o maniaco-depresivo. El porcentaje de pacientes con respuesta positiva al tratamiento fue del 51%, mientras que el porcentaje de pacientes respondedores a la terapia de combinación de *Siledin* con terapia electroconvulsiva se situó en el 80%. Estos resultados, así como la descripción de los efectos farmacológicos de la recién sintetizada reserpina hicieron pensar a Kline que esta sustancia podría ejercer una acción parecida a la que se comunicaba desde Francia con la utilización de la clorpromazina.

De esta forma, Kline diseñó un estudio clínico en el que se enrolaron 411 pacientes (94,4% esquizofrénicos) y evaluó la eficacia de la reserpina³³. Aunque en este estudio se constató el efecto sedativo, ansiolítico y antiobesivo, así como ciertos efectos adversos (somnia, congestión nasal o reducción de la presión arterial), Kline no llegó a apreciar un sustancial efecto antipsicótico, posiblemente debido a la baja dosis de reserpina empleada

(0,5-1 mg/día). La experiencia clínica de este pionero de la psicofarmacología fue comunicada a la Academia de Ciencias de Nueva York el 30 de abril de 1954. Estudios posteriores de este mismo equipo de investigación, utilizando pautas posológicas mayores (dosis iniciales de 5 mg por vía intramuscular y 3 mg por vía oral al día), confirmaron la eficacia antipsicótica de la reserpina en pacientes esquizofrénicos graves hospitalizados (n = 200) tratados durante 9 meses, con porcentajes de mejoría del 86% y con un índice de descarga hospitalaria del 22%³⁴.

La segunda publicación sobre el empleo de la reserpina en psiquiatría data de 20 de julio de 1954³⁵. Esta publicación³⁶ recoge los primeros datos obtenidos con el nuevo alcaloide por uno de los grupos pioneros en el desarrollo de la psicofarmacología, el del Hospital Sainte-Anne de París, dirigido por Jean Delay (profesor de psiquiatría de la Sorbonne y director del Hospital Sainte-Anne) (fig. 4C), e integrado por Pierre Deniker (jefe del Servicio de Hombres del mismo hospital), Y. Tardieu y Therese Lempérière. Estos autores estudiaron los efectos antipsicóticos y adversos de la reserpina, comparándolos con los de la clorpromazina, adelantando que la reserpina podría tener una eficacia superior a la clorpromazina en pacientes esquizofrénicos crónicos.

Por su parte, Robert H. Noce (fig. 4B) et al., también en Estados Unidos, realizaron un estudio sobre una muestra de 89 pacientes (74 con un trastorno psiquiátrico y 15 con retraso mental) a los que administraron parenteralmente una dosis diaria de 2 mg de reserpina durante 7 meses. Los resultados del estudio confirmaban un elevado porcentaje de mejoría (sobre el 80% de los pacientes), así como un descenso en las prácticas hospitalarias de aislamiento y de recurso a la terapia electroconvulsiva³⁷.

A modo de resumen, la tabla 1 recoge las cinco publicaciones realizadas en 1954 sobre el empleo de reserpina en el campo de la psiquiatría.

La «demostración del valor de los derivados de *Rauwolfia*, especialmente la reserpina, en el tratamiento de los trastornos mentales» le permitió a Nathan Kline obtener el prestigioso Premio Lasker en 1957, junto a Robert Noce, por «sus estudios sobre la reserpina y su uso en las enfermedades mentales» y a Rustom Jal Vakil por «sus brillantes y sistemáticos estudios sobre *Rauwolfia* en la hipertensión y su talento para tender puentes de unión entre la me-

TABLA 1. Publicaciones psiquiátricas sobre la reserpina en 1954, año de su introducción clínica en el ámbito de la psicofarmacología, según orden cronológico

Fecha	Autores	Título	Referencia
30 abril ^a	Kline	Use of <i>Rauwolfia serpentina</i> benth in neuropsychiatric conditions	33
19-25 julio ^b	Delay et al.	Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine. Alcaloïde nouveau de <i>Rauwolfia serpentina</i>	36
30 octubre ^b	Noce et al.	Reserpine (Serpasil) in the management of the mentally ill and the mentally retarded	37
Noviembre ^b	Steck	Le syndrome extra-pyramidal et d'encéphalique au cours des traitements au Largactil et au Serpasil	57

^a Fecha de la publicación de la revista; ^b fecha de la comunicación. Modificada de Deniker³⁸.

dicina tradicional india y la medicina occidental». También fueron galardonados con el Premio Lasker de 1957 Henri Laborit, Pierre Deniker y Heinz E. Lehmann por su contribución a la introducción clínica de la clorpromazina.

Consolidación científica de la reserpina como agente antipsicótico (1955-1956)

Tan sólo 1 año después de la introducción psiquiátrica de la reserpina tuvo lugar en la Academia de Ciencias de Nueva York una reunión patrocinada por Ciba, a la que fueron invitados numerosos clínicos norteamericanos que habían experimentado el empleo de la reserpina³⁹. Entre los participantes se encontraba Leonard Hollister, un internista californiano que presentó los datos del que tal vez fuese el primer estudio controlado con placebo realizado con la reserpina en psiquiatría. Los resultados de este estudio fueron publicados en *Annals of the New York Academy of Sciences*⁴⁰, aunque este volumen no vio la luz hasta 2 años después, lo que mermó, en opinión del autor³⁹, un importante grado de originalidad al mismo. A pesar de esto, es atribuible a Davies y Shepherd, del Maudsley Hospital (Londres), la publicación, en el número de 16 de julio de 1955 de la revista *The Lancet*⁴¹, del primer ensayo clínico con la reserpina bajo los principios metodológicos propuestos unos años antes por Bradford Hill⁴²: estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y diseñado previamente con la participación de expertos en estadística. En este estudio multicéntrico se enrolaron 67 pacientes ambulatorios, previa aplicación de criterios diagnósticos definidos de ansiedad. Los pacientes del grupo reserpina fueron tratados con dosis de 0,5 mg dos veces al día durante 6 semanas, obteniéndose al final del tratamiento diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la evaluación de la eficacia, determinada mediante la aplicación de unos cuestionarios específicamente diseñados⁴¹.

También en 1955, Mark D. Altschule, del McLean Hospital (Boston, Massachusetts), dictó, el 9 de agosto, la Gordon Conference on Medicinal Chemistry del Colby Junior College (New London, New Hampshire) sobre el uso de este agente (y clorpromazina) en los trastornos mentales, publicada el año siguiente en *New England Journal of Medicine*⁴³. En esta revisión se recogen todas las impresiones clínicas y datos publicados sobre el empleo de la reserpina, en sus primeros años de comercialización, en diferentes trastornos psiquiátricos, así como su perfil de efectos adversos. El autor especifica que, si bien la reserpina no «cura» los trastornos psiquiátricos, sí ocasiona una importante mejoría clínica en estos pacientes, sobre todo en aquellos con «síndromes psicóticos autolimitados asociados con hiperactividad y agitación, como los trastornos maníacos, estados esquizoafectivos y algunos casos de esquizofrenia precoz». Del mismo modo destaca su eficacia en otros síndromes agudos, como el delirium tremens y otras manifestaciones de síndromes de abstinencia (crisis de ansiedad en la deprivación de barbitúricos, etc.) o los síndromes catatónicos, y en ciertas psicosis crónicas, como psicosis seniles, psicosis maníacas, esquizofrenias crónicas o trastornos de la conducta en los que la agresividad,

la impulsividad o el histerismo son síntomas manifiestos. En todos estos casos las ventajas de los dos nuevos fármacos neurolépticos (reserpina y clorpromazina) eran evidentes, tanto para los pacientes (con un elevado índice de recuperaciones espontáneas en casos de síndromes agudos) como para sus cuidadores. La traducción sociosanitaria de estos hechos (sobre todo en trastornos crónicos) era la posibilidad de iniciar un proceso de desinstitucionalización, que Altschule estimaba en aquellos momentos incipientes de la era psicofarmacológica en alrededor del 15-20%. A modo de conclusión, Altschule afirmaba ya que estos dos fármacos «han cambiado totalmente la práctica psiquiátrica».

El año 1955 fue clave en la historia de la reserpina, pues tuvieron lugar una serie de actos científicos de suma importancia. Además de la mencionada Gordon Conference on Medicinal Chemistry del Colby Junior College y de la reunión promovida por Ciba en la Academia de Ciencias de Nueva York, tuvo lugar en Barcelona, entre el 29 de marzo y el 1 de abril, la primera conferencia internacional sobre los nuevos neurolépticos (I Coloquio Internacional sobre la Terapéutica Narcobiótica) organizada por el profesor Ramón Sarró. En septiembre y en octubre tuvieron lugar sendas conferencias plenarias en Italia sobre reserpina y clorpromazina (Convegno Nazionale su Sonno prolungato, Ibernazione artificiale, Neuroplegici in Neuropsichiatria, Vercelli, y Symposium Nazionale sulla Reserpina e la Chlorpromazina in Neuropsichiatria, Milán). Por último, también en octubre, Delay y su asistente Deniker organizaron en el Hospital Sainte-Anne de París el I Colloque International sur la Chlorpromazine et les Médicaments Neuroleptiques en Thérapeutique Psychiatrique (20-22 de octubre de 1955) (fig. 5), al que acudieron más de 400 psiquiatras de 22 países (Alemania, Austria, Argentina, Bélgica, Brasil, Canadá, Cuba, España, Estados Unidos, Francia, Reino Unido, Grecia, Holanda, Italia, Luxemburgo, México, Perú, Portugal, Suecia, Suiza, Turquía y Venezuela), y en el que se abordó



Figura 5. Ceremonia de clausura del Colloque International sur la Chlorpromazine et les Médicaments Neuroleptiques en Thérapeutique Psychiatrique, celebrado en París (Francia) el 20-22 de octubre de 1955. La mesa de clausura estaba integrada por: Rumke, Barahona-Fernandes, Delgado, Delay (de pie), Overholser, Mayer-Gross y Hoff.

ampliamente, en más de 150 comunicaciones, la utilidad de las nuevas herramientas químicas (clorpromazina y reserpina) en el tratamiento de las psicosis. Muchos autores han considerado este acto científico, cuyas aportaciones se publicaron el año siguiente en un número especial de casi 1.000 páginas de la revista *L'Encéphale*, como la primera reunión de una nueva era en el campo de la psiquiatría y de la psicofarmacología.

Entre las conclusiones de este último coloquio recogidas en 1956 por Delay y Deniker⁴⁴ cabe mencionar las siguientes: se confirmaba la eficacia de las nuevas herramientas neurolépticas en el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos, sobre todo los que cursaban con estados de tensión, agitación, agresividad y disforia, aunque los participantes reconocían que no había que olvidar el apoyo de la psicoterapia y la importancia de la readaptación psicosocial del paciente; el tratamiento con estos agentes no era inocuo, desde el punto de vista de la tolerancia, aunque el balance beneficio-riesgo era claramente positivo; la clorpromazina y la reserpina parecían inaugurar una nueva era en el tratamiento de los trastornos mentales, aportando sustanciosas ventajas frente a los tratamientos biológicos existentes, sobre todo frente a las terapias de choque; no se estableció un consenso sobre la pauta posológica que debía seguirse, dependiendo la dosis de administración de la susceptibilidad individual a los productos, de la naturaleza de la patología y de las técnicas empleadas (técnicas de hibernación en el caso de la clorpromazina, terapias de inducción en curas de sueño o tratamiento en monoterapia de pacientes psicóticos, también denominado por algunos participantes como «curas neurolépticas»), aunque en el caso de la reserpina algunos autores llegaban a emplear dosis de hasta 15 ó 20 mg/día, dosis 10 veces superiores a las administradas en los servicios de medicina interna para el tratamiento de los pacientes hipertensos.

En el inevitable análisis comparativo que tuvo lugar entre la reserpina y la clorpromazina, merced a las primeras observaciones clínicas aportadas por los asistentes, el agente francés obtuvo, en líneas generales, una considerable victoria. Entre las ventajas de la clorpromazina sobre la reserpina apuntadas por los ponentes cabría destacar un inicio de acción más rápido y un efecto antipsicótico más potente, regular y constante. Del mismo modo, en los estudios comparativos específicos más relevantes entre los dos fármacos presentados en este coloquio^{45,46}, se concluía que en el tratamiento de los trastornos esquizofrénicos la respuesta clínica a la clorpromazina era mayor y que en el tratamiento de las «psicosis agudas» la reserpina no era suficientemente eficaz⁴⁷. Por el contrario, en el manejo de las «psicosis crónicas», principal problema de los hospitales psiquiátricos, la reserpina tendría, en opinión de Maurel et al.⁴⁷, un papel especialmente relevante. Las curas reserpínicas en estos pacientes, especialmente en los maníacos, permitirían erradicar la agitación psicomotora, las conductas antisociales y las reacciones agresivas. Sin embargo, la confusión existente en aquel momento con respecto al manejo de las nuevas herramientas terapéuticas era evidente. Prueba de ello son las afirmaciones de Mau-

rel et al.⁴⁷ en relación con la reserpina: «Se observan irreductibles divergencias en la posología, en el modo de administración, en el tipo de paciente susceptible de ser tratado y en la intensidad de su dolencia, así como en las condiciones técnicas y psicológicas de las curas».

Todos estos resultados fueron contrastados rápidamente en los diferentes países. A modo de conclusión, en España, el profesor Juan José López Ibor apuntaba, en relación con los nuevos agentes neurolépticos y los cuadros esquizofrénicos, que «aunque las terapéuticas (neurolépticas) no hagan más que amortiguar el curso morboso (de la esquizofrenia), resultan social y biológicamente de un enorme valor»⁴⁸.

Efectos adversos de la reserpina desde la perspectiva histórica

Paralelamente al conocimiento de la eficacia clínica de la reserpina se fue profundizando también en el conocimiento de sus efectos adversos. La posibilidad de perforaciones gástricas, consecutivas a un incremento de la secreción gástrica, era tal vez el efecto adverso más preocupante de la reserpina en los primeros años de su introducción clínica. En 1956, Hussar y Bruno⁴⁹ comunicaron el primer caso de úlcera duodenal asociada al tratamiento con reserpina, al que siguieron otra serie de publicaciones, pero con la particularidad de que en todas ellas se empleaban dosis de reserpina de varios miligramos diarios. Pronto se demostró que la capacidad de la reserpina para estimular la secreción gástrica era prácticamente nula con dosis diarias inferiores a 0,25 mg⁵⁰, siendo la incidencia de dispepsia del 1,5%. Este tema quedó definitivamente zanjado, aunque lamentablemente muy tarde, con el estudio de casos y controles sobre la asociación entre consumo de reserpina y hospitalizaciones por úlceras pépticas realizado sobre una muestra de pacientes ancianos hipertensos del estudio Medicaid⁵¹. Estos autores concluyeron que el riesgo relativo de hospitalización por úlcera péptica entre usuarios de reserpina y no usuarios era de 0,8%, por lo que no existía ningún tipo de asociación.

En los primeros estudios clínicos con reserpina también se citaban como efectos adversos frecuentes las náuseas, vómitos y diarreas, y como menos frecuentes la sequedad bucal, congestión nasal y parkinsonismos⁴³. Precisamente la inducción de efectos adversos motores de tipo extrapiramidal constituyen, como se demostró posteriormente, una de las características más representativas de los denominados neurolépticos clásicos (fenotiazinas, butirofenonas, reserpina). Ya en 1952, Delay et al. describieron con la clorpromazina un síndrome de indiferencia psicomotora similar al síndrome acinético descrito por Lhermitte en pacientes con encefalitis letárgica⁵². Dos años después, Labhardt describió un síndrome extrapiramidal en pacientes tratados con clorpromazina⁵³, y ese mismo año Thiebaut et al.⁵⁴ establecieron un paralelismo entre este síndrome y el observado en pacientes tratados con reserpina⁵⁵, aunque, según apunta Bein⁵⁶, los investigadores clínicos indios ya habían ob-

servado durante las dos décadas previas ciertos síntomas neurológicos en sus pacientes tratados con *Rauwolfia*, que eran revertidos por la atropina.

Estos cuadros extrapiramidales (temblor y bradicinesia) de carácter reversible eran, según pudo apreciar el psiquiatra suizo Hans Steck, director del Hospital Psiquiátrico Universitario de Cery (Lausana, Suiza), en 1954, similares a los procesos irreversibles de la encefalitis letárgica, descritos después de la Primera Guerra Mundial⁵⁷. Estos síntomas se iniciaban con una acusada somnolencia que daba paso a distintos tipos de discinesias e hipercinesias, acabando, finalmente, en un cuadro de parkinsonismo, donde el temblor, localizado (extremidades y dedos) o generalizado, era el signo más evidente. Sin embargo, al contrario que con las encefalitis, el síndrome descrito se observaba mientras la sustancia era administrada y desaparecía cuando el tratamiento era discontinuado⁵⁸. En su ponencia de la Reunión Internacional de Milán de 1957, recogida en la obra *Psychotropic Drugs*, Delay y Deniker afirman que «estamos inclinados a concluir que los neurolépticos tienen el mismo tropismo que el virus de la encefalitis de Von Economo, por lo que producen una impregnación selectiva de los centros mesodiencefálicos de la base del cerebro»⁵⁸.

Muchos clínicos observaron en los primeros años de la introducción clínica de la reserpina que algunos de sus pacientes mostraban un aspecto apesadumbrado, con crisis de angustia, tendencia al llanto y una cara inexpressiva, reacciones que fueron catalogadas, siguiendo a Healy¹⁰, como depresivas. Sin embargo, algunos psiquiatras, como Steck⁵⁷ o Haase⁵⁹, interpretaron estas reacciones como un nuevo efecto neurológico achacable a la reserpina, denominado acatisia. Precisamente a Haase se atribuye la propuesta de utilización del término «acatisia» en 1954 para referirse a «... un grupo de síntomas que se observaban como resultado de la administración de altas dosis de reserpina, particularmente»⁶⁰.

La relación entre el sistema extrapiramidal y los neurolépticos fue tan estrecha durante las décadas de 1950 y 1960 que se consolidó el mito de que la aparición de efectos adversos extrapiramidales era una condición indispensable para que un fármaco pudiera ser considerado como antipsicótico. De hecho, en momentos tan tempranos como en el coloquio de París, Delay et al.⁶¹ ya afirmaban que «los síntomas extrapiramidales son considerados por unos autores como una complicación (de la reserpina y de otros neurolépticos) y por otros como un indicador de la actividad de la medicación». Esta relación fue, por fin, específicamente abordada y estudiada en una reunión monográfica que tuvo lugar en Montreal en noviembre de 1960, y en 1961 Ayd publicó los primeros datos epidemiológicos formados sobre los efectos adversos extrapiramidales ocasionados por los neurolépticos⁶².

DECLIVE CLÍNICO DE LA RESERPINA

Durante la segunda mitad de la década de 1950, la reserpina fue ampliamente utilizada por sus dos importantes actividades farmacológicas (antipsicótica e hipotenso-

ra), e incluso en algunos lugares (Clínica Psiquiátrica Universitaria de Burghölzli, Zurich) como agente hipnótico para tratar distintos trastornos del sueño. Sin embargo, la introducción de nuevos agentes hipotensores, más eficaces por vía oral, su relación con algunos casos de mortalidad por trombosis, su asociación con el cáncer de mama (posteriormente refutada mediante estudios controlados) y, sobre todo, la descripción de cuadros depresivos inducidos por la reserpina, con el consiguiente riesgo de suicidio, redujeron considerablemente su uso.

En las primeras publicaciones sobre el uso clínico de la reserpina en los años 1954 y 1955 ya se describían algunos casos de depresiones inducidas por este agente, cifrándose la incidencia media en un 10-15% de los pacientes hipertensos⁶³. Freis publicó en 1954 los primeros estudios específicos de depresión en sujetos hipertensos tratados a largo plazo con dosis altas de reserpina⁶⁴. La aparición de depresiones, incluidos algunos casos de suicidio, en la terapéutica reserpínica, sobre todo las de naturaleza grave, era un fenómeno eminentemente dependiente de la dosis, cuya incidencia se incrementaba al administrar dosis superiores a 0,5 mg/día, y podía persistir durante 4 a 6 semanas tras la discontinuación terapéutica. En este sentido hay que tener presente que durante la década de 1950 la administración de dosis diarias de 1-2 mg era muy frecuente, llegándose incluso a los 5-10 mg por vía intramuscular en casos de encefalopatía hipertensiva⁶⁵. De hecho, en algunos estudios con grandes muestras poblacionales, como en el caso de Lemieux et al.⁶⁶, la dosis media de reserpina era de 1,36 mg/día, dosis de 6 a 14 veces mayores de las actualmente recomendadas. Estudios más recientes, de diseño controlado y aleatorizado, han confirmado que el empleo de la reserpina a dosis antihipertensivas eficaces de 0,05-0,125 mg/día se asocia a una incidencia de depresión inferior al 5%, cifras similares, por ejemplo, a las obtenidos con fármacos betabloqueantes⁶⁷.

Un comentario sobre estos problemas de seguridad por parte de Titus H. Harris, del Departamento de Medicina de la Universidad de Texas (Galveston), publicado en el *American Journal of Psychiatry*⁶⁸ en 1957 podría suponer el punto sin retorno en el empleo clínico de la reserpina. Simultáneamente, como muy bien apuntan Healy y Savage⁶³, comenzaron a aportarse desde 1957 los primeros datos que sustentarían la hipótesis catecolaminérgica de la depresión, fundamentada en la reducción de la concentración de monoaminas a nivel central. De esta forma se creó un círculo vicioso en el que quedó atrapada la reserpina: la depresión se debe, desde el punto de vista bioquímico, a una disminución de los niveles centrales de catecolaminas y la reserpina ocasiona una depleción de estas aminas, ergo la reserpina induce cuadros de depresión.

Sin embargo, en la década de 1990 varios autores^{35,63,69} han cuestionado la trascendencia clínica real de este fenómeno, al que consideran sobreestimado tanto en incidencia como en intensidad. Lempèrière³⁵, una de las pioneras en el uso de la reserpina en Europa, recuerda que si bien tuvo que tratar muchos casos de depresiones en pacientes hipertensos tratados con dosis altas de reser-

pina, a las dosis empleadas en el tratamiento de los pacientes psicóticos, raramente aparecían depresiones graves, sino más bien leves cuadros disfóricos. Por su parte, Healy y Savage⁶³ apuntan la posibilidad de un hiperdiagnóstico de depresiones ante la falta de instrumentos diagnósticos validados en la época y la ausencia de una adecuada formación psiquiátrica por parte de los facultativos de atención primaria en el diagnóstico de los trastornos depresivos de sus pacientes hipertensos. De hecho, en las evaluaciones efectuadas por prestigiosos psiquiatras como Sarwer-Forner y Ogle⁷⁰ o Ayd⁷¹, se concluía que la incidencia de reacciones «depresivas» y «ansiosas» era similar entre la reserpina y la clorpromazina. Es más, durante muchos años, a partir de la década de 1970, la reserpina se ha venido utilizando como herramienta de potenciación en casos de depresiones resistentes al tratamiento antidepresivo convencional⁷².

Por fin, la introducción clínica de las fenotiazinas y el haloperidol acabó por eclipsar paulatinamente, a partir de 1957, la utilización terapéutica de la reserpina en psiquiatría. Además, el hecho de que esta sustancia no se pudiera patentar, dado su origen natural, y la imposibilidad de encontrar derivados que aportasen ventajas adicionales significativas, limitó considerablemente su interés por parte de la industria farmacéutica. A pesar de esto, durante la década de 1950, la «década de oro» de la psicofarmacología¹², la reserpina fue el psicofármaco más citado por la literatura científica, por encima incluso de la propia clorpromazina⁷³.

La vigencia actual del empleo clínico de la reserpina en los trastornos psicóticos parece mínima, aunque algunos autores siguen planteándose una cierta utilidad. Así, Christison et al., en 1991, publicaron sus datos basados en ocho ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, y concluían con una posible utilidad de este fármaco en pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento neuroléptico convencional⁷⁴.

A modo de conclusión podemos retomar las palabras de Fraser⁷⁵, quien afirma que «la historia de la reserpina puede ser descrita como un ejemplo clásico del impacto de informaciones erróneas, recomendaciones terapéuticas excesivas en fases iniciales de su introducción clínica y estrategias de *marketing* que modifican las modas de prescripción».

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Fármacos antipsicóticos. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la neuropsicofarmacología. Una nueva aportación a la terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso central. Madrid: Ediciones Eurobook, y Servicio de Publicaciones de la Universidad de Alcalá, 1998; p. 207-43.
- Caldwell AE. History of psychopharmacology. En: Clark WG, Del Giudice J, editores. Principles of psychopharmacology. New York: Academic Press, 1970; p. 9-30.
- Jacobsen E. The early history of psychotherapeutic drugs. Psychopharmacology 1986;89:138-44.
- Lehmann HE. The introduction of chlorpromazine in North America. Psychiatr J Univ Ott 1989;14:263-5.
- Ayd FJ. The early history of modern psychopharmacology. Neuropsychopharmacology 1991;5:71-84.
- Frankenburg FR. History of the development of antipsychotic medication. Psychiatr Clin North Am 1994;17:531-40.
- Healy D. The psychopharmacologists. New York: Chapman and Hall, 1996.
- Healy D. The psychopharmacologists II. London: Arnold, 1999.
- Healy D. The psychopharmacologists III. London: Arnold, 2000.
- Healy D. The creation of Psychopharmacology. Cambridge: Harvard University Press, 2002.
- Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. Can J Psychiatr 1997;42:152-63.
- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. La «década de oro» de la psicofarmacología (1950-1960): trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. Psiquiatría.com (electronic journal), Sep, 4 (3), URL: <http://www.psiquiatría.com/psiquiatría/revista/47/1800/?++interactivo>, 2000.
- Cancro R. The introduction of neuroleptics: a psychiatric revolution. Psychiatr Serv 2000;51:333-5.
- Ban TA. Pharmacotherapy of mental illness. A historical analysis. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 2001;25:709-27.
- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. Aspectos históricos del descubrimiento y de la introducción clínica de la clorpromazina: medio siglo de psicofarmacología. Frenia 2002;2:77-107.
- López-Muñoz F, Álamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 2004;28:205-8.
- Bhatara VS, Gupta S. History of *Rauwolfia serpentina*. Can J Psychiatry 1997;42:777-8.
- Sneider W. Drug discovery: the evolution of modern medicines. Chichester: John Wiley and Sons, 1985:175-7.
- Sen G, Bose KC. *Rauwolfia serpentina*, a new Indian drug for insanity and high blood pressure. Ind Med World 1931; 2:194-201.
- Vakil RJ. Clinical trial of *rauwolfia serpentina* in essential hypertension. Br Heart J 1949;2:350-5.
- Siddiqui S, Siddiqui R. Chemical examination of the roots of *Rauwolfia serpentina* benth. J Indian Chem Soc 1931; 8:667-80.
- Gupta JC, Kahali BS, Dutt A. The hypnotic effect of a resin fraction isolated from the root of *Rauwolfia serpentina* benth, obtained from Dehra Dun. Indian J Med Res 1944; 32:183-8.
- Wilkins RW, Judson WE. The use of *Rauwolfia serpentina* in hypertensive patients. New Eng J Med 1953;248:48-53.
- Bein HJ. Biological research in the pharmaceutical industry with reserpine. En: Ayd FJ, Blackwell B, editores. Discoveries in biological psychiatry. Baltimore: Ayd Medical Communications, 1984; p. 142-54.
- Stitzel RE. The biological fate of reserpine. Pharmacol Rev 1977;28:179-205.
- Müller JM, Schlittler E, Bein HJ. Reserpin, der sedative Wirkstoff aus *Rauwolfia serpentina* benth. Experientia 1952; 8:338-9.
- Woodward RB, Bader FE, Bickel H, Frey AJ, Kierstead RW. The total synthesis of reserpine. J Am Chem Soc 1956;78: 2023-5.
- Ganapaty S, Thomas PS, Ramana KV, Neeharika V. A review of phytochemical studies of *Rauwolfia* species. Ind Drugs 2001;38:601-12.
- Bein HJ. Zur Pharmakologie des reserpin, eines neuen alkaloids aus *Rauwolfia serpentina* bent. Experientia 1953;9:107-10.

30. Valdecasas FG, Kapff J, Salvá JA. Contribution à l'étude pharmacologique de la *Rauwolfia serpentina*. *Thérapie* 1954; 9:496.
31. Valdecasas FG, Calvet F, Cuenca E, Salvá JA. Acción potenciadora sobre la adrenalina de diversas sustancias psicoactivas. Libro de Actas de la III Reunión Nacional de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, Madrid, 1956; p. 115-8.
32. Hakim RA. Indigenous drugs in the treatment of mental diseases. VI Gujarat and Saurashtra Provincial Medical Conference, Baroda (India), 14-16 marzo 1953.
33. Kline NS. Use of *Rauwolfia serpentina* benth in neuropsychiatric conditions. *Ann NY Acad Sci* 1954;59:107-32.
34. Barsa JA, Kline NS. Treatment of two hundred disturbed psychotics with reserpine. *JAMA* 1955;158:110-3.
35. Lempérière T. In the beginning in Paris. En: Healy D, interviewer. *The Psychopharmacologists II*. London: Arnold, 1999; p. 1-15.
36. Delay J, Deniker P, Tardieu Y, Lempérière T. Premiers essais en thérapeutique psychiatrique de la réserpine, alcaloïde nouveau de *Rauwolfia serpentina*. CR 52° Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de Langue Française, Liège, 20 julio, 1954:836-41
37. Noce RH, Williams DB, Rapaport W. Reserpine (Serpasil) in the management of the mentally ill and the mentally retarded. *JAMA* 1954;156:821-4.
38. Deniker P. From chlorpromazine to tardive dyskinesia (brief history of the neuroleptics). *Psychiatr J Univ Ott* 1989;14:253-9.
39. Hollister LE. From hypertension to psychopharmacology. A serendipitous career. En: Healy D, interviewer. *The Psychopharmacologists II*. London: Arnold, 1999; p. 215-36.
40. Hollister LE, Krieger GE, Kringel A, Roberts RH. Treatment of schizophrenic reactions with reserpine. *Ann NY Acad Sci* 1955;61:92-100.
41. Davies DL, Shepherd M. Reserpine in the treatment of anxious and depressed patients. *Lancet* 1955;ii:117-21.
42. Hill AB. The clinical trial. *Br Med Bull* 1951;7:278-82.
43. Altschule MD. Use of chlorpromazine and reserpine in mental disorders. *New Eng J Med* 1956;254:515-9.
44. Delay J, Deniker P. Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry, *J Clin Exp Psychophatol Quart Rev Psychiatr Neurol* 1956;13:19-24.
45. Lafon R, Dug N, Abric J, Pouget R, Comelade P. Étude comparative du 4.560 RP (chlopromazine) et de la réserpine dans les syndromes schizophréniques. *L'Encephale* 1956; numéro spécial:368-71.
46. Watt MDB. Reserpine and chlorpromazine in the treatment of chronics schizophrenics. *L'Encephale* 1956; numéro spécial:361-2.
47. Maurel H, Wilhelm M, Spielmann JP. Les indications psychiatriques de la réserpine (étude préliminaire). *L'Encephale* 1956; numéro spécial:749-55.
48. López Ibor JJ. Estudios sobre la esquizofrenia. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1958;17:107-25.
49. Hussar HE, Bruno E. A acute duodenal ulcer associated with reserpine therapy. *Gastroenterology* 1956;31:500-4.
50. Liebowitz D, Carbone JV. Effect of varying doses of reserpine on gastric secretion. *New Eng J Med* 1957;257: 227-30.
51. Shorr RI, Ray WA Daugherty JR, Griffin MR. Reserpine reconsidered: no association with serious peptic ulcer disease. *J Gen Intern Med* 1993;8:510-2.
52. Delay J, Deniker P, Harl JM, Grasset A. Traitements des états confussionnels par le chlorte de deméthylaminopropyl-N-chloro-phénothiazine (4560 RP). *Ann Méd Psychol* 1952;110:398-403.
53. Labhardt F. Die Largactiltherapie bei Schizophrenien und anderen psychotischen Zuständen. *Schw Archiv Neurol Psychiatr* 1954;73:309.
54. Thiebaut M, Thiebaut R, Boyer R, Debrogne F, Kiffel M. Note sur l'apparition des troubles extrapyramidaux par le 4560 RP. *Ann Med Psychol* 1954;112:732.
55. Amat E, Cuenca E. Neuroleptics and monoamine oxidase inhibitors. *Int Congress Series* 1971;319:38-48.
56. Bein HJ. The pharmacology of *Rauwolfia*. *Pharmacol Rev* 1956;8:435-83.
57. Steck H. Le syndrome extra-pyramidal et diencephalique au cours des traitements au largactil et au serpasil. *Ann Méd Psychol* 1954;112:737-43.
58. Delay J, Deniker P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroléptiques. En: Delay J, Deniker P, editores. *Psychotropic drugs*. Amsterdam: Elsevier, 1957;485-501.
59. Haase HJ. Psychiatrische erfahrungen mit megaphen und dem rauwolfiaalkaloid serpasil unter dem gesichtspunkt des psychomotorischen parkinsonsyndroms. *Nevernatz* 1955; 26:507-10.
60. Haase HJ. The role of drug-induced extrapyramidal syndromes. En: Kline NS, editor. *Psychopharmacology frontiers*. Boston: Little Brown, 1958; p. 197-208.
61. Delay J, Deniker P, Wiart C. Compléments a notre expérience de la réserpine. *L'Encephale* 1956; numéro spécial:742-8.
62. Ayd FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961;175:1054-60.
63. Healy D, Savage M. Reserpine exhumed. *Br J Psychiatry* 1998;172:376-8.
64. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *New Eng J Med* 1954;251:1006-8.
65. Moser M. Historical perspective on the management of hypertension. *Am J Med* 1986;80(Suppl. 5B):1-11.
66. Lemieux G, Davignon A, Genest J. Depressive states during rauwolfia therapy for arterial hypertension. *Can Med Assoc J* 1956;74:522-6.
67. Veterans Administration Medical Centers. Low doses v. standard dose of reserpine: a randomized, double-blind, multiclinic trial in patients taking chlorthalidone. *JAMA* 1982;248:2471-7.
68. Harris TH. Depression induced by rauwolfia compounds. *Am J Psychiatry* 1957;113:950.
69. Lederle FA, Applegate WB, Grimm RH. Reserpine and the medical marketplace. *Arch Intern Med* 1993;153:705-6.
70. Sarwer-Forner GJ, Ogle W. Psychosis and enhanced anxiety produced by reserpine and chlorpromazine. *Can Med Assoc J* 1955;74:526-32.
71. Ayd FJ. Drug induced depression - fact or fallacy. *NY State J Med* 1958;58:354-6.
72. Price LH, Charney DS, Heninger GR. Reserpine augmentation of desipramine in refractory depression: clinical and neurobiological effects. *Psychopharmacology* 1987;92:431-7.
73. Curzon G. How reserpine and chlopromazine act: the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:61-3.
74. Christison GW, Kirch DG, Wyatt R. When symptoms persist: choosing among alternative somatic treatments for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1991;18:217-45.
75. Fraser HS. Reserpine: a tragic victim of myths, marketing, and fashionable prescribing. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60:368-73.