

Reseña histórica sobre las llamadas terapéuticas biológicas en psiquiatría.

Historical review of the so-called biological therapies in psychiatry.

Luis Pacheco Yáñez*, Daniel Padró Moreno**, Wendy Dávila Wood***, Sofía Alvarez de Ulate Unibaso**, Pablo Gómez de Maintenant de Cabo****

* Psiquiatra. Comarca Bilbao. Red de Salud Mental de Bizkaia. Bilbao.

** Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital de Basurto. Avda. Montevideo 18. 48013 Bilbao.

*** Psicóloga. Psiquiatría y Psicología DAP. Gran Vía 38-4º. 48009 Bilbao.

**** Psicólogo. Facultad de Psicología y Educación. Universidad de Deusto. Avenida de las Universidades 24. 48007 Bilbao.

Resumen: Los autores realizan una revisión histórica, desde el siglo XVI pero centrada en el siglo XX, sobre la época en fueron descubiertas las principales terapéuticas biológicas describiendo, a su vez, la manera en que dichas terapéuticas fueron introducidas en el arsenal de los sucesivos tratamientos para las patologías mentales.

Palabras clave: revisión histórica, terapias biológicas, patologías mentales.

Abstract: The authors carry out a historical review, starting from the sixteenth century, but focused on the twentieth century, time around which the main biological therapies were discovered describing, in turn, the way in which said therapies were introduced into the repertoire of consecutive treatments for mental pathologies.

Key words: historical review, biological therapies, mental pathologies.

Introducción

Se ha venido denominando terapéuticas “biológicas” a aquellas que –por oposición– no son consideradas “psicológicas”, manteniendo de esta manera la dualidad “mente-cuerpo” como si la misma fuera algo real y además, tangible. A pesar del error conceptual que esto supone, también es cierto que el paso del tiempo ha consolidado el uso de esta dicotomía para separar ambos tipos de terapias, incluso entre los profesionales que nos dedicamos a las mismas. Por ello, en este capítulo y en aras de la costumbre, seguiremos manteniendo esta artificial distin-

ción entre ellas. En síntesis, describiremos aquí las principales terapias “no psicológicas” usadas en la historia de la Psiquiatría. Dentro de estas, las más conocidas y comunes son las que emplean como eje principal de las mismas los “psicofármacos” pero, al margen de los mismos, han sido muchos otros los tratamientos “biológicos” que se han usado en nuestra especialidad y de ellos nos ocuparemos a continuación. Obviamente, ahora no se nos ocurriría usar muchos de estos métodos, debido a que hoy en día creemos conocer mucho más que entonces. Sin embargo, esto no deja de ser un análisis desde nuestro prisma actual y desde nuestras circuns-



tancias, al tomar el presente como si fuera lo más válido, creyendo correctas una serie de ideas científicas que, sin embargo, no son más que actuales. Y como señala Berrios (1), atribuimos al pasado experiencias, motivaciones y puntos de vista que realmente pertenecen al presente. Es fundamental tener esto en cuenta, para no caer en demasiados errores de juicio al analizar la historia. Al fin y al cabo, también es obvio que los psiquiatras que existan dentro de cien años no compartirán nuestros razonamientos actuales y el uso que hacemos hoy, por ejemplo, de los antipsicóticos en la esquizofrenia. Y probablemente los juzgaran ridículos.

1. Antecedentes de los tratamientos biológicos no farmacológicos

1.1. Desde las transfusiones de sangre de cordero hasta la “camisa de fuerza”

En el siglo XVII, el médico Jean B. Denis (1620-1704) fomentó durante años el empleo de la transfusión sanguínea de sangre de cordero para tratar a los pacientes mentales. La mayor parte de ellos fallecían por las complicaciones surgidas, por lo que estaba claro que los corderos –al menos su sangre– no servían para el tratamiento de las “melancolías” y otras patologías afines (2). Otro ejemplo de las terapéuticas antiguas lo puede representar el denominado “padre” de la Psiquiatría americana, Benjamín Rush (1746-1813), quien preconizaba para sus pacientes a principios del siglo XIX –y al margen del uso de las habituales sangrías, eméticos o duchas de agua helada–, una silla de su invención, denominada “silla de apaciguamiento”, en la que se ataba a los enfermos y se les tapaba la cabeza con una especie de caja hasta que cesase su agitación (2,3). Sin embargo, Rush no pasó a la historia tanto por la Psiquiatría sino por haber sido, además, Tesorero de la Casa de la Moneda, además de congresista y uno de los firmantes de la Declaración de Independencia de ese país.

Técnica también muy recomendada entonces era la provocación de vómitos y diarreas a través del uso de purgantes –las famosas “purgaciones”– ya que muchos médicos creían entonces que las enfermedades mentales se producían por la “corrupción de los humores encerrados en las cavidades” y lo lógico era buscar la expulsión corporal de los

mismos (4). También fue famoso un método de tratamiento por contención, con la denominada “Camisa de fuerza”, inventada por David MacBride (1726-1778) hacia el año 1772 (5).

Estos –y alguno de los que analizaremos después– eran parte de los tratamientos no farmacológicos que existían hasta muy entrado el siglo XX. Con ellos, los entonces llamados alienistas intentaban curar o al menos controlar las enfermedades mentales. El siglo XX dio lugar a una auténtica revolución en los tratamientos psiquiátricos biológicos y al origen, en sentido estricto, de la psicofarmacología, pero los comienzos no fueron sencillos. Esta es una síntesis de su historia.

1.2. El primer premio Nobel para la Psiquiatría: La malarioterapia

A principios del siglo XX la sífilis era una enfermedad prácticamente mortal, especialmente cuando alcanzaba sus últimos estadios, conocidos como “neurosífilis” o “Parálisis General Progresiva”, en los cuales resultaban impactantes las manifestaciones psiquiátricas y neurológicas, al margen de la muerte en corto plazo. En esa época se pensaba que la fiebre mejoraba la clínica de la neurosífilis, por lo que se creía que si el paciente sífilítico padecía fiebre, mejoraría de las manifestaciones psicopatológicas. Un médico austriaco llamado Julius von Wagner-Jauregg (1857-1940), que experimentaba sobre este tema ensayando la inoculación de tuberculina y toxinas bacterianas, recibió en su servicio el ingreso un paciente afectado de malaria (paludismo) y se le ocurrió transfundir la sangre de este paciente a otros sujetos afectados por la neurosífilis. Para Wagner-Jauregg no había nada que perder, ya que los pacientes estaban abocados a una muerte segura y su hipótesis era que si empeoraban las cosas con la diseminación de la malaria, al menos tenía a mano la quinina como remedio eficaz para las complicaciones. La sorpresa general –cuando el 14 de junio de 1917 probó el método por primera vez en varios sujetos– fue que los pacientes, en lugar de morir, se recuperaban prácticamente en su totalidad. Gracias a ello, en 1927, se convirtió en el primer psiquiatra de la historia en ganar un premio Nobel de Medicina. El problema fue que, al margen de la neurosífilis, la técnica no funcionaba en el resto de enferme-

dades mentales graves. Años más tarde, con el advenimiento de los antibióticos, la malarioterapia fue finalmente desechada como tratamiento de la sífilis tardía (6,7).

1.3. Aprendiendo de los diabéticos: La “insulinoterapia” en Psiquiatría

La insulina se había descubierto en 1922 y de inmediato comenzó a aplicarse a los pacientes diabéticos. Un año después, ciertos médicos americanos comunicaron su impresión de que – en paralelo a la diabetes– algunos pacientes depresivos mejoraban de su psicopatología gracias a dicho fármaco, aunque en realidad lo que parece que sucedía es que fundamentalmente les aumentaba el apetito (6). A otro médico austriaco llamado Manfred J. Sakel (1900-1957), que trataba pacientes adictos a la morfina, se le ocurrió probar dicho fármaco en estos pacientes. La técnica consistía en provocarles un coma hipoglucémico, a resultas del cual los sujetos que sobrevivían al mismo no presentaban apetencia por la morfina. Animado por los resultados, se decidió a emplear su método en pacientes esquizofrénicos, con bastantes buenos resultados para la época hasta el punto de que, años después, Sakel polemizó en un congreso con Meduna y Cerletti sobre la paternidad de la convulsivoterapia, si bien sus resultados se basaban mucho más en la producción de los comas hipoglucémicos, que en la presencia de convulsiones durante los mismos (8). Sin embargo, el paso de los años consolidó la técnica de Cerletti, en detrimento de Sakel y Von Meduna, como veremos después.

1.4. La Psicocirugía: Un ministro portugués recibe otro premio Nobel

Como todos los tratamientos biológicos, la psicocirugía tiene antecedentes muchos siglos antes de que se desarrollase como técnica moderna. Las trepanaciones eran conocidas por muchos pueblos de la antigüedad, entre otros por la llamada “Cultura Paracas”, que fue una civilización precolombina del Antiguo Perú, establecida en la península de Paracas, provincia de Pisco, entre los años 700 a. C. y 200 d. C. (9).

Pero la introducción “oficial” de la cirugía cerebral en medicina se debe a Antonio Caetano de Abreu Freire Egas Moniz (1874–1955), más cono-

cido como Egas Moniz, que fue un neurólogo y neurocirujano portugués, además de Ministro de Asuntos Exteriores, Embajador en España de su país y primer presidente de la Sociedad Española de Neurocirugía. También fue el inventor de la angiografía cerebral, pero ha pasado a la Historia gracias a la Psicocirugía. Moniz le llamaba a su técnica “leucotomía”, aunque la misma acabó siendo más conocida por el nombre de “lobotomía”. En 1938 un paciente psiquiátrico suyo le disparó ocho tiros, dejándolo paralítico el resto de su vida. Once años más tarde, en 1949, recibió el Premio Nobel de Medicina –para el que ya había sido propuesto dos veces con anterioridad por el descubrimiento de la angiografía–, junto al neurólogo suizo W. Rudolf Hess, “por su descubrimiento del valor terapéutico de la lobotomía en determinadas psicosis” (6,10).

Aunque el empleo de la psicocirugía clásica se extendió a casi todos los países desarrollados, su uso duró pocos años, fundamentalmente por el escasísimo éxito que tuvo para paliar las enfermedades mentales, así como por el desarrollo de otros tratamientos biológicos. Aunque es de sobra conocido que han existido –y no sin razón– detractores de la psicocirugía clásica, a algunos lectores les resultará curioso saber que, hoy en día, se sigue practicando la psicocirugía en numerosos países desarrollados, con técnicas mucho más modificadas y controladas que las originales y en escasas patologías, como puedan ser la enfermedad de Parkinson o la epilepsia.

1.5. Convulsiones con alcanfor

A principios del siglo XX existía una teoría sobre el antagonismo entre la “epilepsia” y la “esquizofrenia”, denominada “Teoría de la exclusión” o del “antagonismo”, que postulaba que padecer epilepsia protegía de desarrollar esquizofrenia. Se pensaba entonces que si los ataques epilépticos generaban mejorías en los esquizofrénicos, podría tener mucho sentido la inducción artificial de los mismos y para ello se podían utilizar determinadas sustancias químicas. Y el mayor avance a este respecto se debe a los trabajos de un neurólogo húngaro interesado en la Psiquiatría, llamado Ladislas J. Von Meduna (1896-1964), que popularizó sus técnicas usando las inyecciones de alcanfor para la provocación de dichas convulsiones.



Sin embargo, el uso de este producto por vía oral estaba ya perfectamente documentado en la antigüedad, existiendo referencias al tratamiento de afecciones psiquiátricas por Paracelso, en el siglo XVI. Y en farmacopea del siglo XVIII se encontraba prescrito para el tratamiento de las enfermedades “nerviosas”, como muestra la publicación de Oliver, en el *London Medical Journal* de 1785, respecto a la provocación terapéutica de convulsiones con alcanfor oral en un caso de manía (11,12). Incluso parece que el mismísimo Kraepelin (1856-1926) lo aconsejó posteriormente, junto al whisky o el brandy, en casos de “excitación extrema con colapso inminente” (5).

El 23 de enero de 1934, tras años previos experimentando con animales, Von Meduna provocó una crisis convulsiva –inyectando intramuscularmente una mezcla de alcanfor disuelto en aceite– en un paciente de 33 años, afecto de una esquizofrenia catatónica de cuatro años de evolución. Tres semanas más tarde y al cabo de otros cinco tratamientos, el paciente estaba compensado de su psicosis (13,14). Poco después Von Meduna sustituyó el alcanfor por pentylenetetrazol, (comercializado en España como Cardiazol®) por su menor latencia para inducir convulsiones y la presencia de menos molestias locales, ya que el alcanfor producía dolor en el punto de inyección y vómitos, pero tampoco el Cardiazol® resultó una panacea respecto a los secundarismos (6,11).

En cierta manera y aunque su terapia consistía en provocar convulsiones con sustancias químicas y no con electricidad, los trabajos de Von Meduna fueron fundamentalmente los que inspiraron a Cerletti –como este mismo reconoció posteriormente– para desarrollar posteriormente el Electroshock (ES). Al fin y al cabo, las teorías de ambos se basaban en la producción de convulsiones para la curación de la enfermedad mental. Lamentablemente para Von Meduna, las aportaciones de Cerletti a finales de la década de los 30, como veremos a continuación, provocaron que su gloria fuera efímera.

2. La terapia electroconvulsiva

2.1. Los antecedentes: Del pez torpedo a la corriente galvánica

La utilización de la corriente eléctrica para el tratamiento de las enfermedades en Medicina

es algo muy antiguo. De hecho, la denominada “Electroterapia”, es una rama de la Medicina y se usa a menudo en técnicas de rehabilitación por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, siendo sobradamente conocido –incluso por el público general, gracias a la televisión– el uso terapéutico de la electricidad mediante las palas cardíacas, cuando un paciente llega a urgencias en parada cardiorrespiratoria.

De la época grecorromana datan los primeros usos del pez “torpedo” o “raya eléctrica” para el tratamiento de los procesos reumáticos. Sin embargo, no parece que es hasta el siglo XVI cuando los jesuitas comienzan a usarlo en pacientes mentales, supuestamente “endemoniados”, con objeto de librar a los mismos de la “posesión diabólica”. El pez es aplanado, puede alcanzar los setenta centímetros de largo y posee unos órganos que producen descargas eléctricas, que le permiten capturar presas. La curiosa relación entre los representantes de la iglesia, los pacientes y el demonio se saldaba haciéndole morder progresivamente al sujeto un pez torpedo, hasta que se provocaba la descarga eléctrica que supuestamente expulsaba al “diablo” del cuerpo del paciente (15,16). Era el siglo XVI y la técnica puede resultar extraña, pero la existencia de la posesión demoníaca continúa sosteniéndose en el día de hoy como algo real por algunas instituciones. A este respecto merece la pena recordar que los exorcismos se siguen practicando todavía, existiendo una organización católica denominada “Asociación Internacional de Exorcistas”, uno de cuyos fundadores fue el sacerdote italiano Gabrielle Amorth (1925-), de la diócesis de Roma, conocido como el “exorcista oficial” del Vaticano y con miles de exorcismos a sus espaldas (17).

El uso posterior de la electricidad en el tratamiento de las patologías mentales está más documentado desde comienzos desde finales del siglo XVIII, destacando el tratamiento con corrientes eléctricas a través del cerebro realizado por un cirujano llamado John Birch, en 1792 a un paciente melancólico, siendo también conocido el tratamiento con corriente galvánica de la melancolía, propuesto por el famoso psiquiatra francés y discípulo de Charcot, Joseph Babinski (1857-1932), en el año 1903 (16). Y en España, a mediados del siglo XIX, también se usaban las

corrientes eléctricas en el tratamiento de diversas patologías mentales, como eran la “melancolía” y el “éxtasis”, aunque al decir de alguno de alienistas más reputados de la época, los resultados eran bastante pobres (18).

Sin embargo, el uso de la electricidad y su eficacia en las enfermedades mentales entonces se basaba en las supuestas propiedades intrínsecas de la electricidad. Pocos años después de la muerte de Babinski, unos italianos iban a revolucionar la medicina con la introducción de la Terapia electroconvulsiva mediante la invención de una máquina capaz de provocar convulsiones a través de choques eléctricos en el ser humano, inaugurando la técnica conocida hasta nuestros días con el nombre de ES. El planteamiento era distinto. No se basaba en las propiedades de la electricidad, sino en la provocación de convulsiones a través de la misma, teorizando que lo que realmente resultaba eficaz eran las convulsiones. De nuevo, la teoría del “antagonismo” o de la “exclusión” entre la epilepsia y la esquizofrenia, pero esta vez con distinta instrumentalización (6).

2.2. Unos italianos fabrican una máquina para provocar convulsiones mediante choques eléctricos

En mayo de 1937 la Asociación Suiza de Psiquiatras celebró un congreso en la ciudad de Münsingen para dilucidar cuál de los dos métodos que se usaban entonces (curas de Sackel y de Von Meduna) eran más eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia. Durante el mismo, un italiano llamado Lucio Bini (1908-1964) sugirió que la inducción de convulsiones mediante la corriente eléctrica era algo que también debería tenerse en cuenta (12,13,16). A la sazón, Bini trabajaba con Ugo Cerletti (1877-1963), Catedrático de Psiquiatría en Roma, y fue la persona que fabricó el primer aparato de ES tal y como lo entendemos hoy. Cerletti llevaba años experimentando con los efectos de la corriente eléctrica en los animales, pero no acaba de conseguir que los animales sobrevivieran a las paradas cardíacas que provocaba el paso de la corriente eléctrica. Entonces, le aconsejaron visitar el matadero de Roma, donde los cerdos recibían las descargas eléctricas mediante una colocación distinta de los electrodos, y solamente quedaban aturdidos antes de ser sacrificados. Esto le permitió a Cerletti cambiar la

posición de los electrodos en sus experimentos y comenzar a experimentar con seres humanos (11) y la historia de la aplicación del primer ES en humanos es, básicamente, la siguiente:

Aunque sobre el día exacto hay alguna discrepancia, el 18 de abril de 1938 se usó por primera vez la técnica en humanos y concretamente en la Clínica para Enfermedades Mentales de la Universidad de Roma, que dirigía Cerletti. Allí se encontraba ingresado un enfermo psicótico de 39 años, que había sido llevado por la policía, al encontrarle varios días vagando por un parque. Se le aplicó primero una leve descarga y como solo se produjeron algunos espasmos, Cerletti indicó una segunda descarga, con gran temor de los presentes a que el paciente falleciera si se aumentaba la intensidad de la corriente. Tras la primera descarga, el paciente se había puesto a cantar pero, cuando oyó que le iban a dar la definitiva, gritó en italiano: “iNon una seconda! iMortífera! (“¡Una segunda no: mortal...!”). Aun así, recibió la descarga por indicación de Cerletti –con gran temor del resto de los presentes– y tras la misma presentó una convulsión epiléptica de gran mal. Finalmente, tras 14 sesiones, a lo largo de dos meses, fue dado de alta y pudo reincorporarse a su trabajo. Al año del alta el propio paciente señalaba estar bien, pero su mujer indicó que habían reaparecido los celos y parecía hablar solo por las noches. (6,11,16,19). El ES se extendió rápidamente en los EEUU gracias a que Renato Almansi, colaborador de Cerletti, llevó allí un aparato de ES y junto a David Impastato lo usó en febrero de 1940 para realizar por primera vez la técnica, en el hospital Columbus de Nueva York. Al año siguiente, ambos autores publicaron en el American Journal of Psychiatry un artículo sobre el tema, difundiéndose la misma desde entonces por todo el país. En paralelo, la técnica se había extendido también por toda Europa pero el estallido de la segunda guerra mundial en este continente favoreció que el desarrollo de la técnica fuera más rápido y constante en los EE.UU. (11,20).

3. Los psicofármacos

3.1. Los antecedentes: Apenas algo más que el opio y las anfetaminas

Hasta la década de 1950 los psiquiatras disponían de muy pocos fármacos eficaces en los tras-



tornos mentales lo cual –en cierta manera– puede hacer comprensible el uso de toda la panoplia de extraños tratamientos a los que nos hemos referido con anterioridad. Se conocían diversas sustancias psicoactivas pero el concepto de “psicofármacos”, en el sentido que los conocemos hoy en día, no existía. De hecho, la palabra “psicofarmacología” no fue acuñada hasta mediada la década de los años 50.

Existían muchas sustancias naturales, la mayoría de ellas en forma de plantas medicinales y sobre todo se disponía del opio y sus derivados: la morfina y la cocaína (utilizada incluso en la Coca-cola original), a través de los cuales se conseguían efectos positivos en los pacientes, pero a expensas de generar una dependencia en los mismos. También en el primer cuarto del siglo XX fueron famosos los barbitúricos, algunos de los cuales se siguen utilizando hoy en día para el tratamiento de la epilepsia, y que gozaron de cierto éxito en las denominadas “curas de sueño”, cuya mayor implantación se debe al psiquiatra suizo Jakob Klaesi (1883-1980) que, en 1920, comenzó a emplearlas para provocar una narcosis prolongada en pacientes esquizofrénicos mediante el uso conjunto de dos barbitúricos comercializados con el nombre de Somnifen®(6). Sin embargo, quizás sean históricamente más recordados por la dependencia que creaban y la relativa facilidad para provocar la muerte por sobredosis, como parece que sucedió con la actriz Marilyn Monroe, fallecida en 1962.

Al margen de todo esto, a principios del siglo XX se usaba en la clínica una sustancia conocida como “efedrina” para el tratamiento de los procesos asmáticos y la congestión nasal. El descubrimiento posterior de un derivado de la efedrina, conocido como “anfetamina” y especialmente la aparición a finales de los años 20 de algunos de los derivados de esta, como la “dextroanfetamina”, la “metanfetamina” y más tarde del “metilfenidato”, supuso la irrupción en la práctica médica del uso de una familia de sustancias conocida como “psicoestimulantes” los cuales fueron, probablemente, los primeros “psicofármacos” en sentido estricto, usados en las patologías mentales. La historia del descubrimiento del metilfenidato nos resulta tan curiosa que no podemos evitar reproducir la misma. Según cuenta muy amablemente Ruiz Franco (21) todo se produjo gracias

a un hallazgo casual, como tantos otros hitos farmacológicos. Un tal Leandro Panizzon, a la sazón, químico de los laboratorios Ciba, sintetizó el metilfenidato en 1944, buscando un producto con menos efectos adversos que las anfetaminas. Lo ensayó sobre si mismo, pero no encontró ningún efecto relevante en la sustancia. Sin embargo su mujer, apodada Rita, también lo probó y obtuvo sensaciones muy estimulantes, por lo que decidió usarlo regularmente antes de jugar al tenis. Panizzon decidió bautizarla con un nombre de marca que hiciera honor a su mujer, Ritalin®, y la molécula fue patentada por Ciba en 1954. Con el paso del tiempo, los efectos secundarios de las anfetaminas los han relegado en la actualidad prácticamente al uso exclusivo –y discutido– en los “trastornos por déficit de atención”. Sin embargo, la carrera de la Psicofarmacología acababa de empezar (6, 22).

3.2. La “década prodigiosa” de la psicofarmacología: Los años 50

Un psiquiatra australiano llamado John Cade (1912-1980) fue el autor de los primeros resultados de la eficacia del litio en los pacientes maníacos. Mediado el siglo pasado, los médicos habían relegado prácticamente al litio de la farmacopea habitual por sus graves efectos secundarios, aunque anteriormente se había empleado como tratamiento para numerosos trastornos, desde la gota hasta la epilepsia, pero sus peligrosos efectos secundarios –detectados fundamentalmente cuando se empezó a usar como sustituto de la sal común en ciertos pacientes– provocaron su abandono.

Para Cade, todas las afecciones mentales se correspondían con una alteración orgánica y según su hipótesis, las diferentes fases de la psicosis maniacodepresiva se deberían al exceso (manía) o defecto (depresión) de alguna sustancia. Con el fin de aislar esa hipotética sustancia, utilizó como materia de estudio la orina de los pacientes maníacos, ya que su idea era que tratándose de enfermos maníacos, la orina sería rica en ese producto orgánico desconocido cuyas fluctuaciones marcaban las fases de la enfermedad. Tras experimentar con animales, realizar numerosos ensayos y pulir sus resultados, acabo fijándose en el litio, que había usado exclusivamente para diluir varios productos derivados de la orina

de los pacientes (23). Primero se lo inyectó a los animales, luego a él y después a los pacientes. Es de agradecer que, en una época en que no se realizaban estudios con casos y controles, los investigadores acostumbraron a probar las sustancias en su propio cuerpo o en el de sus colaboradores (como veremos después, a propósito de la clorpromazina) (6). Cade constató una notable mejoría en pacientes maníacos, así como una ineficacia en otras patologías mentales y publicó su trabajo en una revista australiana en 1949, pero las publicaciones australianas de la época no tenían mucha repercusión en la comunidad científica y el artículo pasó desapercibido hasta que un psiquiatra danés, Mogens Schou (1918-2005) lo rescató del olvido. Schou fue cruelmente criticado por sus primeras publicaciones, especialmente por los psiquiatras del hospital inglés de Maudsley, pero perseveró—entre otras cosas porque el tratamiento con litio le estaba yendo muy bien a un hermano suyo, afecto de una depresión mayor recurrente—y gracias a los trabajos y publicaciones de Schou, especialmente desde la década de los 60, el litio fue aprobado por la FDA en 1970 y se convirtió—y sigue siéndolo— en el tratamiento de referencia de la “psicosis maníaco-depresiva”, más conocida hoy en día como “Trastorno bipolar” (6,23).

El descubrimiento de los primeros fármacos eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia debe mucho a una planta original de Asia, conocida como “*Rauwolfia Serpentina*”. Tras el uso histórico y popular de la misma por los pueblos de la antigüedad en el tratamiento de ciertas afecciones mentales y más tarde—y de manera más científica— en los pacientes hipertensos, se aisló de la misma un alcaloide denominado “Reserpina”, en la década de los años 50, cuyo uso en pacientes psicóticos comenzó poco después, al observarse la importante capacidad sedativa del producto. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico que ha pasado a la historia como ejemplo de los denominados inicialmente “neurolépticos” y posteriormente “antipsicóticos” fue la “Clorpromazina”, que consiguió introducirse en la farmacopea de los trastornos mentales gracias a los ensayos previos como anestésico de dicho fármaco por un cirujano militar llamado Henri Laborit (1914-1995). Como curiosidad cabe señalar que uno de las primeras personas con las

que probó Laborit el producto, en 1951, fue una psiquiatra que trabajaba en un hospital cercano aunque, nada más inyectárselo, la psiquiatra se desmayó y el jefe del departamento suspendió los ensayos (6). Dos psiquiatras, llamados Jean Delay (1907-1987) y Pierre Deniker (1917-1998), fueron los que pasaron a la historia por constatar las propiedades antipsicóticas de dicho fármaco en 1952, aunque el primer uso de este fármaco en pacientes psiquiátricos—concretamente en un varón de 24 años, afecto de una manía delirante— fue debido a unos psiquiatras militares en el mismo año, convencidos previamente por Laborit. Pero, por diversos motivos, la gloria se la llevaron los otros dos colegas. La clorpromazina derivaba de unas sustancias conocidas como “fenotiazinas” las cuales, a su vez, habían sido aisladas de ciertos colorantes derivados de la anilina (como por ejemplo, el azul de metileno) usados en la industria textil, a fines del siglo XIX. El descubrimiento de las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina dio origen, posteriormente, al desarrollo de toda una gama de fármacos eficaces en la compensación de los trastornos psicóticos, como puedan ser el haloperidol, la perfenazina o la clozapina, los cuales contribuyeron sin duda a la desinstitucionalización de los pacientes en los hospitales psiquiátricos que se produjo en todo el mundo a partir de los años 60 (6,24,25).

Hacia el año 1954 un psiquiatra suizo llamado Roland Kuhn (1912-2005) había entrado en contacto con los laboratorios Geigy de Basilea, para que suministraran sustancias fenotiazínicas, las cuales habían supuesto—como hemos señalado— el advenimiento de los antipsicóticos, con el desarrollo de la clorpromazina. La idea de Kuhn era encontrar nuevos fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia, pero la sustancia con la que trabajaba, a pesar de ser un derivado de la clorpromazina, no tenía los efectos neurolépticos de esta. Sin embargo, en aquellos años los nuevos fármacos se probaban en todo tipo de pacientes psiquiátricos graves y Kuhn se dio cuenta de que, aunque los esquizofrénicos no mejoraban e incluso algunos se ponían francamente peor, el fármaco sí funcionaba en los pacientes depresivos. El autor tuvo la sagacidad de encontrar un fármaco con efectos antidepresivos, a pesar de que buscaba un fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia. Comunicó los resultados en



1957 y posteriormente dicho fármaco se comercializó con el nombre de Tofranil® (26), dando origen a un grupo de antidepresivos denominados “tricíclicos” por su estructura química, que aún existen en el mercado y todavía siguen siendo fármacos de referencia en el tratamiento de las patologías depresivas, a pesar de que su uso disminuyó notablemente desde la aparición de los antidepresivos ISRS (o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), como veremos posteriormente.

Por otro lado, a principios de la década de los 50, se había descubierto el efecto antituberculoso de una sustancia llamada isoniazida. Posteriormente se desarrolló un derivado de esta sustancia llamado la iproniazida, que había sido sintetizada en 1951. Los médicos que trataban a los pacientes tuberculosos con este último fármaco sustancia se dieron cuenta de que, aunque no mejoraba sustancialmente la tuberculosis, los pacientes estaban mucho más contentos y desinhibidos. Desde el análisis de estas referencias, un psiquiatra americano llamado Nathan Kline (1916-1983) se animó a probarla en pacientes depresivos en un hospital de Nueva York, en 1957, el mismo año que Kuhn comunicó sus resultados con la imipramina. Los satisfactorios resultados de Kline condujeron al desarrollo de otra generación distinta de antidepresivos, conocida como “Imaos”. No obstante, aunque los mismos eran fármacos realmente eficaces en el tratamiento de la depresión, la constatación de su toxicidad con el desarrollo posterior de otras moléculas de la misma familia y el advenimiento de los tricíclicos, hizo que fueran prácticamente abandonados con el paso de los años (27).

Por tanto, para el final de los años 50 los psiquiatras ya disponían de fármacos eficaces en el tratamiento de la depresión y de la esquizofrenia. Sin embargo, en otro orden de cosas, no disponían de tratamientos que mejorasen las patologías ansiosas, probablemente las más comunes en la población. Básicamente se usaba un fármaco conocido como “meprobamato”, comercializado mediada la década de los 50 y no exento de efectos secundarios. Por aquellos años un químico polaco llamado Leo Sternbach (1908-2005) trabajaba en la filial norteamericana de un laboratorio suizo llamado Hoffman-La Roche, buscando fármacos con efecto tranquilizante. Fruto

de sus investigaciones fue el descubrimiento del “clordiazepóxido”, comercializado en 1960 con el nombre de Librium®. La línea de investigación abierta por Sternbach dio origen posteriormente al “diazepam” o Valium® y a toda una familia de nuevos fármacos conocida como ansiolíticos “benzodiazepínicos”, los cuales persisten hasta nuestros días (28).

3.3. El nacimiento de la “Psicofarmacología cosmética”

A finales de los años 80, los psiquiatras disponían de numerosos antidepresivos eficaces en el tratamiento de la depresión, siendo los Imaos y los heterocíclicos los más usados. Estos fármacos, a la par que eficaces, provocaban también numerosos efectos secundarios. En aquella época eran relativamente pocos los pacientes sometidos a dichos fármacos, pero los que se medicaban era porque estaban realmente afectados de severas patologías afectivas, así que los mencionados secundarismos se consideraban un precio relativamente “barato” de pagar, mientras supusieran la curación del paciente, infravalorándose que era frecuente que los pacientes engordasen, padecieran un severo estreñimiento, les temblasen las manos o estuviesen la mayor parte del día sedados.

Un laboratorio americano, Eli Lilly, tenía sintetizada desde mediados los años 70 una molécula antidepresiva conocida como “Fluoxetina”. Este fármaco fue aprobado como Prozac® por la FDA en 1987 para el tratamiento de la depresión y en 1994 se había convertido en el segundo de los fármacos más vendidos del mundo, provocando una medicalización psiquiátrica nunca conocida hasta entonces. La ausencia de efectos secundarios relevantes, así como el estado de bienestar e incluso la disminución de peso que producían en quienes lo tomaban, provocó inicialmente una propagación “boca a boca” del mismo, reforzada en seguida por los medios de comunicación, que tuvo su auge en la portada que la revista Newsweek le dedicó a la famosa cápsula verdiblanca, en marzo de 1990. A partir de ahí, todo el mundo quiso probarla.

Por otro lado, el desarrollo de esa nueva generación de antidepresivos conocidos como “inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina”

(ISRS), dio origen al establecimiento de nuevas hipótesis sobre las causas de la depresión, ampliamente difundidas por el mundo científico y centralizadas en esta ocasión en el desequilibrio de la serotonina cerebral, como eje principal del trastorno. Los años se han encargado de demostrar que seguimos sin conocer la causa de la depresión, pero el fenómeno de la medicalización de la vida cotidiana ha sido imparable. Gracias a los psiquiatras, pero también al papel jugado en el mismo por la industria farmacéutica, los medios de comunicación y los departamentos sanitarios de los gobiernos, se calcula que, a finales de 2002 –un año después de que la patente de Prozac® había expirado–, este antidepresivo se había prescrito a más de cuarenta millones de personas en todo el mundo. En relación a ello, el psiquiatra Peter Kramer acuñó el concepto de “psicofarmacología cosmética”, señalando como estos fármacos solucionaban los cuadros psicopatológicos menores (ansiedades y depresiones de mediana intensidad) y aunque no sirviesen para el tratamiento de las patologías graves, resultaban tan demandados porque gran parte de la población lo que presentaba era, precisamente, cuadros leves. Y gracias a estos fármacos la población afectada fue capaz de pedir ayuda para el tratamiento de sus síntomas, convirtiendo a este nuevo tipo de terapia farmacológica en un auténtico fenómeno social y una cierta desestigmatización de la patología psiquiátrica menor que persiste hasta nuestros días, con las ventajas e inconvenientes que ello supone (29,30,31).

Correspondencia

Luis Pacheco Yáñez • Red de Salud Mental de Bizkaia
 María Díaz de Haro, 58 • 48010 Bilbao
 LUIS.PACHECOYANEZ@osakidetza.net

Bibliografía

1. Berrios G. Prólogo. En: Historia de la Psicofarmacología (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). 3 vols. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid. XVII-XXVIII. 2006.
2. Segarra J. Historia de la Psiquiatría. Orígenes de la depresión. Edit. Mediscrit. Lab. Organón. Barcelona. 1997.

4. Y seguimos inventando tratamientos biológicos

La estimulación magnética transcraneal

Finalmente, señalar que basándose parcialmente en los descubrimientos de Faraday en el siglo XIX sobre la inducción electromagnética, Barker y colaboradores inventaron en 1984 un estimulador cerebral capaz de despolarizar las neuronas de la corteza cerebral, dando origen a una técnica segura y no invasiva, conocida como “Estimulación magnética transcraneal (EMT), usada actualmente en el tratamiento de ciertas depresiones resistentes (32,33), si bien esta técnica no parece haber alcanzado un uso frecuente en la terapéutica actual de estos trastornos.

A modo de reflexión final

Hemos intentado en esta rápida, pero creemos que densa mirada histórica, reflejar gran parte de las terapéuticas biológicas que se han producido en los últimos siglos de la historia de la medicina, en relación a atención a la salud mental. Pero este breve recorrido histórico debería ayudarnos –como hemos señalado al principio– a fijar la mirada y la atención de estos descubrimientos desde posiciones propiamente historicistas, relegando a la trastienda todo juicio de valor o crítica sobre los posibles errores cometidos con los mismos.

3. Rush B. Medical inquiries and observations upon the diseases of the mind. 4ª ed. John Grig, edit. Philadelphia. 1830.
4. Le Roy. La medicina curativa o la purgación. 5ª ed. Oficina de José Ferrer de Orga. Valencia. 1828.
5. Mitchell PB, Kirkby KC. Las terapias biológicas antes de la introducción de los modernos



- psicofármacos. En: Historia de la Psicofarmacología (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). Vol. II. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid: 901-926. 2006.
6. Shorter E. Historia de la Psiquiatría. Desde la época del manicomio a la era de la fluoxetina. Ed. Médicas. S.L. Esplugues de Llobregat. 1999.
 7. Villasante O. La malarioterapia en el tratamiento de la parálisis general progresiva; primeras experiencias en España. En: La Medicina ante el nuevo milenio: Una perspectiva histórica. (J Martínez-Pérez, I Porras, P Samblás, M del Cura, Coordinadores). Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha. Cuenca. 177-193. 2004.
 8. Postel J, Quézel C. Historia de la Psiquiatría. Fondo de Cultura Económica. México. 1987.
 9. Kauffman Doig, F. Historia y arte del Perú antiguo. Tomo 2. Ediciones PEISA. Lima. 2002.
 10. Rojas DR y Outes M. Egas Moniz. En el cincuentenario del premio Nobel a la leucotomía prefrontal. *Alcmeon*, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. 1999; 8, 2:135-140.
 11. Thompson C. Los orígenes de la Psiquiatría moderna. Lab. Beecham. Ancora S.A. Barcelona. 1991.
 12. Rudorfer MV, Henry ME, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy. En: Psychiatry. 2ª ed. (Tasman A, Kay J, Lieberman JA, editores). John Wiley & Sons Ltd. Chichester. U.K. 2003: 1865-1901.
 13. Menchón JM y Pons A. Historia de la TEC. En: Rojo JE y Vallejo J. Terapia electroconvulsiva. Masson-Salvat. Barcelona: 9-23.1994
 14. Fink M. Ladislav J Meduna, M.D. 1896-1964. *Am J Psychiatry* 1999;156, 11:1807-1807.
 15. Endler NS. The origins of electroconvulsive therapy (ECT). *Convulsive Therapy*. 1988; 4,1: 5-23.
 16. García-Amador M, Pigem JR, Bernardo M. Historia de la terapia electroconvulsiva y sus nexos con la psicofarmacología. En: Historia de la Psicofarmacología (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). Vol. III. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid. 1507-1524.2006.
 17. Amorth G, Rodari P. El último exorcista. Mi batalla contra Satanás. Ed.San Pablo. Madrid. 2012.
 18. Giné y Partagás J. Tratado teórico-práctico de Frenopatología. 1ª ed. Moyá y Plaza. Madrid. 1876.
 19. Shorter E, Healy D. Shock Therapy. A history of electroconvulsive treatment in mental illness. Rutgers University Press. N.B. New Jersey. USA. 2007.
 20. Wortis SB, Shaskan D, Impastato D, Almanso R. Brain metabolism, VIII The effects of electric shock and some newer drugs. *Am J Psychiatry*. 1941;98,3: 354-359.
 21. Ruiz Franco, JC. El metilfenidato, una droga de moda (I, II y III). Disponible en: <http://www.drogasinteligentes.com/metilfenidato3.html>
 22. Alguacil LF, Pérez-García C, Morales L. Fármacos estimulantes del sistema nervioso central. En: Historia de la Psicofarmacología. (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). Vol. II. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid. 927-942. 2006.
 23. Medrano Albéniz J. Mogens Schou (1918-2005) y el litio. *Norte de Salud Mental*. 2006; 26: 82-88.
 24. Medrano Albéniz J. Las bodas de diamante de la clorpromazina. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2012; 32,116: 851-866.
 25. Clervoy P, Rafizadeh-Kabe JD. Antipsicóticos (II). La clorpromazina y el origen de los fármacos antipsicóticos: de los antihistamínicos a las fenotiazinas. En: Historia de la Psicofarmacología (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). Vol. II. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid. 631-650.2006.
 26. Fangmann P, Assion Hans-Jorg. Antidepresivos (II). La imipramina y el origen de los fármacos antidepresivos: de los antihistamínicos a los antidepresivos heterocíclicos. En: Historia de la Psicofarmacología. (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). Vol. II. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid. 701-717.2006.

27. Möller Hans-Jürgen. Antidepresivos (I). De las drogas antituberculosas a los antidepresivos hidrazídicos y otros Imao. En: Historia de la Psicofarmacología (F. López-Muñoz y C. Álamo, Directores). Vol. II. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid. 681-699.2006.
28. Nuss P, Sanger D. Ansiolíticos (II). La consolidación de la era ansiolítica: el desarrollo y la introducción clínica de las benzodiacepinas. En: Historia de la Psicofarmacología (F. López-Muñoz y C. Alamo, Directores). Vol. II. Médica Panamericana. Buenos Aires; Madrid: 807-824. 2006.
29. Wong DT, Perry KW, Frank P, Bymaster FP. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). Nature Reviews. 2005;4: 764-774.
30. Goldacre B. Mala Farma. Espasa Libros, SLU. Barcelona. 2013.
31. Kramer P. Escuchando al Prozac. Seix Barral. Barcelona 1994.
32. Pascual-Leone A, Tormos-Muñoz JM. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. Rev Neurol. 2008; 46 (Supl 1): S3-S10.
33. Calvo-Merino B, Haggard P. Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva. Rev Neurol. 2004; 38,4: 374-380.

- Recibido: 13/02/2015.
- Aceptado: 08/05/2015.