

Historia de la psicofarmacología

I. EGUÍLUZ URUCHURTU

Introducción

A lo largo de la historia de la psicofarmacología se ha observado que muchos de sus descubrimientos no obedecen a un desarrollo lógico, puesto que la etiología de muchos trastornos psíquicos aún sigue sin conocerse: sólo cierto número de hipótesis patogénicas, somáticas o psicológicas han sido formuladas. De tal modo, la causalidad de estos trastornos debe interpretarse como factorial. Así, el tratamiento biológico no constituye más que una parte, que incluye igualmente una dimensión psicológica y social. Por otra parte, el tratamiento medicamentoso, modalidad esencial de los tratamientos somáticos, conlleva dos efectos conjugados, el propio efecto farmacológico y un efecto placebo. Este efecto placebo es, al mismo tiempo, somático y psicológico, que se añade o se resta al efecto propio del fármaco e introduce en la relación terapéutica una variable dependiente: la psicología de quien lo prescribe.

Asimismo, otra circunstancia frecuente en la historia ha sido el descubrimiento de nuevos conocimientos en relación con los trastornos psíquicos,



Figura 1-1
Horace Walpole
(Londres,
1717-1797).

mediante la respuesta objetivada en el organismo ante determinados psicofármacos. Horace Walpole (fig. 1-1), en 1754, empleó por primera vez el término *serendipity*, que designa un descubrimiento realizado tanto por accidente como por sagacidad, a propósito de algo que no se buscaba.

Como veremos, éstos y otros fenómenos serán una constante tanto en la historia más remota como en los hallazgos más recientes, y su conocimiento nos permitirá realizar un mejor enfoque terapéutico de los trastornos mentales.

La psicofarmacología ha evolucionado a lo largo de los últimos 50 años hasta convertirse en una disciplina médica. Su desarrollo en el tiempo ha estado íntimamente ligado a la historia de la medicina. A continuación vamos a realizar un recorrido por las diferentes etapas históricas de esta disciplina.

Medicina pretécnica

Se denomina medicina pretécnica a la que todavía no es formalmente «técnica», en el sentido que los griegos del siglo V comenzaron a dar este adjetivo, es decir, la que ante la enfermedad y el tratamiento presenta actitudes que hoy denominamos «mágicas». Tomada la medicina hipocrática en su conjunto, es cierto que en ella perduran prácticas terapéuticas y disposiciones mentales cuya condición mágica no puede ser negada.

Las culturas primitivas consideraban la enfermedad mental como algo sobrenatural, relacionado con violaciones de tabúes, pérdida del alma o introducción en el cuerpo de un espíritu, y los enfermos eran sometidos a ritos que contenían métodos homeopáticos, danzas, sacrificios expiatorios, exorcismos, etc., generalmente realizados por un chamán o hechicero.

La cultura china consideraba que la conducta correcta era guiada por el *tao* y el perfecto equilibrio psíquico dependía del *yin* y el *yan*. En un texto de medicina que data del 1000 a.C. se hace referencia a diversas patologías mentales, recomendando para su

tratamiento la acupuntura (que restablecía el perfecto fluir del *yin* y el *yan* por los canales del cuerpo) y ritos de exorcismo.

En el *Atharva Veda* (700 a.C.) se encuentran las primeras referencias a la enfermedad mental en la cultura hindú. La pérdida de la salud mental se daba cuando prevalecían la pasión y la oscuridad, que desequilibraban el microcosmos que constituye la persona. Como métodos terapéuticos utilizaban ritos de ayuno y purificación, y las drogas extraídas de las plantas como la sarpaganda (*rauwolfia serpentina*). En la cultura judaica ya aparecen menciones a la locura en textos como *Talmaud* y el *Deuteronomio*. Esencialmente aparecían por dos causas, bien por efecto divino, bien como castigo por actos llevados a cabo por la persona.

La utilización de psicofármacos se inicia con las antiguas civilizaciones, y se describe en los primeros textos de Babilonia y Egipto, así como en grabados precolombinos. El opio, la coca, el cannabis o el peyote fueron las primeras drogas consumidas por el hombre, sin poder establecer un orden cronológico entre ellas. El empleo de drogas con objeto de inducir modificaciones conductuales, emotivas o del humor es una práctica tan antigua como el propio hombre.

En la orientación general de la actividad terapéutica se pueden distinguir dos líneas de actuaciones principales, más o menos fundidas entre sí, y con predominio de una u otra: el «empirismo» y la «magia». El empirismo consiste en recurrir a un remedio sólo porque su empleo ha sido o ha parecido ser favorable en casos semejantes al que se considera. A la realidad de la magia, entendida como actitud mental genérica, pertenecen dos notas básicas: la convicción de que los fenómenos naturales, sean éstos favorables, como la buena lluvia, o nocivos, como la enfermedad, se hallan determinados por la acción de entidades-fuerzas, y la certidumbre de que la acción de esas entidades-fuerzas puede ser en alguna medida gobernada por el hombre. Con respecto a las prácticas empíricas, las prácticas mágicas parecen ser de aparición más tardía.

En la Grecia clásica se desarrolla el primer modelo médico de la locura. La concepción mágica y sobrenatural de las enfermedades mentales se mantiene hasta Hipócrates (460-355 a.C.), quien señala la naturaleza puramente humana de estos procesos, incluyéndolos en el ámbito médico (fig. 1-2). Hipócrates era partidario de la teoría de los humores, ya que pensaba que las alteraciones mentales eran debidas a excesos de algún humor, generalmente la bilis negra (*melania chole*, término del que deriva la palabra melancolía). Describió varios cuadros en sus obras, habló de la epilepsia o enfermedad sagrada, de algunos casos de psicosis, de la melancolía, etc.

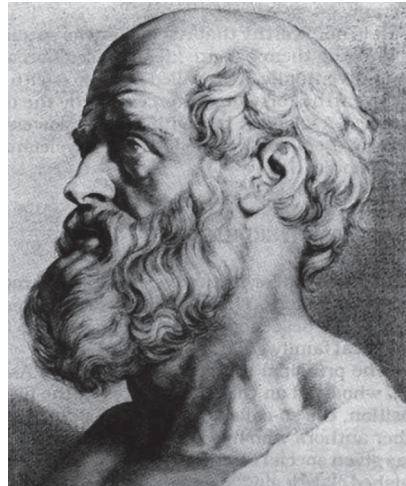


Figura 1-2
Hipócrates
(Isla de Cos,
460-370 a.C.).

La terapéutica mental de la época clásica se basaba sobre todo en la liberación catártica de las emociones, bien por medio del teatro, bien mediante prácticas místicas grupales, dentro de la tradición dionisiaca o individualidades dentro de la tradición pitagórica. Se daba gran importancia a la función terapéutica de los sueños y a las sustancias homeopáticas, como el «heléboro negro», purgante que restablecía el exceso de bilis negra.

Siguiendo con la *teoría humoral*, el tratamiento iba dirigido a la eliminación del humor sobrante, y así se prescribían dietas compensadoras, evacuantes, baños y, en general, tratamientos hidroterápicos, muy valorados por Hipócrates, como ventosas, sangrías, eméticos, diuréticos y todo aquello que pudiera contribuir a recuperar el equilibrio perdido. Desde el punto de vista psíquico, el tratamiento se limitaba a intentar invertir el sentido de la pasión alterada del sujeto, bien por sugestión, bien por tratamientos de choque.

Un principio de psicoterapia lo constituirían las técnicas practicadas por los dos grandes filósofos de la época: Platón, con la llamada «catarsis verbal persuasiva», y Aristóteles, con la «catarsis verbal violenta», diferenciándose una de la otra sólo en el carácter de la intervención.

Durante la época romana se repiten la mayoría de los esquemas griegos. Asclepiades (s. I a.C.), fundador de la escuela metódica, rechaza la teoría de los humores y se adscribe a la teoría atomista de Demócrito. En su obra aparecen la «frenitis» (excitación mental con fiebre) y la «manía» (excitación mental sin fiebre) y diferenció las ideas delirantes de las alucinaciones. No obstante, fue Galeno, la figura más relevante de la época romana, quien realizó numerosas aportaciones al pensamiento médico de la época, aunque la más significativa fue la teoría de los espíritus, la cual mantiene que los espíritus naturales o físicos transportados por la sangre, como resultado de las

funciones digestivas y reproductivas, se transforman inicialmente en espíritus vitales en las venas y el corazón, bajo la influencia de las funciones circulatorias y respiratorias, y por último se transfiguran en el espíritu animal o psíquico por un proceso de destilación que se lleva a cabo en el cerebro y en los nervios.

Edad Media

La doctrina vigente en esta época es el galenismo, que se sustenta en la *teoría hipocrática*. Así, el humoralismo es la teoría principal, que se ve enriquecida por las aportaciones bizantinas y árabes. Al igual que en otras áreas, en la psicofarmacología se identifican dos períodos claramente diferenciados: el que se extiende hasta finales del siglo XI y comienzos del XII (Alta Edad Media) y el que comienza a partir de entonces (Baja Edad Media).

■ Alta Edad Media

En relación con los niveles alcanzados en el período grecorromano, la actividad médica en esta época supuso un considerable retroceso. Las ideas religiosas y mágicas caracterizan el concepto de la locura en ese tiempo. Como ejemplo, cabe destacar el concepto de *histeria* o *sofocación uterina*, enfermedad que se creía debida a la retención del menstruo, por lo que no era infrecuente la realización de diversos conjuros para tratar ese «endemoniamiento». Una de las figuras más representativas de esta época fue San Agustín, quien realizó una excelente descripción de su propia psicología, muy influida por el pensamiento platónico.

■ Baja Edad Media

A partir del siglo XI se asiste a un cambio significativo en la medicina medieval y, consecuentemente, en el tratamiento de las enfermedades psíquicas. En ese momento se produce la progresiva asimilación por el Occidente latino de los escritos de Aristóteles, Hipócrates y Galeno, y con ellos la de los principales autores islámicos medievales. De esta forma, el galenismo alcanzó un período de esplendor en el Occidente latino. Este proceso de maduración se tradujo en una conjunción de los dos modelos de la Antigüedad, el filosófico y el médico, en uno nuevo: el del *galenismo bajo medial*, reforzado además por los provenientes de las culturas bizantina, árabe y cristiana.

Los árabes crearon escuelas médicas florecientes que heredaron el saber griego y adoptaron una actitud más humanitaria hacia el enfermo mental, quizás influidos por la creencia musulmana de que

el loco es amado por Dios y ha sido escogido para decir la verdad.

Entendiendo el alma como algo inmaterial, su abordaje naturalista y la concepción de las enfermedades anímicas como trastornos corporales con afectación de las facultades del alma determinaron dos rasgos básicos en el tratamiento de la patología anímica: la primacía del tratamiento físico sobre el psíquico y la utilización de las terapias psicológicas.

La terapia física se centró en una serie de recomendaciones relacionadas con el régimen de vida en torno a las «situaciones vitales» (el aire, la comida, la bebida, el dormir, el descanso, el movimiento, etc.). A esta serie de prescripciones se añadían, si se consideraba oportuno a la vista de la evolución de la enfermedad, algunos medicamentos (heleboro, opio) e incluso procedimientos quirúrgicos (sangrías, cauterio).

El tratamiento psíquico recayó casi exclusivamente en manos de teólogos o sacerdotes y estuvo principalmente dirigido a suscitar pasiones generadoras de cualidades opuestas a las surgidas por el proceso morboso del individuo. Uno de los trastornos en los que se emplearon estos tratamientos psicológicos fue la enfermedad conocida como «amor heroico» o «mal de amores», en la que la consigna era la rápida actuación para evitar que el mal de amor se convirtiera, primero, en melancolía y posteriormente, en manía. La terapéutica debía actuar tanto sobre la causa como sobre los síntomas acompañantes.

Renacimiento

El período comprendido entre la Edad Media y el Renacimiento no fue especialmente creativo, ni en cuanto a las teorías ni en cuanto a los métodos de tratamiento. En esta época conviven, junto a las creencias médicas, la superstición, la brujería y la magia, lo que ocasionó que muchas veces los pacientes fueran objeto de atención más de inquisidores y exorcistas que de los propios médicos, atribuyéndose la enfermedad mental tanto a posesión diabólica como a posesión divina. En este período existieron pocas innovaciones y se mantuvieron fundamentalmente los tratamientos clásicos. No obstante, surgen algunos autores que defienden corrientes médicas, como Laguna, Cárdeno, Cornelio y Weyer, quien publicó, en 1563, *De Praestigiis Daemonium*, donde identifica a hechiceros y posesos como enfermos mentales y recomienda que sean atendidos primero por un médico y después por un sacerdote. Son numerosos los autores que consideran a Weyer el fundador de la psiquiatría moderna, por sus contribuciones tanto en el campo de la clínica como en el del tratamiento (relación terapéutica, comprensión, observación, etc.).

Paralelamente, se desarrolla una corriente de opinión que plantea la necesidad de un acercamiento racional a los trastornos mentales, incluida una actitud más humanitaria ante los enfermos, siendo un representante de esta corriente Luis Vives, quien cuestionó el origen demoníaco de las enfermedades mentales.

Paracelso, debido a su formación alquimista, introdujo un número importante de remedios basados en productos químicos, entre los que destacan las «arcanas», compuestos a base de opio, mandrágora, heleboro, alcanfor, etc.; uno de los más conocidos fue el *oleum arcani*. Otros de los preparados básicos eran las «quintaesencias», muy utilizadas en los *lunatici*, mientras que para los *vesani* recomendaba tratamientos sedantes y específicos. A pesar de lo anterior, Paracelso reconocía al diablo como causa de la enfermedad y aconsejaba penitencia como remedio.

Pese a estos aportes científicos, la mayor aportación del Renacimiento a la historia de la psiquiatría fue la creación de movimientos asistenciales. Así, en 1409 se fundó en Valencia el primer hospital psiquiátrico del que se tiene constancia, gracias al padre mercenario Fray Juan Gilaberto Jofré.

Siglos XVII y XVIII

La época barroca se considera un período de transición entre los planteamientos renacentistas y la definitiva «eclosión» psiquiátrica al amparo de los postulados de la Ilustración.

La medicación empleada en las enfermedades del espíritu no se distingue, en general, de la que tiene como objeto las enfermedades del cuerpo, salvo por la dimensión complementaria introducida en ese campo por la agitación que es necesario controlar. Todo ello hizo que numerosos tratamientos ganaran fama de calmantes.

Un ejemplo reseñable es el opio, empleado desde la Antigüedad, y cuyo uso se generalizó en el siglo XVII gracias a Thomas Sydenham. El opio, que tenía fama de suspender los accesos de furor y de restablecer el orden en las ideas, se asoció a otras muchas sustancias de origen vegetal, animal o mineral, como la *datura*, el *beleño*, la *belladona* y el *alcanfor*, cuya acción se ejerce rápida e inmediatamente sobre todo en el sistema nervioso, o la *asafétida*, el *almizcle*, el *castóreo*, el *cobre amoniacal* y las *flores de cinc*, con virtudes más particularmente «antiespasmódicas». Sydenham fue, sin lugar a dudas, la figura clave de este período, iniciador del enfoque clínico en medicina. Llevó a cabo un magistral estudio sobre la histeria y planteó formulaciones teóricas sobre las «vesanias» teorías yatrogénicas y yatroquímicas, junto con Willis, más cercanas ambas a los supuestos atomistas y en franca oposición al humoralismo.

En esta época se hace uso también de las propiedades de los evacuadores, purgantes y eméticos, cuyo objetivo es desviar o evacuar la bilis y los humores ácidos para «desembarazar la economía animal», sin contar con los movimientos orgánicos que provocan en el tubo digestivo.

Asimismo, se utilizaron irritantes, cauterios, moxas y sedales, ventosas y vesicantes, fricciones y cataplasmas, incluso *cera de sellert* hirviente o pelo para raspar, aplicados lo más cerca del cerebro para desviar los malos humores. En las mujeres «histéricas» se aplicaban también en el bajo vientre o la cara interna de los muslos.

Los tónicos se reservaron para los estados de alienación complicados con «agotamiento»: melancolía, idiocia o demencia, asociándose a un régimen «restaurador», consistente en arroz, sémola y huevos frescos, vinos amargos con quina, ajeno y genecia. Los terapeutas más agresivos recurrieron, por su parte, al mercurio o a los *polvos de cantártida*, recomendados por Mason Cox en los casos en que «la demencia se complique con un ligero grado de parálisis en la vejiga, enfermedad a la que están muy expuestos los alienados».

El siglo XVIII se caracterizó por importantes descubrimientos médicos que tuvieron gran influencia en el cambio de la mentalidad clínica. En esa época también nacen las bases de la posterior psicoterapia. Desde el punto de vista terapéutico, no se lograron grandes avances, sino que se mantuvieron los remedios mágicos y religiosos utilizados desde el siglo IX, predominando todavía los santuarios religiosos y las consiguientes peregrinaciones a ellos. No obstante, ciertos tratamientos sintomáticos comienzan a ser muy valorados. Es el caso de los medicamentos calmantes, que atenúan la fenomenología clínica y con ellos, la peligrosidad de los pacientes agitados. Otras sustancias sedantes, e incluso narcóticas, entraron a formar parte del arsenal terapéutico de la medicina de las enfermedades mentales, como el *estramonio*, el *beleño*, la *belladona* o la *valeriana*.

La psiquiatría de la Ilustración introduce una serie de nuevos planteamientos en el estudio de las enfermedades mentales. Es una psiquiatría esencialmente clínica y terapéutica. Considera la locura como una enfermedad mental, definiéndola como una alteración funcional del sistema nervioso, sometida a las mismas leyes que las demás enfermedades, dentro de la concepción del enfermar. Esta fundamentación somática de la locura se hizo gracias a la inclusión del concepto de enfermedad nerviosa de Willis y Sydenham y a partir del término «neurosis», introducido por Cullen en 1777, para designarlo. En el siglo XVIII se establecieron los planteamientos teóricos y la metodología necesaria para el definitivo despegue de la psiquiatría como ciencia en el siglo XIX.

Siglo XIX

El siglo XIX se caracterizó por la aparición de una forma nueva de enfocar la enfermedad mental, más próxima al modelo médico anatomopatológico. Uno de los máximos exponentes de esta época fue Pínel, quien fusionó el punto de vista somático y el psicológico y adoptó una actitud más comprensiva del enfermo mental, estableciendo criterios objetivos para realizar estrategias terapéuticas más eficaces. En este sentido, redujo las entidades patológicas a cuatro grandes grupos: manía, melancolía, demencia e idiocia. Otros, como Esquirol, defendían que la estrategia que se debía seguir con cada enajenado no tenía que limitarse a establecer el tipo de alienación mental que padecía, sino que debía individualizarse lo más posible cada caso, pues «no hay tratamiento específico de la locura». Por tanto, aunque no renuncia al tratamiento farmacológico, Esquirol le otorga un lugar accesorio en el tratamiento de la alienación. Para él, el tratamiento no debía limitarse a la administración de ciertos medicamentos, sino que la medicina moral sería a menudo preferible. Morel, Kahlbaum, Griesinger, etc., fueron otros autores relevantes de la época. Finalmente llegamos a E. Kraepelin y E. Bleuler. Kraepelin, discípulo de Griesinger, fue, sin lugar a dudas, la figura más destacada del siglo XIX. Ecléctico, con tendencia somaticista, dio gran importancia a la herencia, restándosela a los factores psicológicos. Ordenó las enfermedades mentales siguiendo una base etiológica y adoptó la distinción realizada por Möbius (1882) entre cuadros exógenos y endógenos. Este sólido edificio creado durante el siglo XIX sufrirá importantes críticas durante la primera década del siglo XX. Autores como Bleuler, Bönhoff, etc., serán sus más destacados revisores. En el área farmacológica, bajo su dirección, se experimentó por vez primera con *bromuro*, *trional*, *alcohol* y *caféina*.

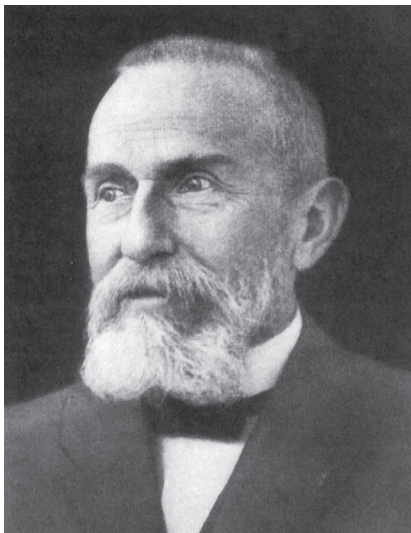


Figura 1-3
Eugen Bleuler
(1857-1939).

Además, Bleuler fue el primero en dar nombre a la nueva ciencia de los psicofármacos. Impuso sus teorías en Francia y reelaboró la teoría de Kraepelin sobre la demencia precoz, dándole un nuevo nombre: *esquizofrenia* (fig. 1-3).

En el siglo XIX no se produjeron cambios significativos en los recursos terapéuticos y se mantuvieron los tratamientos clásicos, aunque con una aplicación más selectiva y racional. La posición que ocuparon los fármacos durante este siglo estuvo marcada, inicialmente, por la nueva sensibilidad que la sociedad occidental comenzó a manifestar hacia quienes estaban bajo los efectos de tan inquietante fenómeno. El *humanitarismo ilustrado*, junto al nuevo tipo de modelo de sociedad impulsado por la Revolución Francesa, facilitó el desarrollo del tratamiento moral. Con él, los fármacos pasarían a ocupar un papel más secundario frente al abordaje terapéutico de corte más psicológico. En este sentido, cabe destacar, en Inglaterra, a John Conolly, quien a pesar de su escepticismo acerca del valor de la mayoría de los remedios médicos en el tratamiento de la enfermedad mental y de su convencimiento en el valor del tratamiento moral, marcó un hito en el tratamiento de los enajenados al aplicar una política «non restraint», de ausencia completa de aplicación de cualquier tipo de sujeción mecánica sobre los pacientes.

Los fenómenos de ansiedad durante el período previo al siglo XIX estuvieron incluidos nosológicamente en la melancolía. A partir del siglo XVIII, estuvieron a caballo entre la melancolía y las neurosis, siendo el tratamiento más habitual el opio. La conceptualización de los trastornos de ansiedad, tal y como son entendidos en la actualidad, no se inició hasta finales del siglo XIX. En esa época, la ansiedad se entendía como un estado emocional secundario a alteraciones del sistema nervioso vegetativo. Durante la primera mitad del siglo XIX, era un síntoma más, presente en otros cuadros como la neurastenia, la melancolía, la histeria o la demencia. También fue en este siglo cuando la ansiedad pasó a considerarse como un estado emocional de la vida normal, que cuando se presentaba de forma intensa o mantenida daba lugar a verdaderos trastornos psíquicos. La ansiedad fue considerada, a la vez, causa de enfermedad mental y entidad clínica, aunque en el contexto de sus distintos correlatos somáticos.

La presencia de estos síntomas dio lugar a que los opiáceos, los bromuros, la electroterapia, el cloral, el paraldehído y la estimulación electroterápica fueron las técnicas más utilizadas.

Aunque los términos melancolía y manía se empleaban desde la Antigüedad, hasta el siglo XIX no se estableció la actual conceptualización sobre ellos. Sin embargo, este siglo aportó escasas novedades al tratamiento de los trastornos afectivos, predomi-

nando los tratamientos clásicos mencionados con anterioridad. En general, los tratamientos consistían en medidas *higiénico-dietéticas*: dietas reforzantes, ausencia de alcohol, hidroterapia, ejercicio y distracción del paciente, etc.

Un personaje esencial de esta época fue, sin duda, S. Freud (1849-1936), quien desarrolló la doctrina del *psicoanálisis*, vigente en la actualidad y un complemento inexcusable en numerosas patologías a los tratamientos farmacológicos.

Siglo xx

■ Terapias previas al desarrollo de los neurolépticos

Aunque ya desde los inicios de la Historia se habían utilizado sustancias como el *opio*, la *coca*, el *cannabis*, etc., fue en el siglo XIX cuando se inició el conocimiento de los principios activos de cada una de ellas. El aislamiento de la morfina por Derosne, en 1804, marca el primer hito en la carrera para su elucidación estructural, realizada más de 80 años después por Knorr, teniendo que esperar hasta 1952 para su síntesis total, realizada por Gates. Análogamente, el aislamiento de la cocaína por Niemann, en 1860, representó un problema de asignación estructural, fundamentalmente estereoquímico, que pudo ser resuelto totalmente gracias a su síntesis inequívoca, realizada por Willtäter en 1923.

Wagner von Jauregg, en 1895, propuso la hipótesis de que los enfermos mentales que reaccionaban con una mejoría psíquica a la tuberculina tenían un foco tuberculoso en relación genética con su psicosis. Para él y otros autores, el trastorno mental se sustentaba en un proceso tóxico del que describió tres tipos posibles: tóxicos de origen metabólico, toxinas de origen bacteriano y toxinas de origen químico. En 1922, F. Robertson también apoyó la *etiología infecciosa* de la psicosis. En 1925, Weichbrodt estableció una conexión directa entre la esquizofrenia y ciertas afecciones articulares, por lo que llegó a recomendarse el *salicilato* de sosa para el tratamiento de la psicosis. Finalmente, Cotton sugirió que la herencia desempeña un papel importante en la génesis de la enfermedad, pero en menor grado de lo atribuido hasta entonces. Este grupo de autores proponen, desde el punto de vista terapéutico, la extracción de toda la pieza dental afectada y de las amígdalas, y si la infección fuese gástrica, el tratamiento consistiría en reducir el pH y en la aplicación de vacunas autógenas.

Otros autores centraron su atención en diferentes *alteraciones metabólicas*. Así, Shaw, en 1922, descubrió en los pacientes psicóticos un estado de «acidosis» al detectar la presencia de cuerpos cetónicos en orina. Posteriormente, Walker, en 1924, y Langfeldt, en 1927, confirmaron el descenso del metabolismo basal de

los pacientes psicóticos. Todo ello propició la aplicación de *corriente diatérmica* en el tratamiento de la esquizofrenia, cuyo efecto no era otro que producir calor y, por lo tanto, un aumento del metabolismo, aunque se observó que el efecto era transitorio.

También se relacionó la esquizofrenia con *alteraciones glandulares*, lo que dio origen a una actividad terapéutica denominada «opoterapia», que incluía tratamientos diversos: desde la administración de preparados de derivados tiroideos y glándulas genitales hasta tratamientos con extractos hepáticos o con preparados paratiroideos, al relacionar los síntomas catatónicos con una función deficiente de las paratiroides y una disminución del calcio en sangre. Los resultados fueron totalmente negativos.

Pascal y Davesne, en 1926, consideraban la psicosis como reacciones anafilácticas provocadas por estímulos traumáticos físicos o psíquicos, en individuos con predisposición hereditaria. Estos autores propusieron tratamientos como la «piretotterapia», mediante la inoculación de agentes que ocasionaban enfermedades febriles, sobre todo la malaria. No obstante, el descubrimiento de la piretotterapia se atribuye a Wagner von Jauregg, por cuyos trabajos se le adjudicó el premio Nobel de Medicina en 1927. También se utilizaron los *choques leucogénicos*, consistentes en la producción de *abscesos de fijación* con trementina, como medio de producir leucocitosis, o bien el *nucleinato de sodio*, empleado por primera vez por Lundvall, en 1907, y el *éter*, por la denominada *eterización*, que consistía en someter al paciente a una atmósfera caliente con éter. Finalmente, los métodos físicos para producir hipertermia fueron menos utilizados. Entre los de uso más frecuente, cabe citar los *baños calientes*, de hasta 43 °C, precedidos de una inyección de cloruro sódico al 25%, y la posterior envoltura en sábanas calientes. En 1931, Menninger recopiló todos los casos publicados encontrando resultados poco concluyentes.

Aunque la mayor parte de los fármacos empleados en el tratamiento de la enfermedad mental no se mostraron, ni de lejos tan eficaces como sus mentores pretendían, algunas de las nuevas sustancias que se pusieron en manos de los *alienistas* pudieron resultar de utilidad para resolver con mayor eficacia algunos de los problemas que la custodia de los enfermos mentales lleva aparejados.

■ Terapias convulsivas

En 1924, Von Meduna observó las modificaciones que experimentaba el cerebro en las intoxicaciones. Examinando preparaciones de tejido cerebral de pacientes epilépticos y esquizofrénicos, observó un antagonismo entre ellas. Nyro, en 1929, propuso el tratamiento de la epilepsia utilizando sangre de esquizofrénicos, y Jablousky, ese mismo año, consi-



Figura 1-4 Sala para terapia electroconvulsiva. Instituto Philippe Pinel (IPP).

deraba que tenía mejor pronóstico la epilepsia si se asociaba a una esquizofrenia. Muller, en 1930, citó dos casos de curación en esquizofrénicos tras padecer crisis convulsivas.

En 1936, Meduna realizó el primer trabajo sobre el uso del *cardiazol*, en el que destacó un mejor pronóstico cuanto menor era la dosis necesaria y cuanto menor número de choques requería el paciente. En 1935, M. Sakel utilizó la *insulina* en el síndrome de abstinencia de la morfinomanía y comprobó que cuando la dosis era excesiva y se producía una hipoglucemia acusada, existía «un cambio psíquico y caracterológico» muy favorable. Posteriormente, utilizó los *comas insulínicos* como terapia de choque en la esquizofrenia. La dosis de insulina era muy variable, la duración del tratamiento oscilaba de 3 a 6 meses y la mortalidad era del 0,5-1,4%. La técnica clásica de Sakel tuvo diferentes modificaciones, siendo la más utilizada la asociación de insulina con *cardiazol*.

En 1938, Cerletti y Bini descubrieron el *electroshock* o terapia electroconvulsiva, en principio como tratamiento de los estados esquizofrénicos agudos, pero que rápidamente reveló una eficacia extraordinaria en los estados melancólicos graves (fig. 1-4).

■ Otras terapias

En 1936, Egas Moniz utilizó la *leucotomía* de los lóbulos prefrontales como «tratamiento» de ciertas psicosis, lo que le supuso el premio Nobel. Ciertamente, estos métodos no son de naturaleza medicamentosa. Sus mecanismos eran desconocidos y las teorías propuestas por sus autores eran de lo más variadas, como el antagonismo entre epilepsia y esquizofrenia para Sakel, la secreción en el diencéfalo y sustancias vitales en el curso del coma postelectroshock para Cerletti, etc., pero eran indiscutiblemente eficaces, sobre todo en la psicosis. Demostraban la posibilidad de tratar la psicosis actuando sobre la biología cerebral.

Tabla 1-1 Fechas clave en psicofarmacología (segunda mitad del siglo xx)

1949	Introducción del litio en el manejo de cuadros maníacos y esquizofrénicos
1950	Síntesis de la clorpromazina y del meprobamato
1951	Aislamiento de la reserpina
1952	Introducción de la clorpromacina en medicina: <ul style="list-style-type: none"> • En el cóctel de lítico Laborit con prometacina y dolantina • En el tratamiento de cuadros maníacos • Como agente antipsicótico, en solitario
1953	Introducción clínica de la reserpina y del meprobamato
1955	Síntesis de la imipramina
1956	Publicación del primer tratado de psicofarmacología (de Boor)
1957	Introducción de la imipramina. Descubrimiento del carácter neurotransmisor de la dopamina
1958	Síntesis e introducción clínica del haloperidol. Síntesis de la clozapina
1959	Síntesis del diazepam
1962	Introducción clínica de la clozapina. Utilización de la imipramina en fobias y crisis de angustia. Utilización de los inhibidores de la monoaminoxidasa en las fobias
1963	Introducción del enantato de flufenazina <i>retard</i>
1964	Estudio del National Institute of Mental Health (EE.UU.) sobre la eficacia de los neurolépticos
1966	Primeros datos sobre el efecto antimaniaco del ácido valproico. Síntesis de la mianserina
1967	Síntesis de sulpirida. Hipótesis catecolaminérgica de la depresión
1970	Demostración de las propiedades profilácticas del litio en la psicosis manícodepresiva. Hipótesis serotoninérgica de la depresión
1971	Utilización de la carbamazepina como regulador del estado de ánimo
1972	Síntesis de la fluoxetina. Utilización de la clorimipramina en el trastorno obsesivo-compulsivo
1975	Retirada de la comercialización de la clozapina por la inducción de agranulocitosis
1976	Hipótesis del bloqueo receptorial dopaminérgico como mecanismo de acción de los neurolépticos
1977	Descubrimiento de los receptores benzodiazepínicos en el sistema nervioso central
1984	Síntesis de la risperidona
1989	Comercialización de la fluoxetina
1990	Reintroducción clínica de la clozapina
1991-1993	Comercialización de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, sertralina y citalopram)
1994	Introducción clínica de la risperidona
1995	Comercialización de la olanzapina
1996	Comercialización de venlafaxina (inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y mirtazapina (antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico)
2000	Comercialización de la quetiapina y amisulprida. Primeros estudios como estabilizadores del estado de ánimo con gabapentina, topiramato y oxcarbazepina
2002	Comercialización de la ziprasidona
2003	Indicación como regulador del estado de ánimo para la lamotrigina

Modificada de F. López-Muñoz y C. Álamo (1998).



Figura 1-5 Jean Delay (con abrigo) y Pierre Deniker.

■ Antipsicóticos

La historia de los descubrimientos que marcaron el nacimiento de la psicofarmacología, entendida según criterios actuales, se ha descrito en numerosas

ocasiones. En la tabla 1-1 quedan reflejadas las fechas clave de la psicofarmacología en la segunda mitad del siglo xx.

No obstante, cabe destacar lo concerniente a las circunstancias en las que se realizaron estos descubrimientos. En los casos más típicos, un laboratorio había desarrollado un fármaco con un fin muy alejado de la psiquiatría: la *clorpromazina* era, en realidad, un antihistamínico; la *iproniazida*, un antituberculoso; y el *meprobamato*, un curarizante de síntesis. Por distintas razones, estos fármacos se administraron a enfermos psiquiátricos, y los clínicos constataron y especificaron su acción terapéutica sobre los trastornos mentales. En los países de habla inglesa se designa la cualidad de la que hicieron gala estos clínicos con el nombre de *serendipity*, término que fue tomado de un cuento inglés de tema oriental, antepasado de la novela policíaca moderna, donde el empleo de ciertos índices permitía, por un razonamiento inductivo, llegar hasta el hallazgo del culpable.

La historia se remonta a 1883, cuando Bernthsen descubre el núcleo fenotiacínico base de la *clorpromazina*. Pasaron muchos años hasta que ese descubrimiento tuvo un rendimiento práctico. H. Laborit, cirujano en busca de nuevos anestésicos, comenzó a probar derivados fenotiacínicos junto con la morfina de síntesis. En febrero de 1952, se publica la primera comunicación del empleo de la *clorpromazina* como un nuevo estabilizador neurovegetativo. Ese mismo año, P. Deniker y J. Delay la utilizan por primera vez en pacientes psiquiátricos (fig. 1-5). En 1957, P. Janssen, buscando analgésicos más eficaces, sintetiza la primera *butirofenona*: el *haloperidol*. Desde ese momento y por muchos años ha sido el fármaco de elección en el tratamiento de las psicosis.

Desde entonces, se han desarrollado distintos neurolepticos que han originado otras tantas clasificaciones según su mecanismo de acción, efectos secundarios, etc. En la tabla 1-2 se refleja la clasificación de Deniker de 1977.

Todos los neurolepticos se caracterizan por bloquear los sistemas *dopaminérgicos* centrales, tanto el *nigroestriado* como el *mesolímbico*, el *mesocortical* y el *tuberoinfundibular*. Algunos también actúan sobre los sistemas *colinérgico* y *noradrenérgico*: sus efectos neurológicos, neurovegetativos, neurohormonales y, en particular, el aumento de la prolactina y los efectos cardiovasculares observados en la clínica, son buena prueba de ello. Sin embargo, cada vez parece más verosímil que los efectos antipsicóticos sólo están relacionados con la acción antidopaminérgica de los neurolepticos sobre los sistemas mesolímbico y mesocortical.

En 1960, la introducción de la *clozapina* supuso un cambio radical en el planteamiento de las bases farmacológicas de la esquizofrenia: el concepto de

Tabla 1-2 Clasificación de los neurolepticos (Deniker, 1977)

Tipos	Fármacos	Familia química
Sedativos	Clorpromazina	Fenotiazinas alifáticas
	Levomepromazina	
Medios	Reserpina	Reserpínicos
	Clotiapina	Dibenzoazepinas
	Properazina, tioridazina	Fenotiazinas, piperidínicas
Polivalentes	Pipotiazina	
	Haloperidol	Butirofenonas
	Tripoperazina	Piperazínicos
	Proclorperazina	
	Perfenazina	
Desinhibidores	Trifluoperidol	Butirofenonas
	Sulpirida	Benzamida
	Carpipamina	

Adaptada de D. Ginestet y P. Peron-Magnan (1981).

Tabla 1-3 Criterios de «atipicidad» de los antipsicóticos

Experimentales	Clínicos
Eficacia en métodos de evaluación de fármacos	Eficacia antipsicótica
Ausencia de inducción de catalepsia	Eficacia en síntomas negativos
Ausencia de inducción al alza de receptores D ₂ en tratamiento crónico	Eficacia en pacientes resistentes
Ausencia de tolerancia al incremento de recambio dopaminérgico en tratamiento crónico	Ausencia de extrapiramidalismos No elevación de niveles de prolactina

Adaptada de J. Vallejo (2002).

«atipicidad» aparece con la demostración de la eficacia antipsicótica de este producto, desligada de su potencial antagonismo dopaminérgico. La incorporación del término «atípico» no se produjo hasta la década de 1980.

La atipicidad de estos fármacos no puede ser atribuida a una acción selectiva sobre un determinado receptor; los denominados «atípicos o nuevos» forman un grupo igualmente heterogéneo.

En la tabla 1-3 se presentan los criterios de «atipicidad» de los antipsicóticos.

Con la llegada de los antipsicóticos atípicos se produce la última revolución farmacológica, abriéndose una gran ventana de esperanza en el tratamiento de la esquizofrenia u otras psicosis.

■ Antidepresivos

Con anterioridad a la introducción de los primeros *antidepresivos*, las herramientas farmacológicas empleadas en el manejo de los trastornos del humor eran muy reducidas. A principios del siglo xx, se empleaban el *hidrato de cloral*, los *barbitúricos*, las *anfetaminas* e incluso el *láudano* en pacientes melancólicos agitados. Posteriormente, se introdujeron algunos preparados químicos inespecíficos, como el *dinitrito succínico*, el *nitrito malónico* o el *ácido láctico*, aunque con resultados igualmente negativos.

Es en la década de 1950 cuando se producen avances históricos en el tratamiento de los trastornos afectivos: se descubren los *antidepresivos tricíclicos* (ADT), cuyo principal mecanismo de acción es la modificación de los niveles de monoaminas en la hendidura sináptica, debido a su capacidad para inhibir la *recaptación neuronal* de monoaminas, y los *inhibidores de la monoaminoxidasa* (IMAO). En la década de 1960 se utilizaron las *sales litio* en el tratamiento y profilaxis de los trastornos del humor. Durante la década de 1970 se introdujeron los denominados antidepresivos atípicos, *heterocíclicos* o de segunda generación. Finalmente, desde finales de la década de 1980, la incorporación al arsenal terapéutico antidepresivo de una serie de nuevas familias de fármacos, con unas

propiedades farmacodinámicas altamente selectivas, supuso otra nueva revolución en el tratamiento de los trastornos afectivos: *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS), *inhibidores selectivos y reversibles de la monoaminoxidasa* (RIMA), *antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos* (NaSSA), *inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina* (IRNS) y agentes que combinan la inhibición de la recaptación de serotonina con el bloqueo de los receptores postsinápticos 5-HT₂ (nafazodona).

■ Sales de litio y reguladores del humor

La primera referencia al litio aparece en los manuscritos de Sorasmus de Efeso (100 a.C.), donde se recoge el hecho de que ciertas aguas alcalinas eran beneficiosas para el tratamiento de determinadas enfermedades, entre ellas, al parecer, la manía. El litio fue aislado en 1817 por los suecos Arwedson y Barcelius, a partir de un mineral conocido como *petalita*. Su incorporación a la terapéutica se produjo a mediados del siglo xix, cuando comenzó a utilizarse en el tratamiento de distintas patologías, tanto de tipo orgánico (gota y cáncer) como neurológico (epilepsia). Sin embargo, su aplicación en el tratamiento de los trastornos afectivos no se llevó a cabo hasta finales de la década de 1940, gracias a los experimentos del australiano J. F. Cade, quien en 1949 publicó las siguientes conclusiones: eficacia en el tratamiento de la manía, eficacia en el tratamiento de las manifestaciones maníacas de la demencia precoz, escasa eficacia en la depresión crónica y reaparición de los síntomas tras su retirada.

A pesar de sus perspectivas, las sales de litio no llegaron a ser ampliamente utilizadas hasta mediados de la década de 1960, gracias al trabajo del danés M. Schou. Hasta hoy, las sales de litio constituyen el tratamiento de primera elección de las fases maníacas de los *trastornos afectivos bipolares*, así como un tratamiento indispensable en la *profilaxis* de episodios cíclicos de la enfermedad maniaco-depresiva. Datos que avalan la importancia de su utilidad son: un aumento del 152% en el consumo entre 1985 y 1994, siendo el segundo incremento después del de la clorimipramina (180%); más de 9.500 referencias bibliográficas hasta 1982, etc.

Desde la década de 1970, la *carbamazepina* y el *ácido valproico* han ido ganando interés como alternativas al litio; aunque con eficacia algo inferior pero mucha mejor tolerancia. Los últimos fármacos en incorporarse al tratamiento de la enfermedad bipolar han sido los nuevos antiepilépticos: *gabapentina*, *topiramato*, *oxcarbazepina*, *lamotrigina*, *tiagabina* y otros. Hasta la fecha, aunque las expectativas son elevadas, sólo la lamotrigina ha sido registrada como estabilizador del humor.

■ Ansiolíticos

Hasta 1950, los *barbitúricos* fueron los agentes más frecuentemente utilizados como inductores del sueño y sedantes. Dado su estrecho margen terapéutico entre dosis útil y letal y su alto potencial de abuso, se iniciaron investigaciones en busca de otros compuestos con propiedades ansiolíticas, las cuales llevaron al descubrimiento del *meprobamato* y de dos *benzodiazepinas*: el *clordiazepóxido* y el *diazepam*. La mayor seguridad de las benzodiazepinas en caso de sobredosis y su menor potencial de dependencia determinaron que este grupo farmacológico desplazase a los fármacos ansiolíticos utilizados con anterioridad. La clasificación de las benzodiazepinas queda reflejada en la tabla 1-4.

En la década de 1980 se sintetizó un ansiolítico no relacionado químicamente con los restantes ansiolíticos: la *bupiriona*. Posee efectos en varios sistemas, especialmente en el serotoninérgico y en el dopaminérgico, por lo que no es sedante, no posee interacciones peligrosas con el alcohol y no deteriora la ejecución psicomotora.

Psicofarmacología en la actualidad

Se ha observado que, a lo largo del desarrollo histórico de la psicofarmacología, ha primado la investigación de la bioquímica cerebral tanto de forma directa (estudio del modo de acción de los fármacos) como de forma indirecta (estudio de las bases bioquímicas de los trastornos mentales). Pero la influencia

de la psicofarmacología ha sido más difusa y ha ido de la mano de la evolución de lo que puede denominarse la ideología psiquiátrica. La contribución de Estados Unidos ha sido significativa en el desarrollo histórico, no porque el movimiento se haya limitado a ese país, sino porque, por razones particulares, las transformaciones han sido más brutales. Desde el final de la Segunda Guerra Mundial, la psiquiatría se ha visto dominada por las *teorías dinámicas* derivadas del psicoanálisis. La *psicogénesis* había sido invocada como etiología en la mayor parte de los trastornos mentales. Fueron numerosos los profesionales de esa orientación que se volvieron hacia una orientación más biológica durante la década de 1970, frustrados por unas expectativas terapéuticas que no se cumplieron. Era una perspectiva inédita que se convertiría en fuente de esperanza renovada. Si bien las tendencias biológicas no estaban ausentes antes del nacimiento de la psicofarmacología, las tendencias psicológicas y sociales le sobrevivieron. Pero lo que se modificó de forma significativa fue el abordaje *multidisciplinario* de los trastornos mentales, denominados hoy como abordaje *biopsicosocial*. El predominio biológico se mantiene desde hace más de 20 años, pero su supervivencia dependerá, sin duda, de su aptitud para responder a las expectativas puestas en ella.

Se han visto a lo largo de la historia las dificultades para desarrollar nuevos fármacos de acción verdaderamente originales a partir de las hipótesis de la psiquiatría biológica y con la ayuda de técnicas de la farmacología animal. Para algunos autores, la fascinación que ejercen los mecanismos de la *neurotransmisión* intersináptica es excesiva y hace falta explorar otras perspectivas. Es seguro que la psicofarmacología continuará interactuando con la nosología y que este intercambio generará profundos cambios en ambas disciplinas. Sin embargo, faltan estudios objetivos sobre las mejores estrategias terapéuticas, especialmente en los tratamientos a largo plazo, y son necesarios nuevos esfuerzos para evaluar el efecto de los tratamientos, no solamente desde el punto de vista de la reducción de los síntomas, sino también de aquel mucho más global relativo a la calidad de vida. Incluso si nos contentáramos con las sustancias que poseemos en la actualidad, deberíamos realizar intentos para mejorar su utilización y ampliar los efectos de eso que se califica como «revolución psicofarmacológica» en psiquiatría.

BIBLIOGRAFÍA

- Berrios G, Porter R. A History of clinical psychiatry. Londres: Athlone, 1995.
Ginestet D, Peron-Magnan P. Manual de psicofarmacología. Barcelona: Toray-Masson, 1981.

Tabla 1-4 Clasificación de las benzodiazepinas

Benzodiazepinas		Comienzo de acción	Indicación
Semivida larga (> 30 h)	Clobazam	Intermedio	Ansiolítico
	Clorazepato	Rápido	Ansiolítico
	Clordiazepóxido	Intermedio	Ansiolítico
	Diazepam	Rápido	Ansiolítico
	Flurazepam	Rápido	Hipnótico
	Ketazolam	Rápido	Hipnótico
Semivida intermedia (= 30 h)	Broamzepam	Lento	Ansiolítico
	Flunitrazepam	Lento	Hipnótico
	Nitrazepam	Lento	Hipnótico
Semivida corta (> 10-24 h)	Alprazolam	Intermedio	Ansiolítico
	Bentazepam	Intermedio	Ansiolítico
	Lorazepam	Intermedio	Ansiolítico
	Lormetazepam	Lento	Hipnótico
	Oxazepam	Lento	Ansiolítico
Semivida muy corta (> 5 h)	Triazolam	Rápido	Hipnótico
	Midazolam	Rápido	Hipnótico

- González de Pablo A. El tratamiento de la patología mental: hipocratismo y galenismo. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Eurobook, 1998.
- González Duro E. Historia de la locura en España. Madrid: Temas de hoy, 1995.
- Hare EH. El origen de las enfermedades mentales. Madrid: Triacastela, 2002.
- Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat, 1979.
- López-Muñoz F, Álamo C. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Eurobook, 1998.
- Pichot P. ¿A dónde se dirige la psicofarmacología?. En: Gutiérrez M, Ezcurra J, Pichot P, editores. Avances en psicofarmacología. Monografías de Neurociencias: Ediciones en Neurociencias; 1994. p. 1-15.
- Postel J, Quérel C. Historia de la psiquiatría. México: Fondo de Cultura Económica, 1987.
- Rubio G, López-Trabada JR. Historia del tratamiento biológico de los trastornos psiquiátricos antes de la era psicofarmacológica. En: López-Muñoz F, Álamo C, editores. Historia de la neuropsicofarmacología. Madrid: Eurobook, 1998.
- Vallejo J. Introducción a la psicopatología y psiquiatría. 5ª ed. Barcelona: Masson, 2002.