

VERTEX

REVISTA ARGENTINA DE PSIQUIATRÍA

LA INVENCIÓN DE LOS NEUROLÉPTICOS

Suplemento



2.

Número 2 | Volumen 33





Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE **ANTIDEPRESIVOS**

Atenix
SERTRALINA 25/50/100 mg

Sertralina

25 mg x 30 comp. recub.
50 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 comp. ran.

PAMI **IOMA** **pap**



Faxpris
DESVENLAFAXINA 50 - 100 mg

Desvenlafaxina

50 - 100 mg
x 30 comp. recubiertos.

PAMI **IOMA** **pap**



Odranal
Bupropion 150 mg
Liberación Controlada

Bupropion

150 mg x 30 y 60 comp. recub.
de liberación controlada

PAMI



MIRTAZAPINA 30 mg
COMENTER

Mirtazapina

30 mg x 30 comp. ran.

PAMI



RAFFO

Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**
Complejo Urbana 1 - Int. Chel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR

REDACCIÓN.

Director

Juan Carlos Stagnaro
(Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores

Santiago Levín
(Universidad de Buenos Aires).

Martín Nemirovsky
(Proyecto Suma).

Daniel Matusevich
(Hospital Italiano de Bs. As.).

Directores asociados

América Latina
Cora Lugercho.

Europa

Dominique Wintrebert,
Eduardo Mahieu, Martín Reca,
Federico Ossola.

EE. UU. y Canadá

Daniel Vigo.

Comité científico

Argentina: L. Almirón, M. Cetkovich Bakmas, J. Nazar, J. Pellegrini, L. Ricón, S. Rojtenberg, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandía, A. Sassatelli, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, M. A. Vera, H. Vezzetti. **Bélgica:** J. Mendlewicz. **Brasil:** J. Mari. **Colombia:** R. N. Córdoba. **Chile:** A. Heerlein, F. Lolas Stepke. **España:** R. Huertas, V. Barembliit. **Francia:** T. Tremine, B. Odier. **Italia:** F. Rotelli. **México:** S. Villaseñor Bayardo. **Perú:** R. Alarcón. **Reino Unido:** G. Berrios. **Suecia:** L. Jacobsson. **Suiza:** N. Feldman. **Uruguay:** H. Casarotti, A. Lista. **Venezuela:** C. Rojas Malpica.

Consejo de redacción

Martín Agrest (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital "José T. Borda"), **Juan Costa** (Cesac 6 y 24, Hospital "P. Piñero"), **Natalia Fuertes** (Hospital Italiano de Buenos Aires), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Eduardo Leiderman** (Universidad de Palermo), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO), **Ernesto Walhberg** (Consultor independiente), **Silvia Wikinski** (CONICET, Universidad de Buenos Aires).

Comité de redacción

Secretario: Martín Nemirovsky

Daniel Abadi, Adriana Bulacia, Julián Bustin, José Capece, Pablo Coronel, Sebastián Cukier, Irene Elenitza, Laura Fainstein, Aníbal Goldchluk, Sergio Halsband, Luis Herbst, Edith Labos, Elena Levy Yeyati, Silvina Mazaira, Mariana Moreno, Mariano Motuca, Nicolás Oliva, Federico Pavlovsky, Ramiro Pérez Martín, Eduardo Ruffa, Diana Zalzman, Judith Szulik, Juan Tenconi.

Corresponsales

México: María Dolores Ruelas Rangel. **Colombia:** Jairo González. **Venezuela:** Miguel Ángel De Lima Salas. **Francia:** Eduardo Mahieu. **Reino Unido:** Catalina Bronstein.

CONTENIDO.

INTRODUCCIÓN	3
LA TERAPÉUTICA PSIQUIÁTRICA DURANTE LA PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX	4
UNA CONDICIÓN DE POSIBILIDAD DE LOS PSICOFÁRMACOS: LOS HALLAZGOS NEUROQUÍMICOS	5
PROLEGÓMENOS A LA APARICIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS MODERNOS: LA RESERPINA	7
LA INVENCION DE LOS NEUROLÉPTICOS	8
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

Suplemento de VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría,
 Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.
 VERTEX, Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación trimestral de Polemos SA.
 Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0

Coordinación de edición: Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez mdpdiez@gmail.com

Imagen de tapa: Dry cooler garden (1921) Paul Klee - dominio público - www.rawpixel.com

LA INVENCIÓN DE LOS NEUROLÉPTICOS

Introducción: los principios de la nueva especialidad

A lo largo de los siglos la cultura occidental tuvo una percepción constante de los estados psicopatológicos. La locura, así señalada, concitó la atención de profanos y médicos. Estos últimos intentaron definirla, clasificarla y tratarla.

Pasiones, desvaríos de la inteligencia y de la voluntad, pérdida de la memoria, convulsiones, delirios y agitación recibieron los más variados remedios. Desde la época de la medicina griega las explicaciones sobrenaturales de las enfermedades mentales se alternaron con las interpretaciones naturalistas, según las creencias de cada período histórico.

A fines del siglo XVIII y principios del XIX comenzó a recortarse la psiquiatría –alienismo según se la denominaba en la época– como especialidad médica, y a partir de allí se desarrolló una paciente labor de clasificación nosográfica basada en las minuciosas descripciones que caracterizaron a la clínica clásica.

A lo largo de un camino que se inicia con la obra de Philippe Pinel y Jean-Étienne Esquirol se fueron sentando los principios de la nueva especialidad. Para los alienistas del movimiento pineliano, la enfermedad psíquica era una sola: la Alienación Mental. Ésta se podía presentar bajo diversas formas sindrómicas: el idiotismo, la manía, la melancolía y la demencia. La locura, bajo esas diversas presentaciones, era esencialmente aguda, potencialmente reversible, curable y recurrente, aún cuando una cierta proporción de pacientes podía evolucionar hacia la demencia, especialmente si el enfermo tenía cierta edad.

La noción de cronicidad que era extraña al pensamiento de los alienistas de comienzos del siglo XIX se fue abriendo camino junto a la de enfermedades mentales diferentes en la segunda mitad de esa centuria. Simultáneamente, por distintas razones como el fracaso del tratamiento moral, el suceso del método anátomo-clínico en medicina, la teoría de la degeneración mental en el marco del darwinismo naciente, entre otras,

Prof. Dr. Juan Carlos Stagnaro

Director de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría



se instaló con fuerza la idea de un anclaje cerebral de la enfermedad mental.

De entre todas las formas de locura una constituyó el gran enigma, el paradigma de la locura (*folie*): Bénédicte Augustin Morel creó a mediados del siglo XIX el término demencia precoz, poco después Karl Kalhbaum describió la catatonía y su alumno Ewald Hecker la hebefrenia y, al filo del siglo XX, Emil Kraepelin reunió todas esas formas clínicas con la demencia paranoide descrita por Jules Séglas, en un solo trastorno al que bautizó, aunque con un nuevo sentido, con la vieja denominación de Morel, Demencia Precoz.

Ese concepto surgido de la síntesis kraepeliniana obtuvo adhesiones y desacuerdos. A partir de la primera década del siglo XX, Philippe Chaslin con su noción de locuras discordantes y, sobre todo, Eugen Bleuler con la de esquizofrenia, levantaron una fuerte y fundamentada crítica a la propuesta del maestro de Munich. El término esquizofrenia o su plural sindrómico, esquizofrenias, se inscribió en la nomenclatura psiquiátrica desde entonces y llega hasta el presente para denominar un campo de investigación en permanente evolución y actualización. La otra gran entidad kraepeliniana fue la locura maníaco-depresiva. En torno a esas dos grandes enfermedades se estructuró todo el resto del árbol nosográfico: otros delirios crónicos no esquizofrénicos entre los que hizo figura emblemática la paranoia; las demencias, que tuvo un hito fundamental con los aportes de Alöis Alzheimer; los retrasos mentales; el estudio de las repercusiones mentales de las enfermedades médicas, las psicopatías, profundamente estudiadas por autores como Kurt Schneider, y así sucesivamente.

El término esquizofrenia o su plural sindrómico, esquizofrenias, se inscribió en la nomenclatura psiquiátrica desde entonces y llega hasta el presente para denominar un campo de investigación en permanente evolución y actualización.

La otra gran entidad kraepeliniana fue la locura maníaco-depresiva.

Las teorías psicopatológicas que aparecieron de la mano de la fenomenología de Karl Jaspers, y el psicoanálisis de la de Sigmund Freud, contribuyeron con sus perspectivas psicodinámicas a una comprensión profunda de los procesos psicológicos implicados en las enfermedades mentales y aportaron recursos psicoterapéuticos novedosos.

Sin embargo, **las terapéuticas biológicas en psiquiatría** no siguieron armónicamente a los esfuerzos des-

criptivos, psicopatológicos y nosográficos. En efecto, como veremos en este trabajo, durante siglos se mantuvieron modestas y rezagadas con más características de impotencia que de efectividad.

Recién con el surgimiento de los psicofármacos en los años '50 del siglo XX se revolucionó la terapéutica psiquiátrica.

Un nuevo y poderoso actor intervino entonces en el terreno, contribuyendo fuertemente a orientar y financiar la investigación: **la industria farmacéutica.**

Esta expansión de los medicamentos con efectos sobre los fenómenos mentales no estuvo exenta de complejos entrelazamientos causales con ciertos aspectos concomitantes de la cultura contemporánea.

Década tras década se profundizó la investigación con el resultado de nuevas generaciones de moléculas psicofarmacológicas lo cual agregó nuevas posibilidades terapéuticas para distintos tipos de trastornos en las diversas etapas de su evolución.

La combinación de esos recursos con los métodos psicoterapéuticos y psicosociales de rehabilitación han permitido abrir grandes expectativas acerca de la reinserción de los pacientes en la comunidad. Este es el desafío al que se encuentran abocados los especialistas en la actualidad.

La historia de nuestra disciplina es una herramienta para iluminar su presente y tomar consciencia, más allá de un conocimiento erudito, de los avatares en los que echó raíces la investigación actual.

La terapéutica psiquiátrica durante la primera mitad del siglo XX

A fines del siglo XIX y durante el primer tercio del XX, se sucedieron una serie de acontecimientos de distinta índole que irían a constituir los cimientos básicos sobre los cuales se edificaría años después la moderna psicofarmacología.

Tras el fracaso del tratamiento moral, tan en boga a fines del siglo XVIII y primer tercio del siglo XIX, se produjo un cambio de enfoque en virtud del cual el estudio de las enfermedades mentales fue abordado desde **una perspectiva positivista que asimiló el funcionamiento de la mente a las funciones del cerebro.**

De este modo, dado que la enfermedad mental debía tener necesariamente un correlato en alguna alteración cerebral, se hizo posible la implantación de terapias dirigidas a la manipulación directa de dicha alteración, a pesar de que a menudo ésta no era conocida de forma precisa. Las alternativas terapéuticas disponibles no eran, sin embargo, muy innovadoras, y así, en la práctica asilar se siguieron aplicando procedimientos tradicionales como la inmovilización,

la inducción de náuseas y vómitos como terapia antiagitación, e incluso las duchas frías.

En este marco de referencia surgieron nuevas terapias de corte más biológico y somático que sin duda abrirían el camino a la futura farmacoterapia, facilitando su rápida instauración a partir de la segunda mitad del siglo XX.

LAS TERAPÉUTICAS ACTIVAS. EL TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS GENERAL, DE LA ESQUIZOFRENIA Y DE LA MELANCOLÍA

1. Mercurio, potasio y arsénico

A principios del siglo XX se decía: "El mercurio es el medicamento heroico de la sífilis"; se administraba por vía digestiva, por la vía intramuscular y por la vía dérmica o externa. Cada uno de estos procedimientos tenía sus especiales indicaciones. Las fricciones con pomadas de ungüento doble de *mercurio* o de calomel se prescribían especialmente para los niños, porque no producían trastornos digestivos y porque las inyecciones de sales mercuriales no estaban muy en uso bajo la forma inyectable.

Las sales solubles, de las cuales las más usuales eran el yoduro, el cianuro y el benzoato de mercurio y las insolubles, como el mercurio metálico en suspensión en aceite, que se llamaba aceite gris y el calomel, también en aceite; se aplicaban siempre por vía intramuscular. También se aplicaban las sales solubles por vía intravenosa y, por último, con cierta preparación que se les hacía a las sales solubles también se administraban por vía raquídea.

El yoduro de *potasio* fue otro de los medicamentos en uso en la misma época del mercurio. Según los sifilógrafos debería emplearse en las sífilides ulcerosas terciarias, los gomos, las lesiones viscerales y vasculares, y en la sífilis del sistema nervioso. A veces se producían ligeros accidentes de intolerancia como el acné y la coriza yódicos. Era muy común que ambos medicamentos mercurio y yoduros se administraran juntos por vía oral. Según Fournier el tratamiento debía durar 5 años para ser efectivo.

Los arsenicales encontraron aplicación para la sífilis desde 1842, época en la que Bunsen los empleaba en forma de cacodilatos, pero fue Paul Ehrlich (1854-1915) el que estudiando la

Una condición de posibilidad de los psico-fármacos: los hallazgos neuroquímicos

El descubrimiento de los neurotransmisores es uno de los grandes logros neurocientíficos del siglo XX. Durante la segunda mitad del siglo XIX, había dos teorías predominantes en relación con la estructura y función del sistema nervioso. La teoría reticular asumía que las neuronas estaban interconectadas formando puentes protoplasmáticos, y no podían actuar por tanto de manera independiente. En oposición a ella, la teoría celular consideraba que las células cerebrales estaban separadas entre sí y actuaban como unidades funcionalmente autónomas. A comienzos del siglo XX, esta última propuesta fue finalmente aceptada, gracias a los trabajos realizados por el sabio español Santiago Ramón y Cajal. Sin embargo, la demostración de la teoría celular abrió nuevos interrogantes, dado que implicaba algún mecanismo en virtud del cual las células podían comunicarse entre sí. Y de nuevo surgirían dos posicionamientos irreconciliables, que defendían la naturaleza eléctrica o química de dicho mecanismo. Los primeros trabajos en favor de la hipótesis química aparecen a principios de siglo, y se deben a T. Elliott. Este autor comprobó que la adrenalina imitaba los efectos de la estimulación del sistema nervioso simpático, concluyendo en 1904 que dicha sustancia podía ser el estimulante químico que se liberaba ante la llegada de un impulso nervioso a la periferia.

La hipótesis química de la comunicación neuronal también fue defendida por W. Dixon, quien observó que la estimulación del nervio vago hacía que el corazón acumulara una sustancia que inhibía la tasa cardíaca cuando era administrada en una segunda preparación.

Convencido de que los nervios se comunicaban entre sí mediante sustancias químicas, e inspirado por un sueño, el científico alemán Otto Loewi (1873-1961) diseñó un experimento en 1920 cuyos resultados le valdrían la concesión del premio Nobel en 1936.



Otto Loewi (1873-1961)

Loewi pudo comprobar que el corazón de rana aislado en solución adecuada conteniendo glucosa y sales palpitaba con una amplitud y una tasa bastante constantes, y que cuando estimulaba el nervio vago se producía una bradicardia similar a la observada en el corazón de un animal intacto. Una vez obtenido este efecto, Loewi extrajo una pequeña cantidad del líquido que bañaba este corazón, y lo aplicó a un segundo corazón que se encontraba en condiciones similares, observando que éste comenzaba a mostrar una bradicardia comparable a la del primero. Estos resultados permitieron llegar a la conclusión de que una sustancia contenida en el nervio vago del primer corazón había sido liberada tras la aplicación del estímulo eléctrico, y que dicha sustancia era la responsable de inhibir el latido de ambos corazones. Dicha sustancia fue bautizada por su descubridor con el nombre de Vagusstoff, conociéndose años después como acetilcolina.

La demostración de la neurotransmisión química llevada a cabo en el laboratorio de Loewi condujo a la búsqueda e identificación de las sustancias transmisoras que podían participar en la comunicación neuronal. Con este propósito, uno de los colaboradores de Loewi, Henry Dale, realizó numerosos estudios en los que demostró que la acetilcolina actuaba como neurotransmisor en las sinapsis de los ganglios autonómicos y en la unión neuromuscular, y recogió evidencias de que una sustancia parecida a la adrenalina (más tarde identificada por von Euler como noradrenalina) también podía ejercer funciones relacionadas con la neurotransmisión. Sus descubrimientos generaron el concepto de la identidad química de cada neurona, que consistía en que los diferentes efectos observados en las células diana debían atribuirse a neuronas químicamente diferentes. No obstante, esta idea no implicaba necesariamente que cada neurona secretara un único neurotransmisor, y aunque Dale fue consciente de ello, algunos autores le atribuyeron esta idea, que conocemos en la actualidad como “principio de Dale” y que puede formularse del siguiente modo: “cada neurona libera el mismo neurotransmisor desde todas sus terminales sinápticas”. Si bien algunos datos recientes han puesto en tela de juicio este principio, muchas de las ideas originales de Dale siguen estando plenamente vigentes.

A pesar de la relevancia de estos primeros trabajos, pasarían varias décadas antes de que se reconociera la importancia real de la comunicación química en el funcionamiento del sistema nervioso central, y ello por dos razones fundamentales. En primer lugar, porque la hipótesis predominante en los círculos científicos de la época mantenía que la comunicación interneuronal en el cerebro era un fenómeno de naturaleza eléctrica. Y en segundo, porque estos prime-

acción de los arsenicales sobre las tripanosomiasis, llegó al descubrimiento del 606.



Presentaciones farmacéuticas de Salvarsan y Neosalvarsan

El 606 o Salvarsán es el clorhidrato de dioxidiaminoarsenobenzol. Los fabricantes lo presentaban en ampolletas al vacío esterilizadas y listas para usarse. Su aplicación se hacía diluyéndola en 250cc de suero fisiológico neutralizándolo con soda cáustica, pues su reacción era muy ácida. Casi siempre después de su aplicación los enfermos tenían lo que se denominó reacciones de Herxheimer, es decir, fuertes reacciones febriles precedidas de escalofríos. Como daba síntomas de toxemia arsenical que llegaba a producir la muerte, fue substituido por el Neosalvarsán, que, efectivamente, era menos tóxico, aunque el Salvarsán era mucho más eficaz que el Neo.

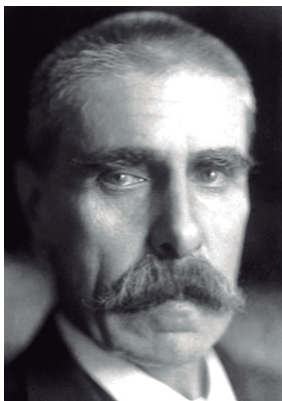
2. La malarioterapia

El texto de la resolución que otorgó el premio Nobel en el año 1927 al austriaco **Julius Wagner von Jauregg** (1857-1940), **único psiquiatra que recibió esa distinción en la historia**, informa que se le da ese galardón por “su descubrimiento del valor terapéutico de la inoculación de la malaria en el tratamiento de la demencia paralítica”.

La importancia del aporte de von Jauregg se explica porque en la época, la mitad de las camas de los hospitales psiquiátricos europeos estaban ocupadas por enfermos con parálisis general progresiva (PGP o sífilis parenquimatosa cerebral), lo cual constituía un verdadero problema sanitario. En efecto, la sífilis hacía estragos y la carencia de un tratamiento específico se hará esperar hasta la aparición de la penicilina.

Von Jauregg, observó una mejoría en los síntomas de los pacientes sífilíticos luego de atravesar episodios febriles causados intercurrentemente por otra enfermedad y decidió probar el resultado induciendo la fiebre por inoculación

del *Plasmodium* para provocar una fiebre terciaria benigna. Una vez el paciente mejorado de su demencia sifilítica se trataba la malaria con quinina para eliminarla.

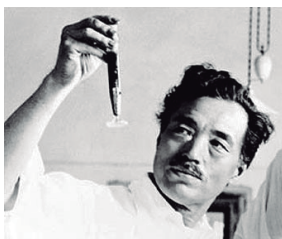


Julius Wagner
von JAUREGG (1857-1940)

3. La penicilina

Hideyo Noguchi (1876-1928), médico y bacteriólogo japonés, que se destacó por sus grandes aportaciones sobre las causas y el diagnóstico de varias enfermedades infecciosas, descubrió que el agente causante de la enfermedad era la espiroqueta (*Treponema pallidum*), que se encontraba en el cerebro y en la médula espinal de los afectados, e ideó un método diagnóstico que consistía en una modificación de la reacción de Wassermann con la luteína. Entre sus descubrimientos más importantes estuvo también el del agente causante de la fiebre amarilla. Viajó a África para investigar esta enfermedad, pero en el curso de su trabajo la contrajo y falleció.

La comunicación, de los primeros casos de sífilis tratados con éxito con la penicilina -descubierta por Alexander Fleming en 1928- fue realizada por los norteamericanos J. F. Mahoney, R. C. Arnold y A. Harris en 1943. No obstante, durante un período se combinaron la malarioterapia con la penicilina, pero, progresivamente, se abandonó a la primera cuando Dattner, Martin y Green calificaron certeramente a la monoterapia con penicilina, tanto en la etapa primaria, como en la neurológica como el método “de elección”.



Hideyo NOGUCHI
(1876-1928)

ros trabajos se centraron en el sistema nervioso periférico, donde la neurotransmisión química era algo ampliamente aceptado.

A comienzos de la década de los años cincuenta, sin embargo, algunos investigadores dirigieron sus esfuerzos a la búsqueda de acetilcolina y noradrenalina en áreas cerebrales específicas, utilizando, entre otras técnicas, preparaciones de tejido para determinar sus constituyentes químicos. Utilizando este procedimiento se descubrirían dos aminas: la serotonina y la dopamina. La primera de ellas fue identificada de forma independiente por U. Erspamer en Italia, e I. Page en los EE. UU., y su importancia para la psicofarmacología quedaría puesta de manifiesto en 1953, cuando el farmacólogo británico John Gaddum descubre su relación con los efectos de la LSD. La segunda fue hallada por I. Carlsson, Lindqvist, Magnusson y Waldeck, quienes descubrieron unas concentraciones de dopamina en el cerebro de conejos que eran muy superiores a las esperables si ésta actuara como mero precursor de la noradrenalina, como se creía en la época. Poco después se conocería la distribución regional de este neurotransmisor en el cerebro de diferentes especies animales, incluida la humana, y surgirían también las primeras evidencias sobre la implicación de la dopamina en la enfermedad de Parkinson y en el mecanismo de acción de numerosas sustancias, como la reserpina.

La comunidad científica no prestó en principio una especial atención a este tipo de trabajos, que pasaron casi desapercibidos. Sin embargo, el campo de la neuroquímica cerebral iba a sufrir poco después una transformación radical, coincidiendo con los primeros estudios dirigidos a esclarecer el mecanismo de acción de fármacos que estaban demostrando sobradamente sus efectos terapéuticos en el ámbito clínico. **Esta nueva línea de investigación, que se comenta brevemente en el punto siguiente, despejó las pocas dudas existentes sobre la neurotransmisión química cerebral, y condujo a la identificación de la mayoría de los neurotransmisores que conocemos en la actualidad, transformando para siempre el ámbito de la investigación cerebral.**

Prolegómenos a la aparición de los psicofármacos modernos: la reserpina

A comienzos de los años treinta, algunos investigadores se interesaron por los efectos terapéuticos de una planta medicinal utilizada desde tiempos remotos en la India por sus efectos antihipertensivos, sedantes y tranquilizantes: la *Rauwolfia serpentina*. El principio activo de esta planta sería aislado años más tarde por Muller, Schilller y Ben, quienes denominaron al alcaloide reserpina (Serpasil®).



Rauwolfia serpentina, una de las 50 hierbas fundamentales de la fitoterapia china.

En 1954, Kline publica los resultados obtenidos con esta sustancia en pacientes psiquiátricos, unos resultados que, aunque esperanzadores, no iban a tener excesiva trascendencia por varios motivos. En primer lugar, porque quedaron ensombrecidos por los datos que aparecían en la misma época relativos a la clorpromacina y el meprobamato. Y en segundo lugar, porque pronto se comprobaron algunos de los efectos secundarios de la reserpina, fundamentalmente relacionados con la inducción de cuadros parkinsonianos, con la aparición de estados depresivos y, en ocasiones, con intentos de suicidio.

Aunque el empleo clínico de este fármaco no fue generalizado, el descubrimiento de su mecanismo de acción a mediados de la década de los cincuenta sería crucial para comprender las acciones de otras sustancias, y para desarrollar hipótesis etiológicas sobre los diversos estados patológicos (fundamentalmente la depresión). Así, por ejemplo, Brodie descubriría el marcado descenso en los niveles centrales de serotonina que se produce tras el tratamiento con reserpina, trazando un puente de unión entre los hallazgos neuroquímicos y la psiquiatría. Por su parte, Carlsson demostraría la íntima relación entre algunas de las acciones conductuales de la reserpina (por ejemplo, la inmovilidad) y la caída en los niveles centrales de dopamina. Estos hallazgos, que relacionaban a este neurotransmisor con la enfermedad de Parkinson, posibilitaron la introducción de la terapia con L-DOPA para los pacientes afectados por esta enfermedad, y sentaron las bases para la elaboración de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia.

La invención de los neurolépticos

Durante la Segunda Guerra Mundial las tropas norteamericanas del frente del Pacífico sufrieron graves daños causados por el paludismo. Para intentar remediar ese problema se puso en práctica un vasto

4. La farmacoterapia general de las enfermedades mentales

Al promediar el siglo, Oswald Bumke en su Apéndice: *Tratamiento medicamentoso*, de su *Nuevo tratado de enfermedades mentales*, de 1946, proponía la siguiente síntesis: “Desde que se instituyó el tratamiento de los enfermos mentales por el trabajo, se ha limitado cada vez más la administración de hipnóticos y sedantes en psiquiatría. Debemos hablar brevemente, empero, de los más corrientemente usados, haciendo caso omiso del tratamiento mediante el sueño permanente, que siempre hemos rechazado de modo sistemático.

En opinión de Pick, Wuth y otros autores -pero controvertida por algunos-, los hipnóticos pueden ser divididos en dos grupos: el de los que actúan sobre la corteza cerebral y el de los que lo hacen sobre el tronco del encéfalo. El “grupo cortical” comprende el paraldehído, el hidrato de cloral, el hidrato de amileno, el bromo, la adalina, el evipán y otros, y al “grupo subcortical” pertenecen la mayor parte de los derivados barbitúricos (con excepción de la avertina y el evipán). El opio, la morfina y otros análogos, así como la escopolamina, actúan a la vez cortical y subcorticalmente. Así, pues, para conciliar el sueño, están indicados el bromo, la adalina, el paraldehído y el evipán, y para obtener un sueño profundo, el dial y el fanodormo cálcico.

Pero existen todavía otras diferencias. La escopolamina actúa, ante todo, sobre la motilidad (hace más de 40 años se habló ya de una camisa de fuerza puesta sobre el encéfalo), mientras que el opio constituye el remedio soberano para combatir la angustia grave. En casos leves utilizamos preferentemente la abasina, el bellergal o el valdispert. El bromo goza de general aceptación, a pesar del desagradable contratiempo que el acné brómico representa, pero su empleo en gran escala se limita casi exclusivamente a los epilépticos (y a los estados de excitación epileptiforme de las psicosis orgánicas), a los hipomaníacos y a ciertas excitaciones psicopáticas, acompañadas de agitación motriz. En todos los estados que se acompañan de inhibición, sentimiento de insuficiencia y disminución objetiva de la capacidad de trabajo, con pesadez de cabeza y sensación de fatiga, ya se comprende que el bromo ha de estar contraindicado. En tales casos, deben emplearse medios anodinos, como

la valeriana (valeriana-disperto o valdispert)¹, o prescribir los medicamentos específicos de la angustia, esto es, luminal, opio y pantopón.

Entre los hipnóticos recientes preferimos el veronal, el medinal, el proponal, el luminal, el quadronox y el fanodormo cálcico, que suelen combinarse entre sí y con otros hipnóticos, con objeto de reforzar la acción mutua de todos ellos. Resulta ventajoso al efecto, algunas veces, la prescripción simultánea de un hipnótico por vía bucal y otro en forma de supositorios. La adalina presta excelentes resultados en agripnias nerviosas leves, pero fracasa en las verdaderas psicosis. En éstas puede recurrirse ventajosamente a un medicamento inocuo y eficaz, aunque de sabor desagradable, como es el paraldehido, administrado preferentemente en una taza de té bien edulcorado. Este medicamento es perfectamente aceptado por la mayor parte de los alcohólicos. Si el sueño resulta difícilmente conciliable a causa de algún dolor, se recomienda la prescripción de veramón, doralgina o cibalgina. Las personas que se despiertan temprano, después de un corto sueño, pueden tomar cápsulas de somnacetina. Para deshabituar a alguien del abuso de un hipnótico, acostumbramos a prescribir el cloral, a la dosis de media tableta, tres veces al día, o de una tableta una hora antes de acostarse y otra al momento de hacerlo.

Se comprende perfectamente la necesidad de variar a menudo de medicamento, cuando los hipnóticos deben ser empleados durante largo tiempo. En tales casos, es necesario no forzar la dosis y evitar, al mismo tiempo, los efectos secundarios.

El amileno y el hidrato de cloral los empleamos exclusivamente para combatir el estado epiléptico”.

5. La Psicocirugía

Unos años antes de la revolución psicofarmacológica se introdujo en la terapéutica de la esquizofrenia una técnica neuroquirúrgica radical: la psicocirugía. Antonio Caetano de Abreu Freire (1874-1955) un médico portugués, quien había adoptado el nombre Egaz Monis para firmar

¹. Esta denominación tiene la ventaja de ser desconocida de los enfermos, mientras que la “valeriana” es a veces rechazada, precisamente por todo lo contrario.

programa de investigación centrado en el estudio de una molécula de fenotiazina sintetizada sesenta años antes por Bernsthen, en Heidelberg, de la cual se habían demostrado, en 1934, ciertas propiedades insecticidas y antihelmínticas. El equipo norteamericano de Gilman, que había desarrollado esos trabajos en el *Iowa State College* los abandonó en 1944. Sin embargo, en Francia, el grupo dirigido por Pierre Viaud ignorando ese hecho, probablemente por la desconexión entre los grupos científicos que ocasionó la guerra, continuó sus investigaciones. Siguiendo un derrotero inesperado, la molécula en estudio se demostró interesante para el tratamiento de la alergia y fue así como se llegó a la síntesis de la prometazina en 1945.

Los psiquiatras -Daumezón en 1943, con la feobenzamina, Sigwald, en 1948, con la prometazina y Bryant, en 1950, con el metapirileno- habían comenzado a interesarse en la acción colateral de los antihistamínicos sobre la vigilancia y la agitación.

Por su parte, el cirujano de la Marina francesa Henri Laborit asoció, en 1949, la prometazina a los gangliopléjicos con los que trataba los cuadros de eclampsia en el hospital de Sidi-Abdallah en Bizerta, Túnez. Laborit consideraba que, siguiendo los trabajos de Leriche y Selye, en las mujeres con eclampsia, así como en los heridos bajo shock y en los animales de laboratorio afectados por el fenómeno de Reilly, las respuestas del organismo se tornan excesivas y se desencadenan más allá de su misión, en forma inespecífica. Por lo tanto, lejos de estimularlas se volvía necesario frenarlas administrando medicamentos (simpaticolíticos y curarizantes utilizados en forma sinérgica) que bloquearan el sistema neurovegetativo. Para Laborit, el agregado de un antihistamínico debía corregir, además, la acción de la histamina sobre el proceso hemorrágico. La potenciación de los anestésicos que se obtuvo con la prometazina permitió reducir la posología de los mismos, así como el riesgo de shock y abrió el camino a lo que más tarde se denominó neuroleptoanalgesia.



Henri Laborit (1914-1995)

En 1954, Laborit y Pierre Huguenard, anestesista del hospital Vaugirard de París, introdujeron durante la guerra de Indochina un método anestésico que permitió salvar cientos de vidas de soldados franceses. Laborit, hijo de un cirujano del ejército colonial nació en Hanoi en 1914.

El concepto que sustentaba su técnica anestésica consistía en bloquear no solamente las respuestas cerebrocorticales, sino también los mecanismos autonómicos, celulares y endocrinos que usualmente están activados por la estimulación quirúrgica. Cinco años antes, ya Laborit había puesto en duda el concepto clásico de que la anestesia general protegía a un organismo del dolor quirúrgico por depresión de los centros corticales y subcorticales, únicamente. El estado que producía el nuevo método fue denominado ganglioplejia o neuroplejia, y fue obtenido por medio de un coctel lítico, que consistía en clorpromazina, prometazina y meperidina.

Inicialmente fue usado junto con enfriamiento físico externo -se colocaba a los pacientes bolsas de hielo sobre el abdomen o las piernas, por ejemplo antes de una amputación, y la temperatura bajaba hasta 35 y 33 °C- obteniendo como resultado una hibernación artificial que permitía a los heridos de guerra resistir mejor al shock circulatorio intraquirúrgico. A partir de esta idea, De Casto y Mundeleer, derivaron el concepto de neuroleptoanalgesia, que ya había sido considerado por Oliver Wendell Holmes en 1846 (cuando se le pidió que nombrara el estado de narcosis producido por éter) e incluía la combinación de un tranquilizante mayor (usualmente una butirofenona como el droperidol) y un analgésico opioide potente (fentanil [introducido por Janssen en 1961] o fenoperidina) para producir un estado psicofisiológico con las siguientes características:

- Somnolencia sin inconsciencia total.
- Indiferencia psicológica al entorno.
- No movimientos voluntarios aparentes (sedación motora).
- Analgesia.
- Amnesia.
- Supresión de reflejos.
- Homeostasia (estabilidad cardiovascular).

Debido al predominio de los efectos analgésicos y neurolépticos, el estado producido es

referido como neuroleptoanalgesia. Este término todavía se usa en la actualidad para describir el método, a pesar de que se ha combinado con un anestésico inhalado (óxido nitroso) y un relajante muscular, convirtiéndolo en neuroleptoanestesia, con un efecto amnésico superior.

La sedación provocada por la prometazina intrigó a Laborit quien, trasladado a París, continuó con sus



Antonio Caetano de Abreu Freire (Egaz Moniz) (1874-1955)

panfletos antimonárquicos durante su militancia política de juventud, introdujo este método en 1935 a partir de una leucotomía frontal que su discípulo Pedro Almeida Lima realizó bajo su supervisión.

Moniz, sorprendido por el hecho de que en ciertos enfermos mentales la actividad psíquica se reduce a preocupaciones que van a dominar a todas las otras, llegó a pensar que un cierto número de desórdenes psiquiátricos están en relación con la constitución de relaciones inter-neuronales patológicamente estables a las que denominó agrupamientos establecidos. Había entonces que romper esas relaciones por medio de la cirugía.

Moniz, creador también de la encefalografía arterial, recibió por esas contribuciones el Premio Nobel de Medicina en 1949.

6. Las terapéuticas de choque

a. Shock cardiazólico

Contemporáneamente con los trabajos de Egaz Moniz otros métodos aparecieron en escena. Se trató en este caso de las terapéuticas de choque. En 1934 Ladislav von Meduna (1896–1964), Médico Jefe del Hospital “Léopold Field”, de Budapest puso a punto la técnica de la convulsivoterapia con metrazol.

Las razones que lo condujeron a esa invención derivaron de una serie de suposiciones que se verificaron totalmente inexactas. En efecto, en esos años existía la creencia, sin mayor base empírica, de un antagonismo biológico entre la epilepsia y la esquizofrenia; von Meduna creyó ver una proliferación de tejido neuroglial en la corteza del cerebro de pacientes epilépticos y una rarefacción del mismo en el de personas



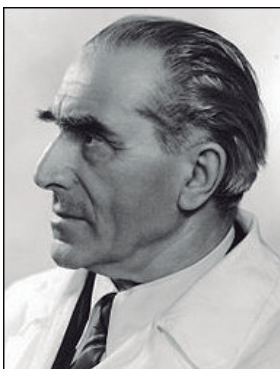
Ladislav von Meduna
(1896–1964)

con diagnóstico de esquizofrenia. Esta aseveración lo condujo a pensar que la inducción de crisis comiciales en pacientes esquizofrénicos podía mejorar la enfermedad. Recurrió primero al alcanfor inyectable –de difícil manejo, de efecto lento e inconstante– y luego a su derivado sintético el metrazol.

Creando firmemente en la especificidad de su indicación, von Meduna, publicó, en 1937, la suma de su experiencia en una obra aparecida en Halle: *Die Konvulsionstherapie der schizophrenie*; pero otros colegas del profesor de Budapest se apartaron de su indicación, debido a los resultados poco satisfactorios en la esquizofrenia, y la aplicaron con más éxito a pacientes melancólicos.

b. Electroshock

Ugo Cerletti, psiquiatra italiano de Roma, utilizó, como muchos de sus colegas el método de von Meduna, pero por las causas antes indicadas así como por los inconvenientes ligados a su utilización tales como la intensa angustia inicial, la violencia de las convulsiones causa de accidentes, etc., comenzó a experimentar, junto su asistente Lucio Bini quien construirá el primer aparato a tal fin, con la aplicación de corriente eléctrica para generar las convulsiones.



Ugo Cerletti (1877-1963)

investigaciones sobre el shock quirúrgico en colaboración con el equipo que, a la sazón, buscaba un producto de acción central más potente que la prometazina. Laborit necesitaba encontrar una suerte de “superestabilizador vegetativo” para inducir una rápida desconexión del sistema simpático. A fin de obtenerlo, bajo la forma de un antihistamínico que mantuviera sus efectos “ataráxicos” asociado a una capacidad adrenolítica y parasimpaticolítica, convenció a los directivos de la firma francesa Specia Rhône Poulenc para financiar las investigaciones destinadas a desarrollar el compuesto que precisaba para la anestesia quirúrgica.

El 11 de diciembre de 1950, Paul Charpentier adicionó un átomo de cloro a la molécula ya sintetizada para obtener la clorpromazina y envió a Simone Courvoisier para que estudiara, junto a su equipo, las propiedades fisiológicas del nuevo producto que hasta ese momento era conocido en Rhône Poulenc con el número de código 4560 RP. Ya en el circuito comercial la molécula se hizo famosa con el nombre de Largactil® en Francia, y luego en toda Europa; y de Thorazine® en los EE. UU.

Courvoisier y su equipo recibieron el encargo de estudiar, las propiedades farmacológicas de la nueva molécula de cadena alifática y radical clorado. La clorpromazina fue ensayada por primera vez en una médica voluntaria sana, la doctora Cornelia Quarti el 9 de noviembre de 1951, en el Servicio del Prof. Montassut en el hospital parisino de Villejuif. Laborit y Lassner aplicaron a su colega una perfusión de suero glucosado conteniendo el 4560 R.P. Luego de una hora de perfusión, cuando Quarti intentó levantarse de su lecho sufrió una lipotimia, pero lo que más llamó la atención de los investigadores fue el estado de distensión e indiferencia, la sedación y la familiaridad que se presentó bajo el efecto de la droga, (relata el doctor Chertok, quien asistió a la experiencia, cómo la sujeto pellizcaba las mejillas del Profesor Montassut). Esa experiencia no se renovó por temor a toparse con consecuencias peligrosas y recién fue dada a conocer dieciséis años más tarde.

Laborit y Huguenard hicieron las primeras comunicaciones sobre los resultados de tratamientos con clorpromazina en sendos artículos aparecidos en la *Presse Médicale* de Francia el 13 de octubre de 1951 y el 13 de febrero de 1952. En esas comunicaciones dieron a conocer el “cóctel lítico”, compuesto por clorpromazina, prometazina y un opiáceo, la petidina, que los hizo famosos. El concepto de anestesia potencializada devino así en el concepto de hibernación artificial: una regresión biológica provocada terapéuticamente para tratar el shock, similar a la hibernación por su puesta en reposo del organismo con hipotermia merced a la refrigeración asociada con una desconexión neurovegetativa generada por los me-

dicamentos. La clorpromazina, administrada aisladamente, demostró su efecto productor de indiferencia o ataraxia, que ya se había registrado en la experiencia de Cornelia Quarti. Este fue el primer criterio de definición de los neurolépticos.

Una observación de Scherrer, comunicada a la *Société Médico-Psychologique* en abril de 1953, ilustra la utilización de la hibernación en psiquiatría: *"Nosotros mismos habíamos vuelto a la vida en Auxerre a una enferma aquejada de psicosis puerperal luego de uno cesárea. Su estado de agitación era extremo -se trataba de una encefalitis urémica de Courtois y Marchand- con temperatura de 40 grados, la urea alcanzaba 7,20 g. Y su debilidad era tan grande que el cirujano no quiso intervenir a la moribunda. Improvisamos su hibernación en el pequeño pabellón de Admisión. Se le colocaron bolsas de hielo en diversas partes del cuerpo y se administró el cóctel lítico, mientras se continuaban los antibióticos en forma intensiva. La temperatura cayó a 35 grados, la urea a 0.30 gm, un absceso apuntaba en el Douglas y la enferma estaba calma. El onirismo y la agitación desaparecieron y el cirujano aceptó operar a la paciente que no solamente salvó su vida sino también su razón".* Varios de los primeros psiquiatras experimentadores que utilizaron la clorpromazina practicaron la hibernación o su modelo reducido: la cura de sueño; pero sin aplicar la refrigeración utilizada para evitar el shock.

El 25 de febrero de 1952, el coronel médico Hamon, junto a los doctores Paraire y Velluz presentaron los excelentes resultados de la aplicación de la clorpromazina (asociada a la petidina y al pentotal) por vía parenteral, para calmar la agitación de un enfermo maníaco internado en el hospital militar de Val de Grace. Se trató del primer tratamiento psiquiátrico con la clorpromazina, pero con un método completamente influenciado por los cócteles líticos de la anestesia de Huguenard. Otros autores también intentaron la hibernación artificial en psiquiatría. Poco después, entre mayo y octubre del mismo año, el Profesor Jean Delay y el jefe de clínica de su Servicio, el doctor Pierre Deniker, publicaron seis artículos -tres en la *Société Médico-Psychologique* y tres en el *Congreso de Alienistas y Neurólogos de Lengua Francesa*- acerca de la utilización de la clorpromazina sobre 38 pacientes psiquiátricos que presentaban cuadros psicóticos agudos y, en especial, agitación maníaca.

Deniker, quien no tenía relación directa con Laborit y Huguenard, se enteró por su cuñado cirujano de los experimentos de hibernación y pidió directamente al laboratorio farmacéutico muestras del 4560 R.P. El doctor Beal, responsable de los experimentos clínicos de Spécia Rhône-Poulenc, le envió varias ampollas y una nota a máquina sobre la farmacología del producto y la técnica de la hibernación. Muy pronto,

Cerletti observó en los mataderos de Roma la técnica para desvanecer a los cerdos con corriente eléctrica antes de matarlos y calculó la dosis necesaria de la misma como para producir el choque en el ser humano sin riesgo para la vida. Concluyó, así, en que una corriente de 125 voltios pasando durante unas decenas de segundos alcanzarían a su propósito y el 15 de abril de 1938 lo ensayó con su primer paciente.

La menor violencia y riesgo, y la mayor simplicidad del método de Cerletti y Bini, hicieron que este reemplazara, progresiva, pero rápidamente a la técnica propugnada por von Meduna.

d. Insulinoterapia

Cuatro años antes al ensayo de Cerletti, en el hospital *Lichterfelde* en los suburbios de Berlín, Manfred Sakel (1900-1957), jefe del Servicio de Toxicomanía, aplicaba la insulina en el tratamiento de la morfinomanía debido a sus efectos sedativos y favorecedores del aumento de peso, observó a partir de la experiencia accidental de un coma hipoglucémico una mejoría prolongada del estado mental de su paciente.



Manfred Sakel (1900-1957)

Este hallazgo lo condujo a intentar, esta vez buscando llegar al estado de coma, el mismo efecto en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En noviembre de 1934 apareció en el *Wiener Medizinische Wochenschrift* el primero de una serie de trece artículos consagrados al tratamiento de la esquizofrenia. La famosa cura de Sakel acababa de nacer.

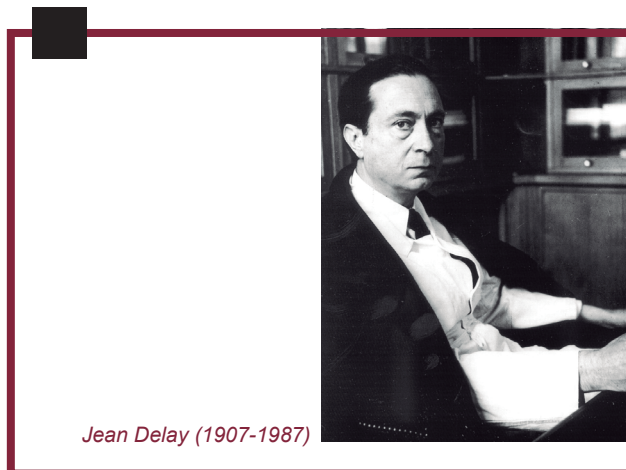
Los métodos de choque, y muy particularmente la cura insulínica, generaron una gran expectativa entre los especialistas y modificaron profundamente los Servicios hospitalarios al proveer a los psiquiatras un recurso de tratamiento médico activo que los acercaba a las otras especialidades. Las Salas de Insulinoterapia y Electros-

hock, demandaban enfermeras especializadas, cuidados intensivos, precisiones diagnósticas y observaciones evolutivas minuciosas despertando entusiasmo, movimiento, comunicación e investigación, en las soledosas y congeladas salas de los viejos hospicios.

A pesar de que los tratamientos que acaban de mencionarse brevemente mostraron efectos poco consistentes en el alivio de las distintas psicopatologías, sin duda contribuyeron al crecimiento de un cierto optimismo terapéutico convencido de que la cura de dichas enfermedades estaba cerca. Este cambio de mentalidad iba a tener dos consecuencias fundamentales. Por un lado, propició una profunda metamorfosis en el funcionamiento de los hospitales, contribuyendo a un tratamiento más humanitario de los enfermos y a una mejoría clara en su pronóstico. Y por otro, facilitó la acogida positiva que prestaron muchos clínicos a los fármacos que se desarrollaron a partir de la década de los años cincuenta, y que supondrían un claro punto de inflexión en el desarrollo de nuestra disciplina.

Deniker observó que la aplicación de bolsas de hielo a los enfermos mentales era tan difícil como innecesaria y la desechó. Deniker había utilizado la clorpromazina sin mezclarla con morfínicos. Esto le permitió analizar mejor y caracterizar su acción. También se había dado cuenta que las dosis de clorpromazina empleadas por Laborit y Huguenard no eran suficientes cuando se administraba sola, y su mérito consistió en arriesgarse a administrar cantidades cuatro a seis veces mayores para obtener buenos resultados. Estas dosis permitieron revelar las propiedades psicotrópicas del nuevo medicamento. Delay, informado por Deniker, se interesó por la clorpromazina, pero antes de publicar sus observaciones, decidió multiplicar las experiencias y recomendó admitir en el servicio de Deniker todos los casos de agitación que llegaban al Hôpital Sainte Anne. El ensayo se realizó en el pabellón Jouffray del Servicio universitario del hospital Sainte Anne. La clorpromazina demostró su efecto sobre la agitación calmando de manera notable el ambiente del Servicio y posibilitando la comunicación con los pacientes. El fenómeno de tranquilización de la locura más florida insufló recursos nuevos para su tratamiento y esperanzas en los médicos. Se comenzó a hablar entonces de la Revolución Neuroléptica.

Estas observaciones introdujeron el uso de la clorpromazina en Europa. Delay y Deniker fueron también los primeros en demostrar que la clorpromazina no

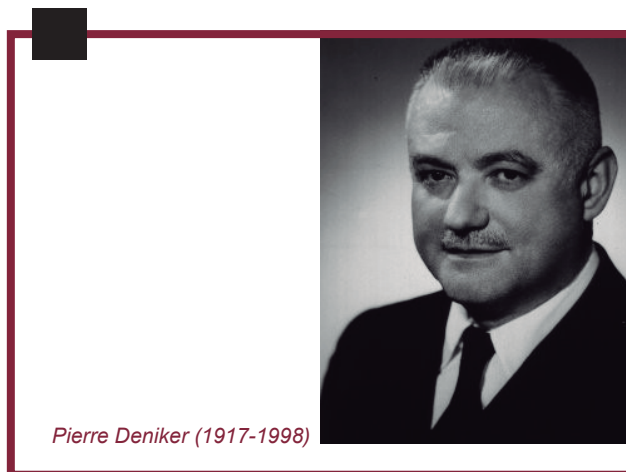


Jean Delay (1907-1987)

era eficaz en el tratamiento de la depresión. También en Francia, Sigwald, quien había publicado trabajos sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con antihistamínicos, empezó a tratar pacientes psicóticos y neuróticos con clorpromazina en diciembre de 1951, en compañía de Bouttier. Debido a que no publicaron sus resultados con cuarenta y ocho pacientes hasta 1953, su trabajo tuvo menos impacto que los de Hamon, Delay y Deniker. Cuando se introdujo la clorpromazina, prometía ser un agente potencialmente útil en el tratamiento de la ansiedad, pero Rees y Lambert en Inglaterra demostraron en 1955 que sus efectos colaterales limitaban seriamente su uso en esta entidad.

Los efectos de antiagitación y antimaniaco constituyeron el segundo criterio de definición de los neurolépticos. **La noción de tranquilizante mayor que acuñaron los psiquiatras norteamericanos proviene de esa característica del medicamento.**

Simultáneamente comenzaron a describirse los elementos del síndrome iatrogénico de la clorpromazina: indiferencia marcada, neutralidad afectiva, disminu-



Pierre Deniker (1917-1998)

ción de la iniciativa y efectos neurovegetativos (taquicardia, hipotensión arterial, sequedad bucal). Curiosamente la esquizofrenia no fue mencionada en los ensayos iniciales con la droga.

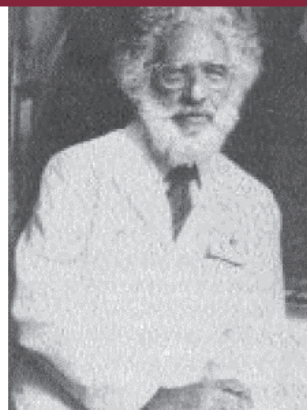
El mérito de Delay y Deniker fue el de demostrar, a través de lo que se conoció como la "cura neuroléptica", que la clorpromazina tenía un efecto psicotrópico específico y podía utilizarse en monoterapia prolongada y continua. El efecto antipsicótico se fue privilegiando progresivamente y devino el tercer criterio de definición de un neuroléptico.

Se atribuye al médico suizo Labhardt la aplicación de la clorpromazina para el tratamiento de las psicosis crónicas.

En 1954, se lanzó al mercado la reserpina, un alcaloide indólico obtenido dos años antes de un arbusto indio por Mueller, Schlitter y Bein. "Nosotros conocíamos tanto las publicaciones indias respecto del tratamiento con la *Rauwolfia* así como los buenos resultados obtenidos en el caso de algunos pacientes privados venidos de la India", relataba, poco después, Manfred Bleuler.

En efecto, ya en 1931, Sen y Bose habían señalado la eficacia de los extractos de la raíz de *Rauwolfia serpentina* sobre la hipertensión arterial y la locura agitada, actualizando un remedio ancestral conocido desde la antigüedad en las estribaciones del Himalaya.

En 1954, el investigador norteamericano Nathan S. Kline, los franceses Delay y Deniker y el suizo Weber demostraron, casi simultáneamente la similitud de la acción de la reserpina y la clorpromazina, a pesar de sus diferencias químicas. Como lo señalaba Deniker, la clorpromazina había sido un hallazgo, que la aparición de la reserpina convirtió en descubrimiento. El descubrimiento de una acción típica y una clase terapéutica.



Nathan S. Kline (1916–1983)

A partir de esos años, y hasta 1960, se multiplicó la aparición de sustancias de síntesis producidas por la industria farmacéutica y, consecuentemente a la aparición de cada molécula en el mercado, se fue ampliando el arsenal terapéutico a disposición de los psiquiatras, desarrollándose una intensa actividad de investigación clínica que ocupó gran parte de la literatura existente en la especialidad.

Aparecieron, así, las fenotiazinas de cadena alifática: acepromazina, alimemazina, ciamemazina, levomepromazina, metopromazina y promazina; las de cadena piperazínica: flufenazina, perfenazina, plocorperazina, tioproperazina, trifluoperazina y las fenotiazinas de cadena piperidínica: perimetazina, y tioridazina. En Dinamarca se inauguró la serie de los tioxantenos con la aparición del clorprotixeno.

Entre 1958 y 1960 los belgas Divry, Soban, Collard y Demaret publicaron en la revista *Acta Neurologique et Psychiatrique* belga sus estudios respecto de los efectos clínicos de las nuevas moléculas: el R 1625 o haloperidol y el R 2498 o triperidol, la serie de las butirofenonas había nacido.



Paul Janssen (1926-2003)

El nombre de Paul Janssen quedó ligado indeleblemente al descubrimiento de esas drogas. Desde comienzos de los '50 Janssen venía trabajando con derivados de la normeperidina en la búsqueda de un agente analgésico mejorado; comprobó, entonces, que las propiofenonas tenían efectos analgésicos pero que el agregado de un grupo metileno para producir una butirofenona causaba efectos neurolépticos intensos en animales. "Muy rápidamente esos nuevos compuestos suscitaron un vivo interés debido a su eficacia particular sobre las producciones alucinatorias y a su sintomatología secundaria, que asoció a los síndromes neurológicos, yo conocidos, manifestaciones sensitivas bastante especiales", comentaban Delay y Deniker en su famoso texto *Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie: les nouveaux me-*

dicaments psychotropes (“Métodos quimioterápicos en psiquiatría: los nuevos medicamentos psicotrópicos”) editado, en 1961, por Masson con un enorme suceso en todo el mundo.

Clasificación de Lewin (1924)

En 1924, el farmacólogo alemán Louis Lewin describió y clasificó a psicotrópicos en cinco grupos dándoles nombres latinos según sus efectos. Esa fue la primera clasificación que tuvo en cuenta los efectos de esos productos:

- **Euphorica:** calman la actividad psíquica y disminuyen la percepción de sensaciones (principalmente los opiáceos, pero también la cocaína).
- **Phantastica:** alucinógenos de origen vegetal (peyote, mescalina, solanáceas, etc.).
- **Inebriantia:** depresógenos que pueden inducir hasta la pérdida de consciencia después de una primera fase de excitación (alcohol, éter, cloroformo, etc.).
- **Hypnotica:** calmantes y somníferos (barbitúricos, bromuros, paraaldehído, sulfonal, etc.).
- **Excitantia:** estimulantes de origen vegetal que inducen un estado de excitación sin alterar el estado de consciencia (café, te, tabaco, cacao, etc.).

Aunque esa clasificación era clara y simple cayó en desuso cuando aparecieron los nuevos psicotrópicos dos décadas después.

Clasificación de Delay y Deniker

Jean Delay y Pierre Deniker elaboraron, a partir de sus recientes experiencias, una nueva clasificación de psicotrópicos, basada en el tipo de acción sobre el Sistema Nervioso Central, que fue validada en el Congreso Mundial de Psiquiatría de 1961 y publicada ese mismo año en su famosa obra *Méthodes chimiotherapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*.

Psicodislépticos o sedativos psíquicos:

- Hipnóticos o noolépticos (cloral y barbitúricos);
- Neurolépticos o timolépticos (fenotiacinas, reserpina, butirofenonas).
- Tranquilizantes (meprobamato, azaciclona).

Psicoanalépticos o estimulantes psíquicos:

- Estimulantes de la vigilancia o nooanalépticos (anfetaminas).
- Estimulantes del humor o timoanalépticos (isoniazida, iproniazida, imipramina).
- Otros estimulantes (ácido fosfórico, vitamina C, etc.).

Psicodislépticos o perturbadores psíquicos:

- Alucinógenos o despersonalizantes (mescalina, lisergamida o LSD 25, psilocibina).

El descubrimiento de los neurolépticos fertilizó otras

vías de investigación que dieron como resultado la aparición de otros tipos de drogas destinadas a otras patologías psiquiátricas: a principios de los '50 fue introducida la iproniazida que inauguró el grupo de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y, en 1957, se produjo la entrada en el mercado de la imipramina, descubierta por Roland Khun, a la que seguirán otros antidepresivos. En esos años arribaron al uso clínico los ansiolíticos, cuyo primer exponente fue el meprobamato descrito Berger en 1954, seguido por el clordiacepóxido investigado por Leo Sternbach en 1955, primer exponente de la serie que se difundiría en la cultura bajo la figura emblemática del diacepam desarrollado también por Sternbach.

La terapéutica psiquiátrica se volvió entonces, más compleja. La formulación de indicaciones combinadas y ciertos efectos transnosográficos de las flamantes drogas cuestionaron los criterios diagnósticos en uso y modificaron la evolución y el pronóstico de las afecciones de muchos pacientes. También se abrieron interrogantes sobre las consecuencias a largo plazo de los efectos secundarios de este **nuevo arsenal terapéutico que recibió, justificadamente, la denominación de psicofarmacología**, y que había obtenido su bautismo oficial en ocasión del “Coloquio internacional sobre la clorpromazina y los medicamentos neurolépticos en la terapéutica psiquiátrica”, convocado por Delay y Deniker en el hospital Sainte Anne de Paris en octubre de 1955.

Los nuevos recursos terapéuticos se aplicaron inmediatamente al tratamiento de la esquizofrenia. A los efectos sobre evolución y el pronóstico de los pacientes, se sumaron las consecuencias sobre la vida en las instituciones asilares de la época. Los viejos hospicios, reservorios de personas deterioradas incurables, cambiaron. Su paisaje interior se modificó radicalmente, la agitación, los gritos y las escenas de violencia, así como el repliegue autista fueron sustituidos por una interacción consciente entre los pacientes y los equipos terapéuticos. Los miembros



Entrada principal del hospital Sainte Anne de Paris

de estos últimos se sentían esperanzados en la aparición de nuevos recursos y ese optimismo terapéutico impulsó múltiples experiencias en el sentido de la resocialización intramuros y, posteriormente, la salida a la comunidad de muchos pacientes.

Es interesante recordar un pasaje del texto testimonial del doctor Jean Thuillier, quien trabajó con Delay y Deniker en el Servicio Sainte Anne: *“Me acuerdo de haber visto a los primeros pacientes tratados con inyecciones de clorpromazina [...] Deniker fue el primero en captar la importancia de la sedación obtenida por la clorpromazina. Analizó el comportamiento del enfermo agitado, chillón y gesticulador; que poco tiempo después de la inyección se calmaba y se quedaba tranquilo en su cama. No era el sueño invencible provocado por el hipnótico, o incluso la prometazina, sino una disminución de la vigilancia, que no impedía al paciente responder a las preguntas.*

Más asombroso aún: la calma psíquica producida por el medicamento, se acompañaba de una sedación psíquica; las injurias, los sarcasmos, las palabras delirantes y absurdas disminuían de intensidad y, poco a poco, cedían.

Curiosamente, la vuelta a la calma se acompañaba de una disminución de la confusión mental y de un restablecimiento normal del curso del pensamiento. Los enfermos delirantes admitidos hacia poco tiempo en el Servicio, que eran incapaces de precisar no solamente el día, el mes o el año incluso de su hospitalización, sino también el lugar en que se encontraban, y las circunstancias que habían motivado su llegada al hospital, encontraban de nuevo una orientación, se acordaban del principio de su enfermedad y empezaban a discutir sus casos.

Toda esto ocurría en calma y serenidad. Los chalecos de cáñamo eran guardados de nuevo en los armarios, las bañeras de hidroterapia solo servían para abluciones de limpieza; en los pasillos del Servicio de Deniker ya no se cruzaban los enfermos paseándose con su chaleco de fuerza abierto con las ataduras desatadas para ir a los lavabos, sino pacientes vestidos con el uniforme de tela de paño basto azul de los manicomios deambulando decentemente y en silencio hasta la sala de reposo. El furor y la violencia habían dejado paso a la calma y la señal más evidente de este extraordinario resultado terapéutico podía apreciarse incluso desde el exterior del edificio de la clínica de hombres: se había hecho el silencio.

No me acuerdo quién dijo que los resultados obtenidos con la clorpromazina podían medirse en los hospitales psiquiátricos en decibelios (unidades de potencia sonora) registrados antes y después de la introducción de esta terapéutica.

De hecho el Servicio de Deniker era un islote de silencio en Sainte Anne, donde a menudo las vociferaciones de los alienados incomodaban a los habitantes de las calles próximas” [...] “Por primera vez un medicamento curaba los trastornos mentales mayores, sin recurrir al sueño, a la hidroterapia y a los choques eléctricos o insulínicos”.

Es necesario señalar que el proceso de desinstitucionalización que recorrió las prácticas psiquiátricas en las décadas posteriores resultó de la combinación de los aportes de la psiquiatría institucional, las técnicas psicoterapéuticas individuales, familiares y grupales basadas en las psicopatologías dinámicas y la sociopsiquiatría, pero, sin duda, no podría haberse concretado sin la concurrencia indispensable de la medicación psicofarmacológica, que permitió una modificación en las manifestaciones sintomáticas como para poner al alcance de las relaciones interpersonales a esos individuos enclaustrados en el universo privado, doloroso y extraño de su locura.

Sin embargo, en el terreno específico de la psicofarmacología clínica las virtudes terapéuticas de las nuevas drogas se vieron opacadas por la verificación de los efectos secundarios indeseables que, en algunas ocasiones, tenían consecuencias graves para los pacientes. Además de ocasionar rechazo para su toma por muchos de ellos que sentían los efectos adversos como una amenaza para su integridad física y psíquica.

Es necesario señalar que el proceso de desinstitucionalización que recorrió las prácticas psiquiátricas en las décadas posteriores resultó de la combinación de los aportes de la psiquiatría institucional, las técnicas psicoterapéuticas individuales, familiares y grupales basadas en las psicopatologías dinámicas y la sociopsiquiatría, pero, sin duda, no podría haberse concretado sin la concurrencia indispensable de la medicación psicofarmacológica, que permitió una modificación en las manifestaciones sintomáticas como para poner al alcance de las relaciones interpersonales a esos individuos enclaustrados en el universo privado, doloroso y extraño de su locura.

De entre ellos se destacaron, tempranamente, los fenómenos neurovegetativos y, particularmente, los neurológicos, identificados con las características de un síndrome parkinsoniforme, distonías agudas o acatisia, y la eventual aparición de un cuadro de extrema gravedad con catatonía, fiebre, temblores variables, etc.: el *síndrome* neuroléptico maligno. A estos problemas se agregaron, con la prolongación de los tratamientos a lo largo de años la aparición de fenómenos ligados a la continuidad o a los intentos de discontinuación de los neurolépticos tales como las disquinesias tardías y otros movimientos anormales que podían llegar a ser sumamente incapacitantes para los afectados por ellos. La respuesta a estos problemas se orientó en tres grandes direcciones:

1. la revisión de las dosis utilizadas, la duración de los tratamientos y las técnicas de discontinuación de las drogas;
2. la introducción de medicamentos correctores de los efectos secundarios de los neurolépticos y
3. una investigación constante en búsqueda de nuevas moléculas desprovistas, en la medida de lo posible, de efectos indeseables.

Fue así como el camino se fue abonando con nuevos descubrimientos que vinieron a completar los recursos terapéuticos de la psicofarmacología contemporánea.

Referencias bibliográficas

Ayd, F., (Edit). (1980). *Haloperidol update: 1958-1980*. Ayd Medical Communications.

Ayd F. (1989). *30 years. Janssen Research in Psychiatry*. Ayd Medical Communications.

Ban, T. A., Healy, D., Shorter, E. (2004). *Reflections on twentieth-century psychopharmacology*. Animula Publishing House.

Bumke, O. (1946). *Nuevo tratado de enfermedades mentales*. F. Seix.

Caire, M. (2019). *Soigner les fous. Histoire des traitements médicaux en psychiatrie*. Nouveau monde.

Davies D. L., Shepherd M. (1955). Reserpine in the treatment of anxious and depressed patients. *Lancet*, 117-121.

Delay, J. (1956). *Colloque international sur la Chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique*. Doin.

Delay, J., Deniker, P. (1961). *Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie. Les nouveaux médicaments psychotropes*. Masson.

Healy D. (1998). *The pharmacologists II*. Arnold.

Lain Entralgo, P. (1972). *Historia general de la medicina*. Salvat.

López-Muñoz, F., Álamo González, C. (2006). *Historia de la Psicofarmacología*, Vol. I y II. Panamericana.

Postel, J., Claude Quételet, C. (2012). *Nouvelle histoire de la psychiatrie*. Dunod.

Shorter, E. (2005). *A historical dictionary of psychiatry*. Oxford University Press.

Shorter, E., Healy, D. (2007). *Shock therapy: a history of electroconvulsive treatment in mental illness*. Rutgers University Press.

Thuiller, J. (1981). *Les dix ans qui on change la folie*. Opera mundi.

Tsay, C. J. (2013). Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 86(2): 245-54.



Línea
Neurociencias

PRESENTAMOS NUESTRA
COMPLETA LÍNEA DE

ANTIPSIKÓTICOS

Quetiazic[®]

Quetiapina 25 - 100 - 200 - 300 mg

Quetiapina

25 mg x 30 y 60 comp. ran.
100 mg x 30 y 60 comp. ran.
200 mg x 30 y 60 comp. ran.
300 mg x 30 comp. ran.



Quetiazic[®] XR

Quetiapina 50 - 200 - 300 - 400 mg

Liberación Prolongada

Quetiapina

50 - 200 - 300 - 400 mg
x 30 comp. recubiertos
de acción prolongada.



ARIZIC[®]

Aripiprazol

Aripiprazol

5 - 10 - 15 - 20 mg
x 30 comp. recubiertos.



LURAZIC[®]

Lurasidona 20/40/60/80 mg

Lurasidona

20 - 40 - 60 - 80 mg
x 30 comp. recubiertos.



DOZIC[®]

Risperidona 0,5 - 1 - 2 - 3 mg

Risperidona

0,5 mg x 20 comp. ran.
1 - 2 - 3 mg x 20 y 60 comp. ran.



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

W W W . R A F F O . C O M . A R

Equivalencias entre sistemas de liberación de Metilfenidato

LIBERACIÓN 4 HORAS IR (2 o 3 tomas)	LIBERACIÓN 8 HORAS LA/SR	LIBERACIÓN 12 HORAS CONSIV
5 mg/toma	10 mg	18 mg
7,5 mg/toma	-	27 mg ÚNICA EN EL MERCADO
10 mg/toma	20 mg	36 mg
15 mg/toma	30 mg	54 mg
20 mg/toma	40 mg	Metilfenidato 72 mg 18 mg + 54 mg

